

История становления лабораторной диагностики (лекция II)

Решетняк Д.В.², Решетняк В.К.¹

¹ — ФГБНУ «НИИ общей патологии и патофизиологии» РАН, Москва, Россия

² — ФГБУ «9 ЛДЦ» Минобороны РФ, Москва, Россия

Во второй части лекции рассмотрены этапы развития основных разделов лабораторной диагностики и отдельных связанных с ней отраслей медицины и медицинской техники. Изложены основные достижения в области клинической биохимии, иммунохимии и общеклинических методов лабораторной диагностики. Проанализирован вклад большого числа врачей и учёных, в том числе целого ряда отечественных деятелей медицинской науки, в развитие лабораторной диагностики и их приоритет в отдельных её областях.

Ключевые слова: клиническая лабораторная диагностика, клиническая биохимия, иммунохимия, иммунология, микроскопия, гематология, асептика

«Все мы — карлики, стоящие на плечах гигантов».

Бернар де Шартр, французский теософ (? — 1125(?) гг.)

Очень заметный вклад в расширение возможностей лабораторной диагностики внесло появление и бурное развитие иммунологии. Возвращаясь к выходцам Пастеровской лаборатории, нельзя не вспомнить выдающегося российского учёного Илью Ильича Мечникова (1845—1916 гг.), оставившего глубокий след в истории ряда медицинских дисциплин, в том числе микробиологии, иммунологии, эмбриологии. Мечников открыл явление фагоцитоза, создал теорию воспаления, клеточного иммунитета и аутоиммунных реакций. Им были открыты цитокины, цитолитические ферменты и высказано предположение о наличии «цитаз» (лизосом).

А настоящим титаном лабораторной диагностики можно назвать другого младшего современника Пастера — немецкого учёного Пауля Эрлиха (1854—1915 гг.). Им были осуществлены фундаментальные теоретические исследования, приведшие, например, к формулированию, практически параллельно с клеточной теорией иммунитета Мечникова, теории гуморального иммунитета с основой во взаимодействии антиген-антитело. Сам термин «антитело» придуман Эрлихом. Также ему принадлежит ряд научно-практических открытий и изобретений: первичная дифференцировка лейкоцитов (лейкоцитарная формула), классификация лейкоemий, дуалистическая теория кроветворения (с разделением красного и серого ростков), определение роли красного костного мозга, тучных клеток и ретикулоцитов. Создавал и расширял Эрлих и арсенал практических средств лабораторной диагностики, например, разработал ряд методов иммуноцитохимии и способов окраски препаратов биоматериала.

Бельгийский микробиолог Жюль Жан-Батист Венсан Борде (1870—1961 гг.) установил, что в основе иммунных реакций лежат физико-химические процессы. Он открыл механизмы агглютинации, гемолиза, преципитации, выяснил роль комплемента, т.о. предложив серологические исследования и значительно увеличив их диагностическую ценность. Также учёный изучал механизмы анафилактики, бактериофагии и разработал одну из первых теорий свёртывания крови. Но наиболее известен Борде благодаря тому, что совместно с коллегой-соотечественником Октавом Жангу (1875—1959 гг.) разработал реакцию

связывания комплемента (РСК), в частности, послужившую основой для метода диагностики сифилиса.

Собственно, этот наиболее известный серологический тест на основе РСК был разработан немецким микробиологом Августом Паулем фон Вассерманом (1866—1925 гг.) в 1906 г. Этот тест, пользовавшийся очень долгое время невиданной популярностью, обессмертил имя своего создателя, получив название «реакции Вассермана», став, и продолжая оставаться настоящим «брендом» лабораторной диагностики и едва ли не именем нарицательным, даже в настоящее время, когда «классическая» реакция Вассермана повсеместно заменена более современными методами. Хотя Вассерман также известен своими работами по изучению иммуноспецифичности белков и поиску серологических тестов для новообразований, но, скорее всего, именно прорыв в области диагностики столь социально значимого заболевания, как сифилис, побудил германское правительство удостоить Вассермана за его труды по иммунологии дворянским званием и той самой приставкой «фон» в фамилии.

Соавтором в разработке теста на сифилис вполне можно считать и другого известного немецкого микробиолога — Альберта Людвиг Сигизмунда Нейссера (1855—1916 гг.), увековечившего себя открытием в 1879 г. возбудителя гонореи (*Neisseria gonorrhoeae*).

А вот сам возбудитель сифилиса — бледная трепонема (*Treponema pallidum*) была открыта немецкими биологами Фрицем Рихардом Шаудинном (1871—1906 гг.) и Эрихом Хоффманом (1868—1959 гг.) только за год до открытия Вассермана, в 1905 г. Не удивительно, что с этим, одним из самых «зловредных» микроорганизмов учёным пришлось повозиться, — он практически незаметен в «светлом поле» микроскопа, не окрашивается практически никакими стандартными лабораторными красителями, не культивируется на питательных средах и вообще плохо сохраняется вне организма больного.

Очень серьёзным достижением в области иммунологии и иммунологической диагностики, послужившим началом для развития подраздела лабораторных исследований, называемых иногда «изосерологическими», стало открытие и описание в 1901 г. австрийским иммунологом Карлом Ландштайнером (1868—1943 гг.) метода выявления групповых антигенных и серологических отличий у людей, обладающих разным набором специфических белков крови (гемолизинов и гемагглютининов). Смешивания

вая эритроциты одних лиц с нормальными сыворотками других, ему удалось выявить три группы крови: А, В и О. Группа АВ была определена в 1907 г. его соотечественником Яном Янски (1873—1921 гг.).

Не останавливаясь на достигнутом, Ландштайнер вместе с Александром Соломоном Винером (1907—1977 гг.) в 1940 г. выявили новую систему антигенов человеческой крови, экспериментально определённую по наличию антител к эритроцитам макак-резусов и получивших таким образом название «резус-фактор».

Ещё одна известная «именная» серологическая реакция была создана известным французским терапевтом и инфекционистом Жоржем Фернаном Видалем (1869—1929 гг.), которого не стоит путать со ставшим известным благодаря фармацевтическому «Справочнику» его соотечественником Луи Видалем. Врачебная деятельность Фернана Видаля сопровождалась разнообразными лабораторными изысканиями. В 1896 г. он разработал один из первых серологических тестов — метод определения антител к *Salmonellae*, прежде всего, к возбудителю брюшного тифа *S. typhi*, и кишечной палочке (*Escherichia Coli*) на основе реакции агглютинации. Занимался разносторонний врач изучением стрептококков, проводил гематологические, иммунологические исследования и исследования водно-щелочного баланса, изучал пигментный обмен. В 1900 г. разработал метод цитологической диагностики выпотных жидкостей и вообще являлся сторонником цитологических методов диагностики, проводя микроскопию биоматериалов, полученных при пункциях печени и селезёнки.

Перебрасывая таким образом мостик к истории очередного раздела лабораторной диагностики — цитологическим исследованиям, можно упомянуть и известного французского дерматолога Эрнеста Бенье (1831—1909 гг.). Он первым во Франции создал при своём дерматологическом отделении гистологическую (микроскопическую) и бактериологическую лабораторию, активно пропагандировал метод биопсии для диагностики и предложил сам термин «биопсия».

Можно сказать, что основы цитологической диагностики были заложены ещё в 1860-е годы. Немецкий анатом Генрих Вильгельм Готфрид фон Вальдейер-Гарц (1836—1921 гг.), занимавшийся классификацией различных клеток человеческого организма, высказал предположение, что новообразования могут развиваться из одной клетки и распространяться с током крови или лимфы. Он разработал гистологический метод и первые цитологические критерии диагностики онкологических заболеваний.

Параллельно с цитологическими методами стали развиваться и способы получения соответствующего биоматериала, наиболее информативными из которых являются пункции и тонкоигольная биопсия. Простейшим видом биопсии, как известно, является взятие крови из пальца, но большинство других манипуляций являются куда более сложными, а их методология — обстоятельнее. Например, методику люмбальной пункции с последующим физико-химическим и микроскопическим исследованием ликвора в 1890 г. предложил немецкий врач Хайнрих Иринус Квинке (1842—1922 гг.), больше известный своими работами по аллергологии.

Цитологический анализ материала, полученного при биопсии различных органов, стал проводиться с 1880-х годов, в том числе и российскими врачами и

учёными. А.С. Парцевский с 1883 г. ввёл в практику биопсию селезёнки, а А.А. Белоголов с 1900 г. — биопсию печени. В 1892 г. в Санкт-Петербурге Александр Ильич Вильчур (1856—1913 гг.) и Пинхус Аронович Яппа (1858—1930 гг.), «успешно» совмещавший научную и революционную деятельность, провели цитологическое исследование пунктата лёгкого. Правда, надо отметить, что они решились на пункцию лёгкого у больного туберкулёзом, отчаявшись диагностировать заболевание иным образом.

Но особенно активно и повсеместно цитологические исследования стали внедряться в практику с 1920-х годов. В 1927 г. советский гематолог Михаил Иннокентьевич Аринкин предложил методику стерильной пункции с последующим микроскопическим изучением состояния красного костного мозга.

Большой вклад в продвижение цитологического метода в СССР, особенно для диагностики поражений костного мозга, лимфоузлов и селезёнки внёс Иосиф Абрамович Кассирский (1898—1971 гг.), известный также своими достижениями в изучении морфологии и цитохимии клеток крови. А наиболее широко используемый и менее травматичный метод цитологической диагностики был предложен в 1928 г. американским патологом греческого происхождения Георгиасом Николаосом (Джорджем) Папаниколау (1883—1962 гг.). Он указал на возможность диагностики новообразований женских половых органов на основе цитологического исследования их отделяемого. Для выявления атипичных клеток Папаниколау разработал сложный метод окраски препаратов с использованием красителей лихтгрюн и бисмаркбраун, эозина, фосфорно-молибденовой кислоты и карбоната лития. Американские врачи проявили в данном случае абсолютно несвойственную для себя нерасторопность и внедрили этот прорывной метод в практику только в 1950 г. Но с этого момента метод получил широчайшее распространение. Можно отметить, что в нашей стране воплощена сама идея Папаниколау, но не его чересчур сложный метод окраски.

