

История становления лабораторной диагностики (лекция I)

Решетняк Д.В.², Решетняк В.К.¹

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

² — ФГБУ «9 ЛДЦ» Минобороны РФ, Москва

В лекции рассмотрены основные этапы становления и развития многочисленных методов лабораторной диагностики. Обсуждается место и роль лабораторной диагностики среди других медицинских специальностей. Показано, что лабораторная диагностика является интегративной специальностью базирующейся на фундаментальных основах многих научных дисциплин: медицинских, биологических и иных, начиная от классической физики и химии, и заканчивая прикладной математикой и молекулярной генетикой. Приводится целый ряд имен врачей, физиков, химиков, математиков, живших в различные времена и внесших большой вклад в развитие лабораторной диагностики.

Ключевые слова: лабораторная диагностика, биологические жидкости, ятрохимия, прикладная физика, микроскопия, фотометрия

«Знание прошлого медицины больше, чем какое-либо другое знание, помогает нам избежать уже не раз проделанных ошибок и заблуждений».

Вячеслав Авксентьевич Манассеин (1841—1901 гг.), зав. кафедрой частной патологии и терапии военно-медицинской академии.

Для того, чтобы говорить о патогенезе и последующем патофизиологически обоснованном лечении той или иной болезни ее надо, прежде всего, диагностировать. На протяжении многих веков врачи всего мира занимались проблемой разработки и совершенствования различных методов диагностики. В результате сформировалась отдельная медицинская дисциплина — клиническая лабораторная диагностика.

Любая медицинская дисциплина знает свою историю и гордится ею. Так и клиническая лабораторная диагностика не может быть «Иваном, родства не помнящим!» Но собирать сведения, касающиеся прошлого лабораторной диагностики, очень непросто, их приходится по крупицам добывать из различных источников, напрямую к самой дисциплине не относящихся. Книг, описывающих становление лабораторной диагностики, сейчас не найдешь. Есть, конечно, биографии отдельных её ярких представителей, есть исторические записки по отдельным её направлениям, особенно это относится к микробиологии. Есть прекрасные книги на английском языке, но они и малодоступны, и тоже всё о частном, а вот целостной исторической панорамы — нет...

Тому, конечно, есть объективные причины. При всем уважении к этой специальности, следует признать, что лабораторную диагностику едва ли можно считать полностью самостоятельной дисциплиной, поскольку она является производной от целого ряда дисциплин медицинских, естественнонаучных и иных, начиная от классической физики и химии, и заканчивая прикладной математикой и молекулярной генетикой. А потому, пытаясь заглядывать в прошлое лабораторной диагностики, очень сложно не впасть в две крайности.

С одной стороны, любая диагностика, как таковая, не может являться самоценной, поскольку призвана сопровождать собственно практической медицине в главном ее

назначении — комплексном патогенетическом лечении пациентов. В связи с этим любая диагностика может рассматриваться как вспомогательная область знания, формирующаяся за счёт накопления теоретической и экспериментальной информации основными дисциплинами, и являющаяся их своеобразной производной или даже приложением к ним.

Если смотреть на вопрос с этой стороны, то следует отметить, что появление лабораторной диагностики как некой полусамостоятельной отрасли медицины произошло лишь в XX веке. Во многих странах с весьма развитой системой здравоохранения и сейчас нет, как таковой, специальности «лабораторная диагностика». Собственно её история в таком виде предстанет как скучноватое перечисление дат открытия и обустройства лабораторий, проведения тех или иных организационных мероприятий и внедрение в практику тех или иных методов. При этом все успехи лабораторной диагностики будут восприниматься только как внедрение в практику достижений различных наук и никак не относиться к собственным достижениям.

Но, с другой стороны, лабораторную диагностику можно рассматривать как некую систему, способную аккумулировать, соединять воедино и трансформировать успехи самых разнообразных научных дисциплин, воплощая их в успехи собственно медицинской практики. В таком случае лабораторную диагностику можно рассматривать как комплексную науку, развивающуюся на грани многих смежных отраслей знаний. И тогда, зная о том, что развитие лабораторной диагностики стало возможным благодаря накоплению огромного объема теоретических знаний в различных областях науки, говоря о становлении лабораторной диагностики, пришлось бы не только «переписать» всю историю медицины, но и дополнить её историей многих иных наук: физики, химии, математики и т.д. И специалист в области лабораторной диагностики при таком понимании должен быть настолько эрудирован в самых различных областях знания, что сложно и представить себе настолько «широко образованного» интеллектуала.

Пытаясь балансировать между этими двумя крайностями, попытаемся всё-таки найти исторические корни лабораторной диагностики как отдельной медицинской специальности.

Самые ранние, дошедшие до нас сведения о визуальном анализе биологических жидкостей относятся к древнему Египту. В «Хирургическом папирусе», приписываемом Имхотепу (XXVII в. до н.э.), есть сведения о состоянии ликвора у травмированных пациентов, первичных наблюдениях инфекционно-воспалительного процесса и примитивной асептике.

Египтяне пытались применять методы «экспериментальной диагностики». В папирусе XIV в. до н.э., содержащем некоторые «медицинские» сведения, приведён способ диагностики беременности, согласно которому женщинам предлагалось увлажнить своей мочой зёрна пшеницы. Если зёрна прорастали, то это означало наступившую беременность. Считалось, что по характеру и интенсивности пророста можно было спрогнозировать и пол будущего ребёнка.

Подобного рода «эксперименты» ставились и с «нагрузочной пробой». Женщине предлагалось выпить смесь арбузного сока с молоком матери, родившей сына. Если питьё вызывало тошноту, то испытываемая могла считать себя беременной, если же последствием были вздутие живота и отрыжка, то сама фертильность женщины ставилась под сомнение. При всей своей анекдотичности, такие «методы», являвшиеся чистой воды гаданием, могли иметь и рациональное зерно, в свете наших нынешних знаний о женских гормонах и свойствах мочи у беременных, и уж, по крайней мере, побуждая тогдашних целителей изучать свойства биологических жидкостей не только «на глаз».

В целом же, из всего круга вопросов, входящих в сферу интересов нынешней лабораторной диагностики, в медицине древнего Египта стоит отметить, прежде всего, определённые успехи в паразитологии. Египетские врачи выявили, что глисты и кожные паразиты являются причиной многих заболеваний, накопили определённые знания и навыки в области эпидемиологии и диагностики паразитарных болезней. Примитивная паразитология была важным разделом врачебной науки того времени.

В древнем Египте появились зачатки лабораторного дела и первые алхимики. Помимо своего главного занятия, разработки способов бальзамирования, они экспериментировали в области фармации, создавали снадобья и противоядия. Известны древнеегипетские учреждения, осуществлявшие функции «фармакологических лабораторий» и аптек.

О других методах тогдашней исследовательской медицины нам не известно, предполагается, что даже при всех своих бальзамировочных пристрастиях, анатомию тогдашние целители знали примерно на уровне мясников.

Несколько более разнообразными познаниями в интересующей нас области располагали врачи древней Месопотамии: Ассирии и Вавилона. Известно, что они уже начали наблюдения за физическими и отчасти химическими свойствами крови. В ассирийском «сборнике» из 19 глиняных табличек, содержащем сведения по «пропедевтике» известных тогда заболеваний, приводятся данные о макроскопии крови, мочи, грудного молока, мокроты, кала.

Врачи Ассирии и Вавилона предполагали «заразный» характер ряда заболеваний и имели начальные представления о некоторых путях передачи инфекции. Они умели определять степень «эпидемической» опасности воды по

её органолептическим свойствам: цвету, запаху, мутности, наличию примесей.

Существовали и методы диагностики и дифференциальной диагностики заболеваний, передающихся половым путём, в том числе, и по характеру отделяемого с поражённых участков.

У всех врачей древнего мира, по-видимому, были определённые познания в области паразитологии. Известно, что именно они стали причиной для отказа большинства ближневосточных народов, ещё до распространения мусульманства, от потребления свинины, поскольку в свиных тушах они чаще могли наблюдать различных паразитов.

В древнегреческих государствах, с их демократическим общественным устройством, сравнительно нестрогими религиозными канонами и относительным плюрализмом во взглядах, исследовательская научная деятельность, в том числе, и в медицине, получила широкое распространение.

Безусловно, наиболее известным медицинским трудом этой эпохи является не только бесконечно цитированный, но и сохранявший актуальность в течение полутора тысяч лет сборник под условным авторством Гипократа (460—377 ? гг. до н.э.). Входящий в этот сборник труд «Прогностика» содержит довольно подробное описание свойств и макроскопических характеристик мочи, кала и мокроты в норме и при различных заболеваниях. Подчёркнута важность исследования мочи в диагностике и прогнозе различных заболеваний. Совершенно очевидно, что доступное исследование этих биологических материалов широко использовалось в практике врачевания.

