



К 110-ЛЕТИЮ НОБЕЛЕВСКОЙ ПРЕМИИ В ОБЛАСТИ ФИЗИОЛОГИИ И МЕДИЦИНЫ: И. И. МЕЧНИКОВ (РОССИЯ) И П. ЭРЛИХ (ГЕРМАНИЯ)

Ульянкина Т. И.

Институт истории естествознания и техники им. С. И. Вавилова РАН (Москва, Россия)

TO THE 110TH ANNIVERSARY OF THE NOBEL PRIZE IN PHYSIOLOGY AND MEDICINE: I. I. MECHNIKOV (RUSSIA) AND P. EHRLICH (GERMANY)

Ulyankina T. I.

Federal state budgetary institution of science Institute of history of natural science and technology. S. I. Vavilov of the Russian Academy of Sciences (Moscow, Russia)

Для цитирования: Ульянкина Т. И. К 110-летию нобелевской премии в области физиологии и медицины: И. И. Мечников (Россия) и П. Эрлих (Германия). Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2018;152(4): 111–118.

For citation: Ulyankina T. I. To the 110th anniversary of the nobel prize in physiology and medicine: I. I. Mechnikov (Russia) And P. Ehrlich (Germany). Experimental and Clinical Gastroenterology. 2018;152(4): 111–118.

Ульянкина Татьяна Ивановна — Главный научный сотрудник сектора социологии науки, д.б.н.

Ульянкина
Татьяна Ивановна
Ulyankina Tatiyana I.
tatparis70@gmail.com

Резюме

Осенью 1908 года Ассамблея Каролинского Нобелевского института в Стокгольме присудила премию в области физиологии и медицины двум самым ярким выразителям альтернативного взгляда на природу иммунитета — российскому биологу Илье Ильичу Мечникову¹, заместителю директора Пастеровского института в Париже, и немецкому бактериологу Паулю Эрлиху² — директору Королевского Института экспериментальной медицины и Института химиотерапии им. Георга Шпеера во Франкфурте — на — Майне.

Ниже приведен перевод текста приглашения Нобелевского Комитета, адресованного российскому лауреату премии — И. И. Мечникову и подписанное исполнительным администратором Нобелевского фонда, графом К. А. Морнером³.

¹ Мечников Илье Ильич (15.05. 1845, Купнянский у. Харьковской губ. — 16. 07.1916, Париж) — выдающийся российский биолог и патолог, основоположник эволюционной эмбриологии, клеточной теории иммунитета, сравнительной патологии воспаления, лауреат Нобелевской премии по физиологии и медицине (1908, совместно с П. Эрлихом). Член-корреспондент (с 1883), почетный член (с 1902) Петербургской АН. Окончил экстерном (за два года) курс естественного отделения физико-математического факультета Харьковского университета. В 1867 г. защитил магистерскую диссертацию (История эмбрионального развития *Seriola*); в 1868 г. — докторскую диссертацию (История развития *Nebalia*) в Петербургском университете. Работал в Новороссийском ун-те в Одессе (1867–1868; 1870–1882), в Петербургском университете (1868–1870); в 1886–1887 — заведовал Одесской бактериологической станцией. В 1888–1916 — зав. лабораторией, в 1904–1916 — зам. директора Пастеровского института в Париже. Почетный член многих академий мира, научных обществ и институтов (в том числе, Американской академии искусств и наук (с 1898), Парижской Академии наук (с 1904) и др.) О нем: Ульянкина Т. И. Зарождение иммунологии. М.: Наука, 1994. С. 88–133; Petrov R. V. and T. I. Ulyankina. The Genuis of E. E. Metchnikoff – Discoveries Over the Centuries // Bioscience Reports, 1996, Vol. 16, N.2. P. 189–205;

Ульянкина Т. И. Российский Нобелевский лауреат Илье Ильич Мечников (1845–1916). М.: Архив РАН, 2017.

² Эрлих Пауль (14.03.1854, Штрелен, Германия; сейчас — ПНДР — 20.08.1915, Франкфурт-на-Майне) — немецкий бактериолог, гематолог, иммунохимик и химиотерапевт. Изучал медицину в университете в Бреслау (1876), Страсбургском, Фрейбургском и Лейпцигском университетах. В 1890–1895 гг. работал у Р. Коха в Институте инфекционных болезней в Берлине, в 1896–1898 — в Институте по изучению и проверке сывороток в Штеглице, в 1899–1915 — в Терапевтическом институте близ Франкфурта-на-Майне. Нобелевская премия по физиологии и медицине (1908 г., совм. с И. И. Мечниковым). О нем см.: Биологи. Биографический справочник / Отв. ред. Ф. Н. Серков. Киев: Наукова Думка, 1984. С. 729–730; Ehrlich P. Collected papers of Paul Ehrlich: 4 vol. / Ed. E. Himmelweit. L. — N.Y.: Pergamon Press, 1956–1960; Ульянкина Т. И. Зарождение иммунологии. М. Наука, 1994. С. 156–186.

³ Новиков П. А. Мечников как зоолог // Научное наследство. Естественно-научная серия. Ред. С. И. Вавилов, А. М. Деборин. Т. 1–3. 1948. М.-Л.: АН СССР. Том 1. С. 427–519.

