

ФЕНОМЕН ДЕМИХОВА.

В Институте им. Н.В. Склифосовского (1960–1986 гг.).
Смена парадигмы гомологичной¹ пересадки органов:
от преодоления биологической несовместимости
к искусственной иммунологической толерантности (1960–1970 гг.)

С.П. Глянцев

ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева» МЗ РФ,
 121552, Россия, Москва, Рублевское ш., д. 135;

ФГБНУ «ННИИ ОЗ им. Н.А. Семашко»,
 105064, Москва, ул. Воронцово поле, д. 12, стр. 1

Автор, ответственный за переписку: Сергей Павлович Глянцев, проф., д-р мед. наук, заведующий отделом истории сердечно-сосудистой хирургии НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева, заведующий сектором истории медицины и фактографии отдела истории медицины ННИИ ОЗ им. Н.А. Семашко, spglyantsev@mail.ru

Аннотация

На основании анализа литературы 1968–1969 гг., посвященной экспериментальной и клинической трансплантологии, показано, что в период с 1960 по 1970 г. в мировой трансплантологии произошла смена парадигм в области пересадки гомоорганов – вместо преодоления несовместимости между донорским органом и организмом реципиента с использованием биологических и физиологических методов воздействия на орган, чем многие годы занимался В.П. Демихов, хирурги и ученые вначале за рубежом, а затем и в СССР стали разрабатывать и применять создание искусственной иммунологической толерантности воздействием на организм реципиента при помощи различных физических, химических и биологических способов. Смена парадигм в значительной степени повлияла и на внедрение методов трансплантации органов в клинику, в том числе – жизненно важных, и на дальнейшее развитие клинической трансплантологии. Приведены данные о первых пересадках сердца в 1968 г. и трансплантациях легких в 1963–1970 гг.

Ключевые слова: история трансплантологии, гомопластические пересадки органов, биологическая несовместимость, иммунологическая толерантность

Конфликт интересов Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов
Финансирование Исследование проводилось без спонсорской поддержки

Для цитирования: Глянцев С.П. Феномен Демихова. В Институте им. Н.В. Склифосовского (1960–1986 гг.). Смена парадигмы гомологичной пересадки органов: от преодоления биологической несовместимости к искусственной иммунологической толерантности (1960–1970 гг.). *Трансплантология*. 2021;13(3):293–308. <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2021-13-3-293-308>

© Глянцев С.П., 2021

¹ В статье использованы применявшиеся в 1960–е–1970–е гг. термины «гомологичный», «гомопластика», «гомоорган» и т. п. Сегодня вместо них применяют термины «аллогенный», «аллопластика» и др.

PHENOMENON OF DEMIKHOV.

At N.V. Sklifosovsky Institute (1960–1986).

Paradigm shift in homologous organ transplantation: from overcoming biological incompatibility to artificial immunological tolerance (1960–1970)

S.P. Glyantsev

A.N. Bakoulev National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery,
135 Roublyevskoe Hwy., Moscow 121552 Russia;N.A. Semashko National Research Institute of Public Health,
12 Bldg. 1 Vorontsovo Pole St., Moscow 105064 Russia

Corresponding author: Sergey P. Glyantsev, Prof., Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of the History of Cardiovascular Surgery, A.N. Bakoulev National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery; Head of the Sector for the History of Medicine and Factography of the Department for the History of Medicine, N.A. Semashko National Research Institute of Public Health, spglyantsev@mail.ru

Abstract

The analysis of literature on experimental and clinical transplantation for the period of the 1968–1969 demonstrated that in the period from 1960 to 1970 the world transplantation saw a paradigm change in the field of homorgan transplant: instead of overcoming the incompatibility between the donor organ and the recipient's body by using biological and physiological methods to influence the organ, which V.P. Demikhov had been dealing with for many years; surgeons and scientists, first abroad, and then in the USSR started developing and applying the creation of artificial immunological tolerance by using various physical, chemical and biological methods to impact recipient's body. The change of paradigms significantly influenced the implementation of organ transplantation techniques in clinic, including those of vital organs, and the further development of clinical transplantology. The data on the first heart transplants in 1968 and lung transplants in 1963–1970 have been presented.

Keywords: history of transplantation, homoplastic organ transplants, biological incompatibility, immunological tolerance

CONFLICT OF INTERESTS

Author declares no conflict of interest

FINANCING

The study was performed without external funding

For citation: Glyantsev SP. Phenomenon of Demikhov. At N.V. Sklifosovsky Institute (1960–1986). Paradigm shift in homologous organ transplantation: from overcoming biological incompatibility to artificial immunological tolerance (1960–1970). *Transplantologiya. The Russian Journal of Transplantation*. 2021;13(3):293–308. (In Russ.). <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2021-13-3-293-308>

ГБО – гипербарическая оксигенация

ИЖС – искусственный желудочек сердца

Введение

После получения в 1960 г. Р.В. Medawar и Ф.М. Burnet Нобелевской премии по физиологии и медицине «за открытие искусственной иммунологической толерантности» взгляд на проблему гомопластики постепенно стал изменяться, перемещаясь с антигенных свойств трансплантата на иммунную систему реципиента.

Первые операции пересадки почек от неродственных доноров в США (J. Murray, 1961; и др.), в Европе (R. Nagel, W. Brosig, 1963) [1] и в

России (Б.В. Петровский, 1965; и др.) [2], легкого (J. Hardy, 1963; G. Magovern, 1963; и др.) [3], печени и селезенки (T. Starzl, 1963) [4], сердца (C. Barnard, 1967, 1968; A. Kantrowitz, 1967, 1968; N. Shumway, 1968; и др.) [5, 6] и сердечно-легочного комплекса (D. Cooley, 1968; C.W. Lillehei, 1969) [3], проведенные в условиях фармакологической иммуносупрессии и других методов воздействия на иммунную систему организма реципиента (в том числе ионизирующего или рентгеновского излучения), стали той «точкой насыщения» (по И. Лакатосу) [7], с которой началась новая эра

гомопластической пересадки органов. Ее парадигмой² стало воздействие на организм реципиента неспецифическими и специфическими методами с целью сформировать у него иммунологическую невосприимчивость (толерантность) к пересаженному гомооргану.

Однако в СССР большинство исследований в области гомопластики все еще проводилось в рамках старой парадигмы, сформулированной в начале XX века А. Carrel. Так, анализ материалов 2-й Всесоюзной конференции по проблеме гомопластики (Одесса, 1967) [9], показал, что в середине 1960-х гг. подходы основной массы советских ученых-иммунологов к решению проблемы гомотрансплантации органов и тканей были направлены на *преодоление тканевой несовместимости* (сближение/нивелирование иммунных различий между донорским органом и организмом реципиента) биологическими и физиологическими методами: гибридизацией, химеризацией, воздействием на центральную нервную систему (медикаментозный сон, нейролепсия), влиянием на трансплантат внешними физическими факторами (криоконсервация) и др. Говорилось также о необходимости изучения антигенной структуры гомотрансплантатов и даже о генетической трансформации гомоматериала. И лишь единичные сообщения были посвящены трансформации иммунной системы реципиента фармакологическими средствами.

Но разве советские ученые, упорно придерживающиеся традиционных для мичуринской биологии и павловской физиологии взглядов (например, преодоления тканевой несовместимости криовоздействием на трансплантат или введением реципиента в медикаментозный сон), не знали о том, что делается в этом направлении за рубежом? В том-то и дело, что знали. Но эти знания доходили до них с опозданием.

О состоянии исследований в области трансплантационного иммунитета в США и в Европе в первой половине и середине 1960-х гг.

Весной 1968 г. (то есть уже после проведения 2-й Всесоюзной конференции по гомопластике) увидела свет примечательная книга, мало цитируемая в литературе по трансплантологии и являющаяся сегодня библиографической редкостью (рис. 1) [4].



