

От теории клеточной патологии Р. Вирхова к фагоцитарной теории И.И. Мечникова

Р.И. Сепиашвили

Институт иммунофизиологии, Москва, Россия

Почти 130 лет отделяют нас от наблюдения И.И. Мечникова о взаимоотношениях шипа розы, погруженного в прозрачное тело личинки морской звезды, и ее блуждающих клеток. Истолкование этого феномена породило идею фагоцитоза (1883), об исторической судьбе которого можно сказать словами А.М. Безредки: «Как всякая истина, идея о фагоцитозе пережила автора. Она продолжает будить мысли и зарождать новые исследования» («История одной идеи», 1926, с. 3).

Созданное гением И.И. Мечникова учение о фагоцитозе прошло славный путь от «восточной сказки» до всемирного признания. Историческая заслуга «...великого И.И. Мечникова, создавшего первую теорию иммунитета – фагоцитарную теорию, и обосновавшего наличие у высших организмов специализированной иммунной системы...» (Р.В. Петров «Иммунология» М., 1982. с. 5), не вызывает сомнений.

Из трех великих открытий, революционизировавших естествознание и мировоззрение того времени, одно – закон сохранения и превращения энергии – относится к области физики и имеет универсальное естественнонаучное значение, а два других – клеточная теория и эволюционное учение – фундаментально характеризуют биологическую форму движения материи. Первый этап синтеза биологии и медицины был осуществлен трудами Р. Вирхова на основе взаимосвязи клеточной теории и патологии человека.

Более 150 лет прошло с момента выхода фундаментального труда Рудольфа Вирхова «Клеточная патология» (Die

Cellularpathologie in ihrer Begründung auf physiologische und pathologische Gewebslehre), в котором и была сформулирована его знаменитая клеточная теория.

Однако клеточной патологии Вирхова была присуща и принципиальная историческая ограниченность, обусловленная как научными, так и методологическими причинами. Само содержание понятия *клетка* было тогда чрезвычайно узким. Хотя в своей книге Вирхов рассуждает о питании, образовании, отправлениях, возбуждении и даже о деятельности частей тела, он оказался не в состоянии понять – и в этом его историческая ограниченность – активную роль клеток в жизни здорового и больного организма. Для Вирхова клетка является пассивным субстратом болезненного процесса, она только претерпевает болезненные изменения в результате повреждения или ослабления питания, но никогда не реагирует на воздействие того или иного фактора. Сама идея клеточной реакции и, тем более, целесообразной клеточной реакции была совершенно чужда Вирхову. Можно смело сказать, что клетка Рудольфа Вирхова не наделена полноценной жизнью, она образуется, существует, питается, подвергается пассивным изменениям, но не ощущает, не реагирует, словом не действует и уж, конечно, не взаимодействует с другими клетками.

Великая революция, которую Дарвин совершил в биологии, состоит в создании научно обоснованной теории происхождения и эволюции живых организмов. На основе дарвиновского учения категории «приспособление» и «борьба за существо-

вованье» стали идейной основой второго по времени синтеза биологии и медицины, который произошел путем воздействия дарвинизма на медицину или, конкретнее, на учение о воспалении и бактериальной этиологии инфекционных заболеваний. Осуществление этого синтеза в январе 1883 года стало звездным часом выдающегося русского зоолога и дарвиниста И.И. Мечникова, посвятившего первые 20 лет своей научной деятельности изучению беспозвоночных.

Можно выделить дофагоцитарный этап исследования внутриклеточного пищеварения, основными вехами которого были две публикации 1877 года. В отправленной 3 (15) апреля из Одессы первой статье «Исследования о губках» он смело опровергает представления корифея биологии того времени Эрнста Геккеля о том, что пищеварение у губок осуществляется исключительно энтодермой. В результате тщательного исследования четырех видов губок Мечников устанавливает попадание внутрь клеток паренхимы кармина и пищевых частиц, которые затем расщепляются и растворяются. Здесь же он указывает, что своим паренхимным пищеварением губки приближаются к бескишечным ресничным червям и более первобытным миксомицетам. Фактических данных об этих организмах в первой статье нет и термин «внутриклеточное пищеварение» еще не фигурирует. Однако именно эта статья знаменует начало интенсивной работы Мечникова по внутриклеточному пищеварению, которое именуется пока паренхимным.