Но самым «близким» к пациенту разделом лабораторной диагностики всегда были т.н. общеклинические исследования, включавшие самые разнообразные методы, в основном микроскопию и относительно несложные химические тесты. А самым широко используемым биоматериалом в лабораторной диагностике, бесспорно, является кровь. Общий анализ крови, как правило, бывает первым исследованием, назначаемым пациенту, а одним из важнейших его показателей, определяемых в цельной крови, является уровень гемоглобина. Впервые наличие поглощающего кислород белка выявил в 1840 г. немецкий химик Ф.Л. Хюнефельд. Его коллега Отто Хунке (1828—1879 гг.) смог выделить гемоглобин в кристаллическом виде. Роль гемоглобина в транспорте кислорода удалось установить ещё одному немецкому химику Феликсу Хоппе-Зейлеру (1825—1895 гг.), активно занимавшемуся химическим анализом не только крови, но и мочи, желчи, грудного молока.

К слову, только в 1959 г., т.е. позже, чем кажущаяся куда более сложной «расшифровка» ДНК, структура гемоглобина была определена британскими биохимиками — нобелевскими лауреатами: Джоном Коуэри Кендрию (1917—1997 гг.) и Максом Фердинандом Перуцем

(1914—2002 гг.), который также участвовал и в работе по ДНК.

Самым старым практическим количественным методом определения гемоглобина, до сих пор применяющимся, можно считать колориметрический метод, разработанный швейцарским врачом Германом Сали (1856—1933 гг.) в 1902 г. Он основан на реакции гемоглобина с соляной кислотой с образованием солянокислого гематина, концентрация которого определялась визуально. Сали сконструировал гемометр и создал визуальную шкалу для определения концентрации. Также ему принадлежит работа по созданию цитометра для подсчёта эритроцитов и тромбоцитов.

Лучшим на настоящий момент методом определения гемоглобина считается циан-гемоглобиновый спектрофотометрический метод, используемый в современных гематологических анализаторах, разработанный американским биохимиком Дэвидом Л. Дробином в 1932 г.

Морфология красной крови стала объектом изучения ещё в XVII в., но заметные успехи были достигнуты лишь в конце XIX в. Помимо количества и насыщенности гемоглобином эритроцитов, важным аспектом является и определение количества незрелых эритроцитов — ретикулоцитов. Ещё в 1865 г. в ранней работе известного в будущем немецкого невролога Хайнриха Вильгельма Эрба (1840—1921 гг.) было отмечено обнаружение с помощью пикриновой и уксусной кислот внутриклеточной «сетчатой» субстанции, позже названной Эрлихом «ретикуло-филаментозной».

Наиболее популярная окраска для определения ретикулоцитов с крезиловым синим, метиленовым синим и азуром была предложена в 1940-х годах советским гематологом Н.Г. Алексеевым (1898—1971 гг.).

Другой признак незрелости эритроцитов — остатки ядерной оболочки обнаружил в эритроцитах американский врач Ричард Кларк Кебот (1868—1939 гг.), сейчас это явление носит название колец Кебота. Американский физиолог Уильям Генри Хауэлл (1860—1945 гг.) параллельно с французским гистологом Жюстином Мари Жолли (1870—1953 гг.) нашли в эритроцитах «глыбки» ДНК, сейчас называемые тельцами Хауэлла — Жолли. Хауэллу также принадлежит и приоритет в использовании гепарина в качестве консерванта для кровяной плазмы.

Подсчёт клеточных элементов крови, вошедший в диагностическую практику ближе к концу XIX в., также требовал создания особых методов. Французский исследователь Луи-Шарль Маляссе (1842—1909 гг.) известен своими работами по микологии, физиологии и гистологии крови, но его главный вклад в гематологию — изготовление в 1870 г. первого гемоцитометра — счётной камеры. В отечественной практике цитометрическая камера используется в модификации казанского учёного Николая Константиновича Горяева (1875—1943 гг.).

Наиболее часто применяемый метод «биполярной» окраски мазков крови с основным красителем метиленовым синим и кислым эозином, позволяющий подробно различать структуру клеточных элементов, детали ядер и цитоплазмы и расширивший возможности изучения морфологии малярийных плазмодиев, был предложен в 1891 г. русским врачом Дмитрием Леонидовичем Романовским. В целом именно этот метод стал мощным толчком для развития клинико-цитологического анализа в гематологии. Однако, по присущему российским учёным

обыкновению, Романовский не стал дорабатывать и широко распространять свою «полукустарную» разработку и использовал её, по сути, для собственного употребления. Поэтому в большинстве стран метод носит имя немецкого химика Густава Гимза (1867—1948 гг.), модифицировавшего метод Романовского и наладившего промышленный выпуск красителя.

Немецкой научной школе вообще принадлежат большие заслуги в развитии лабораторной гематологии. Помимо Эрлиха, стоит выделить Артура Паппенхайма (1870—1916 гг.), который предложил «умеренно-унитарную» теорию кроветворения (т.е. позднего расхождения на серый и красный ростки) и несколько видов окраски препаратов. Терапевт Виктор Шиллинг (1883—1960 гг.) в 1912 г. разработал метод определения формулы крови, предложил для неё термин «гемограмма», составил классификацию лейкоцитов и таблицы их дифференцированного подсчёта, также он исследовал изменения картины крови при различных патологиях и лейкомоидные реакции.

Наиболее подробно морфологией клеток крови занимался Йозеф Арнет (1873—1955 гг.), сумевший выделить до 80 морфологических типов лейкоцитов, за что вместо восхищения подвергся ... критике со стороны клиницистов, обвинивших его в излишнем теоретизировании.

Создателем отечественной гематологии считается Александр Николаевич Крюков (1878—1952 гг.), предложивший в 1920 г. первую российскую номенклатуру клеток крови и поддержавший «умеренно-унитарную» теорию кроветворения. Серьёзные исследования по изменениям лейкоцитарного профиля («сдвигам») провёл советский иммунолог и паразитолог Шабсай Давидович Мошковский (1895—1982 гг.).

Как правило, в общий анализ крови включается и показатель скорости оседания эритроцитов (СОЭ). Первое упоминание об эффекте оседания красной крови можно отыскать ещё у Галена, но первые практические опыты с седиментацией эритроцитов в новое время принадлежат польскому учёному Эдмунду Фаустину Бьернадски (1866—1911 гг.). А в 1915 г. шведский врач Роберт Санно Форейус (1888—1968 гг.) разработал относительно достоверный метод определения СОЭ и отметил, что СОЭ может заметно увеличиваться при беременности.

Практически все современные способы определения СОЭ основаны на методе другого шведского учёного — Альфа Вильгельма Альбертссона Вестергрена (1891—1968 гг.), разработанном в 1920-х годов. В СССР в 1920-х годах первым методом определения СОЭ использовал известный терапевт Евгений Михайлович Тареев (1895—1986 гг.). А наиболее популярным методом в России долгое время оставался модифицированный метод, разработанный хирургом Т.П. Панченковым (1880—1946 гг.).

В отличие от более крупных эритроцитов и лейкоцитов, тромбоциты были открыты довольно поздно. Только в 1878 г. первым увидел и описал тромбоциты («тельца Гайема») французский врач Жорж Гайем (1841—1933 гг.), занимавшийся исследованиями кроветворения и патологии крови. Ему же принадлежит и разработка первых консервантов для эритроцитов и устройства для подсчёта тромбоцитов.

Изучением морфологии и функций тромбоцитов (в его терминологии — «бляшек Биццоцери») одним из пер-

вых занимался итальянский врач и «пионер» патогистологии Джулио Биццоццо (1846—1901 гг.). Так же он известен открытием бактерии *Helicobacter pylori*, о предполагаемой роли которой в развитии язвы желудка ещё не догадывался.

Важным разделом лабораторной диагностики в настоящее время является исследование системы свёртывания крови (гемостаза), в основном относящееся к числу экстренных тестов. Ферментативная теория гемостаза была сформулирована русским физиологом Александром Александровичем Шмидтом (1831—1894 гг.) в 1860-х годах и позже, в 1900-х годах, подтверждена рядом крупных учёных: немецким физиологом Паулем Оскаром Моравицом (1879—1936 гг.), французским иммунологом Николя Морисом Артюсом (1862—1945 гг.) и шведским биохимиком Олафом Гаммарстеном (1841—1932 гг.). Было доказано, что обязательными компонентами системы свёртывания являются фибрин и тромбин, содержащиеся в крови в неактивном состоянии. В исследованиях было показано, что фибрин образуется из одного предшественника — фибриногена под действием «фибрин-фермента» тромбина, который, в свою очередь, возникает при активации протромбина специфическим фактором — «тромбокиназой» и ионами кальция, содержащимися в опыте в спиртовых экстрактах различных тканей, тромбоцитах и лейкоцитах. Теория Шмидта — Моравица является основой для современной «каскадной» теории свёртывания крови, уточняющейся до сих пор.

Наиболее широко используемый метод микроскопического подсчёта тромбоцитов в мазке, фиксированном 14% раствором $MgSO_4$, по соотношению с эритроцитами был предложен в 1920 г. швейцарским хирургом Антоном Кристианом Фонио (1881—1968 гг.).

Самые простые визуально-хронометрические гемостазиологические тесты были в 1910-х годах предложены американскими учёными: патофизиологом У.У. Дьюком (1883—1945 гг.) — по времени кровотечения после прокола мочки уха и кардиологами Роджером Ирвингом Ли (1881—1914 гг.) и Полом Дадли Уайтом (1886—1973 гг.) — по времени свёртывания крови до образования фибринового тяжа.

Достаточно широко используется метод тромбоэластографии, основанный на регистрации изменений эластичности и упругости кровяного сгустка, который был предложен в 1947 г. немецким учёным Хельмутом Хартером.

Важным нюансом при проведении исследований гемостаза является использование надёжных консервантов плазмы крови. Наиболее распространённым до сих пор является цитрат натрия ($Na_3C_6H_5O_7$), впервые успешно применённый в качестве антикоагулянта аргентинским биофизиком Луисом Аготом (1868—1954 гг.) и бельгийским врачом Альбером Юстеном (1882—1967 гг.) в 1914 г. при переливании крови.