Рис. 1. Обложка монографии И.Д. Кирпатовского «Зарубежный опыт трансплантации органов». М.: Медицина, 1968. [Музей НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева МЗ РФ]

Fig. 1. Cover of the monograph by I.D. Kirpatovskiy "Foreign experience in organ transplantation." Moscow: Medicine Publ., 1968. [Museum of A.N. Bakoulev National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery]

Оказывается, в сентябре 1963 г. с целью ознакомления с научно-исследовательскими и клиническими центрами США, Франции, Норвегии, Бельгии и Швеции, работавшими в области трансплантации органов, в эти страны *на несколько месяцев* была командирована группа советских специалистов. Ученые вернулись в страну весной 1964 г., но рукопись книги о результатах их поездки была сдана в набор только 10 апреля 1967 г., а подписана к печати 30 января 1968 г. (то есть спустя месяц после 2-й операции пересадки сердца С. Barnard). Мы пока не знаем, почему такая крайне нужная для советских трансплантологов книга вышла столь поздно. Ее анализу посвящен данный раздел нашей статьи.

В предисловии к монографии, написанном В.В. Ковановым, сказано, что в последние годы (то есть в первую половину 1960-х гг.) в клиниках разных стран были предприняты попытки пересадить человеку печень, кишку, селезенку, легкое и сердце, но наиболее значимый успех

² «Парадигма» – термин, введенный в научный оборот Т. Куном (1962). Под парадигмой Т. Кун подразумевал общепризнанные научные достижения, которые в течение определенного времени представляли собой модель постановки проблем и их решений научным сообществом [8].

был достигнут в пересадке почек. Наибольшим опытом в этой области, по мнению В.В. Кованова, обладали клиники в Денвере (Университет штата Колорадо), Бостоне (Гарвардский университет) и Ричмонде (Университет штата Вирджиния). Именно поэтому большую часть командировки советские ученые провели в США. Очевидно для того, чтобы получить нужную информацию именно в этой области трансплантологии.

Надо сказать, что В.П. Демихова среди них не было. С одной стороны, с 1959 г. (после двух поездок в Германию) он был «невыездным», а с другой стороны, в это время он готовился к заседанию Совета по координации НИР и внедрению научных достижений в практику Министерства здравоохранения СССР, на котором в октябре 1963 г. был рассмотрен вопрос «О состоянии и развитии научных исследований по проблеме пересадки органов» [10, 11]. Отметим, что автор книги, профессор И.Д. Кирпатовский³, входил в состав комиссии, проверявшей работу лаборатории В.П. Демихова, и был хорошо осведомлен о деятельности этой лаборатории и достижениях ее руководителя. Но, поскольку он был в командировке, то не присутствовал на заседании Совета.

Книга И.Д. Кирпатовского «представляет первое в нашей стране обобщение зарубежного опыта по этому новому и важному разделу теоретической и практической медицины» [4; с. 3] и является по сути дела кратким руководством по теории и практике трансплантологии. В предисловии автор привел три особенности, которые, по его мнению, характеризуют гомотрансплантацию органов человеку: (1) «двуединость» операции, выполняемой двумя группами хирургов, заключающейся в эксплантации органа с одновременной его пересадкой; (2) этические и деонтологические проблемы, связанные с изъятием органов как у живого донора, так и у трупа, некоторое время назад бывшего живым организмом; (3) безупречная хирургическая техника в сочетании с подавлением иммунологической реакции организма реципиента на трансплантат.

В разделе 1, посвященном *изучению трансплантационного иммунитета и методам его преодоления*, автор показал, что в начале 1960-х гг. исследования трансплантационного иммунитета особенно интенсивно велись в США, где с помощью тонких биохимических методов изучались как трансплантационные антигены, так и образующиеся при их введении тканевые и гуморальные антитела. Большая часть этих исследований проводилась в Гарвардском университете (W.J. Wilson, H. Katz, et al.⁴) и в Университете Нью-Йорка. Моделью для исследования служили мыши, которым пересаживали кожные гомологскиты. Несколько экспериментов было проведено у человека. Для выявления признаков отторжения на доклиническом уровне использовались методы стереомикроскопии и гистохимии.

Ранее нами было показано, что В.П. Демихов (рис. 2), кому методы обнаружения тканевых антител были недоступны, применял метод гемагглютинации и, не находя в крови реципиентов гуморальных антител, сетовал на «грубость» применяемых им методик. Гуморальный ответ на гомопластик с использованием высокочувствительного цитотоксического лимфоцитарного теста изучали ученые Калифорнийского университета (P. Terasaki et al.). Оказалось, что лимфоциты были более специфичны для изучения иммунного ответа, чем эритроциты.

Ученые Университета Колорадо (D.W. Talmage et al.), изучая синтез лимфоидными клетками специфических белков – антител, подтвердили ведущую роль клеточного фактора в трансплантационном иммунитете. Отметим, что, работая в тесном контакте с хирургами (T. Starzl et al.), иммунологи из Денвера имели возможность изучать трансплантационный иммунитет в клинике у пациентов с пересаженными почками и печенью, и поэтому были одними из самых компетентных в США специалистов. Напомним, что именно в Денвер к T. Starzl отправился в 1966 г. С. Barnard перед тем, как воплотить свою транспланционную программу в жизнь, пересадив вначале почку, а затем – сердце [12].

³ Кирпатовский Игорь Дмитриевич (1927–2014), советский и российский хирург-трансплантолог, заслуженный деятель науки РФ, член-корреспондент РАМН. После окончания 1-го ММИ им. И.М. Сеченова (1951), аспирантуры (1953) и защиты диссертации на тему «Фасции и клетчаточные пространства стопы» (1954) работал ассистентом на кафедре оперативной хирургии и топографической анатомии 1-го ММИ, где в 1961 г. защитил докторскую диссертацию на тему «Теоретические основы кишечного шва». Ученик В.В. Кованова. С 1963 по 1997 г. возглавлял созданную им кафедру оперативной хирургии и топографической анатомии в Университете дружбы народов им. П. Лумумбы; с 1997 г. – профессор этой кафедры. С 2001 по 2014 г. заведовал кафедрой андрологии этого университета и одновременно (с 1976 г.) руководил Клиническим центром андрологии и пересадки эндокринных органов. Внес вклад в оперативную хирургию и топографическую анатомию, экспериментальную и клиническую нейроэндокринную трансплантологию, хирургическое лечение мужского бесплодия и эндокринных форм импотенции.

⁴ Здесь и далее упомянуты лишь некоторые фамилии иностранных ученых, приведенные в книге И.Д. Кирпатовского. Инициалы проставлены нами, так как в оригинальном тексте они отсутствуют.



Рис. 2. В.П. Демихов в рабочем кабинете. Конец 1960-х гг.
Fig. 2. V.P. Demikhov in his working office. Late 1960s

Исследования денверской группы показали, насколько важным для успешной гомопластики является отбор (селекция) донора. Было установлено, что большую роль в этом играют родственные связи донора с реципиентом, совместимость их факторов крови, как эритроцитарных (что было доказано при пересадках почек от неродственных доноров), так и лейкоцитарных (в лейкоцитах было обнаружено около 10 антигенных систем). С целью селекции был также предложен метод совместного культивирования лимфоцитов крови у неродственных индивидуумов.

В феврале 1964 г. в США прошла 6-я Международная конференция по трансплантации, в работе которой приняли участие И.Д. Кирпатовский и командированные вместе с ним советские ученые. Обсуждался вопрос об отборе доноров, в том числе – по лейкоцитарным системам, а также возможности выявления лейкоагглютининов у реципиента после гомотрансплантации. Было установлено, что помимо эритроцитов и лейкоцитов носителями антигенов могут быть тромбоциты (отметим, что ни лейко-

цитарные, ни тромбоцитарные факторы в Одессе в 1967 г. не обсуждались).

Методы воздействия на организм реципиента с целью увеличения продолжительности жизни трансплантата И.Д. Кирпатовский разделил на две группы: 1) неспецифические и 2) специфические.

