

# THE HISTORY OF BIOCHEMISTRY

УДК 577.27

doi: <https://doi.org/10.15407/ubj90.06.126>

## ВНЕСОК НОБЕЛІВСЬКИХ ЛАУРЕАТИВ ПОЧАТКУ ХХ ст. В РОЗВИТОК МОЛЕКУЛЯРНОЇ ІМУНОЛОГІЇ: Е. БЕРІНГ, І. І. МЕЧНИКОВ, П. ЕРЛІХ, Ш. РІШЕ, Ж. БОРДЕ, К. ЛАНДШТЕЙНЕР

В. М. ДАНИЛОВА, Р. П. ВІНОГРАДОВА, С. В. КОМІСАРЕНКО

Інститут біохімії ім. О. В. Палладіна НАН України, Київ;  
e-mail: valdan@biochem.kiev.ua

Досягнення вчених-імунологів часто визнавалися найвагомішими в галузі медицини і фізіології, оскільки імунна система є дуже важливою для організму, а вивчення принципів його функціонування має фундаментальне значення для профілактики (вакцинація), діагностики і терапії багатьох захворювань. В цій статті йдеться про тих вчених початку ХХ ст., які отримали найпрестижнішу наукову нагороду – Нобелівську премію в галузі медицини і фізіології – і які заклали підвалини імунології як науки. Так, у 1901 р. першу Нобелівську премію одержав Е. Берінг «за роботу із сироваткової терапії, головним чином за її використання для лікування дифтерії, що відкрило нові шляхи в медичній науці і дало в руки лікарів звитяжну зброю проти хвороби і смерті»; у 1908 р. І. Мечников і П. Ерліх одержали Нобелівську премію з медицини та фізіології за створення клітинно-гуморальної теорії імунітету; у 1913 р. – Ш. Ріше – «на знак визнання його робіт з анафілаксії»; у 1919 р. – Ж. Борде – «за відкриття, пов'язані з імунітетом (роль комплекменту, механізми преципітації, аглютинації...»); у 1930 р. – К. Ландштейнер – «за відкриття груп крові людини». Ці роботи дали поштовх для розвитку сучасної молекулярної імунології – науки про організацію і роботу імунної системи, яка є ефективним бар'єром у розпізнаванні і відокремленні в живому організмі «чужого» від «свого».

*Ключові слова:* Нобелівська премія, Е. Берінг, І. Мечников, П. Ерліх, Ш. Ріше, Ж. Борде, К. Ландштейнер, молекулярна імунологія.

Досягнення вчених-імунологів часто визнавалися найвагомішими в галузі медицини і фізіології, оскільки імунна система є дуже важливою для організму, а вивчення принципів його функціонування має фундаментальне значення для профілактики, діагностики і терапії багатьох захворювань. Причому існують захворювання імунної системи, зумовлені порушеннями в ній, та захворювання інших органів і тканин, які спричинені змінами в імунній системі. Практично немає захворювань, які б тим чи іншим чином, прямо або опосередковано не були б пов'язані з імунною системою [1].

З іншого боку, дослідження імунної системи та її компонентів є вкрай важливими для експериментальної біології різних рівнів (молекулярної, клітинної, органної тощо), тому що вже протягом багатьох років методологічні підходи імунології використовуються як унікальні моделі для вивчення структури протеїнів, організації генів, які кодують компоненти імунітету; внутрішньоклітинного та міжклітинного «сигналінгу», структури і ролі рецепторів на поверхні імунокомпетентних клітин тощо.

Саме тому молекулярна імунологія – один із найважливіших напрямів не тільки сучасної

біохімії, але й загальної біології та медицини. Вона є прямим «нащадком» традиційної науки бактеріології, родоначальником якої є геніальний французький вчений *Луї Пастер*. А початком історії імунології професіонали вважають 1796 рік, коли англійський лікар *Едвард Дженнер* здійснив успішну вакцинацію проти віспи. Відбулося це майже за 100 років до початку робіт *Луї Пастера*, який зробив справжній прорив в медицині, зокрема в імунології.

В 70-80-х роках XIX ст. Луї Пастер відкрив явище атенуації (ослаблення патогенності) збудників інфекційних захворювань і розробив загальний принцип створення специфічних засобів (*вакцин*) для їх профілактики. Вже в перших експериментах, проведених в 1878–1880 рр. на культурі курячої холери, Луї Пастер розробив принципи виготовлення вакцин, які в подальшому були застосовані щодо збудників сказу, краснухи, сибірської виразки тощо. Саме ці роботи і поклали початок *імунології* як науки. Впродовж першої половини XX ст. імунологія займалась, і досить успішно, переважно вирішенням прикладних завдань – розробленням методів діагностики та засобів профілактики і терапії інфекційних захворювань [2].

Але в той самий час в галузі імунології було зроблено і низку фундаментальних наукових відкриттів вченими, які отримали за них Нобелівські премії. Це, в першу чергу, *Е. Берінг*, *І. І. Мечников*, *П. Ерліх*, *Ш. Ріше*, *Ж. Борде* і *К. Ландштейнер*, на наукових досягненнях яких ми зупинимось в цій публікації.

### Еміль Берінг

У 1901 р. першою в світі Нобелівською премією в галузі фізіології і медицини було відзначено німецького бактеріолога і лікаря **Еміля Адольфа фон Берінга** з формулюванням: «*За роботу із сироваткової терапії, головним чином, за її використання для лікування дифтерії, що відкрило нові шляхи в медичній науці і дало в руки лікарів непереможну зброю проти хвороби і смерті*», про що ми побіжно згадували в нашій попередній статті [3].

**Берінг (Behring)** Еміль Адольф фон народився в багатодітній родині шкільного вчителя Августа Георга і Августини (Цех) Берінг в Гансдорфі (зараз територія Польщі). Вже в гімназії в нього виявився інтерес до медицини, але родина не мала грошей для отримання ним вищої медичної освіти і тому, за наполяганням батька, він



Еміль Адольф фон Берінг (Behring)  
(15.03.1854 р. – 31.03.1917 р.)

вступив на факультет теології Кенігсберзького університету.

І тут щасливий випадок змінив долю студента і майбутнього великого медика. Один із викладачів порадив Емілю вступити до Військово-медичного коледжу при Інституті Фрідріха Вільгельма в Берліні, який готував військових лікарів. Навчання було для студентів безкоштовним, але випускники мали «відпрацювати» державну стипендію в діючій армії впродовж десяти років. Після закінчення коледжу в 1880 р. Берінг отримав диплом лікаря, пройшов стажування у відомій Берлінській клініці Шаріте і був призначений на посаду асистента хірурга в кавалерійському полку в Позене (зараз – Познань, Польща).

На цій посаді, окрім практичної роботи, він знаходив час для дослідження проблем використання дезінфікуючих засобів в бойових умовах для лікування інфекційних захворювань. Військове керівництво, яке було зацікавлене у попередженні епідемій, і, враховуючи здібності Берінга, відрядило його в Бонн для вивчення експериментальних методів фармакології.

Після демобілізації в 1889 р. Е. Берінг працював в *Інституті гігієни* в Берліні, яким керував **Роберт Кох (Robert Koch)\***. В ньому також працював *Пауль Ерліх (Paul Ehrlich)*. Разом вони склали блискучу наукову команду і всі троє в подальшому отримали Нобелівські премії.

(\*Кілька слів про Роберта Коха, який всіляко підтримував імунологічні дослідження Еміля Берінга і Пауля Ерліха і, тим самим, відіграв важливу роль у

розвитку імунології на початку ХХ століття. **Роберт Кох** (11.12.1843 – 27.05.1910) – німецький мікробіолог, один із засновників сучасної бактеріології та епідеміології, який визначив збудників туберкульозу, холери та сибірки і проводив експерименти для підтвердження концепції інфекційного захворювання. У 1885–1891 рр. – професор Берлінського університету і директор Інституту гігієни, у 1891–1904 рр. – директор Інституту інфекційних хвороб у Берліні, який пізніше був названий його ім'ям. У 1905 році Кох одержав **Нобелівську премію** з фізіології і медицини «за його дослідження і відкриття стосовно туберкульозу» [4].

На той час Е. Берінг вже закінчив фармакологічний Інститут в Бонні, і свої дослідження сконцентрував на вивченні *правця і дифтерії*. Обидві хвороби закінчувались летально, хоча хворі були інфіковані відносно невеликою кількістю бактерій. Причиною летальності була властивість цих бактерій продукувати токсини, що було встановлено раніше *Фрідрихом Леффлером (Friedrich Loeffler)* і *П'єром Ру (Pierre Roux)*. Е. Берінг припустив: лікування дифтерії може бути успішним, якщо нейтралізувати токсини, які секретуються дифтерійними бактеріями.

