

ЖИЗНЬ И ТВОРЧЕСТВО ИЛЬИ ИЛЬИЧА МЕЧНИКОВА

Минухин В. В., Колотова Т. Ю.,
Скляр Н. И., Воронкина И. А.,
Давыденко М. В., Казмирчук В. В.

ГУ «Институт микробиологии и иммунологии
им. И. И. Мечникова НАМН Украины»

Детство, лицей, университет

В сороковых годах XIX века гвардейский офицер Илья Иванович Мечников покинул Петербург и вместе с семьей отправился в Харьковскую губернию, в родовое имение Панасовку. Здесь 3/15 мая 1845 года родился пятый и последний в семье ребенок – Илья.

Род Мечниковых ведет свое начало от Николая Спафария. «Мало людей имело столько приключений и прославилось столь разнообразными способностями, как Николай Спафарий Милеску», – повествует «Хроника молдавского летописца» [1]. В 1636 году в Молдавии родился боярский сын Николай Милеску. Он получил блестящее образование: в Константинополе изучал церковные науки, философию, историю, иностранные языки, в Италии – математику и естествознание. В результате Милеску стал одним из просвященнейших людей своей родины. Николай Милеску был удостоен правителем Молдавии почетного звания Спафария, то есть Мечника.

Спафарий обращался к польскому королю Константину с предложением свергнуть очередного правителя Молдавии Стефанита, ставленника турок. Константин выдал Спафария. Однако Стефанит сохранил Николаю Милеску жизнь.

Спафарий – сторонник сближения Молдавии с русским государством – нашел свою вторую родину в России. Он переселился в Москву и, как знаток иностранных языков, стал толмачом царя Алексея Михайловича. В 1674 году Спафарий возглавил дипломатическую миссию в Китае. Его деятельность способствовала сближению России и Китая. В 1677 году он возвратился в Россию и был сослан в Сибирь. Там, он написал свои фундаментальные труды «Описание Китайского государства» и «Описание Амура». Когда Петр I пришел к власти, Спафария вернули из ссылки и возвратили ему отобранное имущество. Умер Спафарий в 1708 году.

Его племянник, Спафарий Юрий Степанович, прибыл в Россию из Молдавии в 1711 году с миссией Кантемира, правителя Молдавии. Кантемир заключил с Петром I договор, предусматривавший освобождение Молдавии от турецкого ига и вхождение ее в состав России. Однако войска Петра I были вынуждены оставить Молдавию. Многие тысячи молдаван во главе с

Кантемиром покинули свою родину. В России Кантемир получил титул князя и поместья на Украине. Перешедшие вместе с ним на русскую землю молдавские дворяне также получили от Петра I земли на Украине. Юрий Степанович и его сын, принявший фамилию Мечников, осели вблизи Харькова. Отсюда и пошел дворянский род Мечниковых. В роду Мечниковых были в основном военные, ученых не было.

Эмилия Львовна происходила из еврейской семьи. Ее отец, Лев Николаевич Невахович, переселился из Варшавы в Петербург, где он занимался переводами немецких философов. Невахович был знаком с Пушкиным и Крыловым. В семье Неваховичей, так же как и в семье Мечниковых, людей науки не было.

Молодой Мечников был очень привязан к своей матери. До конца жизни матери он консультировался с ней по всем жизненным вопросам.

Первые годы жизни Ильи были проведены в Панасовке. Любовь к науке у Ильи проявилась очень рано. В возрасте шести лет он отдавал свои карманные деньги людям для того, чтобы они слушали его лекции по местной флоре и фауне.

Летом 1853 года из Петербурга вернулся старший брат Лев. Старшему брату наняли репетитора -- студента факультета естествознания Ходунова. Утром Ходунов с братом уходили в лес на экскурсию. За ними шел восьмилетний Илюша. Побольше набрать различных растений и разузнать название каждого – стало для Илюши самым любимым занятием. Под руководством Ходунова мальчик стал читать литературу для детей по естествознанию.

В 1856 году Илья поступил в лицей в Харькове. Здесь он впервые пришел к выводу о том, что прогресс цивилизации зависит от прогресса науки. Эта идея стала основополагающей идеей для Мечникова в дальнейшей жизни.

В четвертом классе гимназии 13-летний мальчик начал изучать естественные науки — геологию и ботанику. В пятом классе он включился в работу научного кружка и познакомился с книгой зоолога Бронна, посвященной классификации животного мира.

Гимназисты решили учредить «Союз науки». Каждый член союза взял на себя какую-нибудь отрасль знаний и представлял ее на тайных собраниях. Илья лично взялся представлять материалистическую философию. Лысенко обязался изучить историю музыки. Богомоллов заявил, что он берется делать доклады о последних достижениях в химии и, кроме того, обещал приносить на собрания нелегальную революционную литературу – герценовские издания – «Полярную звезду» и «Колокол».

Учась в шестом классе, Илья Мечников решил перевести с французского на русский язык

книгу Грове «Взаимодействие физических сил». Мечников вместе с другим членом «Союза науки», Заленским, до поздней ночи засиживался за переводом. Помогал также учитель естествознания и химии Тиханович. Перевод был сделан, и книга стала доступна всем членам «Союза науки»,

Будучи гимназистом 6-го класса, Илья прослушал лекции в Харьковском университете. После лекций он берет частные уроки у профессора физиологии И. П. Щелкова, под руководством которого изучает гистологию. Жадно читает книги по ботанике и зоологии. При переходе в седьмой класс гимназии 16-летний юноша написал рецензию на руководство профессора Леваковского по геологии. Это было его первое печатное произведение.

Весна 1862 года. Первый выпускной экзамен – естественная история. Мечников поразил педагогов своими знаниями, которые оказались глубже знаний многих студентов университета. Отлично прошли и все остальные испытания. В официальном документе, полученном Ильей, было написано: «Юноша по степени своего умственного развития признан способным к университетскому образованию и награжден золотой медалью».

Незадолго до окончания гимназии Илья Мечников получил у знакомых студентов-медиков новый микроскоп на время весенних каникул. Это дало возможность. Илье наблюдать пищеварение у сувоек, и ему показалось, что он подметил некоторые еще неизвестные науке явления. В период между окончанием гимназии и поступлением в университет в 1862 г. в семнадцатилетнем возрасте Мечников пишет первую научную статью «Некоторые факты из жизни инфузорий». Однако вскоре он обнаружил в статье ошибку: распад инфузорий он принял за размножение. Он просит принятую к публикации статью не печатать. Статья была все же в 1885 г. без ведома Мечникова была опубликована в «Вестнике естественных наук».

После окончания лицея Илья убеждает родных, что ему следует поехать в Вюрцбург для продолжения образования. Однако поездка не удалась. Преследовали неудачи. Пришлось вернуться домой и поступить на естественное отделение физико-математического факультета Харьковского университета.

В один из осенних дней 1863 года в университетской канцелярии появился Мечников с прошением на имя ректора, в котором Мечников написал, что имеет необходимость по домашним обстоятельствам уволиться из здешнего университета. Илья был отчислен из университета. Он занимался дома. 9 марта 1864 года Илья Мечников подал на имя ректора второе прошение: «Желая в качестве вольнослушателя слушать лекции в здешнем университете, покорнейше прошу ваше превосходительство допустить к слушанию лекций

четвертого курса физико-математического факультета по разряду естественных наук...» [2].

В два года окончен курс университета, но нужно еще получить звание кандидата. Для этого необходимо представить самостоятельную научную работу.

В 1863 году в 18-летнем возрасте Мечников опубликовал в Германии в статье «О стебельке сувойки» результаты самостоятельного научного исследования. («О стебельке сувойки». Мюллеровский архив, 1863).

После окончания университета Илья едет на остров Гельголанд в Северное море, где он собирает материал для научной работы. Вместе с группой зоологов с Гельголанда Мечников едет в Гиссен на съезд естествоиспытателей. На съезде Мечников сделал доклад о неизвестных фактах из жизни нематод – круглых червей.

В это время о бедственном материальном положении талантливого юноши узнал Николай Иванович Пирогов, при помощи которого Илье удалось стать профессорским стипендиатом. Он получил стипендию на два года – по тысяче шестьсот рублей в год.

В декабре 1864 года в Харьковский университет прибыл пакет. В нем находилась кандидатская работа Мечникова «Исследование фабрики Северного моря». В этом сочинении Илья Ильич описал морское животное, принадлежащее к типу круглых червей. Работа Мечникова получила одобрение совета университета, и ему было присуждено звание кандидата естественных наук.

Взгляды И.И. Мечникова на проблемы эволюции

Уже в юношеском возрасте Мечников создал основу своей будущей научной деятельности, которая так или иначе была связана с проблемами эволюции и с процессами внутриклеточного пищеварения -- фагоцитоза. Фактически творчество Мечникова состоит из звеньев развития идей эволюции в применении к фагоцитам и фагоцитозу.

Еще в 18-летнем возрасте Мечников написал статью, в которой выступал с критикой теории происхождения видов Дарвина. Опубликован этот труд был только в «Избранных биологических произведениях» в 1950 году. Хорошо изучив теорию Дарвина, Мечников в целом достаточно критически относился к ней и имел по целому ряду вопросов свое собственное мнение. С юношеским максимализмом пишет Илья Ильич о теории происхождения видов в этой статье: «Я хочу сказать о бездоказательстве очень многих весьма важных положений Дарвина, для пояснения которых он приводит иногда некоторые примеры; фактов у него почти нет или же он их сообщает в таких случаях, когда вовсе не требуется никаких доказательств. Эта бедность в фактах, составляющая главный недостаток изложения, служит источником и других ошибок.

Кроме того, этот же недостаток ... заставляет его во многих случаях говорить ужасные несообразности, противоречить самому себе».

К рассмотрению процессов эволюции Мечников возвращается позднее в «Очерке вопроса о происхождении видов», опубликованном в 1877 г. Илья Ильич в этой работе проанализировал положения различных эволюционных теорий, соглашаясь с одними и ставя под сомнения другие. Полностью принимая идею трансформизма, Мечников ищет закономерности и причины изменчивости и развития организмов, осознавая, что исчерпывающего ответа на эти вопросы нет.

Согласно Ламарку развитие организмов является результатом действия силы стремления к прогрессивному развитию, хотя при этом действуют и второстепенные причины, которые налагаются на действие основной причины - так называемые видоизменяющие причины, порождающие отклонения от основного плана и многообразие форм. Внешние условия сами по себе существенно не влияют на изменчивость: они изменяют привычки и посредством этого вызывают образование новых органов. Все, что было приобретено, намечено или изменено в организации особей в течение жизни, сохраняется и передается потомкам. Ламарк также полагал, что изменения происходят медленно и отрицал скачкообразный характер эволюции.

Рассматривая теорию Ламарка, Мечников соглашается с высказанным им взглядом о том, что приобретенные признаки наследуются. Соглашается Мечников и с тем положением теории Ламарка, согласно которому одним из факторов изменчивости является усиленное употребление органов. В то же время такой фактор изменчивости, как стремление к прогрессивному развитию, ставится им под сомнение.

В учении еще одного представителя французской школы эволюционистов Этьена Сент-Илера внешние условия непосредственно влияют на изменчивость. Однако действуют не на взрослые существа, а только на зародыши различных степеней развития, так как зародыши способны подвергаться изменениям в большей степени, чем уже вполне готовые и законченные организмы. Причем изменения, согласно Сен-Илеру, могут совершаться не посредством медленного и постепенного накопления мелких изменений, а сразу — путем быстрого поворота в сторону хода развития.

В течение длительного времени наследование приобретенных признаков считалось ересью в науке. Однако за последние десятилетия появились убедительные доказательства передачи потомкам по материнской и отцовской линиям приобретенных в течение жизни изменений. И хотя законы наследования приобретенных признаков, или как их еще называют законы эпигенетического наследования, пока малопонятны, сам факт такого наследования уже не ставится под сомнение [3, 4].

Более того, ученые успешно приступили к изучению механизмов наследования приобретенных признаков. На данный момент показана роль эпигенетических модификаций хроматина и ДНК, а также молекул РНК в этом процессе [5-8].

Далее Мечников рассматривает наиболее выдающихся представителей немецкой школы эволюционистов. Представители этой школы, признавая за естественным отбором роль в образовании видов, выдвигали на первый план принцип внутреннего стремления к прогрессивному развитию.

Подробно останавливается Мечников на анализе взглядов Кёлликера на природу изменчивости, который предполагал, что все организмы изменяются под влиянием внутренних способностей и причин. Само изменение совершается не только путем медленного накопления мелких индивидуальных особенностей, но еще и посредством внезапных и резких превращений.

Согласно взглядам Вейсмана живым существам присуща способность изменяться, подчиненная своим правилам и не обязательно связанная с естественным отбором. Способность эта проявляется периодически: вслед за периодом значительной изменчивости данного вида, наступает период постоянства. Вейсман категорически отрицал роль внешних факторов в формировании изменчивости и наследование приобретенных признаков.

С точки зрения Вейсмана естественный отбор оказывается недостаточным для объяснения перехода от несовершенных к совершенным, т. е. более сложно организованным, животным. Он наоборот считал, что с помощью одного естественного подбора легче объяснить упрощение организации, а не возникновение более сложно организованных животных.

Еще один выдающийся представитель немецкой школы Негели также утверждал, что индивидуальные изменения под влиянием внутренних причин совершаются в определенном направлении, стремясь к усложнению организации. Однако в отличие от Вейсмана под внутренними причинами он подразумевал сумму явлений, составляющих индивидуальность. В том числе и следы внешних влияний, которые были пережиты как самим организмом, так и всеми его предками.

Факты современной науки позволяют возродить некоторые предположения Негели о природе изменчивости и развития организмов. Так, по-видимому, история жизни, передаваемая из поколения в поколение эпигенетически, направляет дальнейшую изменчивость и развитие организма. Действительно показано, что накопленные в течение жизни эпигенетические изменения передаются из поколения в поколение. Возникает вопрос, может ли эпигенетическая изменчивость, передаваясь,

накапливаясь и закрепляясь, направлять генетическую изменчивость. То есть, может ли история или, выражаясь словами Негели, внешние воздействия, пережитые предками, давать направление для дальнейших генетических изменений. На этот вопрос пока нет убедительного, подкрепленного достаточным количеством экспериментальных доказательств ответа.

Подводя итог исследованиям немецкой школы, Мечников совершенно справедливо отмечает, что представителями этой школы рассмотрели возможность того, что изменяемость не может совершаться во всевозможных направлениях, но они не доказали, что изменяемость имеет небольшое количество путей, а тем более не доказали, что она совершается только в одном прогрессивном направлении.

После исторического обзора и анализа взглядов ученых, разрабатывавших теорию эволюции, Мечников приступает к критическому разбору положений теории происхождения видов Дарвина.

Направляющей силой изменчивости Дарвин считает естественный отбор. Главными результатами естественного отбора являются, по его мнению, расхождение признаков и совершенствование организации живого.

Илья Ильич отмечает, что основным источником борьбы за существование и естественного отбора Дарвин считает размножение животных и растений и возникающую вследствие этого конкурентную борьбу за источники существования. В этом отношении он распространяет теорию Мальтуса на весь организованный мир и смотрит на землю как на планету, находящуюся в состоянии перенаселения, где всякое живое существо должно или отвоевать себе место на земле, или же погибнуть.