К группе *неспецифических методов* автор отнес применение «иммунодепрессивных» (так в тексте. – Авт.) препаратов, а также тимэктомии, спленэктомии, ионизирующее облучение и др. Эти методы нарушали развитие лимфоидной ткани и процесс выработки иммунокомпетентных клеток. По данным литературы и опыту американских ученых, наиболее перспективными иммунодепрессивными препаратами (на середину 1960-х гг.) были признаны: антимагнетобилин (6-меркаптопурин, 6-метилмеркаптопурин, имуран, впервые примененный J. Murray при пересадке почки⁵, метотрексат, циклофосфамид и др.), кортикостероидные гормоны (кортизон, преднизолон⁶) и антибиотики, обладавшие бактерио- (cito-) статическим действием (в частности, актиномицин С и актиномицин D).

Группа ученых из Бостона (J. Murray et al.) получила важные данные о том, что длительное применение иммунодепрессивных препаратов не полностью подавляет иммунологическую реактивность реципиентов, что такие животные могут жить в открытом вольере и быть свободными от инфекционных процессов, и что у них может вырабатываться антигенная адаптация к трансплантату вследствие «паралича» иммунной системы при антигенной перегрузке. Для выяснения механизма этого феномена был поставлен интересный опыт: два почечных гомотрансплантата после 296 и 544 суток их жизни у собак-реципиентов были извлечены и пересажены донорам. Обе почки прижились и продолжили нормально функционировать, что доказывало то, что каких-либо *генетических изменений* в них не произошло. Отметим, что этот факт полностью опровергал теорию вегетативной гибридизации советских генетиков об изменении в привитых черенках (пересаженных органах) обмена веществ и, как следствие, их наследственных признаков.

⁵ Перед первыми пересадками почек в клинике эта группа из Peter Bent Brigham Hospital в Бостоне (R.Y. Calne, J.E. Murray, G.P. Alexandre, et al.) провела свыше 1000 (!) пересадок гомопочек у собак, в процессе которых были изучены 24 (!) схемы преодоления трансплантационного иммунитета медикаментозными средствами. Применение имурана и азасерина позволило увеличить сроки выживания пересаженных органов до 50 суток у 90% животных, свыше 100 суток – у 50%. Минимальный срок выживания органа составил 32 дня, максимальный – 304 дня.

⁶ Применение преднизолона позволило достичь срока выживания гомопочки у собаки до 649 суток (Ch. Zukoski et al., Лос-Анжелес, Калифорния, США).

Был также установлен еще один важный факт: реципиент становился толерантен к длительно функционирующему в нем органу (например, почке), оставаясь сенсibilизированным к другим тканям того же донора (например, коже). Все это подтверждало возможность прекращения (в отдельных случаях) введения иммуносупрессивных препаратов без нарушения полученной в результате их применения толерантности (J. Pierce, R. Varco, Университет Миннесоты).

Применение сублетального тотального облучения реципиента помогло J. Murray (рис. 3) в 1959 г. выполнить успешную ортотопическую пересадку почки от одного двухяйцевого близнеца другому после удаления у реципиента собственных почек. Начавшееся спустя 6 месяцев отторжение было остановлено повторным облучением и преднизолоном. В дальнейшем этот пациент жил несколько лет, в течение которых пересаженная гомопочка функционировала нормально. Однако вскоре применение тотального облучения как в США, так и в Европе, было прекращено. Экспериментальные и клинические наблюдения показали, что воздействие на реципиента большими дозами гамма-лучей, оказывая выраженный иммуносупрессивный эффект, вызывало разрушение клеток крови и аплазию костного мозга, что приводило к смерти пациентов от лучевой болезни или инфекционных осложнений. Локальное облучение трансплантата, региональных лимфоузлов или вилочковой железы оказалось более эффективным, но в 1964 г. этот метод еще не вышел за пределы клинического эксперимента (D.M. Hume et al., Ричмонд). В сноске к его описанию И.Д. Кирпатовский заметил, что «в СССР разработка методики локального рентгеновского облучения ведется в нашем коллективе (кафедра оперативной хирургии и топографической анатомии Университета дружбы народов им. П. Лумумбы. – Авт.) совместно с лабораторией пересадки органов АМН СССР» [4; с. 69].

К *специфическим методам* воздействия на реципиента с целью создания иммунологической толерантности автор отнес методы, основанные на феномене «иммунологического паралича». Так, R. Schwartz и W. Dameshek из Университета Тафта в Бостоне показали, что длительный контакт организма с большим количеством гомологичного антигена (или большой массой пересаженной ткани) вызывал нарушение, снижение и даже прекращение выработки антител.

Что касается В.П. Демихова, то именно феномен иммунологического паралича лежал в основе

его методов пересадки комплекса органов и половин туловища. Другой модификацией был широко используемый В.П. Демиховым метод парабиоза – создания у донора и реципиента перед гомопересадкой единой системы кровообращения. Но если за рубежом половины туловища никто не пересаживал, то метод парабиоза приветствовался.

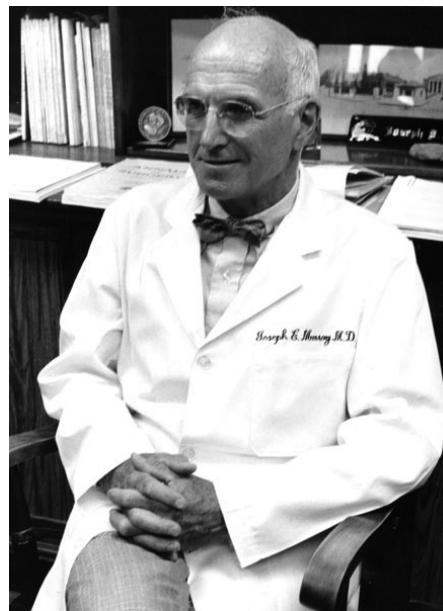


Рис. 3. Joseph Murray (1919–2012), профессор Гарвардского университета, лауреат Нобелевской премии (1990), пионер клинической трансплантологии [URL: <https://cms.www.countway.harvard.edu/wp/?p=7029>]

Fig. 3. Joseph Murray (1919–2012), Professor at Harvard University, Nobel Laureate (1990), pioneer of clinical transplantation [Available at: <https://cms.www.countway.harvard.edu/wp/?p=7029>]

Подобные исследования, проводимые в Университете Миннесоты (C. Martinez, R.A. Good, H. Hilgard, et al.), показали, что для индукции толерантности при слабых антигенных различиях взрослых партнеров достаточно соединить их кровеносные системы на 7 суток. Однако для получения аналогичного эффекта у пар с гистонесовместимостью средней силы требовался парабиоз в течение месяца и более. При сильном иммунном барьере парабиоз вообще не приводил к толерантности. Тот же результат был получен при попытках создания толерантности путем инъекций антигена (экстрактов лимфоидных клеток донора, гамма-глобулина и др.). При слабых антигенных различиях эффект наблюдался, при средних и сильных достигнуть его не

удавалось. К сожалению, о таких тонкостях метода В.П. Демихов не подозревал.

В целом мнение большинства зарубежных иммунологов первой половины 1960-х гг. выразил Р. Medawar в своем выступлении на симпозиуме в Лос-Анжелесе в 1964 г. Оно сводилось к тому, что решение проблемы искусственной толерантности у взрослых следует искать, с одной стороны, в дальнейшем изучении явления иммунологического паралича путем антигенной нагрузки, с другой стороны, в сочетанном применении иммунодепрессантов с другими, в том числе специфическими средствами воздействия на реципиента. В частности, Р. Medawar упомянул разрабатываемый его группой метод создания толерантности путем введения взрослым мышам-реципиентам экстрактов лимфоидных клеток донора в несенсибилизирующей форме. Помимо этого, большую роль, по его мнению, играют проблемы физиологии, оперативной техники и задачи клиники [4].

Спустя 2 года, выступая 21 сентября 1966 г. в Москве на секции трансплантации Хирургического общества Москвы и Московской области, Р. Medawar сообщил об уже разработанном им методе подавления реакции отторжения кожных гомолоскутов у мышей специфической антилейкоцитарной сывороткой, полученной иммунизацией кроликов лимфоидными клетками мыши. Эффект пролонгации жизни лоскутов зависел от дозы введенной сыворотки, времени начала ее введения (при введении до трансплантации эффект был значительно больше, чем при введении после пересадки) и интервалов между инъекциями. В ряде наблюдений кожный лоскут оставался жизнеспособным в течение 200 суток. Сочетанное использование сыворотки с локальным рентгеновским облучением или кортикостероидами повышало эффективность воздействия [4].

