

УДК[579.61+615.37+616–053.9]61(091)

## НАУЧНЫЕ ИДЕИ МЕЧНИКОВА И СОВРЕМЕННОСТЬ

Попов Н. Н. , Колотова Т. Ю.

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

В наши дни научный мир отмечает 170-летие со дня рождения Ильи Ильича Мечникова. Илья Ильич является основателем клеточной иммунологии, теории фагоцитоза, теории воспаления. Его работы лежат у истоков сравнительной эмбриологии, он создал теорию происхождения многоклеточных от паренхимеллы или фагоцителлы. Мечников признан в мире как основоположник учения о пробиотиках. Благодаря новым экспериментальным данным теория старения Ильи Ильича приобретает в наши дни второе дыхание. Красной нитью через все творчество Мечникова прошло изучение эволюции функции внутриклеточного пищеварения фагоцитарными клетками.

**Ключевые слова:** трансформизм, теория эволюции, направленность изменчивости, параллельная изменчивость, естественный отбор, паренхимелла, фагоцителла, гастрюла, фагоциты, фагоцитарная теория, теория воспаления, М1 макрофаги, М2 макрофаги, пробиотики, теория старения.

Илья Ильич Мечников является одним из основателей сравнительной эмбриологии, создателем гипотезы о происхождении всех многоклеточных животных от фагоцителлы. Он известен как ученый, который заложил фундамент теории фагоцитоза, клеточного иммунитета и воспаления. Мечников предложил теорию старения, которая приобретает второе дыхание в результате полученных за последнее время экспериментальных данных. Его работы лежат у истоков учения о пробиотиках. Красной нитью через все творчество Ильи Ильича проходит изучение эволюции функции фагоцитов. Он показал, что у самых примитивных многоклеточных фагоциты выполняют функцию внутриклеточного пищеварения, по мере же эволюции метазой они приобретают центральную роль в процессах формирования тканей и органов, а также защиты и воспаления. У высших позвоночных фагоциты участвуют в процессах старения, уничтожая «благородные» клетки.

Любовь к науке у Ильи проявилась очень рано. В восьмилетнем возрасте он собирал гербарий, делал флористические описания. В четвертом классе гимназии 13-летний мальчик начал изучать естественные науки — геологию и ботанику. В пятом классе он включился в работу научного кружка и знакомится с книгой зоолога Бронна, посвященной

характеристике классификационного многообразия животного мира.

Будучи гимназистом 6-го класса, Мечников прослушал лекции в Харьковском университете. После лекций он берет частные уроки у профессора физиологии И. П. Щелкова, под руководством которого изучает гистологию.

При переходе в седьмой класс гимназии 16-летний юноша написал рецензию на руководство профессора Леваковского по геологии. Это было его первое печатное произведение.

Свои собственные исследования Мечников начал с наблюдений пищеварения у инфузорий сувоек. 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 опубликована в Вестнике естественных наук.

Первое самостоятельное научное исследование «О стебельке сувойки» Мечников опубликовал в Германии в 1863 году в 18-летнем возрасте, будучи студентом первого курса Харьковского университета (О стебельке сувойки. Мюллеровский архив, 1863).

В этот же период Мечников пишет рецензию на книгу Дарвина о происхождении видов. В работе он критически относится к ряду моментов теории происхождения видов. К рассмотрению процессов эволюции Мечников возвращается позднее в монографии «Очерк вопроса о происхождении видов».

Таким образом, 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 теории Мечникова являются последовательными звеньями творческого развития идей эволюции в применении к фагоцитам и фагоцитозу.

### Взгляды И.И. Мечникова на проблемы эволюции

В «Очерке вопроса о происхождении видов» Мечников рассмотрел историю развития эволюционных идей или, как было принято писать в то время, идей трансформизма. 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 отрицают скачкообразный характер эволюции.

В эволюции наряду с возникновением высших форм сохраняются и низшие формы. Ламарк объяснял одновременное существование примитивных и продвинутых форм, предполагая возможность повторных актов самозарождения. В настоящее время нет доказательств возможности такого процесса. Однако Ламарк также полагал, что причина сохранения низших примитивных форм связана с их функцией в сообществах, т.е. в определенном биоценозе низшие виды играют роль, которую никто кроме них исполнить не может. Более высокоорганизованные формы существуют за счет низших видов, которые не могут эволюционировать в высшие формы без того, чтобы последние не исчезли.

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 [1–4]. Более того, ученые успешно приступили к изучению механизмов наследования приобретенных признаков. На данный момент показана роль прионов,

модификаций хроматина и ДНК, а также молекул РНК в этом процессе [5–7].