Summary

In the autumn of 1908, the Assembly of the Karolinska Nobel Institute in Stockholm awarded the prize in physiology and medicine to two of the most prominent exponents of an alternative view of the nature of immunity — Russian biologist Ilya Ilyich Mechnikov. Deputy Director of the Pasteur Institute in Paris, and German bacteriologist Paul Ehrlich — Director of the Royal Institute of experimental medicine and the Institute of chemotherapy. George Speer in Frankfurt am Main.

Below is a translation of the text of the invitation of the Nobel Committee addressed to the Russian winner of the prize — I. I. Mechnikov and signed the Executive administrator of the Nobel Fund, count K. A. Morner

ПИСЬМО НОБЕЛЕВСКОГО КОМИТЕТА И.И. МЕЧНИКОВУ

Стокгольм 30/X, 1908
Швеция
Г-ну Илье Мечникову.

Имею честь сообщить Вам, что Совет профессоров Королевского Каролинского института медицины и хирургии присудил премии Нобеля по медицине Вам и г. профессору П. Эрлиху (Франкфурт-на-Майне) за Ваши работы по иммунитету.

Выдача премий состоится в Стокгольме 10 декабря. До этого дня желательно не опубликовывать фамилий лауреатов. По всей вероятности, выдача премий будет сопровождаться торжеством, на котором дипломы, медали и денежные чеки (69899 шведских крон, или около 97000 франков каждому из лауреатов по медицине) будут выдаваться королем. На следующий день после выдачи Вы сможете получить деньги. Посылаю Вам в этом письме постановление Административного совета. Прошу Вас сообщить мне как можно раньше, будете ли Вы лично присутствовать при распределении (10 декабря). Если с Вами приедут также члены Вашей семьи, то это будет нам весьма приятно. Посылаю Вам почтовую посылку, содержащую тома «Нобелевских премий», где Вы найдете описание всех условий распределения премий.

Что касается приглашения министра Вашей страны, то я должен поставить вопрос, *являетесь ли Вы французом или русским?*

Посылаю Вам в этом письме резюме Устава и прошу обратить внимание на параграф 9, № 2. Если бы Вы пожелали прочесть лекцию в один из дней распределения премий, то я попросил бы Вас предупредить меня с тем, чтобы я мог принять необходимые меры.

Примите изъявление моих почтительных чувств.

К. А. Морнер.

Присуждение Нобелевской премии, по-видимому, не стало для Мечникова из ряда вон выходящим событием. Об этом свидетельствует его сдержанный ответ Нобелевскому комитету¹, приведенный ниже: в нем И. И. Мечников приносит свои извинения, поскольку в связи с лекциями в Пастеровском институте, он

не сможет присутствовать на торжествах в декабре 1908 года, а приедет в июне следующего, 1909 года (т.е. спустя полгода), когда и прочтет лекцию об иммунитете. К сожалению, ни в дневниках, ни в воспоминаниях И. И. Мечникова мы не нашли прямого объяснения его реакции на приглашение Нобелевского комитета

ОТВЕТ И.И. МЕЧНИКОВА
НОБЕЛЕВСКОМУ КОМИТЕТУ

Париж, 1908.

Господин граф!

Я только что получил Ваше письмо, в котором Вы сообщаете мне, что Совет профессоров Королевского института присудил мне, совместно с г. Эрлихом (Ehrlich) Нобелевскую премию по медицине. Я выражаю глубокую признательность Вам и членам Совета за оказанную мне высокую честь. Одновременно, в ответ на Ваш вопрос по поводу моей национальности, должен Вам сказать, что я продолжаю до сих пор оставаться русским подданным.

Что касается моей поездки в Стокгольм. То я хотел бы, согласно параграфу 9 Устава, поехать туда около 10 июня с тем, чтобы прочесть лекцию об иммунитете. Относительно торжеств 10 / XII, к моему великому сожалению, я должен буду воздержаться, т.к. это как раз период лекций в Пастеровском институте, где мое присутствие совершенно необходимо.

Прошу Вас, господин граф, принять изъявление моих благодарных и почтительных чувств.
[Без подписи].

Совсем недавно, снятие грифа секретности с архивной документации нобелевских комитетов, позволило российскому историку А. М. Блоху познакомиться с материалами, касающимися номинации Ильи Ильича Мечникова.³ Оказалось, что выдвижение И. И. Мечникова на нобелевскую премию началось еще в 1901 году одновременно с И. П. Павловым – первым российским нобелевским лауреатом, получившим ее в 1904 году. В общей сложности, у Мечникова за семь лет (1901–1908 гг.) было 46 номинантов – ученых из пяти государств мира (в том числе, и из США) и в течение первых трех лет И. И. Мечникова номинировали только европейские, но никак не российские ученые. Последние стали подключаться к выдвижению Мечникова только с 1904 года и их активность во все последующие годы была слабее иностранных ученых, что полностью опровергает сложившееся в русскоязычной литературе мнение о том, что Мечников был представлен к Нобелевской премии российской стороной. Из российских номинаторов первым появляется в 1904 году (в большой группе из 19 номинаторов) имя патолога, профессора Новороссийского университета в Одессе, Владимира Валерьяновича Подвысоцкого⁴. Одновременно Подвысоцкий дает рекомендацию и на выдвижение И. П. Павлова. В 1905 году к выдвижению И. И. Мечникова на премию присоединяется еще один наш соотечественник Николай Яковлевич Чистович⁵ – патолог, терапевт и инфекционист, профессор Военно-медицинской академии, ученик И. И. Мечникова⁶. В 1907 г. из 11 номинаторов, трое – из России, из Казани: Иван Григорьевич Савченко⁷ – патолог и иммунолог, профессор общей патологии Казанского университета, В. И. Разумовский и А. А. Панормов⁸ и 1 номинатор – из Варшавы (П. В. Никольский). В 1908 г. из 13 номинаторов четверо – ученые из Санкт-Петербурга: Н. Я. Чистович, Г. В. Хлопин⁹, Л. В. Блюменау¹⁰ и Н. В. Петров; здесь же – номинант из Гарварда (США), некий проф. Тирейд.