Анализ результатов исследований, проводимых различными группами ученых, показал, что наибольший эффект при пересадке гомоорганов достигался сочетанным применением нескольких методов воздействия на организм реципиента. Например, при трансплантации гомопочек у животных и человека наибольшая выживаемость трансплантатов была получена при комбинации антиметаболитов (имуран), кортикостероидов (преднизолон) и антибиотиков (актиномицин С).

Таким образом, к середине 1960-х гг. стало понятно, что в основе феномена иммунологи-

ческой толерантности лежит не нивелирование иммунных свойств трансплантата, а ослабление или угнетение иммунологической реактивности организма реципиента. Объясняя его механизм, иммунологи пришли к выводу: когда отношение количества гомологичного антигена к количеству иммунологически активных клеток реципиента невелико, ответом на введение антигена окажется выработка антител (иммунизация); когда это отношение повышается, возникает толерантность (G. Mathé et al.; Парижский университет, Центр по иммуногенетике и проблеме рака).

Этим обосновывали применение как неспецифических, так и специфических средств, а также их комбинаций, снижающих количество иммунокомпетентных клеток у реципиента. Так, в Денвере при пересадке почки использовали комбинацию иммунодепрессивных препаратов в сочетании с тимэктомией или спленэктомией, а в Ричмонде – химиотерапию и локальное ионизирующее облучение. Другим важным направлением была признана разработка методов выявления «сильных» трансплантационных антигенов и подбор по ним пар «донор-реципиент».

Раздел 2 книги посвящен проблеме *трансплантации органов в эксперименте и клинике*. В нем представлены и обсуждены результаты первых пересадок почек, печени, реплантации конечностей. Упомянуты эксперименты с пересадками тонкой кишки, желудка, эндокринных органов, селезенки. Но нас прежде всего интересовали результаты пересадок жизненно важных органов – сердца, легких и сердечно-легочного комплекса.

В сентябре 1965 г. в Париже прошел Международный симпозиум, посвященный проблеме пересадки органов, большинство докладов которого были посвящены пересадкам легкого – в эксперименте и клинике, и сердца – в эксперименте⁷.

Симпозиум показал, что модель пересадки аутологичного и гомологичного легкого освоена во многих странах (США, Франция, ФРГ, Великобритания и др.). Основные вопросы совершенствования этой модели касались изучения функции пересаженного легкого, сроков его ишемии, возможности консервации и создания толерантности к трансплантату. Было заявлено, что с 1961 по 1965 г. в мире были проведены уже более 600 пересадок гомолегкого в эксперименте (D.A. Blumenstock, E.S. Büchlerl, J.D. Hardy,

⁷ Не занимавшийся пересадками сердца и легких И.Д. Кирпатовский на нем был, а В.П. Демихов – нет.

K. Reemstma, A.T. Parsa, A. De Bono, M.S. McPhee, O.B. Gago, H. Nettelblad, J. Waldhausen и др.); при этом выжившие 140 животных жили от 1 до 13 суток (без лечения) и от 15 дней до 4 лет (в условиях иммуносупрессии, достигнутой назначением имурана, метотрексата, циклофосфамида, актиномицина С, тренимона, облучением и обменным переливанием крови в разных сочетаниях). После консервации изолированного гомолегкого при температуре +4°C в условиях гипербарооксигенации D.A. Blumenstock успешно пересади гомолегкое нескольким животным, трое из которых жили с ним более 6 месяцев. M.S. McPhee использовал методику перфузии органа оксигенированной кровью.

R. Deterling из Бостона (тот самый, который в 1960 г. вместе с группой делегатов Всесоюзного съезда хирургов посещал Институт им. Н.В. Склифосовского) занимался гомопересадками долей легкого. Используя эту модель, H. Nettelblad изучал возможность пролонгации функции гомотрансплантата назначением иммунодепрессивных препаратов. При использовании имурана собаки жили 31 день, тогда как животные контрольной группы – 5 суток. Максимальный срок выживания органа составил 317 суток. В 1965 г. M.S. Slim изучал функцию легких после реплантации и доказал возможность выживания животных с тотально денервированными легкими⁸. Функцию реимплантированного аутолегкого и пересаженного гомолегкого в США изучали также J. Hardy (Университет Миссисипи), G. Magovern (Университет Питтсбурга), N. Shumway (Стэнфорд, Пало-Альто, Калифорния), K. Reemtsma (Тулейнский Университет, Новый Орлеан, Луизиана) и др.

В докладах, посвященных пересадке сердца, были рассмотрены вопросы разработки экспериментальных моделей, изучение функции пересаженного сердца и возможности сохранения его жизнедеятельности до операции (консервации). Каких же успехов добились зарубежные хирурги? J.-P. Cachera (Парижский университет, Франция) в условиях искусственного кровообращения и/или гипотермии реимплантировал аутосердца у собак, однако оперированные животные после восстановления сердечной деятельности жили всего от 2 до 6 суток. J. Barrie (Гренобль, Франция) занимался гетеротопическими пересадками дополнительного сердца, а A. De

Bono (Лондон, Великобритания) – пересадками сердечно-легочного комплекса. Для консервации сердца V. Mirkovitch (Лозанна, Швейцария) применял гипербарическую оксигенацию (ГБО) в сочетании с гипотермией в течение 3 суток, после чего восстанавливал его жизнедеятельность. Для продления аноксии миокарда перед пересадкой N. Shumway (Стэнфорд, США) консервировал сердце холодом, а C.W. Lillehei (Университет Нью-Йорка, США) – сочетанием холода и ГБО. В этой связи напомним, что В.П. Демихов проводил пересадку сердца при нормотермии без его остановки и консервации, используя для обеспечения жизнедеятельности органа изобретенный им сердечно-легочный препарат. За рубежом таких исследований в те годы не проводилось.

По мнению N. Shumway, к середине 1960-х гг. хирургические и физиологические вопросы пересадки сердца были в основном решены. Между вчерашним и завтрашним днем новой эры в лечении заболеваний сердца путем его пересадки остался только иммунологический барьер⁹. Сам N. Shumway (рис. 4) в эти годы занимался ауто-трансплантацией сердца в условиях искусственного кровообращения и гипотермии, отработывая разработанную им вместе с R. Lower технику удаления органа и его биатриальной имплантации (рис. 5). Собаки, выживавшие после таких вмешательств, жили по нескольку лет и даже щенились. После гомотрансплантации сердца нелеченные животные жили от 7 до 21 суток. Назначение имурана или 6-меркаптопурина удлиняло срок их жизни до 5 недель, а в некоторых случаях – до 1 года. K. Reemtsma (Тулейнский университет, США), пересаживая гомосердца в грудную клетку, добился их выживания в условиях иммунодепрессии течение 32 суток, в то время как нелеченные животные погибали в среднем через 10 суток.

Комментируя сказанное, подчеркнем, что слова N. Shumway очень важны для понимания того, что к этому времени сделал и чего достиг В.П. Демихов. Продолжая совершенствовать свою технику, в середине 1960-х гг. советский ученый все больше обращал внимание на иммунологические исследования и методы преодоления иммунологической несовместимости, в частности, разработанным им методом парабиоза. Вспомним, однако, про его собаку Гришку, который безо всякой иммуносупрессии жил 141 день, и сравним

⁸ В СССР подобные операции проводил Е.Н. Мешалкин с целью разработки метода лечения больных бронхиальной астмой.

⁹ Заметим, что о морально-этических проблемах пересадки сердца, сдерживающих энтузиазм советских ученых, американцы даже не вспоминали.

эти результаты с результатами, полученными К. Reemtsma.

