Ю.О. МАТВІЄНКО

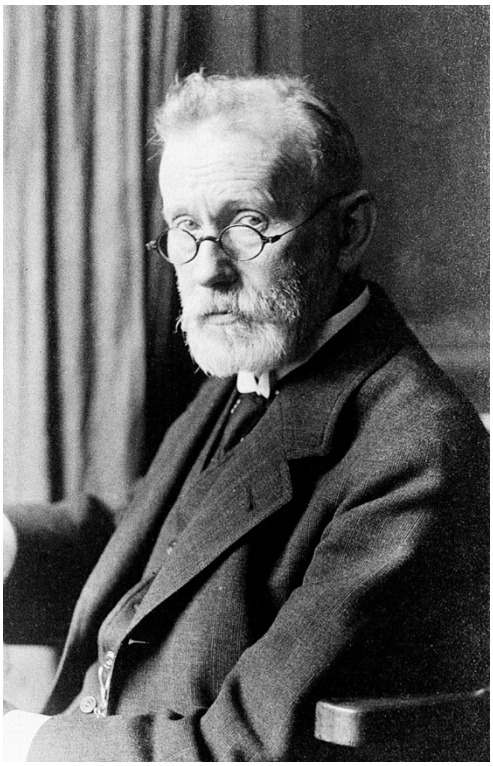
ПАУЛЬ ЕРЛІХ – ВИДАТНИЙ НІМЕЦЬКИЙ ЛІКАР, БАКТЕРІОЛОГ, ІМУНОЛОГ
До 170-річчя від дня народження

Ніхто не може сказати, на скільки років сучасна медицина відстала б у своєму розвитку, якщо б німецький вчений Ерліх не запровадив у неї хіміотерапію. При цьому він спочатку відштовхувався не від бактеріології, успіхи якої вразили весь тогочасний науковий світ. На межі 19 і 20 століть найбільші сподівання покладалися на протидифтерійну сироватку, яку запропонував у 1892 році німецький бактеріолог Еміль Берінг (1854–1917) і за яку він і французький мікробіолог Еміль П'єр Ру (1853–1933) одержали Нобелівську премію (1901).

Пауль Ерліх (Ehrlich) — видатний німецький лікар, бактеріолог, мікробіолог і біохімік, один з основоположників імунології та хіміотерапії. Він сформулював першу хімічну інтерпретацію імунологічних реакцій — так звану "теорію бічних ланцюгів", за яку був удостоєний Нобелівської премії (1908). Дослідник також довів можливість цілеспрямованого синтезу хіміотерапевтичних засобів.

Шлях Ерліха в науці розпочався з фарб і був пов'язаний із забарвленням клітин крові. Застосовуючи різні барвники та методи фарбування, він встановив наявність різних форм лейкоцитів крові, засвідчив значення кісткового мозку для утворення гранулоцитів, моноцитів і з'ясував роль лімфоїдних органів у формуванні лімфоцитів, диференціював певні форми лейкемій і створив теорію кровотворення, відкрив у сполучній тканині так звані опасисті клітини і пояснив значення метахромазії.

Завдяки методам прижиттєвого фарбування дослідник уперше визначив існування гематоенцефалічного бар'єра і сприяв розвитку гістології нервової системи. Він же розробив метод фарбування бацил Коха фуксином, що мало велике значення для клінічної діагностики туберкульозу.



Пауль Ерліх народився 14 березня 1854 року в Сілезії в єврейській родині шинкаря. Його батько Ісмар Ерліх і мати Роза (в дівоцтві Вейгерт) наукою не цікавилися. Зате дід по батьківській лінії викладав фізику і ботаніку. Дивно, але де б майбутній дослідник не навчався: у гімназії або на медичному факультеті університету в Бреслау, куди він вступив у 1872 році, на медичному факультеті університету в Страсбурзі, куди він перейшов через семестр, у Фрайбурзі або Лейпцигу, де у 1878 році він нарешті отримав диплом лікаря, — Ерліх скрізь посідав перше місце серед невстигаючих. З історії науки відомо, що також погано вчилися Ньютон, Лінней, Гельмгольц і Айнштайн, і не лише вони. Мабуть, якщо немає мотивації, прагнення згасає, а де є інтерес — там і починається творчий шлях. Лікування Ерліха не приваблювало, вигляд трупів, розірваних і закривавлених тканин викликав у його тендітній душі сум'яття. Молодого студента вабило щось інше.

