

ЖАК МИЛЛЕР

JACQUES FRANCIS ALBERT PIERRE MILLER

2 апреля 1931 г.

Методы старой, так называемой классической биотехнологии давно подарили науке, в том числе иммунологии, способ *in vitro*, т.е. способ культивирования клеток, тканей и микроорганизмов в питательном растворе, который размещен в «стекле» – пробирке, флаконе, колбе, наконец, в ферментере, если дело доходило до промышленных методов производства различного рода клеток. Некоторые клетки крови, соединительной ткани, почки или раковые могут быть помещены в питательный раствор, налитый в специальные пробирки, в стекло. Они живут, функционируют и размножаются в культуре *in vitro*. Но некоторые клетки не могут жить в пробирке. Питательные растворы, даже самые совершенные, недостаточно хороши для них. Воспроизвести все условия, весь комфорт жизни, который они имеют в омываемых кровью тканях целостного организма, невозможно ни в какой пробирке. К таким клеткам относятся лимфоидные иммунокомпетентные клетки.

Как же их культивировать? Как изучать их жизнь? Нужен был какой-то специальный метод, позволяющий исследовать закономерности их жизни, сравнивать потенции клеток из разных тканей – из селезенки, из лимфатических узлов, из тимуса, из костного мозга.

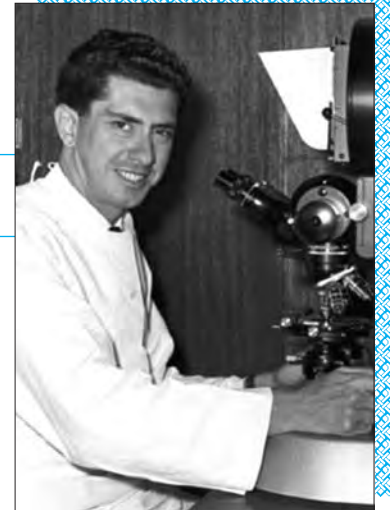
Такой метод был создан Т. Мэйкиноданом из Оук-Риджской национальной лаборатории, США. В качестве пробирки он использовал живую мышь со всеми возможностями целостного организма, обеспечивающими жизнь помещенных в него клеток. А как же собственные клетки мыши? Ведь они жили и развивались по свойственной их природе схеме и потому наверняка искажали бы картину наблюдаемых, привнесенных в мышинный организм чужих клеток. Чтобы собственные клетки не работали и не мешали изучать жизнь помещенных в такую «пробирку» клеток, Мэйкинодан облучал мышь рентгеновскими лучами. Таким

образом, чтобы не «загрязнять» эксперимент, собственные клетки мыши были убиты с помощью рентгеновских лучей, а те, которые он культивировал (теперь уже в культуре *in vivo*) – жили, функционировали, размножались.

Мэйкинодан изучал особенности функционирования иммунокомпетентных клеток, способных вырабатывать антитела. Было установлено, что наиболее активно вырабатывают антитела клетки селезенки. У клеток, взятых из лимфатических узлов, эта способность несколько снижена. У тимуса она еще меньше, а костно-мозговые клетки вообще не продуцируют антитела. Только один эксперимент остался за «бортом» проблем, занимавших авторов этого уникального метода: они ни разу не смешали изучаемые с его помощью клетки.

Это сделал Жак Миллер, тот самый знаменитый австралиец, с именем которого связано само «открытие» тимуса у человека.

Сначала исследователи, работающие под непосредственным руководством Ж. Миллера, пошли по стопам Т. Мэйкинодана, повторив уже проведенные им опыты, поместив *in vivo* 10 миллионов тимусных клеток, а затем подсчитали точно так же, как это делал и сам автор метода, количество клеток-продуцентов антител. То, что их оказалось очень мало, не смутило экспериментаторов, поскольку из тех же опытов Мэйкинодана они знали о чрезвычайной пассивности тимуса в производстве антител. Так или иначе, но огромное число (10 миллионов!) тимоцитов наработало всего 45 антителопродуцентов! Затем экспериментаторы поместили в такую же культуру все те же 10 миллионов костно-мозговых клеток и насчитали 22 антителопродуцента. И опять результат не удивил



исследователей, поскольку он заранее предопределялся работами Т. Мэйкинодана. Зато итоги третьего опыта, по условиям которого *in vivo* вводилось по 10 миллионов клеток каждого типа, буквально потрясли их: культура в «живой пробирке» содержала 1250 антителопродуцентов. Хотя простое сложение известных в том и другом случае количеств клеток давало гораздо более скромную сумму: 45 – за счет тимоцитов и 22 – за счет костно-мозговых клеток. А 45 да 22, как известно, 67. Налицо же 1250!

Так впервые был сделан вывод о том, что сила и эффективность иммунного ответа зависят от кооперации, взаимодействия клеток иммунной системы, способной многократно повышать защитные силы организма. Но как и за счет чего происходит наращивание мощи ответной реакции иммунной системы? За счет объединенных усилий? А может быть, за счет стимулирования одними клетками жизнедеятельности других?