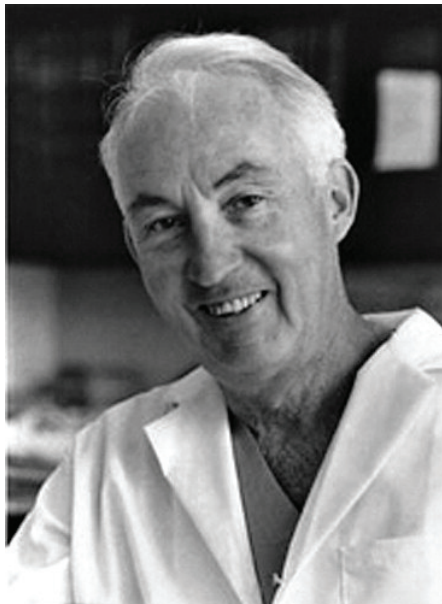


Рис. 4. Norman Shumway (1923–2006), Стэнфордский университет. Выполнил 2-ю в США пересадку сердца в клинике [URL: [https://www.jtcvs.org/article/S0022-5223\(11\)00973-1/fulltext](https://www.jtcvs.org/article/S0022-5223(11)00973-1/fulltext)]

Fig. 4. Norman Shumway (1923–2006), Stanford University. Performed the 2nd heart transplantation in the USA in clinic [Available at: [https://www.jtcvs.org/article/S0022-5223\(11\)00973-1/fulltext](https://www.jtcvs.org/article/S0022-5223(11)00973-1/fulltext)]

Помимо исследований в области ауто- и гомопластики органов в 1960-е гг. в США велись интенсивные исследования по созданию механического сердца. Среди лидеров этого направления были группы W. Kolff из Западного Резервного Университета (Кливленд, Огайо) и M. DeBakey из Бэйлорского колледжа (Хьюстон, Техас). К 1965 г. группе W. Kolff удалось создать пневматический протез из силастика, с которым после ортотопической имплантации телята жили до 30 часов.

Группа M. DeBakey работала в нескольких направлениях. Ученые пытались создать искусственный желудочек сердца (ИЖС), пневматический шунт для обхода левого желудочка (у В.П. Демикова эту функцию выполняло дополнительное сердце) и баллон, помещенный в полость левого желудочка и помогающий выталкивать из него кровь. К 1965 г. M. DeBakey провел имплантацию ИЖС нескольким больным, страдавшим сердечной недостаточностью, однако в таких условиях они жили не более 4 суток. Отметим, что работы M. DeBakey поначалу не нашли поддержки у современников, резко критиковавших

коллегу за эксперименты над людьми и требовавших лишить его лицензии на практическую деятельность. Только авторитет к тому времени уже достаточно известного американского хирурга спас его от репрессий.

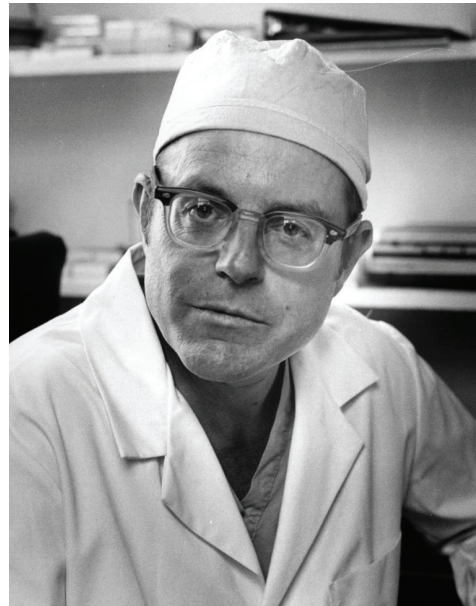


Рис. 5. Richard Lower (1929–2008), Университеты Стэнфорда и Вирджинии. Один из разработчиков техники биатриальной трансплантации сердца [URL: <https://www.mcvfoundation.org/news/stories/MCVHeart-History>]

Fig. 5. Richard Lower (1929–2008), Stanford and Virginia Universities. One of the developers of the biatrial heart transplant technique [Available at: <https://www.mcvfoundation.org/news/stories/MCVHeart-History>]

18 января 1964 г. пионер пересадки легкого J. Hardy (рис. 6) из Университета Миссисипи сделал попытку пересадить человеку сердце шимпанзе, однако из-за больших технических трудностей эта поисковая операция завершилась гибелью больного.

Интересно, что никто из зарубежных хирургов не пробовал повторить эксперименты В.П. Демикова с гетеротопической пересадкой дополнительного сердца.

Как мы уже говорили, И.Д. Кирпатовский хорошо знал о том, чем занимался и чего достиг В.П. Демиков, но на протяжении книги В.П. Демиков был упомянут всего один раз в сноске к тексту о пересадке сердца в эксперименте: «В течение многих лет этот вопрос изучается В.П. Демиковым, который в эксперименте на собаках разработал свыше 20 различных схем пересадки гомологичного сердечно-легочного трансплантата» [4; с. 143]. И ни здесь, ни в

других местах ничего не сказано о его работах по селекции доноров, по парабиозу, по пересадке сердца с легким, сердца с обоими легкими, изолированного сердца и легкого, почек, печени, по сохранению жизнеспособности органов до пересадки. Возникает резонный вопрос: зачем нужно было ехать за границу, если практически все, что И.Д. Кирпатовский сотоварищи увидели там в области создания моделей для изучения проблемы, делалось у нас в стране? Ведь в 1966 г. С. Barnard поехал в США, чтобы познакомиться с методами иммуносупрессии и только. Все, что касалось техники пересадок, он хорошо знал и освоил в эксперименте. Но чего не было у В.П. Демикова?



Рис. 6. James Hardy (1919–2003), Университет Миссисипи; пионер пересадки изолированного легкого (11 июня 1963 г.) и изолированного сердца (24 января 1964 г.) в клинике [URL: <https://www.sutori.com/item/james-hardy-of-the-university-of-mississippi-performed-the-first-human-lung-tran>]

Fig. 6. James Hardy (1919–2003), University of Mississippi; a pioneer of isolated lung transplantation (June 11, 1963) and isolated heart transplantation (January 24, 1964) in clinic [Available at: <https://www.sutori.com/item/james-hardy-of-the-university-of-mississippi-performed-the-first-human-lung-tran>]

У него не было: 1) единомышленников, или команды, состоявшей из кардиологов, неврологов (нейрохирургов), биохимиков, иммунологов, анестезиологов, реаниматологов, бактериологов, радиологов, медицинских сестер, инженеров и др., какие были практически у всех крупных

хирургов, занимавшихся пересадкой сердца (рис. 7); неслучайно основные исследовательские группы формировались при университетах, имевших специалистов в разных областях знаний; 2) аппаратного и лекарственного обеспечения его технически безупречных операций (если западные хирурги могли использовать в эксперименте аппарат искусственного кровообращения, камеру ГБО или гипотермию, то у В.П. Демикова таких возможностей не было; как не было и в достаточном количестве лекарств не только для иммуносупрессии, но и для выхаживания оперированных собак); 3) поддержки на государственном уровне со стороны крупного ученого (в начале 1950-х гг. им мог стать А.А. Вишневский, во 2-й половине 1950-х гг. – В.В. Кованов, а в 1960-х гг. – Б.В. Петровский, который в сентябре 1965 г. стал министром здравоохранения СССР).



Рис. 7. Сотрудники отделения кардиоторакальной хирургии Госпиталя Groote Schuur Медицинской школы Университета Кейптауна (Южная Африка). Команда, осуществившая первую в мире пересадку сердца. 1968 г. Стоит 6-й справа – профессор С.Н. Barnard [URL: <http://www.cts.uct.ac.za/Historical/Transplant/Team>]

Fig. 7. Staff of the Cardiothoracic Surgery Department, Groote Schuur Hospital, University of Cape Town School of Medicine (South Africa). The First Heart Transplant Team. 1968. Professor C.N. Barnard is the 6th from the right, standing [Available at: <http://www.cts.uct.ac.za/Historical/Transplant/Team>]

Но, на наш взгляд, и первое, и второе условия во многом зависели от третьего. Государство в лице Министерства здравоохранения СССР в отношении пересадок жизненно важных органов заняло выжидательную позицию, исходя из обоснованной советским менталитетом презумпции главенства спасения жизни донора над продлением жизни реципиента.