Необходимо заметить, что в 1905 году французский микробиолог, член Французской Академии Наук Альбер Кальметт¹¹ – директор из Пастеровского института в Лилле, фактически, создал прецедент в истории нобелевского движения – он предложил *парное награждение*, т.е. рекомендовал разделить премию между И. И. Мечниковым и П. Эрлихом, как лидерами двух оппозиционных направлений в иммунологии. Три года спустя, ассамблея Каролинского института не только утвердила парное выдвижение А. Кальметта, но даже и сохранила его (т.е. кальметтовское) определение формулы присуждения: «... за работы по теории иммунитета». «Мечников возглавил список из двух фамилий лауреатов премии 1908 г., хотя при алфавитном перечислении фамилия Эрлиха должна была оказаться впереди. Тем самым, Каролинский институт отдал пальму первенства русскому ученому, что полностью отвечало его приоритетному вкладу в учение об иммунитете», – писал А. М. Блох¹².

После получения Нобелевской премии и Мечников и Эрлих, как лауреаты, приобретали пожизненное право на номинацию своих собственных кандидатов. Но если Эрлих сделал пять представлений (с 1910 по 1914 гг.), то Мечников всего единожды, в 1909 году, предложил своего кандидата. Им был все тот же Эмиль Ру, которого он уже представлял в 1905 году. После чего Мечников прервал все дальнейшие контакты с Комитетом¹³. Трудно сказать, был ли он обижен за запоздалое или за парное награждение – возможно, нобелевскую награду Мечников рассчитывал получить гораздо раньше и единолично. Из его близкого конкурентного окружения в 1901 году Нобелевскую премию («за открытие лечебных свойств сывороток») получил немецкий бактериолог – Эмиль Беринг¹⁴ а в 1905 году («за разработку методов бактериологических исследований») немецкий бактериолог Роберт Кох¹⁵. Хотя А. М. Блох полагает, что, скорее всего, Мечников мог обидеться за невнимание к предложенной им кандидатуре Эмиля Ру¹⁶.

I-ая часть. Лауреат Нобелевской премии –Илья Ильич Мечников (Россия)

Работы Мечникова и Эрлиха, удостоенные Нобелевской премии были выполнены задолго до вручения им премии и относятся к 80–90-гг XIX века, когда иммунология как новая дисциплина только зарождалась, благодаря знаменитым экспериментам Луи Пастера. Однако, несмотря на большую практическую значимость этих работ («живые» и «ослабленные» вакцины Пастера против бешенства, сибирской язвы, куриной холеры), теории способной объяснить механизм естественного иммунитета к болезням, а также иммунитет, создаваемый искусственно с помощью вакцин, практически не существовало. В 1882–1883 годах система *клеточного иммунитета* неожиданно была открыта российским зоологом Ильей Ильичем Мечниковым – ученым профессионально весьма далеким от проблем патологии и медицины¹⁷. Однако, менее известно, что вслед за открытием

иммунной функции фагоцитоза, Мечников дал подробное описание всей иммунной системы человека и животных. Это произошло в Одессе, в августе 1883 года, на VII съезде естествоиспытателей и врачей, проходившем в Одессе. Доклад ученого назывался «*О целительных силах организма*». Вслед за «*целительными силами организма*» И. И. Мечников предложил еще ряд альтернативных названий: «*фагоцитарная система*», «*система сопротивления вредным влияниям*», «*система органов медицинского или терапевтического пищеварения*» и др. К сожалению, эти названия нельзя было назвать удачными. И, тем более, трудно было рассчитывать на то, что медики поймут «зоологическую» терминологию, а главное – поймут идеи, рассказанные языком зоолога. Не удивительно, что и мечниковское описание системы иммунитета медики встретили с большим недоверием¹⁸.

Система «целительных сил» (И. И. Мечников, 1883–1886 гг).

1. мигрирующие фагоциты, 2. лимфоциты, 3. соединительная ткань, 4. селезенка, 5. костный мозг, 6. пищеварительный канал, 7. печень, 8. лимфатические железы, 9. почки (?), 10. миндалевидные железы, 11. Пейеровы бляшки¹⁹.