У 1890 р. в Інституті гігієни Е. Берінг продемонстрував, що неімунізовані тварини можуть бути захищені від токсину дифтерійних бактерій ін'єкцією антитоксину із сироватки крові імунізованих тварин. Саме цього року Е. Берінг і його колеги *Шибасабуру Кітасато (Shibasaburo Kitasato)* і *Еріх Верніке (Erich Wernicke)* опублікували роботу, в якій показали, що сироватка крові від людей, які перехворіли дифтерією/правцем, або від тварин, яким вводили мікробні токсини, здатні інактивувати відповідний токсин. Для позначення тієї субстанції в рідинній частині крові, яка з'являється в організмі контактованих із дифтерійною бактерією, і здатна інактивувати токсин, вони назвали «антитоксином» (*тепер антитоксини називають антитілами, тобто фактично Е. Берінг відкрив існування антитіла*).

До початку ХХ ст. щодо дифтерії медицина була безсилою. І кожного року хвороба забирала тисячі дитячих життів. Е. Берінг і його колеги зустрілись з труднощами у виробництві дифтерійного антитоксину в тій кількості, яка була необхідною для медичної практики. На допомогу прийшов працівник того ж Інституту Пауль Ерліх (майбутній Нобелівський лауреат 1908 р.), який запропонував використовувати сироват-

ку коня для широкомасштабного виробництва дифтерійного антитоксину. Він також розробив і метод стандартизації зразків сироватки. У 1892 р. комерційна фірма почала фінансувати роботу Е. Берінга, і сироватку почали широко використовувати в медичній практиці. У зв'язку з цим Еміля Берінга стали називати «зцілителем дітей». Одночасно почали зростати його популярність і статки.

У 1894 р. Берінг залишив Інститут гігієни і переїхав спочатку до Галле, а в наступному році – до Марбурга. В Марбурзі він заснував свій *Інститут експериментальної терапії*, яким керував до кінця життя. При цьому інституті в 1914 р. було засновано компанію з виробництва сироваток проти правця і проти дифтерії.

Незважаючи на успішне застосування дифтерійного антитоксину для лікування дітей, існувала серйозна проблема з його використання. Справа в тому, що антитоксин спричинював пасивний імунітет (антитіла, які знаходились у сироватці, були утворені клітинами тварин, а не самого пацієнта). Тому антитоксин забезпечував імунітет тільки на незначний період і мав вводиться в організм якомога скоріше після інфікування дитини. Е. Берінг продовжував дослідження дифтерії майже впродовж десятиліть поки в 1913 р. не створив вакцину, що забезпечувала довготривалий активний імунітет проти цього захворювання.

За імунологічні дослідження з дифтерії і правця Е. Берінга та Ш. Кітасато в 1901 р. номінували на першу Нобелівську премію з фізіології і медицини. Але Е. Берінгу Нобелівську премію присудили, а Ш. Кітасато – ні, хоча статус премії дозволяв її розділити (в останнього наукових заслуг на той час також було багато). В нобелівській промові Е. Берінг офіційно визнав, що «*сироваткова терапія була заснована на теорії, яку запропонували Ф. Леффлер у Німеччині та П. Ру у Франції, згідно з якою бактерії Леффлера не самі по собі спричинюють дифтерію, а виробляють токсини, які здатні розвивати хворобу*». Він додав, що «*без цієї попередньої роботи Ф. Леффлера і П. Ру не було б сироваткової терапії дифтерії*» [5].

На час одержання Нобелівської премії Е. Берінг (1901 р) перейшов від досліджень правця і дифтерії до досліджень туберкульозу (сухоти), який був одним із розповсюджених смертельних захворювань. Як й інші бактеріологи, у



тому числі і Р. Кох, впродовж кількох років він намагався створити туберкульозний антитоксин, але потерпів невдачу. Однак Е. Берінг розробив рекомендації щодо зниження захворюваності туберкульозом великої рогатої худоби та дезінфекції молока, які залишаються актуальними і на сьогодні.

Отже, Е. Берінг зі своїми колегами Ш. Кітасато і Е. Верніке вперше показали, що сироватка крові імунізованих тварин має антитоксичні властивості. Це стало передумовою для розшифрування механізму набутого імунітету як прояву захисної дії антитоксинів, які утворюються протягом хвороби і які є антитілами. Він також відкрив феномен підсилення імунітету за введення роздрібнених доз токсину (*феномен Берінга*); розробив спосіб імунізації проти дифтерії ін'єкцією суміші токсину і антитоксину; одержав сироватки проти правця і проти дифтерії. Е. Берінг запропонував вакцинацію молоді великої рогатої худоби шляхом інтравенозного введення живих культур мікобактерій туберкульозу людського типу.

У другому десятиріччі ХХ ст. Еміль Берінг зміг перемогти ще одну страшну хворобу. Йшла Перша світова війна; в ті роки не присуджували Нобелівських премій, але створена Е. Берінгом вакцина проти *правця* врятувала життя багатьох німецьких солдат, за що уряд Німеччини нагородив його Залізним хрестом – виняткова нагорода для людини, яка не брала участі в бойових діях.

Сам Берінг вважав, що його участь у створенні вакцин проти дифтерії і правця є вершиною його творчої діяльності, адже це дозволило значною мірою врятувати людство від страшних епідемічних захворювань. Можна стверджувати, що *Еміль Адольф фон Берінг цілком відповідав заповіту Нобеля: його роботи дійсно принесли величезну користь людству.*

Аналізуючи життєвий і творчий шлях Еміля Берінга, можна стверджувати, що його найважливіші дослідження були пов'язані з епохальними роботами Луї Пастера, Роберта Коха, Пауля Ерліха та інших учених, що спрямували подальший розвиток імунології і виникнення сучасних знань.

Е. Берінг був кавалером французького ордена Почесного легіону і членом таємної ради Прусії, отримав титул дворянина, а також був членом багатьох академій європейських країн, нагороджений орденами і медалями Німеччини, Румунії і Туреччини [6-9].

Помер Еміль Берінг 31 березня 1917 р. від пневмонії в Марбурзі.

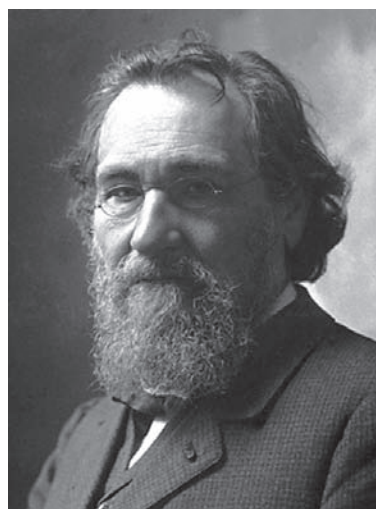
Нині його ім'я носить найбільша компанія в Марбурзі, яка займається виключно клінічною діагностикою, – *Dade Behring*, а також компанія CSL Behring. В університеті Марбурга засновано премію імені Еміля Берінга. У 1979 р. на його честь названо кратер на Луні.

Наша увага до роботи в галузі бактеріології та імунології Нобелівського лауреата Еміля Адольфа фон Берінга обумовлена не тільки тим, що проблема, яку він вирішував, до цього часу залишається актуальною, але й тим, що вона послугувала поштовхом для подальшого розвитку наукових досліджень дифтерійного токсину вже на новому рівні. Зокрема, в нашому інституті проводяться дослідження зі з'ясування молекулярних механізмів функціонування цього токсину та його рецептора *HB-EGF*, а також розробка нових імунобіотехнологічних продуктів.

### Ілля Ілліч Мечников

У 1908 р. Нобелівську премію в галузі фізіології і медицини отримали наш видатний співвітчизник *Ілля Ілліч Мечников* та німецький бактеріолог *Пауль Ерліх* із формулюванням: «*На знак визнання праць про імунітет*».

Історію життя і наукову спадщину І. І. Мечникова детально описано в роботі Ю. В. Єзепчука і Д. В. Колиби, опублікованій в *Ukrainian Biochemical Journal* [10], тому в цій статті ми зупинимося тільки на основних етапах наукової творчості І. І. Мечникова.



*Ілля Ілліч Мечников  
(15.05.1845 р. – 15.07.1916 р.)*

Ембріолог, бактеріолог та імунолог **Ілля Ілліч Мечников** народився в селі Іванівка, що неподалік від Харкова. У Харкові в дев'ятнадцять років він за два роки закінчив університетський чотирирічний курс природничого відділення фізико-математичного факультету. Прочитавши книгу Ч. Дарвіна «*Происхождение видов путем естественного отбора...*», І. І. Мечников став прихильником дарвінівської теорії еволюції. Він зрозумів, що згідно з теорією Дарвіна, у більш високоорганізованих тварин мають бути в будові риси, подібні до тих, що є в низькоорганізованих, від яких вони походять. І. І. Мечников захопився ембріологією і в наступні три роки займався дослідженням ембріології безхребетних тварин у різних частинах Європи: спочатку на острові Гельголанд у Північному морі, який належить Німеччині, потім в лабораторії Рудольфа Лейкарта в Гіссене (Німеччина) і, нарешті, в Неаполі (Італія).

