



Доктор медицинских наук, профессор, Лауреат Государственной премии СССР И. Р. Дорожкова – личность в современной микробиологии. Любовь к науке, профессионализм, активное участие в экспериментах, желание воплощать в жизнь прогрессивные идеи, ясность ума и живость мысли придают сотрудничеству с ней пользу и значимость, общению – особый интерес.

БУДУЩЕЕ – ЗА НОВЫМИ ВЫСОТАМИ

*С профессором Инной Рафаиловной Дорожкой беседует
врач и журналист Татьяна Мохрякова.*

«Будущее – за новыми высотами» гласит надпись к большому календарю над компьютером Инны Рафаиловны в лаборатории, где она трудится. Такой девиз на стене рабочего кабинета ученого обещал мне беседу с неравнодушным к достижениям науки человеком.

Инна Рафаиловна, какое достижение в науке вы считаете своей победой?

– Конечно же, исследование, за которое Государственный комитет по делам изобретений и открытий СССР присудил нашей научной группе: Николаю Андреевичу Шмелеву, Зое Сергеевне Земсковой и мне «Диплом на открытие».

Такие дипломы – большая редкость в научном мире. Их получение – признание международного уровня открытия.

– Это так. Наш диплом – номер 180. То есть за 60 лет советской власти, к 1976 году, когда мы получили его, в СССР было зарегистрировано всего 180 открытий во всех областях науки.

Во фтизиатрии открытие такого уровня первое и единственное за все годы ее существования. Поэтому хотелось бы узнать о нем подробнее.

– Наша академическая группа работала с БЦЖ (вакциной Кальметта–Герена) и установила, что микобактерии БЦЖ в организме вакцинированных детей трансформируются. Мы доказали, что длительно персистируя в организме привитых детей, ослабленные микобактерии БЦЖ в виде L-форм могут вызывать клеточные реакции, присущие вакцине БЦЖ. А при различных неблагоприятных для макроорганизма условиях они могут быть этиологическим фактором хронического вакцинального лимфаденита. Так было открыто явление L-трансформации микобактерий БЦЖ в организме вакцинированных детей.

Изучение микобактерий БЦЖ было первым шагом в большом запланированном нами исследовании. Дальше мы должны были изучать явления L-трансформации микобактерий туберкулеза (МБТ) вместе с клиницистами.

Почему изучение микробиологии микобактерий туберкулеза вы начали с микобактерий вакцины БЦЖ, а не в организме больного туберкулезом: в его мокроте или в крови?

– Используя БЦЖ при вакцинации, мы все о ней знаем: дозу, сроки попадания в организм. А при заболевании человека туберкулезом мы только констатируем присутствие возбудителя в организме: не известно, когда, в каком количестве и в каком виде МБТ попадают в организм человека или животного.

Руководитель нашей группы исследователей академик АМН СССР Николай Андреевич Шмелев, директор Центрального НИИ туберкулеза АМН СССР и вице-президент Академии медицинских наук СССР, рассуждал так: при вакцинации БЦЖ в организм детей вводится живой ослабленный возбудитель инфекции. Уже через 8–10 месяцев после вакцинации выделить микобактерии БЦЖ из организма вакцинированного ребенка невозможно, а иммунный процесс, предохраняющий от заболевания туберкулезом, продолжает сохраняться много лет. Куда девается микроб спустя время после вакцинации БЦЖ?

Н.А. Шмелев понимал, что есть формы туберкулеза, при которых возбудитель не выделяется, но он есть в организме, точнее, должен быть. «Давайте искать!» – говорил он, направив нас с З.С. Земсковой на проблему L-форм МБТ.

Что такое L-формы микобактерий?

– Это колонии видоизмененных микобактерий туберкулеза, которые в микроскоп выглядят как округлое тело или скопление округлых тел с зернами ДНК. Если их пропускать через фильтр, ДНК проходит. А значит, в дальнейшем их размножение возможно.

Об L-формах в научном мире уже знали или само определение видоизмененной микобактерии туберкулеза было открытием?

– Тогда весь мир занимался проблемами L-форм различных микробов.