Однако Мечников возражает Дарвину, показывая, что перенаселение далеко не всегда порождает видовое разнообразие. Число видов, населяющих океанические острова, обычно очень не велико. Это обстоятельство, так же как и ограниченность пространства, способствуют перенаселению в результате усиленного размножения одной или нескольких форм. Но перенаселение на островах не способствует образованию новых видов.

Далее Илья Ильич обращает внимание на ничтожную значимость в борьбе за существование многих таких признаков, которые по сути являются отличительными признаками видов. Особенно важную роль играют в систематике твердые образования, самые ничтожные особенности которых служат для распознавания видовых форм. В этом отношении чрезвычайно интересны раковины моллюсков. Между ними встречаются формы, отличающиеся поразительным богатством видов. По-видимому, такие виды произошли от одного

общего родоначальника, но нет возможности, с помощью существующих данных, объяснить их образование действием естественного отбора.

На основании этих и ряда других примеров Мечников приходит к выводу о том, что естественный отбор недостаточен для того, чтобы объяснить расхождение признаков и возникновение новых видов.

Далее Мечников справедливо отмечает, что для объяснения возникновения новых видов с помощью отбора, необходимо допустить возможность сходных изменений у множества особей данного вида. В первом и нескольких последующих изданиях "Происхождения видов" Дарвин считал достаточными простые индивидуальные изменения, для того, чтобы с помощью отбора сформировались новые признаки и виды. Но в 1867 г. появилась статья Дженкина. В ней было показано, что если измененная особь будет обладать каким-то особенным качеством по сравнению с неизмененными основными формами, то все же она имеет очень мало шансов преодолеть и вытеснить последние из-за быстрого растворения признака.

Таким образом, для получения результатов посредством отбора необходимо однородное изменение большого числа особей и притом в продолжение целого ряда поколений, т. е. для отбора должна образоваться уже готовая раса или подраса. Дарвин, признавая эти возражения, писал, что вряд ли можно сомневаться в том, что способность изменяться одинаковым образом часто бывает до того сильна, что все особи одного вида сходно изменяются без помощи какой-либо формы отбора.

Кроме того, организмы обладают признаками нейтральными в борьбе за существование, не подлежащими поэтому действию подбора, и, тем не менее, способными фиксироваться.

Дарвин признал правильность этих замечаний, и это повлияло на изложение его теории в позднейших изданиях «Происхождения видов» и в других сочинениях.

Мечников приходит к выводу, что деятельность естественного отбора прежде всего зависит от изменчивости: необходимо, чтобы особи изменялись в данном, определенном направлении. Вымирание в геологическом смысле, т. е. исчезновение видов, так же как и замена их новыми видами, могут быть объяснены не только при помощи теории вымирания побежденных в конкуренции, но также и с помощью распространенного на все особи одного вида способности к изменению в одинаковом направлении, полагал Мечников.

Конвергенцией называется возникновение сходных морфологических или физиологических изменений в независимых линиях, причем линиях как филогенетически удаленных (разные виды и

даже классы), так и в различных линиях одного и того же вида. Ранее предполагалось, что конвергенция всегда является результатом эволюции разных наборов генов: слишком уж ничтожной казалась вероятность появления сходных мутаций у разных особей филогенетически очень отдаленных.

Однако в настоящее время экспериментально показано, что в основе конвергентных изменений могут лежать одинаковые или очень сходные генетические изменения, как генов, так и регуляторных сетей, другими словами пути эволюции могут быть предсказуемыми, а значит закономерными. В том случае, когда в основе конвергентного признака лежат одинаковые или очень сходные генетические изменения говорят о параллельном возникновении этого признака [9]. Но если признак параллельно возникает у разных, зачастую очень отдаленных видов, то почему он не может независимо возникать внутри одного вида.

Наиболее впечатляющие результаты, свидетельствующие о возможности быстрого и параллельного возникновения фенотипических признаков у множества представителей одного вида, были получены при изучении насекомых палочников [10]. Приспособление к жизни на двух разных растениях насекомых палочников *Timema cristinae* сопровождается одинаковыми изменениями морфологии и поведения.

Генетические изменения наблюдались в течение одного поколения после того. Как популяции палочников были перенесены с одного растения, на котором они привыкли жить, на другой вид растений. При этом оказалось, что популяции, живущие на двух растущих поблизости, но разных растениях более родственны, чем удаленные популяции, живущие на одинаковых растениях. Таким образом, адаптация к двум кормовым растениям происходит у различных популяций параллельно и независимо.

Сравнили геномы четырех пар природных популяций палочников. Три пары популяций жили на соседних растениях, четвертая пара -- на удаленных растениях. Из каждой популяции было секвенировано по 20 геномов (всего 160). Оказалось, что большинство изменений уникальны для каждой пары сравниваемых популяций. Однако было выявлено несколько сотен участков, в которых произошли одинаковые изменения во всех популяциях, приспособившихся к данному растению.

Кроме того, при искусственной пересадке насекомых на другое растение и секвенировании геномов выжившего потомства было обнаружено, что изменения у потомков пересаженных насекомых в значительной степени совпадали с изменениями, наблюдаемыми в природе. Самое поразительное в этих опытах, что все эти изменения появились в течение одного поколения.

В другом исследовании Миллер и соавт. проанализировали генетическую изменчивость в

диких популяциях трехглазых колюшек, появившихся у них в течение приблизительно 10000 поколений в условиях жизни в озерах, в которых обитают хищные рыбы скульпины. Наличие скульпин приводило к тому, что у колюшек, обитающих в различных озерах, были обнаружены параллельные генетические изменения, затрагивающие ~1.8% генома и перекрывающиеся с 584 генами, кодирующими белки с разнообразными функциями [11].

Результаты этих опытов приписываются мощному действию отбора. Альтернативная точка зрения, согласно которой генетические изменения закономерно и независимо затрагивают множество особей популяции, происходят в них параллельно в результате активации механизмов изменчивости, не рассматривается.

То есть параллельное возникновение одинаковых признаков, в основе которых лежат очень сходные или даже одинаковые генетические изменения, является не результатом закономерной изменчивости, а результатом отбора. При этом полагается, что отбираются определенные изменения потому, что только с помощью этих генетических изменений может быть получен данный признак.

Такая интерпретация является спорной. По крайней мере для бактерий описаны так называемые направленные мутации, которые возникают параллельно за счет параллельного внедрения мобильных элементов в одни и те же районы генома в условиях экспериментальной эволюции. Скорость внедрения мобильных элементов и их локализация в геноме контролируются внешними стимулами, которые направляют изменчивость с помощью регуляторного аппарата клетки [12, 13]. Внешние факторы изменяют активность регуляторов транскрипции, которые в свою очередь специфически связываются с регуляторными последовательностями генома и изменяют их доступность для внедрения мобильных элементов. Таким образом, у бактерий при определенных внешних условиях увеличивается вероятность возникновения независимых параллельных генетических изменений и одинаковых фенотипических признаков.

Следовательно, существующий на данный момент экспериментальный материал не позволяет исключить альтернативную точку зрения, согласно которой изменчивость направлена и закономерна, и поэтому наблюдается параллельное возникновение одинаковых генетических изменений и фенотипических признаков как у особей данного вида, так и разных видов.

Вторым основным результатом естественного отбора, по мнению Дарвина, является усложнение организации живого, то есть прогрессивное развитие органической жизни.

Сложно определить критерий прогресса. Дарвин показателем прогресса считал степень

специализации органов и степень разделения труда между ними. Взгляды Дарвина сходны со взглядами Герберта Спенсера, который полагал, что прогресс заключается в ряде обособлений и следующим за ним слиянием отдельных частей в общее целое.

По мнению Дарвина специализация органов полезна для организма, поскольку при этом улучшается выполнение ими функции. Поэтому специализация подхватывается естественным отбором. В результате органическая жизнь усложняется и развивается.

Мечников считает недостаточной ту аргументацию, которую приводит Дарвин в пользу объяснения усложнения организации естественным отбором. Он пишет: «С точки зрения степени обособления частей совершенно безразлично, будет ли данное животное бурого или серого цвета, между тем как с точки зрения борьбы за существование признак этот оказался очень важным... Даже в гипотетических примерах, приведенных Дарвином с целью уяснить действие естественного подбора, нельзя усмотреть прямого отношения к прогрессу» [14].

Анализируя ряд наблюдений, Мечников приходит к выводу, согласно которому между сложностью организации и отбором нет существенной связи. В природе отбор в одних случаях отдает предпочтение высшим формам, в других — низшим, а, в третьих, он вовсе не руководствуется степенью совершенства и подбирает на основании свойств, не находящихся в непосредственном отношении к высоте положения в системе.

Мечников полагает, что естественный отбор покровительствует прогрессивному развитию при постоянстве условий внешней среды; при перемене же последних он начинает давать предпочтение организмам низшей и средней степени совершенства. Но, если естественный отбор, по существу своему, не всегда дает перевес высшим, наиболее совершенным формам, то не зависит ли в таком случае прогресс органического мира только отчасти от естественного отбора, являясь, с другой стороны, результатом внутреннего, присущего организмам, стремления к совершенствованию?

Отвечая на этот вопрос, Мечников справедливо указывает на то, что наряду с прогрессивным развитием наблюдаются также процессы консервативной эволюции и атрофии, т.е. регресса. А наиболее распространенным явлением является консервативная изменчивость. Под консервативным развитием Мечников понимал такую изменчивость, в результате которой видообразование происходит без повышения или понижения уровня сложности. Факты свидетельствуют о том, что в природе более всего распространены явления, обладающие консервативным характером.

И.И. Мечников пишет: «Развитие оказывается явлением гораздо более общим, чем прогресс. Оно не исчерпывается также суммой дифференцирований и интегрирований, а может состоять еще из ряда перемещений и атрофирований» [14]. Он отмечает, что образование консервативных видов свидетельствует как против теории естественного отбора, поскольку очень часто непонятно чем один вид отличается от другого по приспособленности, так и против прогрессизма Нэгели и его последователей.

Критически проанализировав теорию происхождения видов Дарвина, Мечников приходит к выводу, согласно которому одним естественным отбором нельзя объяснить ни возникновение новых видов, ни прогрессивное развитие органического мира. Как справедливо отмечал Илья Ильич, необходимо указать пределы влияния естественного отбора и определить роль других факторов видообразования — задача, в высшей степени важная, но в то же время и чрезвычайно сложная и трудная.

В то же время следует отметить, что ни естественный отбор, ни даже закономерная изменчивость не могут сами по себе объяснить процесс усложнения организации животного и растительного мира. Процесс развития, усложнения организации живого остается загадкой и в настоящее время.

Историю ученого, который был пессимистом в молодости.

В Гиссене на съезде Илья Ильич знакомится с зоологом Лейкартом. У профессора Лейкарта, исследуя размножение круглых червей, Мечников открыл чередование поколений. Поколения, ведущие паразитический образ жизни являются гермафродитами (двуполоыми), а формы, свободно живущие вне организма-хозяина, как открыл Мечников, оказались раздельнополоыми.

В это время Илья Ильич совершает поездку к брату в Женеву, где он знакомится с Герценом. Часто братья встречались у Герцена, и он читал им отрывки из «Былого и дум».

Вернувшись из Женевы в Гейдельберг, Илья Ильич отправился в библиотеку, и в «Геттингенском вестнике» находит статью Лейкарта о нематодах. Профессор излагал все, что сообщил ему Мечников, помимо того, что он сделал сам. Мечников, возмущенный таким поступком, написал статью, в которой обвинил Лейкарта в присвоении чужого открытия. Статья была помещена в «Архиве анатомии и физиологии». После такой истории в Гиссене нужно было искать новую работу.

Илья Ильич много слышал о талантливом зоологе Александре Онуфриевиче Ковалевском. И в этот критический для Ильи период он получает письмо от Ковалевского, в котором Александр

Онуфриевич выражает желание познакомиться со своим коллегой. Мечников решил отправиться в Италию.

В это же время происходит знакомство с Иваном Михайловичем Сеченовым, который писал «Помню, как теперь, из жизни в Сорренто апельсиновый сад вокруг домика, в котором мы жили, и его террасу, на которой в один прекрасный день два очень молодых человека пришли познакомиться с нами. Это были будущая гордость России – Илья Ильич Мечников и Александр Онуфриевич Ковалевский». Так началась многолетняя дружба Сеченова с Ильей Ильичом.

Осенью в Неаполе вспыхнула эпидемия холеры. Мечников покидает Неаполь и отправляется в Германию, в Геттинген к знатоку позвоночных животных профессору Кефферштейн. Однако опыт работы с Кефферштейном оказался неудачным. Илья Ильич переходит работать к анатому Генле. Профессор поручил ему изучить строение почек лягушки. Но и это занятие оказалось недолгим. В результате неудач Мечников осознает, что совершенно неспособен к занятиям, не имеющим связи с волнующими его проблемами науки. Только увлекшись интересной проблемой, Мечников мог терпеливо экспериментировать.

Из Мюнхена Мечникову вернулся в Неаполь в связи с начавшейся в 1866 году войной между Пруссией и Австрией. Из Неаполя вместе с Ковалевским Мечников уехал на остров Искию, а затем в связи с ухудшением здоровья в славящийся прекрасным климатом город Каву. Когда эпидемия холеры прекратилась, Илья Ильич вернулся в Неаполь и занялся исследованием головоногих моллюсков

Между тем срок пребывания за границей заканчивался, нужно было возвращаться в Россию. Еще будучи в Неаполе, Мечников вел переговоры, с только что открытым одесским университетом, о поступлении туда доцентом на кафедру зоологии, которой руководил профессор Маркузен. Илью Ильича в это же время ждали в Казани, в Одессе, а Ковалевский ждал его в Петербурге.

Мечников 2 марта 1867 года приехал в столицу, где был встречен Ковалевским. В Петербурге Илья Ильич должен был защищать свою диссертацию. Но на основании представленных научных работ Мечников получил магистерскую степень без всяких экзаменов. Пополам с Ковалевским ему была присуждена первая Бэрвская премия за выдающиеся труды по сравнительной эмбриологии.

Магистерская степень давала право Мечникову начать педагогическую деятельность в русских университетах. Но Илья Ильич уже остановил свой выбор на одесском университете. Вскоре он получил уведомление об утверждении его в должности доцента на кафедре зоологии Новороссийского университета.

Однако отношения Мечникова и заведующего кафедрой Маркузеном не ладилась с самого начала. Особенно обострились отношения в связи со съездом естествоиспытателей, который открывался в Петербурге в конце 1867 года. Илье Ильичу очень хотелось попасть на съезд, но этому воспрепятствовал Маркузен. В связи со сложившимися обстоятельствами Илья Ильич решил обратиться к студенчеству. Студенты стали на сторону Ильи Ильича. Учтя сложную обстановку, совет университета решил послать на съезд обоих – и Мечникова и Маркузена. Мечников понимал: ему придется уйти из университета. Совместная работа с Маркузеном становилась невозможной.