У 1867 р. І. І. Мечников отримав докторську ступінь в Санкт-Петербурзькому університеті, де в подальшому викладав зоологію і порівняльну анатомію протягом шести років. Пізніше його було обрано доцентом Новоросійського університету в м. Одеса – ідеальне місце для дослідження морських організмів Чорного моря.

У 1881 р. І. І. Мечников подав у відставку і переїхав до Мессіни (Італія). «*В Мессіні, пізніше напише він, відбувся переворот у моєму науковому житті. До того – зоолог, я відразу зробився патологом*». Відкриття, що змінило хід його наукового життя, було пов'язано зі спостереженнями за прозорими личинками морської зірки. Він помітив, що рухливі клітини в личинках оточують і поглинають чужорідні тіла подібно тому, як це відбувається у разі запальної реакції в людей. Якщо чужорідне тіло мале, то рухливі клітини, які він назвав «фагоцитами» (від грецького *phagein* – їсти), могли повністю поглинути це чужорідне тіло. Спираючись на знання про те, що *лейкоцити людини і фагоцити морських зірок ембріонально гомологічні* (вони походять із мезодерми), І. І. Мечников зробив висновок, що лейкоцити, подібно до фагоцитів, виконують захисну або санітарну функцію. «*Згідно з цією гіпотезою (писав пізніше І. І. Мечников) хвороба має розглядатися як боротьба між патогенними агентами – мікробами, які потрапляють ззовні, і фагоцитами самого організму. Вилікування буде означати перемогу фагоцитів, а*

*реакція запалення буде ознакою їх дії, достатньої для запобігання атаки мікробів*».

У 1886 р. І. І. Мечников повернувся до Одеси, де організував і очолив першу в Росії *Одеську бактеріологічну станцію*, продовжував досліджувати дію фагоцитів у собак, кролів і мавп на мікроби, які спричинюють *бешихове (рожисте) запалення і зворотний тиф*.

Від 1887 р. І. І. Мечников, на пропозицію Луї Пастера, очолив нову лабораторію в Пастерівському інституті (Париж), де він працював протягом наступних 28 років, продовжуючи дослідження фагоцитів. Виконані в Парижі роботи І. І. Мечникова – це вагомий внесок у фундаментальні відкриття стосовно природи імунної реакції. Найбільший внесок І. І. Мечникова в науку мав методологічний характер: мета вченого полягала в тому, щоб вивчити «*імунітет за інфекційних захворювань... з позицій клітинної фізіології*». Саме за ці роботи він разом з Паулем Ерліхом був удостоєний Нобелівської премії у 1908 році.

У вітальній промові **К. Мернер** із Каролінського інституту зазначив, що «*після відкриттів Едварда Дженнера, Луї Пастера і Роберта Коха залишилось нез'ясованим основне питання імунології: яким чином організму вдається перемогти хвороботворні мікроби, які, атакуючи його, змогли зачепитись і почали розвиватися? Відповідаючи на це запитання І. І. Мечников поклав початок сучасним дослідженням з імунології і глибоко вплинув на весь хід її розвитку*» [11, 12].

Наукові досягнення І. І. Мечникова було визнано ще за життя не тільки Нобелівською премією: він був кавалером вищого ордена Франції – ордена Почесного легіону, нагороджений орденами Росії, Японії, Італії, Сербії та інших країн, удостоєний звання почесного доктора Кембріджського університету, обраний іноземним членом Лондонського королівського товариства, членом Паризької медичної академії, членом Шведського медичного товариства, почесним членом Петербурзької, Віденської, Паризької, Бельгійської й інших академій наук. Серед численних нагород і відзнак Іллі Ілліча є і медаль Коплі Лондонського королівського товариства.

В останні роки свого життя І. І. Мечников захопився проблемами старіння і смерті. В 1903 р. він опублікував книгу «*Етюди про природу людини*», в якій обґрунтував необхідність

вживання великої кількості кисломолочних продуктів, заквашених болгарською паличкою (молочнокислою бактерією).

І. І. Мечников помер у Парижі 15 липня 1916 р. на 72 році життя після кількох інфарктів міокарда.

За час понад століття після смерті Іллі Ілліча Мечникова наука підтвердила справедливність багатьох його поглядів і суджень не тільки в галузі імунології, але й в бактеріології, зоології та порівняльній ембріології. Сьогодні його справедливо називають батьком клітинного імунітету та передвісником теорії природного імунітету. Його роботи, присвячені дослідженню молочнокислих бактерій, стали основою цілої індустрії пробіотиків, а вчення про можливість продовження життя людини є актуальним і в наш час.

### Пауль Ерліх

Другим нобеліантом за 1908 р. в галузі фізіології та медицини був видатний німецький бактеріолог, мікробіолог, фармаколог й імунолог **Пауль Ерліх (Ehlich)**. Він народився в м. Штрелен, Сілезія (зараз – Стшелін, Польща) в родині багатого трактирника Ісмара Ерліха і Рози Ерліх (Вейгерт). Великий вплив на Пауля в ранньому дитинстві мав дід з боку батька, який читав лекції з фізики та ботаніки в навчальних закладах. Але вирішальну роль у виборі кар'єри (професії) відіграв його двоюрідний брат Карл Вейгерт, який був бактеріологом і який одним із перших використав відкриті в 1853 р. *анілінові барвники*



Ерліх (Ehlich) Пауль  
(14.03.1854 р. – 20.08.1915 р.)

для виготовлення мікропрепаратів у мікробіології. Ці речовини давали можливість вибірково забарвлювати різні мікробні клітини. Під керівництвом брата Пауль досліджував властивість барвників з'єднуватися з різними структурами тканин і клітин.

У 1872 р. П. Ерліх вступив до університету в м. Бреслау (зараз польське місто Вроцлав), через семестр перейшов до Страсбурзького університету, а за два роки знову повернувся до Бреслау, де виконав основну частину робіт, необхідних для отримання медичного диплома. Диплом йому було вручено в 1878 р. в Лейпцізькому університеті.

Цікаво, що Ерліх в своїх університетах був відомий як типовий «двієчник», такий самий, як у свій час Ньютон, Гельмгольц, Ейнштейн і багато інших «геніїв». Мабуть вони думали однаково: навіщо витратити час на те, що не є цікавим, якщо його можна витратити на привабливіші речі. Трупи й лікування ніяк не привабливали Ерліха, проте барвники...

У роки навчання П. Ерліх розробив нові барвники зі специфічною спорідненістю до різних клітин. Так, він створив метод, за допомогою якого можна було розрізняти окремі форми лейкоцитів. Це відкриття відіграло важливу роль у розвитку *гематології* (зокрема, за дослідження лейкозів) й *імунології*. Унікальне «бачення» тривимірної структури молекул, яке допомогло передбачити зв'язок барвника з відповідними тканинами, дозволило йому у 1879 році опублікувати результати своїх досліджень із забарвлювання кров'яних плівок. Тоді досліднику було лише 25 років!

П. Ерліх заклав основи гематології: відокремив популяції білих клітин (агранулоцити – клітини без гранул, і гранулоцити – клітини, які містять у своїй цитоплазмі специфічні гранули) не тільки одні від інших, але й всередині них; завдяки йому ми знаємо, що є *лімфоцити*, які не містять гранул (в подальшому стало відомо, що вони діляться на *V-*, *T-*, та *НК-клітини*), а гранулоцити, в свою чергу, поділяються на декілька типів, серед яких можна знайти *нейтрофіли*, *еозинофіли* та *базофіли*.

Після отримання медичного диплома П. Ерліх був призначений головним лікарем клініки Фрідріха фон Фреріхса Берлінської лікарні Шаріте, де продовжив гематологічні дослідження. В Берліні П. Ерліх удосконалював методи за-



барвлення бактерій і тканин тварин. Саме тут цей «фарбувальник-віртуоз» познайомився із вже добре відомим на той час **Робертом Кохом**, який у 1882 р. відкрив збудника туберкульозу, і запропонував йому покращений метод забарвлення його палички (який використовують і тепер), з чого почалася їх багаторічна дружба і тісне співробітництво.

Але трапилася біда: у 1888 році, під час чергового експерименту з небезпечним збудником, Пауль заразився бацилою, і, до того ж, заразив свою сім'ю (у 1883 р. П. Ерліх одружився з Хедвігою Пінкус, донькою фабриканта-текстильника). З дружиною і двома доньками він вимушений був їхати лікуватися до Єгипту, жаркий і сухий клімат якого якнайкраще сприяв позбавленню від збудника туберкульозу. Там вони прожили майже два роки.

Після повернення до Берліну у 1890 році П. Ерліх виявив, що за час відсутності він був звільнений з посади в клініці Шаріте. Проте, не втративши духу, він продовжив наукові пошуки в своїй лабораторії (яку, на щастя, не могли привласнити) до того часу, поки Р. Кох не запропонував йому допомогу і не забрав у свій *Інститут інфекційних захворювань*. Окрім того, Ерліх також став професором Берлінського університету.