Исследования *in vivo* очень скоро дали ответ и на этот вопрос: все антителопродуценты происходят «родом» из костно-мозговых клеток, а клетки тимуса выполняют лишь роль помощников. Но без их подключения костно-мозговые клетки в работу не включаются.

Именно с той поры иммунная система представлялась ученым в виде двух самостоятельных, но совместно работающих клеточных систем. Чтобы не употреблять длинные наименования вроде таких, как «тимусзависимые», эти системы стали обозначать символами Т и В.

Жак Франсис Альберт Пьер Мёнсьеи родился 2 апреля 1931 года в Ницце, Франция. Детство свое провел во Франции, Швейцарии, Китае. После того как разразилась вторая мировая война, его семья, предвидев скорое вступление Японии в войну, переехала в 1941 году в г. Сидней, Австралия, и сменила фамилию на Миллер. Жак получил образование в колледже святого Алоисиуса (St. Aloysius' College) в г. Сиднее, там он встретил своего будущего коллегу сэра Густава Носсаля. Миллер изучал медицину в университете Сиднея и получил свой первый опыт лабораторных исследований в лаборатории профессора Патрика де Бурга, в которой он исследовал вирусные инфекции.

В 1958 году Миллер отправился в Великобританию для прохождения постдокторантуры. Он был принят в Институт научных исследований в области раковых заболеваний имени Честера Битти (является частью Института исследований рака), а также в качестве докторанта в университет Лондона. Миллер выбрал изучение патогенеза лимфатической лейкемии у мышей, развив исследование Людвика Гросса в области вирусов лейкоза у мышей. Миллер показал, что подопытные животные, у которых при рождении отсутствовал тимус, были не способны отторгать инородные ткани и противостоять многим вирусам. Таким образом было продемонстрировано большое значение тимуса для развития и функционирования адаптивной иммунной системы. Прежде тимус считался рудиментарным органом, не обладающим какими-либо функциями. Благодаря данному открытию многие стали говорить о Миллере как о «единственном в мире ныне живущем человеке, способном утверждать, что он первым сумел описать функции человеческого органа».

Разумеется, физиологи давно знали и внесли в анатомический атлас небольшую железу, находящуюся под грудиной, дав ей название тимуса, или вилочковой железы, поскольку форма ее напоминала двузубую вилку. Но как главный орган иммунной системы тимус был открыт Жаком Миллером.

Тимус долгое время оставался одним из самых загадочных органов. Удивительно, что с возрастом масса тимуса уменьшается в 100 раз. Действительно, у взрослых людей этот орган настолько атрофируется, что практически совершенно незаметен при патологоанатомических исследованиях. Такой метаморфозы не происходит ни с одним органом.

Если у взрослого человека тимуса почти нет, и без него люди живут нормально, так зачем он нужен в детском возрасте, да еще такой крупный? Может быть, природа ошиблась? Оставила тимус как «след прошлого», рудимент какого-то органа, развитого у животных, стоящих на низшей ступеньке эволюционной лестницы?

Как ни странно, но до 1960 года эта железа была «белым пятном» в биологическом атласе, о ее значении в деятельности организма никем не было сказано ничего определенного. Отдельные наблюдения по удалению оставшейся части тимуса у взрослых животных не выявляли никаких значимых последствий. В 1960 году загадкой тимуса заинтересовался выдающийся австралийский иммунолог, директор Института медицинских исследований в Мельбурне, лауреат Нобелевской премии Фрэнк Бернет. Он мог только догадываться, что тимус сродни иммунитету, так как клетки его очень напоминали лимфоциты крови, а пик его развития приходился на эмбриональный период.

Он поручил заняться исследованием функции вилочковой железы своему молодому сотруднику Жаку Миллеру и направил его в Лондонский национальный институт медицинских исследований, где в то время небольшая группа специалистов взялась за изучение этого органа.

Выбор Бернета оказался удачным. Миллер разгадал загадку тимуса. В 1961 году в американском журнале «Ланцет» появилась его первая работа о вилочковой железе, из названия которой («Иммунологическая функция тимуса») уже все было ясно. Миллер впервые показал, что тимус является основным органом иммунитета – защиты организма от воздействия чужеродных факторов. Именно в вилочковой железе в период новорожденности возникают лимфоциты – клетки иммунной системы. Миллер продемонстрировал, что тимус производит Т-клетки и что он удаляет аутореактивные Т-клетки (Т-клеточная толерантность). Из тимуса Т-клетки расселяются в другие органы – костный мозг, селезенку, лимфатические узлы. Выполнив свою родоначальную функцию, тимус отходит в тень, постепенно атрофируется, «передает дела» другим иммунокомпетентным органам.