В гораздо более позднем труде Сорана Эфесского (98—138 гг. н.э.) «Гинекология» приведены изменения, происходящие в моче и мокроте у беременных и у детей раннего возраста.

Важной предпосылкой для зарождения лабораторного дела являются и глобальные изменения в понимании устройства мира. Так, формулирование древнегреческими мыслителями гипотезы об атомарном строении вещества, бесспорно, одно из важнейших научных открытий, позволило, помимо всего прочего, перейти в познании мира от философии общих вопросов непосредственно к научным исследованиям конкретных его составляющих. Такой подход открыл массу возможностей для научно-исследовательской методологии, а с точки зрения зарождения лабораторных исследований очень важным было утверждение самой возможности исследовать некое малое частное для понимания свойств большого целого. Родоначальниками атомарной теории чаще всего признаются философы Левкипп и его ученик Демокрит Абдерский (460—370 гг. до н.э.) или Эпикур Самосский (342—270 гг. до н.э.), хотя, согласно известной шутке, мало кто из греческих учёных не являлся первооткрывателем атомарного строения мира.

Следствием атомарной теории можно считать и предположения, высказанные уже римским философом-материалистом Титом Лукрецием Каром (99—55 гг. до н.э.), о том, что развитие некоторых болезней может вызываться мельчайшими чужеродными частицами. Другой римский учёный — Марк Терренций Варрон (116—27 гг. до н.э.) был ещё более конкретен, советуя не селиться слишком близко к болотам, поскольку там могут зародиться особые мельчайшие существа, невидимые глазу, плавающие

в воздухе, проникающие в организм человека через рот и нос, и вызывающие тяжёлые болезни.

К сожалению, подобного рода гипотезы, хотя и послужили в определённой степени посылком для изучения подобных чужеродных частиц, но вплоть до середины средних веков не получали должного развития, и лишь в XVI веке трансформировались в «теорию контагиев» Джироламо Фракасторо (1478—1553 гг.).

Иным, может быть, более практически значимым на то время, двигателем развития исследовательской медицины было появление и развитие учения о «телесных соках». Это учение, изначально вышедшее из примитивных представлений о взаимодействии четырёх элементов (огонь, вода, воздух, земля), трансформировалось в гуморальную теорию патогенеза, предполагавшую, что главным в развитии болезней является неправильное смешение в организме основных телесных соков, к каковым изначально относились четыре: кровь, слизь (флегма), жёлтая и чёрная жёлчь. Развивая в дальнейшем эту теорию, врачи «косской» школы и, прежде всего, Праксагор Косский (IV в. до н.э.) выделяли уже более десятка типов «соков», изучали их характеристики, сформулировали представления об одиннадцати видах нарушений их «смешения», приводящих к ряду известных тогда патологий. Они уже отличали содержимое вен и артерий, хотя и полагали, что в артериях течёт некая «пневма», т.е., по сути, они наполнены воздухом.

Но, в любом случае, придавая такое большое значение этим жидкостям, врачи древности однозначно должны были стремиться к подробному изучению их свойств, т.е., по сути, к тому, чем и в наше время занимается лабораторная диагностика.

Важной подоплёкой появления зачатков лабораторной диагностики были и успехи исследовательской медицины как в описательной анатомии и физиологии, так уже и в общей патологии, где начало формироваться представление о том, какие изменения, вызываемые различными заболеваниями, происходят в различных органах человеческого организма. Приоритет в этой области приписывается Эрасистрату Хиосскому (304—250 гг. до н.э.), хотя наверняка подобными изысканиями занимался не он один.

Появлялись и первые представления о биохимии. Второй по «популярности» после Гиппократова афинский врач Диокл из Кариста (IV в. до н.э.) написал книгу о пищеварении, в которой рассматривал этот процесс как брожение и гниение.

Достаточно серьёзными для своего времени были изыскания в области фармакогнозии и клинической фармакологии греческого военного врача Педания Диоскорида (40—90 гг.?). В его основном труде «О лекарственных веществах» помимо значительных сведений о применении лекарств, полученных из природных источников, содержатся также и наблюдения в области паразитологии.

В Римской империи традиции греческой исследовательской медицины были продолжены, хотя римские врачи в целом ушли не так далеко от предшественников. В этом отношении неправильно было бы не упомянуть самого известного римского врача — Галена (129—210 ? гг. н.э.). Совмещая врачебную деятельность с хирургической практикой, что для того времени было не столь обычным, Гален был ещё и разносторонним экспериментатором. Он проводил разнообразные опыты, в том

числе и на живом организме, и даже на людях. Хотя его опыты, по нынешним меркам, часто нарушали этические нормы, превращаясь в настоящее живодёрство, они дали важные результаты в области морфологии и патоморфологии.

Гален считается первым учёным, доказавшим, что в сосудах человека течёт кровь, он изучал её реологические и физические свойства. Считается, что он первым представил сведения об эффекте седиментации эритроцитов и свёртываемости крови, смог осознать и оценить диагностическую значимость изменений характера этих явлений.

Предполагается также, что Гален высказывал мнение о том, что причиной заразных болезней служит некое живое начало.

Важной стороной деятельности Галена являлось лабораторное дело. Как предполагается, именно он мог быть основоположником аналитической химии и научной фармакологии. Гален стремился выявить у лекарственного сырья непосредственное действующее начало, выделить его и максимально насытить им приготавливаемое сырьё. Такого рода обогащенные лекарства по традиции носят название «галеновых препаратов».

Медицинское сочинение одного из наиболее известных древнеиндийских врачей Сушруты (IV в.н.э.?) в более позднем пересказе Нагарджуны «Сушрута Самхита» содержит описание операции «висраванья», по сути — катетеризации отдельных органов, и довольно подробный обзор свойств человеческих выделений. Считается, что в этом труде приведена и достаточно полная симптоматика сахарного диабета, диагностику которого врачеватель проводил по присутствию сахара в моче. Разумеется, сахар в моче он определял на вкус. Такого рода «самоотверженность» вполне вписывается в индийскую традицию; по легенде сам Будда, достигая просветления, несколько лет питался птичьим помётом.

Впрочем, индийские врачеватели пользовались и менее «эффективными» методами диагностики, наблюдая за тем, проявляют ли интерес к моче большого мухи и муравьи. Уроскопии вообще в Индии уделялось достаточно большое внимание. В медицинских текстах, написанных санскритом и датированных I в. до н.э., описано более 20 различных видов мочи.

Заслуги пришедших на смену античным и позднеантичным «арабских» учёных несколько преувеличены, поскольку собственно арабы среди восточных «мудрецов» если и присутствовали, то в очень небольшом числе. Основная масса учёных тогдашнего «востока» состояла из представителей покорённых арабами народов: тех же греков, сирийцев, евреев, персов, узбеков и др. Хотя, к настоящему заслугам арабских властителей можно отнести их способность создать необходимые условия для работы учёных разной этнической принадлежности.

Но самое главное то, что на огромных пространствах, заселённых многочисленными и разнообразными народами, при арабском господстве впервые возникло единое информационное поле, до известной степени объединившее «цивилизированную» Европу с «образованной» Азией. Такое стало возможным, поскольку это информационное поле включало и сами подвластные арабам сравнительно однородно организованные государства с относительной стабильностью и веротерпимостью, и зависимые от них территории, а также и приграничные страны, в той

или иной степени подвергавшиеся арабскому влиянию. Самым главным фактором была возможность и необходимость общения на едином языке, на котором завоеватели заставили говорить и писать всех от Китая до Португалии. Необходимость использования арабского языка любим учёным, желавшим иметь признание, позволяла и ускорять обмен полученными знаниями между учёными разных стран, и единообразно сохранять различные документы, в том числе и научные. При этом все научные достижения из всех частей арабского мира и его «окрестностей» быстро распространялись по всему этому «информационному полю», а не оседали в раритетных грамотах, написанных на малопонятных языках. Научные труды предыдущих поколений: римских, греческих, китайских и индийских авторов, востребованные учёными, также могли и должны были переводиться на арабский язык и потому становились доступными большему числу читателей, чаще заимствовались и, соответственно, сохранялись лучше, чем в многоязыкой, в целом малограмотной и чрезмерно религиозной Европе. В результате все, пусть и не столь уж большие, достижения «арабской» науки тех времён были сохранены и доступны для использования практически на всей территории тогдашнего «цивилизованного» мира.

Эти положительные моменты в значительной степени нивелировались многочисленными запретами, свойственными мусульманству, и потому большинство видов исследовательской деятельности в медицине либо не развивалось вовсе, либо развивалось очень слабо. Но это не касалось области химии, где учёные средневекового арабского востока, практикуясь в решении заведомо невыполнимых алхимических задач, тем не менее, смогли достичь серьёзных успехов. Им принадлежит изобретение водяной бани, перегонного куба, методики фильтрации и дистилляции, именно они смогли получить азотную и соляную кислоты, хлорную известь и, по иронии судьбы, этиловый спирт. Само слово «алкоголь» арабского происхождения, имеющее довольно странный прямой перевод — «тонкий (лёгкий) порошок».