На заседании одной из секций съезда Мечников сделал доклад о зародышевых пластах. Сообщение его имело большой успех. В Петербургском университете открылась вакансия доцента зоологии. Илье Ильичу предложили место преподавателя зоологии и до начала учебного года заграничную командировку.

Мечников принял предложение и поспешил в Неаполь, где снова встретился с Ковалевским. На этот раз предметом совместных исследований были губки и иглокожие.

Работа в Неаполе оказалась не совсем удачной. Исследуя асцидий, Мечников пришел к выводу, согласно которому нервная система их происходит из энтодермы, а Ковалевский был твердо убежден в том, что нервная система асцидий происходит из эктодермы. Завязался спор. Ученые не уступали друг другу. Лишь много позже Илья Ильич убедился в правоте Ковалевского.

После Неаполя Мечников отправляется в Триест, на Адриатическое море, чтобы там закончить исследование иглокожих, определить их место в эволюционной цепи, установить их связь с другими низшими животными. Однако нужно было возвращаться в Россию.

По прибытию в Россию, Илья Ильич посетил Москву и погостил в имении профессора ботаники Андрея Николаевича Бекетова. Но лето закончилось, нужно было ехать в Петербург. Работать в Петербурге оказалось труднее, чем в Одессе. Лаборатории не было. В неотопляемом музее, приходилось заниматься, не снимая пальто, и прятать в рукава зябнувшие руки. Всякая попытка организовать научную работу разбивалась о стену равнодушия начальства.

Чтобы поправить материальное положение Мечников начал читать лекции в Горном институте. Студенты Горного института не интересовались зоологией, и Мечников работал без всякого удовлетворения.

Единственным светлым пятном в этой трудной жизни была семья Бекетовых, у которых он познакомился с Людмилой Васильевной Федорович. В это время Илья Ильич подхватил ангину и перестал посещать семью Бекетовых. Однако Людмила

Васильевна решила навестить Илью Ильича и обнаружила его совсем больным. Мечникова перевезли к Бекетовым. Людмила Васильевна трогательно ухаживала за больным. Через две недели Илья Ильич поднялся и вернулся в свою квартиру. Мечников выздоровел, но заболела Людмила Васильевна, и Илья Ильич, в свою очередь, с заботливо ухаживал за больной. Они полюбили друг друга. Но Людмиле Васильевне становилось все хуже, болезнь не отступала. Когда они венчались, Людмилу Васильевну внесли в церковь в кресле.

Так началась супружеская жизнь Мечникова и упорная борьба с болезнью. Нужно было много денег, поэтому Илья Ильич занялся переводами с немецкого на русский. Пришлось почти прекратить научную работу. Несмотря на это Людмиле Васильевне с каждым днем становилось хуже. Дальнейшее пребывание в Петербурге стало невозможным. Илья Ильич добивается командировку и в конце января 1869 года увозит жену в Италию.

В Специи Людмиле Васильевне стало лучше. Илья Ильич возобновляет научную работу. Именно здесь ему удалось исследовать торнарию. Эти успешные исследования и улучшение здоровья жены ободрили Илью Ильича.

Прошло лето. Мечниковы переехали в Швейцарию, в Рейхенгаль. Здесь Илья Ильич продолжил свои исследования по развитию скорпиона, окончательно установив наличие у скорпиона трех зародышевых листков.

К началу учебного года Илья Ильич должен был вернуться в Россию. О возвращении в Петербург Людмилы Васильевны не могло быть и речи. Решили вызвать ее сестру, Надежду Васильевну.

В журнале «Отечественные записки» за 1869 год появилась статья, подписанная буквами «М. И.». В этой статье автор резко критиковал «Труды съезда». Из-за статьи в «Отечественных записках» многие профессора Петербургского университета отвернулись от Ильи Ильича, и он не был избран на вакансию профессора зоологии.

Начальство решило избавиться от Ильи Ильича на время избрания на вакансию своего человека и предложило Илью Ильичу командировку за границу. В ожидании лучших времен Илья Ильич принял предложение совета университета о командировке за границу, вернулся к Людмиле Васильевне и вместе с ней поехал к морю, в Виллафранка.

Надеясь на улучшение своего положения в университете было нечего. Оставалась слабая надежда на Медико-хирургическую академию, но Мечников не был допущен и в академию.

Положение становилось отчаянным. В это время Илья Ильич получает письмо от старого друга из Одессы Ценковского, в котором сообщается, что он приглашен ординарным профессором зоологии в

одесский университет на место ушедшего в отставку Маркузена. Избрали Илья Ильича единогласно.

Летом 1870 года Мечниковы уехали на север Франции, в Нормандию, где Илья Ильич намеревался исследовать историю развития медузы люцернэрии. Люцернэрии в этом месте не было, но из-за плохих климатических условий болезнь Людмилы Васильевны сильно обострилась.

К началу учебного года Мечниковы возвращаются на родину. Вместе с женой Илья Ильич выехал к ее родным в Москву, а затем в Панасовку. После пребывания в Панасовке жена с сестрой отправились в Монтре. Расставание было очень тяжелым.

Зимой 1870 года Мечников начинает читать зоологию студентам университета в Одессе. На его лекциях аудитория заполнялась до отказа. Но из-за границы приходят тревожные вести от сестры Людмилы Васильевны. Силы больной убывают с каждым днем. Илья Ильич решил, во что бы то ни стало выполнить желание больной и повезти ее на Мадейру. Нужно было просить у ректора и попечителя отпуск и командировку за границу, что было очень тяжело для Ильи Ильича. В конце концов Мечникову дали отпуск и средства на командировку. И он с женой отправился на Мадейру.

В сентябре 1872 года Мечников возвращается в Одессу и приступает к чтению лекций по зоологии. За время его более чем полугодового отсутствия в университете в нем появился Сеченов, однако, Ценковский покидает университет, и Сеченову одному приходится с своих плеч вынести серьезное столкновение с реакционной группировкой университета.

Мечников с головой уходит в университетские занятия. Страстный поклонник науки, он вкладывает в лекции всего себя, превращая каждую лекцию в научную симфонию, и студенты с большим интересом его слушают.

На одной из лекций Илье Ильичу принесли письмо от Надежды Васильевны. Письмо было короткое и страшное: «Ввиду резкого ухудшения здоровья Людмилы приезжайте немедленно».

20 апреля 1873 года Людмила Васильевна умерла. 22 апреля состоялись похороны. Мечникова не было среди провожающих. Вернувшись с похорон, Надежда Васильевна застала Илью Ильича за уничтожением бумаг. Были уничтожены ценнейшие труды и документы. Ильи Ильича не видел в будущем ничего такого, ради чего стоит жить. Он пытается покончить жизнь самоубийством и принимает морфий. Однако смерть не приходит, яда было принято слишком много, наступает рвота и организм удаляет его.

Вскоре после смерти жены Илья Ильич вернулся на родину. В поисках подходящего дела Илья Ильич обратился в Петербургское географическое общество с просьбой предоставить ему научную командировку для изучения отсталых

народностей России. Там ему отказали. Тогда Илья Ильич решил на свои более чем скромные средства отправиться в астраханские степи к калмыкам.

Лето прошло, Илья Ильич вернулся в Одессу. Там его ждали друзья во главе с Сеченовым. В те годы Новороссийский университет приобрел репутацию самого демократического в России. В Одессе принимали исключенных по подозрению в неблагонадежности студентов из других университетов. Мечта Ильи Ильича, начинала сбываться; собранные в Одессе передовые ученые вместе представляли собой силу. Многие молодые люди того времени были обязаны Мечникову и его соратникам тем, что получили высшее образование. В архивах одесского генерал-губернатора сохранилась политическая характеристика Ильи Ильича Мечникова: «Человек крайних убеждений, невозможный ни в каком учебном заведении».

В автобиографических записках Ивана Михайловича Сеченова есть воспоминания о кружке, группировавшемся вокруг Ильи Ильича. Кружок Мечникова был заметным явлением в жизни Новороссийского университета, и даже в истории русской биологии третьей четверти 19 века. Существование кружка прекратилось лишь после того, как члены его постепенно были удалены из Одессы, а некоторые из них вынуждены были покинуть родину.

Именно в этот период жизни ученого появляется теория фагоцителлы.

Исследования И.И. Мечникова в области сравнительной эмбриологии. Реконструкция первого многоклеточного животного

Важным этапом научной деятельности Мечникова является совместное с А. О. Ковалевским изучение зародышевого развития беспозвоночных. в результате которого были заложены основы сравнительной эмбриологии и теории зародышевых листков. Согласно исследованиям, проведенным Ковалевским и Мечниковым, в раннем эмбриональном развитии животные проходят через стадию образования бластулы и гаструлы. Бластула представляет собой однослойный шар, гаструла – двухслойный мешок. Бластула в ходе индивидуального развития превращается в гаструлу путем погружения части клеток внутрь. Мечников подтвердил наличие гаструлы, изучая судьбу зародышевых листков, образование кишечника и полостей тела у насекомых, ракообразных, головоногих моллюсков, иглокожих, паукообразных и других беспозвоночных животных.

Прм изучения развития головоного моллюска *Sepiola* Мечников обнаруживает наличие у него трех зародышевых листков, из которых формируются системы органов. Изучение развития голотурий, эфиур, морских звезд и морских ежей, также подтверждает теорию зародышевых листков.

В это же время Ковалевский показал, что трехслойный зародыш присущ не только многим беспозвоночным, но и низшим хордовым – ланцетнику и асцидиям.

Фактически при формулировке биогенетического закона и построении теории гастреи Эрнст Геккель использовал экспериментальные данные, полученные Ковалевским и Мечниковым. Еще до Геккеля существовало целое направление в теории развития животных, согласно которому стадии индивидуального развития соответствуют отдельным ступеням животного царства. Бэр таким образом формулировал эту теорию: «Высшие животные формы в отдельных ступенях развития индивидуума, начиная от первого момента и вплоть до окончательного развития, соответствуют готовым формам животного ряда; причем развитие отдельных животных совершается по тем же законам, как и развитие целого животного ряда, вследствие чего выше организованное животное, при своем индивидуальном развитии, в существенных частях проходит стадии более низко стоящих, окончательных ступеней» [15].

Согласно биогенетическому закону Геккеля стадии индивидуального развития кратко повторяют (рекапитулируют) соответствующие стадии эволюции. На основании биогенетического закона и данных Мечникова и Ковалевского Геккель предложил теорию гастреи. Согласно этой теории предком многоклеточных животных была шарообразная колония простейших одноклеточных жгутиконосцев – бластея, которая плавала в море в составе планктона и питалась мелкими органическими частицами. Путем впячивания (инвагинации) из бластеи образовалась гастрея. Гастрея стала родоначальником всего животного царства. Первобытная гастрея отличалась от гаструлы, вероятно, только тем, что у нее уже существовали обособленные органы размножения. Наружный клеточный слой гастреи был снабжен жгутиками, выполнял функцию движения и стал эпидермисом, внутренний слой стал кишечником. Наличие полости у гастреи давало ей эволюционное преимущество: гастрея в отличие от бластеи имела возможность поесть пищу, размер которой крупнее клеток самой гастреи, так как клетки внутреннего слоя могли выделять в гастральную полость пищеварительные ферменты. Два эпителиальных слоя гастреи эктодерма и энтодерма представляли собой первичные ткани, из которых у потомков возникли все ткани и органы.

Мечников, изучая губок, медуз, гидроидных полипов видел, что развитие их зародышей не всегда сопровождается втягиванием одной половины в другую. Существует стадия развития зародыша, когда он похож на овальный мешочек, наполненный плотной массой клеток энтодермы, или клеток паренхимы. У таких зародышей – личинок

паренхимулы – внутренний пласт формируется не путем гастрюляции, а просто внедрением (миграцией) отдельных клеток бластосферы внутрь, где они и формируют плотный зачаток внутреннего пласта. Зародыш питается так же, как простейшие: находящиеся внутри клетки захватывают и переваривают микроскопические кусочки пищи. Лишь впоследствии в плотном зачатке появляются гастральная полость и бластопор. На основании этих наблюдений Мечников описывает возникновение первых многоклеточных животных следующим образом. Многоклеточные произошли от колониальных форм простейших жгутиконосцев *Volvox*, формирующих однослойный полый шар. Клетки колонии питались за счет фагоцитоза, а клетки, поймавшие пищу, теряли жгутик и мигрировали в полость колонии, где оставались до окончания процесса переваривания. Затем эти клетки вновь занимали место на поверхности сферы.

В дальнейшем дифференцировка углублялась; локомоторные клетки теряли способность захватывать пищу, амебодные клетки наоборот специализировались на захвате. Тонкие поры между эктодермальными клетками с течением времени могли увеличиться и превратиться в отверстия, которые располагаются на поверхности губок. Поверхностные особи дифференцировались в эктодерму, а амебодные внутренние клетки – в паренхиму. В результате дифференцировки животное приобретало как способность к перемещению, так и повышенную способность для захвата пищи и ее переваривания. Чтобы захватывать и переваривать более крупную пищу должны были возникнуть одно или несколько входных отверстий, которые могли привести к образованию рта. Гипотетический предок многоклеточных животных получил название паренхимелла или фагоцителла. Согласно теории гастрей наиболее древним типом гастрюляции является инвагинация, прочие типы гастрюляции вторичны и появились в эволюции позднее. Исходя из этой точки зрения, паренхимелла является вторично упрощившейся эмбриональной формой.

После более чем века исследований ученые не могут точно определить, каким было развитие первого общего предшественника всех многоклеточных животных. Некоторые по-прежнему придерживаются той точки зрения, что образование гастрюлы путем инвагинации с формированием эндодермы является первичным наиболее древним способом развития животных [16, 17].

В то же время убедительно показано, что перемещение клеток внутрь бластулы, как сейчас принято называть интрогрессия, а не инвагинация является более распространенным способом развития среди простейших метазой. Поэтому ряд ученых придерживается взгляда, согласно которому предок всех многоклеточных животных не обязательно обладал кишечником [18].

Действительно, развитие путем перемещения клеток внутрь бластулы происходит в течение эмбриогенеза у многих губок [19]. Геккель вывел свое предположение о гастреи на основании наблюдения инвагинации у известковых губок. Однако недавно эти исследования были повторены и показано, что губок *Sycon* в течение эмбриогенеза происходит не инвагинация, а интрогрессия клеток. Это наблюдение подтверждает предположение Мечникова о паренхимелле как о более древнем виде многоклеточных, чем гастреи [20]. Формы паренхимеллы, перешедшие к неподвижному образу жизни, дали начало губкам. Другие формы, сохранив плавающий образ жизни, приобрели рот, и они превратились в первичных кишечнополостных. Третьи формы фагоцителл, осевшие на дно, освоили ползающий образ жизни, приобрели способность к внеорганизменному пищеварению и дали начало пластинчатым – трихоплаксу.