Даже Президент Академии медицинских наук СССР – академик Владимир Дмитриевич Тимаков – занимался L-формами микроорганизмов. Вместе с профессором Гиттой Яковлевной Каган они создали учение об L-формах бактерий и микоплазм, которое было удостоено Ленинской премии.

В отношении туберкулеза в мире были известны только единичные работы: испанского микробиолога С.Р. Халабардера и американской исследовательницы L. Mattman.

Н.А. Шмелев был уверен, что и микобактерия может видоизменяться. И мы начали работать над изучением L-форм микобактерий БЦЖ. Клинической частью исследования руководил он, микробиологией занималась я, патологической анатомией, которую теперь называют патоморфологией – З.С. Земскова. Профессор Шмелев создал академическую группу, которая изучала, как протекают формы туберкулеза, при которых не выделяется возбудитель, и старалась его обнаружить. Н.А. Шмелев был уверен, что туберкулез не может быть без возбудителя. Он бережно и целенаправленно вел наши исследования. После получения «Диплома на открытие» я вплотную занялась докторской диссертацией. А также совместно с З.С. Земсковой работала над монографией «Скрыто протекающая туберкулезная инфекция», которая была опубликована в 1974 году.

По завершении изучения процесса L- трансформации вакцины БЦЖ в организме вакцинированных детей Ваши работы с микобактериями продолжились?

– Да. Мы перешли к изучению L-трансформации МБТ при разных формах туберкулеза и в организме инфицированных людей при их естественном заражении туберкулезом, в организме больных различными легочными формами туберкулеза, при развитии реактивации туберкулеза в остаточных туберкулезных изменениях, разработали питательные среды для культивирования L-форм МБТ, методы иммунофлюоресценции, молекулярно–генетической диагностики. На базе Центрального НИИ туберкулеза АМН СССР (затем – РАМН) было выполнено более 30 кандидатских и докторских диссертаций, посвященных проблемам L- форм МБТ. Основные клинические исследования проводили под руководством Михаила Александровича Карачунского, патоморфологические – З.С. Земсковой. Микробиологическими исследованиями руководила я.

К победам через... тернии

Сделав открытие, которое признало мировое научное общество, защитить докторскую диссертацию, наверное, было не сложно.



– Это не совсем так. Мою докторскую диссертацию «Формы персистенции микобактерий туберкулеза в организме человека» ВАК не пропускал два года. «Черные» оппоненты дали положительные отзывы на работу. Но один из них в тексте своего резюме написал такую фразу: «Раскрытие проблемы L-форм ничего не дает для советского здравоохранения».

То есть перечеркнул открытие международного уровня. Как Вы вышли из создавшейся ситуации?

– Помог Государственный комитет по делам изобретений и открытий при Совете Министров СССР. Еще вручая «Диплом на открытие», председатель этого экспертного совета сказал: «Если у Вас когда-нибудь возникнут недоразумения, связанные с открытием, обращайтесь к нам». Я обратилась, после чего они направили в адрес ВАК письмо, в котором было написано, что только одна из девяти глав моей докторской диссертации о микобактериях вакцины БЦЖ получила «Диплом на открытие» международного уровня. Защита прошла успешно.

Наверняка ученым и врачам фтизиатрам будет интересно знать, как регистрировалось Ваше открытие. Вы как-то «пробивали» его?

– Мы ничего не «пробивали». Выполнив исследование, получив уникальные результаты, мы оформили необходимые документы и подали заявку на открытие в Государственный

комитет Совете Министров СССР по делам изобретений и открытий. Там проводилась экспертиза. Без нашего участия. Был создан специальный совет, в который вошли ведущие микробиологи СССР, которые оценивали значимость открытия, давали рекомендации о путях его возможного использования. В дальнейшем ТАСС опубликовал данные открытия в мировой прессе для исключения дублирования и в течение полугода ожидали опровержения, которого не последовало. Открытие было опубликовано в официальном бюллетене Государственного комитета СССР по делам изобретений и открытий, а нам выдали «Диплом на открытие». К сожалению, Н.А. Шмелев к этому времени уже ушел из жизни.