Во второй статье «О пищеварительных органах пресноводных турбеллярий», отправленной 3 (15) сентября 1877 года из с. Поповка, где он завершил эту работу, Мечников сообщает о переваривании пищевых частиц внутри плазмодия миксомицета. Но главное в другом. Мечников доказывает, что прямокишечные и трех-

ветвистые турбеллярии являются настоящими паренхиматиками, которые переваривают принятую пищу внутри амебообразнодвигающихся клеток с тупыми протоплазматическими отростками, участвующими в поедании пищи. Этим клеткам Мечников дает название амебовидного эпителия. Отмечено, что и среди турбеллярий, имеющих обособленный кишечник, есть животные, воспринимающие пищу наподобие паренхиматиков.

В этой статье впервые раскрывается важнейшее и до того неизвестное свойство клеток, осуществляющих паренхимное пищеварение, – их способность к самостоятельному передвижению к пищевым частицам. Более того, экспериментально подтвержденная идея паренхимного, фактически внутриклеточного, пищеварения получает здесь свое дальнейшее развертывание, поскольку оно трактуется уже «...как основное сходство между низшими представителями двух исходных типов многоклеточных животных», то есть червей и кишечного-полостных; к последним, как мы помним, тогда относили губок. Хотя сам термин еще не введен, есть все основания считать, что открытие внутриклеточного пищеварения как филогенетически исходного типа питания многоклеточных сделано Мечниковым в течение апреля–сентября 1877 года, когда он находился в Одессе и с. Поповка.

В итоге проведенных к концу 1878 года исследований Мечников формулирует понятие «паренхиматозного способа переваривания» (то есть переваривания внутри меток или же проникновения в них пищевых веществ), который наблюдался им помимо простейших только у турбеллярий, – самых низших червей и губок, которых Мечников уже отделяет от кишечного-полостных и рассматривает как гораздо более низшую ветвь многоклеточных. Попытка обнаружить такой способ пищеварения у их ближайших родичей, – кишечного-полостных,

несмотря на многократные пробы, пока не удалась.

Очевидно, именно это является причиной совершенно предположительной формы, в которой Мечников высказывает свои филогенетические построения. Он рассматривает их не «как обоснованную теорию, но лишь как программу к ряду исследований, которые, может быть, когда-нибудь послужат поводом к построению теории».

Термин «внутриклеточное пищеварение» у Мечникова появляется впервые в статье «О внутриклеточном пищеварении у кишечнорастных», отправленной из Италии 24 апреля 1880 года и опубликованной в этом же году в журнале «*Zoologischer Anzeiger*». В ней Мечников установил при кормлении кармином факт внедрения твердых пищевых частиц в клетки энтодермы у гидрополипов, гидромедуз, сифонофор и актиний. У гребневиков (их тогда относили к кишечнорастным) захваченная пища проникает в блуждающие клетки мезодермы, что напоминает Мечникову такое же соотношение у губок.

Обнаружение внутриклеточного пищеварения у представителей главных групп кишечнорастных позволяет Мечникову обобщить все полученные им результаты. Он приходит к обоснованному заключению, что «внутриклеточное пищеварение составляет первобытное явление у многоклеточных и было правилом также у предков последних». Этот вывод, по Мечникову, имеет два следствия: во-первых, позволяет считать особую пищеварительную полость у многоклеточных вторично приобретенным образованием, поскольку для внутриклеточного пищеварения она не нужна; во-вторых, объясняет только что обнаруженное Крукенбергом отсутствие секреции пищеварительных ферментов у кишечнорастных.