Трихоплакс это маленькие (около 3 мм) бесцветные существа, форма тела которых напоминает пластинку. Несколько тысяч клеток расположены в два слоя. Пространство между верхним и нижним слоями заполнено жидкостью, близкой по составу к морской воде. В этом пространстве находятся клетки, имеющие амебодную форму. Эти клетки образуют во внутреннем пространстве трихоплакса трехмерную сеть. Пищеварение у трихоплакса преимущественно осуществляется путём выделения гидролаз и последующего фагоцитирования продуктов разложения. В то же время существует и другой способ питания трихоплакса. Трихоплакс резкими движениями краевых жгутиков тела забрасывает на верхнюю сторону тела мелкие пищевые частицы, которые фагоцитируются амебодными клетками, расположенными во внутреннем пространстве: эти клетки высовывают ложноножки наружу, раздвигая клетки верхнего слоя. Переваривание пищи осуществляется внутри амебодных клеток. Трихоплакс по сути является живым воплощением паренхимеллы.

Однако точку в этой затянувшейся дискуссии ставить пока рано. После появления молекулярной филогенетики, основанной на сравнении последовательностей геномов, проблема строения первого многоклеточного животного не только не получила своего окончательного решения, а наоборот приобрела еще большую остроту.

Нельзя пройти мимо еще некоторых выдающихся открытий Мечникова в области эмбриологии. Илья Ильич показал извращение слоев у губки в результате перемещения клеток при метаморфозе. При метаморфозе лишённые ресничек эндодермальные клетки превращаются в верхний слой, а жгутиковые клетки погружаются внутрь. Таким образом, снаружи оказываются эндодермальные клетки, а эктодермальной погружаются внутрь.

Еще одно выдающееся достижение Мечникова в области зоологии беспозвоночных было сделано при изучении торнаррии, которую считали личинкой иглокожего. Однако торнаррия превращается не в иглокожего, а в баланоглосса. Возникло противоречие, поскольку торнаррия была очень сходна с личинкой иглокожего, но баланоглосс относился к типу червей. Чтобы разрешить противоречие Мечников выделил баланоглосса в особую группу и назвал «червем, построенным по типу иглокожих». Сейчас показано, что баланоглосс относится к классу кишечнодышащих, который в свою очередь относится к полухордовым. Полухордовые являются промежуточным звеном между иглокожими и хордовыми.

Новый этап в жизни и творчестве И.И. Мечникова

Илья Ильич напряженно работает: днем – лекции и лаборатория, вечером и ночью – обработка того, что проделано за день. В это время он знакомится с семьей Белокопытовых. Отец семейства являлся предводителем одесского дворянства. Однажды дочь Белокопытова Ольга, попросила Илью Ильича давать ей уроки по зоологии. Он охотно согласился. Прошло несколько месяцев. Дружба между Ильей Ильичом и Ольгой Николаевной за это время переросла в любовь. 14 февраля 1875 года состоялась свадьба.

В этот период обостряется политическая обстановка в России. В 1879 году опубликованы «Временные правила об инспекции», которые отдают студенчество под надзор полиции. Министр просвещения Делянов, автор изречения о нежелательности допущения в высшую школу «кухаркиных детей», ополчился против тех куцых льгот, которыми пользовались российские университеты. Небольшие права, которыми пользовались в России университеты, предполагалось отобрать. Ректор должен был назначаться министром, а не выбираться советом университета.

В совете университета борьбу за права молодежи возглавили Илья Ильич Мечников и Александр Сергеевич Посников, профессор политической экономии, близкий по своим взглядам либеральному народничеству. Черносотенец профессор П. П. Цитович пишет статью, направленную против Посникова и Мечникова, в которой он призывал пресечь деятельность ученых.

1 марта 1881 года был убит Александр II. Начался разгул террора. В ответ на террор по всей стране прокатилась волна студенческих стачек, достигшая особенной силы в Одессе. Студентов арестовывали в аудиториях, на улицах города, и бросали в тюрьмы, ссылали. Мечников стал организатором ряда выступлений и защиту студенчества. Волнения студентов в Одессе

привлекли внимание правительства, и были назначены «выборы» нового ректора.

Так случилось, что в это время, заразившись брюшным тифом, тяжело заболела жена Ольга. Илья Ильич также заразил себя возвратным тифом и тяжело заболел. Несколько недель Илья Ильич находился между жизнью и смертью. Ковалевский, Умов, Посников, Вериго и другие близкие Мечникову профессора университета, студенты дежурили у постели больного. Илья Ильич выздоровел.

В ответ на реакцию в Одессе разгорается студенческая забастовка, и новый ректор университета Ярошенко решил использовать ее для того, чтобы избавиться от прогрессивных профессоров, в том числе и Мечникова. Мечникова попросили вернуть студентов в аудитории, пообещав выполнить все требования. Илья Ильич согласился. Студенты вернулись на занятия, но их требования не были выполнены. Сложилась невыносимая для Мечникова обстановка. Пришлось подать заявление об уходе.

Заявления ректору об уходе из университета, кроме Мечникова; подали виднейшие прогрессивные профессора: А. С. Посников, В. В. Преображенский и Ю. С. Гамбаров.

1882 год стал последним годом деятельности Ильи Ильича как профессора университета. Навсегда закончил он педагогическую работу в России.

Лето 1882 года Мечников провел в имении Поповке, полученном его женой в наследство. Илья Ильич все полученное им при выходе в отставку профессорское жалованье отдал на перестройку деревенской школы. В Поповке Мечников наблюдал опустошения, причиняемые хлебным жуком «кузьмой». Он обнаружил, что грибок является паразитом жуков и вызывает у них большую смертность. Мечников решает использовать грибок для борьбы с жуком. Опыты оказались удачными.

Мечниковы направляются в Италию, где начинается самая счастливая и плодотворная глава в жизни ученого. Именно в этот период Илья Ильич вводит в тело прозрачной личинки морской звезды кармин. Блуждающие клетки окружают зерна кармина. Кармин попадает внутрь блуждающих клеток и окрашивает их в рубиновый цвет.

Мечников послал в Россию сообщение о своем открытии. В первом номере журнала «Русская медицина» за 1883 год было напечатано сообщение о свойствах блуждающих клеток.

В этом же году Илья Ильич отправился на седьмой съезд естествоиспытателей и врачей в Одессу, на котором его единогласно избрали председателем. На съезде Мечников произнес речь «О целебных силах организма», в которой впервые изложил основы учения о фагоцитах. В этом же году он был избран членом-корреспондентом Российской Академии наук.

Зимой 1884 года Мечниковы отправились в Италию. В Италии опять была эпидемия холеры, и супруги были вынуждены переехать в Испанию. Путешествие Мечниковых продолжалось. Они прибыли в Гибралтар, чтобы пересечь узенькую полосу моря и побывать на побережье Африки, в Танжере.

На обратном пути в Россию Мечниковы остановились в Триесте. Здесь в одном из немецких медицинских журналов Илья Ильич прочитал первый напечатанный отзыв о фагоцитарной теории. Профессор Баумгартен доказывал несостоятельность взглядов Мечникова. Враждебный выпад Баумгартена положил начало многолетней борьбе между школой гуморалистов и Мечниковым.

В это время становятся известными работы Пастера по борьбе с бешенством. Русские врачи требуют от правительства создания в России пастеровских станций. В 1886 год одесское городское управление вынесло решение о создании первой в России бактериологической станции. Возглавил эту научную организацию Мечников. К Мечникову примкнули приехавший из Франции Николай Федорович Гамалея и врач Бардах.

На Гуляевой улице, в доме номер четыре, в квартире доктора Гамалеи разместилась первая в России пастеровская станция. Самая маленькая комната на втором этаже служила кабинетом для Ильи Ильича. Мечников расширил практическую деятельность станции: здесь не только лечили больных, но и применяли новейшие средства борьбы с вредителями сельского хозяйства, вызывающими болезни растений и животных.

Вновь возникшему учреждению с самого стали оказывать противодействие. Местные представители врачебной власти постоянно производили проверки лаборатории, для того чтобы найти какое-нибудь нарушение правил. В Медицинском обществе устраивали настоящую травлю всякой работы, выходящей из новой лаборатории. Инстанции, давшие средства, требовали практических результатов, но не давали возможности для работы.

В 1887 году Илья Ильич решил провести массовые прививки против сибирской язвы овцам. Это решение было вызвано большой эпидемией, от которой гибли десятки тысяч овец. Помощники Мечникова специально ездили к Пастеру для ознакомления с техникой этого дела. Земство дало согласие, и работа началась.

Илья Ильич увлекся новой работой. Он пропадал дни и ночи в лаборатории, изучая сибирезвенные микробы, и помогал своим сотрудникам производить все большее количество сыворотки. Однажды вечером, очень устав, он нечаянно заглотнул культуру сибирской язвы в пипетку и проглотил огромное количество микробов. Однако все сошло благополучно, Мечников не заболел. Илья Ильич закончил исследования,

поручил практическое проведение предохранительных прививок сибирской язвы своим помощникам, а сам решил совершить поездку в Вену на предстоящий всемирный конгресс гигиенистов.

После конгресса Илья Ильич вернулся в Одессу. За это время сотрудники станции провели неудачную вакцинацию овец помещика Панкеева против сибирской язвы. Это послужило причиной травмы, подогреваемой Панкеевым.

«Очутившись в таком положении,— писал позже Илья Ильич,— я увидел ясно, что мне, теоретику, лучше всего удалиться, предоставив лабораторию в руки практиков... Но так как я страстно хотел продолжать свои научные работы, то мне нужно было во что бы то ни стало найти убежище, в котором бы я мог спокойно предаться своим занятиям. В России в то время, кроме Одессы, не было другой бактериологической лаборатории.

Принц А. П. Ольденбургский задумал основать в Петербурге большой бактериологический институт и предложил мне заняться этим. Но, проученный одесским опытом и зная, как трудна борьба с противодействиями, возникающими без всякой разумной причины со всех сторон, я предпочел поехать за границу и найти себе там тихий приют для научной работы».

Первая встреча Ильи Ильича с Пастером произошла в Париже на улице Воклен в Латинском квартале. Пастер принял Илью Ильича очень хорошо и заявил о своей приверженности фагоцитарной теории.

На обратном пути из Парижа в Одессу Мечников остановился в Берлине, чтобы нанести визит Роберту Коху. Кох интересовался препаратом, который подтверждал явление фагоцитоза при возвратном тифе. Приехав в Берлин, Мечников посетил Коха и передал препарат. Тот принял Мечникова неприветливо.

Илье Ильичу окончательно стало ясно, что он сможет продолжить научную работу в Пастеровском институте. Начался новый период жизни Ильи Ильича. Этот период жизни был полностью посвящен разработке теории фагоцитоза и созданию нового направления в науке - ортобиоза.

Лаборатория Мечникова в Пастеровском институте впоследствии превратилась в неофициальный русский бактериологический институт. Десятки русских ученых работали, у Ильи Ильича в Париже.

22 декабря 1892 года состоялся юбилей Пастера. Вскоре Пастер умер. После смерти Пастера фактическим директором института стал доктор Ру, а научную работу возглавил Мечников. При институте были учреждены ежегодные курсы по бактериологии. Одним из главных организаторов этих курсов был Илья Ильич Мечников. Так он осуществил свою давнишнюю мечту о подготовке ученых-микробиологов.

В начале августа 1897 года Мечников приехал в Москву на XII Международный медицинский конгресс. Мечников в Москве должен был сделать два доклада: о фагоцитарной реакции по отношению к токсинам и о чуме. Успех обоих сообщений Мечникова был блестящим

В это приезд Илья Ильич посещает Третьяковскую галерею и пишет такие слова: «Галерея мне очень понравилась, не то что парижские салоны, в которых набираешь столько гнетущих впечатлений. Общий характер русской живописи очень симпатичный: простота, глубина чувства, осмысленность и грустное настроение...»

Мечников в течение многих лет жил в Париже, на улице Дюто, поблизости от своей лабораторий. Он был постоянно занят вопросами улучшения и расширения работы Пастеровского института, популяризации его научных трудов. Он писал статьи в журналы, читал лекции по бактериологии для медиков при Пастеровском институте.

В 1900 г Илья Ильич делает доклад на Международном медицинском конгрессе в Париже «Об итогах двадцатилетних исследований по невосприимчивости в инфекционных болезнях». Опубликовал капитальный труд «Невосприимчивость в инфекционных болезнях». Который подытожил его длительную работу по теории фагоцитоза.

В 1904 Мечников был избран членом Французской Академии наук в Париже, а в 1905 – избран заместителем директора института Пастера.

Теория фагоцитоза

Внутриклеточное пищеварение в течение эволюции уступило место более сложному способу питания организмов -- перевариванию в пищеварительном канале с помощью выделяемых во внеклеточную среду ферментов. Но какие же функции приобрел фагоцитоз и фагоциты по мере усложнения организации животных?

Эмбриологические исследования привели Мечникова к мысли, что мезодерма у простейших животных должна функционировать как скопление пищеварительных клеток. В то время уже было известно о свойстве амeboидных клеток содержать посторонние тела. Но, несмотря на это, такое явление не считалось сходным с пищеварением. Так, Геккель считал, что посторонние тела пассивно попадают внутрь слизистой протоплазмы известковых губок.

Илья Ильич, изучая под микроскопом внутренние органы одного из видов ресничного червя торнарии, обратил внимание на свободные, «блуждающие» клетки, которые захватывали и переваривали кусочки пищи. Внутриклеточное пищеварение у червей натолкнуло Мечникова на мысль, что мезодермальные клетки играют роль в других жизненных процессах, помимо питания.

Действительно, во время метаморфоза иглокожих, например у синапты, амeboидные клетки мезодермы участвуют в атрофии личиночных органов. «Так как при атрофии личиночных органов синапты главная роль выполняется амeboидными клетками мезодермы, соединяющимися и скопляющимися в кучки, то, может быть, богатство белыми кровяными шариками воспалительных экссулатов означает, что им также приходится выполнять какую-нибудь очень важную функцию» – пишет Мечников [21].

В результате этих наблюдений и размышлений Мечникову пришла идея ввести занозу под кожу прозрачных животных. Он надеялся увидеть на пораженном месте скопление амeboидных клеток. Действительно, при введении шипов роз в личинки морских звезд вокруг заноз происходило скопление амeboидных клеток.

Однако, насколько распространено такое явление? Наблюдая за дафниями, Илья Ильич увидел как одна из них проглотила несколько спор – зародышей грибка-паразита, имевших форму игл. Иглы прокалывали кишечник прозрачной дафнии, попадали во все органы животного и там прорастали. В результате грибки заполняли дафнию, и она погибала. Когда споры грибка проникали в полость тела дафнии и на них набрасывались фагоциты, которые обволакивали и поедали их, но в некоторых случаях спора застревала в стенке кишечника. При этом та часть ее, которая оказывалась в полости тела, разрушалась фагоцитами, а другая часть, которая оставалась внутри кишечника, была целой. Эти опыты наглядно демонстрировали защитную функцию фагоцитов.

Мечников вводит в ткани лягушки возбудителей сибирской язвы и наблюдает такую же картину: к месту введения микробов стекаются фагоциты, захватывающие и пожирающие их. Илья Ильич обнаруживает фагоциты у самых разных животных. У морской звезды и у червей, у лягушек и кроликов и, конечно, у человека. У всех представителей царства животных в тканях и в крови присутствуют специализированные клетки — фагоциты.

