

**С. А. Блинкин,**  
заслуженный деятель науки

# **В МИРЕ НЕЗРИМОГО**

ИЗДАТЕЛЬСТВО «ЗНАНИЕ»  
Москва 1976

Б 69

**Блинкин С.А.**

**В мире незримого. М., «Знание», 1976.**  
112 с. (Нар. ун-т. Естественнаучный фак.).

Каковы современные представления о микроорганизмах и их свойствах? Какую роль играют вирусы в природе и жизни человека? Как они воздействуют на организм человека и животных? На эти и другие вопросы читатель найдет ответ в книге, рассказывающей об открытии незримого и вместе с тем огромного мира вирусов. Раскрытие тайн этих невидимых живых существ имеет огромное теоретическое и практическое значение.

Книга рассчитана на широкий круг читателей, интересующихся современными проблемами и достижениями естествознания.

Б  $\frac{21007-019}{073 (02)-76}$  117-76

57А

...Полагаю, что его имя в науке о вирусах следует рассматривать почти в том же свете, как имена Пастера и Коха в бактериологии. Имеются значительные основания считать Ивановского отцом новой науки — вирусологии...

У. Стэнли

## ПРЕДИСЛОВИЕ

Стремительное развитие естествознания необычайно расширило представления человека об окружающем его мире. Однако много еще тайн хранит мир невидимых живых существ — микроорганизмов, познать который бесконечно трудно и столь же важно для человечества.

Достижения современной вирусологии огромны. Ученые все более глубоко и успешно познают тончайшую структуру, биохимический состав и физиологические свойства этих ультрамикроскопических живых существ, их роль в природе, жизни человека, животных, растений. Онковирусология упорно и успешно изучает роль вирусов в возникновении опухолей (рака), стремясь решить эту проблему века.

В Отчетном докладе на XXV съезде партии Л. И. Брежнев говорил о необходимости «...усилить исследования в области молекулярной биологии, физиолого-биохимических основ жизнедеятельности человеческого организма с целью ускорения решения важнейших медико-биологических проблем борьбы с сердечно-сосудистыми, онкологическими, вирусными и профессиональными заболеваниями...»

Ряду страниц истории достижений микробиологии и вирусологии, свершениям, ставшим достоянием практики, гипотезам, ждущим своего окончательного разрешения, посвящена настоящая книга.

# У ПОРОГА НЕЗРИМОГО МИРА



*Коль много микроскопом  
тайности открыл.*

*М. В. Ломоносов*

**В**еликий русский ученый М. В. Ломоносов высоко оценил значение микроскопа в развитии науки после величайшего открытия в конце XVII столетия, сделанного голландским натуралистом А. Левенгуком. Конечно, систему увеличительных линз, собственноручно сконструированных А. Левенгуком, еще трудно было назвать микроскопом (линзы давали увеличение всего лишь в 100—200 раз), но с его помощью впервые в истории человечества удалось увидеть микробы.

С развитием науки и техники, и в частности оптики, были созданы более совершенные микроскопы, дававшие увеличение до 2000 раз. В XX в. создан электронный микроскоп. Это чудо XX столетия позволяет увеличивать бактерии и вирусы в 100 тыс. раз и более, изучать форму и тончайшее строение живых организмов величиной в тысячную долю макового зернышка.

**Новая эра в естествознании.** Открытие А. Левенгуком невидимого мира живых существ ошеломило ученых XVII столетия. Перед изумленным человечеством возникли новые представления о природе и окружающем человеке мире. Научная объективность требует отметить, что до Левенгука микробы видел А. Кирхер, изучавший кровь больных людей.

Заслуга А. Левенгука состояла в том, что, увидев микробы, он точно описал их форму и зарисовал. Это было подлинным началом новой науки — микрографии — описательной микробиологии, отцом которой он и был.

назван. Левенгук был натуралист-самоучка. Не имея специального образования, он, естественно, не мог знать о тех идеях, которые занимали умы врачей, например, о причинах заразных болезней. Он, несомненно, знал о народных бедствиях: об оспе и чуме, уносивших миллионы человеческих жизней, но мысль не была связана с поисками микробов — возбудителей этих болезней. Исследователь направил свое внимание просто на изучение окружающего мира. Что может быть более простым и доступным? Он начал рассматривать с помощью своего микроскопа каплю болотной воды и замер от удивления. В ней он впервые нашел невидимые глазом живые существа. Они двигались и имели различную форму. Левенгук стал рассматривать все, что попадалось ему под руку: настой из сена, слюну, смывы с кожи рук, каплю гноя из раны, кусочки гниющего мяса и т. п. И везде он находил этих живых «зверюшек». Левенгук тщательно все зарисовывал, впервые показав их форму и величину, описал свойства и места обитания. Интересно, что мерилom для сравнения размеров микробов он брал песчинки.

Кто же он — первый микробиолог, а вернее микрограф (описывающий микробов), показавший мир невидимых и неведомых до него живых существ?

А. Левенгук родился в 1632 г. в городе Дельфте, в Голландии. Не закончив школы, он работал продавцом в мануфактурном магазине. Был он бухгалтером и кассиром в книжном магазине, привратником и торговцем полотном в Амстердаме. Но, видимо, особая страсть этого человека к оптике привела его к замечательным наблюдениям и поразительным открытиям.

В свободное от работы время Левенгук изучал на грабильных фабриках Амстердама искусство шлифовки стекол и изготовление увеличительных линз. Составляя системы линз, он сконструировал примитивный микроскоп, который давал четкие и ясные изображения и большое увеличение. Сначала любознательность, а потом серьезные раздумья заставили Левенгука глубже заинтересоваться диковинным миром, видимым сквозь линзы. Не сознавая еще значения микробов, ученый понял новизну своих открытий. В Британское научное общество он стал посылать письма. Это были своеобразные научные работы, в которых на протяжении многих лет Левенгук описывал все виденное им под микроскопом. Воз-

никло первое научное описание микробов. Уже в возрасте 63 лет Левенгук оформил свои многочисленные наблюдения и издал книгу под названием «Тайны природы, открытые Антонием Левенгуком». И действительно, человечество обязано Левенгуку не только тем, что он открыл завесу над «тайнами природы», но и тем, что мысли и внимание ученых были прикованы отныне к новому миру живых существ, изучение которых стало заманчивой и интересной перспективой для науки. Это были истоки современной науки о микробах — микробиологии.

Шли годы, десятилетия, много нового открыли ученые. Чем больше накапливалось сведений о микроорганизмах, тем труднее было в них разобраться. Назрела необходимость в классификации этого огромного невидимого мира. Шведский ученый К. Линней в XVIII в. предлагал объединить их в группу под названием «хаос». Даже этот выдающийся естествоиспытатель, автор известной книги «Система природы», в которой он впервые систематизировал и классифицировал растительный мир, не понимал задачу изучения мира микроорганизмов. К. Линней, в частности, писал: «Грешно даже изучать их, так как творец, создавая невидимых, очевидно имел в виду сохранить этот мир в тайне от человеческого познания».

Однако попытки разобраться в мире невидимых упорно продолжали ученые разных стран. Так, к концу XVIII столетия датский ученый О. Мюллер сумел разделить микробы по общим признакам на две основные группы. Русский исследователь А. Л. Ловецкий в начале XIX в. уже более детально дифференцировал микробы на три группы, среди которых мы узнаем шаровидные формы — кокки, палочковидные — бациллы и вибрионы. Немецкий ученый Х. Эренберг в 1838 г. в своей классификации твердо установил такие группировки микробов, как бактерии, спираиллы, спирохеты.

Большой вклад в микробиологию внес русский ученый Л. С. Ценковский. В 1855 г. он отнес микроорганизмы к синезеленым водорослям и этим определил положение основных форм бактерий в мире живых существ. Ф. Кон и К. Негели окончательно выделили бактерии, открытые к концу первой половины XIX столетия, в группу (класс) шизомикетов, т. е. микроскопических грибов-дрожжей. Этим ознаменовался описательный период в развитии микробиологии.

От «микрографии» к «микробии». Поражает точность наблюдательности, с какой Левенгук изучал, описывал и зарисовывал форму тех микробов, которые сейчас называют бактерии, бациллы, кокки, стрептококки. Это были первые страницы будущей науки — микробиологии, но до ее создания было еще далеко. Слишком много тайн скрывала природа. Величайшие открытия в области микробиологии, и в частности медицинской микробиологии и иммунологии<sup>1</sup>, сделаны Л. Пастером, одним из основателей которых он по праву является. В истории имя Л. Пастера увековечено в различных отраслях науки и практики. Широко известны: Пастера эффект; Пастера — Мейергофа реакция, «печь Пастера», пастеризация, группа микробов Пастерелля, пастереллез, пастеровские прививки, пастеровские станции, пастеровский институт.

После открытия Левенгука описывалось множество новых микробов, но чем больше их накапливалось, тем труднее было в них разобраться. Ученые, описывая<sup>2</sup> новых микробов, не могли понять ни роли их в природе, ни значения для человека. Так было до Пастера. С появлением работ Пастера начинается новый этап в развитии микробиологии. Его работы дали возможность всесторонне изучать жизнедеятельность микробов, т. е. их физиологию. Поэтому новый этап развития микробиологии получил название физиологического. Это направление оказалось необычайно плодотворным для развития микробиологии. Новые сведения давали ответы на различные вопросы практики.

Девизами Луи Пастера на протяжении всей его научной деятельности были: поиски нового, наука — для жизни, практики. Ученый говорил: «Не существует такой категории наук, которые можно было бы назвать прикладными. Существует наука и ее применение к жизни, связанные между собой, как плод с тем деревом, на котором он созрел». И нет ничего удивительного в том, что, когда к нему пришли мастера, занимавшиеся виноделием и пивоварением, и попросили помощи, Пастер сочувственно отнесся к их просьбам. Французские вина славились своими замечательными марками далеко за

---

<sup>1</sup> Иммунология — учение об иммунитете, т. е. невосприимчивости к инфекционным болезням.

<sup>2</sup> Этот период развития микробиологии поэтому и получил название описательного.



пределами страны. Но лучшие вина иногда почему-то превращались в уксус, а пиво так горчило, что пить его было нельзя. В чем причина порчи пива и вина? Химический это процесс или биологический? Против химической причины противоречили факты. Пивовары и виноделы — опытные мастера своего дела, им хорошо известна технология производства. В чем же дело?

В Пастере прежде всего заговорил ученый-экспериментатор. Посетив ряд районов, он тщательно изучил причины порчи пива и вина. Ученый обратил внимание на поверхность скисшего вина. Почему-то на нем образуется пленка, и чем больше времени проходит, тем более плотной она становится. Одновременно увеличивается и содержание кислоты. Не взаимосвязано ли скисание с образованием пленки и что она собою представляет? Поместив кусочек пленки под микроскоп, ученый увидел микробов своеобразной формы. Пастер находил их во всех чанах, где происходило скисание вина. Но действительно ли они являются виновниками тех бед, от которых страдает виноделие? Надо поставить эксперимент. В безукоризненно прозрачное вино высокого качества он вносит кусочек пленки. Для контроля часть вина он сохранил в хорошо закрытой стерильной колбе, куда никакие микробы извне попасть не могли. Результат превзошел все ожидания: в опытной колбе вино скисло, образовался уксус, в контрольной вино прекрасно сохранилось.

Итак, причиной скисания вина оказались микробы. Этих живых существ он находил при различных процессах в пиве и вине. Теперь по одному виду микробов Пастер мог определить характер порчи пива и вина. Микробы (дрожжи) вызывали брожение углеводов и расщепляли их до кислоты.

На протяжении нескольких лет Пастер открыл основные типы брожения — уксуснокислое, спиртовое, молочнокислое и маслянокислое. Это было первое подлинно научное объяснение причины брожения. Эти открытия были дополнены исследованиями других ученых. Они доказали, что брожение вызывается особыми веществами, так называемыми ферментами, которые вырабатываются в микробной клетке.

Ферменты — это специфические белковые вещества, способствующие различным превращениям белков, жиров и углеводов — расщеплению или построению их.

Ферменты — биологические катализаторы, ускоряющие химические реакции.

Таким образом, сущностью процесса брожения является расщепление различных веществ, в частности углеводов, микробными ферментами. В зависимости от исходного продукта (сахара) и свойств микробов в результате брожения получают те или иные вещества (спирты, кислоты и т. д.).

Многочисленные и самые разнообразные отрасли промышленности в настоящее время пользуются результатами блестящих научных открытий Пастера и продолжателей его дела.

Итак, брожение вызывается микробами. Это было ново, и не все ученые были с этим согласны. Так, например, известный немецкий ученый Ю. Либих утверждал, что брожение является чисто химическим процессом и микробы к этому не имеют никакого отношения. Он считал, что распадающиеся белковые частички приходят в колебательное состояние, которое передается сахару, в результате чего частички сахара (молекулы) расщепляются, превращаясь в спирт и углекислоту. Пастер возражал против этой точки зрения. Он доказывал, что если внести в вино плеику, состоящую из живых микробов, а затем вино прогреть, с тем чтобы убить микробов, то брожения не произойдет. И действительно, брожение не наступало. Почему же не происходит тот химический процесс, о котором говорил Либих? Да потому, что виновники брожения — микробы убиты нагреванием, и это оказалось истиной.

Доказывая микробную природу брожения, Пастер делает новое важное для практики открытие. Ученый не только опроверг все возражения и доводы своих противников, но указал метод борьбы с этими «болезнями» пива и вина, который широко применяется в настоящее время и известен под названием «пастеризация». Теперь пастеризуют также фруктовые соки, молоко и другие пищевые продукты. Сущность этого метода заключается в нагревании продукта до 65—80°C. При такой температуре многие микробы, находящиеся в пищевых продуктах, гибнут, но питательные свойства продуктов не теряются. Благодаря этому продукты некоторое время не подвергаются порче, особенно на холоде.

Открыв микробную природу процессов брожения, Пастер делает новое открытие, доказав роль микробов

в гниении. Оказалось, что среди микробов существует большое количество так называемых гнилостных. Бесчисленное множество их находится в земле, воде, воздухе, в организме человека, млекопитающих животных, птиц, насекомых и т. д. Чем же они замечательны и какова их роль?

Под влиянием гнилостных микробов происходят процессы глубокого расщепления сложных белковых веществ вплоть до образования простейших минеральных соединений, например аммонийных солей и других веществ, необходимых для жизни растений. Гнилостные процессы в почве превращают различные растения и отбросы животных в перегной, нужный для удобрения. Медицина широко использует при различных заболеваниях лечебные грязи, в образовании которых большую роль играют гнилостные бактерии.

Роль микробов в гнилостных процессах доказал Пастер. В своих исследованиях о гниении он писал: «Если бы микроскопические существа исчезли с поверхности земли, то она быстро загромодилась бы мертвыми органическими отбросами и всякого рода трупами животных и остатками растений... Без их участия жизнь вскоре прекратилась, так как работа смерти осталась бы незавершенной».

Слава Пастера гремела по всей Франции. Именно это и привело к нему представителей шелководческих районов Франции. От какой-то таинственной причины болели и гибли шелкоочные черви. Надо сказать, что шелководческое дело также было основой экономики ряда провинций Франции. Ученый стал искать микробы, вызывающие болезнь шелкоочных червей, и нашел: Было сделано открытие огромного научного значения. Снова найдены микробы, но уже возбудители подлинных болезней живых существ.

Биограф Пастера Валери-Радо так характеризует отношение великого ученого к запросам практики: «Как всегда, самым крупным научным проблемам он старался найти практическое применение».

Изучая маслянокислое брожение, Пастер делает важное открытие общебиологического значения — явление анаэробноза. До Пастера незыблемым законом являлось положение, высказанное Лавуазье: жизнь без кислорода воздуха невозможна. Но вот Пастер открывает микробы, возбудители маслянокислого брожения, и они, оказыва-

ются, могут жить без кислорода. Теперь уже все микробы по типу дыхания разделили на две группы: аэробную и анаэробную. Аэробы — это микроорганизмы, способные жить и развиваться лишь в присутствии кислорода воздуха. Анаэробы живут в бескислородной среде. Больше того, кислород для них вреден. А микробы уксуснокислого брожения, которые Пастер открыл в пленке на поверхности вина, типичные аэробы, жадно стремящиеся к кислороду воздуха.

Все эти исследования Пастера имели исключительно важное значение и для медицины. Попутно скажем, что один из возбудителей газовой гангрены — тяжелой раневой инфекции (вибрио септик), открытый Пастером и Жубером, оказался анаэробным микробом.

Создавалась новая наука, которую Пастер назвал «микробия», ныне — микробиология, задачей которой, по мысли великого ученого, являлось широкое изучение микробов и их роли в природе и жизни человека.

**Микробы вызывают заразные болезни человека и животных.** Еще в глубокой древности ученые стремились выяснить причины массовых болезней, пытались объяснить их. Великий врач древности Гиппократ считал, что разные болезни вызываются миазмами — ядовитыми испарениями, попадающими с воздухом в организм человека. Римский поэт и ученый Варрон в I в. до н. э. также писал: «В болотистых местах часто зарождаются чрезвычайно мелкие организмы, настолько мелкие, что они совсем не могут быть видимы нами, они обитают в воздухе и проникают в тело человека через рот и нос при дыхании; их присутствие в нашем теле является причиной различных болезней». Древнегреческий ученый Фукидид в V в. до н. э. высказывал предположение о «живом контагии», вызывавшем поваральные болезни. Эта мысль удивительным образом перекликается с достижениями науки XIX в., когда были открыты микроорганизмы — возбудители многих заразных болезней.

Задолго до открытия микробов профессор Падуанского университета Д. Фракастори в 1546 г. публикует свои знаменитые книги «О заразах, заразительных болезнях и лечении их», в которых умозрительно высказывает взгляды о причинах заразных болезней и тех свойствах, которыми должны обладать возбудители. По его мнению, они как живые существа должны размножаться.

Австрийский врач М. Пленциц в XVIII в., изучая живых «зверюшек» анималькуля, высказал убеждение в том, что заразные болезни вызываются особыми микробами. Выдающийся русский ученый Д. С. Самойлович в 1782 г. искал эти микробы с помощью микроскопа у больных чумой.

Французский врач Амо в начале XIX столетия уже ясно представлял себе различие между заразными и незаразными болезнями. Ученый тщательно изучал особенности возникновения и течения заразных болезней. Он убеждается в том, что от момента контакта с больным (заражения) проходит какой-то период времени, пока возникает новое заболевание. Это так называемый скрытый (инкубационный) период. Без него не может возникнуть никакое заразное заболевание. Инкубационный период может продолжаться от нескольких часов до нескольких недель. Сейчас мы знаем, что инкубационный период может длиться несколько месяцев, например при бешенстве, но то, что Амо поведал миру, было новым и важным вкладом в медицинскую науку. Ученый предполагал (и это в будущем оправдалось), что во время скрытого периода происходит продвижение микробов-возбудителей по организму, проникновение их в органы и ткани, размножение до таких количеств, которые достаточны, чтобы вызвать заразное заболевание.

Амо интересовался путями проникновения «заразного начала» и установил, что они могут быть различными: через рот, дыхательные пути, кожу. Исходя из этого, он рекомендовал способы предохранения. Это были уже вполне обоснованные методы профилактики, не утратившие своего значения до наших дней. В частности, Амо писал: «Прежде всего необходимо воспрепятствовать доступу заразы, пытаясь достигнуть этого всеми способами, на которые указывает разум и наука. Если зараза уже проникла в тело, нужно изучить ее свойство и узнать, отличается ли она стойкостью. Следует возможно скорее уничтожить ее в тех местах, откуда она распространилась. Врач всегда должен помнить, что зараза обладает жизнью и как все живое может быть убита». Не следует забывать, что эти слова были написаны в 1836 г. Когда же Амо попытался обнаружить живых возбудителей кори, его постигла неудача. Лишь в XX в., когда был изобретен электронный микроскоп, стало возможным увидеть эти микробы, отнесенные к классу фильтрующихся

вирусов. Конечно, если бы Амо изучал не вирусные болезни, он, пользуясь микроскопами того времени, увидел бы микробы-возбудители, открытие которых положило начало бактериологической эры в медицине.

**Охотники за микробами.** Познакомимся с жизнью и творчеством одного из создателей современной микробиологии Р. Коха. Его имя стоит в одном ряду с первооткрывателями в микробиологии и иммунологии — Пастером и Мечниковым. Своими открытиями они спасли миллионы человеческих жизней, дали средства для борьбы с инфекционными болезнями.

В воспоминаниях о Р. Кохе И. И. Мечников писал: «Имя Коха, разумеется, известно всем и каждому. Но отдают ли себе отчет матери, видя своих детей в безопасности от дифтерита, и знают ли люди, уверенные в том, что они легко могут предохранить себя от холеры и от целого ряда других инфекционных болезней, сколь многим они в этом обязаны Коху?»

Чтобы оценить значение открытий Коха для науки и человечества, приведем краткий перечень его исследований и достижений.

В 1876 г. Кох впервые выделил чистую культуру бацилл сибирской язвы. Открыл споры сибиреязвенных бацилл. Доказал эпидемиологическое значение спор в распространении сибирской язвы.

В 1877 г. ученый разработал метод культивирования микробов на плотных питательных средах. Ввел в бактериологическую практику анилиновые красители для окраски микробов.

В 1878 г. он опубликовал работу о раневых инфекциях, ставшую классической. Сформулировал «триаду Коха».

В 1882 г. Кох открывает возбудителя туберкулеза, в 1883 г. — возбудителя холеры. В 1890 г. открыл туберкулин. В следующем году описал повышенную реакцию к туберкулезным бактериям у человека и животных, зараженных туберкулезом (реакции Коха).

Ученики Коха, работая созданными им методами и под его руководством, открыли возбудителей дифтерии, брюшного тифа и других инфекционных болезней. Об этом подробнее будет рассказано дальше.

Вспомним снова о Левенгуке. Рассматривал ли он каплю болотной воды, слизь из зева человека, либо гной, везде его поражало не только количество видимых им

микробов, но и разнообразие форм. Найти, увидеть, зарисовать и сообщить о своих находках, никаких других задач первооткрыватель микробов перед собой не ставил. Но годы шли, наука развивалась, накопилось огромное количество фактов. Надо было разобраться в многообразии мира микроорганизмов и, что было особенно важным, изучить каждый вид микроба в отдельности, т. е. в чистой культуре. Без этого невозможно изучить их свойства и значение.

Пастер поступил очень просто, решив эту задачу методом разведения микробной эмульсии. Методика разведения давала некоторый эффект, но радикального решения проблемы не принесла. Проблему чистых культур микробов успешно решил Р. Кох. Это было большим событием в микробиологии, сделавшим поистине переворот в методике и технике микробиологических исследований.

Представьте себе гладкую поверхность плотного студня, который сейчас готовят с помощью агар-агара<sup>1</sup>. И вот Кох предложил использовать плотные искусственные питательные среды, на которых возможно было засеивать воду, почву, выделения больных, — все то, что содержит множество различных микробов. При посеве отдельные клетки, оставаясь на поверхности плотных сред, размножались, образуя так называемые колонии. В них уже содержались многие тысячи микробов, выросших из одной клетки. Дальше уже без особого труда можно получать в неограниченном количестве чистые культуры микробов.

Методика Коха обеспечила плодотворные поиски возбудителей инфекционных болезней человека и животных. Успеху изучения микробов способствовало также введение Кохом в бактериологическую практику метода окраски микробов анилиновыми красками. Это было выдающимся событием в микробиологии. Кох усовершенствовал микроскопию микробов, используя иммерсионную систему и конденсор Аббе в микроскопах, а благодаря этому увеличил разрешающую их способность и пределы видимости.

---

<sup>1</sup> Агар-агар (по-малайски — желе) — растительный студень, полученный из морских водорослей. По химическому составу — углевод. Будучи прибавленным к искусственной питательной среде — мясopептoннoму бульoну, при нагревании расплавляется, а при охлаждении застывает, превращая жидкую среду в плотную.

Остановимся несколько подробнее на этих методах, которые получили всеобщее признание во всем мире.

Окраска микробов явилась поистине их вторым рождением. Лишь с помощью растворов различных красок можно увидеть четкие контуры клетки и различить их структурные особенности. С помощью специальных методов окраски удалось обнаружить споры и вегетативную форму микробов<sup>1</sup>, а также капсулы, а у простейших — ядро и цитоплазму. В зависимости от химического состава и физико-химических свойств микробы окрашиваются в различные цвета. Все это позволило детально изучить особенности различных болезнетворных микробов и использовать для лабораторной диагностики ряда инфекционных болезней.

Остановимся на отдельных примерах, которые позволяют оценить значение метода окраски микробов. В неокрашенном состоянии микробы можно увидеть так, как это удалось Левенгуку. В капле жидкости он видел палочковидные или изогнутые клетки, которые как тени выделялись на фоне бесцветной жидкости. Лучше были видны подвижные микробы. Даже сейчас широко применяется метод висячей капли, с помощью которого можно различать в живом неокрашенном состоянии подвижные и неподвижные микробы, особенно для дифференцирования сходных по форме и окраске микробов. К примеру, брюшнотифозные и дизентерийные бактерии имеют одинаковую форму, размеры и одинаково окрашиваются в красный цвет по методу Грама. Наряду с этим брюшнотифозные бактерии имеют органы движения — жгутики (они подвижные), у дизентерийных жгутиков нет (они неподвижные). В совокупности с рядом других признаков подвижность имеет определенное дифференциальное значение.

Особенно большое дифференциальное значение имеет метод окраски, позволяющий окрашивать микробы в раз-

---

<sup>1</sup> Спора — это такое состояние микробной клетки, в которой в максимальной степени приостановлены процессы жизнедеятельности. Споры не размножаются и служат лишь способом сохранения вида в неблагоприятных для жизни микробов условиях. Но стоит споры перенести в благоприятные для жизни условия, как они начинают прорастать и образуются так называемые вегетативные формы, способные к активному осуществлению всех жизненных функций — питания, дыхания, размножения, выработки ферментов, ядов и т. д.



ные цвета в зависимости от физико-химических свойств или строения.

Приведем несколько примеров. С помощью метода Грама одни микробы окрашиваются в красный цвет, а другие — в сине-фиолетовый. Первые получили название грамотрицательных, а вторые — грамположительных. Следовательно, по методу Грама можно микробы разделить на две основные группы. Если в препарате будет смесь различных микробов, то по методу Грама одни микробы окрасятся в красный цвет, а другие — в синий.

Рассмотрим другие методы. Используя, например, метод Ожешко, можно выявить спору и тело микробной клетки. Спора будет окрашена в ярко-красный цвет, а тело клетки (вегетативная форма) — в синий. Так различают споровые и неспоровые микроорганизмы.