Мечников угадал главную особенность иммунной системы – ее *генерализованный характер*, обусловленный наличием огромного числа клеток, непрерывно циркулирующих через лимфу, кровоток, межклеточные пространства, и ее *экологическую специфичность* – тесное взаимодействие через кожу, пищеварительный тракт и легкие с элементами внешнего мира. Очень быстро и уверенно Мечников вышел на широкие обобщения открытого им явления иммунной функции фагоцитоза. Так, например, он сразу заявил об участии фагоцитов в таких сложнейших процессах, как: *атрофия, метаморфоз, репарация, регенерация, воспаление и инфекция*²⁰. Мечников

открыл способность фагоцитов секретировать широкий спектр регуляторных биологически активных веществ. Так, уже в 1886 году Мечников ввел представление о *регуляторной роли нервных процессов и гипоталамуса в иммунной защите и воспалении с помощью нейромедиаторов («цитаз»)*. Одновременно с этим он описал путь эволюционного становления иммунной системы у высших животных и человека, начиная с вымершего предка – «*фагоцителлы*» – колониального типа одноклеточных организмов, похожего на личинку современных низших многоклеточных²¹. Помимо *клеточной теории иммунитета* (1883–1886), Мечников разработал *биологическую теорию воспаления* (1884–1891)²², *биологическую теорию старения* (1897), *теорию атрофии* (1901); *теорию естественного иммунитета (иммунологического надзора)*, (1901), *теорию аутоотоксического иммунитета* (1900–1901) и *теорию ортобиоза* (1907).

Иммуноморфология

И. И. Мечникову принадлежит первая научная классификация иммуннокомпетентных клеток. Если в 1887 году он разделил фагоциты на две группы: *макрофаги* (современное название мононуклеарные фагоциты) и *микрофаги* (или полинуклеарные фагоциты: нейтрофилы, эозинофилы и базофилы)²³, то через три года – в 1890 году в «Лекциях о фагоцитозе», Мечников ввел новую классификацию белых клеток. При этом, «фагоцит» и «лейкоцит» в этой классификации уже не являются синонимами. *Лейкоциты*, по Мечникову, объединяют три формы клеток, одна из которых неподвижна и никогда не захватывает бактерий. Это – *лимфоцит*, характеризующийся ядром и узкой полоской протоплазмы. Две другие формы представляют собой: 1) *большие одноядерные лейкоциты* или *макрофаги*, рельефное, лопастной формы ядро которых красится

анилиновыми красителями; в них много протоплазмы, и они обладают активным амёбовидным движением; и 2) *микрофаги* – мелкие формы, также хорошо красящиеся, они или многоядерные, или одно ядро их находится в стадии дробления²⁴. *Фагоциты* же И. И. Мечников разделил на две большие группы по их локализации: *фиксированные и свободные фагоциты* (позже – моноциты крови).²⁵ В отличие от *микрофагов*, которые всегда нацелены на деструкцию чужеродных веществ, *макрофаги*, по Мечникову, участвуют не только в разрушении, но и созидании, запуская фибропластические процессы и репаративные реакции самого организма и синтезируя для этого целый комплекс биологически активных веществ. По данным современной иммунологии это – факторы комплемента, индукторы миелопоэза, иммунорегуляторные белки и др.

Концепция иммунологического надзора

Огромной заслугой И. И. Мечникова является введение в науку представления о *естественном иммунитете как общебиологическом явлении*,

выходящем далеко за границы инфекционной патологии. Именно его следует считать первым автором *современной концепции иммунологического*

надзора. Его рисунки дают изображение важнейших биологических явлений, обусловленных реактивностью макро- и микрофагов, направленной как на структуры, попавшие извне, так и на собственные структуры, ставшие организму чужеродными. Здесь и явление старческой мышечной атрофии, вызванной «миофагами», разрушение костного вещества «остеокластами», «поедание» пигментного вещества волос «пигментофагами», вызывающее их поседение, явление метаморфоза у амфибий, когда пожирание собственных мускульных волокон с помощью «миофагов», приводит к уничтожению

отдельных органов (например, хвоста у головастика), а также репарационные явления после ожога, обусловленные образованием разветвленных соединительнотканых клеток из тканевых фиксированных фагоцитов²⁶. То есть, «акт поедания» фагоцитами собственных клеточных элементов, приводит к разным биологическим последствиям: в первом случае – к патологии (атрофической дегенерации мышечной и костной ткани у пожилых людей); тогда как во втором (метаморфоз у амфибий) и третьем случаях (репарации при ожоге) – речь идет о нормальном биологическом явлении.

Иммунопатология

С 1898 по 1908 г. в Отделе Мечникова в Пастеровском институте развернулись программные исследования по получению токсических иммунных сывороток и антител к разнообразным чужеродным клеткам: эритроцитам, лейкоцитам, тромбоцитам, сперматозоидам, клеткам костного мозга, а также органам экстрактам почек, селезенки, печени, желудка, легких, плаценты, головного мозга, щитовидной железы и др. Такие цитолитические сыворотки обладали выраженной *органоспецифичностью*. Это проявлялось в их способности даже при однократной инъекции вызывать морфологические повреждения соответствующего органа или ткани, за которыми, как правило, следовали нарушения функциональных свойств. Так, например, при введении сперматолитина терялась подвижность сперматозоидов. Большие дозы цитотоксинов вызывали подавление функции соответствующих клеточных элементов, тогда как малые дозы, действовали активирующе. Помимо цитотоксинов, направленных против чужеродных клеток, в отделе Мечникова В. К. Линдеманом были получены *аутоцитотоксины*, т.е. антитела к собственным клеткам почек²⁷. Аутоиммунная цитотоксическая сыворотка при введении ее здоровым животным того же вида вызывала специфические морфологические и функциональные изменения почек, так называемый, нефрологический нефрит. Так была получена одна из первых экспериментальных моделей аутоиммунного заболевания – *аутотоксический нефрит*, описанный русским патологом В. К. Линдеманом в 1900–1901 гг. Однако по иронии судьбы открытие вошло в историю иммунопатологии уже под другим именем – японского патолога М. Мазуги, работавшего в Германии («нефрит Мазуги») только в 1933 году. Работы по цитотоксическому иммунитету выявили парадоксальный характер иммунных реакций, способных не только защищать,

но и разрушать свои собственные структуры. Так родилось новое направление в иммунологии – *иммунопатология*, изучающая заболевания, в основе которых лежат расстройства иммунных механизмов. Современной иммунологией доказано, что цитотоксический механизм лежит в основе патогенеза аутоиммунных и аллергических заболеваний. Подавление цитотоксической активности является одним из кардинальных направлений клинической иммунологии.