В то же время, фагоциты не всегда поедают микробов. Если вводимые в организм кролика палочки сибирской язвы были искусственно ослаблены, они поглощались фагоцитами, и животное выздоравливало, но в случае сильной микробной культуры, они не справлялись с инфекцией. Постепенное увеличение количества вводимых микроорганизмов приучает фагоциты справляться с ними.

Мечников приходит к выводу, что внутриклеточное пищеварение одноклеточных организмов и многих беспозвоночных передается высшим животным и сохранилось в амeboидных клетках мезодермального происхождения, которые

выполняют защитную функцию, а также участвуют в развитии органов и тканей животных.

Однако в то время медики считали, что воспалительный процесс поражает стенки кровеносных сосудов, поэтому лейкоциты выходят из них. Микробы, проникая внутрь лейкоцитов, находят благоприятную среду и разносятся ими по всему организму. Иными словами, считалось, что лейкоциты пассивны и лишь способствуют развитию патологического процесса. Мечников же наделял их активной защитной функцией. Поэтому теория фагоцитоза, предложенная Мечниковым, далеко не сразу была принята учеными. Началась длительная и очень острая дискуссия.

В результате экспериментов, проведенных в различных лабораториях, было твердо установлено, что в жидкостях организма содержатся какие-то бактерицидные вещества. При нагревании до 55—60° они распадаются и жидкости становятся для микробов безвредными. Бухнер назвал эти противодействующие бактериям вещества аллексинами — от греческого слова «allexo» — предохранять. Им он приписывал главную роль в иммунитете.

Ряд ученых, признавая роль фагоцитов, приписывали им второстепенную роль в защите организма. Например, школа Бушара считала главной причиной естественного и приобретенного иммунитета бактерицидные свойства жидкостей. Фагоциты же, по их мнению, играли второстепенную роль, удаляя мертвых микробов или поглощая бактерий, ставших безвредными под влиянием жидкостей.

В ответ на эти предположения Илья Ильич ставит новые эксперименты и получает экспериментальные подтверждения своей теории.

В это время появляются эксперименты Пфейффера, который показал, что введение холерных вибрионов в брюшную полость иммунизированной против холеры морской свинки, приводит к гибели вибрионов через несколько минут вне фагоцитов. Рушились все доводы Мечникова, ведь бактерицидные вещества в опытах Пфейффера убивали микробов не в пробирке, а в животном.

Но Мечников не отступает. Он показывает, что Пфейффер извлекал жидкость через десять минут после введения вибрионов. Однако в первые минуты жидкость содержит множество лейкоцитов, которые затем быстро растворяются. Поэтому можно предположить, что введение в иммунизированный организм вибрионов разрушает фагоциты; они выбрасывают свое содержимое в окружающую среду, которая и убивает микробов. Более того, если иммунизированному против холеры кролику клетчатку, холерные вибрионы в подкожную клетчатку, в переднюю камеру глаза или в искусственно вызванный отек, где практически отсутствуют фагоциты, то не произойдет никакого внеклеточного разрушения вибрионов. Они

продолжают жить до появления лейкоцитов в результате развития воспалительной реакции. Если же в эти области предварительно ввести экссудат, заключающий лейкоциты, то высвободившиеся при лизисе цитазы — ферменты макрофагов — разрушат холерные вибрионы.

Таким образом, Мечников убедительно доказал, что внеклеточное уничтожение холерных вибрионов происходит от шока, который разрушает лейкоциты. Шок стимулирует выделение из фагоцитов цитаз, уничтожающих вибрионы. Если же устранить разрушение фагоцитов, фагоциты захватывают холерные вибрионы и переваривают их.

Один из сотрудников лаборатории Бордэ установил, что сыворотка животных, иммунизированных кровью другого вида, содержит два вещества, только совместно уничтожающих эритроциты. Первое вещество разрушается при температуре 55-56 °С. Нагретая сыворотка иммунизированных животных теряет способность растворять эритроциты. Но как только к нагретой сыворотке прибавить небольшое количество нормальной сыворотки разных видов, наступает разрушение эритроцитов. Таким образом, первое вещество не обладает специфичностью. Бухнер называл это вещество аллексинами, а Эрлих — комплементом. Второе вещество выдерживает нагревание до 60-65 °С и находится только в сыворотке иммунизированного животного. Второе вещество Мечников назвал фиксатором. Мечников предположил, что сам по себе фиксатор не способен убивать и переваривать микробы и клеточные элементы, но, связываясь с ними, он привлекает дополнительные факторы аллексины или комплемент и делает их чувствительными к действию цитаз. Фактически в этих опытах были открыты антитела и комплемент. Сыворотка животных, иммунизированных несколько раз кровью чуждого вида, содержит почти такое же количество аллексина или комплемента, как и нормальная сыворотка. Наоборот количество фиксатора увеличивалось в результате повторных иммунизаций.

В то же время, Мечников ошибочно полагал, что вырабатывается фиксатор макрофагами. Он считал, что фиксатор это фагоцитарный фермент, в избытке вырабатывающийся во время внутриклеточного пищеварения. Только вместо того, чтобы оставаться внутри фагоцитов, фиксатор частично выделяется ими наружу. Он переходит в плазму крови и других жидкостей и связывается с чужеродными клетками и бактериями. Илья Ильич предполагал, что вакцинация или иммунизация чужеродными клетками вызывает образование такого количества фиксаторов, что фагоциты не могут вместить их внутри себя, вследствие чего выделяют часть в сыворотку или в межклеточную жидкость. Поэтому при последующем введении в организм патогенов или клеток, использованных для

первичной иммунизации, к ним проявляется невосприимчивость. По мере вакцинации клетки приучаются переваривать микробы и в результате этого переваривания вырабатывают возрастающее количество фиксаторов.

Из года в год шла упорная борьба между двумя направлениями в учении о невосприимчивости организмов к заразным болезням. В то время было общепризнанным, что сыворотки против микробов одновременно и антитоксичны, то есть нейтрализуют его яд. Однако Пфейффер от животных, иммунизированных против холерного вибриона, получил сыворотку, обладающую сильным противомикробным действием, но лишенную антитоксических свойств.

Таким образом, было установлено, что устойчивость организма к микробам вовсе не означает наличие устойчивости к их ядам. Более того, легче приобрести иммунитет к микробам, чем к их токсинам.

Эрлих разработал теорию, объясняющую борьбу организмов с ядами микробов – токсинами. Химические вещества – противоядия по Эрлиху никакого отношения к фагоцитам не имели.

В ответ ученик Ильи Ильича, Безредка изучил роль фагоцитов в борьбе с минеральными ядами – солями мышьяка. Он избрал соль, малорастворимую и окрашенную в оранжевый цвет (треххлористый мышьяк). Впрыскивая несмертельные дозы соли в брюшную полость, он увидел, оранжевые зерна соли в макрофагах; где соль постепенно исчезала. Кролики оставались живы и здоровы. Наоборот, они умирали, когда те же дозы соли были защищены от лейкоцитов фильтровальной пленкой бузины. Это доказывало роль фагоцитов в уничтожении минеральных ядов. Илья Ильич предположил, что фагоциты должны также реагировать против токсинов микробов.

Действительно, ему удалось показать, что сыворотка кроликов, иммунизированных против свиной краснухи, сама по себе не антитоксична, если не содержит фагоциты; наоборот, в их присутствии — она антитоксична. Следовательно, существует связь между невосприимчивостью животного к ядам и фагоцитами.

Способность вырабатывать антитоксины приобретена позднее фагоцитарной, потому что вовсе не наблюдается ни у растений, ни у низших животных. Илье Ильичу удалось обнаружить выработку антитоксинов, лишь у высших холоднокровных позвоночных. Прививая крокодилу несмертельные дозы яда и постепенно приучая его к нему, он нашел, что кровь и выделения фагоцитов через некоторое время становятся антитоксичными.

Мечников отмечал, что по ряду признаков фиксаторы сходны с антитоксинами. Они хорошо выдерживают нагревание, специфичны и как фиксаторы переходят в плазму. Поэтому ученый

предположил, что, так же как и фиксаторы, антитоксины вырабатываются фагоцитами.

В ходе долгой и ожесточенной дискуссии Мечниковым была сформулирована и экспериментально обоснована теория фагоцитоза, которая заключалась в следующем. Во-первых, фагоциты поглощают и уничтожают живые и вирулентные микробы. Во-вторых, фагоциты всасывают ядовитые вещества. В-третьих, фагоциты содержат бактерицидные цитазы и производят специфические фиксаторы. Фагоцитоз является постоянным элементом при врожденном или приобретенном иммунитете.

Мечников является не только создателем клеточной теории иммунитета, но и первой теории воспаления. Воспаление появляется только в животном царстве. Вначале оно ничем не отличается от простого внутриклеточного пищеварения фагоцитами. Так, у губок пищеварительная и воспалительная функция еще соединены вместе. Но вслед за окончательным отделением энтодермы от мезодермы обе эти функции разделяются. Энтодерма функционирует как орган пищеварения, а мезодерма исполняет роль защиты организма.

У животных с кровеносной системой фагоциты проходят сквозь поры стенок сосудов (диапедез) в полости и ткани. Это один из главных этапов развития воспаления. Благодаря специальной чувствительности (хемотаксия по Мечникову) фагоциты мигрируют к патогенам, захватывают их и переваривают.

Воспалительную реакцию вызывают не только микробы. Введение посторонних тел и асептических жидкостей приводит к тем же результатам. Если морской свинке в брюшную полость ввести эритроциты гусей, то развивается асептическое воспаление. То же самое происходит, когда вместо крови в брюшную полость вводят клетки селезенки, костного мозга и лимфатических желез: развивается воспаление, и клетки поглощаются макрофагами.

Более того, рассасывание всегда происходит при введении не изолированных клеток, а частиц тканей и органов. Амебодные клетки окружают их, проникают в них и втягивают их внутрь себя.

Эти наблюдения позволили Мечникову рассматривать иммунитет не только как борьбу с инфекционными возбудителями. Он пишет, что собранные за последние годы данные подтвердили мнение, согласно которому уничтожение микробов в невосприимчивом организме является частным случаем рассасывания организованных элементов. Поэтому с помощью иммунизации можно получить фиксаторы к лейкоцитам, клеткам почек, печени и т.д.

Макрофаги захватывают не только чужеродные клетки, введенные в организм, но и ослабевшие клетки самого организма. Ослабление это может зависеть от разных причин. Иногда оно

сопровождает нормальные явления, как, например, превращения насекомых и некоторых позвоночных (головастика в лягушку, тритона), то есть метаморфоз. Но гораздо чаще это ослабление патологическое, как при атрофиях, отравлениях микробными ядами и т. д. Макрофаги захватывают микрофаги. Поглощенные лейкоциты некоторое время еще обнаруживаются внутри других лейкоцитов, но вскоре они распадаются и исчезают.

Обобщая эти факты, Мечников приходит к гениальному, предвосхищающему современные открытия выводу, согласно которому макрофаги регулируют процессы репарации и развития тканей и органов.

В настоящее время показано, что существуют по крайней мере три основные популяции макрофагов: классически активированные макрофаги M1, ранозаживляющие или альтернативно регулируемые макрофаги M2 и регуляторный макрофаги, которые подавляют воспаление, секретируя противовоспалительный цитокин IL-10. Однако на самом деле существует значительно больше субпопуляций макрофагов, обладающих промежуточными фенотипами.

Моноциты, превращающиеся в макрофаги в результате узнавания патогенов или каких-либо повреждений ткани, обычно дифференцируются в M1 макрофаги, которые участвуют в развитии воспаления. M2 макрофаги играют ключевую роль в процессе заживления ран и образовании фиброза, вызывают развитие аллергий, а также могут быть использованы патогенами для внутриклеточного выживания. Кроме того, M2 макрофаги стимулируют развитие опухолей и увеличивают выживаемость раковых клеток.

Обнаружены также макрофаги памяти [22]. Эти клетки запрограммированы предыдущими контактами с антигеном вырабатывать либо цитокины воспаления, либо толерантности в зависимости от типа и концентрации стимула, с которыми они столкнулись.

Макрофаги экспрессируют поверхностные и цитоплазматические рецепторы, которые позволяют им распознавать бактерии, грибы, клетки простейших, вирусы, измененные молекулы клеток своего организма и чужеродные клетки. Рецепторы, специализирующиеся на узнавании определенных паттернов молекул, характерных для того или иного патогена или измененных клеток, называются узнающие паттерны рецепторы – PPR.

PPR относятся к пяти семействам: Toll-подобные рецепторы (TLR), NOD-подобные рецепторы (NLR), RIG-I подобные рецепторы (RLR), лектины C-типа и Scavenger рецепторы. TLR рецепторы распознают клетки мишени и инициируют воспалительный ответ с помощью активации транскрипционного фактора NF-каппаВ. NF-каппаВ индуцирует синтез фактора некроза опухолей, интерлейкинов, а также хемокинов

воспаления. PPR рецепторы располагаются на многих типах клеток и даже на клетках кожи и эпителия. Но в первую очередь ими обладают профессиональные фагоциты: макрофаги, нейтрофилы, моноциты, В-клетки, дендритные клетки. TLR рецепторы обнаружены у губок, кишечнорастворимых, моллюсков, насекомых и других беспозвоночных. Ими обладает даже *Dictyostelium discoideum* – одноклеточный слизевик, который при определенных условиях образует многоклеточные плодовые тела [23].

PPR узнают очень консервативные, характерные для данного класса патогенов структуры, которые называются патоген-ассоциированные молекулярные паттерны – PAMP. Например, определенные PPR рецепторы распознают молекулярный паттерн PAMP, характерный для грамотрицательных бактерий, другие PPR рецепторы – для грамположительных бактерий, третьи – для грибов, четвертые – для одноклеточных паразитов, пятые – для вирусов и так далее. Липополисахариды и липид А – являются PAMP всех грамотрицательных бактерий, а липотехоевая кислота – всех грамположительных бактерий. PAMP обычно консервативны потому, что необходимы для выживания патогенов.

Помимо PAMP макрофаги узнают эндогенные ассоциированные с повреждениями клеток молекулярные паттерны – DAMP, которые образуются при апоптозе или некрозе клеток. Более 30 рецепторов, расположенных на поверхности макрофагов, узнают консервативные детерминанты апоптотических клеток. Многие из этих рецепторов как активируют макрофаги, так и инициируют поглощение погибающих клеток. Одним из последствий неправильного узнавания погибающих клеток является аутоиммунитет.

Профессиональные фагоциты узнают не только патогены. Хорошо известно, что фагоциты также уничтожают клеточные трансплантаты. Ранее предполагалось, что умирающие клетки трансплантата выбрасывают молекулы опасности - алармины, которые поглощаются макрофагами, индуцирующими в свою очередь адаптивный иммунный ответ. Однако оказалось, что этого недостаточно. Моноциты узнают живые клетки чужеродного трансплантата [24, 25].