Инна Рафаиловна, когда Вы стали Лауреатом Государственной премии СССР и за какое изобретение?

– В 1982 году мне вместе с группой ученых Центрального института туберкулеза АМН СССР: Александром Григорьевичем Хоменко, З.С. Земсковой и другими вручили в Кремле Государственную премию СССР за цикл работ по клиническому значению L-трансформации, лекарственной устойчивости и количественных изменений микобактериальной популяции в процессе химиотерапии туберкулеза. Тогда в Советском Союзе заболеваемость туберкулезом и смертность от туберкулеза неуклонно снижались, и на фтизиатрию обращали особое внимание.

К сожалению, после 1995 года, в связи с социально-политическими потрясениями, уровень заболеваемости туберкулезом в России стал расти, и интерес к L-формам, которыми мы активно занимались, угас. Было уже не до L-форм: справиться бы с бактериальными.

Сегодня научный мир озабочен проблемой так называемого латентного туберкулеза и никто из исследователей не может доказать, что этиологическим агентом скрытого (латентного) туберкулеза является L-трансформированный возбудитель. Возможно, ознакомление с нашими работами послужит толчком к дальнейшему изучению L-форм МБТ. (Ред.: см. статью И.Р. Дорожковой на эту тему – стр. 66).

Интерес к профессии

Почему научный мир активно не занимался до Вас микробиологией L-форм при туберкулезе?

– Единичные работы, как я уже сказала, были у испанского микробиолога Ксалабардера, американки Лиды Маттман. В целом же патоморфология и микробиология туберкулеза в мире были слабо развиты из-за недостаточного оснащения лабораторий, в которых был микроскоп, единичные питательные среды и несколько методов окраски. Для микробиологии очень важна окраска возбудителя. Для дефектных по клеточной стенке L-форм она наиболее затруднена.

В Центральном НИИ туберкулеза мы много работали с цитологами. Галина Михайловна Николаева разработала специ-

альную окраску, позволяющую микроскопически выделять L-формы в любом патологическом материале. К сожалению, эта окраска мало известна.

Надо сказать, что в то время недостаточно была развита дифференциальная диагностика неспецифических и специфических микроорганизмов, атипичных и типичных форм.

Об атипичных формах микобактерий туберкулеза тогда уже знали?

– Да, профессор Марина Михайловна Дыхно, у которой я занималась в научном кружке Первого Московского медицинского института имени И.М. Сеченова, в это время работала над своей докторской диссертацией на эту тему. И я принимала участие в разработке одной из глав ее докторской.

Сколько же лет прошло с тех пор?

– В микробиологии я со второго курса мединститута, то есть с 1953 года...

Уже больше 60 лет! С чего же начался Ваш интерес к микробиологии?

– Я всегда любила природу. Оканчивая первый курс мединститута, на экзамене по биологии, которой планировала заниматься, я рассказала про насекомоядное растение росянку,



И.Р. Дорожкова в год окончания института.

о которой много знала не по учебнику. Думаю, и вам будет интересно: клейкое вещество, вырабатываемое ворсинками на ее листьях, оказывает паралитическое действие на насекомых. Волоски обнимают насекомое и обволакивают слизью. После этого насекомое погибает, растворяется, а росянка всасывает получившуюся кашичку. Видимо, я рассказывала все это с таким интересом, что, выслушав меня, экзаменатор пригласил меня в научную экспедицию. Тогда бушевала двухволновая молочная лихорадка. Изучением этиологии этого заболевания занималась экспедиция Института вирусологии в Загорском районе Подмосковья.

Наверное, это старое название какой-то болезни?

– Это двухволновой менингоэнцефалит, или клещевой энцефалит. Он был очень распространен в Сибири и в Подмосковье, а природу заболевания не знали. Мы искали переносчиков болезни – клещей, которые кусали молочный скот. Вирус клещевого энцефалита клещи получают в основном от грызунов. Расставив с вечера ловушки на мышей, крыс, кротов, землероек грызунов, утром мы собирали с них клещей и передавали их вирусологам. Ученые в итоге вирус выделили, нашли, чем его лечить. После этого я «заболела» уже не биологией, а микробиологией.