«Інфекційне» минуле тут звело його з першовідкривачем антидифтерійної сироватки – *Емілем Берінгом*, який був удостоєний Нобелівської премії в 1901 році (про що йшлося у статті вище).

Справа в тому, що від початку в експериментах Берінга вакцинація проти дифтерії шляхом поступового наростання доз не давала надійних результатів. Ерліх порадив «підсилувати» вакцину, повторно вводячи дифтерійний токсин коням до тих пір, поки не отримували необхідну концентрацію антитоксину. Згодом він допоміг Берінгу налагодити її масове виробництво, коли у 1896 р. його було призначено директором *Державного інституту розробки і контролю сироваток* в Штегліці (неподалік від Берліну). В цьому Інституті П. Ерліх використав свої знання в галузі хімії для стандартизації токсинів, антитоксинів і сироваток. Розроблена ним *система міжнародних одиниць* цих речовин отримала широке визнання і залишається загальноприйнятою дотепер.

На той час вчений став замислюватися над теорією «бічних ланцюгів». «*Жива протоплазма*

*має відповідати гігантській молекулі, яка взаємодіє зі звичайними хімічними молекулами таким чином, як сонце з метеоритами. Ми можемо припустити, що в живій протоплазмі ядро зі спеціальною структурою відповідає за властиві клітині специфічні функції, і до цього ядра подібно до бічних ланцюгів приєднано атоми та їх комплекси»* – писав П. Ерліх.

Звідси пішли ідеї про специфічні рецептори в клітинах, які здатні зв'язуватися зі збудниками. Дослідник продовжував «копати глибше» і вже в 1897 р. запропонував першу теорію. Він вважав, що ці бічні ланцюги ззовні клітинних мембран (які пізніше почали називатися *рецепторами*), здатні зв'язуватися з тими чи іншими речовинами в середовищі. Деякі з них можуть зв'язуватися з токсинами, які мікроорганізми виділяють у середовище, і цей зв'язок формується за типом «ключ – замок» (це відкриття підтвердив Лайнус Полінг у 40-ві роки ХХ ст). Зв'язуючись із токсином, клітина починає перетворюватися і вільно виділяти в міжклітинне середовище «бічні ланцюги», де вони мають зустрітися з токсином і нейтралізувати його, захищаючи від «нашестья» інші клітини і весь організм у цілому. Ерліх навіть знайому назву дав цим ланцюгам – *Antikörper*, або *антитіла*. Його теорія дивно нагадувала відомий сьогодні *механізм гуморального імунітету*, який базується на антитілах, що виробляються В-клітинами.

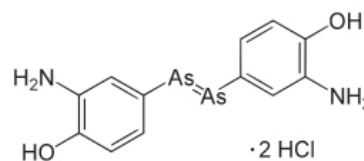
У 1899 р. *Інститут розробки і контролю сироватки* було розширено і переведено у Франкфурт-на-Майні з назвою *Інститут експериментальної серотерапії*. Від 1906 р. П. Ерліх був директором цього Інституту – тепер Інститут носить ім'я Пауля Ерліха – «**Paul-Ehrlich – Institut**». Працюючи саме в цьому Інституті П. Ерліх опублікував остаточні висновки з використання *теорії бічних ланцюгів в імунології*. Виходячи з цієї теорії, він вважав, що антитіла можуть вироблятися не тільки внаслідок прямих хімічних взаємодій між токсинами (або іншими антигенами) і клітинами. Антитіла можуть реагувати з рецепторами, які розміщені на поверхні клітин. Внаслідок цього клітини починають посилено виробляти такі самі рецептори, що взаємодіють у крові з токсинами. Таким чином, в ролі антитіл можуть виступати *рецептори* (або, за термінологією П. Ерліха, *реактивні бічні ланцюги*) клітин, з якими взаємодіють антигени. Теорія бічних ланцюгів значним чином

вплинула на розвиток науки, хоча не всі вчені погодились з нею. *Найважливіше досягнення П. Ерліха полягало в тому, що він вперше показав, що взаємодія між клітинами, антитілами й антигенами є хімічною реакцією.* Подібне уявлення про теорію імунітету стало стимулом для подальших численних досліджень. Крім того, роботи П. Ерліха допомогли створити імунологічну термінологію.

Така своєрідна теорія імунітету, до речі, спричинила сувору дискусію Ерліха з Мечниковим: емігрант із Росії вважав, що весь імунітет забезпечується *фагоцитозом*, проте Ерліх головне значення надавав *антитілам*. Насправді, як це зазвичай буває, обидва були праві. Судячи з усього, Нобелівський комітет від початку свого існування ставив одним із своїх завдань примирення непримиримих суперників. Мабуть тому в 1908 р. Паулю Ерліху\* разом з Іллею Мечниковим було присуджено Нобелівську премію з *фізіології та (або) медицини «за роботу з теорії імунітету»*. В Нобелівській лекції П. Ерліх висловив впевненість в тому, що вчені почали *«розуміти механізм дії терапевтичних речовин... Я сподіваюсь, що якщо ці напрями будуть систематично розвиватися, то незабаром нам стане легше, ніж до цього часу, розробляти раціональні шляхи синтезу ліків»*.

(\*В цілому Ерліха номінували 76 разів. Слід зазначити, що багато номінацій було й після 1908 р., в тому числі – одна номінація з хімії. За що? Можна зрозуміти з подальшої інформації).

За два роки після присудження Нобелівської премії П. Ерліх отримав субсидії для будівництва лабораторії з розробки терапевтичних препаратів. Він поставив за мету створити похідні арсену (миш'яку), що могли бути ефективними ліками проти *трипаносом* – найпростіших, які спричиняють сонну хворобу й деякі інші захворювання, та *блідої трепонеми* – збудника сифілісу. П. Ерліх і його співробітники синтезували понад 600 сполук арсену і в 1909 р. виявили відносно ефективну і малотоксичну сполуку «**606**», яка потім отримала назву «*сальварсан*» (від лат. «сальваре» – спасати і «арсенік»). В перших клінічних дослідженнях, проведених у Магдебурзькому шпиталі, він виявив його високу ефективність проти сифілісу. Таким чином, сальварсан став першим в історії медицини *хіміотерапевтичним препаратом*. Про відкриття засобу від сифілісу П. Ерліх сповістив у 1910 р.,



Формула сальварсану

і препарат почав розповсюджуватися по всьому світу. Пізніше було розшифровано механізм його дії і його похідних. Після подальших досліджень П. Ерліх розробив ефективніший і менш токсичний *неосальварсан* – препарат «**914**».

*Трепонема* виявилась дуже чутливою до препаратів тривалентного арсену (арсенітам). Ці препарати стали першими ліками спрямованої дії. Відкриття П. Ерліхом *сальварсану* було значно важливішим, ніж просто перемога над хворобою людства, воно стало народженням нового напрямку в медицині – *хіміотерапії*. І ніхто не може сказати на скільки років медицина ХХ ст. відстала би у своєму розвитку, якби Пауль Ерліх не запропонував використовувати *хіміотерапію*.

Наприкінці слід окремо зазначити, що, починаючи від 1901 р., П. Ерліх значну увагу приділяв і *проблемі злоякісних пухлин*. У зв'язку з цим слід згадати про ще одне відкриття, яке здійснив П. Ерліх під час роботи із сальварсаном. Це відкриття поставило перед фармакологією завдання, яке не вирішено й до цього часу. Так, П. Ерліх вводив токсичні барвники в тіла лабораторних тварин і, роблячи розтин цих тіл, він виявляв забарвленими всі тканини, крім мозку. Подібна картина спостерігалася за введення барвників у кров. Але якщо вводили барвник у спинно-мозкову рідину, зробивши люмбальну пункцію, то мозок забарвлювався, а інші тканини тіла тварини – ні. Тоді стало зрозумілим, що між кров'ю і центральною нервовою системою існує якась перепона, яку багато речовин не можуть подолати. Так був відкритий *гематоенцефалічний бар'єр*, який захищає наш мозок від мікроорганізмів і токсинів і який став «головним боєм» онкологів-неврологів, що намагаються лікувати рак мозку. Саме гематоенцефалічний бар'єр не дозволяє хіміотерапевтичним препаратам потрапити до пухлин у мозку. Ось чому завдання, які поставив П. Ерліх, вирішуються до цього часу.

У вільний час Пауль любив читати детективні романи Конан Дойля. Але, в цілому, він



був гаряче захопленим дослідником, який довгі часи проводив в лабораторії, часто забуваючи навіть про їжу.

П. Ерліх був вшанований багатьма науковими відзнаками, такими як почесна премія Міжнародного медичного конгресу (1906), медаль Лібіха і звання почесного члена Німецького хімічного товариства (1911) за розробку цілої низки хімічних реакцій, що мало велике теоретичне і практичне значення, як премія Камерона і звання почесного лектора Единбурзького університету (1914). Він був членом 81 наукового товариства і академій різних країн, а також мав почесні звання університетів Чикаго, Геттингена, Оксфорда, Бреслау та ін. [13-15].