Таким образом, в работах Мечникова 1878–1880 гг. понимание внутриклеточного

пищеварения не только как филогенетически исходного типа питания, но и как процесса, определившего ранние этапы исторического развития многоклеточных получило свое окончательное обоснование.

Дофагоцитарный этап исследования внутриклеточного пищеварения завершился статьей, опубликованной Мечниковым в журнале «*Zoologischer Anzeiger*» в 1882 году под названием «К учению о внутриклеточном пищеварении у низших животных». В статье нашел отражение большой интерес, который возник к этой проблеме у зоологов после систематических работ Мечникова. Из новых данных здесь сообщается о наблюдении с начала до конца процесса поглощения и переваривания пищи клетками энтодермы одной особи у молодых гребневиков. Интересен не известный ранее факт образования из клеток энтодермы плазмодиев (многоядерных образований) вокруг поглощенных пищевых частиц крупного размера.

Следующая работа Мечникова «Исследования о внутриклеточном пищеварении у беспозвоночных», отправленная из Ривы (Италия) 22 мая 1883 года и опубликованная в «*Arbeiten a. d. Zool. Inst. zu Wien*» и в 1884 году «Русской медицине», знаменует начало фагоцитарного этапа в исследовании внутриклеточного пищеварения, когда оно выступает уже в совершенно новом качестве, выходя за пределы процесса питания как такового.

В методологическом и историко-научном отношении важно, что само открытие фагоцитоза и формулировка основных положений о целебной (фагоцитарной) системе организма человека и высших животных было сделано преимущественно теоретическим путем. При микроскопическом наблюдении за подвижными мезодермальными клетками личинки морской звезды в январский день 1883 года Мечникова, как он сам вспоминал, «сразу осенила новая мысль, ... что подобные клетки

должны служить в организме для противодействия вредным действиям». Хотя Мечников давно наблюдал включение в организм и переваривание в нем посторонних частиц клетками мезодермального происхождения, но мысль о том, что этот процесс может быть защитным, по-видимому, не приходила ему в голову, а явилась, как пишет он в своем весьма «остросюжетном» воспоминании, совершенно неожиданно. «В чудной обстановке Мессинского пролива, отдыхая от университетских передраг, я со страстью отдавался работе. Однажды, когда вся семья отправилась в парк смотреть каких-то удивительных дрессированных обезьян и я остался один над своим микроскопом, наблюдая за жизнью подвижных клеток у прозрачной личинки морской звезды, меня... осенила новая мысль. Мне пришло в голову, что подобные клетки должны служить в организме для противодействия вредным деятелям. Чувствуя, что здесь кроится нечто особенно интересное, я до того взволновался, что стал шагать по комнате и даже вышел на берег моря, чтобы собраться с мыслями. Я сказал себе, что если мое предположение справедливо, то заноза, вставленная в тело личинки морской звезды, не имеющей ни сосудистой, ни нервной системы, должна в короткое время окружиться налезшими на нее подвижными клетками, подобно тому как это наблюдается у человека, занозившего палец. Сказано – сделано. В крошечном садике при нашем дворе, в котором несколько дней перед тем на мандариновом деревце была устроена детям рождественская «елка», я сорвал несколько розовых шипов и тотчас вставил их под кожу великолепных, прозрачных, как вода, личинок морской звезды. Я, разумеется, всю ночь волновался в ожидании результата – и на другой день рано утром с радостью констатировал удачу опыта. Этот последний и составил основу теории фа-

гоцитов, разработке которой были посвящены последующие 25 лет моей жизни». Возникшая в результате озарения аналогия между предполагаемым окружением занозы, «налезшими на нее подвижными клетками у морской звезды, не имеющей ни сосудистой, ни нервной системы», и известным еще Вирхову накоплением лейкоцитов (также мезодермальных по происхождению) в очаге воспаления у человека была на следующее утро подтверждена единственным опытом, который и «составил основу теории фагоцитов».