За последнее время были получены прямые доказательства того, что неспецифическая иммунная система мыши действительно различает аллогенные антигены независимо от адаптивных иммунных клеток [25]. Моноциты и макрофаги обладают или приобретают способность узнавать аллогенные антигены, что приводит к прямому уничтожению клеток-мишеней трансплантатов. Кроме того, они обладают способностью к усиленному ответу на аллоантигены, с которыми уже ранее встречались, т.е. памятью. Реакция макрофагов на аллогенные трансплантаты количественно и качественно

отличается от реакции на сингенные трансплантаты, несмотря на общность сигналов опасности, связанных с процедурой трансплантации.

На других моделях показано, что усиленные реакции макрофагов на патогены после предыдущих встреч с микробными продуктами связаны с эпигенетическими модификациями некоторых геномных локусов [26].

Недавно завершено исследование генетического картирования на мышах показало, что реципиентные моноциты обнаруживают полиморфизм донорного сигнального регуляторного белка альфа (SIRP α), который связывается с рецептором CD47 на моноцитах организма хозяина [27]. Введение аллотрансплантата с молекулой SIRP α , которая не соответствует молекуле реципиента, создает дисбаланс, который в некоторых случаях - если донорский SIRP α имеет более высокое сродство к CD47, чем SIRP α сингенных клеток - вызывает активацию моноцитарных клеток. Возможно, другие, сходные с SIRP α молекулы, также участвуют в аллораспознавании моноцитарными клетками.

В течение длительного времени ученые также были уверены в том, что профессиональные фагоциты узнают только свои клетки, вступившие в апоптоз, или обломки погибших при некрозе клеток. Однако оказалось, что молекулы поврежденных или стрессированных, но живых клеток способны активировать макрофаги [28]. При этом используется тот же паттерн распознающих рецепторов макрофагов, который используется для узнавания погибающих путем апоптоза или некроза клеток. То есть DAMP могут распознаваться макрофагами в стрессированных, но не мертвых клетках, и вызывать развитие воспаления.

По мере накопления экспериментальных данных становится все более очевидным, что профессиональные фагоциты являются не только базовыми клетками неспецифической и адаптивной иммунных систем. Они участвуют в таких процессах как ангиогенез, образование костной системы, метаболизм и заживление ран, регенерация и формирование нервной системы, т.е. в развитии тканей и поддержании их целостности.

Участие макрофагов в процессах морфогенеза наиболее очевидно и хорошо изучено при формировании костной ткани. В онтогенезе непрерывно костная ткань перестраивается остеокластами. Макрофаги нужны для развития молочной железы, поджелудочной железы, легких и почек [29]. У дефицитных по макрофагам мышей морфогенез этих органов нарушен. В развивающейся поджелудочной железе кластеры макрофагов формируют микросреду, в которой дифференцируются клетки. У мышей при отсутствии макрофагов количество продуцирующих инсулин β -клеток на момент рождения снижается на 30–50%. А у *Xenopus laevis* отсутствие макрофагов приводит к

нарушению морфогенеза конечностей и к их гибели во время метаморфоза. Мыши, не содержащие макрофаги, мельче и их жировая масса меньше.

Клетки микроглии играют определяющую роль в формировании и поддержании архитектуры мозга в течение развития. В развивающемся мозге микроглия индуцирует апоптоз и фагоцитирует нейроны Пуркинье [30]. Макрофаги микроглии определяют количество клеток-предшественников нейронов в развивающейся коре головного мозга [31].

В течение постнатального развития нервной системы макрофаги физически контактируют с нейронами и фагоцитируют слабые или дисфункциональные нейрональные синапсы [32]. У мышшей в процессе, который называется «обрезка» нейронов, участвуют компоненты классической системы комплемента C1q и C3. Белки C1q и C3 высвобождаются сильными синапсами нейронов и связываются с расположенными по соседству слабыми синапсами, маркируя их для последующего разрушения активированными клетками микроглии. Кроме того, секретируемые нейронами экзосомы также поставляют информацию для клеток микроглии, которая позволяет им определять качество синапсов и осуществлять «обрезку» нейронов [33].

Опухоли инфильтрованы иммунными клетками, среди которых преобладают макрофаги [34]. На ранних стадиях макрофаги уничтожают раковые клетки, однако, затем популяция макрофагов, которая называется опухоль-ассоциированными макрофагами -- TAM, становится основным фактором, поддерживающим развитие опухоли. TAM макрофаги способствуют ангиогенезу и развитию метастазов и ингибируют цитотоксический Т-клеточный ответ. В то же время делеция макрофагов до начала роста опухоли приводит к неконтролируемому ее росту и снижению выживаемости животных. Выполнение иммунной системой ряда неиммунологических функций: (репарация и регенерация тканей, морфогенез, поддержание развития опухолей) дало основание Эрику Мураилле рассматривать неспецифическую иммунную систему как систему, осуществляющую управление кооперацией сингенных клеток и посредством этого участвующей в развитии и поддержании тканей в отсутствие инфекции. В случае неправильного поведения аллогенных или сингенных клеток фагоциты обнаруживают такие клетки и удаляют их [35].

Помимо этого, PRR рецепторы профессиональных фагоцитов распознают симбиоты и устанавливают с ними симбиотические отношения [36]. Эти данные позволяют предположить, что неспецифическая иммунная система эволюционировала как система, позволяющая отличать симбиоты от патогенов [37]. Иными словами, клетки неспецифической иммунной

системы учились в течение эволюции распознавать не только «чужое» и «свое», но среди «чужих» они учились находить «друзей», а среди «своих» - не соответствующие стандартам клетки или, как в случае нейронов, их части, подлежащие уничтожению. Профессиональные фагоциты в течение эволюции учились распознавать качество клеток и направлять их судьбу в зависимости от этого качества.

Борьбы с сифилисом

В 1903 году Ильи Ильича Мечникова начал исследование микроорганизмов, являющихся возбудителями сифилиса. Изучать сифилис было очень трудно, поскольку невозможно поставить эксперимент в лабораторных условиях. Илья Ильич решает произвести опыты над человекообразными обезьянами.

В 1903 году на международном конгрессе в Мадриде Мечникову была присуждена премия. В том же году его друг доктор Ру также получил премию. Миллионер Морозов пожертвовал Мечникову тридцать тысяч франков на исследование сифилиса. Все эти средства, вместе взятые, позволили Илье Ильичу купить обезьян.

В лаборатории Мечникова появились два шимпанзе, мандрил и павиан. Первые признаки сифилиса появились у шимпанзе через три недели. В ходе исследования Мечников выяснил очень важный факт. Бледная спирохета достаточно долгое время остается у места своего внедрения в зараженный организм. Она не сразу расселяется по телу человека. Этот факт толкнул Илью Ильича на поиски средств уничтожения инфекции в месте ее первичного внедрения.

В результате работы было найдено средство, способное уничтожить бледную спирохету. Достаточно было вовремя втереть в кожу ртутную мазь, чтобы избавить человека от болезни. Десятки опытов применения ртутной мази на обезьянах подтверждали это открытие. Для того, чтобы проветрить результаты на человеке молодой сотрудник Ильи Ильича, врач Мезоннев, преднамеренно заразил себя сифилисом и затем вылечил его по методу своего учителя.

Теория старения

Много лет подряд Мечников проводил лето на даче в Севре, а с 1903 года перебрался туда на постоянное жительство. Илье Ильичу исполнилось тогда пятьдесят семь лет. Чем старше становился он, тем более жизнеутверждающим и радостным становилось его мироощущение. «Чтобы понять смысл жизни, – говорил он, – надо прожить долго;

иначе находишься в положении слепорожденного, которому говорят о красоте красок».

В 1901 Илья Ильич Прочел лекцию «О флоре человеческого тела», в которой поставил задачу продления жизни человека. В 1903 – опубликовал научно-философскую книгу «Этюды о природе человека». а в 1907 – книгу «Этюды оптимизма». «Ортобиоз требует, – писал Мечников, – трудолюбивой, здоровой, умеренной жизни, чуждой всякой роскоши и излишеств. Нужно поэтому изменить существующие нравы и устранить крайности богатства и бедности, от которых теперь проистекает так много страданий».

Теория старения Мечникова является фактически продолжением его эволюционных взглядов и теории фагоцитоза. Сравнительное изучение смерти приводит Мечникова к заключению, что она не является всеобщим законом природы. Естественная смерть отсутствует у одноклеточных. И у более высокоорганизованных животных, среди которых полипы, кольчатые черви и другие, обладающие способностью регенерации, не наблюдается естественной смерти. Однако с усложнением организма исчезает способность размножения почкованием и способность к регенерации, появляется смерть.

По мере дальнейшего усложнения организации живого возникает не только смерть, но и предшествующий ей процесс старения. Уже простейшим животным присуща дряхлость.

После ряда делений митозом инфузории становятся все мельче, у них появляются признаки кахексии, и если они не конъюгируют, то умирают от истощения. То же самое наблюдается у других простейших. Если оплодотворение не наступает, то это приводит к смерти. Мечников справедливо отмечает, что истощение перед конъюгацией нельзя сравнивать со старением животных или деревьев, которое предшествует не обновлению, а смерти. Настоящей старостью является такая стадия существования, когда силы слабеют с тем, чтобы более не восстановиться.

У животных с определенным жизненным циклом признаков старения практически нет. Изучение поденок, живущих всего несколько часов, показало, что их смерть не зависит от процессов старения, от развития каких-либо заболеваний. Нельзя ее объяснить и действием фагоцитов, все органы сохранены, морфологических признаков старения нет.

У низших позвоночных старость также мало заметна, как и у беспозвоночных. Но уже у птиц и млекопитающих признаки старческой атрофии явно выражены. Старение как некий процесс, предшествующий смерти, появляется только на поздних стадиях эволюции. В то же время Мечников пишет, что ошибочно смотреть на старость, как на физиологическое явление, старость есть болезнь, которую нужно лечить, как всякую другую.

Чем же характеризуется процесс старения? В старости уменьшается рост и вес организма, становятся хрупкими кости, жесткими мышечные ткани, стенки сосудов утрачивают эластичность. Когда соединительная ткань значительно развивается в каком-нибудь органе, то он становится тверже и менее пригодным для еды. Отвердение это называется склерозом печени, почек, сосудов и т. д. Чаще всего этому изменению подвергаются артерии.

В то же время при старении постоянно наблюдается атрофия паренхиматозных тканей. Как отмечал Илья Ильич: в старческой атрофии мы всегда встречаем одну и ту же картину: атрофию благородных и специфических элементов тканей и замену их гипертрофированной соединительной тканью. В печени соединительная ткань вытесняет печеночные клетки. То же происходит и в почках, в которых соединительная ткань затягивает каналы, необходимые для выделения вредных растворимых веществ.

Мечников в ходе исследований не раз наблюдал, как фагоциты захватывают и уничтожают омертвевшие или ослабевшие клетки самого организма. Макрофаги не только уничтожают микробов, но и участвуют в рассасывании кровоизлияний и зарубцевании ран. Мечников приходит к выводу, что микрофаги в основном излечивают нас от микробов, а макрофаги – от механических повреждений, таких как кровоизлияния, ранения и т. д. На основании этих наблюдений Мечников предполагает, что в старости клетки организма становятся мишенью для пожирания фагоцитами.

Фагоциты в огромном количестве притекают к почкам, где скапливаются вокруг почечных канальцев и уничтожают их. В яичниках яички точно так же вытесняются и заменяются клетками соединительной ткани. Пористость костей у стариков зависит от рассасывания и разрушения скелета макрофагами - остеокластами, наводняющими костные пластинки. Точно также нервные клетки замещаются соединительнотканью клетками невроглии. Илья Ильич пишет: «В мозгу стариков и старых животных очень многие нервные клетки окружены макрофагами и поедаются ими... Основываясь на новейших исследованиях, я более чем когда либо остаюсь при том мнении, что нервные клетки пожираются макрофагами» [38]. Старческий склероз относится к явлениям того же порядка, что и склероз органов, вызванный различными болезнетворными причинами. Таким образом, макрофаги, в течение жизни охраняющие организм, в старости способствуют его гибели.

Мечников полагает, что в старости благородные элементы ослабевают в значительно большей степени, чем соединительнотканью элементы. Органы, производящие фагоциты: селезенка, костный мозг, лимфатические узлы, тоже проявляют признаки соединительнотканью

перерождения, тем не менее они сохраняются лучше. Поэтому макрофаги функцию распознавания и фагоцитоза ослабленных клеток успешно выполняют и в старости.

Мечников далее полагал, что сон организму нужен для того, чтобы освободиться от шлаков. При бодрствовании обмен веществ идет быстро, шлаки не успевают выводиться из организма и клетки отравляются ими, во время сна обмен замедляется и шлаки удаляются из организма. Вероятно, ослабление клеток и их фагоцитоз макрофагами является следствием медленного, длительного отравления ядами и шлаками. Но откуда эти шлаки. Во-первых, ученый понимал, что источником отравления клеток являются сами элементы нашего тела. Во-вторых, источником шлаков являются микробы, постоянно живущие в организме и выделяющие токсины. Прежде всего – это микробы кишечника. Хорошо известно, что толстый кишечник содержит огромное количество гнилостных бактерий.

Моча человека и животных содержит производные фенола, крезола, индола, масляной кислоты и т. д. Застой содержимого кишечника вызывает увеличение содержания фенола и индола в крови и моче. Эти наблюдения привели к мысли, что перечисленные продукты выделяются микробами, живущими в кишечнике. Всасываясь стенками кишечника, токсины проникают в кровь и вызывают нарушения здоровья.

Для доказательства того, что продукты кишечного гниения вызывают старческие изменения, Мечников вводит кроликам и свинкам паракрезол, индол и скатол. У животных через несколько месяцев развивается склероз аорты и гипертрофия фиброзной ткани. Предположение о роли кишечной флоры в развитии старости уже не есть гипотеза, как прежде, а научно установленный факт, считает Мечников. Он пишет, что систематические исследования, выполненные за последние годы в его лаборатории, поставили вне всякого сомнения вредное влияние индола, фенолов и масляной кислоты — продуктов кишечного гниения и брожения — на ткани организма.

Каким же образом можно изменить микрофлору кишечника и уничтожить гнилостные бактерии? Вначале были попытки дезинфекции кишечника различными антисептиками (нафтол, каломель, салол, нафталин и др.), взятыми в дозах безвредных для человека. Но эти попытки оказались безуспешными. Не помогли и слабительные. Мечников пытается использовать ферменты, выделяемые личинками моли: они губительны для гнилостных микробов. Но опыты положительного результата не дают. Он пытается применить ферменты кишечника животных, питающихся падалью (в трупах всегда много гнилостных микробов; если они безвредны для животного,

значит, в кишечнике должны быть убивающие их вещества), но опять без успеха.

Тогда Илья Ильич вспоминает об антагонизме бактерий. Еще ранее на основании экспериментальных исследований Мечников приходит к выводу, согласно которому бактерии в кишечнике не просто сосуществуют, а взаимодействуют друг с другом либо подавляя, либо наоборот стимулируя друг друга. Например, в некоторых случаях холерный вибрион находит благоприятную среду, размножается и отравляет ядами организм, а в других случаях он попадает в такую микробную среду, в которой не может размножиться и его токсины нейтрализуются.

Мечников использует различные питательные среды и показывает, что в присутствии одних микробов холерный вибрион может размножиться, а в присутствии других -- нет.