В останні роки життя П. Ерліх страждав від захворювання серця. 20 серпня 1915 р., відпочиваючи в Бад-Хомбурзі, він помер від апоплексичного удару.

Пауля Ерліха можна вважати одним із засновників імунології і протиінфекційної хіміотерапії. Він сформулював першу хімічну інтерпретацію імунологічних реакцій – «теорію бічних ланцюгів», згідно з якою клітини мають антигенспецифічні рецептори; він розробив методи визначення антитоксичних сироваток і вивчення реакції антиген–антитіло, описав різні форми лейкоцитів крові і показав значення кісткового мозку і лімфоїдних органів у кровотворенні; він ввів поняття гематоенцефалічного бар'єра тощо.

### Шарль Ріше

**Шарль Ріше** (фр. *Charles Robert Richet*) – французький фізіолог, піонер у багатьох галузях досліджень, таких як нейрохімія, травлення, терморегуляція у гомойотермних тварин і дихання. Лауреат Нобелівської премії з фізіології і медицини за 1913 рік «на знак визнання його робіт з анафілаксії».

Шарль Ріше народився 26 серпня 1850 року в Парижі в сім'ї професора клінічної хірургії медичного факультету Паризького університету Альфреда і Ежен (Руар) Ріше. Після закінчення звичайної національної та середньої школи Шарль вирішив, як і його батько, присвятити себе медицині. Він вступив до Паризького університету і в 1877 році одержав медичний диплом. В тому ж році одружився з Амелією Оббрій. У них було дві доньки і два сини (один з них також став професором медицини в Паризь-



Шарль Ріше  
(25.08.1850 р. – 04.12.1935 р.)

кому університеті; пішов стопами Ріше і його онук).

У 1878 році Ш. Ріше захистив докторську дисертацію, де вперше довів наявність соляної кислоти в секреті шлунку ссавців, птахів і безхребетних. Крім того, він визначив, що під час травлення в шлунку утворюється одна з форм молочної кислоти. У цьому ж році він стає професором медичного факультету Паризького університету, де вивчає різні види м'язових скорочень.

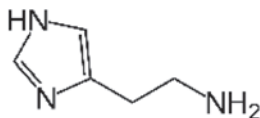
У 1883 році Шарль Ріше досліджував механізми підтримки постійної температури внутрішнього середовища гомойотермних тварин. Пізніше, наприкінці 80-х і впродовж 90-х, він вивчає властивості крові заражених тварин. Працюючи з Ж. Ерікуром, Ріше вирішив застосувати сироваткову терапію як лікувальний засіб. Впродовж десяти років вони намагалися розробити сироваткову терапію для лікування туберкульозу. Фактично Ріше створив сироваткову терапію ще за два роки до Еміля Берінга і почав лікувати нею ... туберкульоз. Якби він вибрав дифтерію – триумф був би забезпечено. А так понад десять років – даремно...

У ці ж роки Ш. Ріше брав участь у різних дослідженнях, які не мали відношення до фізіології, зокрема він намагався побудувати аероплан, а точніше – *Gyroplane* (за сучасною термінологією, це був гігантський пілотований *квадроптер*, перший в світі *вертоліт*). Після кількох невдалих польотів Ріше переключився на щось інше, а його помічники у цій справі, брати Бреге, за-

снували в 1911 році компанію *Breguet Aviation*, яка успішно проіснувала 60 років, проектуючи і будуючи літаки і автомобілі.

А що ж Ріше? У 1901 році він отримав можливість вдосконалити свої знання в галузі токсикології, беручи участь у науковій експедиції по Середземному морю з принцом Монако Альбером і досліджуючи отруйні шупальця фізалії – португальського кораблика. Після повернення до Франції він проводить порівняльні дослідження отрути морської анемони і відкриває явище анафілаксії – алергічну реакцію на сторонні протеїни. Явище було досить несподіваним, проте воно дозволило пояснити, чому, наприклад, винайдена Берінгом сироватка на деяких хворих дифтерією діяла як смертельна отрута.

Підсумки цих своїх робіт Шарль Ріше виклав у монографії «Анафілаксія», яка вийшла в світ у 1911 році і в якій він писав: «за анафілаксії в крові з'являється речовина, яка сама по собі є нейтральною, але у разі змішування з антигеном виділяє сильну отруту». Ш. Ріше показав і те, що подібні речовини є протеїнами і навіть розробив методику діагностичних тестів на гіперчутливість. Пізніше знайдеться й невеличка молекула, яка відповідає за механізм анафілаксії – гістамін.



Молекула гістаміну

Два роки по тому прийшла й найвища нагорода – Нобелівська премія з фізіології і медицини «на знак визнання його робіт з анафілаксії», в боротьбі за яку в 1913 році Шарль Ріше обійшов Чарльза Шеррінгтона й Августа фон Вассермана, які так ніколи й не одержали Нобелівської премії, а також Генріха Квінке, який описав один із симптомів анафілаксії.

У нобелівській лекції Ш. Ріше зазначив, що якщо анафілаксія і є «нещасним випадком для окремого індивідуума, вона, в той самий час, є необхідною для виду в цілому, часто за рахунок окремих особин... оскільки анафілаксія захищає від кровозмішання». Тим самим підтримується індивідуальність кожного виду. Завдяки роботам Ш. Ріше лікарі не тільки зрозуміли цінність профілактики, але й дізналися про її зво-

ротний бік. Під час Першої світової війни Ріше вивчав ускладнення в поранених у разі застосування переливання крові.

Ш. Ріше був людиною всебічно талановитою з різносторонніми інтересами: він був фізіологом, бактеріологом, патологом, психологом, статистиком, інженером, поетом, драматургом і письменником [16]. Він займався вивченням психіки. В 1923 р. в перекладі на англійську вийшла його книга «Тридцять років дослідження психіки» (“Thirty Years of Psychological Research”), в якій він описав свої дослідження в цій галузі. Як переконаний пацифіст Ш. Ріше написав декілька книг, в яких описано жахи війни, серед яких найвідоміша «Мир і війна», 1906 р. Шарль Ріше, безумовно, ренесансна людина, навіть на фоні інших нобеліантів.

На нобелівському бенкеті Шарль Ріше сказав дуже важливі слова, які свідчать про романтичність і ренесансність його душі: «Ми – мізерно маленькі і немічні істоти, ми плаваємо в океані темряви. Всюди в цьому неосяжному Всесвіті, непізаному і жорстокому, який нас оточує і нас роздавлює, невідомість і пільма. Але раптом наука виявляє щось несподіване і відразу це бліде світло, яке загоряється, полегшує людські страждання. Майбутнє стає менш невизначеним, а теперішнє – менш болісним» [17].

Шарль Ріше був членом Французької академії наук. В 1926 р. він став кавалером ордена Почесного легіону. Крім того, впродовж 17 років він був одним із видавців журналу фізіології і загальної патології (“Journal de Physiologie et Pathologie Generale”) і протягом 24 років – видавцем наукових оглядів (“Revue Scientifique”).

Помер Шарль Ріше в Парижі 4 грудня 1935 року.

### Жюль Борде

Наступну Нобелівську премію з фізіології і медицини «За відкриття, пов'язані з імунітетом» було присуджено в 1919 р. бельгійському бактеріологу й імунологу **Жюлю Борде** (фр. Bordet, повне – Jules Jean-Baptiste Vincent Bordet), який народився в Сойгні (Бельгія) в сім'ї шкільного вчителя Шарля і Селестини Борде. Коли Жюлю було 6 років, сім'я переїхала до Брюсселя, де потім Жюль вступив до університету на медичний факультет і закінчив 7-річний курс навчання за 6 років. В університеті він вивчав механізм захисту бактерій від їх поглинання ін-



Жюль Борде  
(13.06.1870 – 06.04.1961)

шими клітинами, тобто від фагоцитозу. Результати його роботи були опубліковані в 1892 р. Цього ж року він одержав науковий ступінь в галузі медицини. Опублікована робота Ж. Борде зацікавила Іллю Ілліча Мечникова і він запросив Жюля працювати в його лабораторії в Інституті Пастера в Парижі (1894 р.) за стипендію, виділену урядом Бельгії.

Того ж року бактеріологи Р. Пфейффер і В. І. Ісаєв встановили, що *холерні вібріони* гинуть за введення їх в організм тварин, які мають імунітет до холери. Цей феномен вони назвали *бактеріолізіс*. Вони також виявили, що бактеріолізіс має місце за введення бактерій разом із сироваткою тварин, які мають імунітет до холери, тваринам, що такого імунітету не мають. Проте бактеріолізіс не спостерігали в пробіркових тестах. Пояснюючи одержані вищезгаданими вченими результати, І. І. Мечников вважав, що для бактеріолізіса необхідні фагоцити. Проте Ж. Борде мав інший погляд. Він вважав, що «в сироватці хворих тварин за умов, якщо вона свіжа, знаходяться дві речовини: бактерицидна і превентивна. В сироватці з довгим строком зберігання або після її нагрівання до 55 °С бактерицидної речовини немає». Він підтвердив це в 1896 р.