Простор для занятий микробиологией огромен. Почему всю жизнь Вы так привержены фтизиатрии?

– Любовь к фтизиатрии началась в научном кружке мединститута, где мое участие в работе профессора М.М. Дыхно: работа по микробиологии туберкулеза – разработка теста на каталазную активность атипичных нетуберкулезных микобактерий – получила первую премию среди студенческих работ.

После окончания Первого МОЛМИ им. И.М. Сеченова, который я закончила в 1958 году с красным дипломом, я была направлена в аспирантуру в распоряжение Академии медицинских наук, и, учитывая мое желание заниматься туберкулезом, меня распределили в Центральный институт туберкулеза АМН СССР.

Директором института тогда была депутат Верховного Совета Зинаида Александровна Лебедева. Она сказала: «У меня нет аспирантуры по микробиологии. Идите в клинику». И, услышав мой ответ: «Нет, значит, нет. Но я хочу заниматься только микробиологией», приняла меня на работу старшим лаборантом в лабораторию микробиологии.

За 37 лет работы в институте туберкулеза – с 1958 до 1995 годы – я занималась многими научными проблемами.

Какими, например?

– Тогда не было дифференциальной диагностики. Все только разрабатывалось. Поэтому, будучи старшим лаборантом, я занималась дифференциальной микробиологической диагно-

стикой туберкулезных, нетуберкулезных микобактерий, гнойной микрофлоры, частично грибами. Вскоре, работая уже научным сотрудником, занималась микробиологией неспецифических микроорганизмов и грибов, научилась выделять и дифференцировать типичные и атипичные микобактерии. Стала основателем и создателем подразделений микробиологической лаборатории неспецифической и грибковой флоры, которые до сих пор существуют в Центральном НИИ туберкулеза РАМН. И одна из моих учениц – Любовь Григорьевна Селина – сегодня заведует там лабораторией неспецифической флоры. По диагностике грибковой флоры мы активно сотрудничали с разными НИИ г. Москвы.

А среды? Они были стандартными или как-то менялись со временем?

– Среда Левенштейна-Йенсена – американская, давно используется как международный стандарт. Но более эффективно выделяются и культивируются микобактерии на среде Финна-II, которая в России считается лучшей из плотных сред. Это изобретение было сделано в 70-е годы в СССР молдавским микробиологом Эммануилом Рувимовичем Финном. За рубежом материал засевают на две пробирки со средой Левенштейна-Йенсена. А в России используется одна пробирка со средой Левенштейна-Йенсена, а другая – со средой Финна- II.

Кругозор ученого

Вы прекрасно владеете английским языком. Откуда у Вас это знание?

– Еще учась в школе во Владимире, куда мы с родителями переехали после эвакуации в 1945 году, я окончила Московские заочные курсы переводчиков «Иняз» по английскому языку. С тех пор этот язык всю жизнь со мной и в работе, и в общении. Позже я самостоятельно выучила французский: это моя «вторая любовь».

Как знание языка помогло Вам в профессии?

– В течение 27 лет я была научным редактором и активным референтом Медицинского реферативного журнала (РМЖ), который сначала назывался «Туберкулез», а потом «Туберкулез и пульмонология». Работая редактором, я проводила очень ответственную, нужную и интересную работу. Всегда была в курсе мировых достижений и научных направлений в микробиологии и во фтизиатрии.

Что предполагала Ваша деятельность в журнале?

– Реферативный журнал был общесоюзным, выходил ежемесячно объемом 400 машинописных страниц. Это колоссальный объем. Переводили статьи в основном референты-переводчики: фтизиатры-клиницисты, микробиологи. А я каждую неделю работала с иностранной литературой в Центральной

научной медицинской библиотеке (ЦНМБ): просматривала и отбирала всю медицинскую литературу по туберкулезу, полученную ЦНМБ за неделю для реферирования, а в дальнейшем – для печати. Кроме того, сама активно реферировала.

Насколько доступна была зарубежная научная литература в СССР, где было особое отношение к западным изданиям и идеям во всех сферах жизни?

