

THE DEVELOPMENT OF BIOCHEMISTRY AND THE XXth CENTURY REVOLUTION IN BIOLOGY

A. A. BAYEV, A. N. SHAMIN

The development of the idea of evolution was only one of a number of the elements that constitute the history of biology. The ground for the formation of experimental biology, the accumulation of essentially new empirical material and then the conceptual reorganisation of the life sciences was prepared by the creation of the cellular theory and the initial probes into the depth of the cell.

The most important preconditions for the revolutionary change in biology were the studies by G. Mendel, F. Miescher and E. Fischer.

Now, physico-chemical biology had led to the formation of cellular biology. This newly emerging field of science furthered the change in modern biology which acquires a clearly marked problem-oriented character.

И. И. МЕЧНИКОВ И ЗАРОЖДЕНИЕ ИММУНОЛОГИИ

Т. И. УЛЬЯНКИНА

Иммунобиология как междисциплинарное медико-биологическое направление зародилась в 80-е годы XIX в. Организационной спецификой иммунологических исследований этого периода было ключевое положение научных школ и научных объединений разной профессиональной ориентации, причастных к решению проблемы иммунитета: физиологической и микробиологической (школа Л. Пастера во Франции), бактериологических (школа Р. Коха и Г. Бухнера в Германии), патологических и патоморфологических (школа В. Корниля, И. Страуса, Ш. Бушара во Франции; О. Любарша, П. Баумгартена в Германии), гигиенических (школа К. Флюгге, Р. Пфейффера в Германии), ветеринарных (школа Д. Сальмона в Америке; Л. С. Ценковского в России), биологической (школа И. И. Мечникова в России и Франции). Из них решающая роль в зарождении и развитии фундаментальных иммунологических исследований принадлежала трем сообществам: Луи Пастера (1822—1895), Роберта Коха (1843—1910) и Ильи Ильича Мечникова (1845—1916).

Научно-исследовательская деятельность вышеназванных трех школ сочеталась с популяризацией новых идей и методов исследований через систему лекционных курсов, консультаций, стажировок. Это были большие, интернациональные по составу и постоянно обновляемые научные центры, работающие под началом одного из руководителей. Именно из этих школ вышло много выдающихся иммунологов, авторов работ, удостоенных высших научных наград, в том числе и Нобелевской премии: Э. Беринг (премия 1901 г.), П. Эрлих (премия 1908 г. совместно с И. И. Мечниковым), Ж. Борде (премия 1919 г.).

Процесс формирования специализированных научно-исследовательских школ был сравнительно новым явлением, характерным для науки второй половины XIX в. К этому времени академии наук и научные общества выполняли функцию объединения ученых для обсуждения научных проблем и результатов исследований. Создание же специализированных экспериментальных коллективов шло на базе высших учебных заведений: университетов и некоторых научно-исследовательских лабораторий и институтов, как правило, функционирующих при университетских кафедрах [1]. Для их возникновения необходимы были следующие факторы: а) появление новой научной проблемы (например, проблемы иммунитета), которая требовала для своего решения быстрого расширения объема знания за счет деятельности специалистов — профессионалов, объединенных (формально или неформально) в единый творческий коллектив; б) наличие руководителя, ученого-экспериментатора, лично заинтересованного в разработке данной научной проблемы; в) научная программа исследований; г) сотрудники, реализующие в эксперименте исходный замысел программы; д) определенная форма организации коллективного творчества (исследовательская лаборатория, отдел, кафедра и пр.). Все это относится к внутринаучным предпосылкам организации специализированных исследовательских коллективов. Однако для их возникновения необходимо было и созре-

вание социальных и экономических условий. Нужно было, чтобы общество осознало важность данной научной проблемы и выделило средства, в форме ли государственных субсидий или частных пожертвований, для создания и нормального функционирования таких научных сообществ. Так, например, по отношению к иммунологии создание научных школ отвечало социальной потребности в разработке эффективных методов иммунопрофилактики и иммунотерапии (создание вакцин и сывороток) инфекционных болезней человека, животных, растений, от которых общество несло неисчислимый экономический ущерб, а также в подготовке специалистов-иммунологов, владеющих этими методами и их усовершенствующих.

Следовательно, вопрос о формировании специальных исследовательских коллективов — это в равной мере проблема социологического исследования и проблема изучения предметно-содержательных аспектов развития науки. Разделяя эту теоретическую установку, мы сосредоточили свое внимание на предметно-содержательном аспекте истории формирования исследовательских школ в иммунобиологии, учитывая слабую освещенность этого вопроса в исторической литературе. Как правило, высокий научный авторитет исследовательских школ Пастера, Коха, Мечникова в истории науки связывают с эффективной разработкой этими сообществами проблем бактериологии, медицинской микробиологии, инфекционной патологии, прикладной иммунологии, тогда как вклад их в разработку теоретических основ иммунобиологии остается недостаточно раскрытым. Однако в теоретическом естествознании и медицине XIX в. проблема иммунитета, как инфекционного, так и неинфекционного, занимала свое особое место. Решению этой проблемы в рамках самой крупной международной школы Мечникова по иммунобиологии, ее зарождению и становлению, оценке познавательной ценности ее программы посвящена настоящая статья.

Касаясь основных характеристик деятельности научных школ Пастера, Коха, Мечникова в иммунологии, необходимо отметить их разный методический и методологический подход к разработке проблемы иммунитета. Так, если школа Пастера (Э. Ру, Ш. Шамберлан, Л. Тьюе, Ф. Мениль, А. Кальметт, Е. Нокар, А. Боррель, Э. Бюрне и др.) исходила из решающей роли микроорганизма в создании иммунитета к инфекционным болезням и сконцентрировала свое внимание на разработке методов создания искусственного иммунитета путем аттенуации (ослабления) вирулентных штаммов микроорганизмов (основной принцип получения вакцин), то школа Коха (Э. Беринг, Ш. Китасато, К. Френкель, П. Эрлих, Р. Пфейффер, А. Вассерман и др.) придавала большое значение гуморальным факторам (в частности, антителообразованию) и разработала так называемую «гуморальную теорию иммунитета». Прикладным аспектом деятельности этой школы было создание серологических методов профилактики и диагностики инфекционных заболеваний. Хронологически иммунологические исследования в лаборатории Пастера были начаты в 1880 г., в лаборатории Коха несколько позже — в 1888—1889 гг. [2].