Далее Мечников рассматривает наиболее выдающихся представителей немецкой школы эволюционистов. В Германии в это же время возникла школа трансформистов. Представители этой школы, признавая за естественным отбором роль в образовании видов, выдвигали на первый план принцип внутреннего стремления к прогрессивному развитию.

Немецкий ученый-эволюционист Аскенази считал, что естественный отбор не вызывает и не производит новых изменений, а только делает выбор между уже готовыми индивидуальными отличиями. Поэтому возникает вопрос: способны ли живые существа изменяться безразлично во всех направлениях, как того требует теория Дарвина, или же изменчивость закономерна?

Аскенази приходит к убеждению, что изменчивость совершается в определенном направлении и что определенно направленная изменчивость является основной причиной образования естественных групп. Кроме стремления вверх, кроме усложнения, направленная изменчивость дает и возможность для расхождения видов в стороны.

Подробно останавливается Мечников на анализе взглядов Кёлликера на природу изменчивости. Кёлликер 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.

Интересно, что Кёлликер допускал, что уже с самого начала существования организмов могли появиться независимо друг от друга несколько различных форм, из которых каждая дала начало своему ряду живых существ. Более того, совсем необязательно, чтобы все виды существенно отличались друг от друга; вполне возможно, что одинаковое существо могло появиться в результате изменения двух несходных рядов предков.

Еще один выдающийся представитель немецкой школы Негели также утверждал, что индивидуальные изменения под влиянием внутренних причин совершаются не неопределенно во все стороны, а в определенном направлении, стремясь к усложнению организации. 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 и генетически, направляет дальнейшую изменчивость и

развитие организма. Это подтверждается следующими данными.

Во-первых, организмы обладают механизмами изменчивости, которые способствуют возникновению перестроек и мутаций ДНК и регулируются таким же образом, как и любые метаболические процессы [2, 8, 9]. У организмов есть такие инструменты для природной геномной инженерии как ферменты, катализирующие мутагенез, рекомбинации и перестройки генома. Направлять изменчивость может и сама архитектура генома.

Во-вторых, как отмечалось выше, 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. Хорошо известно, что запрограммированные перестройки генома контролируются эпигенетическими модификациями гистонов и молекулами РНК. Может ли таким же образом быть направлена незапрограммированная изменчивость в соматических и генеративных клетках? Ряд экспериментальных данных подтверждает такую возможность [10-12]. Удалось показать специфичную для типа клеток связь между состоянием эпигенома и паттерном мутаций. Поэтому предположили, что эпигеном и транскрипционные факторы контролируют образование мутаций в соматических и половых клетках [13].

Подобно Кёлликёру, Нэгели, Аскенази и др., Вейсман считал, что 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. Однако 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.

Подводя итог исследованиям немецкой школы, Мечников совершенно справедливо отмечает, что представителями этой школы было установлено только то, что изменчивость не может совершаться во всевозможных направлениях, но они не доказали, что изменчивость 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.

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».

Направляющей силой изменчивости Дарвин считает естественный отбор. Главными результатами естественного подбора 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.

Многие соляные лужи населены почти исключительно одним видом ракообразных *Artemia salina*, число особей которых огромно. При быстром и постоянном размножении животное очень часто достигает предела плотности населения и потому должно подвергаться сильной борьбе за существование. То есть, с точки зрения Дарвина должно быть усиление естественного отбора и, поскольку естественный отбор основа для расхождения признаков, возникновение новых видов.

Между тем *A. salina* принадлежит к числу постоянных видов. Следовательно, перенаселение во многих случаях не сопровождается изменчивостью.

Мечников приходит к выводу, согласно которому усиленная плодовитость не имеет столь важного значения в возникновении видов, как это было предположено Дарвином, что в этом отношении несравненно большую роль играет конкуренция и борьба разнородных форм. Он выделяет следующие формы борьбы за существование: 1) конкуренция между особями одного и того же вида; 2) конкуренция и борьба между особями различных видов (например, борьба хищного с травоядными) и 3) борьба между живыми существами и стихиями.