**Окраска** сложным методом Романовского — Гимза позволяет видеть структуру микробов из класса простейших, имеющих дифференцированное ядро и цитоплазму. К ним, в частности, относятся возбудители малярии. По методу Романовского — Гимза микробы окрашиваются сложной смесью красок, при этом ядро окрашивается в красный цвет, а цитоплазма — в синий. Если к сказанному добавить, что с помощью окраски можно видеть капсулу и различные включения клеток и жгутики, то значение метода окраски микробов станет еще более ценным особенно для практических целей. Поясним это примером. Наряду с дифтерийными бактериями, вызывающими тяжелое инфекционное заболевание — дифтерию, существуют безвредные дифтероиды. Одним из признаков, позволяющих их различать, является наличие у дифтерийных бактерий зерен волютина, так называемых зерен Бабеша — Эрнста. С помощью специального метода Нейссера тело бактерий окрашивается в желтый цвет, а зерна волютина — в синий. У дифтероидов, при отсутствии зерен волютина, тело микробов окрашено сплошь в желтый цвет. Существует еще ряд важнейших признаков для отличия дифтерийных бактерий от дифтероидов, среди которых метод окраски имеет большое значение.

Какую роль сыграла окраска микробов в сочетании с методикой их культивирования и выделением чистых культур? Открытие аэробных и анаэробных микробов потребовало создания условий для их развития. Все микроорганизмы как живые существа нуждаются

в питательных веществах. Для этого были созданы простые и сложные искусственные питательные среды: жидкие, полужидкие и плотные. Но, помимо питательных веществ, солей, витаминов и других веществ, аэробным микробам необходимо обеспечить доступ кислорода воздуха, а для анаэробных, наоборот, создать бескислородные условия. Для отдельных микробов понадобилось создание особых избирательных сред (для дифтерийных бактерий, туберкулезных палочек, коклюшных, брюшнотифозных и других микроорганизмов). Если для дифтерийных бактерий нужна свернутая сыворотка крови, то для туберкулезных — глицерин, который добавляется к питательным средам, для коклюшных бактерий — кровь, а для брюшнотифозных — желчь.

Создание методов культивирования микробов открыло необозримые просторы перед исследователями для экспериментального изучения инфекционных болезней. Стали быстро создаваться методы лабораторной диагностики, профилактики инфекций и их лечения.

Это лишь краткая иллюстрация трудностей, которые надо было преодолеть, чтобы раскрыть тайну возбудителей инфекционных болезней. Разнообразны болезни, а также поражения и места локализации микробов в организме. Тем более удивительными оказались открытия и достижения в одной из труднейших областей медицины — области инфекционных болезней. Открытия Пастера и Коха стали отправными пунктами для изучения роли микробов в возникновении заразных болезней человека, животных и растений. При таких обстоятельствах, как писал великий русский ученый И. И. Мечников, нужен был сильный толчок, чтобы из висевшего в воздухе представления об организованных заразных бродилах (т. е. микробах) выработалось строго доказанное научное убеждение в их действительном существовании.

За 70 лет (с 1849 по 1919 г.) были открыты бациллы сибирской язвы, возбудители проказы, стрептококки, дизентерийные амебы, гонококки, малярийные плазмодии, стафилококки, брюшнотифозные бактерии, пневмококки, туберкулезные бактерии, возбудители сапа, холерные вибрионы, дифтерийные бактерии, столбнячные бациллы, спирохеты возвратного тифа, менингококки, возбудители бруцеллеза, основные представители дизентерийных бактерий, возбудители газовой инфекции (различные виды), чумные бактерии, бациллы ботулизма,

возбудитель сифилиса, бактерии коклюша, риккетсии — возбудители сыпного тифа и других заболеваний — риккетсиозов, возбудители туляремии. Это далеко не полный перечень открытий болезнетворных микробов, раскрывший тайны возникновения инфекционных болезней.

Бурное развитие микробиологии побудило представителей различных отраслей естествознания и медицины пересмотреть свои взгляды и высоко оценить новую науку и ее достижения. Выдающийся отечественный клиницист С. П. Боткин писал: «Теперь я засел за литературные студии микробного мира. Микробы начинают одолевать старого человека в буквальном смысле этого слова; на старости лет приходится ставить свои мозги на новые рельсы». Великий физиолог И. П. Павлов подчеркнул, что лишь с открытием болезнетворных организмов развернулась перед экспериментаторами вся область патологической физиологии.

Несмотря на большие научные достижения, в конце второй половины XIX столетия микробиологи столкнулись с проблемами, которые они не могли разрешить. При многих безусловно инфекционных заболеваниях они не находили микробов-возбудителей. Это противоречило прочно установившимся взглядам: без микробов нет инфекционных болезней. Почему же при многих заболеваниях человека и животных, несмотря на огромные усилия ученых и самые совершенные методы исследования, микробы не обнаруживались?

Ответить на эти вопросы стало возможным лишь благодаря гениальному открытию Д. И. Ивановского. Если открытие Левенгука и дальнейшее развитие оптики позволили видеть микробы, измеряемые микронами (тысячной доли миллиметра), то открытие Д. И. Ивановского позволило узнать о существовании микробов, измеряемых миллимикронами (миллионной доли миллиметра). Он доказал роль ультрамикробов (вирусов) в болезнях листьев табака. Так же как Пастер перебро-сил мост от болезней шелковичных червей к инфекционным заболеваниям человека и животных, вызываемых микробами, видимыми под микроскопом, так и Д. И. Ивановский создал основы вирусологии, открыл пути для познания вирусных болезней человека, животных, растений.

# ВИРУСЫ В ПРИРОДЕ И ЖИЗНИ ЧЕЛОВЕКА



*...Полагаю, что его имя в науке о вирусах следует рассматривать почти в том же свете, как имена Пастера и Коха в бактериологии. Имеются значительные основания считать Ивановского отцом новой науки — вирусологии...*

У. Стэнли

В 1887 г. студент Петербургского университета Д. Ивановский по поручению своего учителя профессора А. С. Фаминцына начал изучать на юге России болезни табачных растений. Выбор исполнителя этой научной работы был не случаен. Поступив на естественно-историческое отделение физико-математического факультета, Ивановский увлекся ботаникой, которую преподавали крупные ученые А. Н. Бекетов и А. С. Фаминцын. Любовь к естествознанию прививали молодежи такие корифеи науки, как И. М. Сеченов, Д. И. Менделеев, В. В. Докучаев, бывшие в то время профессорами университета.

Решив стать ботаником, Ивановский с большим интересом стал работать в научном кружке и вскоре обратил на себя внимание руководителя профессора А. С. Фаминцына. По его рекомендации Петербургское общество естествоиспытателей командировало Ивановского в Крым для изучения болезней табака. После тщательно выполненной работы Ивановскому несколько лет подряд поручалось продолжение изучения этой распространенной болезни листьев табака в других южных районах страны. Его кандидатской диссертации «О двух болезнях табачных растений» суждено было стать колыбелью величайшего события в естествознании на пороге XX в.—

зарождения новой науки вирусологии. Замечательное открытие Ивановского стало гордостью отечественной науки и завоевало ей приоритет в этой области знаний.

Своему увлечению избранной наукой он был бесконечно предан. В его дневнике есть такая запись: «Я забыл думать о других науках, стал заниматься физиологией растений и чувствую себя очень хорошо». Это чувствовали и учителя Ивановского А. Н. Бекетов и А. С. Фаминцын. Они не только открыли ему путь в науку, не только готовили из него образованного ботаника-дарвиниста, но учили и гражданскому мужеству.

Школа выдающегося ботаника и популяризатора дарвинизма в России профессора Бекетова сказала на научном мировоззрении молодого Ивановского. И когда Петербургский университет поручил ему произнести на торжественном заседании в 1908 г. актовую речь, Ивановский избрал тему «Экспериментальный метод в вопросах эволюции». Он говорил, что в экспериментальных условиях подтверждено то, что обнаружено в природе: о «поразительной зависимости формы от условий внешней среды» и что экспериментальные исследования «доставили уже доказательства в пользу эволюционного значения этого факта». Для ученого России тех времен было опасно прослыть дарвинистом, ибо реакционные власти подавляли всякие прогрессивные взгляды и преследовали за них.

Урок гражданского мужества дал ему человек, которого Ивановский глубоко уважал и чтил как самого близкого учителя и друга. Это был А. С. Фаминцын. Когда реакционеры забаллотировали при выборах в Академию наук Д. И. Менделеева, профессор Фаминцын свой протест выразил в письме к президенту Академии Д. А. Толстому, в котором, в частности, писал: «...забаллотирование Д. И. Менделеева... произвело на ученых русских удручающее впечатление. Стало ясным, что не оценкой научных трудов., а какими-то посторонними соображениями руководствовалось большинство академического собрания... До сих пор русские ученые не могут простить Академии этого проступка». Это было смелым обличением реакционеров.

Профессор А. С. Фаминцын заботился не только о научном росте, но и о материальном положении, которое у Ивановского было довольно тяжелым. Когда Ивановского по окончании университета решили оставить

при кафедре ботаники «для подготовки к профессорскому званию», но без стипендии, профессор А. С. Фаминцын выхлопотал для него стипендию магистранта. Это было поистине счастьем для него, для любимой им научной работы. Ивановский смог продолжать ее в том направлении, которое принесло ему славу нового открытия, а науке одно из величайших достижений века в области естествознания.

### Открытие фильтрующихся вирусов

Вирусы... Живые существа, увидеть которые позволил лишь электронный микроскоп при увеличении в десятки тысяч раз, а тонкую структуру — в сто тысяч раз и более. Вирусология — наука о вирусах, расцвет которой стал возможным лишь в наш век величайших технических достижений. Но основы всего этого были заложены Д. И. Ивановским в конце XIX столетия. Сколько нужно было гениальной догадки, чтобы, не располагая теми методами и аппаратурой, которые сейчас применяются для изучения вирусов, доказать существование нового класса микробов — фильтрующихся вирусов. И открыл он вирусы, не видя их.

К открытию Д. И. Ивановского можно отнести слова Н. И. Пирогова: «Все высокое и прекрасное в нашей жизни, науке и искусстве создано умом с помощью фантазии». Не случайно открытие Д. И. Ивановским вирусов было встречено некоторыми учеными как событие фантастическое, далекое от реальности. Но упорный исследователь был готов бороться за свою идею и защищать ее перед самыми крупными авторитетами в мировой науке. Главное для молодого ученого было убедить себя в достоверности полученных результатов, а убедить других ему казалось более легкой задачей.

Когда он задумался над сущностью того, что происходило в пораженных мозаичной болезнью листьях табака, ему казалось, что доказать микробную природу этого поражения будет не очень трудной задачей. Микроскоп есть, методы приготовления препаратов и окраски их известны. И вот началась «охота за микробами». До боли в глазах всматривался он в огромное количество препаратов, приготовленных из экстрактов пораженных листьев. Неудача следовала за неудачей. Микроскопия не давала ответа на вопрос: есть ли в экс-

трактах из пораженных листьев микробы? Вернее, он приходил к заключению, что здесь никаких микробов нет, но доказывает ли это, что мозаичная болезнь листьев табака это болезнь пезаразная?

Много раз наносил он на здоровые листья сок из больных, вводил этот сок с помощью стеклянной капиллярной трубки или шприца в толщу здоровых листьев. Результат оказывался одинаковым и закономерным — здоровые листья заболели. Значит, это заражение, да есть и другие тому доказательства. Ведь не сразу же после заражения происходит заболевание листьев, а через 11—15 дней. Значит, это не что иное, как скрытый инкубационный период, присущий всякому инфекционному заболеванию, во время которого микробы размножаются, проникают внутрь организма и вызывают заболевание. Но почему же нет прямого доказательства? Почему не удастся выявить самих возбудителей? А быть может, их мало и надо увеличить количество?

Упорный молодой исследователь берется за новые методы. Капли сока или экстракта из больных листьев он засекает на искусственные питательные среды. Опыт, накопленный микробиологией, уже давал возможность культивировать микробы и выращивать большие их количества. Но ученого в этом направлении преследует неудача за неудачей. Неужели это тупик? Нет, не все еще изучено, нельзя складывать оружия. Надо искать другие пути. До сих пор Ивановский изучал сок листьев в надежде найти там микробов. Но что если пойти в обратном направлении и постараться удалить микробы из листьев... Как будет действовать освобожденный от микробов сок, т. е. профильтрованный? Выделив сок из больных листьев, он профильтровал его через бактериальные фильтры, отверстия которых были столь малы, что через них не могли пройти даже самые маленькие из видимых в микроскоп микробы. Следовательно, если в прозрачной жидкости, прошедшей через бактериальные фильтры, уже нет никаких микробов, то она не должна оказать никакого вредного воздействия на здоровые листья табака, не должна заражать их. Но предположение не оправдалось. Когда каплю такой абсолютно прозрачной жидкости Д. И. Ивановский нанес на здоровые листья, то на них появились бурые пятна. Развивалась мозаичная болезнь. В прозрачной жидкости были какие-то микробы, но они, по-видимому, в тысячу раз

меньше тех, которые известны. Поэтому микробы — возбудители мозаичной болезни и прошли через бактериальный фильтр. Значит, открыты новые микробы — фильтрующиеся вирусы.

Прежде чем опубликовать свою работу о фильтрующихся вирусах, Д. И. Ивановский проделал множество проверочных опытов. Следовало выяснить такой вопрос: раз в филтрах<sup>1</sup> сока больных листьев нет видимых микробов, то не вызывается ли мозаичная болезнь микробным ядом? Возможно, что именно он как жидкое вещество проходит через бактериальные фильтры и при нанесении на здоровые листья вызывает их поражение. Но если бы это было так, то яд как вещество вызывал бы болезнь у одного растения, а затем прекратил или ослабил свое действие. Однако наблюдения свидетельствовали не в пользу этого предположения. Результаты исследований блестяще оправдали мысль ученого о микробной природе этого процесса. Сотни раз повторяя опыт с заражением здоровых листьев фильтратом сока больных, Ивановский убедился в закономерности полученных результатов. Можно было заражать фильтратом от больных листьев одного растения другое, от второго — третье, от сотого — сто первое и т. д. в любом «поколении». Сила вируса, как установил ученый, не слабеет, значит, фильтрующийся вирус мозаичной болезни табака живое существо — микроб, который размножается и поражает его.

Вооруженный убедительными доводами, он поведал миру о своем открытии. Не сразу мир признал и подтвердил это важнейшее и поистине великое научное открытие конца XIX столетия. Причиной было то, что ни сам Ивановский, ни те, кто повторил его опыты, не видели возбудителей мозаичной болезни листьев табачных растений. Ивановский доказывал микробную природу косвенными путями, а в микробиологии господствовала известная «триада Коха» и из трех принципов этой доктрины надо было выделить хотя бы микробы в чистой культуре и вызвать ею экспериментальное заболевание. Второе было доказано, а первое нет. Д. И. Ивановский был убежден, что фильтрующийся вирус — микроб

---

<sup>1</sup> Филтрат — прозрачная жидкость, полученная в результате фильтрования.



и имеет корпускулярную<sup>1</sup> природу. Будущее полностью подтвердило его точку зрения: фильтрующиеся вирусы оказались ультрамикроскопическими микробами, имеющими корпускулярную природу, определенное строение и ряд очень своеобразных свойств живых существ.

Д. И. Ивановский упорно продолжал работать. Темой его докторской диссертации по-прежнему являлась «Мозаичная болезнь табака». Наметив большую программу исследований, Ивановский строго и неуклонно следовал ей. Молодому ученому приходилось не только обосновывать свою идею, но и защищать ее от противников, не сумевших понять новизны необычных представлений о микроорганизмах. Сказывался консерватизм мышления многих микробиологов, привыкших считать микробами лишь те формы, которые удавалось видеть под микроскопом.

Большой популярностью в те годы пользовалась теория голландского ученого М. Бейеринка о «жидком живом контагии», заразном начале, вызывавшем мозаичную болезнь листьев табака. Гипотеза Бейеринка легко увязывалась с представлениями об известных в то время микробных токсинах (ядах). Но Ивановский продолжал исследования и поиски доказательств ультрамикроскопической природы фильтрующихся вирусов — возбудителей мозаичной болезни табака. Лишь в 1903 г. после десятилетних исканий Ивановский завершает диссертацию, которая получила весьма высокую оценку передовых ученых. В диссертации были заложены основы методики вирусологических исследований и ряда представлений о свойствах фильтрующихся вирусов. Ивановский опроверг гипотезу Бейеринка о «неорганизованном заразном начале». К чести Бейеринка, который, внимательно ознакомившись с опытами и доводами Ивановского, признал не только его правоту, но и приоритет в открытии вирусов. Признание было полным, хотя и поздним. Оно пришло после смерти ученого. И прав был У. Стэнли, когда говорил, что «право Ивановского на славу растет с годами».

В «Известиях Киевского университета» за 1903 г. можно прочитать, что это подлинно научное открытие «всецело принадлежит Ивановскому, и работа его поэтому выигрывает в значении как исследование биологиче-

---

<sup>1</sup> Корпускулы — мельчайшие частицы.

ское». Эти слова принадлежат профессору С. Г. Навашину. Другой профессор К. А. Пуриевич, высоко оценивая труд Д. И. Ивановского, писал: «Труд Ивановского обнаруживает в нем добросовестного и внимательного исследователя и представляет интерес как в чисто научном, так и в практическом отношении».

В научной борьбе со своими противниками Ивановский большое внимание уделял методике их исследований. Найдя в исследованиях ошибки, Ивановский тщательно проверял их и лишь потом выступал с критикой. Так было с опытами Майера, так было и с опытами главного его противника Бейеринка. Убедившись в недостаточности двухслойной фильтровальной бумаги, которой в качестве фильтра пользовался Майер, Ивановский применил более совершенные фильтры. В своей статье «О двух болезнях табака», опубликованной в 1892 г., он писал о важности и решающем значении фильтрования для изучения вирусов: «Я обратился тогда к более надежным способам отделения организованных образований от растворенных, именно к так называемым бактериальным фильтрам, так как само собой понятно, что фильтровальной бумагой могут задерживаться только сравнительно крупные из микробов, бактериальным же фильтром бумага, хотя б и в два слоя, служить не может. Это, конечно, было наиболее слабое место в работе Майера. Если бы подобное фильтрование действительно устраняло заразительные свойства сока, то микроб легко было бы открыть и микроскопическими наблюдениями. Сверх всякого ожидания оказалось, что и после фильтрования через глиняные фильтры Шамберлана способность сока передавать болезнь не уничтожалась...».

С таким же экспериментаторским мастерством Ивановский, работая со свечами Шамберлана, доказал, что через эти надежные бактериальные фильтры все же проходит вирус корпускулярной природы. Удивительными кажутся методика, рассуждения и проницательность Ивановского, позволившие ему делать свои выводы. Фильтруя заразный сок через надежные свечи Шамберлана, он убедился, что первые порции фильтрата более заражены, нежели последние. Чем же можно объяснить столь странное явление? Ученый объясняет его тем, что в начале фильтрования более свободно проходят возбудители, а затем поры фильтра забиваются явно корпус-

кулярными частичками, имеющими какую-то форму, величину и, по-видимому, объемность. Если бы возбудитель был растворимым веществом, он свободно проходил бы во все порции фильтрата. Говоря словами самого Ивановского, «нет ни одного факта, который подтверждал бы гипотезу о растворимости контагия мозаичной болезни...» Д. И. Ивановский, не видя (в буквальном смысле слова) возбудителя, но зная благодаря косвенным методам исследования некоторые свойства фильтрующегося вируса мозаичной болезни листьев табака, упорно стремился доказать, что это не вещество, а живое существо. Если возбудитель — живое существо, рассуждал он, то его можно убить химическими веществами, как это удастся с видимыми в микроскоп многими микробами. И действительно, обработав соки и экстракты из пораженных листьев дезинфицирующими веществами, Ивановский убедился, что вызвать заражение свежих листьев уже не удастся. Возбудители оказывались убитыми. В этом убедились и все те, кто повторял и проверял опыты Ивановского. Значит, вирус обладает не только корпускулярностью, но и свойствами живого.

Поразительным в открытии Д. И. Ивановского было и такое наблюдение: изучая клетки листьев табака, пораженных мозаикой, он нашел в них скопление нерастворимых кристаллов. В клетках здоровых листьев кристаллы никогда не обнаруживались. Ученый рассматривал это явление как одно из свойств фильтрующихся вирусов мозаичной болезни. Тщательно проверяя свое наблюдение, он описал кристаллизацию вирусов табачной мозаики как закономерность. Надо отметить, что и это открытие оставалось непонятым современниками и лишь много лет спустя засияло в новом свете. В 1935 г. знаменитый вирусолог У. Стэнли выделил вирус мозаичной болезни листьев табака в кристаллическом виде и доказал свойство ряда вирусов образовывать настоящие кристаллы и существовать в кристаллическом виде. Тогда вспомнили и об открытии Ивановского, внесшего в науку необычные и принципиально новые представления о живом. История увековечила это открытие, и термин «кристаллы Ивановского» прочно вошел в обиход вирусологии.

В докторской диссертации Ивановского наряду с историческим фактом открытия нового класса невидимых живых существ важен был физический метод исследова-

ния — фильтрация, получивший широкое развитие и применение в вирусологии. В дальнейшем появились фильтровальные свечи Беркефельда, фильтры Зейтца и др.

Новые бактериальные фильтры позволили уже иметь поры определенной величины, точно измеряющиеся в микронах, через которые не проходили бактерии, грибки и простейшие микроорганизмы. Затем появились мембранные фильтры из органических веществ, с помощью которых был создан метод ультрафильтрации через коллоидные мембраны. Градуировка размеров пор давала возможность точно определять величину вирусов, проходящих через эти поры. Определение величины вирусов позволило в наше время использовать суперцентрифуги с оборотами до 100 000 в минуту для осаждения различных вирусов.

Вирусология обогатилась и другими методами выделения вирусов. Советские ученые В. Л. Рыжков и Е. П. Громыко разработали метод высаливания вирусов, В. И. Товарницкий и Н. П. Глухарев — адсорбционный метод выделения вирусов, а М. И. Соколов — очистку вируса гриппа адсорбцией на эритроцитах.

В настоящее время вирусология располагает и другими тончайшими методами выделения и очистки вирусов. Стало возможным изучать химический состав вирусов — возбудителей болезней человека, животных и растений. Важной вехой в этом направлении является установление фактов, что вирусы человека и животных содержат дезоксирибонуклеиновую — ДНК либо рибонуклеиновую кислоту — РНК, а вирусы растений — только последнюю.

Жизнь вирусов тесно связана с клетками организма, в которых они паразитируют. Вирусы могут жить и размножаться только внутри живой клетки «хозяина» и только за счет ее. Бесконечные попытки культивировать вирусы на искусственных питательных средах, самых сложных и богатых питательными веществами, терпели полное крушение. В процессе эволюции вирусы, приспособившись к паразитарному существованию в клетках организма человека, животных, растений, не только в них живут, но и поражают их, приспособление это оказалось столь тонким, что если говорить о заболеваниях человека, то одни вирусы поражают клетки кожи, другие — клетки нервной системы, третьи — клетки тканей дыхательных путей, четвертые — различные

внутренние органы, пятые — кровеносные сосуды и т. д. Иначе говоря, для каждого вируса известны чувствительные ткани и органы. Все это наложило свой отпечаток и на методы культивирования вирусов.

Вирусологи в этой труднейшей из трудных проблем одержали большие победы. Созданы различные методы выращивания вирусов, и один из них — выращивание в культурах тканей. Само по себе создание метода культуры тканей явилось величайшим достижением науки. Ведь это значит, что клетки, например, мышечной ткани сердца или других органов растут... в пробирке.

Да, живут вне организма и размножаются. Мы не будем останавливаться на технике культивирования. Скажем лишь, что если клетки культуры тканей заразить вирусами, то вирусы начнут также размножаться в них. Используя особые питательные растворы для культуры ткани и время от времени обновляя их, можно создать условия для жизни клеток, а с ними и для жизни вирусов.

Особенно широко используются для культивирования вирусов куриные яйца. Здесь вирусы находят столь хорошие условия для своей жизни в тканях и жидкостях развивающегося куриного зародыша, что «забывают» о своей чрезмерной «привередливости» и «разборчивости» к клеткам и тканям. Благодаря этому методу можно изучать вирусы и получать их в огромных количествах. Да и техника культивирования вирусов в тканях куриного зародыша оказалась сравнительно не очень сложной. Надо иметь куриные зародыши на 8—9-й день их развития. Со строгими правилами стерильности иглой шприца прокалывают яйцо и вводят исследуемый материал. В термостате при температуре  $+37^{\circ}\text{C}$  происходит столь бурное развитие вирусов, что за двое-трое суток произойдет увеличение вируса в миллионы раз. Производя пересевы из одного яйца в другое, из второго в третье и т. д., можно бесконечно культивировать вирусы. В производственных условиях этот метод может дать огромное количество вирусов.



Тысячи видов различных микробов угрожают человеку. Грозны эпидемии среди людей, эпизоотии среди животных, многие из которых опасны и для людей, а виновниками всего являются микробы.

Огромный ущерб микробы наносят народному хозяйству. Болеют лошади, крупный и мелкий рогатый скот, свиньи, домашняя птица, пушные звери, живущие на воле и разводимые в специальных хозяйствах. Не щадят микробы рыб и насекомых, большие потери несут шелководство и пчеловодство.

Д. И. Ивановский открыл первый вирус, поражающий растения, — возбудителя мозаичной болезни табака. А теперь известно множество вирусов, которые губят урожаи плодов, ягод и овощей. Вирусы поражают технические и зерновые культуры. Можно было бы еще продолжить перечень «злодеяний» вирусов в природе, но и этого достаточно, чтобы представить себе, какие огромные задачи стоят перед наукой в борьбе с вирусами.

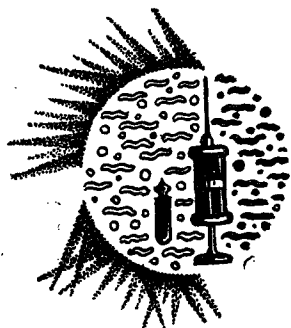
В 1918—1920 гг. вирус гриппа обрушил на человечество страшные бедствия. Эпидемическим вирусным гриппом переболело на земном шаре более 500 млн. человек, а погибло около 20 млн. По официальным данным эпидемиологической комиссии Лиги наций, лишь за пятилетие с 1929 по 1934 г. вирусными болезнями: гриппом, корью, полиомиелитом и оспой заболели 25 142 650 человек, в то же время такими бактериальными инфекциями, как брюшной тиф, дизентерия, дифтерия, коклюш, — 4 072 446 человек.

Перечень лишь одних названий заразных болезней человека и животных занял бы много страниц, но нет необходимости делать это. Широко известно, какими опасными врагами являются болезнетворные микробы и, в частности, вирусы.

Раскрыв многие тайны микробов, наука дала замечательные средства борьбы с инфекционными болезнями человека и животных — вакцины. Миллионы человеческих жизней спасают прививки, которые делаются с помощью вакцин против оспы, бешенства, полиомиелита, энцефалитов, кори, гриппа, сибирской язвы, туляремии, бруцеллеза, сыпного тифа и др. Из чего готовят вакцины? Вакцины — это ослабленные или убитые микробы, в том числе вирусы, не способные заражать, но вызывающие защиту — иммунитет против заразных болезней.

Итак, микробы — против микробов, вирусы — против вирусов. О том, как ученые добивались этого, какими путями шли к заветной цели, будет рассказано в следующей главе.