По предложению профессора зоологии Венского университета Карла Клауса (C. Claus) и его сотрудников К. Гроббена (K. Grobben) и К. Грейдер (R. Heider), которым И.И. Мечников рассказал о своем открытии, клетки-защитники были названы фагоцитами (от греч. phagein – пожирать и cytos – клетка), а само явление – фагоцитозом.

Не следует однако полагаться на скромность Мечникова. Можно смело утверждать, что основу фагоцитарной теории образует отнюдь не удача этого опыта, а гениальное прозрение Мечникова, сумевшего умозрительным путем установить глубокую внутреннюю связь между столь разнородными процессами в столь далеких друг от друга организмах, как морская звезда и человек. «Из всех признаков, отличающих гениальность, два, кажется, являются наиболее показательными – это, во-первых, способность охватывать и объединять широкие области знания и, во-вторых, способность к резким скачкам мысли, к неожиданному сближению фактов и понятий, которые для обыкновенного смертного кажутся далеко стоящими друг от друга и ничем не связанными, по крайней мере до того момента, когда такая связь будет обнаружена и доказана» (Л.А. Чугаев). Эти черты были в полной мере присущи И.И. Мечникову, осуществившему синтез медицины и дарвиновской

биологии путем сближения столь далеких областей научного знания, как патология человека и зоология беспозвоночных.

Органичный сплав каких факторов образовал основу мечниковского озарения в январе 1883 года? Среди них можно выделить следующие:

1. Социальная важность борьбы с инфекционными болезнями и необходимость создания научной теории иммунитета в эпоху открытия бактериальной этиологии распространенных заболеваний.

2. Наличие в научном кругозоре Мечникова, начиная с 1878 года, интереса к бактериальным болезням беспозвоночных.

3. Использование в качестве объекта живых беспозвоночных, обеспечивающее непосредственное видение процесса, чего были лишены медицинские бактериологи и патологи, наблюдавшие отдельные разрозненные «кадры». Последние могли быть реконструированы в процесс только при теоретическом допущении единственно правильного вектора.

4. Мастерское владение Мечниковым принятого в эволюционной морфологии беспозвоночных способа теоретизирования, состоящего в моделировании филогенеза по данным онтогенеза. В основе этого способа лежит систематический перенос и модификация «сегодняшних данных» в далекое прошлое с целью реконструкции происходивших тогда процессов. Иными словами, это способность и постоянная готовность к сближению весьма далеких фактов и понятий.

С другой стороны, существенно, что в первом спонтанном варианте фагоцитарной гипотезы защитная роль подвижных клеток формулируется в чрезвычайно общем виде: «противодействие вредным деятелям». Не упоминаются ни микробы, ни внутриклеточное пищеварение. Таким образом, мысль Мечникова идет от общего к частному и ее можно рассматривать как гипотетико-дедуктивный путь развертывания

научного знания, который является одним из видов восхождения от абстрактного к конкретному. Исходной абстракцией Мечникова была амебообразная клетка паренхимного мезэнтобласта, существование которой он ранее постулировал у своей паренхимеллы – гипотетического предка многоклеточных.

Эмпирическое обоснование фагоцитарной гипотезы, которым Мечников занимался в Мессине с января по апрель 1883 года, состояло исключительно в наблюдениях и экспериментах на беспозвоночных. Результаты этой работы, изложенные в статье «Исследования о внутриклеточном пищеварении у беспозвоночных», которая была опубликована на немецком и русском языках соответственно в 1883 и 1884 годах, следует подразделить на эмпирически обоснованные закономерности и теоретическое обобщение. К первым принадлежат доказательства: (а) способности мезодермальных блуждающих клеток к поглощению и перевариванию твердых пищевых частиц; (б) поедания мезодермальными клетками материала, возникшего в самом организме и в определенный момент ставшего излишним; (в) слияния блуждающих мезодермальных клеток в многоядерные плазмодии вокруг значительных по объему инородных тел; (г) поглощения и переваривания посторонних веществ, в том числе чужеродных эритроцитов и, что особенно важно, бактерий и их спор; (д) способности подвижных мезодермальных клеток к различению того или иного поглощаемого материала, то есть, говоря современным языком, способности к клеточному узнаванию.