Школа Мечникова была создана на принципиально новой для медицины теоретической концепции, вошедшей в историю науки под тремя синонимичными названиями: «фагоцитарной», «клеточной» (или «целлюлярной») и «биологической». Мечников первым отверг представление об организме как пассивном месте обитания инфекции и обратил внимание на наличие специализированной физиологической системы, выполняющей иммунные (защитные) функции. По концепции Мечникова, иммунитет осуществляет специализированная в эволюции система клеток, так называемых фагоцитов (впоследствии дифференцированная им на «макро-» и «микрофаги»), и органы, содержащие фагоцитирующие клетки (селезенка, печень, соединительная ткань и др.). Все другие факторы, причастные к выполнению функции иммунитета, в том числе

специфические (антитела) и неспецифические (комплемента и др.), рассматривались как производные иммунокомпетентных фагоцитирующих клеток.

Если первые две научные школы — Пастера и Коха — решали главным образом проблемы инфекционной патологии и иммунологии, то Мечников благодаря общebiологической основе своей концепции не только смог решить многие сложные вопросы образования иммунитета к инфекционным болезням, но и разработал в эксперименте и теории некоторые проблемы неинфекционной иммунологии, предвосхитившие своей глубиной и научным предвидением данные «новой иммунологии» — науки, возникшей в 50—60-е годы XX в.

До начала иммунологических исследований (1882—1883 гг.) научная и педагогическая деятельность Ильи Ильича Мечникова как биолога, зоолога, эмбриолога была тесно связана с университетскими городами: Харьковом, Петербургом, Одессой. И хотя у Мечникова были свои ученики, трудно говорить о создании им школы в этих областях науки, поскольку его научно-исследовательская работа, как правило, носила индивидуальный характер.

К иммунологическим исследованиям Мечников пришел в возрасте 37 лет, будучи уже всемирно признанным авторитетом в зоологии, сравнительной и эволюционной эмбриологии, ученым с широкими естественнонаучными и философскими интересами. К открытию клеточной системы иммунитета его неожиданно «вывели» зоологические наблюдения над внутриклеточным пищеварением у низших животных, которые он проводил в Мессине (Италия) в декабре 1882 г. В этот период Мечников не имел определенного места работы и, получив небольшое наследство, имел статус «свободного джентльмена в науке» [3].

Иммунология как наука только-только зарождалась. И хотя работами школы Пастера (1880—1881 гг.) уже было заявлено о большой прагматической ценности иммунологических исследований, ни одной приемлемой концепции, объясняющей механизм естественного или искусственно создаваемого (с помощью вакцин) иммунитета, предложено не было. До Мечникова в литературе встречались отдельные сообщения о внутриклеточном поглощении патогенных бактерий клетками белой крови [4—6], но никто из авторов работ, в числе которых был и Р. Кох [5], не поднялся до обобщений иммунной функции этого явления. «Открытие Мечникова, — по мнению Дж. и Г. Гиршей, — было первым аргументированным сообщением об иммунном механизме, именно поэтому оно заслужило особое место в анналах медицинской науки» [3, с. 9].

Свои выводы по мессинскому эксперименту Мечников изложил в своей первой статье, посвященной защитному характеру подвижных мезодермальных клеток. Он выделил три основных свойства, отличающие эти клетки от других клеток организма: мобилизацию к месту внедрения в организм инородного тела, захват и внутриклеточное переваривание, что дало ему основание назвать их «пожирающими» [7], а позже (весной 1883 г.) — «фагоцитами» (от греч. *phágos* — «пожиратель», *kytos* — «вместилище, клетка»).

Вернувшись в Россию, Мечников в течение лета 1883 г. исследовал явления фагоцитоза у низших животных и открыл его роль в метаморфозе земноводных.

Как известно, в августе 1883 г. Мечников сообщил об открытии фагоцитоза как иммунной реакции на VIII съезде русских врачей и естествоиспытателей, проходившем в Одессе [8]. По существу, это было первое программное изложение основ иммунитета. Парадокс заключался в том, что «натуралист, не получивший достаточной медицинской подготовки» как называл себя сам Мечников, поставил проблемы перед медициной и патологией и предложил научно обоснованную концепцию иммунитета, целиком базируясь на выводах, сделанных на основе био-

логического, а зачастую и зоологического эксперимента. Докладом «О целебных силах организма» Мечников в буквальном смысле открыл для медицины и естествознания новую область науки — иммунологию и дал описание принципиально новой физиологической системы — системы иммунитета. Для ее названия он использовал понятие «целебная сила организма», известное в медицине со времен Гиппократов. Мечников заявил о междисциплинарном характере учения о целебных силах, подчеркнув, что оно происходит «не из области отдельных специальностей, а из отделов знания, где соприкасается несколько отраслей его» [8, с. 22]. К иммунной системе он отнес огромную массу мигрирующих по всему организму бесцветных амебовидных клеток крови и соединительной ткани: «...Они выдвигают отростки наподобие амеб и, так же как и последние, способны есть и переваривать твердую пищу» [8, с. 28]. И хотя многие идеи Мечников высказал на съезде «в виде предположений, в виде дедуктивного вывода», надеясь со временем дать полное объяснение наблюдаемым явлениям, эвристической ценностью его идей была несомненной. Это касалось и переосмысления функций некоторых органов, которые он причислил к иммунным («целебным»), например селезенку, костный мозг, печень, лимфатические железы.

