

ИЛЬЯ МЕЧНИКОВ: СОЗДАТЕЛЬ ТЕОРИИ ФАГОЦИТОЗА И ПИОНЕР ЭКСПЕРИМЕНТОВ *IN VIVO*

В. КОРЖ^{1,2}, П. БРЕЖЕСТОВСКИЙ^{3,4}

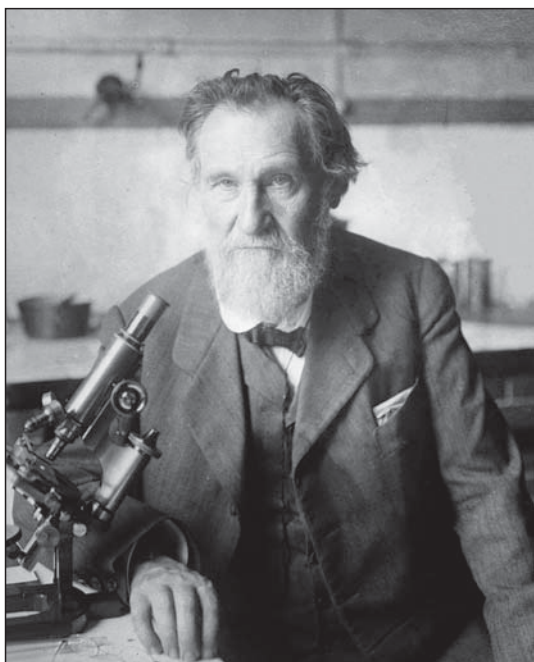
¹ Институт Молекулярной и Клеточной Биологии, Сингапур

² Департамент Биологических наук, Национальный Университет Сингапура, Сингапур

³ Институт Динамики Мозга, Университет Экс-Марселя, Марсель, Франция

⁴ Национальный Институт Медицинских Исследований, INSERM UMR 1006, Франция

E-mail: vlad@imcb.a-star.edu.sg



«Иммунитет к инфекционным болезням определяется физиологией клетки, а именно феноменом резорбции опасных агентов посредством переваривания внутри клетки. Исходя из этого положения, исследование иммунитета относится к области пищеварения».

И. Мечников

В 2015 г. исполнилось 170 лет со дня рождения выдающегося ученого, подлинного романтика науки, лауреата Нобелевской премии 1908 года за работы в области иммунологии – Ильи Ильича Мечникова

© В. КОРЖ, П. БРЕЖЕСТОВСКИЙ, 2016

(16.5.1845–16.7.1916). Судьба Мечникова уникальна прежде всего тем, что он стоял у истоков или был основателем нескольких научных направлений, которые к настоящему времени разрослись в огромные научные миры: эволюционная эмбриология, сравнительная патология, иммунология, микробиология, геронтология... Эволюционно-филогенетический анализ раннего развития послужил ему основой для создания всемирно известной теории фагоцитоза. Позже его именем назовут деревню в Харьковской области, где он родился, Одесский университет, медуниверситет в Санкт-Петербурге, институты, научные общества, больницы, поселки и улицы в городах Украины и России, и даже турнир молодых биологов в Харькове. Об И. Мечникове напишут множество статей и несколько книг, доступных в интернете [1].

Страстное желание заниматься научными исследованиями возникло у Ильи Мечникова еще в раннем школьном возрасте. Его жена, Ольга Николаевна, писала, что будучи учеником 3-го класса Харьковской гимназии, двенадцатилетний мальчик прочитал книгу Бокля «История цивилизации в Англии», из которой вынес для себя доказательство того, что прогресс человечества главным образом зависит от развития точных наук. Это было одним из ключевых факторов, определивших его будущую, посвященную науке жизнь [2]. В семнадцатилетнем возрасте, слушая лекции в Харьковском университете, Мечников делает первые самостоятельные наблюдения над простейшими (ресничные инфузории) и посылает свои первые статьи в российский и немецкий журналы [3].

Период работы Ильи Ильича в Одессе, состоявший из трех частей, следует рассмотреть более детально, поскольку его связь с университетом в этом городе как нельзя лучше иллюстрирует поведение молодого, но уже состоявшегося ученого. Именно в этот период И. Мечников сделал открытие, за ко-

торое ему была присуждена Нобелевская премия. Итак, весной 1867 г. после трехлетней стажировки за границей Мечников вернулся в Петербург, чтобы защитить магистерскую диссертацию по исследованию зародышевых пластов у головоногих. За эти исследования он вместе с Александром Ковалевским получил премию Карла фон Бэра, а степень магистра ему была присуждена без экзамена [2]. Став магистром, Мечников подал заявление на должность доцента в только что основанном (1865 г.) Одесском университете. Одесса привлекла его возможностью работать с морской фауной. Здесь осенью 1867 г. 22-летний И. Мечников начал читать курс лекций студентам, которые были старше его самого. В конце этого года в Петербурге должен был состояться конгресс русских натуралистов, на который из Одессы предполагалось направить одного делегата. По этому поводу у него возник первый конфликт с его далеким от реальной науки профессором, который так же, как и Мечников, пожелал участвовать в этом съезде натуралистов. В результате на встречу делегировали обоих. После успешного выступления на конгрессе Илья Ильич был приглашен на должность профессора зоологии в Петербург. Приняв это предложение, Мечников смог погасить неизбежный в дальнейшем конфликт в Одессе. Перед тем как покинуть университет в Одессе, он провел лето 1868 г. в экспедиции по изучению морской фауны в Италии, где в Мессине вместе с А.О. Ковалевским исследовал развитие губок и иглокожих.