Наиболее известный метод определения протромбина был разработан в 1935 г. американским гематологом Арманом Джейсоном Квиком (1894—1978 гг.). Самый важный по современным представлениям критерий оценки состояния системы протромбин-тромбин Международное Нормализованное отношение (INR) был предложен специалистами ВОЗ и повсеместно используется с 1984 г.

Наиболее известный клоттинговый метод определения фибриногена с тромбином создал немецкий биохимик

А. Клаус в 1957 г. Несколько методов определения белков, участвующих в процессе свёртывания крови, и специальный буфер были созданы в 1940-х годах норвежским гематологом Паулем Арнором Овреном (1905—1990 гг.).

В СССР становление гемостазиологии связано с именем Бориса Александровича Кудряшова (1904—1993 гг.), создавшего в 1938 г. первую в стране лабораторию физиологии и биохимии свёртывания крови. Ему принадлежат учение о регуляции системы гемостаза, открытие противосвёртывающей системы, «неферментативного фибринолиза», «тромботропина» (комплекса реакций активации тромбиновой системы), разработка способа промышленного производства тромбина, успешно применявшегося в годы войны, и антитромботического средства — фибринолизина.

Заметная роль в развитии практической гемостазиологии принадлежит Зиновию Соломоновичу Баркагану (1925—2006 гг.). Им и его сотрудниками впервые в СССР определён ряд факторов гемостаза, в том числе антиромбин III и С-белок, разработан ряд отечественных диагностикумов, в том числе на основе змеиных токсинов, определены диагностические схемы для антифосфолипидного и ДВС-синдромов.

О том, какое значение такому биоматериалу, как моча, придавалось в средневековой медицине, сказано выше довольно много, но настоящие научно подкреплённые клинические исследования стали проводиться только в XIX в.

Одним из первых в этой области являлся английский врач Ричард Брайт (1789—1858 гг.), носящий гордое имя Отца нефрологии. Брайт организовал маленькую пригоспитальную лабораторию, где с помощью химика Джона Бостока (1773—1846 гг.) осуществлял макроскопический, физический и химический анализ мочи. Применялась паровая баня для подогрева остывшей мочи. Изучая гломерулонефриты, Брайт часто определял в моче альбумин при помощи ложки, в которой нагревал мочу над свечой. Если в моче был альбумин, то он оседал при нагревании чуть ниже точки кипения в виде творожистого осадка. Правда, при столь серьёзном отношении к лабораторным методам в целом, Брайт мог претендовать и на сомнительную славу последнего известного клинициста, с успехом обходившегося «традиционной» уроскопией и не пользовавшегося микроскопом.

В 1850—1860 гг. комплексные исследования мочи, включавшие как микроскопию, так и химико-физический анализ с определением: хлоридов, сульфатов, фосфатов, мочевины и глюкозы, проводил другой английский врач Артур Хилл Хоссэл (1817—1994 гг.), известный своими гистологическими исследованиями тимуса. Учёным были отмечены значительные различия состава мочи в зависимости от пола, возраста и влияния разных патологических состояний.

Использование бактериологических и биохимических методов исследования мочи на белок, мочевины, мочевую кислоту позволили в 1881 г. известному французскому врачу Жану Казимиру Феликсу Гюйону (1831—1920 гг.), по праву считающемуся одним из основателей современной урологии, разработать диагностические критерии заболеваний мочеполовой системы.

Несмотря на интенсивное изучение свойств мочи в предыдущие века, большинство адекватных урологиче-

ских тестов появилось лишь в конце XIX в., начале XX в. Основное число из них имело комплексный характер, сочетавший и лабораторную, и клиническую составляющую. Например, определение эритроцитов в моче после легких ударов по пояснице в области почек стало основным признаком синдрома, описанного в 1901 г. русским терапевтом Фёдором Игнатьевичем Пастернацким (1845—1902 гг.). Другой, довольно простой в исполнении, хотя и громоздкий в подготовке функциональный тест был разработан в начале 1900-х годов другим отечественным терапевтом Семёном Семёновичем Зимницким (1873—1927 гг.), учеником Павлова и Мечникова. Широко используемый в России метод микроскопической оценки наличия и выраженности воспалительного процесса в мочевыделительной системе был предложен советским урологом Александром Захаровичем Нечипоренко (1916—1980 гг.) лишь в 1940-х годах.

Биохимические исследования мочи, начавшиеся с 1840-х годов, долгое время заключались в отдельных качественных тестах, имевших низкую чувствительность и малую точность. Разработка биохимических тестов для анализа мочи сталкивалась даже с большими трудностями, чем для анализа крови. Например, довольно примитивный и малочувствительный качественный тест для определения кальция мочи, основанный на визуальной оценке степени помутнения, вызванного смешиванием пробы мочи, содержащей растворённые соли кальция, с реактивом, в состав которого входят оксалаты, с образованием нерастворимого осадка оксалата кальция, внедрённый разносторонним американским эндокринологом Хиршем Вольфом Сулковичем (1906—1981 гг.) только в 1937 г., считался весьма прогрессивным для своего времени и ещё не утратил до конца своей актуальности. До сих пор ряд аналитов мочи определяются трудоёмкими «ручными» методами, подобными пробе Сулковича.

Наиболее известный тест с использованием биохимического анализа мочи был предложен в 1926 г. датским физиологом Паулем Кристианом Брандтом Ребергом (1895—1989 гг.). Он подразумевал определение скорости клубочковой фильтрации по скорости выведения (клиренсу) креатинина почками. Первоначально метод требовал внутривенного введения экзогенного креатинина и был неудобным для практического применения. Но в дальнейшем было доказано, что концентрация креатинина в плазме крови не подвергается существенным колебаниям, благодаря чему скорость клубочковой фильтрации может быть измерена по клиренсу эндогенного креатинина. В 1936 г. советский терапевт Евгений Михайлович Тареев (1895—1986 гг.), отказавшись от введения экзогенного креатинина, усовершенствовал и значительно упростил метод Реберга.

Исследованиям другого легкодоступного и весьма информативного биоматериала — кала на макроскопическом уровне уделялось с древнейших времён немногим меньше внимания, чем моче. Хотя появление первых микроскопов позволило изучать микроскопическую структуру кала, но не вызвало заметного увлечения микроскопической копрологией. Поскольку основными находками в кале были кровь и паразиты, определяемые и невооружённым глазом, необходимость в более «детальной» анализе была не столь очевидной.

Показательным примером продуктивного использования копрологических исследований можно считать изыс-

кания известного английского врача Томаса Сиденгэма (1624—1689 гг.). Во время лондонских эпидемий 1669—1672 гг., наблюдая немало случаев кровавого поноса, он предположил, что дизентерия является, по его мнению, «общей лихорадкой», которая локализуется в кишечнике, куда изливаются «острые соки крови» из открытых вен, раздражающие слизистую оболочку кишок. Если Сиденгэм и использовал микроскоп, то едва ли систематически, хотя отсутствие адекватных «методов лабораторной диагностики» не помешало учёному эмпирически выявить причину подагры и железодефицитной анемии.

Планомерное микроскопическое изучение кала началось лишь в XIX в. В 1836 г. во Франции были опубликованы первые микроскопические наблюдения над испражнениями тифозных больных. В 1842 г. впервые появились описания обнаруженных в кале различных растительных клеток и их конгломератов, а также капелек жира, кристалликов, клеток эпителия кишечных желез, кровяных и гнойных клеток. Санитарный врач и хирург, один из основоположников общественной гигиены в Англии Джон Саймон (1816—1904 гг.) в своем «Руководстве по медицинской химии» 1842 г. приводит описание имеющихся в кале пищевых остатков: мышечных волокон, связок, жира, а также элементов, выделяемых кишечной стенкой или образующихся в самом кишечном содержимом: капель холестерина, кристаллов трипельфосфатов и т.п. Он также обратил внимание на различный состав кала новорожденного, грудного ребёнка и взрослого. Там же можно найти описание многих кишечных заболеваний, при которых наблюдаются химические и микроскопические изменения кала. Саймон также упоминает об изменении цвета кала при кишечных кровотечениях — мелене, и при желтухе — acholia, в кале желтушных больных он также отмечал кристаллы «маргарина», видимо, тугоплавких жирных кислот.

В 1846 г. в Братиславе появилась диссертация польско-австрийского врача Равича на латинском языке, где автор изложил результаты изучения химического состава кала при различном пищевом рационе. Равич различал микроскопически в кале пищевые элементы животного и растительного происхождения, элементы непившие, т.е. попавшие в кишечник из других частей организма, и вещества постороннего характера. Он обратил внимание на то, что остатки мяса различных животных, птиц и рыб, обнаруживаются в кале переваренными неодинаково.

В это же время изучение кала становится не столько частью опытов из области физиологии пищеварения, но и важным диагностическим методом в выявлении различных желудочно-кишечных патологий. Микроскопически выявлялись: растительная клетчатка и её клетки, «спиральные сосуды», зёрна крахмала, мышечные и соединительно-тканые волокна, дрожжевые грибы и, разумеется, паразиты, грибы и бактерии. Параллельно развивались химические методы определения жидких и плотных составных частей кала (сухого остатка, «зола»), белка, жира, экстрактивных веществ, солей, слизи, а также и pH. Появилось и стремление к объединению биохимических и микроскопического исследования кала в новую дисциплину лабораторного характера — копрологию.

В 1852 г. появилась диссертация австрийца Иринга «О микроскопическом и химическом исследовании кала при патологическом состоянии человеческого организма», посвящённая, главным образом, химическому иссле-

дованию кала при некоторых инфекционных заболеваниях, холере, брюшном тифе, дизентерии, кишечном туберкулезе, желтухе, а также при употреблении железа, соли и минеральной воды.

Серьёзные копрологические исследования проводил в 1870-х годах и российский гигиенист Сергей Владимирович Шидловский (1846—1912 гг.). Сравнивая нормальный и патологический кал, он смог дополнить данные иностранных коллег, в частности, по дифференцировке мышечных волокон и непереваренных частиц пищи.