Научно-исследовательская программа по изучению фагоцитоза как основного механизма иммунитета, представленная Мечниковым в докладе и статьях 1883—1884 гг., носила исключительно индивидуальный характер. В изучении иммунной системы Мечников использовал преимущественно сравнительно-эволюционный метод, что позволило ему быстро описать фагоцитарные реакции на разных ступенях эволюции растительного и животного мира, а затем перейти к теоретическому обоснованию роли фагоцитоза в патологии человека и старческой атрофии. Мечников доказывает, что неспецифические реакции иммунитета могут быть причиной своеобразной патологии — воспаления, имеющего защитный характер. Уже в 1883 г. Мечников делает важнейший для медицины методологический вывод: «Изучение низших животных... должно быть внесено... в научную медицину. Патология человека и других позвоночных имеет дело большей частью с весьма сложной суммой явлений, оценка которых представляет нередко непреодолимые затруднения; перенесение патологических вопросов на почву науки о беспозвоночных может поэтому значительно упростить их решение» [9, с. 22].

После первых исключительно благоприятных отзывов на мечниковскую концепцию фагоцитоза со стороны Р. Вирхова, Н. Клейненберга, Г. Клауса, А. О. Ковалевского вскоре последовала резкая ее критика со стороны ведущих немецких патологов, инфекционистов, гигиенистов, а затем и бактериологов. Это обстоятельство уже в 1884 г. заставило Мечникова не только профессионально переориентироваться и заняться самообразованием, с тем чтобы найти «общий язык» с представителями научной медицины, но и резко изменить экспериментальную модель изучения иммунитета, заменив биологическую и зоологическую модели патологических состояний у низших животных на модель инфекционной патологии у высших животных и человека.

С позиций современной иммунологии инфекционный процесс индуцирует развитие наиболее мощных форм иммунитета [10], так что концентрацию внимания на инфекционных болезнях как объекте изучения иммунитета в науке конца XIX в. следует считать исторически оправданной. Не будь этого «пробного камня», возможно, идея клеточного иммунитета Мечникова претерпела иную эволюцию: исключив иммунитет к инфекционным болезням, он как биолог смог бы сконцентрировать все внимание на неинфекционных формах иммунитета, к чему он, собственно, позже и пришел, только с большим опозданием.

Большинство противников фагоцитарной концепции выступали за случайный характер вмешательства фагоцитов; патологи возражали

против приложения сравнительно-эволюционного метода к патологическим явлениям; из нападок методологического характера Мечникову пришлось столкнуться с обвинениями в телеологизме и витализме, вызванных первыми неточными и нечеткими формулировками им фагоцитоза. В эти годы (1884—1885) Мечников вряд ли мог подозревать, что на опровержение аргументов оппонентов уйдет более 20 лет его жизни. По этому поводу известный немецкий зоолог Н. Клейненберг писал Мечникову в письме от 8 апреля 1885 г.: «Вас не должно расстраивать, что ваши работы по фагоцитозу не сразу пробивают себе дорогу. Меня это совершенно не удивляет... Это так часто случается в области науки и может быть стерто единственным фактором — временем. Ваши воззрения требуют времени, чтобы их значение было оценено, но вы должны быть спокойны — время вас не обманет...» [11, с. 138].

В России, за исключением В. К. Высоковича и В. В. Воронина, Мечников получил большую поддержку со стороны патологов (В. В. Подвысоцкого, Г. Н. Минха и др.). Положительно фагоцитарную концепцию оценили и русские биологи. Так, в отзыве при избрании Мечникова в члены-корреспонденты Российской Академии наук в 1883 г., данном академиками Ф. В. Овсянниковым, Л. И. Шренком, А. А. Штраухом, М. А. Максимовичем и А. С. Фаминцыным, было сказано, что своеобразный и новый взгляд Мечникова на воспалительные процессы, «а также воззрение на роль фагоцитов при разрушительных эпидемических болезнях» следует рассматривать «как новую эру в деле исследования патологических процессов» [12, с. 518].

В начале 1885 г. Мечников сделал попытку организации частной научно-исследовательской лаборатории в своей квартире. «Таким образом шло дело около двух лет,— вспоминал он,— но так как занятия бактериологией требовали больших средств, то мною вместе с двумя моими бывшими учениками было задумано устроить в Одессе бактериологическую лабораторию» [13, с. 84].

Бактериологическая станция в Одессе, субсидированная Одесским городским управлением и Херсонским земством, была открыта в мае 1886 г. Благодаря инициативе Мечникова как директора полномочия станции, в задачу которой входила разработка методов вакцинопрофилактики бешенства и сибирской язвы, были значительно расширены за счет включения исследовательской работы по иммунитету и бактериологии. Вспоминая об Одесской станции, Д. К. Заболотный писал: «Дух ее сотрудников, высоконучный авторитет основателя сразу привлекли к ней ряд лиц, принимавших активное участие в общественной работе... Станция была тогда единственным живым центром, где бился пульс истинной исследовательской научной мысли, и среди нас, студенческой молодежи, было много желающих туда попасть работать» [14, с. 20].

В Одессе Мечниковым была создана первая в России научная школа медицинской микробиологии. По его инициативе при станции в 1887 г. были организованы и регулярно проводились курсы по медицинской микробиологии, а также «холерные курсы» для земских и городских врачей. При этом параллельно с работой на станции Мечников продолжает свои исследования по фагоцитозу. Его работа носит, как правило, индивидуальный характер, хотя иногда он привлекает к выполнению эксперимента своих помощников по станции — Н. Ф. Гамалею и Я. Ю. Бардаха.

В эти годы (1886—1887) основной аудиторией Мечникова становится Общество одесских врачей, где он регулярно выступает с докладами: «Сравнительно-патологическое исследование о воспалении в связи с вопросом о внутриклеточном пищеварении» (1883 г.); «Об отношении фагоцитов к бактериям сибирской язвы» (1884 г.); «Об отношении стрептококков к фагоцитам», «О судьбе микроорганизмов в крови» (1886 г.);

«К учению о малярии», «О роли фагоцитов при реккуренте» (1887 г.) [15, 16].