В Петербурге Мечников подружился с Иваном Сеченовым, профессором на кафедре физиологии. Именно Сеченов в своей автобиографии оставил эту короткую, но точную характеристику молодого Мечникова: «Илья .. был душой нашей компании. Из всех молодых людей, которых мне довелось повстречать, молодой Мечников был наиболее привлекателен в силу присущего ему живого интеллекта, неисчерпаемого юмора и широкого кругозора. Насколько в науке он был серьезным и продуктивным, а он уже успел многое свершить в зоологии и заработал себе имя в этой области, настолько же он был полон жизни и различных интересов в компании друзей».

Однако, когда осенью 1868 года Мечников начал работать в Петербургском университете, он обнаружил, что, во-первых, у него нет ни лаборатории, ни сотрудников, ни места для практических занятий студентов, а во-вторых, он должен читать лекции студентам горного дела, которых зоология не интересовала. Эти проблемы он надеялся разрешить, получив по протекции своего друга Сеченова вакантную должность профессора зоологии при медицинском факультете. Однако этим надеждам не было суждено осуществиться. В связи с болезнью жены, которой врачи рекомендовали жить на юге, осенью 1870 г. Мечников вернулся в Одессу, на сей раз в

качестве профессора. Тем не менее второй одесский период жизни (1870–1882 гг.) начался тоже не без проблем. Интриги и конфликты в Одесском университете не утихали, и эти обстоятельства никак не способствовали прогрессу исследований ученого. Некое облегчение наступило после того, как в 1872 г. по рекомендации И. Мечникова в Одесском университете в должности профессора физиологии появился его друг И. Сеченов. Однако вскоре жена Мечникова умерла (20 апреля 1873 г.), а сам он впал в жестокую депрессию. В этот период только занятия наукой вернули Мечникова в более-менее нормальное состояние. Ввиду ухудшения зрения работать с микроскопом И. Мечников не мог, а потому временно переключился на антропологию. В этой связи он совершил несколько экспедиций в Калмыкию, Астрахань, Ставропольский край и т.д.

После второй женитьбы в 1875 г. личная жизнь Ильи Ильича стабилизировалась, но проблемы с университетской администрацией не исчезли. За свой оригинальный подход к чтению лекций и борьбу против инерции и сил реакции он заслужил репутацию радикала. С самого начала своей научной карьеры в Одессе он вел активную кампанию в пользу преподавания естествознания. В частности, он настаивал на том, что профессора, работающие в этой области, должны быть активными исследователями, а для этого им необходим специальный отпуск, возможность ездить в экспедиции и т.д. Однако такая его инициатива не имела последствий. И. Мечников не поддерживал политизацию, которую претерпевало студенческое общество в тот исторический период. Наоборот, он старался доказать студентам, что социальные проблемы можно решить только путем познания и серьезной подготовки к практической деятельности. Не случайно Мечников, считавший себя «прогрессивным эволюционистом», полагал, что только постоянная эволюция общества может принести стабильный результат на пути реального прогресса. После убийства в 1881 г. царя Александра II наступил разгул реакции, и И. Мечников, напрасно пытавшийся бороться за остатки университетских свобод, заслужил репутацию «enfant terrible» за критические выступления в университетском совете. Вскоре он был поставлен перед выбором подчиниться ограничению университетской автономии или подать в отставку. Ввиду того, что компромисс противоречил его убеждениям, Мечников выбрал последнее. Так в 1882 г. закончился второй «одесский» период его жизни. Именно в это время И. Мечников созрел как независимый ученый и педагог.

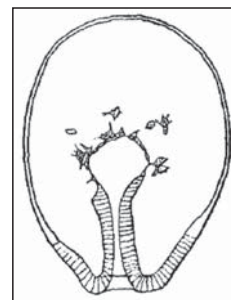
С момента отставки семья Мечниковых стала жить за счет доходов от имущества, а сам он мог сконцентрироваться на научных исследованиях. Открытие, за которое он был удостоен Нобелевской премии, произошло в 1882 г. во время поездки в