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 мягкотелых. Между ними встречаются формы, отличающиеся поразительным богатством видов и разновидностей. 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 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, изменившая это основное воззрение Дарвина. В ней было показано, что если измененная особь будет обладать каким-то особенным качеством по сравнению с неизменными 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 и того

же 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 подбора прежде всего зависит от изменчивости: необходимо, чтобы особи изменялись в данном, определенном направлении. Сам Дарвин объясняет постоянство видов отчасти тем, что не происходили изменения в должном направлении. Вымирание в геологическом смысле, т. е. исчезновение форм, так же как и замена их новыми, могут быть объяснены не только при помощи теории вымирания побежденных в конкуренции, но также и с помощью распространенного на все особи одного вида стремления 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 предсказуемые, а значит закономерные. В том случае, когда в основе конвергентного признака лежат одинаковые или очень сходные генетические изменения говорят о параллельном возникновении этого признака.

В настоящее время описано множество примеров параллельной эволюции. Так, при сравнении геномных последовательностей способных к эхолокации дельфинов и летучих мышей было показано, что приспособление возникало за счет сходных мутаций в сходных генах. Еще одним примером параллельных изменений, особенно впечатляющих тем, что они затронули не только кодирующие гены, но и регуляторные последовательности, является возникновение электрических органов у рыб. Электрический орган появлялся в ходе эволюции параллельно несколько раз с помощью превращения мышц в биобатареи [14]. Не только наборы генов, участвовавших в формировании электрических органов, оказались сходными во всех изученных группах рыб, но и уровень экспрессии нескольких генов сходным

образом повысился или понизился при формировании электрических органов.

Однако данные примеры показывают параллельное возникновение одинаковых признаков у филогенетически отдаленных видов животных. Наиболее впечатляющие результаты, свидетельствующие о возможности быстрого и параллельного возникновения фенотипических признаков у множества представителей одного вида, были получены при изучении насекомых палочников [15]. Приспособление к жизни на двух разных растениях насекомых палочников *Timema cristinae* сопровождается одинаковыми изменениями морфологии и поведения. Популяции с двух растущих поблизости растений более родственны, чем удаленные популяции с одинаковых растений. Таким образом, адаптация к двум кормовым растениям происходит параллельно и независимо на разных участках.

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 однонаправленные 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. Такой результат приписывается мощному действию отбора. Альтернативная точка зрения, согласно которой генетические изменения закономерно и независимо затрагивают множество особей популяции, происходят в них параллельно, 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 за счет параллельного внедрения мобильных элементов в одни и те же районы генома в условиях экспериментальной эволюции. Скорость внедрений мобильных элементов и их локализация в геноме контролируются внешними стимулами, которые направляют изменчивость с помощью регуляторного аппарата клетки [16, 17]. 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.

Очень сложно определить критерий прогресса. Броби, пришел к убеждению, что совершенствование организации есть явление настолько сложное, что с помощью одного критерия измерено и определено быть не может. Он установил шесть основных моментов совершенствования, из которых самым главным он признал принцип специализации (дифференцирования) отделений и органов.

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.

Дарвин считал, что специализация органов полезна для организма, поскольку при этом улучшается выполнение ими функции. Поэтому специализация подхватывается естественным отбором. В результате органическая жизнь усложняется и развивается. Он отвергает, что помимо естественного подбора, существует особенное присущее организмам стремление совершенствоваться, так как против этого свидетельствуют случаи возвратного, регрессивного развития паразитических и некоторых других форм.

В то же время 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. То же самое приложимо и к случаям изменения крыльев у бабочек острова Целебеса и т. д. Даже в гипотетических примерах, приведенных Дарвином с целью уяснить действие естественного подбора,

нельзя усмотреть прямого отношения к прогрессу» [18].

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.

Как отмечает Мечников, 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.

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» [18]. 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.

Можно отметить, что до сих пор эти по всем ключевым вопросам эволюции, затронутым в блестящей работе Мечникова, идет острейшая дискуссия. Например, в последнее время появились

попытки вообще отрицать усложнение организации в процессе эволюции.

Такие взгляды развиваются в частности в работах Евгения Кунина [19, 20]. Как определить, что такое увеличение сложности системы количественно? Кунин выбирает геном для изучения процесса усложнения в течение эволюции. Он делает это на том основании, что геном легче описать количественно, чем морфологические и физиологические признаки. Однако по каким именно количественным характеристикам определить сложность генома? Отбросив размер генома и количество консервативных пар оснований как непригодные, Кунин предлагает оценивать сложность по количеству генов и интронов.