В 1898 г. Адам Шмидт ввёл в копрологию свою т.н. «ядерную пробу», основанную на том, что ядра клеток могут перевариваться только соком поджелудочной железы, и демонстрирующую её функциональную способность. Ему принадлежит известная в лабораторной диагностике сулемовая проба на присутствие желчных пигментов в кале: билирубина, восстановленного билирубина — уробилина или стеркобилина. Также Шмидт на основании подробного исследования кала установил взаимосвязи между заболеванием различных органов пищеварения.

Ученик Шмидта Лориш в 1900-х годах разработал подробным образом лабораторную методику исследования человеческого кала. Им написана методика исследования кала по отдельным копрологическим элементам.

Известный немецкий врач-диетолог Карл фон Ноорден (1858—1944 гг.), успевший полечить и королей, и советских лидеров, в 1921 г. взялся редактировать книгу Шмидта «Клиника кишечных болезней» и, помимо прочих причин возникновения патологий пищеварительной системы, придал большое значение нарушению нормального соотношения кишечных бактерий, т.е. дисбактериозу. С того времени популярность анализа кала на дисбактериоз не снижается, несмотря на все неточности и спорность этого метода.

Из биохимических методов исследования кала следует выделить самый известный — определение скрытой крови. Первый качественный метод идентификации крови изобрёл в 1840-х годах голландский врач и химик Исаак Абрахамс Исааксен (ван Деен) (1804—1869 гг.) Использовался он изначально в криминалистике, но затем получил применение и в медицине. Эфирная вытяжка из кала, разведенного в уксусной кислоте, после добавления нескольких капель настойки гваяковой смолы и нескольких капель перекиси водорода при содержании в кале крови окрашивается в синий или фиолетовый цвет. Сложный и малочувствительный метод неоднократно модифицировался; довольно радикально его в 1919 г. изменил датский химик Й.П. Грегерсен, предложив бензидиновую пробу с полученным ещё в 1843 г. русским химиком Николаем Николаевичем Зининым (1812—1880 гг.) бензидином вместо гваяковой смолы и BaO_2 вместо H_2O_2 . При всех своих недостатках оба этих метода до сих пор стоят на вооружении клинических лабораторий.

Можно сказать, что практические итоги столетней истории копрологии были подведены в 1930 г. в книге французских авторов Дешьена и Карвэло «Копрология практического врача», изданной в том числе и на русском языке.

Также во второй половине XIX в. «дали свои плоды» и микроскопические исследования мокроты. Традиционно, важнейшей задачей в исследованиях мокроты является диагностика туберкулеза. Самой известным и адекватным методом для выявления *Mycobacterium tuberculosis* с окра-

ской мокроты с фуксином, метиленовым синим и H_2SO_4 , был в 1882 г. предложен немецкими микробиологами Францем Цилем (1857—1920 гг.) и Фридрихом Карлом Адольфом Нильсеном (1854—1898 гг.).

Были найдены и наиболее известные артефакты, встречающиеся в препаратах мокроты. В 1851 г. немецкий врач Фридрих Альберт фон Ценкер (1825—1898 гг.) обнаружил в мокроте больных лейкозом и астмой необычные «кристаллы». В 1853 г. они были описаны французским гистологом Шарлем-Филиппом Робеном (1821—1885 гг.), автором работ по кандидозам, и будущим известным психиатром Жаном-Мартемом Шарко (1825—1893 гг.), в 1850—1870 гг. активно занимавшимся патоморфологией, и автором работы по альбуминурии. Ещё позднее эти «кристаллы» были изучены немецким врачом Эрнестом Виктором фон Лейденом (1832—1910 гг.), бывшим в 1890-х годах лейб-медиком царя Александра III. В результате этот плод «коллективного творчества» — остатки ферментов эозинофилов, обнаруживающихся везде, где есть эозинофилы, сейчас именуется «кристаллами Шарко—Лейдена».

Другой известный артефакт — муциновые «слепки» бронхиол в 1883 г. были обнаружены немецким врачом Хайнрихом Куршманном (1846—1910 гг.), одним из пионеров медицинской фотографии, и получили название спиралей Куршмана.

Первое упоминание о цитологической диагностической микроскопии мокроты имеется в статье 1868 г. американского врача Остина Флинта (1812—1896 гг.).

Прекрасные диагностические возможности даёт и использование методов другого значительного раздела лабораторной диагностики — клинической биохимии, основанных, по сути, на вполне «классических» опытах аналитической химии. Хотя, несмотря на заметные достижения химии, до середины XIX в. попытки химического анализа крови носили стихийный характер, а методы, если их и можно было таковыми назвать, были чрезвычайно сложными и ненадёжными.

Чего стоят, например, опыты английского химика Джорджа Оуэна Риса (1813—1889 гг.), предложившего определять глюкозу в крови следующим образом: 1) выпарить 12 унций (355 мл) крови досуха; 2) осадок растворить в воде; 3) кипятить несколько часов; 4) отфильтровать; 5) фильтрат выпарить; 6) новый осадок экстрагировать спиртом; 7) снова отфильтровать; 8) растворить в спирту и вылить на плоское стекло; 9) образовавшиеся при испарении кристаллы соли (NaCl) и сахара легко разделялись встряхиванием со спиртом — соль растворялась, а сахар с поверхности раствора мог быть 10) собран лопаточкой и 11) исследован, т.е. взвешен. Подобным образом, сильно смахивающим на упражнения алхимиков, Рис, как это ни удивительно, получил правдоподобную концентрацию сахара в 180 мг/100 мл, что в пересчёте на глюкозу, составляющей примерно половину по весу от всей сахарозы, даст уровень глюкозы, похожий на ныне принятую норму. Разумеется, прогрессивный для своего времени учёный заслуживает уважения за пылкость и упорство, но подобные опыты, помимо непомерной трудоёмкости, требовали и совершенно недопустимого расхода бесценного биоматериала — крови. Впрочем, Рису вольно было манипулировать такими её объёмами, поскольку вплоть до конца XIX в. наиболее популярным терапевтическим методом служили кровопускания...

Но уже с середины XIX в. начали появляться вполне практически применимые методы биохимического анализа. В 1841 г. появился метод определения глюкозы с использованием медного купороса (CuSO_4) немецкого химика Германа Фредерика Фёхлинга (1812—1885 гг.). В 1900-х годах этот метод был модернизирован американским биохимиком Стэнли Роситером Бенедиктом (1884—1936 гг.) и стал широко использоваться. С 1919 г. стал использоваться первый из «современных» методов с тартратом меди и молибденовым синим, созданный американскими учёными Сян Ву (1893—1959 гг.) под руководством Отто Кнуда Олофа Фолина (1867—1934 гг.).

Другой метод Фолина-Ву существовал также и для определения креатинина, но самый известный способ анализа этого вещества был открыт ещё в 1886 г. немецким химиком М. Яффе (1841—1911 гг.).

Тесты на определение ещё одного важного биохимического показателя — билирубина появились ещё раньше. Немецкий химик Леопольд Гмелин (1788—1853 гг.) долгое время был противником атомно-молекулярного учения, что совершенно не мешало ему активно развивать практическую методологию органической химии. Внедрённая Гмелином в 1826 г. цветная проба с азотистой кислотой на билирубин и биливердин применялась полтора века.

Качественная проба на билирубин в моче и кале с реактивом (CCl_3COOH и FeCl_3), изготовленным в 1917 г. французским химиком Андре Фуше (1894—? гг.), применяется до настоящего времени.

Голландский терапевт Абрахам Альберт Хейманс ван ден Берг (1869—1943 гг.), активно изучавший пигментный обмен, на основе метода Эрлиха в 1916 г. разработал полуколичественный колориметрический метод определения билирубина с частичным фракционированием. Хотя первый «полноценный» количественный диазотирующий метод был предложен венгерским биохимиком Лоррандом Йендрашеком (1896—1970 гг.) только в 1938 г.

Качественный анализ белков стал возможным после открытия в 1833 г. биуретовой реакции с использованием медного купороса (CuSO_4), едкого калия (KOH) и цитрата натрия, предложенной немецким химиком Ф.Розе. Первый количественный метод определения белка в крови (азотометрический) возник в 1883 г. благодаря усилиям датского биохимика Йохана Густава Кристофера Чельдаля (1849—1900 гг.), работавшего также над химическим анализом ферментов, азотистых соединений и сахаров. Но самым удобным и надёжным стал метод определения общего белка, созданный в 1949 г. всё-таки на основе «старинного» биуретового метода.

На примере анализа белков, можно отметить забавную закономерность: как это повелось ещё со времён алхимиков, практика в клинической биохимии успевала заметно обгонять теорию. И поэтому «элементные», т.е. основанные на детекции самого характерного для сложной молекулы участка, например азота в белках, методы анализа многих органических соединений часто создавались задолго до того, как был определён их химический состав. Например, первое белковое вещество, желатин из костей, было выделено физико-химическим методом ещё в XVII в., но только в 1900 г. немецкий биохимик Герман Эмиль Фишер (1852—1919 гг.) смог экспериментально доказать состав белка из аминокислот и осуществить первый анализ их последовательности. К заслугам Фишера можно отнести ещё открытие способа искусственного синтеза полипептидов

в 1907 г., объяснение явления протеолиза, работы по анализу кетонов, моносахаридов, пуринов и углеводов.

Но при изучении ферментов картина была обратной. Только после того, как в 1920-х годах Нобелевский лауреат американский биохимик Джеймс Бэтчелер Самнер (1887—1955 гг.) определил химический состав энзимов, доказав их белковую природу на примере уреазы, уже в 1930-х годах стало возможно появление первых практических методов для анализа ферментов.