В известной степени под влиянием фагоцитарной концепции Мечникова его ближайший друг, выдающийся зоолог и основатель сравнительной эмбриологии А. О. Ковалевский, отходит от эмбриологических исследований и переходит в область сравнительной физиологии. А. О. Ковалевскому принадлежит открытие у беспозвоночных особых выделительных «фагоцитарных органов» [17]. Эти работы составили целую главу в теории эволюции иммунной системы.

В 1887 г. Мечников принял участие в VI Международном конгрессе по гигиене и демографии, проходившем в Вене, где лицом к лицу встретился с противниками фагоцитарной теории (Р. Эммерихом, П. Баумгартеном, К. Вейгертом и др.). И хотя доклад был посвящен обзору прикладных иммунологических и бактериологических работ Одесской станции, в его контексте Мечников смог обсудить и свои последние результаты по фагоцитозу. В прениях по докладу Ру Мечников высказал принципиально важную идею различия механизмов противомикробного и антитоксического иммунитета [18].

Обосновывая фагоцитарную концепцию, Мечников настаивал на «большом разнообразии комбинаций» выздоровления и иммунитета: «То фагоциты действуют одни, то они объединяются с другими факторами, облегчающими их действие. Но во всех случаях мы видим, что эти клетки выступают в борьбе с паразитами. Если фагоциты бездействуют, это признак или совершенной безвредности микроба, или, наоборот, его необычайной вирулентности» [18, с. 71]. В несовершенстве механизмов иммунной защиты Мечников увидел еще одно доказательство эволюции органического мира: «Болезни и резистентность организма против них дают нам пример еще неполного равновесия. Мы присутствуем, так сказать, при акте борьбы и перед нашими глазами видим явления естественного отбора» [18, с. 72].

К середине 1887 г., по образному выражению Мечникова, «препятствия, исходящие и сверху и сбоку», поставили перед ним проблему отъезда из России и поиска места работы за рубежом. По дороге из Вены в Россию Мечников с женой посещают бактериологические лаборатории Ф. Хюппе в Висбадене, Г. Эммериха в Мюнхене, а также лаборатории в Страсбурге, Франкфурте, Бреславле. «...Но,— писал Мечников,— тотчас же убедился в том, что условия там для меня совершенно неподходящие» [13, с. 85]. В Париже Мечниковы встретились с Пастером и сотрудниками его лаборатории, «хотя вовсе не думали найти там приют и не подозревали даже, что это возможно» [19, с. 101]. Пастер отнесся сочувственно к просьбе Мечникова о вакансии в новом Пастеровском институте в Париже, и 15 октября 1888 г. Мечниковы уезжают из России во Францию. Несомненную роль в этом событии сыграло то обстоятельство, что Пастер с большой симпатией отнесся к фагоцитарной теории. «Проученный одесским опытом и зная, как трудна борьба с противодействиями, возникающими без всякой разумной причины со всех сторон» [13, с. 85], Мечников искал научное сообщество, способное поддержать и разделить его убеждения.

Традиции пастеровской школы не могли не оказать своего влияния на дальнейшее творчество Мечникова. В своем институте Пастер сосредоточил лучшие силы французской науки в области бактериологии, биохимии, иммунологии и др. При этом он не ограничивал искусственно состав института национальными рамками: Пастеровский институт в те годы являл собой пример крупного научного международного центра. Исследователь из любой страны мира имел возможность включиться в экспериментальную работу по любой из тем, входящих в круг интересов отделов и лабораторий института. На должности руководителей двух (из шести) отделов института Пастер пригласил русских ученых:

Н. Ф. Гамалею и И. И. Мечникова (впоследствии кандидатура Гамалея была отставлена). Мечникову было поручено заведование Отделом морфологии низших организмов и сравнительной микробиологии. Позже на работу в качестве штатных сотрудников института были приглашены: А. М. Безредка, Е. М. Вольман, В. А. Хавкин, С. Н. Виноградский, М. В. Вейнберг, С. И. Метальников и др.

Отличительной чертой исследовательской работы Пастера была коллективность. «Нигде не декретированная», она «была традицией пастеровской школы, была той руководящей идеей в работе, которая до сих пор является неписанным законом в работе Пастеровского института», — вспоминал один из русских стажеров института — Г. Вайндрах [20, с. 2]. И хотя ко времени открытия института в 1888 г. Пастер был уже сломен недугом и неспособен к самостоятельной экспериментальной работе, для института вплоть «до самой смерти (1895 г.) он оставался его духовным руководителем, а после его смерти в Институте остался живым его научный дух — *«l'esprit pastorien»*, поддерживаемый ближайшими учениками и последователями» [21, стб. 1474].

Мечников один из первых продемонстрировал пример бескорыстия, отказавшись от жалованья в первые, самые трудные для Пастеровского института годы. «Средства института были крайне незначительны, — писала О. Н. Мечникова, — одна любовь к науке привлекала в него и связывала его членов» [19, с. 114]. По описаниям Эмиля Ру, Мечников начал свою работу в институте в очень скромных условиях. «Тогда... Вам хотелось иметь только две небольшие комнатки. Вы поместились в нижнем этаже, в конце левого коридора, и Ваша супруга была Вашим препаратором» [22, с. 903].

Однако ситуация научного одиночества быстро исчерпала себя. Нахлынувшие открытия в области бактериальных токсинов и антитоксического иммунитета (1888—1890 гг.) потребовали от Мечникова изыскания новых путей доказательств правоты фагоцитарной концепции. То, что гуморальная теория иммунитета в эти годы приобрела подавляющее число сторонников, имело под собой объективные причины. Фагоцитарная теория Мечникова хорошо объясняла природную невосприимчивость организма, т. е. естественный иммунитет; однако то, что касалось интерпретации механизмов образования приобретенного иммунитета, а также явлений иммунологической специфичности и иммунологической памяти, фагоцитоз из-за его менее выраженного характера во многом уступал в глазах иммунологов феноменологически ярким в своих проявлениях гуморальным реакциям, обладающим к тому же поразительной специфичностью. Многие вопросы клеточного иммунитета не могли быть решены из-за низкого методического уровня исследования клетки. Эти задачи (как, например, выяснение иммунной компетенции лимфоцитов) оказались под силу только иммунологии 50-х годов XX в. Таким образом, идея клеточного иммунитета опережала свое время (ни методически, ни концептуально наука еще не была готова к ее восприятию и разработке), и в этом заключался определенный драматизм сложившейся ситуации.