– ЦНМБ выписывала большое количество иностранной медицинской литературы. Редакторы РМЖ приходили в библиотеку еженедельно в определенные дни. Все иностранные журналы по темам были уже приготовлены для нас сотрудниками библиотеки. В общий доступ зарубежные журналы и книги поступали только после нашего ознакомления с ними. Так что все владеющие иностранными языками ученые и врачи могли читать и реферировать оригинальные издания, а не владеющие знакомились с литературой через реферативные журналы. К сожалению, после перестройки в стране все реферативные журналы закрылись.

Какие иностранные журналы были наиболее ценными в то время?

– *American Review of Tuberculosis*, *Review tuberculosis* и многие другие. Иногда мы использовали материалы японских научных журналов, которые на английском давали резюме и таблицы.

Можно ли было взять у иностранных коллег какие-то идеи для развития нашей фтизиатрии?

– Несомненно, ознакомление с зарубежными работами было очень полезным. Но в отношении L-форм МБТ, как мы потом убедились, они наши выводы дословно включали в свои работы, выдавая за свои. Японцев мы неоднократно «ловили» на этом. С тех пор к японской медицинской литературе, которую раньше, как и всю иностранную научную прессу, я знала очень хорошо, у меня скептическое отношение.

А журнал *The Lancet*?

– *The Lancet* и многие другие журналы посвящены больше общемедицинским вопросам. Мы переводили и реферировали в основном те журналы, где рассматривались проблемы туберкулеза. Менее значимые работы помещали в виде библиографических справок или использовали для аннотаций.

Насколько было развито научное международное общение в СССР?

– Был обмен научными делегациями. Наши ведущие ученые ездили в Европу и в Америку на конгрессы и симпозиумы.

Американцев, надо сказать, интересовала борьба только с бациллярными формами туберкулеза. Видимо, в связи с хорошим финансированием и четкой организацией борьбы

с туберкулезом, они быстро вышли на низкий уровень по заболеваемости туберкулезом. Однако на мой вопрос, почему в США практически не применяется хирургическое лечение туберкулеза, я неизменно получала ответ: «Это очень дорого».

В 1995 году, в такой непростой для страны период, Вы стали главным фтизиобактериологом Минздрава России...

– В 1995 году я перешла работать в Московский НИИ фтизиопульмонологии руководить научным отделом и одновременно стала главным фтизиобактериологом Минздрава России: должна была проверять, обучать персонал лабораторий в стране, координировать и совершенствовать их работу. В России тогда было 600 микробиологических лабораторий и фактически не было единой методики обследования больных туберкулезом (я имею в виду микробиологическую диагностику).

Отличное знание профессии и английского языка привели Вас в это же время в ВОЗ, экспертом которой Вы были несколько лет.

– За время работы в ВОЗ я побывала более чем в 40 странах мира на рабочих конференциях, симпозиумах, семинарах, школах. Знакома со многими мировыми учеными, успехами и достижениями микробиологов разных стран.

Кроме этого, я принимала активное участие в написании Приказа № 109 от 21 марта 2003 года. В сотрудничестве с микробиологами Центрального НИИ туберкулеза РАМН мною разработано несколько приложений к Приказу Минздрава России № 109 как руководство к работе бактериологических лабораторий.

Новое в микробиологии

Вы владеете не только английским, но и прекрасно освоили компьютер.

– Не могу сказать, что владею компьютером так же, как английским языком. Недавно мой внук установил мне Windows 7, к которой я до сих пор не могу привыкнуть. (*Смеется*).

Считаю, что без компьютера и Интернета современному ученому и практикующему врачу сегодня невозможно: он ускоряет и упрощает во многом работу, а с другой стороны дает возможность создавать новые направления анализа. Так, например, я принимала активное участие в создании программы для автоматизированной системы BACTEC MGIT 960, благодаря которой сегодня наша лаборатория анализирует среды и материалы пациентов со всей Москвы.

Интересно подробнее узнать об этой программе, которая наверняка расширила возможности анализа данных.