В других областях исследовательской медицины восточные учёные отметились лишь эпизодически.

Впрочем, известный персидский алхимик и врач Абу Бакр Мухаммад ибн Закария ар-Рази (865—925 гг.), написавший почти 200 книг на различные темы — от философии до алхимии и медицины, успешно совмещал «теоретическую химию» с практической химией, фармакологией, клинической диагностикой и собственно врачеванием. Ему принадлежит первая попытка систематизации известных тогда химических веществ, основанная на их происхождении (минералы, растительные или животные), агрегатном состоянии, физических и органолептических свойствах. Среди минеральных веществ он выделял: летучие («духи»), металлы («тела»), камни, купоросы, «бураки» (сода, поташ, мыла и т.п.) и соли. Помимо того, предполагается, что он первым стал активно применять вату (что, вообще-то, вряд ли) в лабораторной и клинической практике. Как и некоторые другие «арабские» алхимики, ар-Рази проводил контроль качества изготавливаемых им снадобий и зелий в опытах на обезьянах. Ему же приписывается и проведение очень остроумного санитарно-микробиологического исследования. Собираясь строить больницу в Багдаде, ар-Рази развесил куски мяса в различных местах города. Определив, где они подверга-

ются гниению медленнее, учёный счёл это место наиболее «чистым» и распорядился строить больницу именно там. И ещё ар-Рази можно считать едва ли не первым «аллергологом», поскольку ему принадлежит описание аллергического ринита при вдыхании пыльцы цветов.

В многочисленных трудах Абу Али аль-Хусейна ибн Абдаллы ибн аль-Хассана ибн Али ибн Сины (из всего этого перечисления имен предков «настоящее, собственное» имя учёного — только Хусейн), для краткости названного Авиценной (980—1037 гг.), можно отыскать всё что угодно, в т.ч. и сведения по интересующей нас тематике. Например, он изучал изменения характера мочи, происходящие в зависимости от возраста и времени суток, а также выявил влияние различной пищи на цвет мочи.

Другой учёный, Аль-Хазини из Хорезма в 1120-х годах в ходе опытов по определению плотностей различных тел, относительно точно определил и плотность человеческой крови в 1,033 (в норме 1,045—1,075). Причём, в своих экспериментах он постоянно проводил контрольные опыты, можно сказать, использовал контроль качества.

Очень полезное, в том числе и с точки зрения лабораторной диагностики, изобретение приписывается ещё одному учёному арабского мира. Учёный-оптик Ибн-Аль-Хайсам из Басры (965—1039 гг.), занимаясь, прежде всего, описанием оптических процессов, происходящих в человеческом глазе, и объяснением некоторых механизмов зрительного восприятия, как считается, также изобрёл увеличительную линзу, сконструировал первые очки и ввёл их в обиход. Насколько это является правдой — сказать трудно, по другой достоверной версии очки, изобретённые Сальвино Армагги (1258—1312 гг.), появились на два века позже в Италии, а по легенде подобными опытами занимался ещё Архимед. Но, в любом случае, можно достоверно сказать, что в XV в. очки уже применялись достаточно широко, в том числе и в медицине. Например, сохранилось несколько немецких алтарных картин с изображением сцены обрезания Христа, где резник снабжён очками.

Но, несмотря на отдельные успехи в алхимии, в «тёмные» века, т.е. на протяжении практически всего средневековья, жёсткая исламизация Азии, «варваризация», а в дальнейшем — грубое навязывание религиозных догм во всех сферах человеческой деятельности в Европе приводили к серьёзной деградации всех естественных наук и исследовательской медицины в том числе. Схоластический характер медицины в те времена редко позволял врачам прибегать к собственным экспериментам, потому наработки древних, к слову — языческих, врачей-врачевателей принимались на веру и превращались в догмы не хуже религиозных.

Из всего имевшегося арсенала диагностических методов наиболее широко использовалось изучение макроскопических свойств мочи. Этот вопрос изучался и на серьёзном для средних веков научном уровне, например заметное внимание уроскопии уделяли врачи считавшейся лучшей в XIII—XIV вв. салернитанской медицинской школы. Один из её основателей — монах-бенедиктинец Константин Африканский (1018—1085 гг.) в своём трактате «De Instructione Medici» отстаивал мнение, что моча способна дать представление о состоянии больного лучше, чем пульс. Принадлежавший к этой школе Бернар Гордон из Монпелье (1285—1318 гг.) в своём труде «Lilium

Medecinae» также отводил важную роль изучению состояния мочи, а одна из очень немногих женщин-врачеватель Ребекка де Гуарна (XIV в.) затрагивала эту тему в своём солидном трактате «О моче».

Позже серьёзное изучение мочевыделительной системы оформилось в монографию 1588 г., посвящённую этиологии, диагностике, клинике и лечению заболеваний мочеполювых органов, испанского врача Франсиско Диаса-де-Алькалы (1527—1590 гг.), которую урологи склонны считать точкой отсчёта появления урологии как отдельной медицинской дисциплины.

Однако, из предмета рационального и добросовестного изучения, уроскопия быстро превратилась в повальное увлечение. Ею занимались не только собственно врачи, но и хирурги, тогда чаще всего входившие в одни цеховые объединения с цирюльниками, и даже аптекари. Любой уважающий себя целитель имел собственный уроскоп — стеклянную колбу для изучения мочи на просвет, снабжённый для переноски кожухом, как правило, плетёной корзиночкой или кожаным мешочком.

Тщательным образом изучались все макрокопические свойства мочи, начиная с характера её истечения: цвет, мутность, запах, наличие осадков и различных примесей — крови, слизи, гноя, «песка» и т.д. Исследование проводилось не только визуально, «на глаз», но и «на нюх», «на вес», а иногда и на вкус. Более «изысканным» способом было определение примесей с помощью наблюдения за поведением насекомых, проявляющих «интерес» к моче.

Методам и правилам уроскопии придавалось большое значение, были разработаны подробные методические пособия, примером которых могут служить многочисленные таблицы с изображением типовых взаимопереходящих состояний мочи и описаниями её свойств при различных заболеваниях и при беременности. По сложившейся традиции рисунки и подписи в этих таблицах располагались по кругу, из-за чего такие пособия получили название «мочевых колёс».

Уроскопия стала и до позднего средневековья оставалась едва ли не основой диагностики и пропедевтики большинства известных тогда заболеваний. Существовал даже целый пласт диагностов, специализировавшихся исключительно в уроскопии и часто диагностировавших массу заболеваний, вообще не видя пациента. Оттачивая подобным образом своё мастерство в течение многих веков, специалисты в области уроскопии достигли многого, досконально изучив все визуально доступные свойства мочи и научившись увязывать их изменения с определёнными заболеваниями и состояниями. Однако к этой категории врачей относилось и изрядное количество откровенных шарлатанов, промышлявших даже гада-нием и предсказаниями по моче.

Сохранилось большое количество и серьёзных, и иронических изображений, начиная с позднеримских рельефов, и заканчивая полотнами «малых голландцев», сюжетом которых является занятие уроскопией, ставшей почти главным символом тогдашней медицины. В лиссабонском музее есть картина, где за подобным занятием изображён сам святой Дамиан, один из покровителей врачевания.

В средневековой Руси, в отсутствие собственной национальной врачебной школы, уроскопия, может быть, и не получала столь обширного распространения, просачиваясь только вместе с немногочисленными иностранны-

ми лекарями, однако тоже имела применение. До нас дошло, например, содержание письма Елены Глинской Василию III, в котором она описывает состояние и цвет мочи младшего царевича — Юрия.

Несмотря на все издержки, связанные с псевдонаучными спекуляциями вокруг значения уроскопии, визуальный анализ мочи можно считать одной из важных предпосылок для развития лабораторной диагностики.

Тем временем, в Европе начался Ренессанс, процесс возвращения к гуманистическим основам человеческой деятельности, затронувший очень многие её сферы, включая, разумеется, и науку. Среди прочих наук, исследовательская медицина, всё менее сдерживаемая как религиозными предрассудками, так и просто невежеством, расцветала буйным цветом.

Среди всех отраслей «экспериментальной» медицины продолжала доминировать алхимия, которой в той или иной степени занимались практически все врачи средневековья. Это занятие стало считаться почти «хорошим тоном», хотя и периодически попадало под формулировку «колдовство», грозившее жёстким наказанием.

Изучение физических свойств и химического состава крови тоже было широко распространено, хотя эти опыты носили абсолютно бессистемный характер. Разносторонность интересов, пристрастие к экспериментам, в т.ч. и биомедицинским, и порой чрезмерный универсализм стали отличительными чертами практически всех интеллектуалов позднего средневековья. Практически все они, включая художников, философов, деятелей церкви и, конечно, учёных разных направлений, алхимиков и откровенных шарлатанов, «отметились» на поле исследовательской медицины.