## УКРОЩЕНИЕ ГРОЗНЫХ НЕВИДИМОК



*Я вполне уверен, что метод понижения вирулентности вирусов окажет большую пользу человечеству в борьбе с угрожающими ему болезнями.*

*Л. Пастер*

Читателю всегда интересно знать конечные результаты научного поиска, но еще более интересно познакомиться с замыслами ученых, заглянуть в их творческую лабораторию. Какими путями шли прославленные «охотники за микробами», когда они ставили перед собой задачи укротить жестокий «нрав» грозных невидимок, покорить и «приручить» их, сделать из злейших врагов человека больших друзей? Не легко было превратить возбудителей чумы, холеры, туляремии, бруцеллеза, сыпного тифа, бешенства, полиомиелита, кори в помощников для борьбы с этими ужасными болезнями, уносившими бесчисленное множество человеческих жизней.

В этой отрасли медицины трудился ряд поколений микробиологов, вирусологов и иммунологов. По высказыванию великого физиолога И. П. Павлова, метод определяет прогресс науки. Эти слова как нельзя лучше относятся к тому пути, которым шли ученые, изучая жизнедеятельность микроорганизмов. Задачи микробиологов, вирусологов, иммунологов, инфекционистов и эпидемиологов были необычайно широкими. По словам И. И. Мечникова, вопрос об иммунитете, или невосприимчивости, к инфекционным болезням касается всех отраслей практической медицины.

Как ни разнообразен круг вопросов, изучению которых посвятили себя микробиологи и иммунологи, все они преследовали одну цель: победу над извечными бедствиями человечества — болезнями. Отправимся в увлекательное путешествие по страницам микробиологии, вирусологии и иммунологии, познакомимся с учеными, их идеями и открытиями, научное и практическое значение которых трудно переоценить. Благодаря созданию вакцин они спасли миллионы человеческих жизней на земном шаре.

### **Из истории создания вакцины против оспы**

Начиная наш рассказ о борьбе с одним из величайших бедствий человечества — оспой, вспомним, что в апреле 1974 г. исполнилось 55 лет со дня подписания В. И. Лениным декрета Совета Народных Комиссаров об обязательном оспопрививании в нашей стране. Это историческая дата, с которой началось победное наступление на одну из жесточайших эпидемических болезней. Помогли социальные преобразования, рожденные Великой Октябрьской социалистической революцией, а средством для борьбы была широкая массовая бесплатная вакцинация (прививки) против этой болезни.

Много веков человечество знало страшные эпидемии оспы. Миллионы людей гибли от этой болезни, а многих из «благополучно» перенесших оспу ждала слепота как тяжелое осложнение после этой болезни. Люди с обезображенными, изрытыми оспенными знаками лицами встречались очень часто. Эпидемии оспы были иногда столь массовыми и опустошительными, что во многих городах и селах почти не оставалось населения, а оставшиеся в живых люди в страхе разбегались.

Сохранился рассказ древнего историка Курциуса об оспе, уничтожившей воинов Александра Македонского, которые возвращались из завоеванной Индии. Во время эпидемий оспа поражала молодых и старых, простолюдина и владыку. Зараза проникала в хижину бедняка и во дворцы царей. От оспы умерли русский император Петр II, австрийский император Иосиф, короли Франции Людовик XIV и XV, король Нидерландов Вильгельм II Оранский, королева Англии Анна.

Ярко и образно выразил ужас народов перед оспой другой древний историк Тебезиус. Он писал, что никакой



народ, никакая раса, никакое звание, никакой темперамент, ни возраст, ни пол не щадились оспой. Все трепетало перед ней.

Даже в XVIII в. в Европе заболевания оспой были столь массовыми, что ежегодно погибало около 0,5 млн. человек.

Натуральная оспа отличается чрезвычайно высокой заразительностью. Заразны почти все выделения больного — мокрота, капельки слизи, выбрасываемые из зева и полости рта при кашле, чихании, крике. Заразны моча и кал. Постель, белье, одежда и другие предметы домашнего обихода очень долго сохраняют вирус оспы особенно в сухом состоянии. Таким образом, заражение происходит либо непосредственно от больного, либо косвенным путем, через зараженные предметы и вещи. Возбудитель оспы проникает в организм человека через верхние дыхательные пути, т. е. через слизистую оболочку носоглотки воздушно-капельным или воздушно-пылевым путем. Заражение может произойти и через кожу. Это как бы «входные ворота» инфекции, через которые возбудитель устремляется в организм. Дальше вирус оспы проникает в кровь и током крови разносится по организму. Особенно интенсивно вирус размножается в костном мозге и печени, отсюда опять попадает в кровь. Затем в большом количестве проникает в клетки слизистых оболочек и кожи, где усиленно размножается и вызывает поражения, типичные для оспы: обезображенное лицо. Заразительность оспенного больного начинается уже со скрытого (инкубационного) периода и продолжается с первого дня на протяжении всего периода болезни до отпадения оспенных корок.

В дореволюционной России заболеваемость оспой была очень высокой. Люди старшего поколения хорошо знают, как много встречалось людей со следами оспы на лице, как много ослепших после оспы ходили по дорогам, городам и селам царской России и нищенствовали. Только в европейской части России за 10 лет с 1901 по 1910 г. с населением около 70—80 млн. от оспы умерли 414 143 человека. Точных сведений по азиатской части России, где заболеваемость и смертность от оспы были еще большими, не имеется.

Решительный перелом в борьбе за ликвидацию оспы наступил при Советской власти, вскоре после Великой Октябрьской революции.

Большие заслуги в борьбе с оспой принадлежат выдающемуся советскому ученому Н. Ф. Гамалеи. Закон об оспопрививании в Советской республике предусматривал не только обязательность, но и бесплатность прививок для всего населения. Правительство Советского Союза в последующие годы после ленинского декрета издавало новые постановления и все более расширяло масштабы первичных прививок (вакцинаций) и повторных (ревакцинаций). Результаты этого вскоре сказались. Так, например, в 1927 г. был зарегистрирован один случай на 10 000 населения, а к 1936 г. оспа в Советском Союзе была окончательно ликвидирована.

### Открытие вакцины против оспы

Прививки против оспы создают надежную невосприимчивость (иммунитет). Привитому человеку оспа не угрожает. Человечество вооружено в борьбе против оспы надежным оружием—вакциной. Это открытие обессмертило имя английского врача Э. Дженнера. Пророческими оказались его слова: «Обнаруживается с бесспорной ясностью, что искоренение оспы, ужаснейшего бича человечества, будет конечным последствием прививок». Этот гениальный метод борьбы с натуральной оспой появился лишь в конце XVIII в. Интересно, что прививки против страшной эпидемической болезни были созданы после замечательных народных наблюдений. Оказалось, что оспой болеют также и коровы, и, что человек, заразившись коровьей оспой, становится невосприимчивым к натуральной оспе. Так как при коровьей оспе возникало поражение на вымени, то чаще заражались доярки, у которых оспенные пузырьки развивались обычно на кистях рук. В народе хорошо знали, что коровья оспа не опасна для человека: она оставляет на коже рук лишь легкие следы от бывших отдельных оспенных пузырьков. Самое важное заключалось в том, что такие люди натуральной оспой не болели. На молодого английского врача Э. Дженнера большое впечатление произвели слова одной крестьянки, которая ему сказала, что не может заболеть оспой, потому что у нее была коровья оспа. Э. Дженнер решил проверить народное наблюдение.

Он думал, нельзя ли умышленно возбуждать коровью оспу, чтобы предохранять от натуральной оспы? Долгих двадцать пять лет продолжалось это наблюдение.

С большим терпением и исключительной добросовестностью врач оценивал и изучал каждый случай. Что он мог сказать, видя на руках доярок оспенные пузырьки? Конечно, это доказывало, что человек может заразиться коровьей оспой, и Дженнер действительно много раз убеждался в этом.

Но ученый не торопился с выводами. Он хотел проверить, щадит ли оспа во время эпидемий таких людей? Важно было убедиться в закономерности того, что, заразившись коровьей оспой, человек станет невосприимчивым к натуральной оспе, а для этого нужны не один, не два, а много случаев. И Дженнер терпеливо наблюдал. Проходили года, десятилетия, и замечательный труд был вознагражден.

После 25-летних наблюдений, будучи уверенным в возможности предохранять человека при помощи коровьей оспы, Дженнер решается делать прививки коровьей оспы людям. В 1796 г. Э. Дженнер впервые прививает коровью оспу мальчику Джеймсу Фиппсу. Материал для прививки он взял у Сарры Нельм, заразившейся коровьей оспой. Прививка прошла успешно, но этого было мало, надо еще доказать, что привитой ребенок не заболевает, если его заразить натуральной оспой. И после мучительных колебаний Дженнер решается на этот тяжелый шаг и заражает ребенка. Джеймс Фиппс не заболел. Начало оспопрививанию было положено.

Прошло много лет, пока это замечательное открытие получило признание и теперь в несколько измененном виде применяется во всем мире. Как ни велико было открытие, но для Дженнера и его метода начало оспопрививания оказалось началом трудного и тернистого пути. Много пришлось пережить ученому, вынести травлю лжеученых.

Надо сказать, что к тому времени в ряде стран были распространены разные способы предохранения от оспы. Применялись, например, высушенные оспенные корочки. Их даже продавали. Эта торговля процветала и давала большие барыши торговцам. Детей специально посылали покупать такие корочки. Они должны были нести их домой, крепко зажав в руке. Это было как бы прививкой в кожу. «Покупка оспы» сопровождалась даже своеобразным ритуалом. Ребенка, например, подводили к больному, и он, давая больному деньги, должен был произнести: «Я покупаю у тебя оспу». Корочки засовывали

в нос или рот. В ряде стран применялись другие методы. Оспенные корочки растирались в порошок, который втирали в кожу, либо вдували в нос. Делались уколы в кожу иглами, смоченными в гное из оспенных пузырьков.

В Индии на кожу накладывался кусочек ткани, смоченной в гное оспенных больных, либо гной втирался в кожу здоровым. Эти способы оспопрививания считались у браминов священной операцией. У народов Африки через кожу с помощью иглы продергивалась нитка, смоченная оспенным гноем.

В России существовали народные способы предохранения от оспы с помощью втирания содержимого оспина в кожу или в нос, а также заговоры. Прибегали и к таким способам: «покупая оспу», смачивали деньгу в оспенном гное и клали ее себе за пазуху.

Покупать «заразу», т. е. корочки или гной, у легко болеющих оспой и втирать себе в кожу было обычаем у многих народов.

Однако все это было далеко не безопасным как для тех, кто подвергался таким «прививкам» (они часто заболевали натуральной оспой), так и для тех, кто от них заражался. Многие люди заболевали и погибали, распространяя тяжелейшее эпидемическое заболевание. Другие действительно переносили оспу в легкой форме и такой ценой приобретали невосприимчивость. Все зависело от степени потери возбудителем оспы силы своей болезнетворности в высушенной корочке. А как это определить? Никто этого не знал, как не знали ничего и о самом возбудителе.

Когда стал известен замечательный и безопасный метод Э. Дженнера, ему пришлось выдержать борьбу, прежде всего с теми, кто продавал корочки, ибо они теряли большие доходы.

Не поняли, к сожалению, метод Дженнера и многие ученые-современники. Так, Лондонское королевское общество возвратило Дженнеру написанный им труд «Исследование причин и действие коровьей оспы» с предостережением «не компрометировать своей научной репутации подобными статьями». И Дженнеру пришлось за свой счет печатать брошюру, в которой был изложен опыт 25-летних наблюдений.

Прививки коровьей оспы встретило с негодованием также духовенство во многих странах, в том числе и на родине Дженнера в Англии.

Среди европейских ученых XIX в. также находились противники оспопрививания. Так, например, пражский профессор И. Гамерник, к которому в 1856 г. английское правительство обратилось с предложением высказать свое мнение о введении обязательного оспопрививания, отверг вакцинацию против оспы. Более того, выступая с речью в сейме Чешского королевства, он яростно ополчился против вакцинации.

В такой огромной стране, как Россия, прививка оспы, как сообщается в «Истории эпидемий в России», была передана в руки невежественных «оспенников» — людей, часто имевших смутные представления о сущности вакцинации и обязанных за мизерную плату производить оспопрививание. Вначале они должны были держать несложный экзамен для получения свидетельства, но потом об этом забыли, и проводниками этой санитарной меры оказались люди, весьма далекие от медицины. Проведение оспопрививания никто не контролировал.

Шли годы. Постепенно во многих странах убедились, что Дженнер предложил безопасный способ использования коровьей оспы против натуральной оспы человека. Улучшилась организация оспопрививания. Но в этом методе были и недостатки. Для прививки бралась так называемая «гуманизированная лимфа», т. е. содержимое оспенных пузырьков человека, зараженного коровьей оспой. Прививки производились с ручки на ручку от одного привитого ребенка другому. В этом была слабая сторона и неудобство дженнеровского метода. Была в этом и некоторая опасность заражения привитых кожными болезнями.

В настоящее время вакцина против оспы в большом масштабе получается в институтах и лабораториях. Отбираются здоровые телята (даже определенной масти), которые заражаются оспой. Перед заражением на боках и животе телят выбривается шерсть, кожа тщательно моется и дезинфицируется. Через несколько дней после заражения, когда созреют оспенные пузырьки и в них накопится огромное количество вируса оспы, с соблюдением всех санитарно-гигиенических правил собирают материал, содержащий ослабленный и безвредный для человека возбудитель — вирус коровьей оспы. После специальной обработки вакцины выпускаются для оспопрививания в виде непрозрачной сиропообразной жидкости.

Теперь понятно происхождение слова «вакцина». По-латыни «вакка» — корова, хотя многие вакцины против разных болезней получают иными путями.

\* \* \*

\*

Открытие Дженнера, завоевавшее признание во всем мире, было началом победного шествия вакцинации и против многих других инфекций. Открытие Дженнера стало также подлинным истоком иммунологии — учения об иммунитете, научные основы которого закладываются в дальнейшем Пастером, И. И. Мечниковым и рядом поколений микробиологов и иммунологов. Об их именах и выдающихся достижениях мы расскажем в главе о развитии иммунологии.

После открытия Дженнера прошло около 100 лет. Иммунология обогатилась новыми великими открытиями. Л. Пастер создает вакцины против куриной холеры, сибирской язвы и бешенства. Они позволили человечеству успешно бороться с тяжелыми заболеваниями не только людей, но также крупного и мелкого рогатого скота, лошадей и других животных.

Название «вакцина» в науку было введено Л. Пастером в честь метода Дженнера. Этим словом Пастер называл все препараты, с помощью которых производились прививки против заразных болезней. Пастер говорил: «Я придаю слову «вакцина» более широкое значение в надежде, что наука оставит его, как выражение признательности к заслугам Дженнера».

К вакцине предъявляются высокие требования. Выпускать препараты для практического пользования можно лишь после установленной строгой системы контроля. Для сохранения качества вакцины ее нужно хранить в сухом прохладном месте при температуре 5—6°С выше нуля.

Большой заслугой советского ученого М. А. Морозова является разработка метода получения сухой вакцины против оспы. Сухая вакцина более стойкая и имеет более длительный срок годности, нежели жидкая, — до 1 года. Это крупное научное достижение оказалось весьма важным для практики: громадные масштабы оспопрививания в нашей стране — от Арктики до субтропиков Черноморского побережья. Оспопрививание должно производиться

высококачественным препаратом. Сухая вакцина больше отвечает тем высоким требованиям, которые к ней предъявляют.

Ученые продолжают изыскивать новые методы получения вакцины против оспы. Для этого используют, помимо телят, других животных, например овец, кроликов, а также выращивают вирус осповакцины вне организма — в культурах тканей. В настоящее время известна новая сухая вакцина. Ее получают, заражая вирусом осповакцины куриные зародыши, в которых вирус размножается и накапливается в больших количествах.

Наша страна не только ликвидировала это грозное заболевание у себя, но помогает многим другим народам в этой важной для человечества борьбе. Генеральный директор Всемирной организации здравоохранения доктор Кандау на XI Всемирной ассамблее подчеркнул большую роль Советского Союза в организации борьбы с оспой, которую оказывает СССР Индии, Афганистану, Бирме и другим странам.

### Пути улучшения профилактики оспы

Совсем недавно получен гамма-глобулин против оспы. Может возникнуть недоуменный вопрос: а для чего нужен этот препарат, если существует прекрасное средство борьбы с оспой — вакцина? Ведь прививки против оспы помогли ликвидировать это некогда страшное эпидемическое заболевание. Да, все это так, но для получения и применения противоспennного гамма-глобулина были весьма веские основания. Дело в том, что некоторым детям по разным причинам делают прививку против оспы несколько позже, чем это принято, иногда прививка дает тяжелые осложнения. Вот таким детям важно для предупреждения осложнений или лечения возникших вводить противоспennный гамма-глобулин. Детям двух лет и старше, которым впервые прививают оспенную вакцину, гамма-глобулин теперь вводят непосредственно перед вакцинацией. Практика показала большую ценность этого метода.

Что же собою представляет гамма-глобулин и как он получается? Это очень интересный вопрос, но прежде чем ответить на него, надо сказать о создании иммунных лечебных и профилактических сывороток.

«Серум» по-латыни — сыворотка, «серотерапия» — лечение сыворотками. Начнем с этих понятий.

Итак, серотерапия... С этим словом связано не только великое открытие — получение иммунных сывороток, которые оказались чудесным лекарством, вооружившим врачей в борьбе с рядом тяжелых инфекционных болезней.

Появилось и другое направление в медицине — серо-профилактика, ибо иммунные сыворотки стали средством не только лечения, но и предупреждения инфекций. Наконец, медицина обогатилась методами серодиагностики. С помощью иммунных сывороток успешно распознаются многие инфекционные заболевания.

Первым триумфом серотерапии явилось получение противодифтерийной сыворотки. Это событие произошло в конце XIX столетия, когда почти одновременно ученые разных стран (Я. Ю. Бардах в России, Э. Беринг в Германии и Э. Ру во Франции) получили этот препарат из крови разных животных. Теперь для получения противодифтерийной сыворотки усиленно и длительно иммунизируют крупных животных — лошадей, вводя им обезвреженный дифтерийный токсин — анатоксин. После иммунизации у лошади берут несколько литров крови, а после свертывания ее выделяют жидкую часть — сыворотку, содержащую большое количество защитных веществ — антител-антитоксинов, способных обезвреживать дифтерийный токсин. До получения противодифтерийной сыворотки статистика неумолимо регистрировала смерть почти каждого второго ребенка, заболевшего тяжелой дифтерией с осложнениями.

В наше время успехи серотерапии дифтерии столь велики, что случай смерти ребенка от этой болезни является чрезвычайным происшествием и объясняется какими-либо особыми обстоятельствами.

Огромную роль в борьбе с грозными раневыми инфекциями — столбняком и газовой инфекцией сыграли противостолбнячная и противогангренозная сыворотки, а в лечении ботулизма — тяжелейшего пищевого отравления, вызванного ядом бацилл ботулизма, — противоботулиническая сыворотка.

Наряду со столь замечательными результатами стали выявляться и некоторые отрицательные стороны иммунных сывороток, когда развивается так называемая сывороточная болезнь. Длится она от нескольких часов до



нескольких дней. Появляются отек и болезненность в месте введения сыворотки, может повыситься температура. Больного начинает беспокоить мучительный зуд, появляется сыпь на коже, припухают суставы. Степень сывороточных реакций бывает разной и зависит от ряда индивидуальных причин: различной чувствительности и возраста больного, а также от дозы сыворотки и наличия в ней балластных (чужеродных) белков. Надо сказать, что успехи науки в очистке и концентрации сывороток улучшили их качество. Так, благодаря удалению ненужных белковых фракций и концентрации антител-антитоксинов лечебные дозы сыворотки вводятся в меньшем объеме.

Итак, сывороточная болезнь — это результат повышенной чувствительности организма человека к чужеродному белку. Ведь лечебные сыворотки получены от искусственно иммунизированных животных — лошадей. Когда сыворотка вводится впервые, наступает состояние повышенной чувствительности — сенсибилизация к чужеродному белку. Это состояние может продолжаться долго, при повторном же введении сыворотки и возникает сывороточная болезнь.

Сделаны были попытки заменить лошадиные сыворотки человеческими. Конечно, это был выход из положения, ибо человеческие сыворотки, полученные, например, из крови иммунизированных людей, содержат антитела и не вызывают побочных реакций, но появилась новая опасность — возможность заражения больных инфекционным гепатитом, и человеческие сыворотки перестали применять.

Новым, более высоким этапом в развитии лечения и профилактики инфекционных болезней явилось получение препаратов — гамма-глобулинов.

Гамма-глобулин представляет собой определенную белковую фракцию сыворотки крови. Связь антител с гамма-глобулинами установил А. Тизелиус. Получение гамма-глобулинов позволило еще более сконцентрировать количество антител и вводить препарат в значительно меньшем объеме, но вместе с тем с еще большим эффектом.

Значение этого направления в производстве лечебных и профилактических препаратов очень велико, ибо гамма-глобулины имеют большие преимущества перед цельными сыворотками. Одним из них является снижение

способности вызывать сывороточную болезнь, даже если гамма-глобулины получают из лошадиной иммунной сыворотки. О гамма-глобулинах, полученных из человеческой иммунной сыворотки, и говорить не приходится. Они не вызывают побочных реакций и безвредны в отношении инфекционного гепатита. В процессе выделения гамма-глобулиновой фракции из белков сыворотки или плазмы удаляется и вирус гепатита, если он мог быть в сыворотке отдельных людей, которые перенесли это заболевание.

Итак, огромный научный и практический интерес представляют гамма-глобулины, полученные из сыворотки и плазмы крови людей. Для этой цели широко используют плацентарную кровь рожениц, а также кровь доноров, особенно иммунизированных против ряда инфекционных болезней. Нельзя не отметить, что благородная роль доноров, дающих свою кровь для лечения и спасения больных и раненых, сочетается с большой пользой и для своего здоровья. К примеру, если доноры иммунизируются против гриппа, то, становясь сами защищенными против гриппа, они дают возможность с помощью противогриппозного гамма-глобулина, получаемого из сыворотки их крови, лечить больных и осуществлять профилактику гриппа. То же самое можно сказать и в отношении иммунизации против широко распространенных заболеваний, вызываемых стафилококками и другими болезнетворными бактериями и вирусами.

В СССР большой вклад в создание гамма-глобулинов против различных инфекционных заболеваний, получаемых из плазмы крови человека, внесли ученые Центрального ордена Ленина института гематологии и переливания крови С. В. Скуркович, Т. В. Голосова и Г. Ф. Папко с сотрудниками.

### **Пастер создает новые методы и новые вакцины**

Бешенство — роковое заболевание, от которого не было спасения. Каждому человеку, укушенному бешеным животным, грозила неминуемая смерть. До получения Пастером вакцины против бешенства из каждых 100 человек, укушенных и заболевших бешенством, погибали все 100. Пастеровские прививки явились поистине величайшим благодеянием для всех тех, кому угрожала гибель от бешенства. Идеей Пастера являлось использова-

ние микробов против микробов. Это была простая, но поистине гениальная идея. Он прекрасно знал о вакцине Дженнера, высоко ценил это великое открытие и мужество Дженнера в борьбе за него. Вместе с тем коровья оспа была безопасной для человека. Пастер же имел дело с вирулентными микробами, способными вызвать заболевание и смерть. Такой страшной вирулентностью обладали возбудители бешенства, гнездившиеся в мозгу бешеных животных, с которыми Пастеру пришлось экспериментировать. Задача была очень сложной: возбудитель бешенства еще даже не был открыт.

Как ослабить страшные и различные по своей природе микробы? Цель была одна, но пути оказались разными. Возбудителя куриной холеры Пастеру удалось ослабить методом старения, длительное время выдерживая культуру на искусственной питательной среде. Правда, помог счастливый случай, но, как говорил Пастер, «счастливый случай является только тем, кто все делает, чтобы его встретить». Началом послужили наблюдения над возбудителями куриной холеры. Изучая особенности этих микробов, Пастер установил силу их болезнетворных свойств. В определенной дозе они закономерно убивали кур. Но вот однажды, сделав перерыв в своих исследованиях и уехав отдыхать на лето, Пастер оставил культуру куриной холеры в лаборатории. Возвратившись осенью, он продолжал свои исследования, но убедился, что культура резко изменилась. Дозы, даже во много раз большие, оказались несмертельными для кур.

Можно было признать опыты неудачными, старую культуру выбросить и все начинать сначала, но ученый этого не сделал. Неужели время привело к изменению вирулентности культуры и потому микробы, постарев, стали безвредными? Какое действие они будут оказывать на кур? Ученый решил попробовать заразить свежей вирулентной культурой тех кур, которым были введены эти ослабленные микробы, и посмотреть, что произойдет.

Вводя курам смертельную дозу микробов куриной холеры, Пастер убедился, что все куры остались живы и здоровы. Для проверки этой свежей культуры, т. е. для контроля, он ввел такую же смертельную дозу курам, не получившим предварительно ослабленных микробов. Надо было проверить вирулентность микробов. Все контрольные куры погибли. И вот ученый приходит к важному выводу, что ослабленные микробы предохранили

кур от смерти. Значит, у них создан иммунитет. Следовательно, ослабление микробов и есть путь для создания предохранительных прививок против заразных болезней. Пастер сделал свой важный вывод, положивший начало его учению об аттенуации, т. е. ослаблении микробов, и созданию из них живых вакцин<sup>1</sup>.

Так микробы убивающие превращены были в микробов защищающих. Идея использования микробов против микробов получила свое первое подтверждение. Идя этим путем, Пастер создает из ослабленных сибиреязвенных бацилл новую живую вакцину против сибирской язвы. Но это не было простым копированием первого открытия, использование метода «старения». Понадобились поиски новых методов ослабления микробов. Они дали не менее замечательные результаты.

Ослабления сибиреязвенных бацилл Пастер добился, выращивая их при более высокой температуре, чем обычно. Если болезнетворные микробы хорошо растут при температуре человеческого тела ( $+36-37^{\circ}\text{C}$ ), то, культивируя сибиреязвенные бациллы при  $+42^{\circ}\text{C}$  или  $+43^{\circ}\text{C}$ , он изменил их биологические свойства и снизил вирулентность.

Создавая вакцину против бешенства, Пастер, хотя это был конец XIX в., оказался в таком же положении, в каком был Дженнер в конце XVIII в. Чистой культуры вируса бешенства Пастер не имел. Он вынужден был пользоваться мозгами зараженных бешенством животных. Работа была трудная и опасная для жизни ученого и его учеников, но это не остановило их. Они творили во имя спасения жизней тысяч людей. Они хорошо знали, что люди, укушенные бешеными животными, неизбежно погибали. Еще никому в мире не удавалось спасти человека от этой болезни. Смерть была неотвратимой, а мучения — ужасными. Заканчивался XIX в., но и он не принес ничего утешительного. В сущности, было известно совсем немного: почему возникает бешенство и как тяжело оно протекает у человека. Знали, что болезнь заразная, но какой микроб его вызывает — оставалось тайной. Где гнездится возбудитель у бешеных животных, как происходят поражения в организме — снова тайны... Как же их раскрыть? Как спасти обреченных людей?