«Гомотрансплантация сердца человеку, – писал И.Д. Кирпатовский, выражая эту точку зрения, – связана не только со сложными техническими, физиологическими и иммунологическими вопросами, но и с такой проблемой, как источник забора трансплантата. В данном случае этот вопрос является особенно деликатным: так как жизнедеятельность сердца является юридическим и биологическим критерием жизни и смерти человеческого организма, а стремление получить жизнеспособный трансплантат может ограничивать усилия хирургов во время реанимации» [4; с. 148]

Вот, что по этому поводу в начале 1968 г. говорил Б.В. Петровский:

«Что же касается пересадки человеку сердца, – это пока эксперимент. Не умаляя значения подобного эксперимента для будущего науки, не могу не отметить, что у советских медиков есть своя точка зрения по поводу экспериментов на человеке. Известно, что советская медицина наиболее гуманная. Никаких иных побуждений, кроме помощи больному, у нас нет. Поэтому даже самого тяжелого больного мы должны попытаться спасти всеми доступными врачу средствами. В арсенале советского медика для реанимации существует много методов: искусственное кровообращение, искусственное дыхание, гипотермия, <...> (оксигенация), искусственная почка и многие другие.

Мы считаем, что даже если человек перенес инфаркт миокарда или страдает хронической коронарной недостаточностью, пусть он живет, соблюдая определенный режим, с собственным больным сердцем. <...>

Решиться на пересадку сердца можно только в тех случаях, когда оно остановилось, и больной погиб, то есть находится в состоянии клинической смерти, и никакие средства реанимации не позволяют восстановить функцию сердца. Если пересаженное сердце будет в состоянии продлить жизнь такому больному – пусть на несколько недель или месяцев, это будет оправдано как с моральной, так и с юридической точки зрения».

Еще сложнее обстоит дело с выбором донора. <...> Для решения этого вопроса врач должен иметь разнообразную объективную информацию о состоянии внутренних органов погибшего человека. <...>

Проблема пересадки органов очень сложная, поэтому развивать ее мы будем только в крупных медицинских учреждениях, оснащенных современным оборудованием» [13].

Вспомним Н.М. Амосова, в 1968 г. технически готового к пересадке сердца, но не сумевшего переступить черту между долгом врача, обязанного сделать все для реанимации умирающего пациента, и желанием помочь другому умираю-

щему пациенту, ожидающему донорского сердца [14].

В послесловии к своей книге И.Д. Кирпатовский отметил, что во 2-й половине 1960-х гг. интерес к экспериментальным исследованиям в области пересадки органов и поиска методов преодоления тканевой несовместимости во всем мире чрезвычайно возрос. Помимо США, Франции, Великобритании это направление стало интенсивно развиваться в Бельгии, Венгрии, Голландии, Дании, Италии, Польше, Румынии, Чехословакии, Швейцарии и других европейских государствах. Другими словами, в Европе практически не осталось стран, не занимавшихся проблемой трансплантации органов.

А что в СССР? В начале монографии автор перечислил исследовательские группы, занимавшиеся в это время изучением проблем иммунитета и разработкой методов воздействия на него в нашей стране. Это – Институт экспериментальной биологии АМН СССР, сотрудники которого изучали общие законы иммунитета; Московский и Ленинградский институты переливания крови, изучавшие, в основном, гуморальный иммунитет; Институт эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи, занятый вопросами инфекционного иммунитета, лаборатория по пересадке органов и тканей АМН СССР, а также группы ученых под руководством Б.Д. Брондза, В.И. Говалло, А.М. Гурвича, М.М. Капичникова, Р.В. Петрова, Г.Я. Свет-Молдавского, И.Я. Учителя, Л.Н. Фонталина, А.Я. Фриденштейна, И.Л. Черткова и др. Но в том-то и дело, что большинство этих групп занимались изучением общих вопросов иммунитета, в лучшем случае – иммунных реакций на пересаженную ткань, но не орган. Потому что, как мы уже не раз говорили, проблемой пересадки органов в СССР до середины 1960-х гг., когда группа Б.В. Петровского пересадила почку, никто, кроме В.П. Демихова, не занимался. Об этом можно судить по материалам 2-й Всесоюзной конференции по гомопластике, прошедшей в 1967 г. И эти достижения значительно отставали от достижений зарубежных коллег. Ну можно ли было в это время всерьез воспринимать исследования о влиянии медикаментозного сна на приживление гомотрансплантата?

А ведь в нашей стране они проводились...

Результаты исследований в области трансплантационного иммунитета в США и в Европе во второй половине 1960-х гг.

Интенсивная многолетняя, многовекторная и многоцентровая работа принесла плоды. К июню 1967 г. в странах Европы проживали уже 282 человека с пересаженными гомопочками, из которых 168 получили трансплантат от трупа. Из них 9 человек жили более 2 лет, а один – свыше 3 лет. Как сообщил J. Murray делегатам 1-го Международного конгресса в Париже (июнь, 1967 г.), к этому времени во всем мире было выполнено уже 1200 пересадок почек. На протяжении года после операции функционировали 75% трансплантатов, взятых от родственников, и 65% – от неродственных доноров. Новым направлением в трансплантологии, разработанным к этому времени, стало применение при пересадке гомоорганов (легкого, печени, почки, кишечника) антилимфоцитарной сыворотки. Максимальный срок функции почки при ее применении в эксперименте составил 500 дней. T. Starzl (рис. 8) первым применил этот препарат при пересадке гомопочки человеку, добившись выживания органа в течение 7 месяцев.



Рис. 8. Thomas Starzl (1926–2017), Университет Колорадо (1962–1981), Университет Питтсбурга (1963) [URL: <https://www.starzl.pitt.edu>]

Fig. 8. Thomas Starzl (1926–2017), University of Colorado (1962–1981), University of Pittsburgh (1963) [Available at: <https://www.starzl.pitt.edu>]

Выступая на этом конгрессе, P. Medawar определил следующие подходы к решению проблемы создания искусственной толерантности при гомопересадках:

«Воздействие антигеном, «enchancement»¹⁰, использование антилимфоцитарной сыворотки, антиметаболитов, стероидных препаратов, коллоидных красок, ионизирующего облучения и ряда других методов. Однако наиболее широко применяется иммунодепрессивная химиотерапия, а при возникновении криза отторжения – рентгеновское облучение» [4; с. 168].

Вместе с тем, поскольку все эти методы достаточно агрессивны и могут вызывать побочные действия, большое внимание также стали уделять методам типирования донора и реципиента (подбор пар по лейкоцитарным факторам, по результатам внутрикожной лейкоцитарной пробы и др.).

Важным представлялись методы поддержания жизнеспособности (консервации) органов до пересадки. Наряду с гипотермией, ГБО и их сочетаниями был разработан метод гипотермической перфузии трансплантатов (почки, печени, легкого, поджелудочной железы и др.) при помощи микроаппарата искусственного кровообращения (B.D. Humphries, M. DeBaakey, et al.).

Совершенствование технического мастерства хирургов и успехи иммунологов в области создания искусственной толерантности, прежде всего – американских, привели к тому, что 3 декабря 1967 г. С. Barnard впервые в истории пересадил сердце человеку.

Известно, что в течение 1968 г. эта операция была повторена более 90 раз. Первая десятка пионеров выглядит так: С. Barnard (Кейптаун, Южная Африка) – 2 операции, А. Kantrowitz (Нью-Йорк, США) – 2 операции, N. Shumway (Пало Альто, Калифорния, США) – 2 операции, Р. Sen (Бомбей, Индия), С. Cabrol (Париж, Франция), D. Ross (Лондон, Великобритания) и D. Cooley (Хьюстон, Техас, США) – по 1-й пересадке.

Далее в течение года самое большое количество пересадок сердца сделал D. Cooley (17 операций) (рис. 9). По 10 вмешательств выполнили P.R. Grondin (Монреаль, Канада) и N. Shumway, 9 операций провел M. DeBaakey (Хьюстон, Техас, США).