Уже в XV веке кардинал Николас Кузанский (1401—1460 гг.) в своих рассуждениях «О статических экспериментах» рекомендовал врачам «взвешивать» кровь и мочу. Значительно позже знаменитый, прежде всего, благодаря своим фундаментальным физико-химическим исследованиям и газовому закону, ирландский химик Роберт (Роберт) Бойл (1627—1691 гг.), не будучи врачом, проводил опыты с кровью и утверждал, что по состоянию сыворотки и сгустка врач может легко определить, болен человек или здоров.

Наиболее последовательным приверженцем исследовательского направления в медицине был один из самых известных врачей средневековья — Филипп Ауреол Теофраст Бомбаст фон Гугенхайм (1493—1541 гг.). Не удовлетвовавшись своим скромным именем, он именовал себя ещё Парацельсом, что можно понимать не только, как «достигший уровня» легендарного римского врача Цельса, но как «равный» Цельсу, а потому имеющий право на некое своё знание, свободное от воспроизведения античного опыта.

Можно сказать, что Парацельс был первым, кто стал расценивать процессы, происходящие в живом организме, как процессы химические, а потому полагал обязательным приобретение любым врачом знаний и навыков в области опытной химии или, как он её назвал, «ятрохимии». В частности, Парацельс считал, что некоторые хронические заболевания происходят вследствие нарушения химических превращений в процессах пищеварения, а несвоенные остатки пищи могут являться ядом для организма и причиной болезни.

Парацельс последовательно отстаивал ведущую роль опыта вообще, и эксперимента в частности, как главного источника медицинских знаний и вёл активные и разнообразные исследования в области фармации, разумеется, отдававшие изрядным алхимическим духом.

Ведя активную врачебную практику и много скитаясь по Европе, Парацельс, кроме всего прочего, смог выделить и заметные физиологические и эпидемиологические различия между представителями разных народов, профессий и социальных групп. В отношении нынешней лабораторной диагностики это можно считать первыми предпосылками для последующей дифференциации норм и «референсных» пределов для анализируемых показателей у различных групп обследуемых.

В средние века продолжали появляться начальные представления в области микробиологии. Настоящим бичом средних веков были эпидемии различных инфекционных болезней, и неудивительно, что учёные пытались объяснить это явление и найти методы борьбы с ним. Ближе всех к научному определению механизма распространения инфекции подошёл итальянский учёный-универсал Джироламо Фракасторо (1478—1553 гг.). В своём труде 1546 г. «О контагии, контагиозных болезнях и лечении» он изложил довольно стройную теорию о сущности, путях распространения и лечении инфекционных болезней. Согласно этому учению заразные болезни распространяются при непосредственном контакте, через предметы и на расстоянии с обязательным участием мельчайших невидимых частиц — «контагиев», имеющих «телесную», т.е. живую природу. Фракасторо впервые применил в медицинском смысле термины: «инфекция» (*infectio*, внедрение, порча) и «дезинфекция».

К сожалению, теория Фракасторо, при всей своей логичности и вкладе в систематизацию знаний в области «инфектологии», в эпоху своего появления не могла быть оценена по достоинству, поскольку никаких доступных способов её подтверждения и применения на практике не имело ни у современников, ни даже три века спустя. Ещё в середине XIX в. имела хождение «химическая» теория, согласно которой роль контагиев играли «гнилостные молекулы» — «миазмы»...

Суммируя описанные успехи античной науки, отчасти подкреплённые учёными средневековья, в качестве самых ранних предпосылок для появления зачатков «лабораторной» медицины можно отметить теоретические: атомарную теорию с её логическими продолжениями в виде теории «контагиев», гуморальную теорию патогенеза, накопление первоначальных знаний в области морфологии и патоморфологии, и в частности, о физических свойствах, изменениях состояния и химическом составе биологических жидкостей, а также и практические, полученные алхимиками, навыки «экспериментальной» и аналитической химии и лабораторного дела.

В конце средневековья и начале Нового времени, наконец, зарождаются те направления исследовательской медицины, которые можно уже с достаточным основанием считать предосновой большинства важнейших методов лабораторной диагностики.

К числу важнейших из них, безусловно, принадлежит изобретение микроскопа. Хотя линзы уже применялись более полутора веков, но первый прототип известного нам прибора появился на грани XVI—XVII вв. в среде нидерландских оптиков и точильщиков линз. Часто автора-

ми изобретения как микроскопа, так и телескопа называются три мастера из семьи Янсен: Захариас Янсен (1580 ? — 1632 ? гг.), а также его отец и брат, однако истинный приоритет установить сейчас практически невозможно.

Некоторое время сконструированная ими «зрительная труба» если и имела практическое применение, то использовалась только там же, в оптико-механическом ремесле. Первым учёным, сумевшим правильно оценить возможности нового прибора, прежде всего в виде телескопа, для научных исследований, считается известный итальянский учёный Галилео Галилей (1564—1642 гг.).

В середине XVII в. очень разносторонний английский физик Роберт Гук (1635—1703 гг.) сумел заметно усовершенствовать «зрительную трубу», превратив её в настоящий микроскоп, имевший 30-кратное увеличение. С его помощью он сумел рассмотреть клеточное строение нескольких растений, плесневого гриба и различных органов ряда мелких животных. В своей работе 1665 г., длинное, в духе того времени, название которой можно сократить до «Микрография», Гук впервые ввёл в научный обиход сам термин живой «клетки».

Ещё дальше пошёл нидерландский торговец тканями и натуралист-любитель Антонис Филипс Ван Левенгук (1632—1723 гг.). Он сам сконструировал довольно необычный плоский микроскоп, размером чуть больше спичечного коробка и, используя очень маленькие, почти сферические, линзы собственного изготовления, довёл его увеличение до 300-кратного (в современных диагностических лабораториях микроскопия осуществляется обычно в диапазоне от 200х до 1500х). Глядя в него, Ван Левенгук в 1670-х годах первым увидел и описал: эритроциты, сперматозоиды, мышечные волокна и производные кожи, открыл и описал дрожжевые грибы, простейших, почкование кишечнополостных, и, как предполагается, бактерии (*animalculi*, «зверушки»). Позже он собрал некий оптический прибор, с помощью которого смог наблюдать движение крови по капиллярам (микроциркуляцию).

История микроскопа Левенгука связана, по меньшей мере, ещё с тремя заслуживающими внимания аспектами. Во-первых, первоначально создавалось это устройство, очевидно, для выявления дефектов тканей, которыми торговал Левенгук.

Во-вторых, его «мелкоскоп», наряду со многими другими заморскими диковинами, произвёл большое впечатление на царя Петра I в период его пребывания в Голландии и, возможно, среди прочего, послужил поводом для царских попыток насаждения интереса к естественным наукам в России.

В-третьих, обнаружение сперматозоидов должно было нанести сокрушительный удар по теории преформизма, согласно которой в качестве элемента спермы выступал готовый зародыш — гомункулус. Но эта теория, доведённая до абсурда предположением, что у каждого гомункулуса, томящегося в головке сперматозоида, есть и свои сперматозоиды с гомункулусом, а у того — свои, и так до бесконечности, продержалась ещё больше ста лет, до появления сравнительной анатомии и эмбриологии. Ещё более удивительно, что микроскопия даже «помогала» недобросовестным «учёным» разглядеть пресловутых гомункулусов внутри сперматозоидов...

Однако, ни труды Гука, для которого микроскопия была вторичной относительно его основной научной дея-

тельности в области физики, ни, тем более, опыты досужего любопытствующего Ван Левенгука серьёзными биомедицинскими исследованиями признать нельзя. А потому первым учёным, начавшим использовать микроскопию в систематизированных научных исследованиях в области исследовательской медицины, можно признать итальянского врача Марчелло Мальпиги (1628—1694 гг.). Выпускник и потом преподаватель самого старого европейского университета — Болонского, Мальпиги, благодаря своим исследованиям, стал одним из основоположников микроскопической анатомии (гистологии) животных и растений, сравнительной анатомии и эмбриологии и автором многочисленных открытий в области анатомии и морфологии.

Впрочем, несмотря на все эти успехи, качество микроскопов оставалось весьма невысоким, а возможности микроскопии очень ограниченными. Лишь в 1830-х гг. английскому оптику Джозефу Джексону Листеру (1786—1869 гг.) удалось разработать микроскоп с ахроматическими линзами, не дававшими «цветных колец» вокруг наблюдаемых объектов, что существенно увеличило резкость изображения. Вот это изобретение произвело революцию в микроскопии. Сам Листер смог рассмотреть форму эритроцита как двояковогнутого диска.

Дальнейшие заметные усовершенствования в оптике и конструкции микроскопов принадлежат немецкому оптику Эрнсту Карлу Аббе (1840—1905 гг.) и сотрудничавшему с ним будущему основателю оптико-механической империи Карлу Цайсу (1846—1945 гг.). Благодаря им в 1880-х годах световые микроскопы приобрели практически современный вид и возможности.