Ещё сложнее было подходить с методами прямого химического анализа к таким сложным химически и биологически активным веществам, как гормоны. Хотя различные «экстракты» и другие «препараты» из половых желёз животных и человека, содержащие, по-видимому, половые гормоны, применялись с различными «терапевтическими» и «косметическими» целями с незапамятных времён, но одним из настоящих пионеров эндокринологии можно считать немецкого физиолога Арнольда Адольфа Бертольда (1805—1861 гг.), доказавшего в 1849 г. влияние половых желёз на жизненные функции организма. Пересаживая семенники кастрированным петухам, он добивался у них восстановления большинства функций и признаков самца.

Уже подзабытые опыты Бертольда в 1870-х годах повторил известный французский патоморфолог и невролог Шарль Эдуар Броун-Секкар (1817—1894 гг.). Правда, помимо серьёзного изучения функций эндокринных органов, отличавшийся изрядной чудаковатостью учёный пытался получить вытяжками из половых желёз ещё и средство для омоложения, испытывая свои снадобья на себе. Пикантность таких опытов и молодость самого, уже отнюдь не молодого, Броун-Секкара заметно подогревала интерес к данному вопросу. Пересадкой половых желёз в 1890—1910 гг. пытались достичь омоложения многие учёные, включая, например, Василия Васильевича Преображенского (1871—1944 гг.), явно напрашивающегося в прототипы знаменитого литературного персонажа.

В отличие от европейцев, в США наибольшей медицинской потребностью явилось выделение адреналина, который и стал первым химически идентифицированным гормоном. Японский химик Йокиче Такаминэ (1854—1922 гг.), относительно недолгое время работавший в США, умудрился дважды обойти своих американских коллег, во-первых, получив в 1900 г. вытяжку из надпочечников, содержащую и адреналин, и ещё массу различных примесей, а во-вторых, мгновенно пустив свой небезупречный препарат в продажу.

Куда ответственной подошёл к делу американский химик Джон Джейкоб Абель (1857—1938 гг.). В 1901 г. он получил гораздо более «чистый» и с химической, и с научной точки зрения адреналин. Для этого он бензоировал экстракт надпочечника, омылял его в автоклаве при 3—5 атм. с раствором H_2SO_4 и из раствора осаждал гидроксидом аммония (NH_4OH). Абелю принадлежит и определение химической структуры гормона.

Сам термин «гормон» принадлежит английским физиологам Эрнесту Генри Старлингу (1866—1927 гг.) и Уильяму Мэддоку Бэйлису (1860—1924 гг.), которые в 1902 г. выделили из слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки секретин.

Но самым важным открытием в эндокринологии следует признать всё же открытие инсулина. Наличие вещества, выделяющегося клетками поджелудочной железы и регулирующего уровень сахара в крови, было установлено

в опытах немецкого физиолога Оскара Минковски (1858—1931 гг.). Забавно, но и в конце XIX в. учёному помогал старый «надёжный» способ определения сахара в моче — мухи.

Химически выделить инсулин удалось существенно позднее, в 1921 г. канадским биохимикам Фредерику Гранту Бантингу (1891—1941 гг.) и Джону Джеймсу Ричарду Маклеоду (1876—1935 гг.), удостоенным за это Нобелевской премии.

Но самыми востребованными гормональными исследованиями являются тесты функции щитовидной железы. Первым из тиреоидных гормонов был выделен тироксин. В 1919 г. американский биохимик Нобелевский лауреат Эдвард Кендэлл «случайно» получил из забытой им пробы со спиртовой вытяжкой щитовидной железы кристаллы тироксина. В 1934 г. ему же, вероятно, также не без доли везения, удалось получить и кортизол. Немного странным кажется то, что активную форму тиреоидного гормона — трийодтиронин смогли выделить лишь в 1951 г. британские биохимики Розалинд Венисс Лейн Фокс Питт-Риверс (1907—1990 гг.) и Джек Гросс.

Половые гормоны в чистом виде были получены только в конце 1920-х годов. Немецкий химик Адольф Фридрих Иоганн Бутенандт (1903—1995 гг.) в 1929 г. выделил эстроген (параллельно с американцем Э. Дойзи) и в 1931 г. — тестостерон.

В связи с упомянутыми трудностями в химическом анализе гормонов, до появления иммунохимических методов первоначальный спектр лабораторных исследований в эндокринологии вынужденно отличался большим разнообразием и при этом невысокой надёжностью. К числу наиболее ранних методов относится химический метод анализа мочи на 17-кортикостероиды, предложенный американским химиком В.В. Циммерманом в 1935 г.

В 1920-е годы американскими биохимиками Эдуардом Адальбертом Дойзи (1893—1986 гг.) — Нобелевским лауреатом за открытие витамина К, и Эдгаром Алленом (1892—1943 гг.) была предложена биопроба на слушивание эпителия влагалища у мышей под действием эстрогенов. Этот феномен открыл возможности для полуколичественного метода определения концентраций (по традиции — в мышинных единицах) эстрогенов в биологических жидкостях и позднее — для определения гормонального профиля по вагинальному цитологическому мазку.

Но одним из наиболее «экзотических» методов лабораторной диагностики, широко и успешно применявшихся в лабораторной диагностике, был тест на беременность, основанный на биологической пробе на хорионический гонадотропин, предложенный в 1927 г. германскими эндокринологами Зельмером Ашгеймом (1878—1965 гг.) и Бернхардом Цондеком (1891—1966 гг.). Вводимая молодым самкам мышей, крыс или кроликов моча беременной женщины вызывала у животных ускоренное созревание половых органов или овуляцию. Точность такой пробы при отсутствии токсических осложнений приближалась к 100%. Для подобных исследований могли использоваться и лягушки. Разумеется, массовое использование таких тестов вызывало законную тревогу у поборников биоэтики, в частности у австралийских экологов, озабочившихся снижением популяции лягушек, но тест успешно применялся более полувека, и только в 1980-х годах уступил место более удобным и гуманным методам.

Другим разделом современной клинической биохимии является выявление онкомаркёров — веществ, являющихся продуктами жизнедеятельности клеток новообразований.

Слава открытия первого «онкомаркёра» могла бы достаться английскому врачу и химику Генри Бенс Джонсу (1813—1873 гг.). В 1845 г. терапевт Уильям Макинтайр наблюдал больного с тогда ещё неизвестной миеломной болезнью. Он отметил и описал необычный белок, содержащийся в моче пациента, имевшей очень высокий удельный вес. При кипячении моча мутнела, при добавлении азотной кислоты пузырилась, становилась красноватой и прозрачной, но при охлаждении снова выдавала осадок. При этом, очевидно, содержащийся в ней белок осаждался при меньшей температуре, чем часто встречавшийся в моче альбумин. Для уточнения природы этого белка врач передал образцы мочи Бенс Джонсу, имевшему репутацию хорошего химика. Бенс Джонс провел обширные химические исследования этого необычного вещества и заключил, что оно представляет собой «гидратированный диоксид альбумина». Хотя в комплексном изучении этого случая участвовало несколько специалистов, включая и патоморфолога, выявившего атипичные клетки в костях умершего пациента, но все заслуги в выявлении странного белка приписаны именно Бенс Джонсу. Впрочем, это не мешает оценить заслуги Бенс Джонса в продвижении достижений биохимии в клиническую практику.

Разумеется, белок Бенс Джонса был выявлен задолго до формирования понятия об онкомаркёрах, как о специфических признаках жизнедеятельности опухолевых клеток, возникшего лишь в 1950-х годах. Поэтому первым «настоящим» онкомаркёром стал α -фетопроtein, изученный независимыми группами учёных: в парижском институте Пастера и группой Гарри Израилевича Абелева (1928—2013 гг.) под руководством Льва Александровича Зильбера (1894—1966 гг.) в московском институте им. Н.Ф. Гамалеи. Правда, и здесь выявление онкомаркёра стало, по сути, «побочным продуктом», поскольку советские учёные искали взаимосвязи вирусных инфекций и новообразований.

Первый тест для определения онкомаркёра канцер-эмбрионального антигена (РЭА) у больных колоректальным раком предложил в 1965 г. американский биохимик Джозеф Голд, а широкое исследование онкомаркёров началось с середины 1970-х годов.

Развитие теоретических знаний, положенных в основу клинической биохимии, шло и продолжает идти параллельно с созданием арсенала практических лабораторных методов.

Например, первооткрывателем метода электрофореза (катафореза) считается российский учёный Фердинанд Фридрих (Фёдор Фёдорович) Рейсс (1778—1852 гг.), но на практике впервые электрофорез применил шведский биохимик Арне Тезелиус (1902—1971 гг.) — лауреат Нобелевской премии за исследования как в области электрофореза, так и абсорбционного анализа (хроматографии) и открытие комплексной природы белков сыворотки крови.

Приоритет в открытии другого активно используемого метода — хроматографии также мог бы принадлежать русскому учёному — ботанику Михаилу Семёновичу Цвету (1872—1919 гг.), изобретшему его ещё в 1901 г. Однако метод сгинувшего в хаосе гражданской войны учёного в течение долгого времени не был востребован, и лишь в 1940-х годах получил широкое распространение. Ан-

лийские биохимики Арчер Джон Портер Мартин (1910—2002 гг.) и Ричард Лоуренс Миллингтон Синг (1914—1994 гг.) разработали модифицированный метод распределительной хроматографии, основанный на различии коэффициента распределения разделяемых веществ между двумя несмешиваемыми жидкостями, за что были удостоены Нобелевской премии.

Очень значительно расширились возможности лабораторной диагностики благодаря использованию иммунохимических методов. Открытия основных иммунных реакций, пришедшие на конец XIX в. и принадлежавшие уже упоминавшимся здесь выдающимся учёным: Пастеру, Мечникову, Эрлиху, Видалю, Вассерману, Бордэ, а также менее известным американцам М. Гейдельбергеру и Дж. Марраку, позволили создать целый ряд иммунологических (серологических) методов для диагностики, прежде всего, инфекционных заболеваний. Дальнейшее изучение иммунных реакций, основанных на антиген-антительных взаимодействиях и особенно химической составляющей этих реакций, дало возможность использовать иммунохимические методы для определения различных веществ, не имеющих отношения к процессам инфекции и воспаления. Вызвавшая горячие споры теория химической природы иммунных реакций, выдвинутая шведским учёным химиком Сванте Августом Аррениусом (1859—1927 гг.) и датским микробиологом Торвальдом Мадсенем (1870—1957 гг.) в самом начале XX в., значительно «упростила» аналитический подход к этим процессам.