---

<sup>1</sup> В отличие от живых вакцин существуют «убитые», получаемые из умерщвленных микробов. Живые вакцины более эффективны.

Наука пока не могла ответить на эти вопросы. Шли неустанные поиски. Французский профессор Галтье считал бешенство болезнью нервной системы неизвестного происхождения. Но и это уже было очень важно. Центральная нервная система действительно поражается, но знание этого мало еще помогало в предупреждении и лечении бешенства.

В России известный врач Д. С. Самойлович пытался помочь несчастным обреченным людям. Это был талантливый ученый, чьи труды были высоко оценены рядом академий Европы. Он рекомендовал ртуть для приема внутрь и смазывания ртутной мазью раны после укуса. Он предлагал также отсасывать яд ртом после укуса.

Но наука все еще была бессильной. Никто не умел ни лечить, ни предупреждать бешенство. Такими были печальные итоги к тому времени, когда Луи Пастер взялся за разрешение этой трудной задачи.

Вот одна из картин будничной работы Пастера по изучению бешенства.

Здание института, где работает великий ученый. В лабораториях идут напряженные исследования. Да и тишина здесь кажущаяся. Со двора института, где вдоль стены стоят большие железные клетки, днем и ночью раздается вой собак. Мороз по коже пробирает от этого дикого воя.

Во дворе института собрались ученики Пастера и среди них Э. Ру и Ш. Шамберлан, беззаветно преданные своему великому учителю. Тут же и дюжие служители с железными крючьями в руках. В клетках собаки. Одни лежат без движения — у них паралитическая форма бешенства, они погибают. Другие рвутся и воют. К ним впускают здоровых собак, на которых набрасываются бешеные. Искушенные, они становятся новыми жертвами эксперимента, ведь надо всегда иметь под руками бешеных животных. Это был простой способ обеспечить исследования, но он давал и прямые доказательства заразной природы бешенства. Итак, бешенство передается через укус. Из этого можно было предположить, что возбудитель бешенства находится во рту, точнее в слюне. С этого надо начинать.

Пастер вставлял в пасть бешеной собаки стеклянную трубочку, чтобы набрать для исследования немного слюны, и ртом высасывал пену, бившую изо рта животного, корчившегося в мучениях. Это были опыты лицом к ли-

цу со смертью, ибо изо рта бешеных собак действительно смотрела смерть, борьба с которой еще только началась. Смерть витала, если можно так сказать, на кончике пипетки, которую экспериментатор брал в рот, чтобы насосать слюну. Только маленький комочек ваты защищал от возможного попадания слюны бешеного животного ученому в рот. Ну а неожиданный укус? Это были не только опыты, но и борьба со смертью.

Пастеру и его ученикам хорошо было известно, что в случае заражения им угрожало заболевание и неизбежная смерть. Но ученые упорно продолжали опыты. Они, правда, как и многие ученые после них, не обнаружили возбудителя бешенства в слюне. Гораздо позже он был найден в мозгу. Не зная возбудителя, они все же победили. Вакцина Пастера против бешенства была получена. Она спасает от бешенства. Она спасает от смерти.

Как же она была создана? В чем заключался метод? Какими путями шли ученые?

Прежде всего Пастер был уверен, что надо использовать свой метод ослабления возбудителя. В письме к Р. Коху Пастер писал, что вполне уверен в том, что метод понижения вирулентности вируса окажет большую пользу человечеству в борьбе с угрожающими ему болезнями.

«Но старые мои методы вряд ли будут мне полезны,— думал Пастер,— ведь создавая вакцины, я имел дело с чистыми культурами микробов. А сейчас? Я могу использовать лишь те органы и ткани, в которых гнездится возбудитель бешенства. С чего начать? Как получить экспериментальное бешенство у животных? Ведь для изучения его всегда надо иметь под руками больных животных. Практика подсказала метод, в сущности, очень простой. Достаточно было бросить бешеную собаку в клетку к здоровым, чтобы, покусанные, они заболели бешенством. Можно было ввести шприцем в кожу животных слюну бешеной собаки и таким путем также получить заболевание».

Такие методы допускали возможность заражения животных, но они были недостаточно надежными для экспериментов. Одни собаки заболевали после инкубационного периода<sup>1</sup> в 14 дней, другие — через 60 дней,

---

<sup>1</sup> Инкубационный период — это период от момента заражения до проявления болезни.

третьи — через несколько месяцев после заражения. Были собаки, которые совсем не заболели. По-видимому, в тех каплях слюны, которые попадали в рану, возбудителей бешенства не оказывалось. Таким образом, возникновение бешенства зависело от количества возбудителя, попадавшего в рану, от его вирулентности, от обширности и глубины ран при укусах, от места укусов и свойств организма, в который попадал вирус бешенства, а также от многих других причин.

То, что было известно Пастеру о поражении нервной системы при бешенстве, натолкнуло его на мысль использовать мозг больного животного. Но будет ли мозг бешеных животных более надежным материалом для экспериментов, чем слюна? Куда вводить его, чтобы вызвать закономерное возникновение экспериментального бешенства? Обязательно ли нужно заражать собак или можно пользоваться другими, более удобными лабораторными животными, например кроликами? Как добиться постоянства силы возбудителя, чтобы при определенной дозе вызывать бешенство через определенное количество дней? Ведь если нет культуры микробов бешенства, надо, чтобы материал для опытов, т. е. мозг зараженных животных, содержал вирус всегда определенной силы. Эти и многие другие вопросы требовали разрешения. Опыт подсказывал, что растертый мозг в виде взвеси в бульоне или физиологическом растворе можно вводить под кожу или, что еще лучше, непосредственно в мозг. Но как это сделать? Химик по образованию, Пастер опасался, что такое грубое вмешательство в мозг грозит параличом и гибелью животных, и был против такого метода. Работа зашла в тупик. Судьба величайшего открытия висела на волоске.

Но ближайший помощник Пастера, врач по образованию, Э. Ру нашел выход.

В своих воспоминаниях Н. Ф. Гамалея так описывает это важное в истории науки событие: «...на помощь Пастеру пришли знания и несравненная техника Ру, единственного врача среди них. Ру выработал для этого надежную экспериментальную методику: при помощи трепана<sup>1</sup> вырезывается кусочек из теменной кости животного и через образовавшееся отверстие под твер-

---

<sup>1</sup> Трепан — инструмент для просверливания кости в данном случае черепа.

1

дую оболочку вводится несколько капель взвеси из продолговатого мозга бешеного животного. Этим способом, во-первых, достигались всегда одинаковые результаты, кроме того, он оказался надежным для постановки диагноза бешенства, которое не оставляет типичных изменений на трупе». Итак, метод заражения был найден. Это помогло решить многие вопросы, стоявшие перед исследователями.

Годы упорного труда понадобились для того, чтобы неизвестный так называемый уличный вирус<sup>1</sup> бешеного животного превратить в вирус фиксированный, т. е. обладающий более определенной вирулентностью. Этого Пастер добился путем длительных перевивок — пассажей от одного животного другому. Для опытов были избраны кролики.

Заражая кроликов мозгом бешеного животного, Пастер вначале вызывал бешенство у них через 12—20 дней. Продолжая заражения (пассажи), но уже от кролика кролику, используя головной и спинной мозг бешеных кроликов для очередного заражения, Пастер добился через 100 пассажей сокращения инкубационного периода до 6 дней. В дальнейших многочисленных перевивках заразительность возбудителя бешенства стабилизировалась, т. е. стала устойчивой, поэтому экспериментальное бешенство у кроликов наступало обычно на 5—6-й день после заражения.

Это явилось первым и важным достижением на пути к поставленной цели. Укорочением скрытого периода ученые добились резкого усиления возбудителя бешенства у кроликов. Устойчивость же инкубационного периода свидетельствовала об устойчивости силы вируса, о «фиксации его свойств», по словам Л. Пастера.

Итак, материал для поисков вакцины был уже в руках. Пусть это не была чистая культура микроба, выращенная на искусственной питательной среде в стеклянной пробирке, но культура вируса, образно говоря, в «биологической пробирке» — мозгу. Этот лабораторный фиксированный вирус большой силы мог вызывать бешенство и у человека. Конечно, не могло быть и речи об использовании его в таком виде в качестве вакцины для прививки людям.

---

<sup>1</sup> Мозг неизвестной заразительной силы от случайной бешеной собаки.



Но как применить принцип аттенуации к вирусу бешенства, заключенному в головном или спинном мозгу кроликов? Как его ослабить и чем? Неимоверно настойчивый труд, фантастически сложные эксперименты, неотступное раздумье и упорное стремление к цели принесли победу.

Методом ослабления Пастер и его ученики избрали высушивание. Оказалось, что мозг больного кролика, высушенный в банке над едким кали в продолжении 14 дней, терял свою заразительность. Мозг же 1—2-дневной сушки был достаточно сильным, чтобы вызвать бешенство даже при обычной инкубации. При 5—6-дневной сушке вирулентность зараженного мозга заметно ослабевала, и если вызывала бешенство, то после удлинненной инкубации.

Так Пастер разрешил одновременно несколько вопросов. Во-первых, был найден объект для экспериментов — мозг бешеных животных; во-вторых, доказана связь между ослаблением возбудителя и длиной инкубационного периода; в-третьих, сушка мозга больного животного различной длительности приводила к обезвреживанию вируса, но в разной степени.

Все это позволило Пастеру рассматривать высушенный мозг кроликов как ослабленную живую вакцину и приступить к опытам предохранения животных от бешенства. Ведь предстояло предохранять от бешенства людей. Метод должен быть безопасным, и проверить его надо было на животных.

Опыты проводились на собаках и кроликах. Опасность введения маловысушенного мозга была очевидной. Значит, надо было создавать иммунитет против бешенства постепенно и осторожно. Зная, что 14-дневная сушка давала максимальную степень безопасности, мозг применяли для первой прививки, затем продолжали последовательно вводить эмульсию мозга 13-, 12-, 11-дневной сушки и т. д., вплоть до 1—2-дневной. Животные оставались живыми и здоровыми. Такая система прививок уже сама по себе свидетельствовала о безопасности и эффективности их. Ведь мозг 1—2-дневной сушки и даже 5—6-дневной был заразен для невакцинированных животных. Почему же не заболели животные, которым сделали всю серию прививок, начиная с мозга 14-дневной сушки? Для Пастера и его учеников стало ясным, что это результат вакцинации

ослабленным возбудителем, но нужны были доказательства и доказательства. Требовалась генеральная проверка. Заключалась она в том, что подопытных, т. е. вакцинированных, животных надо было заразить большой, заведомо смертельной дозой мозга, а для проверки такую же дозу ввести контрольным невакцинированным животным.

Опыты были поставлены на собаках и дали совершенно изумительные результаты. В то время как все контрольные животные после обычного инкубационного периода заболели и погибли при явлениях типично протекающего бешенства, все вакцинированные собаки выжили и были совершенно здоровы.

Докладывая об этих опытах, Пастер говорил, что вакцинированным собакам можно вводить вирус бешенства под кожу и даже на поверхность мозга с помощью трепанации, и бешенство не проявляется. Применяя этот метод, он получил невосприимчивость к бешенству у собак различных возрастов и пород, причем не было ни одной неудачи.

Опыты многократно повторялись не только Пастером, но и другими учеными во многих странах мира. Это был блестящий, невиданный успех. Но пока только в эксперименте. А как вакцина будет вести себя в организме человека, да еще укушенного бешеным животным? Ведь при этом в рану попадает возбудитель бешенства, следовательно, человек оказывается уже зараженным. Предохранит ли вакцина от бешенства человека?

Эти и другие вопросы опять встали перед Пастером. Ответ на них могли дать все новые и новые опыты, и они ставились с лихорадочной поспешностью. Ведь только в служении человеку ученый видел смысл и цель своей работы. Именно эта поспешность едва не погубила всей идеи. Именно здесь Пастера ждали тяжелые разочарования и неудачи. А сколько было упреков в том, что химик взялся не за свое дело. Сколько пришлось отводить обвинений, иногда совершенно бессмысленных и нелепых, по поводу гибели отдельных больных, причиной которой являлась вовсе не вакцинация.

Пастер — великий гуманист не мог сразу решиться перенести результат своих экспериментов с животных на человека. Хотя многое уже было изучено, но все ли до конца было ясным? Все ли в эксперименте было предусмотрено? Надо сказать, что даже его верные

ученики Ру и Шамберлан отказались на этом этапе экспериментов переходить к вакцинации людей, считая ее преждевременной.

Наконец, с помощью и при моральной поддержке Гранше и других ученых Пастер решается на прививки человеку. Большую роль здесь сыграл случай с 9-летним мальчиком Жозефом Мейстером, укушенным бешеной собакой. Обезумевшая от страха за жизнь ребенка мать умоляла Пастера сделать прививки ее сыну. День 6 июля 1885 г. вошел в историю науки и, в частности, в историю пастеровских прививок против бешенства как знаменательная дата. В этот день Пастер начал делать прививки людям, и первым его пациентом был Жозеф Мейстер. «Этот ребенок,— писал Луи Пастер,— был повален собакой на землю и получил много ран от укусов на руке, на голених, на бедрах; некоторые из них были настолько глубокие, что мешали ему ходить... Смерть этого ребенка представлялась неизбежной, и я решился, не без сильных и мучительных сомнений, как легко себе представить, испытать на Мейстере метод, который мне всегда удавался на собаках».

Вторым пациентом Пастера стал 15-летний пастух Жюпиль. Курс прививок спас жизнь и этому юноше, жестоко искусанному бешеным волком. Весть о спасении Мейстера и Жюпиля быстро разнеслась по всему миру. Из разных стран в Париж к Пастеру стали съезжаться искусанные бешеными животными люди. Начались массовые прививки. Жизнь сотен людей уже была спасена. Франция ликовала. Пастер стал ее национальным героем. Но время шло, а с ним приходили страшные вести о заболевании бешенством и смерти некоторых пациентов, которым были сделаны прививки.

Еще в начале прививок находились скептики даже среди ученых и врачей, но когда стали приходиться вести о смертельных исходах, кампания против Пастера из стен академий и медицинских учреждений пропикла в прессу. Началась травля старого ученого. Его называли шарлатаном, виновником смерти людей, утверждали, что прививки не только бесполезны, но и опасны.

Правы были Ру и Шамберлан, предупреждавшие своего учителя в недостаточной изученности вакцины и о преждевременности вакцинации людей.

Надо сказать, что теоретические основы пастеровской идеи оказались правильными, и жизнь в дальней-

шем это подтвердила. Но для большинства ученых того времени в идее пастеровских прививок многое было непонятным. Все то, что до сих пор было известно о прививках, например, против оспы или сибирской язвы, противоречило новым пастеровским утверждениям. Ведь против оспы вакцинируют здоровых, незараженных людей, так же как и против сибирской язвы вакцинируют незараженных животных.

Новизна, а отсюда и непонятность идеи Пастера лишь увеличивали недоверие и нападки на ученого и его метод. Гениальная мысль Луи Пастера восторжествовала лишь позднее, пройдя через суровую проверку его метода самой жизнью.

Почему же все-таки возможно вакцинировать укушенных людей при наличии возбудителей в их организме? Суть заключается в следующем: чтобы возникло бешенство, возбудитель из места укуса — раны должен проникнуть в клетки центральной нервной системы, в головной и спинной мозг. Этот долгий путь, естественно, требует и большого времени. Инкубационный период при бешенстве гораздо длиннее, чем при многих других заразных болезнях, и может длиться несколько недель и даже месяцев.

Именно это и имел в виду Пастер, когда создавал теоретические основы своего метода. Да, рассуждал Пастер, в организме укушенного уже есть возбудитель бешенства, но наша задача — воспользоваться счастливым обстоятельством (относительно длинной инкубацией), чтобы за это время успеть создать иммунитет искусственно. Надо, образно говоря, как бы перегнать развитие болезни в организме, мобилизовать его защитные силы, создать эту защиту, а в результате уничтожить микробов бешенства на пути к мозгу. В этом вся идея прививок против бешенства.

А как быть в случаях тяжелых укусов, особенно в шею, лицо, голову, когда инкубационный период намного короче? Ведь в таких случаях бешенство может возникнуть раньше. И именно эти случаи с ускоренным инкубационным периодом пока еще давали смертельные исходы.

Пастер, убежденный в своей правоте, не сдавался. Он мужественно борется и ищет новые пути, продолжает делать прививки, применяет метод интенсивной вакцинации. Он делает не одну прививку в день, а две, три, не

используя даже мозг многодневной сушки. Результаты быстро сказались, смертность среди людей, которым проводили прививки, резко снизилась, но все же еще оставалась.

Совершенно очевидно, что после укуса следует как можно раньше начинать прививки. Промедление здесь поистине смерти подобно. Это элементарное требование, теперь такое ясное, в то время требовало объяснений и доказательств.

К Пастеру в Париж стекались люди, пострадавшие от укусов, не только из Франции, но и из других стран. При тогдашних средствах сообщения несчастные, обреченные люди тратили на переезд много дней и недель. Терялось драгоценное время, а с ним и надежда на спасение. Обвиняли же метод Пастера.

Состояние нервной системы и образ жизни некоторых пострадавших, в частности злоупотребление алкоголем, также мешали успешности прививок, а трагические исходы вновь приписывались Пастеру и его методу. Неудачи в отдельных случаях вскоре объяснились. Причинами оказались несовершенство техники работы и загрязнение кроличьего мозга посторонними микробами.

Даже время года для приготовления вакцины имело значение. Так, в жаркое летнее время вирус резко ослаблялся и, следовательно, ослаблялось действие вакцины. Все это и многое другое, встретившееся на практике, постепенно выяснялось, устранялись причины, приводящие к неудачным исходам.

Через тяжкие испытания прошел метод вакцинации против бешенства, пока, наконец, не получил признания и не стал успешно применяться во всем мире, правда, в несколько измененном виде.

В настоящее время широко используется на практике вакцина К. Ферми. По методу Ферми вирус бешенства подвергается ослаблению с помощью химического вещества — фенола. Иным путем пошел Х. Копровски. Он решил выращивать вирус бешенства на куриных эмбрионах (зародышах в яйце). В этом организме при обилии питательных веществ накапливаются в больших количествах и вирусы.

После длительных пассажей (перевивок) вирус бешенства потерял способность заражать и вызывать заболевание, но вызывал иммунитет против бешенства. Поиски вакцины против бешенства продолжались и в других

направлениях. Большой интерес представляют питательные среды для вирусов и те эксперименты, которые ставили ученые. Так, например, брали вирус, полученный из мозга бешеной собаки (уличный вирус) и заражали через мозг белых мышей. Долго продолжались перевивки от одной зараженной белой мышки другой, пока вирус не стал ослабевать в своей вирулентности. Затем была создана специальная среда (культуры клеток почки сирийского хомяка), и перевивки продолжались уже вне организма животного. В результате ученые добились такого снижения вирулентности и безвредности вируса бешенства, что стало возможным использовать его в качестве вакцины для профилактики бешенства.

Эксперименты видоизменялись, но цель оставалась той же — добиться ослабления вируса бешенства и получения вакцины против бешенства. В СССР М. А. Селимов с сотрудниками разработал метод получения вакцины, «воспитывая» вирус на культуре почек сирийского хомяка и определенных тканях куриного зародыша. Получилась так называемая тканевая вакцина против бешенства.

### **Дополнение к пастеровским прививкам**

Новое и важное дополнение к пастеровским прививкам разработали ученые уже в XX в. Несколько лет назад советские ученые создали антирабический гамма-глобулин. С получением этого препарата предупреждение бешенства стало еще более успешным. Как ни велико значение пастеровских прививок против бешенства, бывают случаи, когда даже при помощи такого замечательного средства исключительно трудно бороться за жизнь пострадавшего человека. В первую очередь это касается тяжелых, глубоких и многочисленных укусов бешеными животными в лицо, голову, шею, кисти рук. В таких случаях скрытый (инкубационный) период укорачивается, и бешенство может наступить быстрее. Времени для создания иммунитета очень мало, так как путь для вируса бешенства очень короткий и он быстро проникает в мозг. На помощь пришел гамма-глобулин, который оказался исключительно важным именно в таких тяжелых случаях. Сочетание пастеровской вакцины и гамма-глобулина сделало борьбу с бешенством более эффективной.

В чем же суть действия гамма-глобулина и чем он дополняет защитную роль пастеровской вакцины?

Для выяснения этого вопроса нам придется кратко коснуться одного из сложнейших механизмов — выработки невосприимчивости к бешенству.

Иммунитет к бешенству, несмотря на достижения науки, изучен еще недостаточно. Известны те защитные силы, которые помогают организму в борьбе с попавшим в него вирусом. Когда делаются прививки, в организм человека вводится вакцина, содержащая ослабленный вирус бешенства. Под влиянием вакцины вырабатываются антитела, способные губительно действовать на вирус бешенства. Вся суть в том, чтобы они вырабатывались в организме как можно раньше и в достаточном количестве, чтобы уничтожить вирус на пути к мозгу. Проникнув в мозговые клетки, вирус бешенства становится уже недостижимым для антител, он как бы окружен броней, защищающей его от их действия.

Лишь своевременные прививки способствуют ранней выработке антител, которые, встречаясь в организме с вирусом, уничтожают его. Весь этот механизм защиты имеет активный характер. Под влиянием ослабленного вируса вакцины организм сам активно вырабатывает антитела. Поэтому иммунитет, полученный таким образом, назван активным, а поскольку он создан искусственно, т. е. путем прививок, — искусственным иммунитетом.

Можно ли вызвать таким способом иммунитет у животных? Конечно, можно. На практике этим пользуются для предохранения ценных служебных или породистых собак от бешенства.

Их сыворотка, в которой находятся антитела, является иммунной. В ней много антител. Как доказать их действие на вирус бешенства? Довольно просто и убедительно. Например, если в экспериментальных условиях заразить животное и одновременно с этим ввести иммунную антирабическую сыворотку, то бешенство может не наступить. Если же эту сыворотку вводить позже, когда наступит заболевание, т. е. когда вирус уже проник в мозговые клетки, эффекта не будет — животное погибнет. Этим примером объясняется, почему антирабическая сыворотка не может применяться как лечебное средство при возникшем уже бешенстве и имеет лишь профилактическое значение.

Для того чтобы она оказывала наиболее мощное профилактическое действие, учеными разработаны особые методы. Для получения антирабической сыворотки в больших количествах в настоящее время иммунизируют крупных животных — лошадей. Многократно и длительное время им вводят ослабленный вирус бешенства. В результате в организме лошадей вырабатываются вирулицидные (уничтожающие вирусы) антитела, которые поступают в кровь. Когда количество их будет достаточно большим, по обычному методу из вены у лошади берут несколько литров крови. После свертывания из нее отсасывают сыворотку, из которой и получают антирабический гамма-глобулин.

Это и есть та часть белков сыворотки, которая связана с антителами против вируса бешенства и которая обеспечивает успех профилактики. Введенные в организм укушенного бешеным животным человека антитела немедленно начинают оказывать свое действие на попавший при укусе вирус бешенства. Так быстро создается иммунитет, который в отличие от активного назван искусственным, пассивным. Ведь организм человека, которому введена сыворотка, не «затратил усилий» на выработку антител.

Таким образом, мы подошли к важному вопросу о комбинированной профилактике, когда укушенному вводится гамма-глобулин, а затем вакцина. После введения гамма-глобулина быстро наступает состояние пассивного иммунитета и, пока оно длится (2—3 недели), создается искусственный активный иммунитет, но уже при помощи вакцины. Гамма-глобулин не исключает, а дополняет защитную роль пастеровских прививок.

В СССР получение антирабического гамма-глобулина начато в Московском институте вакцин и сывороток под руководством известного вирусолога академика АМН СССР, профессора В. Д. Соловьева.

### Как была создана вакцина против туберкулеза

Откроем еще одну интересную страницу иммунологии, в которой рассказывается о победе над туберкулезными бактериями и создании живой вакцины против туберкулеза. Это рассказ и о необычайно терпеливом и целеустремленном труде ученых.



Много лет было потрачено на поиски метода, который обеспечил бы приготовление безвредной, надежной и эффективной вакцины. Туберкулезные палочки убивали нагреванием, солнечным светом, ультрафиолетовыми лучами и другими физическими факторами, но опыты на животных убеждали, что создать невосприимчивость к туберкулезу при помощи таких убитых бактерий невозможно.

Может быть, более успешным будет применение химических веществ? Микробы хлорировали, убивали йодом, фтористым натрием, применяли аммоний, олеиновую кислоту, глицерин, мочевины, изучали действие антиформина, молочной, карболовой и других кислот, но результат оказывался одинаковым. Убить микробы удавалось, но многочисленные попытки вызвать при помощи их иммунитет против туберкулеза оказывались тщетными.

Надо отметить, что возбудители туберкулеза отличаются своеобразными свойствами. Во-первых, они являются кислото- и спирто-устойчивыми. Во-вторых, химический состав их не походил на состав многих известных к тому времени микробов. В теле их обнаружили много жирно-воско-липоидных веществ, в несколько раз больше, чем, например, у стафилококков или дифтерийных палочек. А если удалить эти вещества из тел и оболочки туберкулезных бактерий? Не будет ли вакцина лучше иммунизировать? Стали применять различные растворители. Кипящий ацетон, бензин, толуол, эфир, четыреххлористый углерод, метиловый алкоголь, петролейный эфир и другие растворители действительно позволяли лишать бактерии жирно-восковых веществ, но мертвые микробы снова не оказывали никакого иммунизирующего действия. Не дали успеха и попытки создать иммунитет против туберкулеза при помощи туберкулина (яда туберкулезных бактерий) или различных экстрактов из тел микробов.

Казалось, ученые зашли в тупик, но они такого вывода не сделали. Хотя работа закончилась безуспешно, но она давала много новых сведений о свойствах еще недостаточно изученных туберкулезных микробов.

Вывод о том, что убитые туберкулезные палочки не иммунизируют, был очень важным. Если не иммунизируют убитые микробы, думали ученые, надо идти по пути ослабления вирулентности живых, по пути, указан-

ному Пастером. Атенуация — вот та идея, на которую обратили внимание французские ученые. А. Кальметт и К. Герен избрали путь, который привел их к замечательным научным открытиям и обогатил практику в борьбе с туберкулезом. Начался новый, еще более трудный, но весьма плодотворный этап: была получена живая вакцина — БЦЖ<sup>1</sup> против туберкулеза. Но какой метод ослабления выбрать? Подходят ли те методы, которые в науке уже были известны? Даст ли успех метод старения или высушивания, ослабление возбудителей при проведении через организм животных или изменение температурного режима культивирования микробов? И надо сказать, что, используя идеи своих предшественников Джениера и Пастера, ученые пошли все же своим оригинальным путем. Долгий тринадцатилетний путь исканий был ознаменован победой.

Как же была создана вакцина БЦЖ для прививок против туберкулеза? Благодаря какому методу ученые добились успеха? Как ни узки эти вопросы, но для читателя, интересующегося научными проблемами естествознания, это крайне поучительно. Стремление к познанию природы во многих ее проявлениях всегда увлекало и будет увлекать человека. Мысль человека, его разум всегда будет стремиться к познанию нового, неизведанного.