Юність Пауля Ерліха, з одного боку, збіглася з періодом широкого вивченням барвників у найбільших лабораторіях світу, що мало велике значення для його методу, а з іншого — він став свідком найбільш сенсаційних відкриттів у медицині. На небосхилі науки сяяли дві нові зірки: Роберт Кох і Луї Пастер. Все це відіграло свою роль у створенні Ерліхом власної теорії боротьби з мікробами. Ще будучи молодим студентом, що тільки розпочав вивчати клінічну медицину, він прочитав роботу про отруєння свинцем, яка дуже його зацікавила. У ній було сказано, що при отруєннях свинець концентрується головним чином у певних органах, що легко довести хімічно; отже, існує спорідненість між тканиною і сторонньою речовиною. Це було відправною точкою для

хіміотерапевтичного прозріння дослідника. Він вирішив, що потрібно знайти речовини, які фіксуються до збудників хвороби, пригнічують їх і тим самим перешкоджають патогенному впливу на макроорганізм. На такі думки його наштовхнула аналогія з фарбою, яка пристає до волокон тканин і таким чином забарвлює матерію. Почалося все з простого захоплення.

Доктор Ерліх, працюючи в 1878 році старшим лікарем Берлінської клініки, вивчав процеси забарвлення і розробив власні методи, які застосовував під час гістологічних досліджень. Вчений фарбував колонії бактерій на склі, потім став фарбувати тканини тварин, загиблих внаслідок інфекційних хвороб, і нарешті вирішив пофарбувати бактерії, що потрапили в живий організм. Саме з цією метою він якось ввів у кров зараженого кролика метиленовий синій. Яке ж було його здивування, коли після розтину трупа Ерліх побачив, що мозок і всі нерви забарвилися в блакитний колір, а інші тканини залишилися інтактними. "Якщо є фарба, яка забарвлює тільки одну тканину, то, без сумнівну, повинна бути й така, яка забарвить тільки мікроорганізми, що потрапили в організм", — міркував він. Так просте спостереження за результатом простого досліду стало поштовхом для виникнення знаменитої теорії "магічної кулі", яка допомогла б здолати хвороботворні мікроби одним точним влученням. Це була ідея "терапії стерилізанс магна" — терапії, яка повністю очищає організм від бактерій. Роль "магічної кулі" повинен був зіграти якийсь нововідкритий барвник.

У 1899 році Ерліх перейшов працювати в Інститут експериментальної серотерапії у Франкфурті-на-Майні і з 1906 року став його директором (нині ця установа названа іменем Ерліха — Paul-Ehrlich-Institut). У 1904 році зі своїм асистентом японцем Сахашіро Хата (1873–1938) вчений виконав досліди з величезною кількістю (понад 500) барвників для того, щоб нарешті знайти засіб боротьби з трипаносомами — головним винуватцем кількох тяжких і часто смертельних захворювань людини. Найбільшу поширеність серед недуг, спричинених трипаносомами, мала "сонна хвороба", поширена в Африці. Багатьом вченим довелося неабияк попрацювати, щоб підняти завісу таємничості над цим розладом. На дослідження пішли роки, але намагання були марні: всі випробувані барвники виявлялися безсилими. Однак невдачі ще більшою мірою розпалили дослідницький інтерес Ерліха. Він прочитав гори літератури, сподіваючись наткнутися на свіжу ідею.