Без тимуса невозможно развитие иммунной системы. Удаление тимуса у новорожденных и детей раннего возраста приводит к ослаблению защитных сил и к смерти. Тимус в период развития и становления организма – жизненно важный орган. Миллер начал с того, что разра-

ботал миниатюрную операцию удаления тимуса у крошечных мышинных эмбрионов с помощью вакуумного насоса. Когда в 1961 году Миллер удалил тимус у новорожденных мышей, он увидел, что у них, в отличие от взрослых животных, развивается патологическое состояние – так называемый вастинг-синдром (от английского wasting – истощение): замедляется рост, появляются облысение, кишечные расстройства, происходит «разжижение» крови (обеднение ее клеточными элементами – эритроцитами, лейкоцитами, тромбоцитами), а главное, возникают тяжелейшие иммунологические нарушения вплоть до полной потери иммунитета. Антитела вырабатываются плохо. Лимфоцитов в крови почти нет. Иммунитет так подавлен, что чужеродная кожа, пересаженная от других мышей и даже от крыс, не отторгается.

Любая, даже легкая микробная инфекция оказывается для таких мышей смертельной. Все описанные изменения отмечались только в тех случаях, когда тимус удаляли у новорожденных мышей, тимэктомия взрослых животных никак не отражалась на их самочувствии.

Миллер попробовал пересадить таким увечным животным тимус от однолинейных мышей или ввести в кровь тимические клетки и убедился в том, что все нарушенные функции волшебным образом восстанавливаются. Значит, действительно тимус необходим, чтобы запустить работу иммунной системы.

Тогда Миллер решил проверить, нельзя ли компенсировать нарушения, возникающие при вастинг-синдроме, введением экстрактов тимуса. Попробовали – можно. Описанные нарушения если и не исчезали полностью, то в значительной мере становились менее выраженными. Восстанавливающим эффектом обладал не только целый орган, возвращенный на свое место, но и жидкости, которые он вырабатывал при заточении его в капсулу, подсаживаемую под кожу ослабленным мышам. Работы Миллера послужили началом поисков гормонов тимуса. И вот тут исследователи столкнулись с обстоятельствами, которые не перестают удивлять научный мир до сих пор.

Дело в том, что тимус оказался в буквальном смысле «кладовой гормонов». Предполагали

выделить один, ну пусть два фактора из вилочковой железы, а их обнаружили значительно больше и пока, видимо, мы не знаем еще всех тех ценностей, которые запасены в вилочковой железе. Из центрального органа иммунитета тимус превратился в один из главных органов эндокринной системы. Известный советский физиолог член-корреспондент АМН СССР В. Серов образно назвал вилочковую железу «перекрестком иммунной и эндокринной систем регуляции». Без нее не могут начать работать лимфоциты, которые расселены по всем лимфатическим узлам, в селезенке, циркулируют в крови, чтобы узнавать и уничтожать чужеродные клетки.

Данные открытия считаются основополагающими для понимания таких заболеваний, как рак, аутоиммунные болезни и СПИД, а также процессов отторжения трансплантата, аллергии и противовирусного иммунитета.

Находясь на пенсии и работая с 1996 года неполный день, Миллер до сих пор вовлечен в иммунологические исследования. Миллер с

давних лет интересуется искусством и даже изучал его в 1980-х годах. Его картины выставлялись в Мельбурне. Ж. Миллер удостоен многих наград, среди которых медаль Копли – высшая награда Королевского общества Великобритании, он является кавалером Ордена Австралии.

В 2011 году Жак Миллер был в числе претендентов на присуждение нобелевской премии за описание иммунологической функции тимуса и обнаружение Т-клеток и В-лимфоцитов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вакула В.Л. Биотехнология: что это такое? М.: Молодая гвардия, 1989. – 301 с.
2. Петров Р.В. Беседы о новой иммунологии. М.: Молодая гвардия, 1976. – 224 с.
3. Miller JEA. A scientific odyssey: unravelling the secrets of the thymus // Med J. Aust 2005; 183 (11): 582–584.

Информация подготовлена
заместителем главного редактора,
канд. мед. наук Н.А. Лян ■

Абсолютные и относительные противопоказания к проведению аллерген-специфической иммунотерапии

Е.Н. Супрун

Научно-клинический консультативный центр аллергологии и иммунологии, г. Москва

Absolute and relative contraindications for allergen immunotherapy

E.N. Suprun

The material on farmoeconomicheskoy need to conduct courses Asit in patients suffering from allergic diseases. An algorithm for treatment. Data on the indications and contraindications for immunotherapy according to international regulations and Russian recommendations.

За последние 50 лет в индустриально развитых странах наблюдается устойчивый подъем распространенности аллергических заболеваний: 10–30% среди взрослого населения и 20–50% среди населения детского возраста.

Сенсибилизация к одному или нескольким широко распространенным аллергенам встречается у 40–50% детей школьного возраста. Стратегии, направленные на снижение роста распространенности аллергических заболеваний, практически неэффективны. Осуществить первичную профилактику сложно, так как неизвестны причины повышения частоты сенсибилизации и механизмы ее прогрессирования. По сообщению всемирной организации аллергии (WAO) причины следует искать на ранних этапах развития человека, возможно, с внутриутробного периода. Достоверных ранних маркеров IgE-опосредованных заболеваний пока не обнаружено. Результаты недавно завершенных исследований свидетельствуют о