А что происходит в живом организме? Мечников решил это проверить на кроликах, которые рождаются на свет практически стерильными. Он ввел в организм новорожденных кроликов холерный вибрион, и они погибли. Затем Мечников ввел новорожденным младенцам вибрион в сопровождении бактерий, ослабляющих вибрион. Холера не развивалась, это было видно по симптомам и вскрытию. Но кролики все равно погибли от сопутствующих бактерий. Таким образом, возникла и была доказана идея «микробов против микробов», то есть фактически была заложена основа для открытия антибиотиков.

Гнилостные бактерии не живут в среде, содержащей молочную кислоту. Молоко никогда не гниет. Таким же эффектом обладают и другие продукты: квашеная капуста, соленые огурцы. Молоко скисает, потому что палочка молочнокислого брожения вырабатывает молочную кислоту, препятствуя размножению бактерий гниения. Но если просто принимать внутрь молочную кислоту, эффект будет слабый: она всосется в желудка и не дойдет до толстого кишечника. Поэтому нужно, чтобы молочная кислота вырабатывалась в самом кишечнике. А для этого следует употреблять молочнокислые бактерии.

Мечников изучает кефир, русскую простоквашу, кумыс, кислое молоко кавказцев и египтян. Во всех этих продуктах он обнаруживает кроме молочнокислой палочки бактерии спиртового брожения. Однако алкоголь вредно действует на организм. А нужно уменьшить поступление вредных бактерий. Мечников знал, что в Болгарии есть местности, где многие жители доживают до ста и более лет, питаясь в основном йогуртом. Именно на чистой культуре болгарской палочки для закваски остановился Илья Ильич. Лучше всего, считал Мечников, употреблять кислое молоко, приготовленное при помощи чистых культур молочнокислых бактерий, а также эти культуры в виде мягкой мази, которую можно смешивать с

вареньем. Среди молочнокислых бактерий лучше других действует болгарская палочка и стрептобациллы, считал Мечников.

Оказалось, что болгарская палочка нуждается в сахаре и поэтому плохо развивается в толстых кишках. Тогда из кишечника собаки был выделен *Gleobacter reptolyticus*, образующий сахар из крахмала и хорошо живущий в толстой кишке. Употребление кислого молока, содержащего оба вида бактерий, приводило к прекращению выработки ядовитых веществ в толстом кишечнике и оказывало благоприятное воздействие на организм.

Свою теорию Илья Ильич решил проверить на себе. Диета Мечникова была следующей. Полное прекращение употребления напитков, содержащих алкоголь. А также неупотребление сырых продуктов. Пить только кипяченую воду, кипяченое молоко и очень слабый чай. Употребление мяса – 100-150 г в день. Употреблял Илья Ильич мучное, вареные овощи и вареные плоды. Кроме того, дважды в день, на завтрак и ужин, он ел овощной суп. А в обед и во время завтрака выпивал по 300 г простокваши. Каждый день Мечников съедал много фиников, начиненных болгарскими бациллами или просто обваренных кипятком. В обед и на ужин съедал по чайной ложке живой культуры болгарской палочки с вареньем или без.

В настоящее время признается, что Мечников является основоположником учения о пробиотиках [39]. Однако о простокваше, как средстве продления жизни, забыли, по крайней мере в официальной науке. И только в 2011 году в журнале PLoS One, была напечатана статья японских ученых, которые показали, что *Bifidobacterium animalis* увеличивает продолжительность жизни мышей, влияя на образование полиаминов в кишечнике [40]. Употребление йогурта, содержащего LKM512 штамм, увеличивает уровень полиаминов в кишечнике и снижает маркеры острого воспаления у госпитализированных пожилых пациентов.

Штамм *B. animalis* LKM512 влияет на состав микрофлоры кишечника, который меняется с возрастом. При старении организма увеличивается содержание *Bacteroidetes* по сравнению с *Firmicutes* и снижается содержание бифидобактерий.

Хорошо известно, что при старении развивается состояние хронического слабого воспаления, о котором судят по определенному спектру цитокинов в крови. Считается, что хроническое воспаление ведет к развитию таких заболеваний старения как слабоумие, атеросклероз, сердечно-сосудистые заболевания, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, диабет II типа, остеопороз, ревматоидный артрит и даже рак.

Можно допустить, что существует связь между развитием слабого воспаления и изменением микрофлоры кишечника у пожилых людей. Действительно, длительное введение смеси аргинина с LKM512 штаммом *B. animalis* подавляет

хроническое стерильное воспаление, увеличивает продолжительность жизни и улучшает память в пожилом возрасте у мышей [41]. Добавление в диету мышей смеси аргинина и пробиотика LKM512 снижает синтез таких цитокинов воспаления как (IL)-8, IL-6, фактор некроза опухолей альфа, а также С-реактивного белка. Полиамины путресцин, спермидин и спермин нужны для роста клеток, дифференцировки, а также синтеза ДНК, РНК и белков. Они обладают противовоспалительной и антимутагенной активностью. Внутриклеточная концентрация спермидина снижается с возрастом, а ее увеличение повышает длительность жизни дрожжей, мух и иммунных клеток человека [42]. Применение LKM512 штамма *V. animalis* увеличивает содержание полиаминов и аутофагоцитоз клеток толстого кишечника мышей, а также нормализует паттерн экспрессии генов в клетках толстого кишечника.

Эти данные подтверждают предположение, согласно которому с помощью пробиотиков можно снизить хроническое воспаление и посредством этого замедлить развитие болезней старения.

Неспецифический иммунитет является основным механизмом слабого хронического стерильного воспаления. В свою очередь основой неспецифического иммунитета является фагоцитоз как патогенов, так и апоптотических клеток организма. Фагоцитоз патогенов вызывает выброс цитокинов воспаления. Фагоцитоз же апоптотических клеток или клеточных обломков наоборот вызывает иммуносупрессию и высвобождение противовоспалительных цитокинов.

Каким же образом развивается хроническое стерильное воспаление, ведущее к старению тканей, с точки зрения современной науки?

Согласно первому сценарию, клетки погибают вследствие апоптоза или некроза и поглощаются фагоцитами с помощью RAGE рецептора, что вызывает слабую воспалительную реакцию. Фосфатидилсерин является сигналом для поглощения апоптотических клеток макрофагами. При этом воспаление обычно не развивается. В то же время, если фосфатидилсерин узнается RAGE рецептором, активируются гены воспаления и развивается стерильное воспаление [43]. При таком развитии событий, макрофаги являются только мусорщиками. Они активно не распознают ослабевшие или переродившиеся клетки и не уничтожают их.

Согласно второму сценарию причиной развития слабого воспаления является не столько апоптоз или некроз клеток, сколько ухудшение функций фагоцитов, которое может способствовать развитию воспаления с помощью двух механизмов. Во-первых, недостаточное поглощение апоптотических клеток может приводить к развитию воспаления и аутоиммунного процесса [44]. Во-

вторых, в стареющих фагоцитах может снижаться активация иммуносупрессивного ответа.

Оба сценария не рассматривают возможность распознавания фагоцитами живых, но ослабленных и перерожденных клеток и их уничтожения. Действительно, еще недавно общее мнение сводилось к тому, что клетки поглощаются фагоцитами только в том случае, если они уже коммитированы к гибели путем апоптоза или некроза. Возможность вклада фагоцитоза живых клеток в развитие патологий не рассматривалась.

В то же время, согласно представлениям Мечникова, в старости фагоциты сохраняют свою способность поглощать и уничтожать ослабевшие от интоксикации, но живые клетки.

Располагает ли современная наука экспериментальными данными, подтверждающими правоту Мечникова? Развивается ли слабое воспаление, предшествующее появлению множества болезней старения, вследствие самостоятельной гибели клеток путем апоптоза и некроза или в результате активного узнавания фагоцитами живых клеток и их уничтожения?

Ранее полагали, что экспрессия фосфатидилсерина, являющегося сигналом «съешь меня», происходит только на мертвых или коммитированных к гибели клетках. Однако оказалось, что многие живые клетки могут экспрессировать фосфатидилсерин на своей поверхности, или терять экспрессию CD47 рецептора - сигнала «не ешь меня», что вызывает фагоцитоз таких клеток. Фагоцитоз живых клеток назвали фагоптозом [45]. Ингибирование фагоптоза предотвращает гибель клеток. Фагоптозу подвергаются состарившиеся эритроциты, активированные нейтрофилы, наблюдается он в течение развития *Caenorhabditis elegans*. На основании данных, полученных при изучении *C. elegans*, ученые предположили, что фагоциты выполняют функцию надзора, который узнает и удаляет измененные под воздействием стресса или интоксикации клетки собственных тканей [46].

При воспалении нейронов на мембране клеток увеличивается содержание фосфатидилсерина, который узнают специфические рецепторы макрофагов микроглии. Такое распознавание приводит к фагоптозу стрессированных, но живых нейронов [47]. Более того, макрофаги мозга фагоцитируют функциональные живые нейроны после временной ишемии, способствуя тем самым развитию атрофии мозга. Гибель нейронов и функциональные нарушения после церебральной ишемии можно предотвратить, специфически блокируя фагоптоз, активируемый узнающими фосфатидилсерин рецепторами макрофагов [48].

Клетки микроглии обычно находятся в спокойном состоянии. Однако с возрастом увеличивается фагоцитарная активность микроглии

в мозге здоровых, но стареющих крыс, мартышек и человека. Клетки микроглии активируются при таких нейродегенеративных заболеваниях, развивающихся у пожилых людей, как болезнь Альцгеймера, Паркинсона и Хантингтона [49]. Живые нейроны, содержащие агрегированный прионоподобный белок тау, экстернализируют фосфатидилсерин, активируют микроглию и фагоцитируются [50]. Предотвращение ключевых шагов на этом пути спасает живые нейроны

Эти исследования позволяют возродить гипотезу Мечникова, предложенную им более ста лет назад. Фагоцитоз живых, но измененных в результате жизнедеятельности клеток, действительно может вызывать слабое вялотекущее воспаление и атрофию тканей, что в свою очередь приведет к развитию болезней старения.

Так как сущность старения заключается в поглощении ослабленных благородных элементов сохранившими способность фагоцитировать макрофагами, то средством борьбы против патологического старения должно быть усиление благородных элементов и, как полагал Мечников, ослабление макрофагов.

Одним из сотрудников лаборатории Мечникова Бордэ было показано, что при введении в брюшную полость морской свинки крови кролика в организме животного вырабатывается антитоксин, и кровь свинки убивает кролика. Антитоксин растворяет эритроциты, так что кровь кролика становится прозрачной. Но к такому результату приводят большие дозы антитоксина. Оказалось, что малые дозы крови свинки стимулируют в организме кролика образование клеток крови в несколько раз. Это привело Илья Ильича к мысли о том, что свинке можно вводить не только кровь другого животного, но и клетки печени, мозга и других тканей. В ответ на введение клеток организм должен вырабатывать вещества, малые дозы которых будут стимулировать усиленное производство соответствующих клеток. Возникла мысль о создании самых различных стимулирующих сывороток. Что касается ослабления фагоцитов, то возможно приготовление сывороток против самых разнообразных элементов, в том числе и макрофагов, считал Мечников.

К сожалению, из-за технических сложностей Мечникову не удалось продолжить исследования. Самой главной причиной неудач было отсутствие метода, который позволил бы точно установить титр или концентрацию «цитотоксинов» или антител в современной терминологии, что не давало возможности правильно определить дозировку препарата.

Нобелевская премия и последние годы жизни ученого

В 1908 году одинокий богач Ифла-Озирис перед смертью завещал Пастеровскому институту

все свое состояние – двадцать восемь миллионов франков. Стало возможным улучшить лабораторное оборудование, и впервые Илья Ильич стал получать оплату за свой труд. Многие годы Мечников работал в институте без всякого вознаграждения. Семья Мечникова жила только на средства, полученные Ольгой Николаевной в наследство.

В 1908 году пришла неожиданная весть из Стокгольма. Илье Ильичу Мечникову вместе с Эрлихом была присуждена Нобелевская премия за исследования иммунитета. Поездка в Стокгольм была триумфальной.

В Стокгольме Мечников получает письма из России с приглашением приехать. Мечников принимает приглашение и выезжает в Россию. В Петербурге его встретили очень тепло. На одном из торжественных собраний собралось две с половиной тысячи человек. Илью Ильича приветствовал председатель торжественного заседания Иван Петрович Павлов.

Из Петербурга Мечников выехал в Москву. 26 мая 1909 года в Большой аудитории Политехнического музея тридцать четыре научных общества Москвы чествовали Мечникова. Аудитория была переполнена.

После Москвы, Илья Ильич вместе с Ольгой Николаевной отправился в Ясную Поляну, к Льву Николаевичу Толстому. Еще в 1891 году в журнале «Вестник Европы» появилась статья Ильи Ильича под названием «Закон жизни», в которой философские взгляды Льва Николаевича Толстого были подвергнуты резкой критике. Мечников с его верой в науку, способную перестраивать окружающий мир и природу человека, не мог примириться с философскими взглядами Толстого. Во время встречи в идейной области сближения между двумя великими людьми не произошло.

Закончились торжества. Илья Ильич вернулся в институт, и вновь потекли дни и месяцы напряженной исследовательской работы. В этот период Мечников занимается в основном изучением кишечной флоры и вопросом о влиянии на организм различных пищевых режимов.

В мае 1911 Мечников вместе с Ольга Николаевной выехал в Россию, во главе экспедиции института Пастера. Экспедиция высадилась на северном берегу Каспия, в казахских степях.

Илья Ильич знал, что люди, живущие в астраханских степях, почти не знают чахотки, но легко заражаются ею при соприкосновении с городским населением. Мечников предполагал, что в природе существует естественная вакцинация к туберкулезу. По-видимому, существуют ослабленные штаммы туберкулезных бактерий, которыми человек заражается в детстве, и это предохраняет его в дальнейшем. Жители степей не подвергаются естественной вакцинации, а потому легко заболевают, попав в зараженную среду. В

результате исследований удалось найти подтверждение гипотезы Мечникова.

Помимо проверки этого предположения, экспедиции предстояло изучение чумы на месте постоянных ее вспышек. Было установлено, что трупы, насекомые, земляные черви, окрестная почва спустя некоторое время после эпидемии микробов не содержат.

По возвращении в институт Пастера Илья Ильич решил точно выяснить состояние своего сердца, и обратился к доктору Манухину. Доктор обнаружил расширение сердца.

Летом 1913 года Мечниковы поселились в Сен-Леже. Осенью Илья Ильич вернулся в Париж окрепший, готовый продолжать свою деятельность. Но 19 октября у него начался сильнейший сердечный приступ.

Отпуск в 1914 году Илья Ильич снова проводил в Сен-Леже. 28 июля Австрия объявила войну Сербии. Мечников не хотел этому верить. Эта весть тяжело ударила по здоровью Ильи Ильича. По признанию Ольги Николаевны он сразу состарился. Илья Ильич возвращается в институт, деятельность которого почти совершенно прекратилась. Дальше продолжать экспериментальную работу стало невозможным. Тогда Мечников углубился в литературную работу. Он пишет книгу об основателях современной медицины. Несмотря на тяжелые условия военной обстановки, книга «Основатели современной медицины» разошлась в нескольких изданиях.