Мессину, что на северо-востоке Сицилии. Хотя эта история многократно описана, ввиду важности приведем ее в кратком изложении. И. Мечников изучал, сохранилось ли внутриклеточное пищеварение у эволюционно древних животных, и проводил опыты на губках и прозрачных личинках морских звезд. Изучая развитие амeboидные и подвижные клетки мезодермы принимают участие в пищеварении наравне с клетками эндодермы. Он сопоставил это наблюдение с другим, сделанным в 1865 г., когда исследуя развитие планарии *Geodesmus bilineatus* он заметил, что в отсутствие пищеварительной трубки процесс пищеварения обеспечивается клетками паренхимы, наполняющими полость тела этих животных. В этой связи он не только задал себе вопрос о том, является ли этот феномен проявлением примитивной формы пищеварения, но и показал, что у большинства примитивных многоклеточных животных эндодерма формируется не путем инвагинации, а за счет миграции группы жгутиковых клеток в полость тела. Параллельно Мечников изучал развитие личинок морских звезд, которые имеют форму мешка, состоящего из эктодермы — наружного слоя и энтодермы — внутреннего. Пространство между двумя слоями заполнено цитоплазмой, населенной амeboидными клетками мезодермы, или «блуждающими» клетками. Вводя в цитоплазму прозрачных личинок красный краситель, кармин, И. Мечников исследовал, способны ли блуждающие клетки, по его предположению осуществляющие процесс пищеварения, поедать это чужеродное вещество. Эксперимент подтвердил это: блуждающие клетки действительно быстро окрашивались, поедая кармин. Если эти клетки поглощают цветной порошок, может быть они способны таким образом реагировать на любое вторжение чужеродных тел в организм, будь то заноза или болезнетворные бактерии?

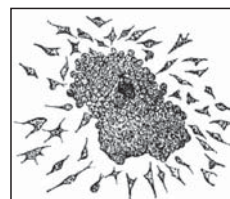
Чтобы проверить это предположение, он уколол личинку морской звезды острым шипом розы и через несколько часов обнаружил скопление блуждающих клеток, окруживших шип. Похоже, что в процессе защиты организма от чужеродного тела эти клетки пытались разрушить шип. И. Мечников подумал: «Возможно, некоторые подвижные клетки крови млекопитающих тоже выполняют эту функцию?» Будучи зоологом, он знал, что «блуждающие» клетки морской звезды и лейкоциты человека являются гомологичными производными мезодермы. В то время в науке доминировала теория, согласно которой функция лейкоцитов крови человека состоит в том, что они разносят чужеродный материал по всему организму, т.е. распространяют инфекцию. В отличие от этого общепринятого мнения ученый предположил, что лейкоциты подобно блуждающим клеткам беспозвоночных выполняют защитную, или

санитарную, функцию. Следовательно, воспаление — это не разрушительное, а защитное явление, и лейкоциты являются не распространителями инфекции, а защищают от нее. И. Мечников также предложил новое, более точное название для белых кровяных телец — «фагоциты», т.е. пожиратели клеток. Так зародилась фагоцитарная теория иммунитета.

Впервые эти наблюдения и теорию фагоцитоза Илья Ильич представил в 1883 г. на VII съезде естествоиспытателей и врачей в Одессе, где в своем докладе «Целебные силы организма» он сказал: «Ученые давно обратили внимание на тот факт, что



Образование фагоцитов у личинки морской звезды *Astropecten pentacantus* (*Bipinnaria asterigera*). (Из книги «Лекции по сравнительной патологии воспаления», фиг. 29, с. 42)



Скопление фагоцитов вокруг занозы личинки *Bipinnaria asterigera* (Из книги «Лекции по сравнительной патологии воспаления», фиг. 32, с. 44)

люди, несмотря на то что ежеминутно проглатывают и вдыхают миллионы болезнетворных бактерий, не всегда заболевают, заражаются. Видимо, и в теле человека имеются клетки, похожие на амeб, которые способны поедать и тем обезвреживать наших врагов. Эти клетки живут в крови человека и известны под именем белых кровяных телец».

В дальнейшем эти наблюдения были подтверждены при исследовании развития воспаления у прозрачных ракообразных (дафний). Результаты экспериментов на морских звездах и дафниях легли в основу теории фагоцитоза. Исходно как эти работы, так и идеи, развитые на их основе, вызвали резкую критику медиков и многих микробиологов. В какой-то момент у автора теории даже возникли сомнения в том, что ему удастся отстоять свои взгляды. Через 26 лет в Нобелевской лекции И. Мечников кратко упомянул об этом: «Память о том, как я наблюдал в *Bipinnaria* (личинках морской звезды) острие шипа розы, окруженного подвижными клетками, а равно и кровяные тельца дафнии, пожирающие опасные споры инфекционного грибка, поддерживала во мне надежду на победу в этой борьбе. Эти прижизненные наблюдения не могли быть ошибкой» [4].

Спустя некоторое время теория фагоцитоза была наконец-то признана микробиологами. Однако постоянная и упорная оппозиция со стороны медиков сохранялась. Мечников полагал, что поскольку медицина занимается изучением патологических процессов у высших животных, ее представители не принимали во внимание эволюцию этих процессов и тот факт, что начало им было положено в низших животных. А ведь именно у таких эволюционно древних животных и следует искать фундаментальные основы не только фагоцитоза, но и всех остальных биологических процессов.