В результате последующих пяти лет целенаправленной работы Мечникову удалось эмпирически обосновать фагоцитарную гипотезу применительно к позвоночным. Многообразные эксперименты и наблюдения за естественными и патологическими процессами доказали, что

целебная и профилактическая роль фагоцитов является непреложным законом для всего животного царства, включая человека. Представления о целебной фагоцитарной системе были расширены включением в нее миндалин и других «лейкоцитарных желез», то есть солитарных и агрегированных фолликулов и всей диффузной лимфоидной ткани дыхательных путей и пищеварительного тракта.

Выяснив биологический смысл воспаления, состоящий в противодействии фагоцитов любому чужеродному внедрению, а также в уничтожении ослабленных или мертвых тканей, Мечников впервые внес в медицинское мышление понятие о целесообразной реакции клеток макроорганизма, направленной на преодоление болезнетворного фактора. Так дарвиновская концепция приспособления и борьбы за существование была впервые перенесена на клеточный уровень и трансформирована в теорию активной защиты организма с помощью специализированной целлюлярной системы. Более того, фагоцитарная теория принципиально преобразовала содержание понятия «клетка». В отличие от пассивно страдающей клетки Вирхова, клетка Мечникова ощущает, реагирует, целесообразно действует и, наконец, взаимодействует с другими клетками. Эта совершенно новая постановка вопроса, завоевавшая в результате ожесточенной идейной борьбы всеобщее признание, повела к коренному перевороту в медико-биологическом мышлении и стала основным теоретическим положением современной медицины. Мечниковский синтез дарвинизма и патологии человека по его методологическому значению и принципиальной новизне эмпирических данных следует с полным основанием рассматривать как научную революцию в медицине.

Фагоцитарная теория И.И. Мечникова – одно из важнейших достижений биологии и медицины XIX века – явилась результатом

обобщения достижений зоологии низших беспозвоночных (внутриклеточное пищеварение) и человека (бактериальная этиология инфекционных болезней и учение о воспалении). Это обобщение было произведено на идейной основе дарвиновской теории целесообразности и борьбы за существование и его следует рассматривать как мечниковский синтез биологии и медицины, неразрывно связанный с предшествующими трудами Дарвина, Пастера и Вирхова.

Фагоцитарная теория впервые внесла в биологическое и медицинское мышление понятие о целесообразной реакции клеток организма человека и высших животных, направленной на преодоление вредных факторов в виде микроорганизмов. Так, дарвиновская концепция приспособления и борьбы за существование была спроецирована на клеточный уровень и трансформирована в теорию активной защиты организма с помощью специализированной целлюлярной системы. Тем самым был открыт и обоснован клеточный принцип иммунологии, выдающееся значение которого подтверждено бурным развитием этой науки в последней трети XX века. Принципы фагоцитарной теории в результате ожесточенной борьбы обрели общее признание и обусловили коренной теоретический переворот в биологии и медицине, который с полным основанием следует рассматривать как научную революцию в этих сферах знания.

Итак, И.И. Мечников, не будучи по образованию врачом, совершил революционный переворот в медицине, значение которого отнюдь не исчерпывается фагоцитарной теорией. Мечниковский синтез медицины и биологии обусловил качественные сдвиги в медицинском мышлении, покончил с гипнотическим влиянием вирховского механицизма и чисто эмпирического подхода, дал толчок к переходу на позиции, свойственные дарвинизму.