16 мая 1915 года Илье Ильичу Мечникову исполнилось семьдесят лет. Институт отпраздновал юбилей Мечникова. Сотрудники горячо приветствовали своего учителя.

После летнего отдыха Илья Ильич чувствовал себя достаточно бодрым, чтобы вести обычную работу в лаборатории. Так продолжалось до 9 декабря, когда Мечников простудился. В ночь с 12 на 13 декабря у него произошел сильнейший приступ сердечной астмы. Больного перевезли в Париж. При больнице Пастеровского института Мечникову предоставили небольшую квартиру.

Несмотря на болезнь Илья Ильич продолжал вести записи в журнале. Мечников считал своим долгом делать наблюдения над своим здоровьем: пока он жив, опыт должен продолжаться.

26 июня Мечникова перенесли в бывшую квартиру Пастера. 9 июля больному стало холодно, температура упала до 35,2. Впервые он не попросил сделать записи в журнале. В два часа дня 15 июля страшное удушье возобновилось. Это был последний день жизни великого ученого.

18 июля 1916 года состоялись гражданские похороны Мечникова, согласно воле покойного, без речей и без почестей. Тело его было сожжено; урна с прахом поставлена в библиотеке института Пастера.

Илья Ильич Мечников: life and work

Minukhin V. V., Kolotova T. Yu., Skliar N. I., Voronkina I.A., Davidenko M.B., Kazmirchuk V.V.
On May 15, 2020, we celebrated the 175th anniversary of the Ilya Metchnikoff, the author of the hypothesis about parenchymella, the father of cellular immunology and inflammation theory, founder of gerontology, aging and longevity science. The article discusses the main milestones in the life and scientific work of Ilya Metchnikoff. Ilya Metchnikoff working originally in Russia, later in Italy, and then at the Pasteur Institute in Paris. His initial observations on phagocytic cells were made in the marine biology laboratories in Messina on starfish. Ilya Ilyich, as a result of observations of intracellular digestion in sponges, coelenterates and some flatworms, stretches a thread between phagocytosis and evolution (phagocytella), inflammation, cellular immunity, regeneration and the aging process. This thread is the quintessence of his work. Metchnikoff devoted many years to studying the comparative development of the embryonic layers of lower animals. Ilya Ilyich demonstrated that cnidarians gastrulate by introgression of cells which move from the blastula wall into the interior blastocoel and formed parenchymella or phagocytella. According to Metchnikoff, the hypothetical ancestor of multicellular organisms was similar to phagocytella. Metchnikoff is rightly famous for his theories of phagocytosis and inflammation. He proposed that macrophages evolved first to regulate development, and that these function are the stage for their evolution into the cells of innate immunity. It is very importantly to aware that cells and microorganisms according to Metchnikoff were taken up by an active process, involving living, and not only dead organisms. The humoral theory claimed that the phagocytes caused the spread of disease in the body and thus would harm the host, rather than defend it, against bacterial invasion. Metchnikoff devoted much of his scientific work to the revealing of the role of phagocytosis in inflammation. He observed diapedesis through vessel walls and aggregation of leukocytes at sites of inflammation. Phagocytosis not only destructs of infectious microbes but uptake of host cells, e.g. erythrocytes, from diverse species as well. More broadly phagocytes are the cells which preserving the integrity and defining the identity of the organism. Metchnikoff believed that the disabilities of old age are the work of phagocytes transformed from defenders against infection into destroyers of tissues by autotoxins derived from putrefactive bacteria residing in the colon. Such degenerative changes, he believed were nearly always premature and potentially prevented by procedures directed against the putrefactive bacteria. Until recently it was generally assumed that phagocytic removal of neurons occurs only after neuronal death. But now it has been convincingly proved that stressed but viable neurons reversibly exposed the "eat-me" signal leading to their phagocytosis by microglia; this neuronal loss was prevented in the absence of microglia. As a result these data breathe life into the Metchnikoff's

ageing theory. Metchnikoff's hypothesis from the very beginning met with fierce criticisms. It required 25 years of intense effort to achieve recognition of the phagocytosis theory. This struggle culminated in 1908 with the awarding of the Nobel Prize

Keywords: evolution, natural selection, parallel evolution, complexity, parenchymella, phagocytella, gastrula, phagocytes, inflammation, innate immunity, macrophage, probiotics, ageing theory

References

1. Ivan Nikulsea. Chronicle of the Moldavian chronicler. Iasi, 1845.
2. Archival materials of the Kharkov province. Case number 10. sheet 332.
3. Jablonka E., Lamb M. J. Epigenetic Inheritance and Evolution: The Lamarckian Dimension. Oxford: Oxford University Press, 1995. 360 p. ISBN 0-19-854063-9, ISBN 978-0-19-854063-2, ISBN 978-0-19-854063-2.
4. Jablonka E., Lamb M. J. Evolution in four dimensions: Genetic, epigenetic, behavioral, and symbolic variation in the history of life. Cambridge, MA: MIT Press, 2005. 576 p. ISBN 0-262-10107-6.
5. Koonin E. V. Does the central dogma still stand? *Biol. Direct.* 2012. Vol. 7. P.27.
6. Starvation-induced transgenerational inheritance of small RNAs in *C. elegans* / O. Rechavi, L. Houry-Ze'evi, S. Anava, W. S. Goh, S. Y. Kerk, G. J. Hannon, O. Hobert. *Cell.* 2014. Vol. 158. P. 277–287.
7. Smythies J., Edelstein L., Ramachandran V. Molecular mechanisms for the inheritance of acquired characteristics-exosomes, microRNA shuttling, fear and stress: Lamarck resurrected? *Front. Genet.* 2014. Vol. 5. P. 133.
8. Shapiro J. A. Physiology of the read-write genome. *J. Physiol.* 2014. Vol. 592. № 11. P. 2319–2360.
9. Stern D. L. The genetic causes of convergent evolution. *Nature Reviews Genetics.* 2013. Vol. 14. P. 751–764.
10. Stick insect genomes reveal natural selection's role in parallel speciation / V. Soria-Carrasco, Z. Gompert, A. A. Comeault, T. E. Farkas, T. L. Parchman, J. S. Johnston, C. A. Buerkle, J. L. Feder, J. Bast, T. Schwander, S. P. Egan, B. J. Crespi, P. Nosil. *Science.* 2014. Vol. 344. P. 738–742.
11. Miller D., Roesti S. E., Schluter D. A. A Single Interacting Species Leads to Widespread Parallel Evolution of the Stickleback Genome. *Curr Biol.* 2019. Vol. 4, N 29. P. 530–537. e6.
12. Wang X., Wood T. K. S5 inserts upstream of the master motility operon *flhDC* in a quasi-Lamarckian way. *ISME J.* 2011. Vol. 9. P.1517–1525.
13. Saier M. H. Jr., Zhang Z. Transposon-mediated directed mutation controlled by DNA binding proteins in *Escherichia coli*. *Front. Microbiol.* 2014. Vol. 5. P.390.
14. Metchnikoff E. E. Essay on the Origin of Species. *URSS*, 2010. P. 250.
15. Baer. V. Ueber Entwicklungsgeschichte der Thiere. *Scholion.* 1828. № V. P. 199–232.
16. Arendt D. Comparative aspects of gastrulation. Gastrulation. From cells to embryos. *Cold Spring Harbor Press.* 2004. P. 679–693.
17. Nielsen C. Animal evolution. Interrelationships of the living phyla. *Oxford University Press.* 2001. P. 563.
18. Price A. L., Patel N. H. The evolution of gastrulation: Cellular and molecular aspects. In Gastrulation. From cells to embryos. *Cold Spring Harbor Press.* 2004. P. 695–701.
19. Leys S. P., Degnan B. M. Embryogenesis and metamorphosis in a haplosclerid demosponge: Gastrulation and transdifferentiation of larval ciliated cells to choanocytes. *Invertebr. Biol.* 2002. Vol. 121. P.171–189.
20. Leys S. P., Eerkes-Medrano D. Gastrulation in Calcareous Sponges: In Search of Haeckel's Gastraea. *Integr. Comp. Biol.* 2005. Vol. 45. P.342–351.
21. Binnie F. G., Metchnikoff E. Immunity in infective diseases. *London: Cambridge University Press*, 1905.
22. Italiani P., Boraschi D. From monocytes to M1/M2 macrophages: phenotypical vs. functional differentiation. *Front. Immunol.* 2014. Vol. 5. P. 514.
23. Chen G., Zhuchenko O., Kuspa A. Immune-like Phagocyte Activity in the Social Amoeba. *Science.* 2007. Vol. 317. P.678–681.
24. Non-self recognition by monocytes initiates allograft rejection / M. H. Oberbarnscheidt, Q. Zeng, Q. Li, H. Dai, A. L. Williams, W. D. Shlomchik, D. M. Rothstein, F. G. Lakkis. *J. Clin. Invest.* 2014. V.124. P.3579–3589.
25. Lakkis F. G., Li Innate X. C. Allorecognition by Monocytic Cells and Its Role in Graft Rejection. *Am J Transplant.* 2018. Vol. 18 (2). P. 289–292.
26. Epigenetic programming of monocyte-to-macrophage differentiation and trained innate immunity / Saeed S., Quintin J., Kerstens H. H., Rao N. A., Aghajani-fah A., Matarese F. [et al.]. *Science.* 2014. Vol. 345 (6204). P. 125–1086.
27. Donor SIRPa polymorphism modulates the innate immune response to allogeneic grafts / Dai H., Friday A. J., Abou-Daya K. I., Williams A. L, Mortin-Toth S., Nicotra M. L [et al.]. *Science Immunology.* 2017. Vol. 2(12). eaam6202.
28. Loubopoulos A., Erturk A., Hellal F. Microglia in action: how aging and injury can change the brain's guardians. *Front. Cell. Neurosci.* 2015. Vol. 9. P. 54.
29. Metchnikoff's policemen: macrophages in development, homeostasis and regeneration / 3rd J. A. Stefater, S. Ren, R. A. Lang, J. S. Duffield. *Trends. Mol. Med.* 2011. Vol. 17. P. 743–752.
30. Microglia promote the death of developing Purkinje cells / J. L. Marin-Teva, I. Dusart, C. Colin, A. Gervais,

- N. van Rooijen, M. Mallat. *Neuron*. 2004. Vol. 41. P. 535–547.
31. Cunningham C. L. V., Martinez-Cerdeno S. C. , Noctor Microglia regulate the number of neural precursor cells in the developing cerebral cortex / C. L. Cunningham. *J. Neurosci*. 2013. Vol. 33. P. 4216–4233.
32. Microglia sculpt postnatal neural circuits in an activity and complement-dependent manner / D. P. Schafer, E. K. Lehrman, A. G. Kautzman, R. Koyama, A. R. Mardinly, R. Yamasaki, R. M. Ransohoff, M. E. Greenberg, B. A. Barres, B. Stevens. *Neuron*. 2012. Vol. 74. P. 691–705.
33. Bahrini I., Hanayama I. Neuronal exosomes facilitate synaptic pruning by up-regulating complement factors in microglia. *Sci. Rep*. 2015. Vol. 5. P.7989.
34. Mechanisms driving macrophage diversity and specialization in distinct tumor microenvironments and parallelisms with other tissues / E. Van Overmeire, D. Laoui, J. Keirsse, J. A. Van Ginderachter, A. Sarukhan. *Front. Immunol*. 2014. Vol. 5. P.127.
35. Muraille, E. Redefining the Immune System as a Social Interface for Cooperative Processes. *PLoS Pathog*. 2013. Vol. 9. P.e1003203.
36. Bosch, T. C. Understanding complex host-microbe interactions in Hydra. *Gut Microbes*. 2012. Vol. 3. P. 345–351.
37. Nyholm S. V., Graf J. Knowing your friends: invertebrate innate immunity fosters beneficial bacterial symbioses. *Nat. Rev. Microbiol*. 2012. Vol. 10. P. 815–827.
38. Metchnikoff E. The Nature of Man. Studies in Optimistic Philosophy, Mitchell, P. C. / transl., G. P. Putnam's Sons. New York, London, 1903. 58 p.
39. Podolsky S. Cultural divergence: Elie Metchnikoffs' Bacillus bulgaricus therapy and his underlying concept of health. *Bull. Histo. Med*. 1998. Vol. 72. P.1–27.
40. Longevity in mice is promoted by probiotic-induced suppression of colonic senescence dependent on upregulation of gut bacterial polyamine production / M. Matsumoto, S. Kurihara, R. Kibe H. Ashida, Y. Benno. *PLoS One*. 2011. Vol. 6. P.e23652.
41. Matsumoto M. H., Ohishi Y. Benno Impact of LKM512 yogurt on improvement of intestinal environment of the elderly. *FEMS Immunol. Med. Microbiol*. 2011. Vol. 31. P.181–186.
42. Upregulation of colonic luminal polyamines produced by intestinal microbiota delays senescence in mice / R. Kibe, S. Kurihara, Y. Sakai, H. Suzuki, T. Ooga, E. Sawaki, K. Muramatsu, A. Nakamura, A. Yamashita, Y. Kitada, M. Takeyama, Y. Benno, M. Matsumoto. *Sci. Rep*. 2014. Vol.4. P. 4548.
43. Eisenberg ,T. Induction of autophagy by spermidine promotes longevity / T. Eisenberg, H. Knauer, A. Schauer, S. Buttner, C. Ruckenstein. *Nat. Cell. Biol*. 2009. Vol. 11. P.1305–1314.
44. Sims, G. P. HMGB1 and RAGE in inflammation and cancer [Text] / G. P. Sims D. C. Rowe, S. T. Rietdijk, R. Herbst, A. J. Coyle. *Annu. Rev. Immunol*. 2010. Vol. 28. P. 367–388.
45. Brown G. C., Neher J. J. Eaten alive! Cell death by primary phagocytosis: 'Phagoptosis'. *Trends Biochem Sci*. 2012. Vol. 37. P.325–332.
46. Neukomm L. J. Loss of the RhoGAP SRGP-1 promotes the clearance of dead and injured cells in *Caenorhabditis elegans*. *Nat. Cell. Biol*. 2011. Vol. 13. P.79–86
47. Fricker M. MFG-E8 mediates primary phagocytosis of viable neurons during neuroinflammation. *J. Neurosci*. 2012. Vol. 32. P.2657–2666.
48. Phagocytosis executes delayed neuronal death after focal brain ischemia / J. J. Neher, J. V. Emmerich, M. Fricker, P. K. Mander, C. Théry, G. C. Brown. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*. 2013. Vol. 110. P.4098–4107.
49. Luo X. G., Ding J. Q., Chen S. D. Microglia in the aging brain: relevance to neurodegeneration. *Mol. Neurodegener*. 2010. Vol. 5. P.12.
50. Living Neurons with Tau Filaments Aberrantly Expose Phosphatidylserine and Are Phagocytosed by Microglia / Brelstaff J., Tolkovsky A. M., Ghetti B., Goedert M., Spillantini M. G. *Cell Rep*. 2018. Vol. 24 (8). P. 1939–1948. e4.

Received: 08.06.2020

Published: 21.09.2020