Очень серьёзным достижением в области практического применения иммунохимии стало создание метода радиоиммунологического анализа (РИА). Разработанный в 1950-х годах американскими учёными: биофизиком Розалин Сасмэн Ялоу (1921—2011 гг.) и эндокринологом Соломоном Аароном Берсоном (1918—1972 гг.) метод определения инсулина в плазме крови, с использованием меченых радиоизотопами анти-антител (т.е. антител к человеческому инсулину), получил в дальнейшем широкое распространение в лабораторной диагностике и заслуженно был удостоен Нобелевской премии. РИА в течение почти 40 лет был и оставался «золотым стандартом» иммунохимии. Собственно, повсеместное вытеснение РИА из диагностических лабораторий новыми методами произошло не вследствие его ненадёжности или морального устаревания, а исключительно из-за нездорового ажиотажа, связанного с использованием любых радиоактивных веществ.

Но ещё большую популярность получил менее «вредный» иммунохимический метод, разработанный в 1970 г. Практически одновременно Эве Энгвалл и Петер Перлманн в Швеции и Антон Схуурс и Бауке Ван Вемен в Нидерландах на основе работ по иммунорбции шведского биохимика Йеркера Пората (р.1921 г.) разработали метод иммуноферментного анализа (ИФА), названный ELISA (Enzyme-linked immunosorbent assay). В методах ИФА в качестве метки для анти-антител используется фермент, как правило, пероксидаза. Многочисленные разновидности ИФА: хромогенный, флюоресцентный, электрохемиллюминесцентный и другие являются в настоящее время наиболее распространёнными в лабораторной диагностике.

Можно отметить, что учёные-практики в прикладной иммунохимии всё это время опережали теоретиков. Например, если первые антитела были практически определены

ещё в 1890 г. работавшими в лаборатории Эрлиха: лауреатом Нобелевской премии немецким врачом Эмилем Адольфом фон Бёрингом (1854—1917 гг.) и японским бактериологом Сибасабуро Китасато (1853—1931 гг.) в ходе серологических исследований при создании противодифтерийной сыворотки и противостолбнячного анатоксина, то структура иммуноглобулинов, образующих антитела, была установлена английским биохимиком Родни Робертом Портером (1917—1985 гг.) и его американским коллегой Джералдом Морисом Эйдельманом (р. 1929 г.) только после 1959 г., за что они были отмечены в 1972 г. Нобелевской премией.

Открытие метода воспроизведения моноклональных антител, т.е. вырабатываемых иммунными клетками, принадлежащими к одному клону, произошедшими из одной плазматической клетки-предшественницы, сильно увеличило возможности и РИА, и ИФА, но и оно состоялось только в 1972 г. усилиями немецкого биолога и иммунолога Георга (Жоржа Жан-Франца) Кёлера (1946—1995 гг.) и аргентино-британского иммунолога Сесара Мильштейна (1927—2002 гг.), также отмеченных Нобелевской премией.

Частным, но весьма востребованным разделом иммунохимии является аллергодиагностика. Отрывочные сведения о возможном участии растений в развитии болезни можно найти у Галена, в 1565 г. «розовую лихорадку» описывал итальянский врач и анатом Боталли, в 1819 г. — «сенную лихорадку» английский военный врач Джон Босток (1773—1846 гг.). Ещё в 1867 г., в «доиммунологическую» эру, британский врач Чарльз Харрисон Блэкли (1820—1900 гг.), изучая сенную лихорадку, проводил кожные пробы, нанося на ранки частицы травы. В 1902 г. французские физиологи Шарль-Робер Рише (1850—1935 гг.) и Поль Портье (1866—1962 гг.) экспериментально доказали аллергическую природу анафилаксии, вводя подопытным собакам токсины морских животных. Большой вклад в практическую аллергологию внесли австрийский педиатр Клеменс Петер Фрайхер фон Пирке (1874—1929 гг.) и его венгерский коллега Бела Шик (1877—1967 гг.), в 1900-х годах установившие, что аллергия, как комплекс нетипичных иммунологических явлений, может вызывать у человека болезнь и предложившие для таких нетипичных иммунных реакций термин «аллергия» («чуждедействие») и, что имеет непосредственное отношение к нашей теме, разработавшие различные кожные аллергические пробы.

Кожные пробы, по сути, основаны на том же принципе, что и серологические исследования. И, хотя они не могут считаться лабораторными исследованиями, поскольку реакция антиген-антитело проходит в данном случае *in vivo*, но, по сути, они близкородственны лабораторным и, исторически, являются их непосредственными предшественниками. Поэтому можно упомянуть и французского врача Шарля Манту (1877—1947 гг.), в 1908 г. предложившего диагностическую пробу с туберкулином, основанную примерно на том же принципе.

Кожные аллерготесты изначально предназначались в основном для диагностики инфекционных заболеваний, в первую очередь туберкулёза, но также туляремии, сапа и даже гонореи, однако затем распространились на области и неинфекционной аллергологии, и паразитологии, а в последствии стали основой для создания соответствующих тестов *in vitro*.

Большое значение для появления собственно лабораторных аллергологических методов имело внедрение ан-

тиглобулинового теста для определения неполных антител, использующегося в изначальном виде для самых разнообразных иммунологических исследований. Основы такого метода были описаны ещё в 1908 г. итальянским микробиологом Карло Морески (1876—1921 гг.), но только в 1945 г. коллектив авторов разработал практический тест, получивший название «реакции Кумбса» по имени британского иммунолога Роберта Ройстона Амоса Кумбса (1921—2006 гг.).

Большой группе параллельно работавших в США учёных (Лоуренс М. Лихтенштейн, Филипп С. Норманн, Кимисиге Исидзаки и др.) принадлежит открытие в 1966 г. специфических иммуноглобулинов класса E (IgE), ответственных за развитие аллергических реакций, окончательно сформировавшее теоретические основы для создания лабораторных алерготестов. В 1967 г. появился радиоиммуно-сорбентный тест (РАСТ), предложенный Л. Уайдом. Несколько позже появился множественный иммуно-сорбентный тест (МАСТ) и ещё несколько видов иммунохимических тестов определения специфических IgE в сыворотке крови. Правда, для вытеснения кожных проб из алерго-диагностического арсенала время ещё не пришло.

Самым недавно возникшим направлением лабораторной диагностики можно назвать молекулярную диагностику. Важнейшим теоретическим достижением, приведшим к её появлению, следует считать, очевидно, расшифровку структуры нуклеиновых кислот. Впервые в 1889 г. выделить ДНК удалось немецкому гистохимику Рихарду Альтманну (1852—1900 гг.), введшему и сам термин «нуклеиновая», т.е. «ядерная» кислота. Но расшифровать состав ДНК и создать модель её молекулы удалось лишь в 1953 г. британским биологам: Джеймсу Дью Уотсону (р. 1928 г.) и Фрэнсису Крику (1916—2004 гг.), при этом учёные использовали и рентгенструктурные фотографии Розалинд Фрэнклин (1920—1958 гг.). Излишне ревностные поборники женского равноправия утверждают, что именно её данные стали решающим фактором в открытии структуры ДНК, но даже если это и так, рано умершая Фрэнклин, увы, не могла бы разделить Нобелевскую премию с коллегами, поскольку эта премия присуждается только живым учёным...

Практические методы молекулярной диагностики появились после того, как в 1971 г. идея о возможности множественного искусственного копирования фрагментов ДНК (амплификации) с помощью коротких одноцепочечных молекул ДНК (праймеров) была выдвинута норвежским учёным Чьеллем Клеппе (1934—1988 гг.). Но по-настоящему осуществить эту идею на практике в 1983 г. удалось американскому биохимику, будущему Нобелевскому лауреату Кэрри Бэнксу Маллису (р. 1944 г.). Созданный им метод полимеразной цепной реакции (ПЦР) — многократное избирательное копирование *in vitro* определённого участка ДНК с помощью ферментов-полимераз. В отличие от амплификации ДНК *in vivo*, в ПЦР происходит копирование только выбранного участка, удовлетворяющего заданным условиям, и только при его наличии в исследуемом образце.

В настоящее время существует уже несколько видов амплификационных методик, например NASBA («амплификация, основанная на последовательности нуклеиновых кислот»), предложенная канадским биохимиком Дж. Комптоном в 1991 г.

Пожалуй, на этом историю создания арсенала основных средств лабораторной диагностики можно и завершить.

Коротко стоит сказать и об организационном становлении лабораторного дела.

Опыты применения физических и химических методов в клинической диагностике, как мы видели, проводились издревле, но носили абсолютно нерегулярный и частный характер, сводясь к довольно бессистемным исследованиям немногочисленных энтузиастов. О появлении лабораторий, не только в смысле помещений для занятий научными опытами, а в смысле организаций, осознанно занимающихся какими-то изысканиями по отдельным разделам науки, можно говорить чуть ли не со времён поздней бронзы. Уже в Древнем Египте можно, с определённой натяжкой, отыскать «исследовательские» «лаборатории», где отдельные учёные проводили преимущественно физические и биологические опыты, и «лаборатории фармакологические», производившие во вполне «промышленных» масштабах различные снадобья, яды и противоядия. Собственно, подобным же образом функционировали «лаборатории» и в течение всего периода средневековья. С началом XVII в. можно говорить о появлении специализированных, прежде всего физико-химических, лабораторий, как крупных, при университетах или «просвещённых» правителях, так и небольших, частных. Но такие химические и физические лаборатории, периодически занимавшиеся и «околомедицинскими» экспериментами существовали отдельно, а лечебницы, гипотетически заинтересованные в их исследованиях, — отдельно.

С начала XIX в. стали появляться небольшие группки врачей и химиков, практиковавших использование лабораторных методов непосредственно в лечебных учреждениях. Например, в нескольких небольших британских госпиталях применением химии в медицине занимались Александр Марсет (1770—1822 гг.), Уильям Пру (1785—1850 гг.), Голдинг Бэрд (1814—1854 гг.) и упоминавшийся Оуэн Рис.