Якось переглядаючи один хімічний журнал, дослідник, на свій подив, дізнався про існування нового патентованого засобу, який називався "атоксил" (неотруйний — *лат.).* Повідомлялося, що новий засіб ефективний при лікуванні "сонної хвороби". Учитель Ерліха Роберт Кох сам поїхав в африканські джунглі, щоб переконатися в сенсаційному відкритті. Він випробував препарат на жителях Африки, які ще не встигли загинути від цього тяжкого захворювання. Тоді життя аборигенів вдалося врятувати, але всі вони втратили зір. "Неотруйний" атоксил виявився високотоксичною субстанцією. Як пізніше з'ясував Ерліх, вона містила миш'як. Втім, виконавши досвід з атоксилом на мишах, вчений виявив, що його колеги Уленгута і Салмон, які опублікували первинний недопрацьований матеріал, все ж напали на слід. Миші, заражені трипаносомами, майже одужували. Частина трипаносом гинула від атоксилу. Після цього Ерліх остаточно полишив барвники і розпочав вивчати речовину, котра його цікавила. Він прагнув так змінити її хімічну будову, щоб зробити атоксил згубним тільки для паразитів. Робота в стінах інституту у Франкфурті-на-Майні посувалася дуже інтенсивно. Головний хімік інституту Бертхайм демонстрував чудеса хімічного синтезу. Але варто лише було домогтися хоч якогось помітного терапевтичного успіху, як трипаносоми виробляли імунітет і їх загибель припинялася. Коли створені й випробувані на трипаносомах препарати обчислювалися вже сотнями, раптом один з них (№ 418) дав потрібний результат. Ерліх відкрив ліки від "сонної хвороби" — трипанрот, названий згодом Байєр-205, а пізніше германін.

Однак розлучатися з миш'яком було поки що рано. Саме в той момент Ерліха наздоганяла звістка про те, що Шаудін і Гофман відкрили збудника сифілісу. Всього лише три місяці знадобилося цим вченим, щоб виявити "бліде чудовисько", котре зникало з очей усіх тодішніх бактеріологів, починаючи від Роберта Коха. Особливістю відкритих паразитів було те, що вони надзвичайно погано фарбувалися барвниками, тому дослідники назвали їх "блідими", а те, що збудники сифілісу під мікроскопом нагадували маленьких спіралеподібних змійок, підказало назву — "спірохети".

Історія боротьби з венеричними захворюваннями стара як світ. Джироламо Фракасторо (1478–1533), італійський лікар і поет, написав поему про "французьку хворобу" — сифіліс — і запровадив у медицину цю назву. Іоанн Відман (15 ст.) вперше для лікування цієї недуги запропонував ртуть.