Благодаря относительно простой организации беспозвоночных И. Мечникову удалось подобрать ключи к пониманию исходных начал фагоцитоза. Он решил, что необходимо находить общность феномена фагоцитоза у всех животных без исключения, в том числе у человека. Более того, необходимо четко продемонстрировать взаимосвязь этих явлений как в нормальных физиологических процессах, так и патологии. Задавшись целью пролить свет на биологическую эволюцию феномена фагоцитоза в болезнетворных процессах, И. Мечников выбрал одно из основных проявлений патологического фагоцитоза — воспаление. В апреле — мае 1891 г. он прочел на эту тему цикл лекций, в которых рассматривал явление фагоцитоза как одного из проявлений процесса пищеварения. Он привел сравнительную картину этих процессов на всех уровнях организации биологических организмов: начиная от пищеварения одноклеточных до фагоцитоза белых кровяных телец. Эти лекции легли в основу его книги «Лекции по сравнительной патологии воспаления» [5], которая была издана сначала на французском языке, а затем в 1892 г. на русском. Эта книга не только содержала глубоко аргументированный ответ критикам фагоцитарной теории, но и показала важность применения эволюционной теории к медицине. Таким образом, к середине 1890-х годов теория фагоцитоза стала приобретать признание в среде врачей. Тем не менее И. Мечникову пришлось приложить еще много усилий и провести множество уникальных экспериментов для того, чтобы теория фагоцитоза была признана мировым сообществом. В октябре 1901 г. вышла в свет его большая итоговая монография «Иммунитет в инфекционных болезнях», в которой он обосновал эволюционно-филогенетический подход к исследованию явлений иммунитета, а также признал справедливость чисто химических концепций иммунологии, разрабатываемых, прежде всего, П. Эрлихом. Мечников писал: «...теория Эрлиха несколько не противоречит изложенному нами; она только пытается проникнуть глубже в механизм явлений, происходящих между микробом и клеткой...поэтому...обе эти теории могут только дополнять друг друга, но вовсе не противоречивы

по существу» [6]. Эту точку зрения, по-видимому, разделил Нобелевский комитет, присудив в 1908 г. И. Мечникову и П. Эрлиху премию по физиологии и медицине «за работы по теории иммунитета»: Мечникову за создание фагоцитарной теории иммунитета, а П. Эрлиху — за открытие антител и создание гуморальной теории иммунитета.

Однако здесь уместно вернуться к третьему периоду пребывания И. Мечникова в Одессе. После опубликования в 1885 г. Луи Пастером результатов вакцинации против бешенства, в 1886 г. в Одессе было решено создать первую в России бактериологическую станцию (Бактериологический институт) и, назначив Мечникова научным директором, направить одного из его учеников — Н.Ф. Гамалею¹ (1859—1949 гг.) в Париж для ознакомления с новым методом. Мечников сконцентрировался на научной работе, оставив практическую часть Н. Гамалею и еще одному из своих учеников — Я.Ю. Бардаху. Работать в новом институте Мечников начал с большим энтузиазмом, результатом чего явились статьи по исследованию возвратного тифа и рожистого воспаления, опубликованные в 1887 г. Однако вскоре медицинская администрация города начала ставить палки в колеса, пользуясь в качестве предлога вымышленными нарушениями техники безопасности. Она враждебно реагировала на появление результатов новых исследований и требовала только немедленного практического выхода. В частности были запрещены исследования по инфицированию полевых — вредителей сельскохозяйственных культур возбудителем холеры кур (безопасным для человека) под предлогом того, что это может вызвать эпидемию холеры среди населения. Это вызвало конфликт внутри института, вследствие чего была остановлена практическая работа. Из-за этого конфликта И. Мечников подал в отставку, чем и завершил последний «одесский» период своей деятельности. Убедившись в невозможности продолжать научную карьеру в России и отказавшись в этой связи от должности директора Бактериологического института в Петербурге, И. Мечников решил искать работу за рубежом, что и привело его в конце концов в Институт Луи Пастера в Париже. Этот институт, в котором ученый проработал 28 лет, стал его научным домом и кузницей кадров иммунологов.

У И. Мечникова множество заслуг. Хотя иммунологам он известен как «отец врожденного имму-

¹ Внук Н.Ф. Гамалеи, тоже Николай Федорович Гамалея — доктор биологических наук, профессор впоследствии был заведующим отделом клеточной фотобиологии и фотомодуляции опухолевого роста экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии им. Р.Е. Кавецкого НАН Украины, учеником которого (1973—1976 гг.) является один из авторов этой статьи (В.К.).

нитета», Мечников публиковал статьи по бактериологии различных инфекционных заболеваний — холеры, брюшного тифа, сибирской язвы, туберкулеза, сифилиса и др. Вместе с Александром Ковалевским он положил начало сравнительной и эволюционной эмбриологии. И. Мечников занимался изучением вопросов старения и в 1903 г. ввел термин «геронтология». В контексте старения он активно занимался исследованиями пищеварения и, основываясь на результатах экспериментов на самом себе, пропагандировал кисломолочные продукты в качестве действенных агентов продления жизни.