Итак, новые открытия потребовали включения в программу исследования фагоцитоза большого числа новых экспериментальных моделей инфекционной патологии, тех моделей, на которых были сделаны открытия в области гуморального иммунитета. 8 июля 1891 г. Мечников писал жене: «Я очень тороплюсь сделать как можно больше опытов, и теперь у меня и у нас с Ру идет четыре ряда опытов: крысы, *vibrio M. [etchnikovii]*, сибирская язва, пневмония» [23, с. 123]. Несомненно, такие значительные масштабы исследований требовали много сил, а также помощи со стороны большого коллектива единомышленников.

Помимо сотрудников института — Э. Ру, Ф. Мениля, А. Борреля, Дж. Мальфитано, А. Кальметта, А. М. Безредки, В. А. Хавкина, Е. Вольмана и др., Мечников стал активно привлекать к экспериментальной работе в своем отделе учеников курсов и стажеров института. У него работали исследователи из Италии (А. Салимбени, Дж. Санарелли, Пьераллини и др.), Франции (Ж. Магру, Ж. Массар и др.), Румынии (И. Кантакузено, К. Левадити и др.), Бельгии (Ж. Борде, О. Жангу), а также исследователи из Японии, США, Шотландии, Польши, Венгрии, Болгарии.

В числе известных русских ученых, прошедших иммунологическую и микробиологическую школу Мечникова в Пастеровском институте, были В. А. Барыкин, К. Е. Вагнер, А. А. Владимиров, Г. Н. Габричевский, Д. К. Заболотный, В. И. Исаев, Н. Н. Клодницкий, С. И. Метальников, В. И. Недригайлов, И. Г. Савченко, И. И. Судакевич, Л. А. Тарасевич, Н. Я. и Ф. Я. Чистовичи и мн. др. В общей сложности из отдела Мечникова вышло около 70 работ русских и 80 работ иностранных ученых [24]. Большая часть этих работ касалась разработки проблемы фагоцитоза и гуморальных реакций иммунитета, а также общих и частных проблем микробиологии, экспериментальной патологии, гнотобиологии, геронтологии и др. Сотрудничество в рамках единой научно-исследовательской программы обеспечивало быстрый прогресс в этих смежных областях знания.

В Пастеровском институте Мечников вел большую преподавательскую и просветительскую работу. В 1889 г. при институте были открыты Эмилем Ру платные курсы по бактериологии и иммунологии. В отличие от института Коха, где на курсах чрезмерное внимание уделялось бактериологической технике и морфологии микробов в ущерб биохимии и иммунологии, курсы института Пастера уделяли большое внимание биохимии и иммунологии, а также экспериментальной исследовательской работе учащихся. По данным Г. Вайндраха, всего через международные курсы Эмиля Ру прошло около 3000 человек [20, с. 5]. Мечников читал курс морфологии бактерий и учение об иммунитете на протяжении более чем 20 лет. В его архиве сохранились черновики лекций, из которых ясно видно, как от года к году он расширял лекционный курс, наполняя его новыми научными сведениями [25]. Кроме того, в Париже Мечников читал лекции в Русской высшей школе общественных наук (основана в 1901 г.).

Ответом на критику фагоцитарной теории явилось издание «Лекций о сравнительной патологии воспаления» — систематизированного курса лекций, прочитанных Мечниковым в Пастеровском институте (в апреле и мае 1891 г.), в числе слушателей которых был Пастер. Цель лекций, как сформулировал ее Мечников, было доказательство связи «между патологией и зоологией или, правильнее, биологией вообще» [26, с. 101].

«Отчеты научных работ Лаборатории И. И. Мечникова в Институте Пастера», хранящиеся в Архиве АН СССР, дают полное представление о содержании научно-исследовательской программы школы Мечникова за период от 1900 до 1912 г. [27]. Она включала разработку проблемы иммунитета во всем его объеме, а не в виде изолированных иммунных реакций (как это делали представители гуморального направления). Программой Мечникова предусматривалось исследование морфологии, физиологии, биохимии иммунокомпетентных клеток макро- и микрофагов, в том числе и химиотаксиса; изучение взаимодействия гуморальных и клеточных факторов иммунитета, исследование места локализации синтеза антител; филогенез и онтогенез иммунных реакций; целостное изучение иммунной системы в аспекте ее взаимодействия со многими другими физиологическими и биохимическими реакциями и системами организма, в том числе кровеносной, пищеварительной, нервной, эндо-

кринной и др.; изучение инфекционной и неинфекционной иммунной патологии, в том числе рака, старческой атрофии, воспаления и др.

Особенностью школы Мечникова было то, что она не была коллективом ученых, объединенных вокруг одного конкретного метода исследований. Мечников полагал, что «любые специальные методы должны логически вытекать из содержания и особенностей изучаемого явления» [28, с. 498]. Каждый его сотрудник предлагал собственное методическое решение, исходя из своего предшествующего опыта. Генератором программы по клеточному иммунитету был сам Мечников. Благодаря приезжающим в Пастеровский институт исследователям из разных стран мира в коллектив Мечникова постоянно вливались новые силы. После завершения работы над конкретным фрагментом программы многие из них продолжали работу по программе уже как единомышленники Мечникова.