Возможно, слава основателя первой «почти настоящей» клинико-диагностической лаборатории может принадлежать также упомянутому выше английскому врачу Ричарду Брайту (1789—1858 гг.). При своём госпитале Гэй, рассчитанном на 42 койки, Брайт организовал первую в Англии, и очевидно, в мире, маленькую специализированную госпитальную лабораторию, где с помощью химика Джона Бостока (1773—1846 гг.) осуществлял макроскопический, физический и химический анализ мочи.

Во Франции первую клиническую лабораторию организовал, по всей видимости, упоминавшийся дерматолог Эрнест Бенье (1831—1909 гг.). В 1880-х годах при его дерматологическом отделении действовала гистологическая (микроскопическая) и бактериологическая лаборатория.

Крупные медицинские лаборатории появились в конце XIX в., они преимущественно занимались микробиологическими исследованиями и тоже больше тяготели к научной или «производственной» сфере, как лаборатория Пастера, или же области гигиены, как лаборатория, созданная в 1876 г. при Петербургской медико-хирургической академии профессором Алексеем Петровичем Доброславинным (1842—1889 гг.). Клинические же лаборатории были небольшими, но к началу XX в. их уже было много.

Приятно, что российская медицина в этом отношении практически не отставала. Например, в краеведческом музее Карелии можно увидеть фотографии из лаборатории

хирургического отделения Олонекской больницы, сделанные в 1910-е годы. Можно отметить, что в не самом большом губернском городе уже существовала вполне солидная по тем временам лаборатория, причём сотрудники её работали уже в медицинских халатах, ставших обязательными атрибутами медработников лишь в конце 1910-х годов.

Гражданская война, к сожалению, нанесла огромный вред всему отечественному здравоохранению, и лабораторному делу в частности. Первой, уже советской диагностической лабораторией стала аналитическая лаборатория «Кремлёвской» больницы, организованная под руководством начальника Санитарного управления Кремля Якова Борисовича Левинсона (1873—1947 гг.) 18 апреля 1922 г. Её штат состоял из трёх человек, а описание оборудования включало: один микроскоп, один поляризационный аппарат (для определения сахара), один термостат, один автоклав, один шкаф, один стол, 6 стульев. За первый год существования лаборатория выполнила 1119 анализов.

Но хотя и можно предполагать появление лабораторной диагностики, как отрасли знаний, где-то ближе к концу XIX в., говорить о ней в эти времена стоит только как о сугубо вспомогательной дисциплине. И уж точно никак нельзя говорить о ней как о медицинской специальности.

Врачебная специализация появилась только с 1830-х годов в крупных госпиталях Парижа и стала распространённой со второй половины XIX в., но касалась только «лечебных» специальностей. Поэтому, все лаборатории, упомянутые выше, были всё-таки местом, где практикующие врачи могли посидеть за микроскопом или посмешивать реактивы «между делом», в перерывах между основными занятиями, т.е. непосредственным лечением своих пациентов. Например, упомянутый уже С.С. Зимницкий во время русско-японской войны был одновременно начальником и терапевтического отделения, и бактериологической лаборатории. Впрочем, часть трудившихся в этих лабораториях сотрудников: химиков, биологов и ассистентов-лаборантов уже вполне можно считать специалистами в области именно лабораторной диагностики.

Но специальность «лабораторная диагностика» появилась только в XX в., причём была не только врачебной, — в клинических лабораториях специалистами с высшим образованием могли быть не только врачи, но и провизоры, биологи, химики. В России чисто врачебной специальностью она стала с середины 1990-х годов, а во многих странах с мощными клиническими лабораториями, например в США, такой специальности нет вообще.

Появившись сравнительно недавно, лабораторная диагностика, как отдельная врачебная специальность, в настоящее время испытывает определённые трудности в прогнозе своего дальнейшего развития. Новые спорные веяния в лабораторной диагностике можно разделить на два крайних направления: гиперцентрализацию с созданием громадных максимально автоматизированных и коммерциализированных лабораторий — цехов, где лабораторные исследования всё больше отдаляются от конкретного пациента и его лечащего врача и отдаются «на откуп» специалистам по медицинской технике и информатике; и гипердецентрализацию с появлением большого арсенала экспресс-тестов, портативных анализаторов, «малоинвазивных» и «неинвазивных» методов и различными другими способами «самоконтроля» с неизбежным дроблением лабораторий на группы «кабинетной» и «прикром-

ватной» диагностики, возвращением всего процесса в ведение врачей лечебных специальностей, или вовсе, в создании условий для «самодиагностики» пациента. Остается надеяться, что этой молодой медицинской специальности удастся избежать вышеупомянутых крайностей.

Небезынтересно вспомнить и историю появления разных лабораторных аксессуаров, мелочей, без которых, однако, современную лабораторию представить невозможно.

Например, медицинский халат, который «роднит» всех медработников, обязательным предметом одежды (как уже упоминалось) стал не так уж и давно. Хотя защитная одежда и перчатки в медицине и в лаборатории применялись с древности, и для защиты от повреждений, и от «заразы», большинство манипуляций проделывалось в обычном одеянии и «голыми» руками.

Римские врачи, например, сами руками больных старались не касаться, лишь указывая на нужные предметы и лекарства, но хирургам избежать контактов с пациентами никак не получалось. В средние века подавляющее число медиков исполняло свои обязанности в повседневной одежде, а иные даже гордились тем, что их наряд был заляпан кровавыми пятнами. Впрочем, когда дело касалось эпидемий, врачи позднего средневековья наряжались в жутковатого вида кожаные костюмы, состоявшие из длиннополого длиннорукавного плаща, перчаток, шляпы и визажа с нелепым длинным клювом. Хотя такой странный наряд в отечественной литературе часто преподносился, как яркое свидетельство средневековой дикости, но, на самом деле, был совсем не таким бессмысленным. Непромокаемое и непродуваемое одеяние, хорошо обрабатываемое снаружи, с длинными деталями и большим количеством внешних складок позволяло максимально защитить кожу и слизистые оболочки врача от источников «заразы». Той же цели, а совсем не для отпугивания «злых духов», служил и длинный «клюв», набивавшийся тогдашними дезинфицирующими средствами и ещё благоуханиями. Впрочем, это был наряд только для экстремальных случаев.

Развитие понятий об антисептике и асептике «заставило» врачей надеть спецодежду. Но, глядя на фотографии и картины середины XIX в., видно, что тогда халаты точно ещё не носили. В частности, русский хирург Николай Иванович Пирогов (1810—1881 гг.) во время Крымской войны 1853—1855 гг. запечатлён во время операции в кожаном фартуке, но и во вполне «штатской» рубашке и с голыми руками. Отсутствие медицинских халатов и на санитарях, и на сёстрах милосердия можно проследить и на картинах Верещагина, посвящённых испано-американской войне 1898—1900 гг.

Приоритет введения уже в 1869 г. обязательного белого халата для медперсонала основанной им первой в России педиатрической больницы приписывается российскому педиатру Карлу Андреевичу Раухфусу (1835—1915 гг.), бывшему позже лейб-медиком семьи Николая II. Более достоверным кажется то, что во время франко-прусской войны 1870 г. белые халаты на постоянной основе были введены для прусских военврачей. На фотографиях времён Первой Мировой войны медработники предстают уже в халатах, но обязательным атрибутом медиков халаты вместе с шапочками и масками стали только в 1918 г. во время пандемии гриппа.

Если не брать средневековых борцов с эпидемиями, то все медицинские манипуляции продолжали выполнять

голыми руками очень долгое время. В отличие от халатов, надеть перчатки в середине XIX в. врачей изначально заставляло желание защитить пациента от возможного занесения инфекции, о защите себя в эпоху «романтической» медицины они думали меньше.

Если не считать попытки применения в 1750-х годах медицинских перчаток, сделанных из овечьих кишок, то впервые перчатки, как считается резиновые, в медицинских целях были использованы американским врачом Ричардом Куком в 1834 г. при родовспоможении. Но производством «настоящих» медицинских перчаток стало возможным после 1839 г., когда американский изобретатель Чарльз Гудьир (1800—1860 гг.) открыл способ вулканизации резины.

Помимо резиновых, какое-то время врачами использовались тканевые и кожаные перчатки. В хирургии тканевые перчатки впервые применил в 1890-х годах «хирург по профессии» поляк Ян Антонин Микулич — Радецкий (1850—1905 гг.).

Врачи в США и Британии в 1840—1880 гг. время от времени использовали этот предмет спецодежды, но лишь с конца 1890-х годов стерилизуемые резиновые перчатки получили широкое применение благодаря исследованиям американских хирургов Джозефа Кольта Бладгуда (1867—1935 гг.) и Уильяма Стюарта Холстеда (1852—1922 гг.), доказавших их эффективность в защите пациентов от внутрибольничного заражения.

В России резиновые перчатки с 1897 г. первым стал применять хирург Максимилиан Фридрих Вернер (Вернер Германович) Цеге фон Мантейфель (1857—1926 гг.).

Первые одноразовые медицинские перчатки, выпущенные австралийской компанией «Ansell», появились в 1964 г.

Появление спецодежды в медицине, и в лабораторном деле в частности, стало следствием активного развития правил асептики и антисептики.

Борьбу с «заразой» медики вели с древности, но научные правила антисептики стали появляться только с середины XIX в., прежде всего, благодаря тому, что врачи смогли по-настоящему понять, что эта «зараза» собой представляет на самом деле.

В 1847 г. венгерский акушер Игнац Филипп Земмельвейс (1818—1865 гг.) отметил, что банальное мытьё рук врачей и акушеров способно в значительной степени уменьшить вероятность заражения рожениц «родовой горячкой», и стал настаивать на таком простом способе профилактики инфекций. Жестокая ирония судьбы: «зараза» страшно отомстила учёному, который погиб от сепсиса...