Параллельно зарождению микроскопии продолжалось становление и другого важного раздела лабораторной диагностики — клинической химии. Ятрохимия окончательно начинала приобретать научный вид и практическое клиническое значение, взаимно обогащаясь с зарождающимися «классической» химией, биофизикой, физиологией, патофизиологией и другими биологическими дисциплинами.

Среди разнообразных и неоднозначно оцениваемых изысканий нидерландского химика и врача Яна-Батиста Ван Гельмонта (1580—1644 гг.) находилось место для химических и физических исследований мочи. Ему удалось выявить повышение плотности мочи у лихорадящих больных. Много внимания уделялось изучению процесса пищеварения. В своём труде «Природа медицины» Ван Гельмонт утверждал, что пищеварение — не столько физический, сколько химический процесс, важнейшая роль в котором принадлежит химическим реагентам «сбраживателям» — ферментам. Им было обнаружено и закисление желудочного сока у больных гастритами.

Другой нидерландский врач, физиолог, анатом и химик — Франс де ла Бё (Франциск Сильвиус) (1614—1672 гг.) явился основателем школы «ятрохимии». Он рассматривал медицину как прикладную химию, а основной причиной заболеваний считал образование в организме избыточных «едкостей», т.е. веществ кислой и щелочной природы. В 1669 г. Сильвиус основал в университете Лейдена первую, можно сказать, учебную лабораторию. Он сам и работавшие в этой лаборатории его ученики внесли большой вклад в изучение процессов пищеварения и циркуляции жидкостей в организме.

Разумеется, «ятрохимический» анализ биологических жидкостей носил стихийный характер и был больше физическим, чем химическим. Показательным примером «лабораторных» исследований начала Нового времени можно считать опыты не столь известного английского врача Брауна Лэнгриша (?—1759 гг.). Он исследовал кровь, взвешивая сыворотку и сгусток, и оценивая его плотность и соотношение жидкой и плотной фракций. Сухой дистилляцией он разлагал кровь на «компоненты», названные им: «масло», «бескровная лимфа», «нестойкая» и «стойкая соль», а также на осадок до высушивания и осадок после высушивания и сравнивал их весовые соотношения.

Похожим образом он «анализировал» и мочу, определяя соотношение верховой, промежуточной и осадочной фракций при отстаивании.

Практический выход таких исследований был ещё однозначно невысок. Очевидно поэтому, другой английский врач Томас Уиллис (1621—1679 гг.), в целом придерживавшийся принципов «ятрохимии» в своих исследованиях, в основной работе, где он впервые провёл дифференциальную диагностику сахарного и несахарного диабета, исходил из результатов старого «проверенного» метода — наличия или отсутствия сладкого вкуса мочи.

Сахар в моче вплоть до середины XIX в. пытались определять и с помощью измерения её плотности, что, естественно, сопровождалось огромными погрешностями. Заметным успехом можно назвать качественное определение сахара в моче химическим путём. Считается, что англичанин Мэтью Добсон (1732—1784 гг.) стал первым учёным, кому во второй трети XVIII в. удалось определить наличие глюкозы в моче с использованием брожения.

Впрочем, химия только начинала становление как полноценная наука, превращаясь из набора разнообразных практических навыков, при весьма туманных представлениях о самом предмете исследования, в систематизированное научное знание.

В этом отношении весьма уместно отметить роль личности великого французского химика Антуана Лорана де Лавуазье (1743—1794 гг.). Именно его можно считать одним из основателей химической науки в нынешнем понимании. Систематизация знаний, глубокий анализ и строгая логика работ Лавуазье произвели настоящую революцию в химии. Ему принадлежат: создание первой научной классификации химических веществ, открытие состава воды и воздуха, формулировка теорий горения, окисления и кислотообразования, создание органического анализа, определение сущности дыхания и его связи с другими химическими процессами в живом организме, а также важные работы в области количественного анализа, термохимии и калориметрии. Открытия Лавуазье, таким образом, закладывали основы практически всех разделов современной химии, в том числе и тех, которые напрямую касаются лабораторной диагностики — биологической, органической и аналитической химии.

Современник Лавуазье — шведский фармацевт и химик Карл Фридрих Шееле (1742—1786 гг.) внёс заметный вклад именно в органическую химию. Он производил поистине самоотверженные опыты, в ходе которых открыл и получил большое количество химических соединений, среди которых: глицерин, винную (диоксиянтарную), щавелевую, лимонную и молочную кислоты. Он открыл абсорбционную способность угля и вплотную подходил

к определению состава воздуха. Есть версия, что погиб отважный химик, попробовав на вкус свой очередной реактив.

Соотечественник Шееле — Йенс Якоб фон Берцелиус (1779—1848 гг.) также внёс большой вклад в развитие аналитической, физической и органической химии. Им было открыто несколько новых химических элементов, он проводил электрохимические опыты, внедрил количественный анализ углерода, изучал каталитические процессы, ввёл использование фильтровальной бумаги и резиновых трубок в химических приборах. Берцелиусу принадлежат появление термина «протеин» («первенствующий») и попытки определить химическую структуру белков.

Возможно, в этом отношении приоритет может принадлежать голландскому химику Герритсу Янсу Мёльдеру (1802—1880 гг.), в 1830-х годах активно занимавшемуся изучением белков и утверждавшему, что азотосодержащее вещество — протеин содержится во всех живых клетках и является основой жизни.

Продолжались и биохимические опыты. Французский химик Луи-Николя Воклен (1763—1829 гг.), наряду с исследованиями в аналитической и неорганической химии, увенчавшимися, в частности, открытием хрома и бериллия, в 1790—1800 гг. проводил химический анализ мочевых камней, биологических жидкостей и животных тканей. Ему удалось выделить из мочи мочевину и бензойную кислоту, а из белковых образований — аминокислоту аспарагин.

Немецкому химику Фридриху Вёллеру (1800—1882 гг.) в 1824 г. удалось синтезировать из цианата аммония мочевину. Хотя Вёллер и сам признавал случайность этого события, оно послужило важным толчком для развития аналитической химии, поскольку было доказано, что органическое вещество может быть искусственно получено из неорганического.

Таким образом, серьёзные успехи в области химии в XVIII—XIX вв. стали важнейшим фактором для появления лабораторных биохимических методов исследований.

Среди успехов в прикладной физике, помимо оптики, следует отметить и те, что привели к созданию методов исследования, широко применяющихся и по сей день в лабораторной диагностике.

Основные принципы прикладной фотометрии, т.е. количественного измерения энергии излучения, были сформулированы французским физиком Пьром Буге (1698—1758 гг.). Им же в 1740 г. был создан первый практически применимый фотометр. В биологических исследованиях первый фотометр — колориметр с визуальным способом детекции, изготовленный известным механиком Ж.Саллероном, был применён французским биологом и путешественником Жаком-Жюльеном Ла Бильярдером (1755—1834 гг.).

Визуальные фотометры с середины XIX в. стали активно применяться в биохимических исследованиях, их совершенствование активно шло до начала XX в. Одним из наиболее удачных приборов такого рода считался колориметр французского механика-оптика и известного фотографа Луи-Жюля Дюбоска (1817—1896 гг.). Такой прибор часто можно наблюдать на фотографиях, сделанных в химических лабораториях того времени.

В 1908 г. Ш. Фери был сконструирован первый электрофотометр, а начиная с 1930-х годов, фотометры с физи-

ческой детекцией в их разновидностях (колориметры, спектрофотометры) стали производиться известными приборостроительными компаниями: «Zeiss», «Eppendorf» и «Beckman instruments», основанной изобретателем рН-метра американским химиком Арнольдом Бэкманом (1900—2004 гг.). Приборы, использующие принцип фотометрии в качестве способа детекции, широко применяются в лабораторной практике, становясь в наше время основой автоматических анализаторов.

Некоторые старые «чисто физические» методы исследования используются в лабораторной практике. Помимо упомянутой рН-метрии это относится к методам, которые внедрил в 1840-х годах Жан-Луи Мари Пуазёй (Пуазейль) (1799—1869 гг.). В отличие от многих физиков, «баловавшихся» биологическими опытами, Пуазёй по основной «специальности» был врачом, но больше известен как физик, занимавшийся фундаментальной гидродинамикой. В том числе он проводил и серьёзные исследования реологических свойств и вязкости крови. Для определения биофизических свойств он применял ртутный манометр и изобретённый им вискозиметр. Модифицированные методы измерения кровяного давления и определения вязкости крови на основе использовавшихся Пуазёйем, находят применение до сих пор.

До настоящего времени в лабораторной практике находит применение и такое устройство, как секундомер, изобретённый в 1707 г. английским врачом сэром Джоном Флойером (1649—1734 гг.). Часы с секундной стрелкой и кнопкой-стопором предназначались для хронометража измерения пульса в течение минуты, а в некоторых лабораториях секундомер и поныне используется, например, для определения времени кровотока по Дьюку и свёртывания крови по Сухареву.