В Западной Европе в начале XX в. возникло несколько иммунологических центров (Бельгия, Румыния, Англия, Болгария), возглавляемых учениками Мечникова (Жюлем Борде, Иону Кантакузено, М. А. Рюффером и др.). Для русской науки исследование фагоцитоза оказалось в некотором роде программным. Разные аспекты этого направления разрабатывались во многих научно-исследовательских центрах дореволюционной, а затем и Советской России — в Москве (Г. Н. Габричевским, Л. А. Тарасевичем и др.), Петербурге (Н. Я. Чистовичем, Д. К. Заболотным, С. И. Метальниковым и др.), Киеве (И. Г. Савченко, Д. К. Заболотным и др.), Казани (И. Г. Савченко, В. А. Барыкиным), Харькове (В. И. Недригайловым и др.), Одессе (Я. Ю. Бардахом), Кронштадте (В. И. Исаевым, Е. С. Лондоном, В. М. Аристовским).

О. Н. Мечникова вспоминала: «Илья Ильич постоянно размышлял о различных улучшениях, которые желательно было бы постепенно вводить... Он считал необходимым привлекать все активные научные силы, без различия национальностей; учреждать многочисленные стипендии для молодых ученых; вообще всеми способами содействовать научному духу и деятельности. Ввиду быстро развивающейся области бактериологии и тесного соприкосновения ее с другими науками, как, например, с химией и физикой, он считал желательным организацию коллективных работ, в которых принимали бы участие специалисты по различным отраслям, всесторонне преследуя разработку одного общего вопроса... Он считал полезными такие работы вообще, особенно в применении к изучению туберкулеза и рака, задач трудных, сложных, продолжительных, требующих коллективных усилий и организации, устраняющей ненужные повторения индивидуальных исканий» [19, с. 114—115].

До известной степени эти требования были реализованы в Пастеровском институте. Благодаря Мечникову и его ученикам уже к началу XX в. была основательно разработана новая физиологическая система — иммунная, что способствовало выделению иммунологического направления из микробиологии и патологии в самостоятельную область знания.

Многолетняя оппозиция теории клеточного иммунитета со стороны немецких школ гуморального направления в лице П. Баумгартена (Кенигсберг), Э. Циглера (Фрейбург), К. Вейгерта (Бреславль), Р. Коха и К. Френкеля (Берлин) и др. требовали от самого Мечникова и его учеников и последователей огромной и непрерывной творческой изобретательности, критического отношения к собственным результатам. В истории науки есть немного научных концепций, которые так успешно использовали бы для своего утверждения факты, направленные на их опровержение. Сам Мечников, оценивая роль критических замечаний в развитии его концепции, писал, что они имели большое значение и «привели к высшей степени важным открытиям» [29].

Диалог сторонников клеточной и гуморальной концепций, по словам А. Е. Гайсиновича, «протекал с „переменным успехом“ то для одной,

то для другой теории. Как показало будущее развитие науки, сложность и противоречивость этой борьбы объяснялась тем, что как в фагоцитарной, так и гуморальной теориях были предвосхищены различные элементы правильного понимания явлений иммунитета. Лишь путем синтеза обеих теорий была установлена полная картина этих явлений. Этот синтез был достигнут после многих лет противоречивых исканий» [30, с. 20].

Субъективное восприятие Мечниковым концепции гуморального иммунитета со временем претерпело характерную эволюцию — от полного отрицания значимости антител в антибактериальном и антитоксическом иммунитете в первые годы иммунологической деятельности, далее — через рассмотрение гуморальных реакций как вспомогательных и не имеющих общего значения в иммунитете до полного признания их ценности, что находило свое выражение в синтетическом определении иммунитета как «общей системы явлений» [29, с. 9].

Оценивая вклад школы Мечникова в развитие иммунобиологии, необходимо отметить несколько фундаментальных открытий, вышедших из его отдела в Пастеровском институте. Эти открытия в равной мере касаются как клеточного, так и гуморального иммунитета.

В 1895 г. в отделе Мечникова молодым бельгийским ученым Жюлем Борде была расшифрована одна из важнейших гуморальных реакций иммунитета — бактериолиз. Борде описал ее двухфазный характер («фаза сенсibilизации» и «фаза лизиса») и показал, что вторая фаза нуждается в термолабильном веществе — комплементе (по терминологии Борде — «алексине»). Открытие комплемента сыграло большую роль не только в теоретической иммунологии, оно явилось большим стимулом для развития диагностических методов (так называемая «реакция связывания комплемента»). В 1898 г. Борде показал комплементозависимый характер другой иммунологической реакции — гемолиза [31].

В истории иммунологии хронологически гемолиз был первой иммунной реакцией, индуцированной введением в организм антигена неинфекционной природы. Носителем антигенных свойств в этой системе является эритроцит. До этого момента иммунология апеллировала к возбудителям инфекционных болезней и их токсинам, изучая их антигенные свойства. Начиная с гемолизинов, в 1899 г. в отделе Мечникова было положено начало большой серии работ по получению антител к веществам животного происхождения, например Ф. Я. Чистовичем — на введение сыворотки угря [32], Ж. Борде — на введение коровьего молока. Школой Мечникова были выделены и охарактеризованы сыворотки против семенных тел (С. И. Метальников и др.), против ткани почек (В. К. Линдеман и др.), против ткани печени (С. Делезен, Л. Дейтч) и др.

Антитела, вырабатываемые в ответ на введение клеток и тканей животного происхождения («цитотоксинов»), были названы Мечниковым «антицитотоксинами» [33]. В 1901 г. он писал, что «глава о цитотоксинах и антицитотоксинах представляет только первый шаг по пути исследования множества очень важных фактов. Пока можно только предвидеть интерес и место, которое займет этот вопрос в физиологии и медицине» [33, с. 299]. «Цитотоксины», или «клеточные яды», явились прообразом так называемых «тканевых антигенов».

В отделе Мечникова И. Кантакузеню и А. М. Безредкой было показано стимулирующее физиологическое действие малых доз цитотоксинов: гематотоксина и лейкотоксина. Это привело Мечникова и А. М. Безредку к идее использования стимулирующего эффекта цитотоксинов в терапевтических целях при проказе у человека [34].