В 1850—1860-е годы вопросами антисептики в военной хирургии активно занимался видный русский хирург и учёный Николай Иванович Пирогов (1810—1881 гг.). Работы Земмельвейса и Пирогова, а также труды Луи Пастера легли в основу системы антисептики, созданной в 1860-х годах английским хирургом Джозефом Листером (1827—1912 гг.), которого не следует путать с упоминавшимся английским оптиком Джозефом Джексоном Листером. Правда, эта система базировалась в основном на использовании карболовой кислоты в качестве главного средства антисептики, но сама идея применения методов профилактики инфекционного заражения была очень плодотворной и сыграла огромную роль в развитии гигиены, санитарии и эпидемиологии. В частности, именно идеи Листера побудили разностороннего Холстеда, имею-

щего заслуги и в хирургии, и в анестезиологии, и в эпидемиологии, искать средства профилактики, в том числе и отличные от любимой Листером карболки.

Несколько позднее немецкий хирург Эрнст фон Бергман (1836—1907 гг.) ввёл понятие об асептике. Он же, вместе со своими сотрудниками в 1885 г. создал первый паровой стерилизатор, являвшийся неотъемлемым атрибутом любой лаборатории до совсем недавнего времени, т.е. до создания ультрафиолетовых установок и дезинтеграторов.

Способы забора биоматериала, в первую очередь, разумеется, венозной крови, также эволюционировали вместе с лабораторным делом. До конца XIX в. проблем с получением материала для исследований врачи не имели, поскольку основным методом являлась венесекция, т.е. популярное тогда кровопускание. Употреблявшиеся для этого скарификаторы, сохранившиеся до нашего времени в виде игольчатых пластинок, в те времена имели весьма устрашающий вид. Но постепенно «цена» крови стала гораздо выше, и получение её у пациента потребовало более деликатных методов. До настоящего времени забор венозной крови производится с помощью шприца и его производных, оставаясь по терминологии «малой хирургической операцией».

Первый механизм, использующий принцип поршня, появился 3000 лет назад. Для медицинских целей, согласно первым неясным упоминаниям, какое-то подобное приспособление употреблял врач из Мосула Аммар ибн Али (X—XI в.). Но более достоверным выглядит изобретение в XVI в. первого медицинского прибора, использовавшего этот принцип — клистира, приписываемое немецкому врачу Отто Шварцману. Клистир, в качестве профилактического средства для «чистки организма», быстро приобрёл огромную популярность. Утверждается, например, что французский король Луи XIII (1601—1643 гг.) прибегал к этой процедуре почти каждый день, а его премьер-министр Ришелье (1585—1642 гг.) — раз в два дня. Причём, сей предмет вполне имеет отношение и к нашей теме, поскольку содержимое королевской и кардинальской ночных ваз наверняка являлось объектом исследования для придворных медиков...

Идея создания шприца (1647 г.) приписывается французскому учёному Блэзу Паскалю (1623—1662 гг.), а применение с 1670-х годов методов внутривенных инъекций (малопонятно для введения чего) — голландским врачам. Следует сказать, что достоверное внедрение полой иглы в 1845 г. принадлежит ирландскому врачу Фрэнсису Ринду (1801—1861 гг.). Первый шприц с полой иглой, причём, не с поршневым, а с винтовым механизмом, сконструировал в 1853 г. французский хирург Шарль Габриэль Права (1791—1853 гг.), а модифицировал и применил его шотландский коллега Александр Вуд (1817—1884 гг.).

Первый одноразовый стеклянный шприц появился в 1949 г. Идея была запатентована Артуром Смитом м фирмой «Бэктон, Дикинсон и К°». С 1956 г. используются пластиковые шприцы, предложенные новозеландским фармацевтом Коллином Мёрдоком.

Первая, специализированная именно для лабораторий, «закрытая» вакуумная система «Vacutainer», основанная на принципе шприца, но с первичной вакуумизацией, была изобретена в 1947 г. американцем Джозефом Дж. Клейнером (1897—1974 гг.) и выпущена на рынок в 1949 г. той же «Бэктон, Дикинсон и К°». В современном

виде пластиковой пробирки система «Вакутейнер» стала выпускаться в 1991 г.

Такой привычный для лабораторий инструмент, как центрифуга, очевидно, стоял уже в первых клинических лабораториях начала XX в., появились же центрифуги совсем незадолго до этого. В 1864 г. братья Антонин и Александр Прандтль изобрели первую центрифугу — молочный сепаратор. В 1879 г. шведский инженер Карл Густаф де Лаваль (1845—1913 гг.) смог продемонстрировать первый образец, подходящий для массового изготовления.

Собственно лабораторную ультрацентрифугу сконструировали в 1926 г. под руководством шведского химика Теодора Сведберга (1884—1971 гг.).

Ну и, наконец, последний штрих. Современную лабораторию невозможно представить без лабораторной информационной системы, хотя первые подобные программно-аппаратные комплексы стали появляться только с конца 1970-х годов, а первая унифицированная система была создана в 1982 г. в Питтсбурге под руководством врача-кибернетика Герста А. Гиббона.

Вот на этом можно пока и закончить. История лабораторной диагностики продолжает создаваться и методы лабораторной диагностики приобретают все большее значение как для практической так и для теоретической медицины.

Список литературы

1. Алексеев-Беркман И.А. Клиническая копрология. — Л.: Медгиз, 1954. — 312 с.
2. Большая Медицинская Энциклопедия (2 изд.) / Гл. ред. Бакулев А.Н. — М.: ГИМЛ, 1956—1964. — 36 томов.
3. Грандо А.А. (Ред.). Выдающиеся имена в мировой медицине. — Киев: РИА «Триумф», 2002. — 495 с.
4. Дешьен, Карвэло. Копрология практического врача. — Харьков: Медиздат, 1931. — 146 с.
5. Дорфман Я.Г. Всемирная история физики. С начала XIX до середины XX вв. — М.: ЛКИ., 2007. — 320 с.
6. Кассирский И.А., Алексеев Г.А. Клиническая гематология. — М.: ГИМЛ, 1962. — 812 с.
7. Колб В.Г., Камышников В.С. Клиническая биохимия. — Минск: Беларусь, 1976. — 312 с.
8. Миронов С.П. и соавт. Кремлиовская медицина (от истоков до наших дней). — М., 1997. — 294 с.
9. Сорокина Т.С. История медицины. — М.: Издательский центр «Академия», 2004. — 560 с.
10. Хаггард Г. От знахаря до врача. — М.: Центрополиграф, 2012. — 447 с.

11. Coley N.G. George Owen Rees, M.D., F.R.S. (1813—1889): pioneer of medical chemistry // *Medical History*. — 1986. — №30. — P. 173—190.

12. Creticos P.S. Legends in allergy: Philip S. Norman and Lawrence M. Lichtenstein — the Hopkins experience // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2007. — №119 (4). — P. 1031—1038.

13. Gibbon G.A. A Brief History of LIMS // *Laboratory Automation and Information Management*. — 1996. — Is. 32. — P. 1—5.

14. A. The art of chemistry: myths, medicines, and materials. — Wiley-Interscience, 2003. — 357 p.

15. Medvei The history of clinical endocrinology: a comprehensive account of endocrinology from earliest times to the present day. — NY, Parthenon Pub. Group, 1993. — 551 p.

Поступила 22.03.2015

References

1. Alekseev-Berkman I.A. Klinicheskaja koprologija. — L.: Medgiz, 1954. — 312 s.
2. Bol'shaja Medicinskaja Jenciklopedija (2 izd.) / Gl. red. Bakulev A.N. — M.: GIML, 1956—1964. — 36 tomov.
3. Grando A.A. (Red.). Vydajushiesja imena v mirovoj medicine. — Kiev: RIA «Triumf», 2002. — 495 s.
4. Desh'en, Karvjelo. Koprologija prakticheskogo vracha. — Har'kov: Medizdat, 1931. — 146 s.
5. Dorfman Ja.G. Vsemirnaja istorija fiziki. S nachala XIX do serediny XX vv. — M.: LKI., 2007. — 320 s.
6. Kassirskij I.A., Alekseev G.A. Klinicheskaja gematologija. — M.: GIML, 1962. — 812 s.
7. Kolb V.G., Kamyshnikov V.S. Klinicheskaja biohimija. — Minsk: Belarus', 1976. — 312 s.
8. Mironov S.P. i soavt. Kremljovskaja medicina (ot istokov do nashih dnei). — M., 1997. — 294 s.
9. Sorokina T.S. Istorija mediciny. — M.: Izdatel'skij centr «Akademija», 2004. — 560 s.
10. Haggard G. Ot znaharja do vracha. — M.: Centropoligraf, 2012. — 447 s.
11. Coley N.G. George Owen Rees, M.D., F.R.S. (1813—1889): pioneer of medical chemistry // *Medical History*. — 1986. — №30. — P. 173—190.
12. Creticos P.S. Legends in allergy: Philip S. Norman and Lawrence M. Lichtenstein — the Hopkins experience // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2007. — №119 (4). — P. 1031—1038.
13. Gibbon G.A. A Brief History of LIMS // *Laboratory Automation and Information Management*. — 1996. — Is. 32. — P. 1—5.
14. A. The art of chemistry: myths, medicines, and materials. — Wiley-Interscience, 2003. — 357 p.
15. Medvei The history of clinical endocrinology: a comprehensive account of endocrinology from earliest times to the present day. — NY, Parthenon Pub. Group, 1993. — 551 p.

Received 22.03.2015

The history of the formation of laboratory diagnostics. 2.

Reshetniak D.V.², Reshetniak V.K.¹

¹ — FSBSI «Institute of General Pathology and Pathophysiology», 125315, Moscow, Russia

² — FSBSI «9th MDC of Ministry of Defence», Moscow, Russia

In the second part of the lecture describes the stages of development of the main sections of laboratory diagnostics and certain related branches of medicine and medical equipment. Set out the main achievements in the field of clinical biochemistry, immunochemistry and clinical methods of laboratory diagnostics. The article analyzes the contribution of a large number of doctors and scientists, including a number of national leaders in medical science, in the development of laboratory diagnostics and their priority in some regions.

Key words: clinical laboratory diagnostics, clinical biochemistry, immunochemistry, immunology, microscopy, hematology, asepsis