Мир исканий бесконечен и безграничен. В этом смысле опыты Кальметта и Герена, как и их великих предшественников, целью которых было переделать природу болезнетворных микробов и их важнейшие биологические свойства, являются увлекательными, интересными и в общеобразовательном смысле. Надо сказать, что изменение различных свойств микробов оказалось в дальнейшем весьма благотворным не только для биологии и медицины.

Идея изменчивости микробов оказалась весьма прогрессивной и дала много новых фактов для материалистических идей дарвинизма. Одним из ярких примеров являются замечательные эксперименты Кальметта и Герена, посвященные ослаблению вирулентности туберкулезных бактерий.

В прежних своих исследованиях Кальметт имел возможность убедиться, что желчь оказывает влияние на

---

<sup>1</sup> БЦЖ, или по-французски BCG, — первые буквы слов: Бациллы Кальметта—Герена.

жизнедеятельность и обмен веществ туберкулезных бактерий. Не использовать ли желчь в искусственной питательной среде для культивирования вирулентных туберкулезных бактерий? Не будет ли длительное воздействие желчи тем средством, которое изменит биологические свойства туберкулезных палочек и, в частности, их вирулентность? Питательная среда, которую избрали ученые, состояла из картофеля, вареного в желчи быка с прибавлением 5% глицерина. Поместив в такую питательную среду избранную ими вирулентную культуру и выдержав ее длительное время в термостате при температуре  $+37^{\circ}\text{C}$ , ученые снова переносили ее в такую же свежую среду, многократно повторяя эту операцию. Они убедились, что можно получить расу ослабленных бактерий, теряющих мало-помалу всякую вирулентность сначала для быка, затем обезьяны, а затем и для лабораторных грызунов. Это «мало-помалу», по выражению Кальметта, продолжалось очень долго. Понадобилось несколько этапов, каждый в несколько лет, чтобы добиться решающей победы. Так, например, через 750 дней после того, как было сделано 30 пересевов (с интервалами по 25 дней) на желчно-глицериновой среде, лишь только наметились первые результаты, явные признаки ослабления болезнетворности микробов.

Нельзя ли рассматривать эту культуру как живую вакцину и использовать для прививок против туберкулеза? Достаточно ли надежным и стойким является это снижение вирулентности? Не восстановится ли она вновь в организме животных и человека? Вдумчивые исследователи не сделали поспешных выводов и решили продолжать пересевы и наблюдения. Опыты ставились в самых разнообразных направлениях и на различных животных. Ученые оказались правы — осторожность в выводах предохранила их от серьезной ошибки. Оказалось, что даже спустя 4 года микробы потеряли вирулентность для рогатого скота и для морских свинок, но были еще вирулентны для лошадей и кроликов. Опыты продолжались. Ученые набрались терпения, зная, что изменение природы микробов сложный процесс. Быть может, понадобится еще много лет, пока наступят такие изменения вирулентности, чтобы ослабленные микробы можно было с уверенностью считать живой вакциной.

Это было испытание временем, испытание твердости духа ученых. «Нужна сдержанность,— говорил Каль-

метт,— терпение и еще раз терпение, а затем снова держания. Будем верить в успех, будем продолжать работы, чего бы это нам ни стоило». Кальметт обладал выдержкой и терпением, этими замечательными качествами исследователей, стремившихся к заветной цели. Этим проникся и Герен. Ученые знали, как нужна вакцина против туберкулеза. Значит, надо продолжать эксперимент.

Эксперимент — это сражение, исход которого не всегда можно предвидеть, но которое надо выиграть. Но раньше чем победить, надо многое узнать, проникнуть в тайны возбудителя — микроба, в тайны организма человека и, лишь познав их, властно вмешаться силой разума, обогащенного знаниями. Будущее показало правоту ученых и вознаградило их терпеливый, целеустремленный труд.

Двести тридцать последовательных пересевов на протяжении 13 лет — в результате бактерии сделались неvirulentными для всех домашних животных и для мелких грызунов, а также для птиц. Даже при введении им культуры БЦЖ, как была названа безопасная культура туберкулезных бактерий, в кровь, в брюшную полость или через рот она не вызывала туберкулеза. Понадобились еще годы для того, чтобы доказать, что вакцина БЦЖ в эксперименте предохраняет от туберкулеза. Так был завершен огромный труд ученых. Они добились своей цели. Живая вакцина против туберкулеза была создана.

Идея Пастера об использовании живых ослабленных микробов для приготовления вакцин, успехи Кальметта и Герена в получении вакцины БЦЖ навели ученых на другую мысль. А не попытаться ли использовать живые микробы, которые встречаются в природе, у различных теплокровных, а быть может, и у рыб?

Ведь в природе существует род микобактерий туберкулеза, по ряду свойств к ним относятся несколько типов: человеческий, крупного рогатого скота, тип птиц, мышинный, холоднокровных (рыб) и др. По степени virulentности для человека на первом месте, конечно, стоит человеческий тип, на втором — крупного рогатого скота. Птичий тип туберкулезных бактерий наименее virulentный. Что же касается типа *Marinum*, в частности рыб, то он совсем безопасен. Не попробовать ли использовать его в качестве живой вакцины? Не будет ли он иммунизировать чувствительных к туберкулезу животных и создавать иммунитет против туберкулеза? И вот начались

новые поиски и эксперименты. Так, например, ученый Ф. Фридман создает вакцину из туберкулезных бактерий типа холоднокровных, Мак-Феднан — из птичьего типа, Уэльс — из туберкулезных бактерий, выделенных от мыши-полевки. Во многих странах мира началось кропотливое изучение этих вакцин. Известный советский ученый специалист по туберкулезу А. И. Тогунова подвергла сравнительному экспериментальному изучению свойства всех этих вакцин. Оказалось, что вакцины Фридмана и Мак-Феднана оказались неэффективными. Более обнадеживающие результаты были получены с вакциной Уэльса, но преимущества перед вакциной Кальметта — Герена БЦЖ она не имела и поэтому широкого распространения не получила.

Новый этап в создании вакцины против туберкулеза связан с исследованиями известного микробиолога Ю. К. Вейсфеллера. Ученый много работал над превращением фильтрующихся форм различных бактерий в типичную форму. В микробиологии хорошо было известно, что туберкулезные бактерии в процессе своего развития могут проходить различные фазы и иметь различную форму, в частности форму зерен и мелких фильтрующихся форм, проходящих через бактериальные фильтры. Они при соответствующих условиях могут прорасти, образуя типичную для туберкулезных бактерий палочковидную форму. Ю. К. Вейсфеллер занялся восстановлением фильтрующихся форм туберкулезных бактерий с тем, чтобы использовать их для приготовления вакцины.

Очень интересным в направлении, которое избрал ученый, было использование человеческого типа туберкулезных бактерий в противоположность бычьему типу, которым пользовались Кальметт и Герен. Итак, Ю. К. Вейсфеллеру удалось получить туберкулезную культуру, ставшую известной как разновидность 115, оказавшуюся невирулентной для чувствительных к туберкулезу морских свинок, обезьян и человека.

Открытие привлекло к себе большое внимание микробиологов разных стран. На международной конференции в Будапеште в 1965 г. вакцина Ю. К. Вейсфеллера была рекомендована для дальнейшего углубленного изучения. Продолжались и новые поиски методов применения вакцины БЦЖ. Огромное значение имеет способ введения ее в организм. В свое время Кальметт и Герен рекомендовали введение вакцины новорожден-

ным внутрь через рот. Этот метод нашел признание во всем мире, но не следует ли искать других еще более эффективных путей введения вакцины? Стали изучать накожный, внутрикожный, подкожный способы. Наилучшим оказался внутрикожный метод профессора А. И. Тогуновой. В Советском Союзе вакцина против туберкулеза нашла свою вторую родину. Самое массовое и организованное применение вакцинация в борьбе с туберкулезом получила в нашей стране.

### **Вирус кори тоже укрощен**

О том, что корь является вирусной инфекцией, стало известно в 1911 г., но выделить вирус удалось лишь в 1954 г. Десятки лет продолжалось изучение методов культивирования коревого вируса. Трудность изучения объяснялась особыми свойствами вируса. Вне организма человека он быстро (в течение 20—30 минут) гибнет, не выдерживая солнечного света, высыхания и других воздействий. В организме человека вирус кори паразитирует в клетках верхних дыхательных путей.

Корь — заразное заболевание, которым переболевают почти все дети. Источником болезни является только больной человек. В качестве любопытного факта можно рассказать о случае, когда заразились корью от обезьян. Этот случай описал профессор В. А. Башенин.

Заражение корью происходит от мельчайших брызг изо рта или носа (при кашле, чихании, громком разговоре и т. д.), так как возбудитель кори — вирус — находится в зеве и носоглотке больного ребенка. Заражение происходит даже при кратковременном контакте здорового ребенка с больным. Иногда достаточно только пребывания в одной комнате с больным. Есть основание считать, что предметы, вещи или игрушки, недавно загрязненные выделениями больных (слюна, слез), также могут способствовать передаче болезни.

Чем же врачи вооружены для борьбы с корью? Много лет противокоревая сыворотка, а теперь противокоревой гамма-глобулин служит человечеству в борьбе с корью, однако мечта о создании вакцины против кори не покидала ученых. Сыворотка дает эффект, но действие ее кратковременно — две, три недели. Так же быстро наступает и проходит профилактический эффект и при введении гамма-глобулина. Вот почему эти препараты

вводятся здоровым детям, которые были в контакте с больными. Все это очень ценно, но ведь надо создавать заблаговременно длительный и стойкий иммунитет с помощью вакцин. Лишь этот путь даст возможность активнее бороться за ликвидацию кори. И ученые пошли по этому трудному пути.

### **Вакцина против кори — новейшее достижение иммунологии**

Ученым долго не удавалось получить живую противокоревую вакцину. Надо было преодолеть большие трудности, научиться хотя бы культивировать вирус кори и сохранять его в условиях лаборатории. Чтобы хоть немного представить себе эту сложность, скажем, что вирус кори — сугубо паразитарный микроб, способный жить и размножаться лишь в клетках организма. Сколько попыток было сделано, чтобы выращивать вирус вне организма. Сколько сложнейших искусственных питательных сред создавалось, и все безнадежно. Успешными оказались лишь способы культивирования в так называемых культурах тканей. Это живые и размножающиеся кусочки тканей человека или животных, помещенные в питательные растворы в особых стеклянных флакончиках. В этих условиях клетки способны размножаться, а в них и вирусы. Но не всякая культура тканей для вируса кори оказалась пригодной. Дала положительные результаты попытка выращивать коревой вирус в культуре тканей размельченного куриного эмбриона (зародыша) или в развивающемся курином эмбрионе. Был разработан метод культивирования вируса кори в ткани яичка кролика. Интересным оказался метод выращивания вируса в культурах почечного эпителия собаки, обезьяны, а особенно почек морских свинок.

Представьте теперь, читатель, насколько все это было сложно, и особенно, если ставится цель получения вакцины против кори. Сколько нужно материала, чтобы приготовить вакцину для прививок против кори. У нас в стране прививки являются массовыми, вакцинируются многие миллионы детей. Надо создать невосприимчивость в том возрасте, когда дети переносят корь тяжелее и осложнения бывают тоже более частыми и тяжелыми.

Можно ли прививать детей вирусом, полученным в лабораторных условиях? Вот мы подошли ко второму

трудному вопросу, без преодоления которого невозможно было создание вакцины против кори. Трудность заключалась в надежном ослаблении болезнетворных свойств вируса кори, чтобы его можно было вводить детям без какого-либо опасения заразить их корью. Иначе говоря, надо было превратить вирулентный вирус кори в безопасную живую вакцину.

Многие годы шли эксперименты. Закончились они большим успехом и вышли далеко за пределы лабораторий. Об этих труднейших, но вместе с тем увлекательных поисках мы и расскажем.

### **Пути и методы ослабления вируса кори**

Попадая в организм человека через носоглотку и верхние дыхательные пути, вирус кори проникает в кровь, распространяется по организму и вызывает общее инфекционное заболевание и интоксикацию (отравление).

Вирулентность коревого вируса заключается также в поражении слизистой оболочки дыхательных путей, полости рта и глаз, а также кожи. В результате возникает воспалительный процесс слизистых оболочек и появляется коревая сыпь на лице, туловище, конечностях. Корь опасна своими осложнениями и, помимо этого, снижает иммунитет к другим инфекциям. Вот эти проявления, возникающие в организме под влиянием вирулентности коревого вируса, надо устранить, лишив его свойства поражать организм, но создавать надежную невосприимчивость к кори.

Начались поиски. Они проводились в разных странах и привели к положительным результатам. В Англии вирусологом Дж. Эндерсом был получен ослабленный вирус под названием «эдмонстон». Исходный вирулентный вирус был выделен из крови больного. Для того чтобы вирус ослабить, пришлось провести 24 последовательных пассажа в культуре тканей почек человека, 28 пассажей в культуре клеток амниона<sup>1</sup> человека, 12 пассажей в развивающихся куриных эмбрионах и еще 14 пассажей в первичной культуре куриного зародыша при темпера-

---

<sup>1</sup> Амнион — одна из оболочек зародышей высших позвоночных животных и человека. По-гречески «амнион» — околозародышевый пузырь.



туре 37°C. В результате вирус был ослаблен, но при введении в организм вызывал сильные реакции.

Исследования продолжались. Ученые изменяли условия экспериментов, увеличивали количество пассажей, понижали температуру, изучали другие тканевые культуры. Наконец, им удалось добиться ослабления вируса и снижения реактогенности (т. е. уменьшить реакцию при введении такого вируса в организм), но при этом уменьшалась способность вируса вызывать иммунитет. Над такими результатами стоило призадуматься. Но это не расхолаживало исследователей.

В нашей стране поисками живой вакцины против кори занимались академики АМН СССР П. Г. Сергиев, В. И. Иоффе, В. М. Жданов, А. А. Смородинцев, М. П. Чумаков и другие ученые.

Заглянем в творческие лаборатории прославленных вирусологов А. А. Смородинцева и М. П. Чумакова. Каждый из них шел к общей цели своими путями.

А. А. Смородинцев со своими сотрудниками получил в начале ослабленный вирус кори Л-4 (Ленинград-4). Для ослабления вирулентности пришлось вирус пассировать около 30 раз через культуры почечной ткани и ткани амниона человека, а затем еще более 20 раз через культуры фибробластов<sup>1</sup> куриных зародышей. Повторялась история с вирусом Эндерса «эдмонстон». Вакцина Л-4 оказалась высокореактогенна, понадобилось вводить ее детям под защитой антител противокоревого гамма-глобулина. А. А. Смородинцев настойчиво ищет новых путей. Создается новый препарат Л-16, более отвечающий требованиям, предъявляемым к живой вакцине. Он оказался менее реактогенным и создавал хороший иммунитет. Успеху ученого содействовала новая методика пассажа через тканевую культуру почек морских свинок.

Получение вакцины Л-16 было большим успехом. Новые варианты Л-4-25 и Л-4-30 получены и изучаются. Вакцина Л-16 вошла в жизнь.

Академик М. П. Чумаков со своим коллективом создает свою живую вакцину — ЭШЧ («эдмонстон» — Шварц—Чумаков), используя пассаж вируса на культуре почечной ткани обезьяны. Наблюдения показали, что

---

<sup>1</sup> Фибробласты — от латинского слова «фибра» — волокно и греческого «бласте» — росток. Основные клеточные элементы соединительной ткани человека и животных.

вакцина, вызывая незначительные реакции, создает хороший иммунитет против кори у детей. Будущее и проверка в жизни покажут окончательные результаты.

Но нельзя ли вместо тканевых культур животных культивировать вирус кори на человеческих клетках? Не будут ли живые вакцины, полученные таким путем, более безопасными и лишенными побочных действий, связанных с применением чужеродных клеток и тканей? Идея прекрасная, и первые результаты уже наметились в исследованиях Копровского в США, Е. М. Доссер, О. Г. Анджапаридзе со своими коллективами в СССР. Иммунология на верном пути.

Есть надежда, что вакцинация против кори создаст длительный, а возможно, и пожизненный иммунитет. Наука окончательно решает судьбу кори. Корь в недалеком будущем будет побеждена.

### **Несколько слов о вирусах и вирусе гриппа**

Вирусологи уже хорошо видели многие вирусы, не только видели, но и научились управлять ими, а тайн становилось все больше и больше. Едва представив себе величину этих ультрамикроскопических частиц, пришлось заняться проблемой их физиологии и биохимии, а на этой основе изучением изменчивости вирусов. Это оказалось важным и для теории, и для практики. Достаточно одного примера, чтобы представить себе это. Вирус гриппа! На протяжении ряда десятилетий одна волна эпидемий гриппа следует за другой. Возбудителя — гриппозный вирус сравнительно легко «брали в плен», получали его в чистой культуре, тщательно изучали. И вот оказалось, что вирус гриппа своеобразный хамелеон, с каждой эпидемией он менял свои важнейшие свойства. Почему же они изменялись. Какое значение имела изменчивость вируса гриппа? Это оказалось столь важным, что в вирусологии появились новые представления об особенностях вирусов, а на практике стало труднее бороться с гриппом.

В ряде стран возникали эпидемии гриппа, переболело множество людей. В результате люди приобрели иммунитет, в их организме образовались защитные вещества — антитела против вируса гриппа. За одной волной гриппа следовала другая. Стали изучать эту эпидемию, выделять вирус, и выяснились важные обстоятельства.

Многие из тех людей, которые в предыдущую эпидемию переболели гриппом, заболели снова. А как же иммунитет? Почему он не защитил? Ответ учёные нашли в изменении свойств вируса. Вирус, получивший наименование в прошлую эпидемию типа А, так изменил свои свойства, что его пришлось для различия назвать типом А<sub>1</sub>, а самое главное, что антитела против типа А не действовали на тип А<sub>1</sub> и не защищали против него. Изменчивость же вируса объяснялась, в частности, тем, что вирус типа А, попав в иммунный организм человека, изменился под воздействием его иммунных сил.

В последующие эпидемии гриппа вирусы снова изменялись, и вот стали известны типы А<sub>2</sub> (азиатский), разновидность его вирус А<sub>2</sub>-Гонконг. Известен также вирус гриппа В. Все это осложнило лечение и профилактику гриппа. К примеру, вакцины или сыворотки, созданные против типа А, оказались неэффективными против типа А<sub>1</sub> и А<sub>2</sub>, а тем более против типа В. Вот с какими трудностями встретились вирусологи и какие новые проблемы возникли в вирусологии и здравоохранении.

Вернемся к вирусу-хамелеону, к его изменчивости. Что же меняется в вирусах гриппа? Ученые отвечают: изменились антигенные свойства.

Антиген — это чуждое для организма вещество, особенно белковое, способное вызвать в организме человека или животных образование антител против себя, притом строго специфической направленности. В наших примерах это означает, что антитела против типа А будут действовать только на вирус гриппа типа А, а не на другие.

Итак, изменяются антигенные свойства вирусов. Для того чтобы понять сущность этих свойств, пришлось много поработать вирусологам и биохимикам. Что же они узнали? Оказалось, что вирусы состоят из белков и нуклеиновых кислот. Теперь стало понятным, с чем связаны антигенные свойства вирусов и что может подвергаться изменчивости.

Ученые узнали также, что среди вирусов можно найти еще более сложно устроенные вирусы, которые содержат также ферменты, липиды (жироподобные вещества) и углеводы. Важнейшие все же — белки и нуклеиновые кислоты. Нуклеиновая кислота является как бы центром вирусной частички и окружена белковой оболочкой. Нуклеиновые кислоты играют в жизнедеятельности вирусов

важную роль. Если их разрушить, вирусы перестанут размножаться. РНК и ДНК (рибонуклеиновая и дезоксирибонуклеиновая кислоты) обуславливают передачу наследственных признаков и свойств.

Когда удалось расчленить вирусную частичку и отделить белковую часть вируса от нуклеиновых кислот, выяснилось, что носителем болезнетворности являются также нуклеиновые кислоты. Нет, это не фантастика, а совершенно реальные достижения вирусологии, биохимии и физико-химии. Для этого ученым пришлось поставить такие «простые» опыты. Выжали, например, из тонны листьев табака, пораженных мозаичной болезнью, сок, а из него получили немного кристаллов. И тогда только из полученных кристаллов смогли выделить вирусный белок и нуклеиновые кислоты. С какой благодарностью ученые снова вспоминали Д. И. Ивановского и Стэнли и замечательные исследования о живых вирусных кристаллах. Как все это помогло в раскрытии глубоких тайн вирусов, их физиологических и биохимических свойств и изменчивости!

\* \* \*

Не успели ученые понять свойства вирусов-хамелеонов, как в вирусологии появилось новое понятие — «химеры». Выдающиеся достижения вирусологии в этой области являются заслугой группы советских ученых Института вирусологии имени Д. И. Ивановского. Но раньше, чем рассказывать об этом и раскрыть новую страницу вирусологии, заглянем в словари.

Химера... Это слово встречается и в древнегреческой мифологии, и в современной биологии, и в литературе. В мифологии химерой называли чудовище с львиной пастью, змеиным хвостом и козьим туловищем. В биологии химерой принято называть организм, получившийся в результате естественного и искусственного сращения тканей, принадлежащих разным организмам. Что же касается литературного термина, то словом «химера» обычно называют несбыточную мечту, неосуществимую фантазию. Вдумаемся в эти образные понятия и тогда лучше поймем, какие химеры получили вирусологи и какой смысл они вкладывали в это слово.

Начнем издалека. Вирусы размножаются только внутриклеточно. Раскрытие сущности этого процесса

было грандиозным достижением в вирусологии, учитывая размеры вируса и клетки, а точнее ее ядра. Вторжение в эти объекты наблюдения могло казаться поистине химерой с точки зрения фантастичности экспериментов, о которых ученые мечтали как о чем-то несбыточном. Но мечты сбылись. Химическая структура вируса раскрыта. Наблюдения показали, что, проникая в чувствительную клетку, он «сбрасывает» с себя белковую оболочку, а нуклеиновая кислота внутри ядра начинает в нем и за его счет размножаться.

В вирусологии этот процесс принято называть воспроизводством вирусного потомства. Клетка-«хозяин» разрушается и гибнет, а много новых частичек вируса выходит наружу уже «одетыми» в белковую оболочку, как бы «одежду», которая вне клетки служит вирусу защитой. Так в дальнейшем, но уже в геометрической прогрессии идут взаимоотношения «вирус — клетка», например, при заболевании. Конечно, в этот процесс вовлекаются: лечение, условия внешней среды, индивидуальная реактивность организма и его защитные силы.

Остановимся на образовании защитных веществ, так называемых вирулицидных антител, способных губительно действовать на вирусы. Но почему же антитела действуют не на все вирусы, выделенные из организма? Доказано, что при размножении вирусов в клетке организма, помимо типичных вирусов, образуются «гибриды». Они тоже состоят из белка и нуклеиновых кислот. Нуклеиновые кислоты сохраняли инфекционные свойства, но белки оказались нечувствительными к вирулицидному действию антител. Такие гибриды называли псевдовirusами, а так как они образовались из типичного вируса и клетки-«хозяина», их называли химерами. Завеса тайны над тем, почему некоторая часть вирусов не поддавалась действию антител иммунных сывороток, была снята. Это большое достижение вирусологии было важным для понимания закономерностей биологического синтеза вирусов, а также для практических задач эффективного воздействия на них.

Исследования, проведенные в Институте имени Д. И. Ивановского академиком АМН СССР В. М. Ждановым, профессором Ф. И. Ершовым и кандидатом медицинских наук Л. В. Урываевым, признаны Комитетом по делам изобретений и открытий при Совете Министров СССР крупным научным открытием.

# ИММУНОЛОГИЯ ШАГАЕТ В ЗАВТРА



*Метод определяет про-  
гресс науки.*

*И. П. Павлов*

## Новые методы, новые вакцины

Поиски методов получения новых живых вакцин проводятся на основе современных научных данных об изменчивости микроорганизмов. Раскрывая тончайшее строение и химический состав микробной клетки и вирусной частички, изучая их физиологию и биохимические свойства, выясняя роль и значение рибонуклеиновой и дезоксирибонуклеиновой кислот (РНК и ДНК), ученые раскрыли тайны передачи наследственных свойств микроорганизмов.

Генетика микроорганизмов за последние десятилетия достигла колоссальных успехов, имеющих огромное теоретическое и вместе с тем практическое значение. Для получения полноценных культур микроорганизмов в производстве вакцин открылись новые перспективы.

Направление и характер исследований по генетике микроорганизмов, как пишет академик В. Д. Тимаков, существенным образом изменились после того, как Эвери Мак-Леод, Мак-Карти установили, что причиной феномена трансформации пневмококков, который наблюдал Гриффит, является ДНК. Эти исследования явились новым революционизирующим этапом в изучении закономерностей наследственности и изменчивости, роли нуклеиновых

кислот, их структуры и функции, в познании природы гена и его функционирования, в создании основ молекулярной биологии.

Идеи Пастера и созданные на основе принципов аттенуации микробов живые вакцины против сибирской язвы и бешенства стали историческими вехами в развитии вакцинопрофилактики инфекций.

Шли годы, десятилетия. Иммунология и практика здравоохранения обогатились новыми препаратами, но, несмотря на усиленные поиски иммунологов во всем мире, живых вакцин против холеры, дизентерии и сыпного тифа получить не удавалось. Исследователи столкнулись с трудностями в создании методов ослабления микробов, которые вытекали из своеобразия биологических особенностей возбудителей этих инфекций.

В отношении возбудителей сыпного тифа (риккетсий) и других заболеваний (риккетсиозов) были дополнительные преграды, связанные с трудностями культивирования этих микроорганизмов.

Что же касается дизентерии и холеры, необходимо было искать или создавать такие разновидности возбудителей, которые, вызывая легкие (субклинические) формы инфекции, были бы безопасными для вакцинируемых и окружающих их людей.

Создание живых вакцин против холеры и дизентерии также было весьма трудным из-за обилия видов и типов микробов — возбудителей этих инфекций. Приведем некоторые примеры: в дизентерийной группе существуют бактерии Григорьева — Шига, Флекснера, Зонне, Шмитц — Штуцера и ряд других. Среди холерных: вибрионы азиатской холеры (классические биотипы), вибрионы Эль-Тор, известна группа холероподобных вибрионов. Сложными оказались механизмы возникновения и развития таких заболеваний, как дизентерия и холера, места локализации возбудителей в организме, особенности поражения, в частности в кишечнике.

На этом фоне особенно значительны успехи иммунологов, сумевших преодолеть многочисленные трудности, найти новые методы создания живых вакцин и способы введения их в организм. И хотя новые живые вакцины еще во многом являются достоянием эксперимента, но то, что сегодня имеет большое научно-теоретическое значение, завтра войдет в практику здравоохранения и принесет свои плоды.