Сучасна назва цієї *бактерицидної речовини*, яка раніше називалась «алексин», – *комплемент* (термін введений наприкінці 1890 р. П. Ерліхом), а *превентивної речовини*, яку називали «сенсibiliзатор», – *антитіло*. Так було відкрито систему комплементу та її роль в імунній системі.

*Це відкриття Ж. Борде було піонерським дослідженням в імунології.* Тепер відомо, що у разі попадання в організм чужерідної речовини (*антигену*), яка може бути протеїном, токсином, бактерією, в організмі утворюються *антитіла*. *Кожний антиген стимулює утворення специфічного антитіла.* Внаслідок утворення комплексу антигену й антитіла та взаємодії його з комплементом, протеїном плазми крові, антиген стає нетоксичним. Система комплементу – це майже 20 протеїнів, які постійно присутні в крові і запускають систему імунітету, сприяють як знищенню інфекційних агентів, так і власних інфікованих клітин шляхом або безпосереднього лізису, або стимуляції інших механізмів, в тому числі імунної відповіді. *Дія комплементу на клітини опосередкована спеціальними рецепторами.*

Працюючи в Інституті Пастера, Ж. Борде показав, що проблеми, які виникають під час переливання крові – *гемаглютинація* і *гемолізіс* (на той час групи крові ще не було відкрито К. Ландштейнером – нобеліантом 1930 року) обумовлені тим самим механізмом, що й *бактеріолізіс*, а саме: активністю антигенів і специфічністю їх у різних людей. За його уявленням, різні організми мають багато протеїнів (антигенів), які можна ідентифікувати, використовуючи специфічні антисироватки. Ж. Борде першим зрозумів, що реакцію специфічності комплексів антиген–антитіло, їх взаємодію з комплементом і наступну преципітацію можна використовувати для виявлення будь-якої речовини, до якої вироблені відповідні антитіла. Подібні імунологічні реакції лежать в основі багатьох сучасних лабораторних методів, що використовуються як *діагностичні тести на захворювання*.

У 1899 р. Жюль Борде одружився з Мартою Лівоз; в їхній сім'ї народилися дві доньки і один син.

В 1901 р. Ж. Борде покинув Париж і переїхав до Брюсселю, де зайняв посаду директора щойно відкритого *Інституту бактеріології і протирабічних досліджень* (з боротьби зі сказом), який в 1903 р. було перейменовано на Пастерівський інститут. На цій посаді він залишався до 1940 р. У 1907–1935 рр. Ж. Борде викладав бактеріологію і паразитологію в Брюссельському університеті.

Методи, які Ж. Борде розвивав і розробляв протягом наступного десятиліття після повер-



нення до Брюсселя, покладено в основу імунологічних досліджень в біології та медицині.

Зокрема, Ж. Борде доказав, що комплемент зв'язується з антигеном за умов, якщо антиген знаходиться в комплексі з антитілом. Зв'язування комплексу спричинює аглютинацію еритроцитів або бактерій і її можна спостерігати візуально. Ж. Борде та його колега Октав Жангу (чоловік сестри) зрозуміли, що ця реакція – *реакція зв'язування комплексу – може бути використана для діагностики*. Якщо антиген і антитіло відповідають один одному, то комплекс антиген – антитіло зв'язує комплемент, якщо не відповідає – комплемент залишається вільним.

У питанні про механізм реакції між антигеном і антитілом уявлення Ж. Борде відрізнялось від уявлення П. Ерліха. Так, П. Ерліх вважав, що ця реакція є чисто хімічним процесом і тому має відбуватися завжди за певних співвідношень. Але Ж. Борде зауважував, що вона подібна абсорбції, за якої компоненти з'єднуються в різних співвідношеннях. Точка зору Ж. Борде превалювала протягом кількох десятиліть. Але пізніше було доказано, що *реакція між специфічним сайтом антигену (деякі з них, як правило, розміщуються на цьому протеїні) і будь-яким із двох сайтів зв'язування на молекулі антитіла є хімічною*.

Ж. Борде розробив також *метод специфічного зв'язування комплексу антиген–антитіло з комплементом* з утворенням осаду, більш відомий як *реакція Вассермана для діагностики сифілісу*. Метод було введено в практику О. Вассерманом, А. Нейссером і К. Брюком в 1906 р. Того ж року Ж. Борде і О. Жангу використали нові методи для ізолювання бактерій, які спричинюють кашлюк. У цьому важливому відкритті Ж. Борде «допомогли» його діти. В 1900 р. захворіла на кашлюк його донька. В мокроті він знайшов грамнегативні бактерії, але не зміг їх культивувати в жодному середовищі. Тільки в 1906 р., коли захворів його син, Ж. Борде разом з О. Жангу створили особливе середовище (картопляно-гліцериновий кров'яний агар), на якому вдалося культивувати відкритого ним збудника кашлюку – бактерію *Bordetella pertussis*. Ці бактерії ще називають бактеріями Борде – Жангу, а рід бактерій названо на честь його першовідкривача – *Bordetella*.

Подальші дослідження бактерій кашлюку привели Ж. Борде до першого повідомлення в

1910 р. про *антигенну варіабельність бактерій* (ще до відкриття антибіотиків). Цей феномен має важливе медичне значення тому, що хвороботворні мікроорганізми, які здатні змінювати свою антигенну структуру, можуть бути резистентними до антитіл і вакцин.

**Нобелівську премію** було присуджено **Жюлю Борде** в 1919 р. «за відкриття, пов'язані з імунітетом», але вручено її було в 1920 р. Ж. Борде в той час читав лекції в США і на церемонії вручення премії не був присутнім, а премію одержав посол Бельгії в Швеції. Під час презентації лауреата *Альфред Петтерсон* із Каролінського інституту відзначив: «*відкриття Ж. Борде, який показав, що введення еритроцитів в організм тварин приводить до утворення специфічних антитіл... мало велике значення, особливо після того, як було показано, що ця реакція, яка є характерною для організму тварини, ... є загальним біологічним феноменом*». А. Петтерсон додав, що відкриття Ж. Борде «було особливе для майбутнього тому, що воно прокладає шлях подальшим дослідженням в галузі імунології».

Пізніше, досліджуючи природну коагуляційну систему, Ж. Борде показав важливу роль іонів кальцію і тромбіну на перших етапах тромбоутворення в крові.

Після закінчення першої світової війни Ж. Борде зайнявся дослідженням взаємодії між бактеріями і бактеріофагами. Експерименти з дослідження спадкування бактеріальними клітинами лізогенії (здатність спричинювати руйнування клітин) допомогли закласти основу для успішних досліджень у молекулярній генетиці в середині ХХ ст.

Серед численних нагород Ж. Борде слід відмітити премію м. Парижа (1911), премію Хансена, медаль Пастера Шведського медичного товариства (1913). Він був членом багатьох академій і товариств: Бельгійської королівської академії, Лондонського (Британського) королівського товариства, Единбурзького королівського товариства, Французької медичної академії, Американської національної академії наук; удостоєний почесних звань таких університетів, як Кембридж, Париж, Страсбург, Единбург тощо [18-20]. Його зображення є на бельгійській поштовій марці за 1971 р.

Слід ще раз підкреслити, що основні наукові роботи Ж. Борде присвячено імунології. Він

встановив, що в основі імунних реакцій лежать фізико-хімічні процеси, показав механізми аглютинації, гемолізу, преципітації, дезінтоксикації, з'ясував роль комплементу в реакції імунітету. Разом з О. Жангу розробив реакцію зв'язування комплементу і описав збудника кашлюку. Він розробив вчення про анафілаксію (1921 р.) і теорію бактеріофагії, а також запропонував теорію зсідання крові.

Наукове і практичне значення цих робіт важко переоцінити.

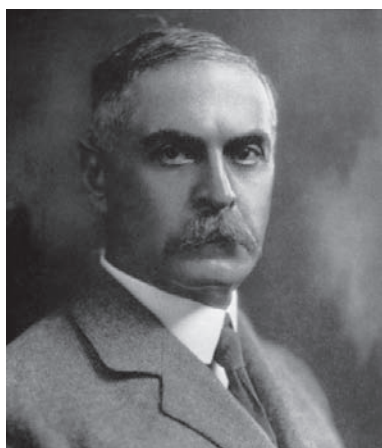
Помер Жюль Борде на 91-му році життя 6 квітня 1961 р. у Брюссельському столичному регіоні, Бельгія.

### Карл Ландштейнер

У 1930 р. **Нобелівську премію** з фізіології та медицини одержав австрійсько-американський бактеріолог та імунолог **Карл Ландштейнер** «за відкриття груп крові людини», що дало можливість розпочати нові напрями досліджень в багатьох наукових галузях, особливо в імунології, і дозволило досягти великих успіхів у практичній медицині.

**Ландштейнер Карл** (нім. *Karl Landsteiner*) народився у Відні в сім'ї видавця газет і журналіста Леопольда і Фанні (Гесс) Ландштейнерів. Коли Карлу було шість років, його батько помер і хлопчика виховувала мати.