Мечников и его сотрудники по Институту Пастера в Париже расшифровали фагоцитоз как полноценный интегральный процесс, включающий в себя такие дискретные реакции (фазы), как хемотаксис, диапедез, миграция, аттракция, эндоцитоз, переваривание и цитотоксичность²⁸ и предложили использовать некоторые из реакций фагоцитоза (например, хемотаксис) в качестве диагностического теста. Мечников подчеркивал, что только при полноценности всех реакций фагоцитоза может быть гарантирован полноценный иммунитет. При выпадении хотя бы одной из фаз фагоцитоза, вероятно развитие заболевания. Можно утверждать, что это было первое *научное объяснение болезней*, возникающих на основе иммунодефицита, т.е. выпадения одного из механизмов клеточной защиты. К этому заключению современные иммунологи пришли только в 80-е годы XX в., когда они столкнулись с явлением иммунодефицита, возникающего под действием вируса ВИЧ. К настоящему времени отдельные фазы фагоцитоза, описанные Мечниковым, уже расшифрованы. Оказалось, что в отношении дискретности фагоцитоза ученый был совершенно прав. Известны сейчас и генетические дефекты, когда выпадает одна или несколько из названных им фаз: либо хемотаксис, либо эндоцитоз, либо цитотоксичность.

Открытия в области гуморального иммунитета

С большой тревогой Мечников воспринимал открытия в области гуморального иммунитета, обусловленного наличием антител, которые вели себя, как бы, независимо от клеток. Описание этих открытий в 1890 году сопровождалось демонстрацией практического использования лечебных и диагностических антисывороток, обладающих высокой специфичностью (преципитины, агглютинины, лизины и др.). Большинство сторонников гуморальной теории проявляли пренебрежительное отношение к анализу клеточных механизмов защиты. И хотя автор самой смелой теории гуморального

иммунитета – Пауль Эрлих – не склонен был искать противоречий между клеточной и гуморальной теориями, утверждая, что синтез антител так или иначе связан с клетками (по его гипотезе антитела уже предсуществуют на поверхности клеток в форме рецепторов), тем не менее, клеточная теория Мечникова оказалась под сильным огнем критики.

Мечников активно сопротивлялся оппозиции, противопоставлявшей клеточной активности высокую специфичность антител. В качестве контраргумента Мечников высказал гипотезу, по которой антитела могут быть

стимулинами²⁹ – веществами, повышающими чувствительность фагоцитов к чужеродным бактериям. Тем самым, Мечников предсказал открытие «опсопинов» – веществ гуморальной природы, усиливающих фагоцитоз³⁰. В конце концов, для разработки основ гуморального иммунитета

школой И. И. Мечникова было сделано ничуть не меньше, чем его противниками. Так, в его отделе в 1895 г. будущий Нобелевский лауреат – Ж. Борде открыл комплемент³¹, а Л. Дейч продемонстрировал синтез антител в кроветворных органах, богатых фагоцитами.³²

Геронтология

И. И. Мечников – автор аутоиммунной концепции клеточных механизмов старения, по которой главными причинами «самопоедания» макрофагами «благородных элементов тканей» при старческой атрофии являются различия в сроках старения клеток и разнообразные нарушения межклеточных взаимодействий. Что и было подтверждено современной наукой. Для снижения темпов старения и восстановления атрофированных элементов Мечников предлагал использовать либо антисыворотки, подавляющие фагоцитоз, либо сыворотки, стимулирующие деятельность «благородных» клеток.

И. И. Мечникова можно считать *родоначальником научной геронтологии*. Его огромная заслуга состояла в том, что он вывел проблему изучения старости из традиционной медико-гигиенической плоскости на широкий путь эволюционных биологических исследований. Совершенно независимо он пришел к идее эволюционного происхождения смерти³³. В своей книге «Etudes sur la nature humaine: Essai de philosophic optimiste» (1903) Мечников предсказал наличие в организме «биологических часов», т.е. генетическую запрограммированность индивидуальной продолжительности жизни – границы, за которую вид не может выйти.

Старение, смерть в эволюции оказались важными элементами отбора, как и контроль над

конечными размерами тела каждого вида. Однако, как считал Мечников, старение и смерть у человека преждевременны, а поэтому «не физиологичны». Кроме социальных факторов, одной из причин быстрого старения и преждевременной смерти он считал хроническое (кишечное) отравление организма бактериальными ядами. В связи с этим, он наметил серию опытов по выведению животных в безмикробных средах. Методом безмикробного выращивания грудных детей заинтересовались акушеры Парижа, но о возможности создания безмикробных условий в клинике детских болезней в то время еще не могло быть и речи. С целью нейтрализации кишечной интоксикации Мечников рекомендовал вводить в кишечник с пищей молочнокислые продукты – болгарскую простоквашу – *йогурт*, что, по его мнению, должно ограничивать рост и развитие патогенных и условно аутогенных микробов и эффективно нейтрализовать токсичные продукты их жизнедеятельности.