Поставивши досвід на собі, англійський лікар Джон Хантер вирішив зробити свій внесок у вирішення давньої суперечки: чи є три венеричні хвороби (гонорея, м'який шанкр, сифіліс) різними захворюваннями, чи це тільки різні стадії одного патологічного процесу. У 1767 році він заразив себе виділеннями хворого на гонорею й захворів не тільки на цю хворобу, але й на сифіліс. Хантер не підозрював, що разом з гноєм вніс і матеріал з шанкру, на який також страждав пацієнт, але цю хворобу лікар не помітив. Він бачив тільки, що внаслідок експерименту викликав у себе й інші хворобливі явища: спочатку гонорею, яка проявляється вже через кілька днів після первинного інфікування, а потім, через певний час, — сифіліс. Англійський лікар вважав, що цим експериментом він довів теорію єдності названих недуг, адептом якої був. Через кілька років він написав про цю хворобу книгу англійською мовою, яку згодом було видано в перекладах німецькою та французькою мовами. Коли настала ера бактеріології, почали активно шукати збудників інфекційних хвороб. І тоді було відкрито збудників трьох венеричних хвороб. Першим виявлено збудника гонореї. Віденський дерматолог-венеролог Альбер Людвіг Нейссер (1855–1916), уродженець і професор університету в Бреслау, ідентифікував його в 1879 році. Другим було відкрито збудника м'якого шанкру. Італійський дерматолог Август Дюкро (1860–1940), професор шкірних захворювань у Пізі та Римі, зробив це відкриття, коли був ще молодим лікарем. Збудником виявилася паличкоподібна бацила; вона розташовується ланцюжками, які нагадують риб, що пливуть одна за одною. Це ж відкриття зробив німецький дерматолог Р. Унна (1850–1929). І, нарешті, останнім ідентифіковано збудника сифілісу — *treponema pallidum*. Фріц Шаудін (1871–1906) відкрив її навесні 1905 року разом з Е. Гофманом (1868–1959). Це сталося під час дослідження препарату твердого шанкру, в якому повинен був міститися збудник, але не при денному світлі або штучному освітленні, а на темному тлі. Тільки тоді вчений побачив сріблясті покручені нитки і відразу ж зрозумів, що саме вони й завдають людині стільки горя. Фріц Шаудін помер у віці 35 років, через рік після свого видатного відкриття. За життя він так і не став свідком оптимістичних прогнозів про швидку перемогу над збудником сифілісу. До кінця XIX і на початку XX століття внутрішньовенні ін'єкції у повсякденній медичній практиці майже не застосовували. Ситуація змінилася, коли Ерліх винайшов сальварсан і дав лікарям цей чудодійний засіб для боротьби з сифілісом, який треба було вводити внутрішньовенно. Але до цього вченому і його співробітникам довелося синтезувати понад 600 різних органічних сполук миш'яку, перш ніж у 1907 році вдалося знайти порівняно ефективну й малотоксичну речовину. Остання мала номер 606, тому спочатку застосовувалася як препарат "606", а пізніше отримала власну назву "сальварсан" (від лат. "сальвар" — рятувати і "арсенік" — миш'як); згодом було відкрито механізм дії цього та інших споріднених препаратів. Сальварсан, а через певний час його ефективніша і менш токсична версія неосальварсан (препарат "914") стали першими ліками спрямованої дії. Пауль Ерліх запропонував лікувати сифіліс речовинами, які, поступово окислюючись в організмі, утворюватимуть активні сполуки миш'яку — арсеноксиди. Він використовував особливі органічні миш'яковмісні середники — арсенобензоли, які під впливом окислення повільно перетворюються на активні молекули. Поява арсеноксидів у тканинах у концентраціях, достатніх для реакції з тіоловими групами, стала згубною для спірохети, ферменти якої менш захищені від дії екзогенних молекул порівняно із тканинними ензимами. Спірохета виявилася дуже чутливою до препаратів тривалентного миш'яку (арсенітів). Вони мають високу біологічну активність щодо будь-яких живих клітин (а не тільки бактеріальних), що, звісно, є недоліком цих засобів.

Відкриття Ерліхом сальварсану було чимось більшим, ніж просто перемогою над черговою хворобою людства; це стало народженням нового напряму в медицині — хіміотерапії. Після ознайомлення з працями дослідника багато лікарів зрозуміли, яких успіхів може досягти медична наука, об'єднавшись із хімією. На жаль, зменшити токсичність миш'якових препаратів не вдалося донині.

У 1887 році Пауль Ерліх став приват-доцентом, а 1890 року, обійнявши посаду екстраординарного професора Берлінського університету, водночас працював в інституті Роберта Коха. У 1888 році під час лабораторного експерименту науковець заразився туберкульозом і разом з дружиною, Гедвігою Пінкус, з якою одружився в 1883 році, і двома дочками поїхав лікуватися в Єгипет. Але, не одужавши, він захворів на ще одну — діабет. Оговтавшись від усіх цих нещасть, в 1890 році Ерліх повернувся в Берлін.

З 1891 року Ерліх шукав методи лікування інфекційних хвороб шляхом застосування хімічних речовин, здатних фіксуватися на збудниках інфекції. У 1902 році він запровадив у лікування чотириденної малярії метиленову синьку, потім застосував для лікування експериментального трипаносомозу трипанрот і багато інших барвників. Під час цих експериментів було вперше встановлено факт набування мікроорганізмами стійкості до лікувальних препаратів і відкрито роль імунологічних реакцій при одужанні.