Биологические теоретические дисциплины также сделали большой шаг вперёд, что также следует признать закладкой необходимого базиса лабораторной диагностики.

Постоянно продолжалось обогащение знаний в области нормальной анатомии и физиологии. Например, можно отметить, что только в 1736 г. шведом Эммануилом Сведенборгом (1688—1772 гг.), скорее философом-мистиком, чем серьёзным учёным, была отмечена значимость ликвора как «высконасыщенного сока» или даже «духовной лимфы». И только в 1764 гг. некоторые свойства ликвора были научно описаны итальянским врачом Доменико Феличе Антонио Катуньо (1736—1822 гг.). До той поры ликвор либо не замечался совсем, либо считалось, что полости мозга наполнены паром, конденсирующимся при вскрытии вследствие трупного окоченения.

Благодаря работам итальянских врачей Бартоломео Эстаччио (Евстахий) (1510—1574 гг.) и Антонио Мария Вальсальва (1666—1723 гг.) развивались исследования в области анатомии и общей патологии. Имена этих ученых вошли в современную медицинскую терминологию (Евстахиева труба, евстахийит, синус Вальсальвы, проба Вальсальвы). Среди исследований итальянских врачей этой эпохи следует особо отметить работы Джованни-Баттиста Морганьи (1682—1771 гг.). В 1761 г. вышел его шеститомный классический труд «О местонахождениях и причинах болезней, открытых посредством секции», где был обобщён собственный, огромный по тому времени, материал, а также результаты исследований его вышеупомянутых предшественников. Учёному удалось показать, что каждая болезнь вызывает характерные измене-

ния в различных органах. Он выделил морфологический субстрат и в качестве места «локализации» болезни, и как этап её развития.

С именем французского врача Франсуа Биша (1771—1801 гг.) связано появление *гистологии* как самостоятельной научной дисциплины. В своих трудах он классифицировал 21 «тканевую систему» организма и заложил теоретические основы науки о микроструктуре тканей в норме и при патологии. Удивительно, но талантливый учёный, используя различные, порой весьма опасные и странные методы исследований, микроскопом не пользовался.

Патофизиология, «медицинская философия» — ещё одна дисциплина, разделом которой вполне можно считать значительную часть лабораторных исследований. В области исследования биологических жидкостей имеет смысл выделить, прежде всего, достижения французского физиолога Клода Бернара (1813—1878 гг.). Он детально изучал действие желудочного сока и пищеварительных ферментов слюны и поджелудочной железы, а также возможные механизмы развития сахарного диабета. Им впервые была выдвинута концепция о постоянстве внутренней среды организма — основы учения о гомеостазе.

В первой половине XIX в. уже можно говорить о появлении особой врачебной специальности — «патолог». Французского патолога Габриэля Андрала (1797—1876 гг.) можно считать одним из основателей *клинической гематологии*. Он первым отметил конкретные влияния различных патологических процессов на состояние крови и стал автором нескольких трудов по патологии крови. Им было введено понятие «анемии». Андраль одним из первых смог позитивно оценить перспективы биохимического анализа крови и сам применил метод выделения фибрина.

Справедливости ради надо признать, что с неменьшим основанием к «отцам гематологии» можно причислить английского хирурга и анатома Уильяма Хьюсона (1739—1774 гг.), благодаря его более ранним, но еще лишённым должной теоретической основы исследованиям. Он первым микроскопировал и описал лейкоциты, продолжал исследования эритроцитов, изучал свойства лимфы и первым смог выделить из крови фибрин.

Свой вклад в развитие гематологии внёс и другой французский патолог Луи Денис Жюль Гаваррэ (1809—1890 гг.), хотя более он известен как один из родоначальников «доказательной медицины» и медицинской статистики, наряду со своим соотечественником врачом Пьером Шарлем Александром Луи (1787—1872 гг.).

Тут можно сделать отступление и в двух словах упомянуть о появлении такой медицинской дисциплины, как *медицинская статистика*, без которой невозможно представить современную лабораторную диагностику. Основы этой дисциплины были заложены бельгийским математиком Ламбером Жаком Кетле (1796—1874 гг.) и английским статистиком Карлом Пирсоном (1857—1936 гг.). Но особенно важным для нас стали разработанные в 1908 г. учеником Пирсона — Уильямом Госсэтом, работавшим под псевдонимом «Стьюдент» правила обесчёта для малых выборок. Практически все современные исследователи используют этот метод, но мало кто знает имя Уильяма Госсэта.

Частной дисциплиной, оказавшей огромное влияние на развитие лабораторной диагностики, стала наука о жи-

вой клетке — *цитология*, появление которой также было непосредственно связано с возможностями детальной микроскопии.

Начало цитологии, можно сказать, было положено в 1825 г., когда известный чешский естествоиспытатель Ян Эвангелиста Пуркинье (1787—1869 гг.), изобретатель микротомы и один из первых цитологов открыл клеточное ядро на примере яйцеклетки.

Правда, только в 1838 г. немецкий ботаник Матиас Якоб Шлейден (1804—1881 гг.) впервые описал клеточное ядро и определил его в качестве «органа», ответственного за образование новых клеток. Но уже через год, в 1839 г., немецкий биолог Теодор Шванн (1810—1882 гг.), известный также своими работами по гистологии и физиологии нервной и пищеварительной систем, в частности, с анализом желудочного сока и открытием фермента пепсина, создал основополагающий труд «Микроскопическое исследование о соответствии в строении и росте животных и растений», в котором изложил главные положения «Клеточной теории» — учения о клетке, как универсальном структурном элементе любого живого организма.

Цитологический метод быстро был внедрен для патоморфологических исследований. Приоритет в применении клеточной теории при изучении больного организма и слава родоначальника клеточной патологии принадлежат немецкому патологу Рудольфу Вирхову (1821—1902 гг.). Используя микроскопию, Вирхов изучал признаки неспецифического и специфического воспаления, а также такие патологические процессы, как лейкоцитоз, тромбоз, лейкемию и другие виды патологии. Занимался Вирхов и биохимическим анализом, в частности в 1849 г. ему удалось выделить билирубин.

Окончательное формирование цитологии (биологии клетки) как самостоятельной дисциплины связано с именем бельгийского зоолога Жана-Батиста Карнуа (1836—1899 гг.). Сан священника не мешал учёному активно заниматься микроскопией и биологическими исследованиями. В 1870—80 гг. Карнуа были написаны «Руководство по микроскопии», «Клеточная биология», статьи по микологии и паразитологии. В 1884 г. под его руководством основан первый цитологический журнал «La Cellula» («Клетка»).

Таким образом, к середине XIX в. бурный научно-технический и социальный прогресс «нового времени», сопровождающийся появлением и активным развитием разнообразных научных и технических отраслей, привёл и к созданию основных предпосылок для возникновения *клинической лабораторной диагностики* как вспомогательной, но вполне оформившейся медицинской дисциплины. Благодаря развитию физики и «точных наук» были созданы необходимые технические возможности для изучения живых организмов, прежде всего микроскоп и другие необходимые приборы. С другой стороны, как результатом этого расширения арсенала исследовательских средств, так и следствием прогрессивного увеличения «социальной потребности» в достижениях науки стало ускоренное накопление значительного необходимого объёма теоретических и практических знаний и в фундаментальных областях науки (общей и химической физике, общей, органической, аналитической и физической химии и общей биологии), и в более частных естественных дисциплинах (анатомии, биохимии, патоморфологии, патофизиологии и далее — генетике, эпидемио-

логии и т.д.) с появлением разнообразных и эффективных методов исследования. Вооружившись разнообразными возможностями для изучения внутреннего состояния пациента без необходимости постоянного непосредственного присутствия у его постели, врачи вступили в новую эру, где лабораторная диагностика получала своё, вполне заслуженное место в ряду медицинских дисциплин.

Но, едва появившись, лабораторная диагностика, как совокупность многообразных знаний, сразу потребовала рубрикации, и поэтому дальше придётся описывать историю развития выбранной дисциплины, придерживаясь рамок её основных разделов.

Большим и важным разделом лабораторной диагностики является *клиническая микробиология и паразитология* — наиболее «древний» раздел микробиологии. Примитивные знания в этих областях имелись ещё в древности, однако серьёзные возможности для полноценной диагностики инфекционных заболеваний и развития микробиологии появились только после изобретения и усовершенствования микроскопии.