Неоценимая заслуга И.И. Мечникова перед медицинской наукой заключается и в том, что он первый доказал наличие в организме специализированной системы, физиологическая функция которой состоит в противодействии вредным агентам, и заложил основы изучения ее на клеточном уровне, создав знаменитую фагоцитарную теорию иммунитета.

Следует подчеркнуть и другую историческую заслугу И.И. Мечникова в науке. Благодаря ему явление фагоцитоза стало предметом изучения, а затем и методом для исследования функций фагоцитирующих клеток, одной из которых является их защитная «иммунная» функция. Его идеи о фагоцитарной защите нашли блестящее подтверждение и развитие в лекциях о «Сравнительной патологии воспаления» (1892), что позволяет считать И.И. Мечникова «пионером» сравнительного метода изучения в биологии и патологии.

До И.И. Мечникова не существовало теоретической иммунологии. Он по праву считается основателем современной фундаментальной иммунологии. Им впервые были четко сформулированы определения естественного и приобретенного иммунитета, проведен сравнительный анализ защитной роли фагоцитирующих клеток. Им же были намечены основные пути внедрения в медицинскую практику достижений теоретической иммунологии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Мечников И.И. Академическое собрание сочинений. – М.: Медгиз, 1947–1955.
2. Мечников И.И. Этюды оптимизма. – М., 1987. – С. 5.

3. Ноздрачев А.Д., Марьянович А.Т., Поляков Е.Л., Сибаров Д.А., Хавинсон В.Х. Нобелевские премии по физиологии или медицине за 100 лет // СПб.: Гуманистика, 2003. – 752 с.
4. Сепиашвили Р.И. Лауреаты Нобелевской премии в области физиологии и медицины. – М.: Медицина-Здоровье, 2005. – 34 с.
5. Сепиашвили Р.И. Основы физиологии иммунной системы. – М.: Медицина-Здоровье, 2003. – 240 с.
6. Сепиашвили Р.И. Ранняя фагоцитарная реакция нейтрофильных лейкоцитов: Характеристика и механизмы развития по данным филогенеза и неонатального антогенеза. – В кн.: Функция иммунной системы в инфекционном и неинфекционном процессе. Молекулярная биология бактерий. – Краснодар, 1984. – С. 127–138.
7. Сепиашвили Р.И., Балмасова И.П. Физиология естественных киллеров. – М.: Медицина-Здоровье, 2005. – 455 с.
8. Ульянкина Т.И. Зарождение иммунологии. – М.: Наука, 1994. – С. 97.
9. Цынкаловский Р.Б. Учение о фагоцитозе и развитии системного метода в иммунологии. – В кн.: Функция иммунной системы в инфекционном и неинфекционном процессе. Молекулярная биология бактерий. – Краснодар, 1984. – С. 16–23.
10. Шабров А.В., Князькин И.В., Марьянович А.Т. Илья Ильич Мечников. Энциклопедия жизни и творчества. – СПб: ДЕАН, 2008. – 1264 с.
11. Шубич М.Г. Дофагоцитарный этап развития учения о внутриклеточном пищеварении. – В кн.: Вопросы истории естествознания и техники. – 1999. – С. 40–46.
12. Шубич М.Г. «Методологический анализ открытия фагоцитоза. – В кн.: Функция иммунной системы в инфекционном и неинфекционном процессе. Молекулярная биология бактерий. – Краснодар, 1984. – С. 9–16.
13. Шутько Л.В., Ансерова Н.М. Мечников Илья Ильич, 1845–1916. Материалы к биобиблиографии ученых. Биологические науки. Общая биология». – Вып. 2 (М.: Наука), 2005. – 273 с.
14. Cooper E. From Darwin and Metchnikoff to Burnet and Beyond. Trends in Innate Immunity, 2008. – P. 1–11.
15. Cruse J., Lewis R. Historical Atlas of Immunology. – London and New York, 2006. – 338 p.
16. Feldan B. The Nobel Prize. – New York, 2000. – 489 p.