¹⁰ Здесь – «усовершенствование» (англ.); очевидно, старых методов.



Рис. 9. Пациенты D. Cooley после успешно проведенных им операций пересадки сердца. 1968 г. [15; с. 141]

Fig. 9. Patients of D. Cooley after they underwent successful heart transplant operations. 1968 [15; p. 141]

Помимо С. Cabrol, еще 6 операций во Франции провели С. Dubost – 2 и Ж.-П. Binet (Париж), Е. Négre (Монпелье), Michaud (Лион) и группа врачей из Марселя. По 4 операции сделали Wilson (Торонто, Канада) и R. Lower (Ричмонд, США), по 3 выполнили Zerbini (Сан-Пауло, Бразилия) и J. Kaplan (Вальпараисо, Чили), по 2 – Bellizi (Буэнос-Айрес, Аргентина), Kemal Beyazit (Анкара) и группа врачей из Истамбула (обе – Турция); 2 группы врачей в Мельбурне и Сиднее (Австралия); по одной – D. Ross (Лондон, Великобритания), J. Vajo (Каракас, Венесуэла), P. Sen (Бомбей, Индия), Bordiu (Мадрид, Испания), А.А. Вишневский (Ленинград, СССР), группа врачей из Праги (Чехословакия), С. Barnard (Кейптаун, Южная Африка) и J. Wada (Саппоро, Япония). При этом операция А.В. Вишневого, выполненная 4 ноября 1968 г., была по счету 73-й. В США по 1 пересадке сердца в 1968 г. выполнили также Н. Banson (Питтсбург, Пенсильвания), Т. Starzl (Денвер, Колорадо), а также группы врачей из Далласа (Техас), Кливленда (Огайо), Университетов Мичигана и Милуоки [6].

Не менее впечатляюще выглядят достижения в пересадке легкого в клинике. Первая десятка операций, сделанных с 1963 по 1968 г., выглядит так: J. Hardy (Джексон, Миссисипи, США), G. Magovern (Питтсбург, Пенсильвания, США), K. Shinoi (Токио, Япония), W.E. Neville (Хайнс, Иллинойс, США), J.J. White (Монреаль, Канада), Y. Tsuji (Нагасаки, Япония), E.S. Bücherl – 2 операции (Берлин, Германия), Y. Nayata (Токио, Япония), O.V. Gago (Анн Арбор, Мичиган, США). Еще 12 операций были проведены с

1968 по 1970 г. Кроме 4, выполненных А. Logan (Эдинбург, Шотландия), D. Ross (Лондон, Англия), P. Vanderhoeft (Брюссель, Бельгия) и F. Derom (Гент, Бельгия), все остальные были проведены в США (Анн Арбор, Миннеаполис, Нью-Йорк и Хьюстон). Наибольший опыт (по 2 операции) имели J. Hardy (США) и E.S. Bücherl (Германия). Выживаемость составила от нескольких часов до 10 месяцев (F. Derom, Бельгия) [3].

В конце 1960-х гг. были проведены 2 трансплантации сердечно-легочного комплекса. Первую операцию 15 сентября 1968 г. сделал D. Cooley (Хьюстон, США), вторую, в 1969 г. – C.W. Lillehei (Нью Йорк, США). Первый пациент жил 14 часов, второй – 8 суток [3].

Заключение

Анализ приведенного выше материала позволяет сделать следующие выводы.

Во-первых, обращает на себя внимание многочисленность групп хирургов и ученых других специальностей, занимавшихся проблемами трансплантации органов в США и других странах. В СССР, как мы помним, докладчиком по этой проблеме на Совете по внедрению результатов НИР в практику при Министерстве здравоохранения СССР был один В.П. Демихов. И как он в разные годы ни пытался привлечь к своим исследованиям другие коллективы, у него ничего не получалось. Так, в 1963 г., готовясь к выступлению в Министерстве здравоохранения СССР, он перечислил практически все группы и отдельных ученых со всей страны, с кем он мог бы сотрудничать в решении иммунологических вопросов, но никого из них привлечь к этому сотрудничеству ему не удалось. Не озадачился этим вопросом и министерство.

Во-вторых, к сожалению, большая часть активной творческой деятельности В.П. Демихова (1946–1966)¹¹ пришлась на усилия по преодолению тканевой (органной) несовместимости биологическими и физиологическими методами. Однако, работая почти 20 лет в условиях этой парадигмы, он интуитивно пытался нащупать новые пути.

Так, в начале 1960-х гг. основными направлениями исследований В.П. Демихова были: 1) подбор донора и реципиента по группам крови и родственным связям (в качестве донора он, как правило, брал щенка из помета матери-реципиента); 2) создание у донора и реципиента единой

¹¹ В 1946 г. начались его исследования в области пересадок гомоорганов, а 1966 г. он написал предисловие к испанскому изданию его книги «Пересадка жизненно-важных органов в эксперименте», в котором изложил свое видение проблемы гомопластики.

системы кровообращения до трансплантации (метод парабиоза, феномен «иммунологического паралича»), 3) хирургические методы пролонгации кровообращения в трансплантате во время пересадки с применением самых совершенных в то время методик механического шва аппаратом Гудова и биологического микроаппарата искусственного кровообращения (изобретенный им сердечно-легочный препарат с коронарным кругом кровообращения); 4) восстановление долговременной функции органа после трансплантации (сократимость сердца, дыхательная функция легкого, выделительная функция почки); 5) иммунологический и морфологический контроль исследований (осуществлялся эпизодически путем личных дружеских связей с иммунологами и морфологами).

Большое значение имели его методики (более 20 вариантов) пересадки дополнительного сердца вместо изолированного. С одной стороны (в рамках старой парадигмы), В.П. Демихов полагал, что этот метод перспективнее: при отторжении второго сердца биологическое останется, то есть реципиент не пострадает, а отторгнутый трансплантат можно заменить на новый. С другой стороны, эта методика, по нашему мнению, стала прототипом столь распространенных сегодня технологий вспомогательного кровообращения с применением механических устройств.

Новые веяния в иммунологии ему были хорошо известны. Как говорил В.И. Бураковский в своем отчете о работе комиссии по проверке деятельности В.П. Демихова и его лаборатории [11], В.П. Демихов не мог не признавать биологическую несовместимость гомотканей. Он лишь просил убедить его в том, что она существует на практике и для пересаженных органов, в то время как его опыты говорили обратное. К тому же первые иммуносупрессоры оказались небезопасными: в 1963 г. В.П. Демихов в присутствии представителя американской фармацевтической компании апробировал 6-метотрексат, полученный из США, но, потеряв несколько собак из-за его токсичности, от препарата отказался, продолжив разрабатывать менее агрессивные физиологические методы.

В-третьих, успешная пересадка гомопочки человеку стимулировала исследования в области создания искусственной иммунологической толерантности, что и привело к смене парадигмы пересадки органов. Оказалось, что подавить иммунный ответ реципиента эффективнее, чем

воздействовать на трансплантат, снижая его иммунные свойства или приближая их к свойствам организма хозяина (например, при помощи парабиоза или «иммунологического паралича»). Именно у больных с пересаженными им гомопочками были отработаны схемы применения иммуносупрессивных препаратов, изучены многие особенности механизма их действия (например, антигенной адаптации).

В 1965 г. пересадки гомопочек человеку начались в Институте клинической и экспериментальной хирургии МЗ СССР под руководством Б.В. Петровского. К 1967 г. Б.В. Петровский, Г.М. Соловьев, В.С. Крылов и др. провели более 20 подобных операций. Второй клиникой, где была внедрена эта операция, стала клиника кафедры урологии 2-го МГМИ им. Н.И. Пирогова (Н.А. Лопаткин, Ю.М. Лопухин, Ю.А. Пытель и др.).