**Живая вакцина против дизентерии.** Возбудители дизентерии попадают в организм через рот с загрязненными ими пищевыми продуктами и водой. Проникая в толстый кишечник, они оседают там, размножаются в клетках слизистой оболочки и вызывают острый воспалительный процесс, сопровождающийся местным кровоизлиянием. Следовательно, дизентерия — это кишечная инфекция, где дизентерийные бактерии ведут себя в толстом кишечнике как внутриклеточные паразиты. Все эти соображения оказались важными для разработки способов вакцинации против дизентерии.

Перед исследователями возникли многие вопросы. Как создавать вакцину? Из каких бактерий? Как иммунизировать? Подкожно вводить вакцину или внутрь через рот? Конечно, иммунитет — это особое состояние всего организма, которое создается многими гуморальными и клеточными факторами защиты, а каково значение местных механизмов защиты, имеющих непосредственное отношение к кишечнику? В последние годы ученые стали придавать большое значение местным факторам защиты кишечника. Профессор Н. Н. Гинсбург, ссылаясь на мнение ряда советских ученых, пишет: «...способность возбудителя дизентерии к внутриклеточному паразитизму позволила сформулировать новые представления о патогенезе<sup>1</sup> этой инфекции. Изменились соответственно и взгляды на иммунитет при ней: местным механизмам защиты придается теперь первостепенное значение». Исходя из этого укрепились и взгляды известного микробиолога А. М. Безредка, обосновавшего в свое время принцип введения вакцин внутрь через рот. Правда, Безредка создавал свои вакцины из убитых микробов. Более перспективными, сулящими вместе с тем и большую эффективность были бы живые вакцины, и, хотя это несравненно более трудный путь, ученые взялись за осуществление этой идеи.

Прежде всего начались поиски бактерий, из которых можно было бы готовить живую вакцину. Хотя цель была одна — создание живых вакцин, пути и методы ослабления вирулентности дизентерийных бактерий оказались

---

<sup>1</sup> Патогенез — от греческих «патос» (страдание), «генезис» (происхождение), т. е. учение о причинах возникновения и развития болезни.



разными. Исследования проводились в СССР, США, Югославии, Румынии.

Остановимся на методах исследования, они введут нас в сложный мир творческих поисков ученых разных стран. Американские ученые, наблюдая за изменчивостью свойств дизентерийных бактерий под влиянием физических и химических воздействий, обратили внимание на то, что один из измененных вариантов потерял способность проникать в клетки слизистой оболочки кишечника у экспериментальных животных, вызывать поражение кишечника и смерть. Иначе говоря, полученная разновидность резко отличалась от исходной («родительской»), которая была вирулентной и вызывала смерть морских свинок. Стали проверять стойкость новых свойств у бактерий, а самое главное, возможность с помощью таких невирулентных бактерий создавать иммунитет.

Опыты, поставленные на морских свинках и обезьянах, дали обнадеживающие результаты. Во-первых, микробы оказались стойко невирулентными; во-вторых, введение через рот морским свинкам и обезьянам создавало иммунитет, защищающий их от заражения вирулентными дизентерийными бактериями, но... Выявилась важная подробность. Иммунитет создавался только против того типа дизентерийных бактерий, из которого состояли вакцины.

Полученные результаты потребовали поисков других вариантов бактерий. Исследования привели к новым успехам. Понадобилось применение лишь новых методов. Как прав был великий русский ученый И. П. Павлов, который говорил, что метод определяет прогресс науки. В чем же заключались новые методы? Ученые на основе достижений генетики <sup>1</sup> и, в частности, изучения хромосомного <sup>2</sup> аппарата болезнетворных дизентерийных бактерий и безвредных кишечных палочек путем скрещивания получили микроб-гибрид. И вот при указанном скрещивании дизентерийные бактерии потеряли способность вызывать дизентерию, но оказались в состоянии создавать

---

<sup>1</sup> Генетика — наука о наследственности организмов и их изменчивости.

<sup>2</sup> Хромосомы — сложноорганизованные структурные элементы клеточного ядра или ядерных веществ в цитоплазме у микробов, содержащие факторы наследственности — гены.

иммунитет. Опыты на морских свинках и обезьянах доказали это. Выяснилось, что при введении внутрь (через рот) микробы-гибриды проникали в толстый кишечник, вызывая быстро проходившую легкую воспалительную реакцию. Видимо, эта специфическая реакция, вызванная ослабленными дизентерийными бактериями, и создавала невосприимчивость (иммунитет) к дизентерии. Углубленное изучение этого процесса показало, что в организме иммунизированных обезьян вирулентные дизентерийные бактерии не способны проникать в клетки слизистой оболочки кишечника и вызывать в них поражения.

Это было большим успехом иммунологии, использовавшей новейшие достижения генетики микробов. На строго научную основу были поставлены дальнейшие исследования по получению новых гибридов дизентерийных бактерий. Ведь существует много различных дизентерийных бактерий, а иммунитет нужно создавать против важнейших из них. За последние годы ученые получили гибриды дизентерийных бактерий Флекснера и Зонне. В наше время именно эти представители группы дизентерийных бактерий играют наиболее важную роль в распространении дизентерии. Так были созданы сложные поливакцины («поли» — по-гречески много) из различных вариантов дизентерийных бактерий, показавшие большую эффективность в опытах на обезьянах.

В Советском Союзе и Румынии успешно были проведены опыты культивирования вирулентных дизентерийных культур Флекснера и Зонне на искусственных питательных средах. Из микробов, утративших вирулентность, были приготовлены вакцины в сухом виде и, в частности, в виде драже, которые вводятся через рот. Опыты, проведенные на экспериментальных животных, показали их безвредность и способность вызывать иммунитет.

### Поиски продолжаются

Заглянем в лаборатории других исследователей и познакомимся с их творческими устремлениями. То, о чем было рассказано, касалось создания живых вакцин из микробов, ослабленных теми или иными путями, потерявших способность вызывать заболевания, но сохранивших свойства создавать иммунитет.

Но горизонты науки поистине безграничны. Нередко факты, получаемые при изучении одних свойств микробов, оказываются полезными для решения совершенно других вопросов. В науке уже давно было установлено, что микробы привыкают к антибиотикам; одни становятся устойчивыми к ним (это сказалось, например, на снижении лечебной эффективности таких замечательных антибиотиков, как пенициллин или стрептомицин); другие микробы без этих антибиотиков ни в искусственных питательных средах, ни в организме человека и животных размножаться не могут. Это привело ученых к мысли изучить такие культуры дизентерийных бактерий в качестве вакцин для профилактики дизентерии. В сущности, антибиотикозависимые культуры микробов, это не живые ослабленные вакцины, а лишь микробы, потерявшие способность размножаться без того или иного антибиотика.

Итак, у исследователей появились принципиально новые пути и методы для решения проблемы создания иммунитета против дизентерии (а быть может, и других инфекций). То, что сегодня получено в эксперименте, завтра, быть может, станет достоянием практики. Только суровая проверка в жизни докажет, какой из методов окажется более приемлемым и какая живая вакцина более перспективной для профилактики дизентерии.

**Живая вакцина против холеры.** Грозное заболевание — азиатская холера — в прошлом не раз угрожала человечеству. До настоящего времени на земном шаре в ряде стран еще сохранились постоянные очаги холеры, откуда эпидемии распространяются на другие страны. Борьба с холерой и поиски эффективных мер профилактики, в частности вакцинации, остаются неотложными до наших времен.

Попытки использовать живую культуру холерных вибрионов в качестве вакцины сделал в конце XIX столетия в Испании ученый Х. Ферран. Это был смелый опыт введения под кожу живых вибрионов, но методика приготовления такой живой вакцины ничего общего не имела с пастеровскими принципами ослабления вирулентности возбудителей. Технология приготовления вакцины была несовершенной и имела серьезные недостатки. Хотя Ферран вакцинировал в Испании 50 000 человек, признания его вакцина не получила и имеет лишь историче-

ское значение как первая попытка прививок против холеры живыми вибрионами.

Отечественный микробиолог В. А. Хавкин создал на принципах Пастера более современную вакцину для тех времен (1888 г.). Вакцина вводилась подкожно дважды: первая прививка производилась ослабленными вибрионами, вторая — вирулентными. Благодаря первой прививке организм приобретал уже достаточной силы иммунитет, чтобы без опасений вводить живые вирулентные холерные вибрионы.

На новой научной основе уже в наше время (1963 г.) живую вакцину создал индийский ученый Мукерджи. Выделив из воды неvirulentные штаммы (разновидности) вибрионов Эль-Тор<sup>1</sup>, сходные по важнейшим свойствам с холерными вибрионами, Мукерджи использовал эти культуры в качестве вакцины. Будучи убежденным сторонником взглядов на холеру как заболевание кишечного тракта и желая создавать иммунитет кишечника, ученый предложил вводить свою вакцину через рот. Мукерджи полагал, что введенная таким образом вакцина из живых слабовирулентных вибрионов сможет вызвать легкий процесс в кишечнике, который создаст как местный, так и общий иммунитет.

В 1965 г. ученый ввел свою вакцину десяти добровольцам. Вакцина оказалась безопасной, ни один из них не заболел. Открылись перспективы для более массовых наблюдений. Будущее покажет, будет ли вакцина Мукерджи тем препаратом, которого ожидает медицина.

**Вакцина против сыпного тифа.** История сыпного тифа богата драматическими событиями. Эпидемии сыпного тифа в дореволюционной России были страшным народным бедствием. Особенно широкие масштабы эпидемия сыпного тифа приняла в годы гражданской войны. Жертвы были и среди ученых, часто ставивших на себе опыты самозаражения во имя спасения человеческих жизней. В этих условиях шла напряженная работа по созданию вакцины для профилактики сыпного тифа.

Вакцины создавались одна за другой. Это большая страница истории иммунологии. Поиски давали удачи и разочарования. Последних было гораздо больше, слишком уж сложна была проблема. Чтобы хоть в некоторой степени представить трудности, стоявшие перед учены-

---

<sup>1</sup> Вибрион Эль-Тор назван по местности, где он был выделен.

ми на пути их исследований, кратко остановимся на ряде идей и методов их осуществления.

Большим событием в микробиологии начала XX столетия (1909—1916 гг.) было открытие возбудителей сыпного тифа — риккетсий Провачека<sup>1</sup>. Это важное открытие омрачила лишь смерть ученых Риккетса и Провачека, погибших на эпидемии сыпного тифа. В их честь микробы — возбудители сыпного тифа получили название «риккетсии Провачека». С этого времени начались многолетние поиски вакцин против сыпного тифа. Проследим эти важнейшие вехи.

Так как риккетсии на искусственных питательных средах не росли (методы культивирования были созданы позже), поиски, естественно, пошли по пути использования органов зараженных животных. Применение мозга зараженных морских свинок для приготовления вакцины казалось весьма заманчивым. У этих животных легко было вызвать сыпнотифозную лихорадку. В мозгу заболевших морских свинок (да и во внутренних органах) скапливалось много риккетсий. Следовательно, думали ученые, если взять мозг заболевших свинок, обработать его химическими и физическими способами, чтобы убить риккетсии, то можно получить вакцину. Но чем бы ни убивали возбудителей в мозгу, убитая нейровакцина не создавала иммунитета. От этой идеи пришлось отказаться.

Когда советским ученым М. К. Кронтовской и М. М. Маевскому и французскому ученому П. Дюрану удалось заразить через дыхательные пути белых мышей и вызвать у них сыпнотифозный процесс с обильным накоплением риккетсий в легких, создание вакцины получило более успешное завершение. Вакцину стали готовить из растертых и обработанных формалином легких зараженных мышей. В Советском Союзе вакцины Кронтовской и Маевского применялись на практике как важнейшее вспомогательное средство в борьбе с сыпным тифом. Особенно важно это было в годы Великой Отечественной войны. Вакцинация против сыпного тифа стала важным дополнением к другим общегосударственным гигиеническим и оздоровительным мероприятиям.

---

<sup>1</sup> В настоящее время известна большая группа риккетсий, вызывающих многие другие заболевания — риккетсиозы.

## Фантастические опыты

Ученые никогда не останавливаются на достигнутом. Поиски новых более эффективных вакцин продолжались. Профессор В. А. Барыкин решил культивировать возбудителей в желточных мешочках куриных эмбрионов (зародышей). Идея заключалась в том, чтобы вместо экспериментальных животных использовать яйца кур. Задачу эту блестяще разрешил английский микробиолог Х. Кокс. Действительно, в желточном мешке куриного зародыша, богатом естественными питательными веществами, представилась возможность культивировать и получать в неограниченных количествах риккетсии, а затем так называемую яичную вакцину. И действительно, вакцина оказалась более эффективной.

Рассказывая об этих замечательных экспериментах, мы не придерживаемся хронологического порядка. Нам хотелось раскрыть перед читателями лишь развитие идей ученых и воплощение этих идей в эксперименте.

С поисками вакцин против сыпного тифа связаны удивительные исследования. Для эксперимента ученые выбирали не только животных, но и насекомых, например вшей, которых надо было искусственно заражать риккетсиями и придумывать для этого совершенно фантастическую методику и технику.

Итак, ученые уже хорошо знали, что риккетсии могут находиться не только в организме больных людей и животных, но также в кишечнике зараженных вшей. Так не использовать ли их для приготовления вакцин? Не воспользоваться ли этой естественной «биологической пробиркой», в которой можно накапливать множество риккетсий? Мысль совершенно фантастическая. Многих отталкивала в этом неэстетичность экспериментов со вшами, но энтузиасты преодолели и трудности, и насмешливые улыбки коллег. А трудности были совершенно исключительными. Как, например, заражать вшей, чтобы получить массы риккетсий? Польский микробиолог Р. Вейгль решил эту проблему весьма своеобразно. Он создал специальный станочек с капиллярной стеклянной трубкой, с помощью которой взвесь риккетсий вводится в виде микроклизмы в анальное отверстие. Эта тонкая работа проводилась с помощью пинцетов и под контролем увеличительных луп. Через несколько дней после такой микроклизмы в кишечнике вшей происходило такое накопле-

ние риккетсий, что несколько десятков кишечников вшей хватало на три прививки человеку. Как ни тонка и своеобразна была методика заражения вшей, но дальше требовалась подлинно филигранная работа по выделению кишечников, и это тоже было сделано. Кишечники собирались в ступку и растирались, а затем обрабатывались фенолом для умерщвления риккетсий. Хотя вакцина Вейгля обладала несомненной эффективностью и ею было привито около миллиона человек, сложность техники приготовления ограничила более широкое ее применение на практике.

Теперь вакцина Вейгля имеет лишь научно-историческое значение. Однако дело заключалось не только в сложности технологии приготовления вакцины. Для массового приготовления вакцины Вейгля нужно было очень большое количество вшей. Надо было обеспечить их размножение и кормить человеческой кровью. И вот кормление было организовано на людях — донорах. Для этого десятки и даже сотни вшей помещали в специальные камеры-кормилки, похожие на футляры часов на ремешке (с одной стороны камеры имели сетки). Камеры прикрепляли к коже рук или ног людей, причем сторона с сеткой была обращена к коже. Через отверстия в сетке вши набрасывались на кожу донора и сосали кровь. На эту мучительную процедуру массового кормления вшей ради заработка шли безработные, которых в капиталистической стране, где работал Вейгль в те годы, было всегда много.

Совершенно иную методику кормления вшей предложил советский микробиолог профессор А. В. Пшеничников. Кормление и вместе с тем заражение производили либо кровью сыпнотифозных больных, либо кровью здоровых людей, к которой добавляли риккетсии. Используя естественный инстинкт вшей кусать кожу, на камеры-кормилки натягивали тонкую биологическую перепонку (мембрану) из кожи трупа. Эта биологическая мембрана получила название «эпидермомембрана», так как для создания перепонки брался эпидермис, т. е. тонкий наружный поверхностный слой кожи. Через эту оболочку, которую вши прокалывали, и происходило сосание крови. Из нимф (стадия развития вшей) зараженных вшей готовили вакцину.

Методика советских ученых не только значительно упрощала технологию Вейгля. Самое главное заключа-

лось в том, что для кормления вшей были не нужны люди-доноры. Так в разных социальных условиях по-разному решалась одна и та же научная проблема.

Со времен классических работ Пастера по аттенуации (ослаблению) микробов в иммунологии прочно установилось мнение, что живые вакцины лучше убитых. Так не пойти ли по этому пути и в создании живых сыпнотифозных вакцин. Ученые избрали этот трудный путь и были вознаграждены большими научными успехами.

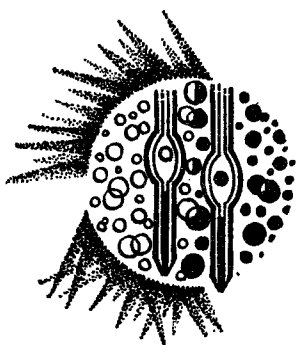
В настоящее время живая вакцина получена и проходит успешное изучение на практике. Готовится живая вакцина из разновидности риккетсий Провачека, получившей название штамма Е, потерявшего свою вирулентность. Как же был получен такой безвредный штамм (разновидность) риккетсий? Испанские ученые Г. Клаверо и П. Галлардо выделили из крови сыпнотифозного больного риккетсии. Для культивирования и изучения их пассировали, т. е. перевивали через куриные эмбрионы, в которых размножались риккетсии. Ими снова заражались свежие куриные зародыши. Так длительное время можно сохранять риккетсии. Ученые обратили внимание на то, что в результате пассажа риккетсии потеряли свою вирулентность (способность заражать) и не вызывали экспериментальный сыпной тиф у чувствительных животных. Но самое важное заключалось в том, что вирулентные свойства риккетсий снизились, а способность вызывать иммунитет сохранилась. Это именно то замечательное свойство, которым должны обладать живые вакцины. Началось изучение живой вакцины в эксперименте на животных и проверка эффективности на людях в разных странах. Большая и разносторонняя работа проведена в СССР в лаборатории лауреата Ленинской премии академика АМН СССР П. Ф. Здродовского с сотрудниками Е. М. Голиневич и В. А. Яблонской. В результате был сделан вывод: живая вакцина может быть рекомендована для применения по специальным показаниям.

Современная живая сыпнотифозная вакцина является комбинированной и состоит из штамма Е в смеси с растворимым антигеном вирулентного штамма Брейнль риккетсий Провачека.

Итак, иммунология, «смотрящая в завтра», стоит на пороге получения вакцин и против других инфекций.



# НОВОЕ В ПРОФИЛАКТИКЕ



*Романтичность свойственна всему, в частности, науке и познанию.*

*К. Паустовский*

Всякое большое открытие всегда заставляет удивляться могуществу науки, безграничности творческих возможностей ума человеческого. В одних открытиях поражает прямолинейность твердого расчета, приводящая к намеченной цели, в других — неожиданность открытия. Иногда поиски в одном направлении приводят к иным результатам, они могут оказаться не менее, а даже более интересными и важными для науки и практики.

Об одном сравнительно недавнем открытии в иммунологии и пойдет речь. В 1957 г. был открыт интерферон. Открылась новая страница иммунологии. Что она даст? Надежду, что ученые поднимутся еще на одну ступеньку выше в познании невидимого мира? Да, но вместе с тем и надежду на то, что еще одним оружием в борьбе с вирусами станет больше.

Но прежде чем говорить об открытии интерферона, необходимо сказать о белках — веществах, вырабатываемых клетками организма, выполняющих разнообразные, в том числе и защитные функции организма от болезнетворных микробов. Защита организма от вирусов, возбудителей многих тяжелейших заболеваний, вызывающих массовые эпидемии, например грипп, оставалась и остается одной из актуальнейших проблем современной медицины.

Именно в этом направлении работал английский ученый А. Айзекс со своим сотрудником Д. Линдеманном,

изучая в эксперименте грипп, но... открыл интерферон. С этого времени внимание ученых многих стран приковано к интерферону, выяснению его значения в профилактике в лечении гриппа, а возможно, и других вирусных болезней.

Все в том открытии является интересным и важным: характер белка и вызываемое им действие на вирусы, сложные и тонкие взаимоотношения между клеткой организма и частичкой (вирусом), измеряемой миллионными долями миллиметра, механизм этих взаимоотношений, приводящий к невозможности размножения вирусов в клетке, а следовательно, к их гибели.

По современным воззрениям интерферон является низкомолекулярным белком, вырабатываемым клетками организма человека и животных. Почему же интерферон приковал к себе большое внимание? Экспериментальными исследованиями доказано, что он обладает защитными свойствами против различных вирусов. Это является исключительно важным, если учесть, что лечение многих вирусных болезней еще ждет своего разрешения. Оказалось, что интерферон оказывает губительное действие и на так называемые онкогенные вирусы, вызывающие некоторые злокачественные опухоли. Всем сказанным и объясняется необычайный интерес к интерферону, с изучением которого стали связывать раскрытие тайн вирусных болезней и практические меры профилактики и лечения.

Открытию интерферона предшествовало еще одно важное событие в вирусологии. Ученые раскрыли интересное явление в мире вирусов, которое получило название интерференции. Оно расширило круг представлений о мире микробов. Среди микроорганизмов в естественных условиях их обитания (в почве, воде, в организме человека, животных, растений) в процессе эволюции сложились различные взаимоотношения: содружественные (симбиотические) и враждебные (антагонистические). Симбиоз — это такая форма взаимоотношений, когда микробы в процессе своей жизнедеятельности и выработки ими продуктов обмена веществ оказывают благоприятное влияние на рост и развитие друг друга. В противоположность этому антагонизм — это конкуренция между микробами, одна из форм борьбы за существование.

В антагонизме проявляются средства защиты или нападения одних микробов на другие, в результате чего

наступает торможение роста и развития угнетаемых микробов или их полная гибель. Так, например, одни микробы изменяют реакцию среды в кислую или щелочную сторону, которая становится вредной для других. Многие микробы выделяют во внешнюю среду ферменты, красящие вещества — пигменты, неблагоприятно действующие на «соседей». Широкую известность получили многие микробы почвы, вырабатывающие антибиотики, губительно действующие на многие болезнетворные микробы.

Раскрытие этих явлений в микробном мире навело ученых на мысль об использовании антагонизма микробов в различных отраслях народного хозяйства и медицине. На заре становления микробиологии Л. Пастер убедился в том, что гнилостные бактерии при их культивировании совместно с сибиреязвенными бациллами подавляют рост последних. И. И. Мечников доказал, что молочнокислые бактерии продуктами своей жизнедеятельности подавляют в кишечнике рост гнилостных микробов. В конце XIX в. А. Г. Полотебнов и В. А. Манассеин выяснили антагонистическое действие зеленой плесени на гноеродные микробы. Среди микроорганизмов — лучистых грибов (актиномицетов) найдены виды — продуценты, т. е. производители антибиотиков, и среди них, например, широко известный стрептомицин, губительно действующий на бактерии туберкулеза, чумы, гноеродные кокки и другие микробы. В почве, кишечнике человека и животных найдено много других микробов, обладающих антагонистическими свойствами, но все они относятся к числу видимых в обычные световые микроскопы микроорганизмов.

А как у вирусов, представляющих особую группу микроскопических живых частиц, видимых лишь с помощью электронных микроскопов? Ведь они не обладают даже самостоятельным обменом веществ, их жизнедеятельность и развитие зависят от обмена веществ тех клеток, в которых они паразитируют и на обмен веществ которых они, в свою очередь, влияют. Отличаются вирусы от микробов других групп также и по своему химическому составу, размножению и ряду других свойств. И вместе с тем антагонизм у вирусов хорошо доказан не только в организме животных и человека, но даже в развивающихся вне организма культурах тканей или куриных эмбрионах.

Обратимся к фактам. Еще в начале XIX столетия Э. Дженнер, наблюдая за результатами своих знаменитых прививок против оспы, заметил, что у людей, больных другим вирусным заболеванием — герпесом<sup>1</sup>, вакцина против оспы не прививается. Это оказалось тем случаем антагонизма вирусов, при котором вирус герпеса противодействует приживлению в клетках организма другого вируса, в данном случае вируса оспы.

В дальнейшем стали известны интересные и важные наблюдения ученого Хоскинса, пролившие свет на взаимоотношения между вирусами, при которых одни из них защищают организм от смертельной угрозы другого. Это касается вирусов — возбудителей желтой лихорадки. В природе существуют две разновидности вируса желтой лихорадки: один из них вызывает легкую форму, другой — тяжелую. Казалось бы, что введение обоих вирусов должно вызвать наиболее тяжелое течение желтой лихорадки. Однако опыты показали иное. Оказалось, что если обезьянам сначала ввести первый вирус, а затем второй, то животные остаются живыми и здоровыми. То, что это не случайность, доказывают контрольные наблюдения над другими обезьянами, получившими лишь второй вирус в той же дозе. Все контрольные обезьяны обычно погибают. Как же было объяснено столь удивительное явление? Оно явилось результатом антагонистического взаимодействия между вирусами, и ученые дали ему название интерференции вирусов.

Итак, было доказано, что в результате интерференции один вирус может защищать организм от заболевания, вызываемого другими вирусами. В науке появилось новое направление, приковавшее к себе пристальное внимание ученых. Прежде всего, оно было необычным для сложившихся научных представлений о вирусных болезнях. Во-вторых, напрашивался важный практический вывод — нельзя ли использовать интерференцию вирусов для лечения и профилактики вирусных инфекций?

Наблюдения продолжались, расширился фронт исследований. Ученых заинтересовали многие другие вирусы с точки зрения интерференции. Опыты ставились на обезьянах, кроликах, морских свинках, белых мышах, крысах с различными вариантами вирусов одного вида,

---

<sup>1</sup> Герпес — распространенное заболевание, характеризующееся пузырьковыми высыпаниями на коже и слизистых оболочках.

а также с вирусами видов, вызывавших различные заболевания. Результаты оказались поистине феноменальными, и это необычное явление по заслугам было названо феноменом интерференции. Разберемся в этом.

Например, вирус оспенной вакцины может интерферировать (конкурировать) с вирусом ящура или вирус гриппа — с вирусом желтой лихорадки. Однако не все вирусы могут интерферировать друг с другом, а только определенные. Если обезьяне ввести вирус чумы собак, а затем заразить ее полиомиелитом, то обезьяна, чувствительная к полиомиелиту, не заболеет. Если же обезьяне ввести вирус осповакцины, а затем вирус полиомиелита, то она заболеет полиомиелитом и погибнет. Можно привести еще много примеров интерференции вирусов.

Для полноты представлений о взаимоотношениях вирусов надо сказать и о другом. Вирусы, так же как и бактерии, могут не только «враждовать» друг с другом, но и быть полезными друг другу, стимулировать взаимное развитие в организме. Все эти факты требуют особых подходов к феномену интерференции и поисков условий, полезных для борьбы с вирусными болезнями.

Новые исследования подтвердили, что интерферировать вирусы могут не только в организме, но и вне его — в культурах тканей и в развивающемся курином зародыше. Эти открытия, являясь исключительно важными для науки, оказались перспективными для решения ряда практических вопросов, связанных с лечением и профилактикой вирусных инфекций. Об этом мы расскажем дальше, а пока остановимся еще на одном замечательном достижении экспериментальной вирусологии.