И хотя за плечами ученого были долгие годы непризнания и изнуряющие научные дискуссии, доводившие его до нервного срыва, а однажды – даже до желания расстаться с жизнью, присуждение ему Нобелевской премии в паре с лидером оппозиционного направления П. Эрлихом, все поставило на свои места.

II-ая часть. Лауреат Нобелевской премии Пауль Эрлих (Германия)

Параллельно с открытиями на «русской почве» *клеточного иммунитета* в зарождающейся иммунологии возникло другое направление – *гуморальное*, связанное с открытиями в области антисептики, асептики, поиска эффективных дезинфицирующих веществ и бактерицидных гуморальных факторов (антитоксинов, позже – антител, опсопинов, комплемента). Это направление возглавили британские и немецкие хирурги, гигиенисты, бактериологи: Дж. Листер, Р. Кох, Э. Беринг, П. Эрлих и др.; во Франции это – Э. Ру, А. Йерсен, А. Кальметт и др. При этом оказалось, что иммунизация ослабленным токсином возбудителя (дифтерии или столбняка) приводит к стойкому иммунному эффекту, сходному с иммунизацией вакциной (ослабленным возбудителем). Кроме того, полученный иммунитет можно перенести заболевшему животному вместе с иммунной сывороткой и получить *терапевтический эффект*, а при введении ее здоровому животному – *профилактический эффект*. Когда в ночь на Рождество 1891 года коллеги Э. Беринг-лидера гуморального направления и первого Нобелевского лауреата (1901) – ввели умиравшему от

дифтерии ребенку антидифтерийную сыворотку, мальчик был спасен. Лечение антисыворотками стало вторым (после пастеровского) триумфом прикладной иммунологии. Однако объяснить образование антител при введении антигена оказалось чрезвычайно сложным.

И здесь нужно перейти к анализу работ П. Эрлиха. Именно предложенная им в 1897 году т.н. «*теория боковых цепей*» (рецепторов) стала самой смелой и плодотворной попыткой интегрировать самое большое число фактов и наблюдений, полученных к концу XIX века в области гуморального иммунитета. Опуская подробности биографии этого выдающегося ученого³⁴, назовем только его фундаментальные открытия в области иммунологии и иммунохимии. Согласно этой теории, микробы и токсины содержат структурные единицы – *антигены*, в ответ на введение которых образуются *антитела*. Антитела обладают высокой *стереоспецифичностью* и *структурной конформацией*, а их взаимодействие с антигенами подчиняется законам *стереохимии*. Антитела существуют на поверхности клеток в виде «боковых цепей» или

рецепторов. При избытке антигена они могут отделяться от поверхности клеток и циркулировать с потоком крови. Встречаясь с антигеном своей специфичности, антитела (рецепторы) связываются с ними, нейтрализуют их, тем самым, предупреждая их токсическое действие на организм.

Эрлих поставил знак равенства между антигенраспознающим рецептором и антителом, и априори связал их со структурой белка. Спустя много лет этот тезис теории «боковых цепей» полностью подтвердился: в 1959 г. была установлена иммуноглобулиновая природа антител, а в 1970 г. – иммуноглобулиновая природа рецепторов В-лимфоцитов. Идеи Эрлиха о рецепторных структурах на поверхности клетки существенно обогатили клеточную биологию, расширив понимание процессов клеточной дифференцировки, межклеточных взаимодействий, а также механизма запуска пролиферации. Для иммунной системы *рецепторный механизм*, введенный Эрлихом, оказался *ключевым*. И сейчас иммунологи рассматривают рецепторы не только как главный инструмент специфического распознавания «чужих» и «своих» антигенов, но и как важнейшие химические *маркеры* иммунокомпетентных клеток, как структуры, отражающие индивидуальные и популяционные черты лимфоидных клеток, этапы их развития и дифференцировки – структуры, активно участвующие в кооперации клеток внутри и вне «иммунной сети».

Независимо от иммунологии уже в начале XX в. эрлиховская идея рецепции была активно ассимилирована другими областями естествознания и медицины: общей биологией, эмбриологией, биологией развития, физиологией, фармакологией, эндокринологией, в которых она получила свое независимое развитие и была экспериментально подтверждена намного раньше (в фармакологии, например, в 30-е гг. XX в.), чем в самой иммунологии.

В настоящее время биология рассматривает рецептор как главную структурную единицу поверхности клетки, с помощью которой она «узнает» внешний сигнал, дешифрует его и реагирует на него изменением биохимических и физиологических параметров. Рецепция ответственна за такие сложные биологические процессы как оплодотворение, эмбриогенез, рост и дифференцировку клеток, реакции гистосовместимости, ответно «свои» и «чужие» антигены.

Фундаментальные открытия П. Эрлиха в иммунологии и иммунохимии: открытие «тучных» клеток (1878), открытие эозинофильных клеток (1879), описание «латентного» периода в синтезе антител (1891), описание «местного» иммунитета (1891), описание специфического механизма распознавания антигена (1897), описание механизма синтеза антител клеткой (1897), представление о «негативном образе» антигена на связывающем участке клеточного рецептора (антитела) (1897), описание групп крови у животных (1900), открытие индивидуальных и общих антигенных детерминант на поверхности эритроцитов (групп крови, 1901), описание саморегуляции иммунного ответа

образованием анти-антител или анти-комплемента для предотвращения сморазрушающего характера аутоиммунных реакций (1901), обоснование «атрептического» иммунитета к раку (1907) и др.