Исследования школы Мечникова по цитотоксинам на многие годы предвосхитили данные иммунопатологии, иммуногенетики, аллергологии, геронтологии. Изучению специфичности действия цитотоксинов, праг-

матическому аспекту их использования в клинике уделили большое внимание русские исследователи А. А. Богомолец, Г. П. Сахаров, П. А. Герцен и др. Своеобразная «цепная реакция» в разработке учения о цитотоксинах привела в конце 40-х годов к открытию Л. А. Зильбером серологической специфичности раковой клетки, появлению представления о раковоспецифическом антигене, или онкогене [35]. В настоящее время в области иммунологии рака это направление исследований является самым многообещающим.

Учеником Мечникова и его сотрудником по Пастеровскому институту А. М. Безредкой была предложена и разработана идея десенсибилизации организма — предупреждение анафилактических реакций, вызванных введением в организм антитоксических или антибактериальных сывороток. Им же был предложен метод сенсibilизированных вакцин и сформулировано понятие о «местном иммунитете», в основу которого положено представление о разной иммунной реакции органов и тканей на антигенное воздействие [36].

Н. Я. Чистович, один из первых учеников Мечникова в Пастеровском институте, в работе 1889 г. показал центральную роль фагоцитов в уничтожении патогенных микроорганизмов в легочной ткани. Он выяснил происхождение «пылевых клеток» легких, доказав, что они являются ядерными фагоцитами гематогенного происхождения, а не слущенным эпителием альвеол, как полагали до него. Н. Я. Чистович экспериментально доказал, что «отсутствие лейкоцитоза в течение лихорадочного периода у пневмоников имеет тяжелое прогностическое значение» [37].

В отделе Мечникова учениками его школы — Ж. Борде, А. Салимбени, Л. Гарнье, И. Кантакузено, К. Левадити — была описана секреторная функция макрофага, его способность выделять в окружающую среду вещества, меняющие резистентность организма к опухоли, инфекции, травме и пр. Благодаря этому открытию макрофаг «приобрел» новое функциональное «лицо» клетки, обладающей высокой и многогранной биологической активностью. Это направление исследований особенно интенсивное развитие получило в современной иммунологии и патологии [38].

Современное состояние иммунобиологии дает основание считать, что она по-прежнему испытывает плодотворное влияние идей Мечникова и учеников его школы. Это особенно заметно при анализе когнитивной структуры науки: на концепции клеточного иммунитета базируются такие новые области науки, как клеточная иммунология, иммунология макрофага, трансплантология, аллергология, иммуоэмбриология, онкоиммунология, иммунология старения и др. «Иммунология, отмеченная печатью гения», по образному выражению А. М. Безредки, за 100 прошедших лет так и не смогла исчерпать всю глубину исследовательской программы своего создателя.

Литература

1. Школы в науке. М.: Наука, 1977.
2. Bulloch W. The history of bacteriology. N. Y.: Dover Publ., 1979.
3. Hirsch J. G., Hirsch B. I. Metchnikoff's life and scientific contributions in historical perspective.— Ret. endot. system., 1982, № 1.
4. Panum P. L. Das putride Gift, die Bacterien, die putride Infection oder Intoxication und die Septicämie.— Arch. path. Anat., 1874, 1x.
5. Koch R. Untersuchungen über die Aetiologie der Wundinfektionskrankheiten. Lpz, 1878.
6. Roser K. Beiträge zur Biologie medererster Organismen. Marburg, 1881.
7. Metchnikov E. Untersuchungen über die interzelluläre Verdauung bei Wirbellosen.— Thieren. Arbeiten a. d. zool. Inst. zu Wien., 1883, B. V. H. II, Taif. XIII.
8. Мечников И. И. О целебных силах организма. Докл. на VII съезде русских естествоиспытателей и врачей в Одессе в 1883 г.— В кн.: И. И. Мечников. Собр. соч. М.: Изд-во АМН СССР, 1950, т. VI.