Не имеет смысла спорить о том, был ли И. Мечников, родившийся в Харьковской губернии Российской империи и умерший во Франции до того, как эта империя исчезла, украинцем или русским. Не имеет смысла переводить этот вопрос в разряд полемических, ибо он (в отличие от Великой теоремы Ферма) никогда не будет иметь простого решения в силу изменившихся исторических обстоятельств. Достаточно упомянуть, что И.И. Мечников по отцовской линии происходил из древнего молдавского боярского рода Спатаров (Спатар — меченосец, отсюда Мечников), а по материнской был потомком Лейба Неваховича, родом из Варшавы, одного из основателей русско-еврейской литературы. Закончив Харьковский университет, Мечников работал в Германии, Италии (где и сделал открытие, которое легло в основу его теории фагоцитоза), а затем в Петербурге, Одессе и Париже, где и умер после того, как началась первая мировая война, и в значительной степени вследствие переживаний, с нею связанных.

Илья Мечников учился у лучших ученых этой планеты. Результаты его работы обогатили все человечество. Как эпидемиолог, он прекрасно представлял себе трагические последствия такой войны и был абсолютно прав. Достаточно вспомнить эпидемию «испанки» 1918 г., которая унесла жизни от 20 до 100 миллионов человек. Именно поэтому с позиций сегодняшнего дня можно сказать, что И. Мечников, как и многие другие выдающиеся личности, был Гражданином Мира. Хотя, если обратиться к мнению самого И.И. Мечникова, то следует отметить, что в 1908 г. на вопрос Нобелевского комитета, какую национальность указывать при оформлении Нобелевской премии, Илья Ильич отправил краткий ответ: «Я всегда был и остаюсь подданным Российской империи». Желающие могут обратиться к интернету, где в Википедии имеются статьи о Мечникове на 52 языках, даже таких экзотических, как йоруба. Главное же для нас и будущих поколений хранить память об этом редчайшем представителе человечества и способствовать тому, чтобы эта память сохранялась как можно дольше.

В Институте Пастера есть несколько памятников: самому Пастеру; мальчику, борющемуся с собакой — Жану Батисту Жюпилю — второму человеку, которого Пастер вылечил от заражения бешенством; даже лягушке, в знак уважения к этим животным, которыми в качестве моделей исследования воспользовались для раскрытия тайн Природы. Среди них, возле относительно современного корпуса Биотехнологии, — памятник И.И. Мечникову: на высоком пьедестале мощный бюст человека с красивым, вдохновенным профилем, как будто бы только что повернувшего голову от старинного микроскопа. Один из авторов настоящей статьи (П.Б.), проработавший много лет в Институте Пастера, естественно, заинтересовался историей появления памятника своему соотечественнику.

Оказалось, что инициатором и в огромной степени реализатором этой идеи был Сергей Васильевич Комисаренко, ныне академик-секретарь Отделения биохимии, физиологии и молекулярной биологии НАН Украины и директор Института биохимии им. А.В. Палладина в Киеве. Эта идея пришла ему во время научной командировки в Институт Пастера в 1974–1975 гг. Сергей Комисаренко уговорил и «заразил» идеей памятника талантливого украинского скульптора Валентина Знобу, снабдил его многочисленными фотографиями Мечникова, и они совместно разработали «дизайн» памятника. Скульптор создал замечательный бюст великого исследователя вместе с его основным инструментом — микроскопом образца начала XX века. Интересно, что памятник Мечникову так понравился руководству Института Пастера, что они заказали В. Знобе и памятник д-ру Ру, который был позднее также установлен в институте).

Открытие памятного монумента И. Мечникову состоялось в феврале 1986 г. в присутствии представителей ЮНЕСКО, Академий наук СССР и УССР, а также посла СССР во Франции. Среди почетных гостей, приглашенных на открытие, был известный французский ученый-иммунолог, «пастеровец», академик Французской медицинской академии Пьер Грабар, который для украинских ученых всегда был уроженцем Киева профессором Петром Николаевичем Грабаром. Памятник был установлен в качестве подарка Академии наук УССР, о чем гласит надпись на постаменте.

Если бы не усилия С.В. Комисаренко, который вложил свой энтузиазм, творческий талант и настойчивую энергию, необходимые для выполнения этой непростой задачи, да еще и в далекой Франции, этого памятника не было бы. А как важно то, что памятник стоит! Он не только стал очень популярным местом фотографирования посетителей Института Пастера, особенно из стран бывшего Советского



Инициатор создания памятника Мечникову в Институте Пастера, профессор С.В. Комиссаренко, возле своего «детства»

Союза; благородный профиль ученого с микроскопом вдохновляет молодых исследователей разных стран к изучению тайн Природы и стремлению к постановке дерзких, кажущихся неразрешимыми, вопросов.