Продолжая перечень вклада П. Эрлиха в становление и развитие иммунологии и иммунохимии, необходимо отметить разработку им *теоретического аппарата науки*, а именно, введение таких интегрирующих понятий как: *антитело, комплемент, рецептор, таксон, токсид, пассивный и активный иммунитет, аутоиммунитет*, которыми активно оперирует современная иммунология. Эрлих ввел также множество новых эмпирических понятий и терминов, которые оформили язык прикладной иммунологии: «*минимальная летальная доза*», «*нейтрализующая доза*», «*нормальный раствор*» токсина, «*авидность*», «*аффинитет*», *метод титрования* и др.. Им же впервые заложены количественные подходы в оценке иммунохимических реакций – предложен статистический «метод титрования», позволяющий проводить количественную оценку антител и антигенов, вступивших в реакцию нейтрализации. В перечне выдающихся заслуг П. Эрлиха перед современной иммунологией нельзя не отметить и *новый язык науки*, введенный П. Эрлихом, и помогающий лаконично передать сущность иммунохимических процессов, а также его знаменитые *графические модели*, как составную часть этого языка, помогающего визуально воспринимать сложнейшие иммунохимические реакции.

Наиболее ярко наглядное изображение взаимодействия антигена с рецептором и объяснение механизма образования антител П. Эрлих дал в своей знаменитой крунианской лекции «*Об иммунитете со специальной ссылкой на жизнь клетки*» (1900)³⁵.

Несмотря на внешнее противостояние апологетов клеточной и гуморальной теории иммунитета, работы Эрлиха существенно дополнили клеточную (фагоцитарную) теорию И. И. Мечникова, сформулированную за 14 лет до теории «боковых цепей». С тем только различием, что Мечников строил свою теорию на активности лимфоидных (фагоцитарных) клеток, тогда как Эрлих апеллировал ко всем соматическим клеткам без ограничения. И второе, если макрофаг Мечникова поглощал и переваривал чужеродный материал, то у Эрлиха *вся драматургия иммунохимических взаимодействий* шла на клетке и в межклеточном пространстве с участием стереохимических взаимодействий. Современная иммунология подтвердила, что варианты «узнающих» белков иммунной системы существуют в миллионах и даже миллиардах различных форм, что позволяет узнавать (как это и предполагал Эрлих) любую специфичность антигенов.

Таким образом, возглавив два крупнейших оппозиционных направления – *клеточное и гуморальное*, находившихся в состоянии перманентной критики, Мечников и Эрлих, как это ни парадоксально, разделяли *одну и ту же методологию*: в своих теориях они связали все многообразие открытых к тому времени иммунологических явлений с жизнедеятельностью клетки. И эта методология оказалась чрезвычайно продуктивной.