Первым заметным достижением в области микроскопической паразитологической диагностики можно считать открытие чесоточного зудня (*Sarcoptes scabiei*) в качестве возбудителя чесотки. В 1687 г. итальянский учёный Джованни Козимо Бономо (1663—1696 гг.), вместе с аптекарем Джачинто Честони (1637—1718 гг.) обнаружили этого клеща, микроскопировали и подробно описали в виде очень «маленького живого существа, похожего на белёсую черепаху, с ловкими движениями, 6 лапками, острой головой с двумя рожками (вообще-то, это ещё две бывшие лапки, поскольку клещи — паукообразные)». Что особенно важно, исследователи предположили заразный характер самой чесотки и то, что её распространение через заражённую одежду связано с жизнедеятельностью микроскопического организма. Хотя паразита, едва различимого невооружённым взглядом, видели и раньше, но не считали причиной возникновения чесотки, полагая, что она вызывается дурным растворением «телесных гуморов».

Исследование стало известно благодаря тому, что Бономо направил письмо о нём известному врачу и натуралисту Франческо Реди (1626—1697 гг.). Сам разносторонний литератор, Реди был, в частности, автором научного труда «Наблюдения над животными, живущими в живых же животных» (1684 г.), где выступал против теории «самозарождения» паразитов. И хотя авторитета Бономо не хватило для того, чтобы получить поддержку коллег-современников, его исследование стало первой попыткой подтверждения паразитарной теории инфекционных заболеваний.

Но первым по-настоящему осознанным случаем микроскопического выявления патогенного микроорганизма, вообще не видимого невооружённым взглядом, следует признать обнаружение в 1839 г. немецким врачом и педагогом Иоганном-Лукасом Шёнляйном микроскопического грибка, вызывающего «паршу» (*favus*), получившего потом название *Achorion (Trichophyton schoenleinii)*. Это событие можно считать и открытием самой возможности того, что не животное, а, в данном случае, грибок («растительное чужеродное», как тогда именовались грибы) может вызывать заболевание у человека.

Честь быть первой обнаруженной патогенной бактерией выпала на долю *Bacillus anthracis* — возбудителя си-

бирской язвы, что не удивительно, поскольку это очень крупная палочка. Она была микроскопически определена в 1849 г. немецким учёным А. Паллендером и чуть позже подробно описана французским врачом Казимиром Жозефом Девейном (1812—1882 гг.) в крови больных животных. Девейну, помимо этого, также принадлежит и идея о паразитологической диагностике методом микроскопии яиц гельминтов в кале.

Чешский терапевт и учёный Виллем Душан Лямбль (1824—1895 гг.), работавший с 1859 г. в Харькове, и ставший в нашей литературе Душаном Фёдоровичем, впервые микроскопически выявил в слизи кишечника у больных детей патогенное простейшее, описанное им как *Sergomonas*, и затем получившее в честь автора название лямблии (*Guardia lamblia*).

Но безусловным основателем научной микробиологии и иммунологии стал великий французский учёный Луи Пастер (1822—1890 гг.). Среди успешных и разносторонних исследований Пастера следует отметить особо: окончательное опровержение теории самозарождения микроорганизмов, фундаментальные труды по микробиологии, микробиологической этиологии и специфической профилактики инфекционных заболеваний, а также изучение ферментативных процессов в живом организме и разработка методов синтеза биологически активных веществ.

Но, возможно, главной заслугой Пастера перед медициной следует признать создание им мощной научной школы, из которой вышли целые поколения выдающихся учёных, в том числе и основоположников различных направлений лабораторной диагностики, заложивших и теоретический базис ряда медицинских дисциплин, и выработавших основную методологию микробиологических и иммунологических исследований, о чём подробнее будет сказано позже.

Созданная же Пастером микробиологическая лаборатория стала не только уникальным научно-исследовательским, но и мощным «производственным» центром. Помимо научно-практических достижений, лаборатория Пастера имела и коммерческий успех. Пастер всегда понимал и подчёркивал значение лабораторного дела в широком понимании; в лабораторных кругах любят цитировать программное высказывание великого учёного: «Заклинаю вас: заботьтесь об этих священных жилищах, которые выразительно называются Лабораториями. Требуйте, чтобы число их множилось, и чтобы их оснащали. Это храмы будущего богатства и благосостояния!».

Один из прямых последователей Пастера — выдающийся французский бактериолог Пьер Поль Эмиль Ру (1853—1933 гг.) должен быть упомянут не только за исследования возбудителей и этиологии сибирской язвы, бешенства, дифтерии и столбняка, но и за открытие дифтерийного токсина и методов серотерапии и серодиагностики. Активно сотрудничавшего с ним франко-швейцарского бактериолога Александра Эмиля Жана Йерсена (1863—1943 гг.) также следует упомянуть и как соавтора открытий Ру, и как первооткрывателя в 1894 г. семейства бактерий *Yersinia*, включая и «чумную» *Y. pestis*, и как одного из пионеров в области серологии.

Деятельность школы Пастера подстёгивала и его немецких «конкурентов». Так, самый известный из них, Хайнрих Герман Роберт Кох (1843—1910 гг.) создал первую специализированную микробиологическую лабораторию. Он разработал методологию бактериологических

исследований, предложил использование плотных и селективных, т.е. рассчитанных на определённый вид микроорганизмов, питательных сред для выделения чистых культур. Нельзя переоценить вклад Коха в изучение ряда специфических возбудителей инфекционных болезней, включая туберкулёз (*Mycobacterium tuberculosis*, т.н. «палочки Коха»), холеру (*Vibrio cholerae*) и упоминавшуюся сибирскую язву.

Самый известный и широко используемый метод микробиологической лабораторной диагностики: микроскопическая идентификация в окрашенном препарате (с генциан-фиолетом, раствором йода в йодиде калия (раствор Люголя), спиртом и фуксином) был изобретён в 1884 г. датским фармакологом и патологом Хансом Христианом Иоахимом Грамом (1853—1938 гг.). Помимо этого достижения Грам имел и другие заслуги перед лабораторной диагностикой — труды, посвящённые пернициозным (макроцитарным) анемиям.

Другим разделом микробиологии является *вирусология*, близкородственная клинической лабораторной диагностике специальность, ещё более сближающаяся с ней путём создания «общих» иммунохимических тестов.

Новый тип микробов в 1892 г. был выявлен русским биологом Дмитрием Иосифовичем Ивановским (1864—1920 гг.). Определённая им «фильтрующаяся бактерия» не задерживалась ни одним из широко использовавшихся тогда бактериальных фильтров, не росла на имевшихся питательных средах и не была видна в микроскоп. Этот новый микроб — вирус табачной мозаики, стал первым вирусом, с которым пришлось иметь дело учёным.

Сам термин «вирус» (*virus*, яд) для обозначения типа микроба впервые употребил в 1898 г. один из отцов «вирусологии» — нидерландский ботаник Мартинус Виллем Бейеринк (1851—1931 гг.). По сути, повторив сделанное Ивановским, он провёл более серьёзный анализ и, что самое главное, донёс результаты своих исследований до мировой научной общественности.

Первые данные «вирусологических» исследований очень быстро стали применяться и в практической медицине. Первым выявленным вирусом, вызывающим заболевание у человека, стал вирус жёлтой лихорадки, теперь называющийся *Viscerophilus tropicus*.

В 1900 г. на захваченной американцами Кубе в очередной раз разразилась эпидемия жёлтой лихорадки. Для борьбы с эпидемией был направлен американский военный врач майор Уолтер Рид (1851—1902 гг.). Подвергнув исследованию инфицированный биоматериал заболевших, и опять-таки, не добившись выделения возбудителя традиционными бактериологическими способами: фильтрованием, культивацией и микроскопированием, он сделал вывод, что причиной возникновения болезни является именно вирус. Даже учитывая, что Рид был вооружён всеми имевшимися на тот момент знаниями в области эпидемиологии и микробиологии и имел определённый опыт изучения самого заболевания, следует признать, что он смог методом «от противного» достичь нетривиального для простого военного медика результата. К сожалению, этот талантливый и решительный врач погиб через год из-за банального аппендицита.

Можно сказать, что первые шаги вирусологии были сделаны в условиях полного отсутствия собственно вирусологических методов. По теории Бейеринка вирус счи-

тался жидкостью, лишь в 1920-е гг. удалось доказать ошибочность этого мнения, а в 1935 г. американский биохимик Уэнделл Мэредит Стэнли (1904—1971 гг.) смог выделить в виде кристаллов РНК всё того же вируса табачной мозаики, за что в 1946 г. был удостоен Нобелевской премии.

Предполагая присутствие вирусов, учёным долгое время не удавалось обнаружить их визуально. Хотя в 1890-х годах немецкому микробиологу Энрике Пашену (1850—1936 гг.) и итальянскому патологу Джузеппе Гуарнери (1856—1918 гг.) удалось впервые наблюдать так называемые внутриклеточные «тельца» — микроскопические признаки «жизнедеятельности» вирусов натуральной оспы. В то же время румынский микробиолог Виктор Бабеш (1854—1926 гг.) и итальянский патолог Адельчи Негри (1854—1912 гг.) отмечали подобные изменения при бешенстве.