Представим себе использование интерференции вирусов для профилактики, например, гриппа. Для этого понадобилось бы предварительно ввести в организм человека другой вирус. Всегда ли это будет возможным и безопасным? Не вызовем ли мы, предупреждая грипп, другую вирусную инфекцию? Тот же самый вопрос возникает, если взять примеры с другими инфекциями. Поэтому ученые стремились найти безопасные (сапрофитные) для человека вирусы для интерференции с болезнетворными. Оправдание этих надежд было бы большой удачей для науки и практики. А пока достижением несомненно огромного значения явилось открытие, доказавшее, что не только живые, но и убитые вирусы могут интерферировать с живыми. Значит, предвари-

ное введение какого-либо безопасного убитого вируса может защитить от заболевания, вызываемого другим болезнетворным живым вирусом?

Интерференция вирусов оказалась не случайным явлением. Раскрыты были новые закономерности о взаимоотношениях между вирусами, а также между вирусами и клетками организма человека и животных. Ученые высказывают мнение, что в результате воздействия одного вируса на клетки организма в них нарушается метаболизм, т. е. нормальный обмен веществ, в результате чего другой вирус, не находя нужных для его развития веществ — метаболитов, не в состоянии развиваться и тем самым вызывать заболевание. На основе этих теоретических и экспериментальных доказательств роли и значения интерференции уже решаются важные практические задачи защиты от вирусных инфекций.

Вспомним, что интерферон образуется клетками организма человека и животных. По своему действию он направлен против вирусов, т. е. микробов. Возникал вопрос: нет ли общего между интерфероном и другими противомикробными веществами — антителами, которые также вырабатываются в организме? Общее между ними лишь антимикробная направленность действия, различие же оказалось коренным. Если антитела строго избирательно (специфически) действуют лишь на те микробы и вирусы, против которых они образовались в организме, интерферон же действует неспецифически на многие различные вирусы. Иначе говоря, интерферон поливалентен и обладает широким спектром противовирусного действия. Академик АМН СССР, профессор З. В. Ермольева считала, что интерферон является фактором неспецифического противовирусного иммунитета и играет важную роль в выздоровлении от вирусных инфекций. Интерферон можно рассматривать и как противовирусный антибиотик широкого спектра действия, так как он образуется живыми клетками.

Итак, Айзекс и Линдемманн открыли интерферон. Они культивировали на особой среде наружную оболочку куриного зародыша (хорионаллантоисную оболочку) в присутствии убитого нагреванием вируса гриппа. Затем пробирки помещались при  $37^{\circ}\text{C}$  либо в шуттель-аппарат для встряхивания, либо в аппарат для вращения пробирок. Через 2 ч хорионаллантоисные оболочки промывали раствором Эрла и вносили свежую среду, в которой они

выдерживались в течение 18—24 ч при 37° С. Последующее заражение этих оболочек живым вирусом гриппа не сопровождалось его размножением, т. е. наблюдался обычный феномен интерференции. Ученые впервые обнаружили, что если в культуральную жидкость, в которой находились эти оболочки, внести на несколько часов свежие кусочки хорионаллантоисных оболочек, то и они приобретают устойчивость к последующему заражению другими вирусами. Таким образом, авторы установили, что после обработки хорионаллантоисных оболочек инактивированным (т. е. убитым и потерявшим активность) вирусом гриппа оболочки выделяют в окружающую среду вещество, которое вызывает интерференцию вирусов, и назвали это вещество интерфероном.

В Советском Союзе интерферон получен академиком АМН СССР З. В. Ермольевой и учеными Н. М. Фурер, Т. И. Балезиной, Л. Л. Фадеевой и Б. М. Немировской. Ученые использовали убитый ультрафиолетовым облучением вирус гриппа типа А, который во взаимодействии с хорионаллантоисными оболочками куриных зародышей способствовал образованию интерферона. Полученный интерферон оказался активным и действовал не только на вирус гриппа типа А, но и А<sub>2</sub>, а также и на ряд других вирусов, например кори, полиомиелита, оспы, вакцины и др.

Менялись условия опытов, помимо оболочек куриного эмбриона, изучалось образование интерферона вне организма на тканевых культурах различных животных, например почек кроликов, обезьян, черепахи и т. д.

Вывод оказался положительным, получение интерферона подтверждалось, но, несмотря на явный успех всех этих экспериментов, выявились новые трудности и осложнения. Ведь продуцентами (производителями) интерферона были клетки и ткани животных различных видов. Следовательно, возник вопрос: не будет ли интерферон сохранять видовую специфичность? И действительно, это оказалось так. К примеру, получили интерферон на тканях куриного зародыша. Он действовал на вирусы, но лишь в тканях куриного эмбриона. На те же вирусы, но в утином эмбрионе интерферон не действовал, здесь вирусы нормально размножались. «Куриный» интерферон оказался неактивным и в клетках млекопитающих животных. Правда, в вопросе о видовой специфичности ин-

терферона не все еще выяснено и среди ученых нет единого мнения. Опытами ряда исследователей доказано, что, помимо животных своего вида, интерферон может быть деятельным, но в меньшей степени, и в тканях животных других видов.

Известному советскому вирусологу В. Д. Соловьеву с сотрудниками удалось впервые доказать наличие не только видовой, но и определенной степени тканевой специфичности. Интерферон, приготовленный на тканях одного вида животного, оказался более активным для животных этого же вида и менее активным для животных другого вида. Словом, вопрос является очень сложным и требует дальнейших углубленных исследований. Во всяком случае стало ясно, что интерферон, полученный на тканях животных и сохраняющий свойство видовой специфичности, вводить в организм человека нежелательно. Для получения препарата, который можно было бы назначать человеку, как указывает академик АМН СССР В. Д. Соловьев, требуется обязательно человеческая ткань — продуцент интерферона. В этом направлении ученый и осуществлял свои исследования.

Для человека лучшими продуцентами интерферона оказались клетки лимфоидной системы. Производство интерферона ведется сейчас путем использования белых клеток крови человека-донора — лейкоцитов. На лейкоциты воздействуют вирусом, и после определенной технологической процедуры в жидкости специально обработанной лейкоцитарной массы выделяется интерферон, который может быть назначен человеку. Изучение лейкоцитарного интерферона показало, что он не является токсичным и не вызывает образования против себя антител. Следовательно, его можно вводить даже многократно и в больших дозах, не боясь побочного действия и нежелательных реакций организма.

В настоящее время методика получения интерферона с помощью лейкоцитов человека разработана в ряде стран. В СССР лейкоцитарный интерферон получен В. Д. Соловьевым с сотрудниками.

На данном этапе изучения интерферона выявлен ряд важнейших его свойств: препарат образуется в клетках и тканях организма; интерферон можно получать и вне организма; препарат более активен в тех клетках и тканях, из которых он был получен; интерферон безвреден



для организма;<sup>1</sup> важной особенностью интерферона является его способность действовать на различные вирусы.

В настоящее время рассматриваются два типа интерферона. Если препарат образуется в организме, его называют эндогенным («эндо» — внутри). Для стимуляции его образования необходимы индукторы (побудители), которыми могут быть не только вирусы живые или убитые, но также и нуклеиновая кислота. Почему? Когда стало возможным изучать тончайшие вопросы структуры и химического состава вирусов, выяснилось, что в состав частички вируса (вириона) входит только одна нуклеиновая кислота — РНК или ДНК. По этому признаку всю огромную массу вирусов разделили на две основные группы: РНК-содержащие вирусы и ДНК-содержащие вирусы, причем РНК-вирусы более активно способствуют образованию интерферона.

Таким образом, выяснилось, что индукторы образования интерферона — нуклеиновые кислоты. Больше того, оказалось, что побудителями образования интерферона могут быть нуклеиновые кислоты даже не вирусного происхождения, например из плесеней, а также некоторые искусственно полученные вещества. Открылись новые горизонты в изучении и получении интерферона и усиления его активности. С этим связано получение интерферона вне организма человека, т. е. препарата, который в готовом виде может вводиться в организм человека. Такой интерферон получил название экзогенный («экзо» — снаружи).

У ученых возникла новая идея так использовать оба вида интерферона, чтобы получить максимальный лечебный и профилактический эффект. При этом учитывается, что искусственно вводимый экзогенный интерферон может быстро воздействовать на вирус при его внедрении в организм. Такой ослабленный вирус не в состоянии вызвать заболевание, например грипп, но станет хорошим побудителем (индуктором) для образования клетками организма эндогенного интерферона.

Оба эти направления по применению эндогенного

---

<sup>1</sup> Сывороточно-вакцинный комитет Министерства здравоохранения СССР разрешил массовое производство человеческого лейкоцитарного интерферона и рекомендовал препарат для практического применения.

и экзогенного интерферона требуют, чтобы интерферон, получаемый вне организма, обладал высокой активностью. Только тогда он будет иметь право претендовать на использование в профилактических и лечебных целях. Это зависит от того, какой побудитель (индуктор) будет применяться и на каких тканях будет происходить образование интерферона. Самое главное, с какой мощностью будет происходить процесс интерферонообразования. Это имеет значение и для образования интерферона в организме. Поиски наиболее активных и вместе с тем безвредных индукторов (вирусов или веществ) являются важнейшей задачей науки в этом направлении.

Мы уже отметили, что такие противовирусные вещества, как антитела, губительно действуют лишь на тот вирус, против которого они образовались. К примеру, антитела против вируса оспы действуют только на вирус оспы, а на вирус бешенства нет, и наоборот. Итак, антитела действуют строго избирательно, специфически, и в этом основная закономерность, с которой связано практическое применение иммунных сывороток или гамма-глобулинов, содержащих антитела. Интерферон же может действовать на многие вирусы, но как? В чем заключается механизм действия?

Еще раз для сравнения скажем, если антитела действуют непосредственно на вирусы и, особенно активно до внедрения их в клетки, то интерферон действует на клетки и в клетке, в которую внедрился вирус. Итак, если антитела могут уничтожить вирус только вне клетки (вирус, проникший в клетку, находится уже вне досягаемости для антител), то интерферон, действуя в клетке, осуществляет это весьма своеобразно. Чтобы понять это, надо сделать небольшой экскурс в область вирусологии. Так, вирусы как паразитарные микроорганизмы могут жить лишь внутри чувствительных клеток организма. В процессе эволюции одни вирусы приспособились к коже и слизистым оболочкам человека или животных, другие — к центральной нервной системе, третьи — к дыхательным путям, четвертые — к кишечнику и т. д. Следовательно, паразитарность вирусов имеет строго избирательный характер. Размножение вирусов также происходит только внутри клеток и за счет клеток, осуществляя при этом глубокие изменения в их обмене веществ. При этом вирусы заставляют как бы «работать» на себя клетку. Нуклеиновую кислоту для своих частичек (вирионов)

РНК-вирусы синтезируют за счет клеточной нуклеиновой кислоты. И именно интерферон задерживает синтез нуклеиновой кислоты в клетках, а тем самым и в вирусах, в результате чего вирусы не могут размножаться. Благодаря интерферону клетки организма становятся устойчивыми к поражающему действию вирусов. Конечно, механизм противовирусной защиты клеток организма значительно сложнее и во многом еще не изучен. В отношении механизма защитного противовирусного действия интерферона существуют различные взгляды и созданы различные теории. Это естественно, когда требует решения такая сложная проблема, касающаяся раскрытия свойств нового биологического фактора, изучение которого идет на молекулярном уровне.

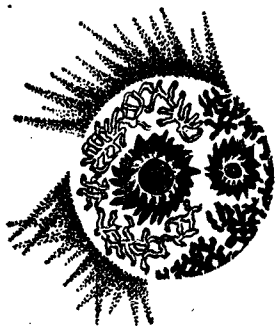
Открытие интерферона явилось большим событием в биологии и медицине. Одна из важнейших задач сейчас — очистка и концентрация интерферона, от решения которой зависит качество и высокая активность препарата для лечения и профилактики.

Итак, в арсенале средств борьбы с вирусными заболеваниями появилось еще одно оружие. Интерферон обладает профилактическим и лечебным действием. Применяется он в готовом виде, сочетанно действуя вместе с тем интерфероном, который образуется в организме под влиянием интерфероногенов. Открываются перспективы для комплексного применения интерферона с другими (химическими) лекарственными препаратами.

Наконец, нельзя не остановиться еще на одной заманчивой перспективе. Возникла идея, нельзя ли для большего успеха в профилактике и лечении применять комплексно интерферон и иммунные сыворотки? Интерес к этой идее станет понятным, если вспомнить, как действуют на вирусы антитела и интерферон. Антитела действуют специфически на вирус, интерферон — неспецифически — вот первое, что дополняет и тем самым усиливает их противовирусное действие. Во-вторых, антитела действуют далеко от клетки или «на ближайших подступах» к ней, иначе говоря, вне клетки, а интерферон — внутри клетки. Это также создает более глубокую защиту от вирусов.

Успешные поиски интерфероногенов — вирусов или веществ, способствующих получению интерферона, дали положительные результаты, но поиски продолжаются.

# ПРОБЛЕМА ВЕКА



*Весьма вероятно... что раковые заболевания человека также обязаны своим происхождением какому-нибудь вирусу...*

*И. И. Мечников*

Современные успехи науки, и в частности естествознания, поистине колоссальны. Каждый успех создает предпосылки для новых открытий, ибо горизонты науки безграничны. Давно изучаются клетки организма, а задач все больше и больше. Даже каждая из множества молекул клетки — загадка. Поэтому такое огромное значение наука придает изучению физиологических, биохимических и других процессов в жизнедеятельности клеток организма на молекулярном уровне. Это оказалось исключительно плодотворным не только для более глубокого познания нормально функционирующего организма, но и при различных заболеваниях и особенно для изучения раковой болезни, являющейся в наше время поистине проблемой века.

Сложными, глубокими и бесконечно запутанными оказались пути изучения злокачественных опухолей. Многие еще в проблеме рака ждет своего окончательного разрешения. Ученые всего мира работают над созданием методов его ранней диагностики, эффективной профилактики и лечения. Где тот ключ, который помог бы раскрыть многие тайны рака? А тайны эти заперты, образно говоря, «за семью замками» и открыть их необходимо все. Поиски идут во многих направлениях биологии, медицины, физики, химии, используются химические вещества и лучевая энергия.

Многое стало уже известно, еще больше предстоит изучить, понять. Создаются гипотезы, теории, накоплены важные факты о природе различных опухолей, условиях их возникновения, характере течения, средствах воздействия на них. Среди ученых мира есть оптимисты и пессимисты, не верящие в возможность излечения рака. Так, английский ученый Б. Глемзер в своей книге «Человек против рака» пишет: «Мы никогда не научимся излечивать рак, никогда. Лечение его становится все доступнее, это так. Но излечивать рак — это невозможно». Д. Уотсон пишет: «Многие крупные биохимики придерживаются мнения о том, что сейчас не время для серьезной работы в области биохимии раковых клеток. Они мотивируют свою точку зрения тем, что, хотя раковые клетки причиняют людям неимоверные страдания, бессмысленно все же растрачивать непропорционально большую долю наших научных усилий в попытках разрешить проблему, еще не охваченную интеллектом. Это все равно, как если бы во времена Ньютона физики хотели постигнуть природу солнечной энергии».

Но эти пессимистические голоса тонут в мощном хоре сторонников наступления на рак в еще больших масштабах. Так, видный американский онколог К. Роудс высказывает мнение о том, что, если для решения проблемы рака будут мобилизованы такой же персонал, такие же средства, такие же ресурсы, как при создании атомной бомбы, прогресс будет достигнут очень быстро. В различных странах мира создаются онкологические центры. О внимании к онкологии<sup>1</sup> и ее задачам в СССР свидетельствует такой гуманный акт, как предоставление Советским правительством огромных средств на строительство онкологического центра в Москве.

Расширяется фронт наступления в этой благородной войне. Ученые ведут поиски по всем направлениям. В настоящее время ученые уже владеют рядом методов лечения рака. В отдельных областях онкологии они уже менее беспомощны, чем, скажем, двадцать лет назад. Отдельные формы рака успешно распознаются, благодаря чему предотвращается большое число запущенных случаев, а это уже предпосылки для успеха лечения.

Своевременно сделанная хирургическая операция, удаление опухоли в сочетании с применением лучевой

---

<sup>1</sup> Онкология — наука об опухолях, в том числе раковых.

энергии, гормонов и химических препаратов продлевают жизнь многим больным и нередко исцеляют их. Это значит, что выигрываются отдельные сражения. Но предстоит выиграть всю битву. Ученые полны надежд, ибо наука развивается под девизом «Нет ничего непознаваемого, есть лишь непознанное».

К числу проблем, ждущих своего окончательного решения, относится раскрытие роли вирусов в возникновении опухолей. В этой проблеме имеются несомненные достижения, обнаружены вирусы в различных опухолях, но, приближаясь к решению этой исключительно трудной задачи, ученые еще далеки до полного осуществления идеи о раскрытии тайн вирусов, особенно опухолей человека. Рассказывая об опухолеродных вирусах, хотя бы вкратце нужно остановиться и на других факторах возникновения опухолей. Этого требует современное состояние проблемы.

### **Тайны возникновения злокачественных опухолей**

Злокачественные опухоли — очень древнее заболевание. Об этом свидетельствуют находки палеонтологов<sup>1</sup> (у животных, живших многие тысячи и миллионы лет назад, находили следы различных опухолей). В папирусах Эберса и в сочинениях величайшего врача древности Гиппократы сохранились даже описания методов лечения некоторых опухолей. Опухолевые изменения в костях и тканях сохранившихся египетских мумий человека тщательно изучены и описаны современными специалистами.

Проблема возникновения злокачественных опухолей, широко известных под страшным названием — рак, до сих пор предмет настойчивых изысканий ученых. Если для нормальных клеток органов и тканей закономерностью является организованное, системное развитие и размножение с сохранением специфических функций, важных для нормальной жизнедеятельности организма, то раковая клетка резко изменяет свои формы и функции. С помощью микроскопа специалисты легко отличают строение нормальной клетки от раковой.

---

<sup>1</sup> Палеонтология — наука об историческом развитии живой природы (об ископаемых животных и растениях).

На этом построен один из методов распознавания рака, когда врачи берут кусочки опухоли, а гистологи<sup>1</sup> делают микроскопические препараты, окрашивают их различными красками и дают точное заключение. Часто это делается во время операции, когда хирургу надо немедленно выяснить природу опухоли: злокачественная или доброкачественная.

Для опухолевых (раковых) клеток присущи характерные особенности. Раковая опухоль состоит из множества злокачественных клеток, которые размножаются беспорядочно, иногда очень быстро разрушая нормальную ткань. Следовательно, раковые клетки не только анархичны в своем поведении, но и очень агрессивны. Злокачественные опухоли, например, при раке желудка, отторгаясь, могут быть занесены в печень или другие органы, вызывая их поражение и перерождение (это получило название метастазов)<sup>2</sup>. Здесь снова начинается тот же процесс беспорядочного и безудержного развития, образование опухоли и необратимые изменения.

Когда же, на каком этапе жизни клеток происходят эти столь трагические изменения? Под влиянием чего в организме вдруг начинается бурный, неуправляемый рост клеток в различных органах и тканях, приводящий к образованию злокачественных опухолей? Как предупредить его и успешно лечить больного? Эти и многие другие вопросы ждут своего разрешения. Ими занимаются биологи, медики, генетики, химики, биохимики, физики, ботаники, зоологи, представители ряда других наук и даже техники.

Опухоли широко встречаются в природе среди растений, низших беспозвоночных животных, холоднокровных и теплокровных животных, у человека. Опухоли бывают доброкачественные и злокачественные, поражают они самые разнообразные органы и ткани. Можно сказать, что у человека встречаются опухоли всех органов и тканей. Живые существа или вещества вызывают рак?

Когда были открыты микробы — возбудители многочисленных инфекционных заболеваний, естественным было предположить существование каких-то микробов, вызывающих рак. Начались их поиски. И действительно, в опухолях стали находить разнообразные микробы.

<sup>1</sup> Гистология — наука о тонкой структуре органов и тканей.

<sup>2</sup> Метастазы — перенос болезнетворного начала кровеносным или иным путем из первичного очага в другое место организма.

Каждая находка была сенсацией, казалось, причина рака найдена, но суровая проверка не подтверждала этих открытий. Оказалось, что в опухолях, особенно подвергающихся распаду, всегда находят много случайных микробов, чаще всего попадающих в пораженную ткань извне.

Огромный интерес вызвали исследования, позволившие перевивать опухоли с помощью вытяжек из них, профильтрованных через бактериальные фильтры, т. е. бесклеточных фильтратов. Вспомнили об открытии Д. И. Ивановским фильтрующихся вирусов. Возникла мысль о возможном наличии в фильтратах опухолей особых вирусов, проходивших через бактериальные фильтры. Не являются ли вирусы возбудителями опухолей? Интересной, поистине гениальной является мысль, которую на заре вирусологии, еще в 1909 г., высказал И. И. Мечникова в статье «Международное совещание в Париже по вопросу о раке».

Великий ученый писал: «По крайней мере, одна из причин злокачественных опухолей приходит извне, падая на почву организма, особенно благоприятную для их развития. Отсюда является вероятность, что существует какое-то заразное начало этих опухолей, которое, подобно заразам инфекционных болезней, состоит из мельчайших организмов, попадающих в наше тело извне, из внешнего мира... Покамест приходится мириться с тем, что микроб рака принадлежит к числу таких заразных начал, которые не могут быть обнаружены даже сильнейшими увеличениями лучших микроскопов... Для образования злокачественных опухолей нужно сочетание нескольких факторов, из которых один приходит извне, тогда как другие заложены в самом организме». Еще раз и более определенно по этому же вопросу ученый высказался в своей речи на празднестве в честь Дарвина в Кембридже в 1909 г. «Весьма вероятно, таким образом,— говорил И. И. Мечников,— что раковые заболевания человека также обязаны своим происхождением какому-нибудь вирусу, который усердно ищут, но еще не обнаружили».

Итак, возможность перевивать опухоли с помощью фильтратов, не содержащих ни микробов, ни раковых клеток, позволила предположить, что виновниками возникновения рака являются вирусы. Только они могут пройти через бактериальные фильтры, не пропускающие даже самые маленькие бактерии. Но как с этим связать



другие факты, ставшие известными за много лет до возникновения таких взглядов. Так, например, ученые уже описали «рак трубочистов». Это заболевание возникало у трубочистов, которым приходилось залезать в печные трубы, идущие из каминов, и чистить их. Тяжелые профессиональные условия этого труда вызывали раздражения кожи. В образовавшиеся садины и трещинки проникала сажа, смолы и другие химические продукты, остающиеся после неполного сгорания топлива. В результате таких постоянных раздражений кожи и влияния определенных химических веществ возникали бородавчатые разрастания на коже, нередко переходящие в рак кожи.

Так стало известно о влиянии химических веществ, в частности каменноугольной смолы, на возникновение рака. Ученые перешли к экспериментам на животных. Только опыты могли пролить свет на природу этого процесса. Во всем мире стали изучать на животных действие каменноугольной смолы и ее роль в возникновении рака кожи. Это доказали японские ученые К. Ямагива и К. Исигава в опытах на кроликах. Многократно смазывая уши кроликов каменноугольной смолой, они вызывали рак. Это было важным этапом в экспериментальном изучении рака, но как обычно бывает в науке, одно открытие вызывает как бы «цепную реакцию» новых поисков. Что же заключено в каменноугольной смоле? В этом сложном продукте перегонки каменного угля находятся различные химические вещества. Какое же из них опасно и чем? Началась содружественная работа онкологов и химиков, которая привела к открытию так называемых канцерогенных веществ, способствующих возникновению рака. Вначале им оказался углеводород 3,4-бензпирен, а в дальнейшем были выявлены и другие.

Во внешней среде, в частности в воздухе, при неполном сгорании топлива могут находиться бензпирены в концентрации, опасной для человека. Из этих экспериментальных наблюдений целесообразно было сделать вывод об охране атмосферного воздуха и устранении из него канцерогенных веществ, продуктов неполного сгорания не только топлива в печах, но и в различных двигателях.

Помимо рака кожи трубочистов, рак кожи встречался и у лиц, работавших на сухой перегонке каменного угля, рак мочевого пузыря и мочевыводящих путей как одно из профессиональных заболеваний у людей, рабо-

тающих в отдельных отраслях анилино-красочной промышленности. Так, помимо бензпиренов, были открыты новые канцерогенные бензантрацены, бензфенантрены и многие другие химические вещества, ряд органических соединений, неорганических солей и т. д. Общим для всех этих многочисленных, но различных по своему химическому составу, веществ является способность при поступлении их извне в организм вызывать или влиять на возникновение ряда злокачественных опухолей. К этому следует добавить, что статистика с большой убедительностью свидетельствует о том, что раком легких чаще болеют курильщики — мужчины и женщины. Известны случаи заболевания у рабочих, наносивших люминесцентные красители на стрелки часов и различные светящиеся приборы с помощью кисточек. Для «удобства» кисточки смачивались слюной, их просто облизывали. Только выяснение таких деталей позволило понять заболевания раком у рабочих этой отрасли промышленности и найти методы предупреждения заболевания.

Все эти открытия оказались очень важными. Но в механизме действия канцерогенных веществ многое еще оказалось неясным. Ученых интересовал вопрос, не возникнут ли опухоли, если вводить канцерогенные вещества естественным путем, т. е. с пищей через желудочно-кишечный тракт, либо с воздухом через дыхательные пути. И действительно, некоторые жиры, подвергшиеся воздействию высокой температуры, вызывали у лабораторных животных опухоли желудка, кишечника, печени. Заставляя мышей вдыхать воздух с копотью из дымовых труб или дегтевую пыль, получали у животных опухоли в легких. Большой интерес вызвали опыты известного советского ученого Л. М. Шабада, который впервые доказал, что экстракт печени человека, умершего от рака, будучи введен под кожу мышам, вызывал у них опухоли.

Так был сделан вывод и о том, что в теле человека могут образовываться вещества, вызывающие рак, т. е. канцерогенные вещества. На основании многочисленных фактов Л. М. Шабад выдвинул теорию, что канцерогенные вещества, образуясь в организме, могут стать причиной возникновения злокачественных опухолей. А как с этим связать возникновение «рака рентгенологов»? Появились наблюдения, что у ученых, врачей-рентгенологов и рентгентехников, много лет проработавших с лучами Рентгена, не применявших мер защиты от этих лу-

чей, возникал также рак кожи. Были разработаны меры защиты от рентгеновых лучей, и профессиональное заболевание прекратилось. Помимо этого, в экспериментах на крысах с длительным облучением ультрафиолетовыми лучами участков кожи, менее защищенной шерстью, например ушей, также был получен рак кожи. В Японии в районах Хиросимы и Нагасаки после того, как американцы сбросили там атомные бомбы, участились заболевания лейкемиями (рак кроветворной ткани). Известный советский онколог академик АМН СССР Н. Н. Петров со своими сотрудниками поставил интересный опыт на обезьянах. В их кости ученые вводили маленькие ампулки, в которых находилось несколько миллионных долей грамма радия. Через несколько лет у обезьян вокруг ампулы под влиянием лучей радия развивался рак (саркома костей).

Академик АН УССР Р. Е. Кавецкий и Н. М. Туркевич доказали чрезвычайно важные взаимоотношения между вирусными и гормональными факторами, влияющими на возникновение рака молочных желез у мышей. Это значит, что нарушения гормональной деятельности организма, по-видимому, могут способствовать активизации опухолеродных вирусов и развитию опухолей.