Однако вернемся к главному предмету настоящей статьи — анализу научного наследия И.И. Мечникова. Оно хорошо известно и является предметом исследования как многих историков науки, так и просто читателей исторической литературы. Ведь И. Мечников не только работал, писал и печатал свои статьи в относительно спокойный исторический период, большую часть которого он провел в Париже. В конце жизни Илья Ильич надиктовал мемуары, записанные его женой. Эти мемуары доступны как в интернете на английском языке, так и, будучи изданы в 1920-е годы в СССР, вероятно сохранились в некоторых библиотеках [7]. К тому же сама область науки, в которой работал ученый, затрагивает всех. Недаром он говорил: «Не надо быть доктором или ученым для того чтобы задать вопросом о том, как тело человека каждый день способно сопротивляться столь многочисленным вредным агентам на протяжении всей жизни» [4]. В краткой статье практически невозможно проанализировать значение всех работ И. Мечникова. Поэтому мы ограничимся анализом применения модельных животных для изучения физиологических процессов у млекопитающих и в том числе человека.

На заре своей научной деятельности И. Мечников внес огромный вклад в сравнительную эмбриологию. Эволюционно-филогенетический анализ раннего развития послужил ему основой для создания теории фагоцитоза. Сформулировав эту теорию и показав, что именно фагоцитоз является основопо-

лагающим механизмом защиты организма от чужеродных воздействий, ученый не ограничился объяснением в свете этой теории явлений воспаления и иммунитета. Исследуя проблемы старости и смерти в процессе создания теории ортобиоза (теории правильной жизни), он распространил роль фагоцитоза на процессы развития старческой атрофии.

В своей работе И. Мечников прежде всего основывался на результатах экспериментов *in vivo* на модельных животных самых разных уровней: от одноклеточных организмов до человека, включая эксперименты на самом себе. Приведем несколько примеров. Ранние работы Мечникова были посвящены в основном анализу проблем сравнительной эмбриологии. У низших животных (губок, кишечнополосных, иглокожих, червей) Мечников исследовал проблему внутриклеточного пищеварения, осуществляемого мезодермальными клетками. Этот анализ эволюции пищеварительной функции в животном мире лег в основу его фагоцитарной теории. Ранее отмечалось, что теория И. Мечникова основана на сравнительном анализе эволюционного развития подвижных амебодных клеток, первичная функция которых заключается в поглощении и переваривании продуктов питания, поступающих извне. Мечников предположил, что в результате эволюции эти клетки приобрели новую функцию и стали вовлечены в борьбу с чужеродными элементами, вторгшимися в организм. Показав функцию таких амебодных клеток у низших животных, Мечников продолжил настойчивые поиски их аналогов у млекопитающих, в том числе у человека. Он показал, что фагоциты (т.е. белые кровяные тела) захватывают и растворяют омертвевшие или ослабевшие клетки организма. В результате, ученый разработал фагоцитарную теорию, в основу которой положен всеобщий механизм иммунитета животных. Более того, следствия фагоцитозной теории он расширил и на другие области науки. А.Е. Гайсинович, глубокий знаток жизни и творчества И. Мечникова, писал: «Сформулировав свою фагоцитарную теорию, Мечников не ограничился объяснением в свете этой теории явлений воспаления и иммунитета, а распространил роль фагоцитоза на процессы атрофии, протекающие при метаморфозе развивающихся животных и при процессах старения» [8].

Работая в Институте Пастера, И. Мечников с 1892 г. проводил исследования таких опаснейших болезней человека, как холера, чума, сифилис, брюшной тиф, используя в качестве экспериментального материала кроликов, собак и обезьян. Например, совместно с доктором Э. Ру в 1903 г. он впервые вызвал сифилис у обезьян. Эксперименты *in vivo* ученый проводил также на самом себе, и в 1881 г. перенес тяжелое заболевание возвратным тифом. По свидетельству самого И. Мечникова, он привил себе эту болезнь в начале марта 1881 г. [9]. Как пишет его

жена, это была попытка самоубийства, вызванная «нервным возбуждением». Причиной выбора столь своеобразного способа самоубийства было его желание «скрыть от близких, что смерть его произвольна», но в то же время он избрал «именно эту болезнь для решения вопроса, переносится ли она через кровь» [10].

В последние 15 лет своей жизни И. Мечников полностью отдался изучению проблем старости и смерти. Он предполагал, что на старость нужно смотреть, как на атрофию. Ученый доказывал многочисленными примерами, что с возрастом происходит медленное перерождение тканей организма с заменой «благородных» и «специфических» тканей «гипертрофированной соединительной тканью». Одно из его предположений состояло в том, что в организме возникают «аутоксины», т.е. антитела против собственных клеток и тканей. Хотя ему и не удалось доказать эту гипотезу, она стимулировала многих ученых к исследованию аутоиммунных процессов, наблюдающихся при множестве заболеваний.

Дальнейшие исследования теории фагоцитоза привели И. Мечникова к формулированию гипотезы о том, что в процессе старения макрофаги разрушают «благородные элементы организма», перерождая их в инертную, гипертрофированную соединительную ткань. Являясь на протяжении всей жизни защитниками организма от чужеродных элементов, макрофаги к старости становятся «каннибалами», т.е. начинают поедать клетки половых желез, печени, сосудов, нервной системы и таким образом ускоряют его гибель. В результате это приводит к снижению умственных способностей, нарушению обмена веществ, атеросклерозу и ранней смерти [11].