1896 року Ерліх став директором Інституту вивчення сироваток у Штегліці. Дослідник вперше сформулював теорію імунітету, тобто першим описав антитілоутворення, згідно з яким у клітинах організму людини наявні антиген-специфічні рецептори, що вивільняються як антитіла під дією антигену. Вчений також розробив методи визначення активності антитоксичних сироваток, вивчав реакції "антиген-антитіло" в пробірці і сформулював теорію бічних ланцюгів, яка відіграла фундаментальну роль у розвитку імунології як окремої медичної науки. Ці праці відзначено Нобелівською премією, яку Ерліх отримав у 1908 році разом із російським вченим українського походження І. Мечниковим. З 1901 року науковець приділяв велику увагу проблемі злоякісних пухлин. Він розробив низку методів експериментального одержання перевитих пухлин у тварин і вперше довів можливість отримання саркоми у мишей похідними стирилхіноліну, а також наявність імунологічних реакцій у тварин після розсмоктування прищепленого новотвору. У галузі хімії Ерліх розробив низку реакцій, що мають велике теоретичне і практичне значення, за що був удостоєний медалі Лібіха і звання почесного члена Німецького хімічного товариства. Він відкрив діазореакцію в сечі з сульфаніловою кислотою, реакцію з диметиламінобензальдегідом для визначення вмісту уробіліногену, а також реакції для визначення ароматичних нітросполук, азонію, нафтохінонів.

Для лабораторної практики Ерліх запропонував квасцевий гематоксилін — кислий барвник, що є сумішшю спиртового розчину гематоксиліну з водним розчином калійних квасців, гліцерину і холодної оцтової кислоти, а також діазореактив — водний розчин діазофенілсульфонової кислоти, при взаємодії якого з білірубіном утворюється карміново-червоне забарвлення, а при взаємодії з білками, що містять тирозин, триптофан і (або) гістидин, — оранжево-червоне забарвлення. Ці агенти донині широко застосовуються при біохімічних і гістохімічних дослідженнях.

Помер Пауль Ерліх 20 серпня 1915 року від інфаркту міокарда під час відпочинку в місті Бад-Хомбург, похований на старому єврейському цвинтарі у Франкфурті-на-Майні.

ЛІТЕРАТУРА

1. Baumler E. Paul Ehrlich: Scientist for Life. — Holmes & Meier Pub, 1984. — 288 p.
2. Bosch F, Rosich L. The contributions of Paul Ehrlich to pharmacology: a tribute on the occasion of the centenary of his Nobel Prize. Pharmacology. 2008;82(3):171-9.
3. Buchwalow I, Boecker W, Tiemann M. The contribution of Paul Ehrlich to histochemistry: a tribute on the occasion of the centenary of his death. Virchows Arch. 2015 Jan;466(1):111-6.
4. Crist E, Tauber AI. Debating humoral immunity and epistemology: the rivalry of the immunochemists Jules Bordet and Paul Ehrlich. J Hist Biol. 1997 Fall;30(3):321-56.
5. Daniel TM. Paul Ehrlich and the origins of chemotherapy. Int J Tuberc Lung Dis. 2008 Feb;12(2):113-4.
6. Gensini GF, Conti AA, Lippi D. The contributions of Paul Ehrlich to infectious disease. J Infect. 2007 Mar;54(3):221-4.
7. Prüll CR. Part of a scientific master plan? Paul Ehrlich and the origins of his receptor concept. Med Hist. 2003 Jul;47(3):332-56.
8. Silverstein AM. Paul Ehrlich's passion: the origins of his receptor immunology. Cell Immunol. 1999 Jun 15;194(2):213-21.
9. Tan SY, Grimes S. Paul Ehrlich (1854-1915): man with the magic bullet. Singapore Med J. 2010 Nov;51(11):842-3.