В 1967 г. с пересадки гомопочки как уже хорошо известной к тому времени операции начал свою программу по трансплантации органов С. Barnard. Апробировав на этом вмешательстве схемы подготовки донора и реципиента к трансплантации и лечения реципиента после нее, он провел тренировку своей команды, съездил в США, где обучился применению иммуносупрессивных препаратов и, вернувшись домой, пересадил сердце. В 1968 г. во всем мире этот орган был пересажен более 90 раз. Легкое человеку было впервые пересажено в 1963 г., но успехи в этой области трансплантологии были не столь значимы, что было связано с физиологическими особенностями органа.

Таким образом, в период с 1960 по 1970 г. в мировой трансплантологии произошла смена парадигм: вместо преодоления несовместимости между донорским органом и организмом реципиента с использованием биологических и физиологических методов воздействия на орган, чем в течение 20 лет занимался В.П. Демихов, хирурги и ученые вначале – за рубежом, а затем и в СССР стали разрабатывать и применять создание искусственной иммунологической толерантности воздействием на организм реципиента при помощи различных физических, химических и биологических способов.

Именно эта смена парадигм с переключением внимания с донорского органа на организм реципиента в значительной степени повлияла как на внедрение методов трансплантации органов, в том числе – жизненно важных, в клинику, так и

на дальнейшее развитие клинической трансплантологии, что показано на примере трансплантации сердца в 1968 г. и трансплантации легких в 1963–1970 гг.

Список литературы

1. Natzinger M, Stastny M, Grützmacher P, Sohn M. The history of kidney transplantation. *Urologe A*. 2016;55(10):1353–1359. PMID: 27518791 <https://doi.org/10.1007/s00120-016-0205-3>
2. Петровский Б.В., Соловьев Г.М., Говалло В.И., Ярмолинский И.С., Крылов В.С. *Пересадка почки: Биологические и клинические аспекты*. Москва: Медицина; Варшава: Гос. польск. мед. изд-во; 1969.
3. Hardy JD, Moynihan PC, Timmis HH, Chavez CM, Davis JT Jr, Anas P. A case of clinical lung allotransplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1970;60(3):411–426. PMID: 4916119
4. Кирпатовский И.Д. *Зарубежный опыт трансплантации органов*. Москва: Медицина; 1968.
5. Барнард К.Н. Пересадка сердца человеку. *Экспериментальная хирургия и анестезиология*. 1969;2:46–51.
6. Rowe HT. *Der Chirurg von Kapstadt*. München und Percha: Verlag R.S. Schultz; 1968.
7. Лакатос И. *Фальсификация и методология научно-исследовательских программ*. Москва; 1995.
8. Кун Т. *Структура научных революций*. Москва: АСТ; 2015.
9. Пучковская Н.В. (ред.) *Проблемы гомопластики и аллопластики: материалы 2-й Всесоюзной конференции*. Киев: Здоров'я; 1967.
10. Глянецев С.П. Феномен Демикова. В Институте им. Склифосовского (1960–1986 гг.). Совет по координации научно-исследовательских работ Минздрава СССР: упущенные возможности. Часть 1 (1963 г.). *Трансплантология*. 2019;11(3):244–258. <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2019-11-3-244-258>
11. Глянецев С.П. Феномен Демикова. В Институте им. Склифосовского (1960–1986 гг.). Совет по координации научно-исследовательских работ Минздрава СССР: упущенные возможности. Часть 2 (1963 г.). *Трансплантология*. 2019;11(4):330–348 <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2019-11-4-330-348>
12. Глянецев С.П., Горелик Б.М., Вернер А. Феномен Демикова. В институте им. Н.В. Склифосовского (1960–1986 гг.). С.Н. Barnard и первая пересадка сердца (3 декабря 1967 г.). С.Н. Barnard и В.П. Демиков: точки соприкосновения. *Трансплантология*. 2020;12(4):332–352. <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2020-12-4-332-352>
13. На пороге эры трансплантации: репортаж. *Наука и жизнь*. 1968;4:78–95.
14. Амосов Н.М. *Голоса времен*. Москва: Вагриус; 1999.
15. Дорозинский А., Блюэн К.-Б. *Одно сердце – две жизни*. Москва: Мир; 1969.

References

1. Natzinger M, Stastny M, Grützmacher P, Sohn M. The history of kidney transplantation. *Urologe A*. 2016;55(10):1353–1359. PMID: 27518791 <https://doi.org/10.1007/s00120-016-0205-3>
2. Petrovskiy BV, Solovev GM, Govallo VI, Yarmolinskiy IS, Krylov VS. *Peresadka pochki: Biologicheskie i klinicheskie aspekty*. Moscow: Meditsina Publ.; Warsaw: Gos. pol'sk. med. Publ.; 1969. (In Russ.).
3. Hardy JD, Moynihan PC, Timmis HH, Chavez CM, Davis JT Jr, Anas P. A case of clinical lung allotransplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1970;60(3):411–426. PMID: 4916119. (In Russ.).
4. Kirpatovskiy ID. *Zarubezhnyy opyt transplantatsii organov*. Moscow: Meditsina Publ.; 1968. (In Russ.).
5. Barnard KN. *Peresadka serdtsa cheloveku. Eksperimental'naya khirurgiya i anesteziologiya*. 1969;2:46–51. (In Russ.).
6. Rowe HT. *Der Chirurg von Kapstadt*. München und Percha: Verlag R.S. Schultz; 1968.
7. Lakatos I. *Fal'sifikatsiya i metodologiya nauchno-issledovatel'skikh programm*. Moscow; 1995. (In Russ.).
8. Kun T. *Struktura nauchnykh revolyutsiy*. Moscow: AST Publ.; 2015. (In Russ.).
9. Puchkovskaya NV. (ed.) *Problemy gomoplastiki i alloplastiki: materialy 2-y Vsesoyuznoy konferentsii*. Kiev: Zdorov'ya Publ.; 1967. (In Russ.).
10. Glyantsev SP. Phenomenon of Demikhov. In the Sklifosovsky Institute (1960–1986). Research Coordination Council of the USSR Healthcare Ministry: Missed opportunities. Part 1 (1963). *Transplantologiya. The Russian Journal of Transplantation*. 2019;11(3):244–258. (In Russ.). <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2019-11-3-244-258>
11. Glyantsev SP. Phenomenon of Demikhov. In the Sklifosovsky Institute (1960–1986). Research Coordination Council of the USSR Healthcare Ministry: Missed opportunities. Part 2 (1963). *Transplantologiya. The Russian Journal of Transplantation*. 2019;11(4):330–348. (In Russ.). <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2019-11-4-330-348>
12. Glyantsev SP, Gorelik BM, Werner A. Phenomenon of Demikhov. In the Sklifosovsky Institute (1960–1986). C.N. Barnard and the first clinical heart transplantation (December 3, 1967). V.P. Demikhov and C.N. Barnard: touchpoints. *Transplantologiya. The Russian Journal of Transplantation*. 2020;12(4):332–352. (In Russ.). <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2020-12-4-332-352>
13. Na poroge ery transplantatsii: reportazh. *Nauka i zhizn'*. 1968;4:78–95. (In Russ.).
14. Amosov NM. *Golosa vremeni*. Moscow: Vagrius Publ.; 1999. (In Russ.).
15. Dorozinskiy A, Blyuen K-B. *Oдно serdtse – dve zhizni*. Moscow: Mir Publ.; 1969. (In Russ.).

Информация об авторе

Сергей Павлович
Глянцев

проф., д-р мед. наук, руководитель отдела истории сердечно-сосудистой хирургии ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева» МЗ РФ; заведующий сектором истории медицины и фактографии отдела истории медицины ФГБНУ «ННИИ ОЗ им. Н.А. Семашко», <https://orcid.org/0000-0003-2754-836X>

Information about the author

Sergey P. Glyantsev

Prof., Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of the History of Cardiovascular Surgery, A.N. Bakulev National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery; Head of the Sector for the History of Medicine and Factography of the Department for the History of Medicine, N.A. Semashko National Research Institute of Public Health, <https://orcid.org/0000-0003-2754-836X>

Статья поступила в редакцию 07.06.2021;
одобрена после рецензирования 18.06.2021;
принята к публикации 30.06.2021

The article was received on June 7, 2021;
approved after reviewing June 18, 2021;
accepted for publication June 30, 2021