Считая, что ключевую роль в развитии старческой атрофии играют гнилостные бактерии, составляющие часть микрофлоры кишечника, И. Мечников предположил, что кишечник нужно заселять полезными микробами, которые воспрепятствуют проникновению вредных видов микроорганизмов и замедлят процесс старения. А это предположение привело его к выводу о том, что для продления жизни необходимо соблюдать особый режим питания с систематическим употреблением кисломолочных продуктов, которые нейтрализуют гнилостные процессы, вызывающие отравление организма.

Эксперименты по проверке этой гипотезы ученый проводил на самом себе. Для закваски молока он выбрал так называемую болгарскую палочку, которую назвал лактобациллином. Считая, что именно лактобациллин не только заселяет кишечник полезными микробами, но и препятствует проникновению вредных, он придерживался строгой диеты: не ел ничего сырого и невымытого, ежедневно выпивая один-два горшочка болгарской простокваши. За год до своей смерти, в 1915 г., он писал: «То, что я дожил до 70 лет в сравнительно удовлетворительном

состоянии, я приписываю своей гигиене: более 18 лет я не ем ничего сырого, по возможности засеваю кишки молочнокислыми бактериями» [12].

В последние годы, когда его здоровье стало ослабевать, И. Мечников предположил, что начала проявляться естественная эволюция, ведущая к смерти. И даже в этот период он проводил на себе «опыты *in vivo*», внимательно наблюдая за своим состоянием и записывая эти наблюдения. Вот как описывает это его жена, Ольга Николаевна: «В 1913 году у него сделался первый серьезный сердечный припадок, во время которого он ежеминутно ждал смерти. В прежние годы всякое заболевание тревожило его: он боялся смерти; теперь же он остался совершенно спокоен, наблюдал и анализировал свои ощущения и мысли...Страдания он переносил с терпением и ясностью стоика...зная, что умирает, на себе самом продолжал изучать развитие «инстинкта смерти», как прежде изучал явления природы. ...Накануне конца он сказал: «Все, что так волновало меня раньше, — теперь кажется мне таким ничтожным в сравнении с великими вопросами жизни. Когда-нибудь наука разрешит их» [13].

И. Мечников был чрезвычайно последователен в своей оценке результатов, полученных посредством наблюдения в живом организме (т.е. *in vivo*) и вне живого организма (т.е. *ex vivo* или *in vitro*). Он писал: «С учетом того, что невозможно подвергнуть позвоночных животных исследованию непосредственно под микроскопом, необходимо выбирать более сложный путь исследования и, объединив результаты анализа крови и изолированных органов, думать об их взаимосвязи. В такой ситуации дверь открыта для всякого рода ошибок» [4]. С тех пор как ученый написал эти строки, прошло более ста лет. В конце XX века в лабораторной практике получили широкое распространение исследования полупрозрачных эмбрионов и личинок костистых рыб и, следовательно, наконец-то появилась возможность проводить такие эксперименты на позвоночных животных [14]. Например, сравнительно недавно созданы несколько трансгенных линий данио (*Danio rerio*), экспрессирующих флюоресцентные белки в клетках лимфатической системы. Их применение в лабораторной практике позволяет наблюдать процесс формирования этих клеток и их взаимодействие между собой и с болезнетворными агентами. Эти инструменты современного исследования уже применяются для поиска химических веществ, активирующих или ингибирующих как фагоцитоз, так и процесс воспаления ткани, предшествующий фагоцитозу [15, 16].

В настоящее время очень быстро развиваются новые методы микроскопии. Их приложение к исследованию биологических процессов в прозрачных модельных животных как беспозвоночных (круглые черви *C. elegans*), так и позвоночных (эмбрионы и личинки костистых рыб данио и медаки) позволяет

заново взглянуть на старые проблемы и продвигаться в постижении сложности механизмов биологических процессов на разных уровнях познания — молекулярном, клеточном, тканевом, органном и организменном [14]. Казалось, что в свете идей И. Мечникова о необходимости практического применения исследований *in vivo* на модельных животных экспериментаторам, работающим с прозрачными организмами, больше не придется доказывать свою правоту, привлекая в качестве дополнения данные, полученные в исследованиях *in vitro*. Иногда такой методологический дуализм вполне оправдан, например при изучении физического взаимодействия белков и т.д. В такой ситуации на начальном этапе исследования наличие значительного количества живой материи является принципиально важным и для этого проще использовать культуру клеток. Тем не менее во избежание дальнейших споров можно предусмотреть еще на стадии планирования экспериментов использование модельных животных.