Итак, опухоли могут возникнуть в результате попадания различных канцерогенных веществ в организм извне, могут образовываться в силу ряда причин в самом организме, а также под влиянием различных лучевых воздействий. Но как они действуют? Прямо, непосредственно, являясь причиной злокачественных опухолей, либо они создают предраковое состояние, активизируя другие факторы, в частности вирусы?

Выдающийся советский исследователь Л. А. Зильбер считает, что канцерогенные вещества, не являясь действительной причиной самого превращения нормальной клетки в опухолевую, создают те условия, при которых это превращение становится возможным. Академик АН УССР Р. Е. Кавецкий с сотрудниками указывает: «Можно допустить, что оба фактора (канцерогенные вещества и вирусы) играют роль в возникновении рака, причем канцерогенные вещества готовят клетки к проникновению в них вируса. Окончательное разрешение этой проблемы связано с общими успехами изучения природы вирусов, а также с использованием для изучения опухолеродных вирусов современных мето-

дов исследования: электронного микроскопа, дающего увеличение до 100 000 раз, ультрацентрифуг, выделение вирусов, новых иммунобиологических методов исследования и др.».

Среди гипотез и фактов нельзя не остановить свое внимание на новом интересном наблюдении. Речь идет об афлатоксине.

Термин «афлатоксины» появился сравнительно недавно. Если часть этого термина (токсины) не нуждается в пояснении, то «афла» требует расшифровки. Произошло оно от названия микроскопических плесневых грибов *Аспергиллус флавус* («флавус» — по-латыни желтый). Соединим первую букву (А) первого слова и три буквы (фла) второго и получим — афла, прибавим — токсины. Это и будут яды желтого грибка аспергилла — афлатоксины.

В микробиологии давно и хорошо известна группа пигментных (цветных) микробов. Каких только цветов не бывают микробные пигменты — и красные, и зеленые, и черные, и синие, и фиолетовые, и желтые, и оранжевые. Из почвы была даже выделена плесень *Пенициллиум мультиколор* (в переводе — многоцветная), вырабатывающая пигменты красного, фиолетового, розового, желтого, оранжевого и темно-коричневого цвета. Такая особенность этой плесени зависит от реакции среды. Меняется реакция, например из кислой в щелочную, меняется и цвет пигмента. Иногда пигментообразование позволяет микробиологам отличать микробы друг от друга. Так, среди гноеродных микробов-стафилококков имеются различные по цвету: золотистые, лимонно-желтые, белые и др.

Интересуются пигментообразованием и хирурги. Они нередко замечают, что повязка или гной раны вдруг начинают зеленеть. Это крайне неприятно, ибо указывает, что в рану попали бактерии сине-зеленого гноя и надо их устранять. Лечение больного или раненого затрудняется. Среди сарцин, обычно встречающихся в воздухе, различаются ярко-желтые, оранжевые, розовые и др.

Печальную известность приобрел цветной микроб — *Бактериум продигиозум*. Это совершенно безвредный микроб, встречающийся в воздухе. Он обладает интересной особенностью вырабатывать пигмент ярко-красного цвета. Попадая на пищевые продукты, особенно крахмалистые, находящиеся в сырых помещениях, *Бактериум*

продигиозум сильно размножается и окрашивает продукт в кроваво-красный цвет. Так, в давние времена возникли суеверные представления о «кровоточащем хлебе», «кровавых пятнах». Появление их на хлебе считали «знамением небес», ждали разных несчастий и бед, искали виновных. Эти суеверия когда-то стоили жизни многим тысячам безвинных людей. Инквизиция обвиняла их в колдовстве и «во славу божью» убивала, мучила, сжигала на кострах.

В настоящее время любой школьник, работающий в кружке юных микробиологов, может воспроизвести это «чудо» и, кроме того, получить культуры многих других микробов, вырабатывающих пигменты самых разнообразных цветов.

Разоблачая такого рода «чудеса», наука выяснила, что красящие вещества — пигменты микробов — могут быть даже полезными при лечении различных инфекционных болезней.

Так, еще в конце XIX в. сотрудник Военно-медицинской академии Н. П. Тишуткин доказал возможность использования Бактериум продигиозум для лечения парши<sup>1</sup>. Профессор Б. И. Курочкин, много лет изучавший Бактериум продигиозум, успешно лечил гноящиеся раны.

В СССР и в других странах мира найдены и изучены самые разнообразные микробы, вырабатывающие различные пигменты, которые обладают замечательным свойством губительно действовать на многие болезнетворные микробы, вызывающие заболевания у человека и животных. Профессор Н. А. Красильников из фиолетового актиномицета получил препарат мицетин, способный убивать микробы — возбудители гнойно-воспалительных заболеваний — стафилококки, а также туберкулезные и дифтерийные бактерии.

Красящие вещества микробов — пигменты — это своеобразное их «оружие» защиты или нападения. Один микроб, вырабатывая пигменты, сохраняет их в своей цитоплазме, другие выделяют наружу. Одни пигменты хорошо растворяются в воде, другие — только в специальных растворителях. Много лет ученые изучают пигментные микробы, стремясь поставить их на службу человеку.

В 1961 г. появилось сообщение о том, что в Англии в отдельных районах страны начался мор среди индю-

<sup>1</sup> Инфекционное заболевание, вызываемое микроскопическими грибами; поражается волосистая часть головы, кожа, ногти.

шек. В течение трех месяцев погибло их более 100 тыс. голов. Такое событие не могло пройти незамеченным и потребовало тщательного изучения желтых аспергилл, попавших в корм, а губительное действие на индюшек оказывал токсин — афлатоксин. Были веские основания забеспокоиться микробиологам.

Расследование установило, что падеж молодых индюшат происходил лишь в тех хозяйствах, где в корм добавлялась мука земляного ореха. Но сколько ни исследовали эту муку, никаких ядовитых примесей не находили. Лишь после того, как ученые нашли плесень *Аспергиллус флавус* и выделили афлатоксин, причина гибели индюшат была установлена. Ничтожно малого количества этого яда было достаточно, чтобы быстро убить индюшат. Знания о пигментных микробах расширились. Оказалось, что производят они не только лечебные вещества, но и яды.

Вскоре стало известно, что афлатоксин опасен не только для птиц, но и для крыс. Правда, крысы заболевали и гибли медленней, нежели птицы. Самое интересное и, пожалуй, неожиданное было обнаружено при вскрытии погибших животных. У всех оказалась пораженной печень. Бернард Глемзер об этом так пишет: «Через полгода после начала кормления очищенным кормом с примесью 20% бразильской муки земляного ореха у девяти из одиннадцати крыс развивалась множественная опухоль печени, причем у двух животных она дала метастазы в легкие. Следовательно, это питание канцерогенно. Мы полагаем, что эти предварительные результаты представляют всеобщий интерес».

Что значит «всеобщий интерес»? Конечно, интерес для науки, важность для птицеводства, но и для человека. Ведь земляной орех едят, посыпая солью или сахаром, из земляного ореха получают ореховое масло, которое используется при производстве маргарина, добавляется к другим растительным пищевым маслам и т. д. Все это объясняется высокой калорийностью земляных орехов. В одном килограмме земляных орехов столько же калорий, сколько в одном килограмме ветчины. Ядро земляного ореха содержит пищевой белок. Если к этому добавить, что в земляных орехах содержится комплекс витаминов группы В, станут ясны большие масштабы потребления земляных орехов в ряде стран и вместе с тем угроза... рака печени!

Внимание ученых приковало к себе и заболевание канадской форели опухолями печени. Выяснилось, что в промышленных садках в Америке рыб кормили сухими кормами из хлопкового семени, но оно, по-видимому, было также отравлено афлатоксином. Дальнейшими исследованиями и наблюдениями было установлено, что к афлатоксинам чувствительны фазаны, голуби, цыплята. Из млекопитающих животных: супоросные свиноматки и поросята, телята. У коров в условиях эксперимента афлатоксины обнаруживали в молоке, хотя в продажном молоке афлатоксины не находили.

Все факты и открытия позволили считать афлатоксин канцерогенным веществом. А отсюда делаются важные выводы о предупреждении заболевания у человека. Поиски в этом направлении продолжаются. Они исключительно важны, ибо в природе огромное количество плесневых грибов — десятки и даже сотни тысяч видов. Не все они, конечно, вредны, наоборот, многие из них весьма полезны, производя ценные лечебные препараты, например антибиотики. Задача заключается в том, чтобы, используя полезные свойства плесеней, понять и их вредную роль. Понять — это значит изучить огромное количество плесеней, выявить условия в природе, например, влажность или сухость климата и другие факторы, влияющие на образование афлатоксинов. Какие растения и злаки могут быть отравлены ядом плесневых грибов? Высушивание, например, лишает плесневые грибки благоприятных условий для их жизнедеятельности, а следовательно, и выработки афлатоксинов. Шаг за шагом продолжается изучение афлатоксинов с тем, чтобы, зная врага, уметь бороться с ним и побеждать его.

Из сказанного видно, насколько разнообразны факторы, с которыми связывается возникновение опухолей. А как обстоит дело с вирусами?

### Странные вирусы

Было время, когда слова «опухолеродные вирусы» вызывали к себе скептическое отношение со стороны многих ученых.

Так было с опытами датчан Элермана и Ф. Банга, которые в 1908 г. доказывали, что вирусы могут вызывать злокачественные опухоли. Так было с открытием американского ученого П. Рауса, который тоже в нача-

ле XX в. сообщил, что ему удалось перенести злокачественную опухоль — саркому кур с больной на здоровую. Раус сделал это с помощью бесклеточного фильтрата, не содержащего ни саркоматозных клеток, ни бактерий, так как вытяжку из опухоли он тщательно фильтровал через надежные бактериальные фильтры. Ученый сделал вывод, что в прозрачном фильтрате находятся вирусы саркомы, которые, по его мнению, и вызвали у кур злокачественную опухоль. Лишь через полвека Раус получил за свое открытие Нобелевскую премию. Сам термин «вирус Рауса» прочно вошел в науку и стал общепринятым в современной онковирусологии. Теперь это большая и важная глава в современной онкологии.

Изучая роль вирусов в возникновении злокачественных опухолей, ученым часто приходилось пробиваться через недоверие, по крупицам собирать факты об опухолях растений, животных, человека. И, естественно, самым трудным оказалось изучение рака у человека. Но если не так давно важно было доказывать роль вирусов в возникновении опухоли, то сейчас в этом уже трудно сомневаться. Факты в отношении ряда опухолей стали бесспорными.

В настоящее время известно более 20 опухолеродных вирусов, с ролью которых связывают возникновение лейкозов и сарком у птиц и различных млекопитающих животных. В 1932 г. американский ученый Дж. Шоуп открыл вирус, вызывающий опухоль (фиброму) у диких кроликов, а вслед за этим вирус другой опухоли (папилломы) у диких и домашних кроликов. В 1936 г. учеными был открыт вирус рака молочных желез у мышей. Советскими учеными изучено пять штаммов лейкозных вирусов мышей (в Институте онкологии АМН СССР, в Московском онкологическом институте имени П. А. Герцена, в Институте имени Н. Ф. Гамалеи). Теперь установлено, что именно вирусы — виновники таких грозных недугов, как лейкозы и саркома различных форм у птиц (кур), мышей, крыс, хомяков, морских свинок, кошек и собак. Это действительно доказано, и не только у кур и различных млекопитающих животных, но и у человека. Сотрудникам Института вирусных препаратов под руководством члена-корреспондента АМН СССР О. Г. Анджапаридзе удалось получить в культуре тканей вирус лейкоза человека. Вирус пока назван ЛПВ, что означает лейкозоподобный вирус. Ученым удалось культивировать



вирус в искусственных условиях. Одна из культур Т-9 прошла уже более 100 пассажей. На этот важный вопрос ученые отвечали также с помощью проверенной уже методики — переноса опухолей человека животным с помощью бесклеточных фильтратов и ответили утвердительно.

Приведем еще один пример. Советский ученый профессор В. М. Бергольц доказал в эксперименте возможность вызывать у лабораторных животных саркомы и лейкозы, прививая им бесклеточные фильтраты из опухолей человека. Значит, вирусы находятся и в опухолях человека. А можно ли их там обнаружить? Это было доказано в ряде случаев с помощью электронного микроскопа. Об этом мы расскажем немного дальше. Интересны взгляды выдающихся ученых на роль вируса в возникновении злокачественных опухолей. Так, П. Раус считал опухолеродные вирусы такими же, как и вирусы, вызывающие инфекционные заболевания, иначе говоря «инфекционными вирусами». Он полагал, что они постоянно находятся в раковых клетках и увеличиваются в числе так же, как и раковые клетки. Таким образом, они побуждают все новые и новые клетки разрастаться и, изменяясь под влиянием вирусов, образовывать опухоль. В дальнейшем ученые еще более определенно высказали эту мысль. По их мнению, при злокачественных опухолях вирус постоянно вынуждает клетки к анархическому размножению, для которого не существует никакого препятствия.

В противоположность этим взглядам советский ученый Л. А. Зильбер в 1945 г. выдвинул принципиально другое представление об опухолеродных вирусах. В частности, Л. А. Зильбер считал, что вирусы наследственно превращают нормальную клетку в опухолевидную, не играя роли в дальнейшем размножении уже возникших опухолевых клеток, их действия принципиально отличаются от инфекционных.

Автор вирусно-генетической теории по этому поводу писал следующее: «При любом бактериальном или вирусном инфекционном заболевании все основные патологические процессы вызываются самим инфекционным агентом или выделяемым им токсином. При опухолях же основной патологический процесс вызывается вовсе не вирусом, роль которого сводится только к превращению

---

<sup>1</sup> От греческого слова «патос» — болезнь, страдание.

нормальной клетки в опухолевую, а самой опухолевой клеткой, которая дает начало опухоли. Сходство с инфекцией здесь, в сущности говоря, только внешнее, поскольку речь идет об экстрацеллюлярном<sup>1</sup> агенте, вторгшемся извне в клетку. Процесс же, который идет дальше, не имеет ничего общего с другими инфекционными процессами».

Таким образом, опухолеродные вирусы, образно говоря, как бы пусковой механизм тех процессов, которые приобретают характер безудержности и беспорядочного размножения раковых клеток, образующих опухоли. Итак, проблема вирусной природы рака успешно изучается, получены важные доказательства роли вируса в возникновении различных злокачественных опухолей, но как всякая проблема она требует разрешения множества теоретических и практических задач. Стало известным, что опухолеродные вирусы во многом не «похожи» на вирусы, вызывающие инфекционные болезни. Как ни трудно было получать возбудителей инфекционных вирусных болезней, но если они оказывались «в руках» у ученых, можно было уже сравнительно легко вызывать экспериментальные заболевания у животных и изучать вопросы диагностики лечения и профилактики. С опухолеродными вирусами гораздо сложнее. Прежде всего можно считать установленным, что злокачественные опухоли не являются заразными для людей.

Эксперименты на бесконечном множестве животных, которым прививают опухоли, также свидетельствуют о незаразности их для здоровых животных, несмотря на контакты при совместном их содержании в клетках. Как это совместить с представлением о роли вирусов в возникновении рака? По мнению академика АМН СССР Н. Н. Блохина, изучение вирусных опухолей животных и путей передачи опухолеродных вирусов показывает, что вирус обычно передается от матери потомству еще во внутриутробном периоде. В случае вирусного рака молочных желез мышей вирус передается потомству с молоком матери. Следовательно, есть основания думать, что потенциально опухолеродные вирусы могут находиться в организме многих людей с раннего детства. Однако это вовсе не предопределяет обязательного за-

---

<sup>1</sup> Экстрацеллюлярный — внеклеточный.

болевания опухолью. Здесь нет такой зависимости заболевания от попадания вируса в организм, как, скажем, при гриппе или кори. Наблюдениями установлены и отдельные случаи заражения. У собак, например, встречается опухоль половых органов — венерическая саркома. Во время полового акта больной самец может заразить самку. Эти факты о заразности рака порождают сомнения, сомнения же требуют доказательств в пользу того или иного вывода. Изучение этой важной проблемы продолжается.

Обладая слабой болезнетворностью, опухолеродные вирусы могут долгие годы (и даже всю жизнь) находиться в организме, не причиняя вреда. Лишь под влиянием каких-то причин, например, канцерогенных, лучевых или других факторов, происходит их активизация, накопление, усиление болезнетворных свойств, а в результате возникает опухоль. Существует и другое мнение, что канцерогенные вещества подготавливают клетки к проникновению в них вируса.

Как в настоящее время доказывается наличие опухолеродных вирусов и их роль? Из многих методов остановимся на отдельных, имеющих большое значение. С помощью электронного микроскопа при громадных увеличениях до 100 тыс. раз и более удалось обнаружить вирусы, увидеть их форму и даже измерить величину в миллимикронах. В лаборатории профессора А. Д. Тимофеевского с помощью электронного микроскопа в различных раковых опухолях обнаружены вирусоподобные тельца размером от 30 до 100 миллимикрон. Не всегда, правда, и не при всех опухолях удается даже с помощью лучших электронных микроскопов обнаружить вирусы. Одной из причин этого, по-видимому, является малое количество вирусных частичек в препаратах. Значит, надо увеличить их количество, решают ученые, но здесь они встретились с новыми трудностями.

Опухолеродным вирусам присущи свойства всех вирусов: проходить через бактериальные фильтры, а также еще одно важное свойство — внутриклеточный паразитизм. Вне клетки, даже в самых сложных искусственных питательных средах, опухолеродные вирусы развиваться не могут. Для их жизни и размножения нужны только живые клетки тканей животных, человека. Создаются методы культивирования вирусов. Если удастся добиться размножения вирусов, это поможет не только

лучше видеть их в электронном микроскопе, но будет и важным доказательством живой природы опухолеродных вирусов. Ведь размножается лишь живое. Наконец, имея культуры вирусов, можно изучать их свойства, переносить (пассировать) их с одной культуры тканей на другую, с одного развивающегося куриного эмбриона в яйцо на другой, с одного животного на другое. Иначе говоря, использовать те методы культивирования вирусов, которые хорошо были разработаны для размножения вирусов вообще и возбудителей вирусных инфекций в частности. Отдельным ученым удавались длительные и даже многочисленные пассажи различных опухолеродных вирусов, но выяснилось, что вирусные частички, находимые в опухолях, встречались и в нормальных тканях. Что же это, крушение всей теории об опухолеродных вирусах или ключ к пониманию их своеобразных свойств и особенностей? Второе оказалось правильным и позволило изучить вопрос о важных свойствах опухолеродных вирусов.

Было установлено, что они могут находиться в организме в скрытом неактивном состоянии и не проявлять себя. Когда была доказана возможность перевивки опухолей с помощью бесклеточных фильтратов (что было важным аргументом в пользу вирусной теории возникновения опухолей), встал вопрос: почему же не все опухоли можно переносить так, как, например, саркому Рауса?

Ученые нашли объяснение и этому — не все вирусы обладают такой стойкостью, как вирус Рауса. Вирусы многих опухолей при приготовлении фильтратов разрушаются или переходят в скрытое (маскированное) состояние. Это явление маскировки вирусов опухолей доказано в эксперименте. Еще одна интересная особенность. Существует, например, доброкачественная опухоль у кроликов — папиллома Шопа. Пока опухоль остается доброкачественной, ее можно перевивать с помощью бесклеточных фильтратов. Но вот под влиянием каких-то причин папиллома Шопа переходит в злокачественную форму, а с этим теряется возможность перевивать ее бесклеточным фильтратом. Куда же девался вирус? По-видимому, он переходит в маскированную форму. Академик АМН СССР Л. А. Зильбер считал, что такой вирус подвергается как бы блокаде со стороны белка, образовавшейся опухолевой ткани.

Итак, подведем краткие итоги. Электронный микроскоп позволил увидеть вирусы в различных опухолях, а бесклеточные фильтраты, содержащие вирусы, дают возможность перевивать опухоли. Существуют ли еще какие-либо доказательства вирусной теории образования опухолей? Да, и очень важные. Можно привести аналогию с микробами и вирусами — возбудителями инфекционных болезней. Когда болезнетворные микроорганизмы попадают в организм человека или животных, они вызывают образование против себя антител, т. е. защитных веществ. Так, Раус считал, что доказательством роли опухолеродных вирусов в возникновении рака является образование антител со свойствами, присущими им, специфичности. Эти вещества по-разному губительно действуют на микробов. Это же доказано и в отношении опухолеродных веществ. Ставились, например, такие опыты. Кроликов иммунизировали экстрактом из раковой опухоли молочных желез мышей. В результате в сыворотке крови кроликов скапливались антитела. Если экстракт раковой опухоли смешать с такой сывороткой и поставить на 2 ч в термостат при температуре  $+37^{\circ}\text{C}$ , то экстракт раковой опухоли будет обезврежен и не вызовет опухоли у мышей.

Вводили мышам такую же иммунную сыворотку, а затем опухолевый экстракт. Опухоль снова не возникала. Если же вводили для контроля нормальную сыворотку (не содержащую антител), а затем опухолевый экстракт, опухоль возникала.

Как все это объясняется в отношении сарком человека? Новые данные по этому вопросу были доложены в 1969 г. на Международной конференции американским ученым Д. Мортонем. По этому поводу профессор В. М. Бергольц так пишет: «Американские исследователи установили, что в сыворотке крови большинства больных саркомами содержатся антитела, которые свидетельствуют о присутствии вируса в организме и способны нейтрализовать антигены (белковые вещества) сарком человека. Эти антитела не встречаются у людей здоровых или страдающих другими опухолями, но зато характерны для больных самыми разными формами сарком. А наличие общих антигенов при разных формах опухолей характерно именно для вирусных форм рака. Выращенные вне организма клетки сарком содержат характерные вирусные частицы, аналогичные обнару-

женным при лейкозах и саркомах животных. Результаты тех же исследований показали, что инъекцией фильтратов из саркомных культур можно получить злокачественное перерождение клеток эмбриона человека».

Итак, в саркомах человека находится вирусный агент, способный вызывать образование специфических антител и злокачественное перерождение выращиваемых вне организма нормальных клеток организма. Но является ли этот агент своеобразным «пассажиrom», сопутствующим саркомам, или же истинной причиной этих опухолей, это требует дальнейших доказательств.

Л. А. Зильбер высказал важное и интересное предположение о том, что в механизме действия вируса на нормальную клетку и превращения ее в опухолевую играет роль нуклеиновая кислота вирусной частички. Внедряясь в клетку, вирус в силу ряда условий изменяет ее обмен веществ и наследственные свойства, связанные с нуклеиновой кислотой. В результате наступает опухолевый процесс. Экспериментальные исследования с введением в организм животных ДНК подтверждают эту гипотезу и дают еще одно доказательство роли вирусов. Так постепенно раскрываются тайны загадочной сложности опухолевого процесса и, в частности, рака.

В поисках опухолеродных вирусов было сделано еще одно важное открытие. Так называемый «фактор молока» у мышей оказался вирусом, вызывающим рак у этих животных. В чем же состоит сущность этого открытия? В процессе исследований ученые вывели две породы мышей (чистые линии): высокоракковую и низкоракковую. Самки высокоракковой линии, вскармливая своим молоком новорожденных мышат, с большим постоянством передавали им рак молочных желез. У низкоракковых передача этого заболевания была сравнительно редкой. Самое интересное заключалось в том, что если высокоракковая самка вскармливала мышат низкоракковой линии, то частота рака у них резко повышалась. Наоборот, если самка низкоракковой линии вскармливала мышат высокоракковой линии, то у них рак молочной железы, как правило, не возникал. Значит был сделан вывод, с молоком самок высокоракковых линий передавалось что-то или кто-то — вещество или существо, вызывающее рак молочных желез.

Это открытие привлекло к себе большое внимание онкологов. При тщательном изучении «фактора молока»

было доказано, что он проходит через бактериальные фильтры и сохраняет способность вызывать рак у мышей. Более глубокое изучение свойств «фактора молока» не оставило сомнений, что он является вирусом. Важные выводы были сделаны и в другом направлении.казалось, что если с молоком самок высокоракowych линий передается рак, то это заболевание является наследственным. Как же с этим связать то, что мышата, рожденные самками высокораковой линии, взятые от них до первого кормления и вскормленные самками нераковых линий, оставались здоровыми? Был сделан вывод: рак — заболевание не наследственное. И так, много уже накопилось данных в науке о роли вирусов в возникновении опухолей, но еще больше предстоит изучить.

Появились новые представления о механизмах возникновения злокачественных опухолей. Вирус, конечно, участвует в этом сложном процессе, но главным образом его нуклеиновая кислота, передающая генетическую (наследственную) информацию клетке. Таким образом, как пишет создатель вирусно-генетической теории Л. А. Зильбер, «для создания опухолевой клетки вовсе не нужен вирус как таковой. Нужна только его генетическая информация, нуклеиновая кислота, взаимодействие которой с геномом клетки происходит на молекулярном уровне. Вирус является только носителем этой генетической информации, и его роль сводится к тому, чтобы доставить ее в клетку. В соответствии с этим наша концепция и была названа вирусно-генетической».

Имеющиеся сведения о роли вирусов уже дают основания для поисков методов диагностики и специфической профилактики злокачественных опухолей.

Закончим мы эту главу словами видного советского онколога академика АМН СССР Н. Н. Блохина: «Исследования роли вирусов в возникновении опухолей человека подошли к такому моменту, когда есть все основания надеяться, что некоторые вопросы будут решены в сравнительно недалеком будущем».

## ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие . . . . .	4
Глава I. У порога незримого мира . . . . .	5
Глава II. Вирусы в природе и жизни человека . . . . .	20
Глава III. Укрощение грозных невидимок . . . . .	31
Глава IV. Иммунология шагает в завтра . . . . .	70
Глава V. Новое в профилактике . . . . .	81
Глава VI. Проблема века . . . . .	92

**Семен Александрович Блинкин**

### В МИРЕ НЕЗРИМОГО

Редактор.

*Н. И. Феоктистова*

Художник

*Н. М. Константинова*

Худож. редактор

*Т. И. Добровольнова*

Техн. редактор

*Т. Ф. Айдарханова*

Корректор *В. В. Качакина*

А 03266. Индекс заказа 66719. Сдано в набор 18. VIII-75 г. Подписано к печати 20. VII-76 г. Формат бумаги 84×108<sup>1</sup>/<sub>32</sub>. Бумага типографская № 3. Бум. л. 1,75. Печ. л. 3,5. Усл. печ. л. 5,88. Уч. изд. л. 5,75. Тираж 93 270 экз. Заказ 592. Цена 23 коп.

Изд-во «Знание», 101835, Москва, Центр проезд Серова, д. 4. Отпечатано с матриц Киевской книжной фабрики в типографии № 2 ордена Ленина комбината печати издательства «Радянська Україна», Киев, Анри Барбюса, 51/2. Зак. 1226.



23 коп.



ЗНАНИЕ

НАРОДНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ  
ЕСТЕСТВЕННОНАУЧНЫЙ ФАКУЛЬТЕТ

1976

С.А.БЛИНКИН

# В МИРЕ НЕЗРИМОГО