В 1925 г. советский микробиолог Михаил Акимович Морозов (1879—1964 гг.) предложил использовать метод импрегнации металлами для микроскопии крупного вируса натуральной оспы. Но по-настоящему «увидеть» и «рассмотреть» вирусы учёные смогли только после того, как в 1932 г. немецкий физик — будущий нобелевский лауреат Эрнест Август Руска (1906—1988 гг.) и инженер-электрик Макс Кноль (1897—1969 гг.) собрали первый электронный микроскоп.

Культуральные вирусологические исследования стали возможны после того, как в 1931 г. американский патолог Эрнест Уильям Гудпасчер (1886—1960 гг.) предложил метод культивирования вирусов и риккетсий на куриных эмбрионах.

Хотя ещё в 1910-х годах французский врач Алексис Каррель (1873—1944 гг.) впервые доказал возможность размножения живых клеток *in vitro*, только в 1951 г. американскому биологу Джорджу Отто Гейю (1899—1970 гг.) удалось получить из материала опухоли культуру клеток, способных к бесконечному делению, т.е., по сути бесмертных, названную HeLa в честь пациентки — их невольного донора. На основе этого достижения в 1950-х годах появился и первый метод выращивания вирусов на культурах клеток и тканей. Американские вирусологи Джон Фрэнклин Эндерс (1897—1985 гг.), Томас Гекль Уэллер (1915—2008 гг.) и Фредерик Чепмэн Роббинс (1916—2003 гг.) смогли вырастить в культуре тканей вирусы полиомиелита, став впоследствии нобелевскими лауреатами.

Завершить короткий экскурс по этому разделу лабораторной диагностики можно упоминанием о том, что самым «свежим» на настоящий момент открытым микробом является прион. Слово *прион* (*prion*) образовано сокращением от *proteinaceous infective*, -он (белковая инфицирующая частица). Эта субмикроскопическая инфекционная частица, в сравнении с вирусом, ещё меньше по размеру и, как это ни удивительно, вообще не содержит никакой нуклеиновой кислоты. Прион состоит из аномального белка, возникающего при нарушении синтеза на поверхности нервных клеток и формирующего атипичные молекулы, становящиеся инфекционными. Доказано, что прионы, способные провоцировать дальнейшую деформацию нормальных белков с превращением их в себе подобные, могут вызывать поражение нервной ткани у человека. За открытие прионов и механизмов их действия Нобелевской премией в 1997 г. удостоен американ-

ский нейрофизиолог Стэнли Бенджамен Прусинер (р.1942 г.).

Очень важной вехой в развитии паразитологии можно считать 1880 г., когда французский врач и эпидемиолог Шарль Луи Альфонс Лаверан (1845—1922 гг.) смог обнаружить в крови больных малярийные плазмодии, тем самым доказав, что возбудителем самой значимой паразитарной болезни — малярии являются не бактерии, а простейшие. Основные работы Лаверана были посвящены изучению протозоозов и происходящих при них изменениям в крови и тканях.

Справедливости ради, надо отметить, что переносчика малярии — комаров рода *Anopheles* удалось выявить только в 1897 г. работавшему в Индии британскому врачу сэру Рональду Россу (1857—1932 гг.), обнаружившему паразитов в слюнных железах этих насекомых.

Можно сказать, с «другой стороны» подходили к паразитологическим исследованиям в отношении паразитарных болезней с фекально-оральным путём заражения. Как говорилось выше, до середины XIX в. в отношении таких паразитов учёные довольствовались макроскопией. Но уже в 1853 г. упоминавшийся французский врач Казимир Девейн предложил в качестве метода диагностики микроскопию кала на яйца глистов. Только через 40 лет, в 1893 г. бразильский биолог Адолфу Луш (1855—1940 гг.) внедрил первый метод «обогащения» биоматериала с помощью флотации в воде. В 1908 г. немецкий микробиолог В. Телеман создал метод обогащения с эфиром и соляной кислотой, достаточно эффективный, но слишком токсичный. В качестве более безопасной альтернативы в 1920-х годах японский физиолог Генъити Като (1890—1979 гг.) предложил метод обогащения на целлофане, ставший очень популярным в нашей стране, возможно, из-за того, что Като посещал СССР по приглашению известного физиолога И.П. Павлова. Авторство другого метода (созданного в 1920 г.) с использованием хлорида натрия принадлежало немецкому учёному Фридриху Фюллеборну (1866—1952 гг.), а ещё один (1927 г.), широко распространённый в отечественной лабораторной диагностике, с нитратом натрия был предложен советским паразитологом Е.В. Калантарян (1890—1963 гг.).

Самый простой, но очень эффективный гельминтологический метод — микроскопия соскоба из-под ногтей и с перианальных кожных складок на энтеробиоз предложил Ф.Викс ещё в 1860 г. До сих пор с успехом используется его модификация (1937 г.) с изготовлением препарата на липкой ленте американского паразитолога Мориса Кроузера Холла (1881—1938 гг.) и усовершенствованная его коллегой Грэм в 1941 г.

«Забегая вперёд», можно упомянуть, что иммунологические пробы на наличие гельминтов начали использоваться с 1911 г., когда итальянский микробиолог Томмазо Казони (1880—1933 гг.) сделал биопробу на эхинококк.

Очень заметный вклад в расширение возможностей лабораторной диагностики внесло появление и бурное развитие *иммунологии*. Впрочем, об этом и о целом ряде других методов диагностики будет сказано в следующей лекции.

Список литературы

1. Большая Медицинская Энциклопедия (2 изд.) / Гл. ред. Бакулев А.Н. — М.: ГИМЛ, 1956-1964. — 36 томов.
2. Гиппократ. Этика и общая медицина / Ред. Трохачёва С.Ю. — СПб.: Азбука, 2001. — 352 с.
3. Грандо А.А. (Ред.). Выдающиеся имена в мировой медицине. — Киев: РИА «Триумф», 2002. — 495 с.
4. Дорфман Я.Г. Всемирная история физики. С древнейших времен до конца XVIII века. — М.: ЛКИ, 2010. — 352 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. Кремлёвская медицина (от истоков до наших дней). — М., 1997. — 294 с.
9. Сорокина Т.С. История медицины. — М.: Издательский центр «Академия», 2004. — 560 с.
10. Тиссандье Г. Мученики науки. — СПб., 1885 г. — 360 с.
11. Хаггард Г. От знахаря до врача. — М.: Центрополиграф, 2012 г. — 447 с.
12. A. The art of chemistry: myths, medicines, and materials. — Wiley-Interscience, 2003. — 357 p.
13. 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.
14. Pickover C.A. The Medical Book from witch doctors to robot surgeons, 250 milestones in the History of Medicine. — Sterling Pub. Co, inc, 2012. — 547 p.
15. Rosenfeld L. Four centuries of clinical chemistry. — NY, Taylor and Frances, 1999. — 592 p.

Поступила 11.02.2015

References

1. Bol'shaja Medicinskaja Jenciklopedija (2 izd.) / Gl. red. Bakulev A.N. — M.: GIML, 1956—1964. — 36 toмов.
2. Gippokrat. Jetika i obshhaja medicina / Red. Trohachjova S.Ju. — SPb.: Azbuka, 2001. — 352 s.
3. Grando A.A. (Red.). Vydajushiesja imena v mirovoj medicine. — Kiev: RIA «Triumf», 2002. — 495 s.
4. Dorfman Ja.G. Vsemirnaja istorija fiziki. S drevnejshih vremen do konca XVIII veka. — M.: LKI, 2010. — 352 s.
5. Dorfman Ja.G. Vsemirnaja istorija fiziki. S nachala XIX do srediny 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. Tissand'e G. Mucheniki nauki. — SPb., 1885 g. — 360 s.
11. Haggard G. Ot znaharja do vracha. — M.: Centropoligraf, 2012 g. — 447 s.
12. A. The art of chemistry: myths, medicines, and materials. Wiley-Interscience, 2003. — 357 p.
13. 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.
14. Pickover C.A. The Medical Book from witch doctors to robot surgeons, 250 milestones in the History of Medicine. — Sterling Pub. Co, inc, 2012. — 547 p.
15. Rosenfeld L. Four centuries of clinical chemistry. — NY, Taylor and Frances, 1999. — 592 p.

Received 11.02.2015

The history of the formation of laboratory diagnostics. 1.

Reshetniak D.V., Reshetniak V.K.

Federal State Budgetary Scientific Institution «Institute of general pathology and pathophysiology», 125315, Moscow, Russia

The lecture describes the main stages of formation and development of numerous methods of laboratory diagnostics. Discusses the place and role of laboratory diagnostics among other medical specialties. It is shown that laboratory diagnosis is an integrative profession based on the fundamental basics of many scientific disciplines: medical, biological and other, ranging from classical physics and chemistry to applied mathematics and molecular genetics. Lists several names of doctors, physicists, chemists, mathematicians who lived in different times and have made great contributions to the development of laboratory diagnostics.

Key words: *laboratory diagnostics, biological fluids, medicinal chemistry, applied physics, microscopy, photometry*