Після закінчення гімназії в 1885 р. Карл вступив до медичної школи Віденського університету і в 1891 р. одержав медичний диплом. Тоді



*K. Landsteiner*

Карл Ландштейнер  
(14.06.1868 р. – 26.06.1943 р.)

ж він захопився хімією, яку вивчав ще протягом п'яти років у Вюрцбурзі, Мюнхені і Цюріху. У 1896 р. К. Ландштейнер повернувся до Відня, де став працювати на кафедрі гігієни Віденського університету. Саме там він і зацікавився імунологією.

На той час імунологія тільки ставала науковою дисципліною, дякуючи роботам його геніальних попередників, про яких ми писали вище: так, у 1890 р. Е. Берінг виявив, що імунітет, який організм набуває проти захворювань після вакцинації або перенесеної хвороби, обумовлений тим, що в організмі людини починають утворюватися антитіла, які і взаємодіють із хвороботворними мікроорганізмами або їхніми токсинами і тим самим їх знешкоджують. Через шість років Ж. Борде показав, що переливання крові одного виду тварин до іншого призводить до аглютинації та руйнування еритроцитів. Ж. Борде зрозумів, що такі ефекти спричиняють антитіла, які виробляються в тварини – реципієнта, і протеїнами або антигенами тварини – донора.

У своїх перших дослідженнях з вивчення дії антитіл (1896 р.) К. Ландштейнер встановив, що лабораторні культури бактерій можуть бути аглютиновані за додавання імунної сироватки. Оскільки він хотів повністю зосередитись на дослідженні імунітету, то в 1898 р. перейшов на кафедру патологічної анатомії Віденського університету. Там К. Ландштейнер розпочав працювати під керівництвом Антона Вейхсельбаума, який в свій час виявив збудників *менінгіту і пневмонії*. Як асистент А. Вейхсельбаума К. Ландштейнер провів 3639 розтинів, що дозволило йому глибоко вивчити медицину і мати значний патологоанатомічний досвід. На цій кафедрі К. Ландштейнер продовжив працювати в галузі фізіології та імунології.

У 1900 р. К. Ландштейнер опублікував статтю, в якій було розкрито суть одного з його найважливіших відкриттів: *аглютинація, яка відбувається у разі змішування плазми однієї людини і еритроцитів крові іншої – це фізіологічне явище*. В цьому ж році він взяв кров у себе і п'яти своїх співробітників, відокремив сироватку від еритроцитів центрифугуванням і змішав окремі зразки еритроцитів із сироваткою крові різних співробітників і своєю. За наявності або відсутності аглютинації К. Ландштейнер в спільній роботі з Л. Янським у 1901 р. описав простий спосіб розділення крові людини на три

групи: А, В і С (останню групу в подальшому стали позначати як 0). Пізніше з'явилась четверта група – АВ, яку відкрили його учні *А. Штурлі* та *А. Декастелло*. Для розділення крові на групи змішували еритроцити з проблемними сироватками – так званими сироватками анти-А і анти-В. К. Ландштейнер виявив, що еритроцити групи 0 не аглютинуються жодною з антисироваток; еритроцити групи АВ аглютинуються обома сироватками; еритроцити групи А – аглютинуються сироваткою анти-А, а не аглютинуються сироваткою анти-В; еритроцити групи – В аглютинуються сироваткою анти-В, але не аглютинуються сироваткою анти-А. В сироватці групи крові 0 знаходяться групові антитіла анти-А і анти-В; в сироватці крові А знаходяться тільки антитіла анти-В; в сироватці крові В – антитіла анти-А, а в сироватці групи АВ групові антитіла відсутні. Таким чином, за формулою Ландштейнера у сироватці крові знаходяться тільки ті антитіла (ізоаглютиніни), які не аглютинують еритроцити цієї групи. «*В організмі людини антиген групи крові (аглютиноген) і антитіла до нього (аглютиніни) ніколи не існують разом (одночасно)*».

І хоча метод визначення груп крові по Ландштейнеру було впроваджено в практику тільки через декілька років, він дав можливість без ускладнень переливати кров від однієї людини до іншої. А коли в 1914 р. Річард Льюїсон виявив антикоагуляційні властивості цитрату натрію, то з'явилась можливість зберігати донорську кров в умовах її охолодження до трьох тижнів.

К. Ландштейнер зацікавився питанням, чи існує й інша різниця між кров'ю різних людей, і висловив припущення, що індивідуальні властивості крові виявляються в її антигенних особливостях. Він вважав, що за цими особливостями, як за відбитками пальців, можна відрізнити одну людину від іншої.

Коли К. Ландштейнер *обґрунтовував свою гіпотезу серологічної ідентифікації*, він ще не знав, що групи крові спадкуються. Тільки в 1910 р. Еміль фон Дунгерн із співробітниками припустили, що групи крові людини передаються у спадок. В 1924 р. ця гіпотеза була перевірена математично Б. Бернштейном і після цього *концепція успадкування груп крові була визнана вченими*. Серологічні генетичні методи широко використовувались багато років у криміналістиці та в експертизах із встановлення батьківства,

поступившись місцем в останні роки методу аналізу ДНК.

Вивчаючи *фізіологічні механізми холодової аглютинації еритроцитів* К. Ландштейнер разом із *Джуліусом Донатом* розробили спосіб діагностики *пароксизмальної холодової гемоглобінурії*, який отримав назву метод Доната – Ландштейнера. На відміну від П. Ерліха, який вважав, що це явище обумовлено патологічними змінами ендотелію кровоносних судин, К. Ландштейнер доказав, що гемоглобінурія зумовлена антигеном (гемолізином), який після дії холоду взаємодіє з еритроцитами, а коли кров знову нагрівається, спричинює їхній гемоліз.

Працюючи головним патологоанатомом у Віденській королівській імперській клініці Вільгельміна в 1908–1919 рр. К. Ландштейнер зосередив свою увагу на вивченні *поліомієліту*. Оскільки він не зміг виділити зі спинного мозку дітей, які загинули від поліомієліту, бактерії, то *припустив, що хворобу спричинює невідомий вірус*.

У 1923 р. К. Ландштейнер переїхав до Сполучених Штатів Америки на роботу в Рокфеллерівський інститут медичних досліджень (зараз – Рокфеллерівський університет) і в 1929 р. отримав громадянство США.

**Нобелівську премію** з фізіології та медицини «*за відкриття груп крові у людини*» він одержав у 1930 р., майже через 30 років після опублікування результатів своїх досліджень.

У 1940 р. К. Ландштейнер і його колеги *О. Віннер* та *Ф. Левін* описали *ще один фактор крові людини – так званий резус, або Rh-фактор* і тим самим було з'ясовано зв'язок між цим фактором і *гемолітичною жовтяницею* у новонароджених. Виявилось, що якщо в матері резус-фактор відсутній (резус-фактор негативний), то резус-позитивний плід може приводити до утворення в матері антитіл проти резус-фактора плода. Саме ці антитіла спричинюють гемоліз еритроцитів плода, гемоглобін перетворюється на білірубін, що і стає причиною жовтяниці.

О. Віннер, К. Ландштейнер, Ф. Левін і Дж. Махоні в 1946 р. були удостоєні *премії Альберта Ласкера* (К. Ландштейнер посмертно) в галузі клінічних медичних досліджень за відкриття і дослідження Rh-фактора.

К. Ландштейнер помер 26 червня 1943 р. від серцевого нападу під час роботи в лабораторії. Він мав велику кількість нагород і почесних звань і був членом багатьох національних та ме-



дичних академій, а також кавалером французького ордена Почесного легіону [21-24].

Карл Ландштейнер вважається засновником імунохімії та імуногенетики. Велике значення для розвитку імунології мало проведене ним дослідження комплексних антигенів, яке показало, що *специфічність антигену визначається не всією його молекулою, а детермінантною групою – певним хімічним радикалом*. Тобто своїми класичними роботами щодо специфічності антигенних детермінант, штучних антигенів, структури і функції гаптенів К. Ландштейнер заснував **імунохімію**.

Але найголовнішим, на нашу думку, є те, що ця Людина врятувала життя мільйонів людей. Саме Карл Ландштейнер відкрив чотири групи крові і це виявилось грандіозним проривом у медицині. З цього моменту стало зрозумілим, що пацієнтам не можна переливати кров будь-якої людини. Аби переливання було безпечним, потрібно використовувати тільки сумісну групу крові. В зв'язку з цим в травні 2005 року, на 58-й сесії Всесвітньої асамблеї охорони здоров'я в Женеві було прийнято рішення **14 червня** (день народження *Карла Ландштейнера*) щорічно проводити **Всесвітній день донора крові** (Резолюція WHA58.13).