– С удовольствием покажу и расскажу Вам об этом чуде: программе для выделения и изучения микобактерий. С уверенностью говорю, что такой компьютерной программы нет больше

нигде, потому что создавали ее мы вдвоем: компьютерный специалист фирмы «Гален» и я. Создавалась эта программа на протяжении четырех лет в микробиологической лаборатории МНПЦ борьбы с туберкулезом. Позже она дополнялась в лаборатории молекулярной генетики для американской автоматизированной системы BASTEC MGIT 960, в которой выделение и выращивание МБТ осуществляется на жидкой обогащенной питательной среде.

Созданная программа используется для регистрации, анализа, архивирования протоколов исследований материалов, выдачи ответов в клиники и диспансеры г. Москвы с подробным их описанием.

Интересно, могли бы Вы поверить на старте научной карьеры, что такого уровня техника будет в руках микробиологов?

– Как воплощенная в практику фантастика воспринимался бы BASTEC MGIT 960 в годы, когда я начинала заниматься наукой.

Инна Рафаиловна показывает мне систему и продолжает рассказ о ней.

– BASTEC сообщает исследователю о росте микобактерий: загорается лампочка и печатается протокол исследования и его результатов. Вынимая пробирку из аппарата, исследователь четко знает всю информацию о материале: каково количество колониеобразующих единиц (КОЕ), достаточно ли их, чтобы определить лекарственную чувствительность к препаратам. Это занимает не 12 недель культивирования, как на плотной среде, а в среднем 12 суток. Если возникают сомнения, мы делаем дополнительный мазок и проверяем, чистая культура или нет. Одновременно в молекулярно-генетической лаборатории МНПЦ борьбы с туберкулезом проводится исследование, которое позволяет ускорить диагностику и определить характер и число мутаций, определяющих наличие лекарственной устойчивости.

То есть достижения клиницистов-фтизиатров сегодня – это победы микробиологов и молекулярных генетиков?

– Ускорение процессов диагностики и уверенность в их результатах – да. Сегодня полный анализ присланного из клиники материала – от посева до ответа – и определение лекарственной чувствительности МБТ к препаратам I и II ряда мы, микробиологи МНПЦ центра борьбы с туберкулезом, осуществляем в среднем в пределах 30 суток.

Как говорят исследователи, микроб идет на шаг вперед ученым, вырабатывая устойчивость к антибиотикам и методично видоизменяется. Что Вы скажете о микобактерии?

– Микобактерия – не исключение из правил жизни микроорганизмов. Больше стало МБТ с множественной лекарственной устойчивостью.

Кроме того, микробиологу и клиницисту сегодня огромную помощь оказывает молекулярная биология. Раньше о выделении ДНК МБТ, об определении мутаций и устойчивости МБТ на ультратонком уровне можно было только мечтать. Сейчас при положительном результате молекулярно-генетических исследований можно получить информацию о наличии лекарственной устойчивости МБТ в течение двух суток.

Коротко о разном

Кто из фтизиатров особо уважаем Вами?

– Среди фтизиатров, с кем я общалась и у кого училась – это Николай Андреевич Шмелев, Лев Константинович Богуш, Фреда Львовна Элинсон, Михаил Александрович Карачунский, Михаил Михайлович Авербах и Николай Иванович Герасименко, и многие другие специалисты, с которыми я имела возможность общаться и у кого могла учиться.

Что самое интересное для ученого?

– Осваивать новые методы, видеть результат работы: внедрять их в ежедневную практику. Для меня важно, что мои исследования нашли практическое применение. И, конечно, видеть преемственность поколений.

Что бы Вы хотели пожелать молодым ученым, приходящим во фтизиатрию?

– К сожалению, современная молодежь, приходящая в науку, порой излишне самоуверенна. Далеко не все хотят глубоко вникать в ту или иную насущную проблему или решать поставленную задачу.

Хочу пожелать молодым ученым и врачам неподдельного интереса к профессии и внимания к каждому больному. Важно, чтобы исследование и каждодневный труд приносили реальную пользу людям и медицинскому сообществу.

Инна Рафаиловна, спасибо Вам за интересный диалог! От имени читателей журнала желаю Вам здоровья, интересных будней, воплощения задуманного, пытливых учеников!