9. Мечников И. И. Сравнительно-патологическое исследование о воспалении в связи с вопросом о внутриклеточном пищеварении.— В кн.: И. И. Мечников. Собр. соч. М.: Изд-во мед. лит-ры, 1954, т. V.
10. Зильбер Л. А. Основы иммунитета. М.: Медгиз, 1948.
11. Бляхер Л. Я. Научные связи А. О. Ковалевского и И. И. Мечникова с зарубежными зоологами и эмбриологами.— В кн.: Тр. Ин-та истории естествознан. и техники. М.: Изд-во АН СССР, 1959.
12. Зильбер Л. А. Иммунологические исследования И. И. Мечникова.— В кн.: И. И. Мечников. Собр. соч. М.: Изд-во АМН СССР, 1952, т. VII.
13. Мечников И. И. Страницы воспоминаний. М.: Изд-во АН СССР, 1946.
14. Заболотный Д. К. Основоположники Одесской бактериологической станции. Одесский гос. сан.-бакт. ин-т им. И. И. Мечникова. Отчет за 25 (юбилейный) год. Одесса. 1927.
15. Фикс А. И. И. Мечников и научная деятельность одесских врачей.— В кн.: Выдающийся русский ученый. Кишинев, 1971.
16. Протоколы Общества одесских врачей. Одесса, 1887, № 9.
17. Ковалевский А. О. О выделительных органах беспозвоночных животных.— Зап. Новороссийского Общества естествоиспытателей, 1889, т. 14, вып. 1.
18. Мечников И. И. Выступление в прениях по докладу Ру и др.— В кн.: И. И. Мечников. Собр. соч. М.: Изд-во АМН СССР, 1955, т. IX.
19. Мечникова О. Н. Жизнь Ильи Ильича Мечникова. М.— Л.: Госиздат, 1926.
20. Вайндрах Г. Эмиль Ру (1853—1933).— Журн. эпидемиол. и микробиол., 1934, № 1.
21. Тарасевич Л. А. 25-летний юбилей Парижского Пастеровского института.— Природа, 1913, № 12.
22. Письмо Э. Ру.— Природа, 1916, № 7—8.
23. Мечников И. И. Письма к О. Н. Мечниковой (1876—1899). М.: Наука, 1978.
24. Милениушкин Ю. И. И. И. Мечников и международное сотрудничество ученых.— Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии, 1970, № 5.
25. Рукописные и документальные материалы И. И. Мечникова. М.: Бюро научной информации, 1960.
26. Мечников И. И. Лекции о сравнительной патологии воспаления, читанные в апреле и мае 1891 г. в Пастеровском институте. Спб., 1892.
27. Архив в АН СССР. Ф. 584, оп. 3, № 6, ед. хр. 44.
28. Жуков-Вережников Н., Вязов О. Илья Ильич Мечников — основатель научной иммунологии.— В кн.: И. И. Мечников. Собр. соч. М.: Изд-во АМН СССР, 1953, т. VIII.
29. Мечников И. И. Невосприимчивость в инфекционных болезнях.— В кн.: И. И. Мечников. Собр. соч. М.: Изд-во АМН СССР, 1953, т. VIII.
30. Гайсинович А. Е. Хроника жизни и творчества И. И. Мечникова.— В кн.: И. И. Мечников. Письма к О. Н. Мечниковой (1876—1899). М.: Наука, 1978.
31. Bordet J. Le mecanisme de l'immunisation contre le serum danuilles.— Ann. de l'Inst. Paster, 1899, XIII.
32. Tchistovitch T. Etudes sur l'immunisation contre le serum danuilles.— Ann. de l'Inst. Paster, 1899, XIII.
33. Мечников И. И. Клеточные яды (цитотоксины).— В кн.: И. И. Мечников. Собр. соч. М.: Изд-во АМН СССР, 1952, т. V.
34. Metchnikoff E., Bezredka A. Recherches sur l'action de l'hémotoxine sur l'Homme.— Ann. de l'Inst. Pasteur, 1910, XIV.
35. Зильбер Л. А. и др. О специфическом антигене в клетках злокачественных опухолей.— Вестн. АМН СССР, 1948, № 3.
36. Bezredka A. M. Anaphylaxie et antianaphylaxie. P., 1916.
37. Тушинский М. Д., Чистович А. Н. Н. Я. Чистович (1860—1926). Л.: Мед. лит-ра, 1963.
38. Маянский Д. Н. Секреция макрофагов.— Успехи соврем. биологии, 1982, т. 93, вып. 1.

I. I. METCHNIKOV AND THE ORIGINS OF THE IMMUNOLOGY

T. I. ULYANKINA

The article deals with the analysis of the activity of the essential scientific schools and scientific groups which were involved in the problem related to immunity at the end of the XIX-th century. Special attention is paid to the history of the creation and establishment of the I. I. Metchnikov's international scientific school at the Institute of Paster in Paris. The paper describes the activity of I. I. Metchnikov which enabled not only to solve complicated problems related to the mechanisms of natural and artificial immunity to infection diseases, but elaborated some fundamental problems of non-infection immunology, the science which was created only in the sixties of the XX-th century.

В октябре 1951 г. была введена в эксплуатацию МЭСМ — малая электронная счетная машина, первая в нашей стране ЭВМ, разработанная, созданная и испытанная в Институте электротехники АН УССР (г. Киев) под руководством С. А. Лебедева. С тех пор отечественная вычислительная техника стремительно развивалась. Сегодня историк науки анализирует некоторые аспекты этого развития.

РАЗВИТИЕ ВЫЧИСЛИТЕЛЬНЫХ СИСТЕМ ВЫСОКОЙ ПРОИЗВОДИТЕЛЬНОСТИ

Е. Г. ФЕДОРОВСКИЙ

Сегодня в арсенале электронной вычислительной техники (ВТ) имеются вычислительные средства разного «калибра». Микро-ЭВМ и микропроцессоры способны управлять различными техническими устройствами, научными приборами. Мини-ЭВМ и малые машины успешно справляются с достаточно сложными расчетами, а также с управлением отдельными технологическими процессорами. Средние ЭВМ, составляющие наиболее распространенный класс машин, удовлетворяют нужду в вычислениях, обработке данных самого широкого круга пользователей. Этот ряд завершают большие и сверхбольшие вычислительные системы, составляющие одно из важнейших направлений ВТ. Без помощи больших ЭВМ в наше время невозможны фундаментальные исследования в физике, химии, биологии, астрономии. Нужны они и при автоматизации проектирования. С ними связывают надежды на оптимальное управление отраслями, регионами, наконец, экономикой страны в целом. Именно большие ЭВМ составят опорные пункты государственной сети вычислительных центров — одного из крупнейших в мире проектов, на осуществление которого нацеливают нас директивные документы XXIV, XXV и XXVI съездов партии.

Развитие больших ЭВМ постоянно отставало от запросов практики. В 1963 г. А. А. Дородницын, характеризуя быстродействие наиболее производительных машин того времени, писал: «... Уже сейчас и в области научных расчетов (многомерные задачи физики), и в области экономического планирования крупного масштаба выделяются такие задачи, для решения которых это быстродействие окажется недостаточным. Новые же области применения... потребуют, по-видимому, еще более мощных машин» [1, с. 86]. В 1970 г. он вынужден был повторить: «Несмотря на быстрый рост эффективности ЭВМ и совершенствование методов решения задач..., рост сложности этих задач значительно опережает рост вычислительной техники» [2, с. 110]. Подобное положение сохраняется и в настоящее время [3].

Повышение производительности вычислительных систем ведется сегодня сразу по нескольким направлениям. Во-первых, совершенствуются элементы, из которых «собирается» современная ЭВМ — большие и сверхбольшие интегральные схемы (БИС и СБИС). Во-вторых, появляются все новые и новые архитектурные и структурные решения. И наконец, постоянно улучшается математическое обеспечение — алгоритмы и программы, позволяющие максимально использовать возможности ЭВМ.