1. Там же.
2. В июне 1909 года в Стокгольме перед Нобелевским Комитетом И. И. Мечников прочел лекцию «Современное положение вопроса об иммунитете при заразных болезнях» (на французском языке). Черновик лекции хранится в Фонде И. И. Мечникова в Архиве РАН // Фонд 584. Опись 16. Лист 86.
3. Блох А. М. Архивы Нобелевского фонда приоткрываются: Иван Павлов и Илья Мечников // Природа, 2001. – № 7. – С. 3–9.
4. Подвысоцкий Владимир Валерианович (1857–1913) – профессор гистологии и общей патологии Новороссийского университета (1900), директор Института экспериментальной медицины (1905), редактор журнала «Русский врач».
5. Чистович Николай Яковлевич (1860–1926) – патолог, терапевт и инфекционист, профессор Военно-медицинской академии, ученик И. И. Мечникова.
6. Обращение в Нобелевский Комитет Н. Я. Чистовича в 1904 году, 2 стр. // Архив РАН. Фонд 584. Опись 2. Лист 146.
7. Савченко Иван Григорьевич (1862–1932) – патолог и иммунолог, профессор общей патологии Казанского университета (1826–1919).
8. Панормов Алексей Александрович (1859–1927) – биохимик С 1894 г. – экстраординарный профессор Казанского университета, зав. каф. медицинской (физиологической) химии.
9. Хлопин Григорий Витальевич (1863–1929) – гигиенист, ученик И. М. Сеченова и Ф. Ф. Эрисмана. С 1904 г. – профессор Петербургского женского медицинского института.
10. Блюменау (Блуменау) Леонид Васильевич (1862–1931) – невропатолог. Приват-доцент ВМА (с 1892 г.); в 1897 переехал в Варшаву; с 1903 – профессор, зав. кафедрой нервных болезней Государственного клинического института для усовершенствования врачей и одновременно – директор нервной клиники.
11. Кальметт Альбер (1863–1933) – французский бактериолог и иммунолог, член Французской Академии медицины (1919) и Академии (1928), директор Института Пастера в Лилле (1895–1919).
12. Блох А. М. Архивы Нобелевского фонда приоткрываются: Иван Павлов и Илья Мечников // Природа, 2001. – № 7. – С. 8.
13. Там же. С. 9.
14. Беринг Эмиль (1854–1917) – немецкий бактериолог, основоположник учения об антитоксинах и серотерапии, лауреат Нобелевской премии 1901 г.
15. Кох Роберт (1843–1910) – немецкий микробиолог. В 1885–1891 – профессор Берлинского университета и директор Института Гигиены, в 1891–1904 – директор основанного им Института инфекционных болезней. С 1884 г. – иностранный член Петербургской АН. 1905 г. – Нобелевская премия по физиологии и медицине.
16. Блох А. М. Архивы Нобелевского фонда приоткрываются: Иван Павлов и Илья Мечников // Природа, 2001. – № 7. – С. 9.
17. Петров Р. В., Ульянкина Т. И. И. И. Мечников: Открытие иммунной системы // Иммунология. 1995. № 3. С. 3–6.
18. Ульянкина Т. И. Зарождение иммунологии. М. Наука, 1994. С. 97.
19. Мечников И. И. Академическое собрание сочинений в 16 тт. М.: Изд-во АМН СССР. 1950–1964. Т. 9. 1955. С. 26–27. Пейеровы бляшки были открыты Дж. Биццерио (G. Bizzozzero) и М. Риббертом (M. Ribbert). В современной иммунологии название «фагоцит» – пожирающая клетка (от греч. phagein – пожирать и kytos – клетка) не сохранилось. К этим клеткам современная наука относит нейтрофилы крови, клетки ретикулоэндотелиальной системы и микроглии, способные превращаться в активные макрофаги.
20. Мечников И. И. Академическое собрание сочинений. Том 5. 1954. С. 16–20; Т. 6. 1952. С. 3–21.
21. Там же. Том 3, 1956. С. 288.
22. Там же. Том 8, 1953. С. 19.
23. Там же. Том 8, 1953. С. 19.
24. Там же. Том 6. 1952. С. 220–221. Между макро- и микрофагами существует, по И. И. Мечникову, известное разделение труда: микрофаги специализируются преимущественно на удалении из крови и других тканей организма бактерий, вирусов и других мелких частиц (при этом, как выяснилось позже, наиболее активны в этом процессе нейтрофилы, менее – базофилы, на счет эозинофилов данные противоречивы), тогда как другие клетки иммунной системы, по И. И. Мечникову, т.е. макрофаги, способны поглощать и активно удалять из организма более крупные частицы (старые и разрушенные эритроциты, лейкоциты, их ядра и другие фрагменты клеток и др.). Функция макрофагов не ограничивается только деструкцией, как у микрофагов, – она гораздо шире, это не только разрушение, но и созидание, направленное на поддержание относительного постоянства внутренней среды организма (репарация, запуск фибропластических процессов, синтез биологически активных веществ, например комплемента, и др.).
25. Там же. Том 6. 1952. С. 220.
26. Там же. Том 8, 1952. С. 179.
27. Линдеман В. К. Цитолизисы как причина токсических нефритов. М.: Бархударян, 1901.
28. Мечников И. И. Академическое собрание сочинений. Том 6. 1953. С. 220, 223, 224.
29. Ульянкина Т. И. Зарождение иммунологии. М.: Наука, 1994. С. 121.
30. В 1903 году английские патологи А. Райт и С. Р. Дуглас предложили назвать фактор сыворотки крови, обуславливающий прилипание микробов к поверхности фагоцитов и, тем самым, повышающий скорость и эффективность фагоцитоза, словом опсонины (от греч. orsonion – делать съедобным). См.: Ульянкина Т. И. Зарождение иммунологии. М.: Наука, 1994. С. 128–129.
31. Bordet J. Les leucocytes et les proprietes actives du serum chez les vaccines // Ann. Inst. Pasteur, 1895. Vol. 9. P. 462–506.
32. Deutch L. Contribution a l'etude de l'origine des anticorps typhiques // Ann. Inst. Pasteur, 1899. Vol. 13. P. 689–727.
33. В начале 80-х гг. XIX столетия А. Вейсман заявил о «смертности» соматических и «бессмертности» зародышевых (половых) клеток. Мечников не согласился с таким заключением. Он настаивал, что бессмертность присуща многим, а не только зародышевым клеткам низших (кольчатые черви, полипы); однако на более высоких ступенях эволюции свойство быть «бессмертным» исчезает. Отсюда тезис Мечникова: смерть есть итог эволюции, а не адаптивный процесс, как его представлял А. Вейсман.
34. Marquardt M. Paul Ehrlich. London: Heinemann, 1949; Dale H. Paul Ehrlich // BMJ, 1954, Vol. 1. P. 659–663; Ehrlich P. Collected papers of Paul Ehrlich: 4 vol. /Ed. E. Himmelweit. L. – N.Y.: Pergamon Press, 1956–1960. Turk J. L. Paul Ehrlich – the dawn of immunology // Journal of the Royal Society of Medicine, 1994. Vol. 87, June, P. 313–315; Ульянкина Т. И. Зарождение иммунологии. М.: Наука, 1994. С. 156–182; Ульянкина Т. И. Пауль Эрлих и его графические модели (К 100-летию теории боковых цепей) // Врач, 1997. № 12. Декабрь. С. 42–45.
35. См. Ehrlich P. Collected papers of Paul Ehrlich: 4 vol. /Ed. E. Himmelweit. L. – N.Y.: Pergamon Press, 1956–1960.