Наприкінці слід наголосити, що Нобелівську премію – найпрестижнішу наукову нагороду – не раз отримували вчені, які працювали в галузі імунології і про яких треба ще раз згадати: так, в 1901 р. першу Нобелівську премію отримав Еміль Адольф фон Берінг «*за роботу із сироваткової терапії, головним чином за її вживання для лікування дифтерії, що відкрило нові шляхи в медичній науці і дало в руки лікарів звитяжну зброю проти хвороби і смерті*»; у 1908 р. П. Ерліх та І. Мечников одержали Нобелівську премію з медицини та фізіології *за створення клітинно-гуморальної теорії імунітету*; у 1913 р. – Ш. Ріше – «*на знак визнання його робіт з анафілаксії*»; у 1919 р. – Ж. Борде – «*за відкриття, пов'язані з імунітетом (роль комплекменту, механізми преципітації, аглютинації...)*»; у 1930 р. – К. Ландштейнер – «*за відкриття груп крові людини*». І якщо Нобелівські лауреати в галузі фізіології та медицини, про яких йшлося в цій статті, зробили вагомий внесок в розвиток найскладнішої сучасної науки – імунології – на початку ХХ ст., то наступні покоління імунологів значно поглибили наші знання про

молекулярні механізми функціонування імунної системи. Ці роботи заклали основи *сучасної молекулярної імунології* – науки про організацію і роботу імунної системи, яка є ефективним бар'єром в розпізнаванні і відокремленні в живому організмі «чужого» від «свого».

## **NOBEL LAUREATES OF THE EARLY 20<sup>th</sup> CENTURY E. BEHRING, I. MECHNIKOV, P. EHRLICH, C. RICHEL, J. BORDET, K. LANDSTEINER AND THEIR CONTRIBUTION TO THE DEVELOPMENT OF MOLECULAR IMMUNOLOGY**

*V. M. Danilova, R. P. Vynogradova,  
S. V. Komisarenko*

Palladin Institute of Biochemistry, National  
Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv;  
e-mail: valdan@biochem.kiev.ua

The discoveries of immunologists have often been recognized as the most significant in the field of medicine and physiology, since the immune system is extremely vital for the organism, and the study of the principles of its functioning is of fundamental importance to the prevention (vaccination), diagnosis and therapy of many diseases. This article refers to the scientists of the early twentieth century, who received the most prestigious scientific award – the Nobel Prize in Physiology or Medicine and who built the groundwork for the development of immunology as a science. Thus, in 1901, E. von Behring received the first Nobel Prize “*for his work on serum therapy, especially its application against diphtheria, by which he has opened a new road in the domain of medical science and thereby placed in the hands of the physician a victorious weapon against illness and deaths*”; in 1908, I. Mechnikov and P. Ehrlich received the Nobel Prize in Physiology or Medicine *for the creating of the cellular and humoral theory of immunity*; in 1913 – C. Richet – “*in recognition of his work on anaphylaxis*”; in 1919 – J. Bordet – “*for his discoveries relating to immunity (the role of complement, mechanisms of precipitation, agglutination...)*”; in 1930 – K. Landsteiner – “*for his discovery of human blood groups*”. Their works spurred the development of modern molecular immunology – the science of the organization and function of the immune system, as an effective defense barrier in the

living organism, which recognize and distinguish between “self” and “non-self”.

**Key words:** the Nobel Prize, E. Behring, I. Mechnikov, P. Ehrlich, C. Richet, J. Bordet, K. Landsteiner, molecular immunology.

**ВКЛАД НОБЕЛЕВСКИХ  
ЛАУРЕАТОВ НАЧАЛА XX СТ. В  
РАЗВИТИЕ МОЛЕКУЛЯРНОЙ  
ИММУНОЛОГИИ: Э. БЕРИНГ,  
И. И. МЕЧНИКОВ, П. ЭРЛИХ,  
Ш. РИШЕ, Ж. БОРДЕ,  
К. ЛАНДШТЕЙНЕР**

В. М. Данилова, Р. П. Виноградова,  
С. В. Комисаренко

Институт биохимии им. А. В. Палладина  
НАН Украины, Киев;  
e-mail: valdan@biochem.kiev.ua

Достижения ученых-иммунологов часто признавались самыми весомыми в области медицины и физиологии, поскольку иммунная система очень важна для организма, а изучение принципов ее функционирования имеет фундаментальное значение для профилактики (вакцинация), диагностики и терапии многих заболеваний. В этой статье речь идет о тех ученых начала XX ст., которые получили самую престижную научную награду – Нобелевскую премию в области медицины и физиологии и которые заложили основы иммунологии как науки. Так, в 1901 г. первую Нобелевскую премию получил Э. Беринг «за работу по сывороточной терапии, главным образом за ее использование для лечения дифтерии, что открыло новые пути в медицинской науке и дало в руки врачей победоносное оружие против болезни и смерти»; в 1908 г. И. Мечников и П. Эрлих получили Нобелевскую премию по медицине и физиологии за создание клеточно-гуморальной теории иммунитета; в 1913 г. – Ш. Рише – «в знак признания его работ по анафилаксии»; в 1919 г. – Ж. Борде – «за открытия, связанные с иммунитетом (роль компонента, механизмы преципитации, агглютинации ...»); в 1930 г. – К. Ландштейнер – «за открытие групп крови человека». Эти работы дали толчок для развития современной молекулярной иммунологии – науки об организации и работе иммунной системы, которая является

эффективным барьером в распознавании и отделении в живом организме «чужого» от «своего».

**Ключевые слова:** Нобелевская премия, Э. Беринг, И. Мечников, П. Эрлих, Ш. Рише, Ж. Борде, К. Ландштейнер, молекулярная иммунология.

**References**

1. Романюк С. І., Комісаренко С. В. Імунітет: що змушує його працювати? *Вісн. НАН України*. 2012; (1): 49-54.
2. Комиссаренко С.В. Сто лет иммунологии – науки будущего. *Укр. біохім. журн.* 1982; 54(5): 483-496.
3. Данилова В. М., Виноградова Р. П., Комисаренко С. В. Альфред Бернад Нобель і Нобелівська премія. *Ukr Biochem J.* 2018; 90(4): 121-134.
4. Роберт Кох біографія коротка: [dovidka.biz.ua/robert-koh-biografiya/](http://dovidka.biz.ua/robert-koh-biografiya/)
5. Беринг (Behring), Еміль фон. Лауреаты Нобелевской премии: Энциклопедия: А–Л: Пер. с англ. М.: Прогресс, 1992. С.115-117.
6. Беринг Эмиль. Биологи: Биографический справочник. К.: Наукова думка, 1984. с. 62.
7. Беринг, Эмиль Адольф фон: <http://ru.wikipedia.org/wiki/>
8. Эмиль Адольф фон Беринг: <http://www.lgroutes.com./Famous/Doctor/Behring.Html>
9. Эмиль Адольф фон Беринг: <http://www.sintes.by/node/9>
10. Ezepechuk Yu., Kolybo D.V. Nobel laureate Ilya I.Metchnikoff (1845-1916). Life story and scientific heritage. *Ukr Biochem J.* 2016; 88 (6): 98-109.
11. Мечников, Илья. Лауреаты Нобелевской премии: Энциклопедия: М-Я: Пер. с англ. М.: Прогресс, 1992. С. 73-76.
12. Мечников Илья Ильич. Биологи: Биографический справочник. К.: Наукова думка, 1984. С. 415-416.
13. Эрлих (Ehrlich), Пауль. Лауреаты Нобелевской премии: Энциклопедия: М-Я: Пер. с англ. М.: Прогресс, 1992. С. 831-833.
14. Эрлих: <http://www.historymed.Ru/encyclopedia/doctors/index.php>
15. Эрлих Пауль. Биологи: Биографический справочник. К.: Наукова думка, 1984. С. 729-730.
16. Рише Шарль-Роберт – История медицины:

- [www.historymed.ru/encyclopedia/doctors/index.php?ELEMENT\\_ID=4980](http://www.historymed.ru/encyclopedia/doctors/index.php?ELEMENT_ID=4980)
17. Ренессансный человек в медицине: Шарль Рише <https://biomolecula.ru/articles/renessansnyi-chelovek-v-meditsine-sharl-rober-rishe>.
  18. Борде (Bordet), Жюль. Лауреаты Нобелевской премии: Энциклопедия: А-Л: Пер. с англ. М.: Прогресс, 1992. С. 157-160.
  19. Нобелевские лауреаты: Жюль Борде: <http://med-history.livejournal.com/120266.html>
  20. Борде Жюль. Биологи: Биографический справочник. К.: Наукова думка, 1984. С. 85-86.
  21. Ландштейнер (Landsteiner) Карл. Лауреаты Нобелевской премии: Энциклопедия: А-Л: Пер. с англ. М.: Прогресс, 1992. С. 654-657.
  22. Ландштейнер Карл. Биологи: Биографический справочник: К.: Наукова думка, 1984. С. 357-358.
  23. Карл Ландштейнер: <https://ru.wikipedia.org/wiki/>
  24. Карл Ландштейнер: <https://uk.wikipedia.org/wiki/>

Отримано 15.06.2018