С переходом к исследованиям молекулярных механизмов болезней применение прижизненных исследований модельных животных сулит извлечение информации на качественно новом уровне. К настоящему времени достаточно детально исследованы основные сигнальные каскады, ответственные за воспаление, и том числе сигнальный каскад NFκB [17]. И здесь исследования на данио развиваются довольно быстрыми темпами [18]. Рассказывают, что когда И. Мечников восхищался новыми результатами, он садился на свою шляпу. С ускорением темпа научных исследований в последние годы интересные данные в области биологии воспаления появляются с такой частотой, что шляпа Мечникова превратилась бы в составной элемент его кресла [19].

По мере того как с массовым переходом к исследованиям механизмов болезней нарастает число точек соприкосновения с медиками, проблемы понимания роли модельных животных, эволюционно удаленных от человека, в современном процессе познания живой природы и взаимопонимание участников этого процесса, с которыми сталкивался еще Мечников, вновь выходят на передний план. И это несмотря на значительные усилия, направленные на сглаживание противоречий во взаимоотношениях биологов и медиков. Пример тому — появление специализированных журналов, таких как «Disease Models and Mechanisms» (<http://dmm.biologists.org/>). Похоже исследователь, изучающий механизмы болезней, должен набраться терпения. И хочется надеяться, что если даже известный своим взрывоопасным характером И. Мечников сумел осознать преграды во взаимопонимании биологов и медиков и преодолел их, то с учетом прогресса научного сообщества достигнуть гармонии во взаимопонимании участников современного научного процесса должно быть значительно легче.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. http://www.e-reading.club/bookreader.php/145385/Reznik_-_Mechnikov.html
http://bookz.ru/authors/ol_ga-taglina/il_a-me4_413/1-il_a-me4_413.html
<http://www.litmir.me/br/?b=197336&p=1> (Mogilevski B. L. “Metchnikoff”; in Russian).
2. Metchnikoff O.N. The short description of Illia Illitch Metchnikoff life: Museum of Metchnikoff memory. Moscow, 1930, pp. 8 and 15 (in Russian).
3. Metchnikoff, I.I. Ueber die Gattung Sphaerophrya, *Arch. Anat., Physiol. u. wiss. Med.*, 1864, pp. 258–261.
4. Mechnikov, I. *The Nobel Lecture* 1908. http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1908/mechnikov-lecture.html.
5. Metchnikoff, E. *Leçons sur la pathologie comparée de l'inflammation* (1892; Lectures on the Comparative Pathology of Inflammation). Paris : Masson, pp. 268.
6. Metchnikoff I.I. *Immunity in Infectious Diseases*, Selected works. Moscow, 1955, v. 8, pp. 256–257
7. Metchnikoff, O.N. *Life of Elie Metchnikoff*. http://archive.org/stream/lifeofeliemetchn00metciala/lifeofeliemetchn00metciala_djvu.txt.
8. Gaisinovich, A.E. *Labors and Days of I. I. Metchnikoff: Letters to O.N. Metchnikoff (1876–1899)*, Moscow, Science, 1978, p. 15.
9. Metchnikoff, I.I. *Selected works*. Moscow; Gosmedizdat, 1955, v. 6, p. 93.
10. Metchnikoff, O.N. *Life of Elie Metchnikoff*. http://archive.org/stream/lifeofeliemetchn00metciala/lifeofeliemetchn00metciala_djvu.txt (in English), p. 85.
11. Metchnikoff, I.I. *Current status of a problem of senile atrophy*. Selected works, Moscow, 1955, vol. 13.
12. Metchnikoff, I.I. *Pages of memoirs: compilation of autobiography articles*, Moscow: USSR Academy of Sciences, 1946, pp. 176–177.
13. Metchnikoff, O.N. *Life of Elie Metchnikoff*. http://archive.org/stream/lifeofeliemetchn00metciala/lifeofeliemetchn00metciala_djvu.txt, pp. 230–232, 264; 270.
14. Korzh, V., Wohland, T. Analysis of single molecules in vivo or... why a small fish is better than an empty dish, *Russ. J. Dev. Biol.*, 2012, vol. 43, pp. 83–93.
15. Henry, K.M., Loynes, C.A., Whyte, M.K., Renshaw, S.A. Zebrafish as a model for the study of neutrophil biology, *J. Leukoc. Biol.*, 2013, vol. 94, pp. 633–42.
16. Wittmann, C., Reischl, M., Shah, A.H., Mikut, R., Liebel, U., Grabher, C. Facilitating drug discovery: an automated high-content inflammation assay in zebrafish, *J. Vis. Exp.*, 2012, vol. 16, e4203.
17. Wong, E.T., Tergaonkar V. Roles of NF-κB in health and disease: mechanisms and therapeutic potential, *Clin. Sci (Lond)*, 2009, vol. 116, pp. 451–465.
18. Fukazawa, C., Santiago, C., Park, K.M., Deery, W.J., Gomez, de la Torre Canny, S, Holterhoff, C.K., Wagner, D.S. *poky/chuk/ikk1* is required for differentiation of the zebrafish embryonic epidermis, *Dev Biol.*, 2010, vol. 346, pp. 272–283.
19. O'Neill, L.A. TLRs: Professor Mechnikov, sit on your hat, *Trends Immunol.*, 2004, vol. 25, pp. 687–693.