Действительно показано, что размер генома и количество кодирующих белки генов довольно постоянны и нет корреляции с уровнем морфологической сложности. Реконструкция генов последнего общего предшественника эукариот LECA показала, что во время эволюции эукариот потеря генов, кодирующих белки, превышает приобретение [21]. Только в геномах предшественников животных и растений приобретение генов превышает их потерю. Однако Кунин не учитывает баланс потерь и приобретений в течение эволюции животных. А он имеет следующий характер: большинство приобретений представляют собой гены регуляции, а большинство потерь – гены метаболизма. По всей вероятности, в течение эволюции животных потеря метаболических функций компенсируется метаболическими возможностями симбиотических микробов. Таким образом, можно предположить, что метаболические возможности теряются, а усложняются в течение эволюции животного мира регуляторные сети.

Анализ потерь и приобретений интронов генов эукариот показывает, что плотность интронов у LECA была выше, чем в генах современных эукариот и только незначительно ниже, чем в клетках млекопитающих [22]. В то же время у позвоночных, в том числе и млекопитающих гены значительно чаще подвергаются альтернативному сплайсингу, чем гены менее сложно устроенных организмов [23].

Тем не менее, Евгений Кунин на основании этих данных делает вывод об отсутствии усложнения генома метазой. А также о том, что периодическая потеря генов в различных линиях является преобладающим процессом в течение эволюции.

Несмотря на весьма спорные критерии для определения сложности организации генома, Кунин пишет, что на вопрос существует ли устойчивая в отношении увеличения сложности как геномной, так и общей организации тенденция на протяжении 3,5 миллиардов лет эволюции жизни на Земле, наиболее вероятным ответом является: нет [19].

В то же время Кунин полагает, что существуют эпизоды увеличения сложности генома, например возникновение эукариот и многоклеточных животных. Однако эти эпизоды не являются

результатом устойчивого градуалистического тренда, но должны рассматриваться как катастрофические события крайне редкие и случайные.

В целом новая концепция эволюции, которую Кунин называет постмодернистской концепцией эволюции, сводится к следующему: Во-первых, существует две эволюционные фазы – взрывная фаза инноваций, ведущая к увеличению сложности генома и следующая за ней фаза редукции или упрощения. То есть за усложнением неизбежно и длительно следует процесс упрощения генома.

Во-вторых, нет тренда усложнения в истории живого, когда же все-таки происходит повышение сложности организации, это не является следствием адаптивных процессов, то есть процессов положительного отбора, а возникает в результате абсолютно случайных событий и слабого стабилизирующего отбора. Более того, автор приходит к выводу, что тех данных, которые он приводит, достаточно для того, чтобы положить конец представлениям об эволюционном «прогессе» [19].

Таким образом, отрицается не только возможная направленность самого процесса изменчивости, которая приводит к усложнению организмов, но и способность естественного отбора вызывать увеличение уровня сложности, то есть направлять процесс эволюции. Увеличение сложности, согласно таким взглядам, является результатом абсолютно случайных ничем не направляемых процессов.

Однако это вывод представляется не бесспорным, поскольку Кунин полностью игнорирует усложнение регуляторного аппарата генома. Он рассматривает большую часть генома многоклеточных как нефункциональную, т.е. как мусор генома. Между тем такой взгляд, господствовавший во второй половине 20-го века, сейчас стал весьма спорным.

Во-первых, по самым скромным оценкам до 40% генома человека относится к регуляторной ДНК. Это так называемые ДНКза I чувствительные районы. В каждом типе клеток они составляют 1-2% генома. В 120 типах эти районы картированы. В результате показано, что 40 % генома покрыто ДНКза I чувствительными районами. Но у человека 200 типов клеток. То есть, вероятно, даже большая часть генома представляет собой регуляторные последовательности [24].

Во-вторых, по современным оценкам транскрибируется 70-90% генома человека, в результате синтезируются так называемые некодирующие РНК [25]. Большую часть транскрибирующегося генома человека и других сложных организмов составляют именно гены некодирующей РНК, которые создают еще один уровень регуляции, интегрируя и координируя экспрессию генов, необходимых для дифференцировки. Статистически доказано наличие корреляции между частью генома, который является

матрицей для синтеза некодирующей РНК, и уровнем фенотипической сложности генома [26].

Об усложнении генома свидетельствует также рост количества консервативных неэкзонных последовательностей генома в ряду дрожжи, черви, мухи, млекопитающие. То есть таких последовательностей, которые регулируют и структурируют работу генома [27].

Все эти данные позволяют предположить, что эволюция сложности не сводится к увеличению количества генов, кодирующих белки и их изоформы, но в значительно большей степени зависит от усложнения тех инструкций, которые заложены в транс-действующих молекулах РНК и цис-регуляторных элементах ДНК, формирующих регуляторную сеть, отвечающую на внешние и внутренние стимулы.

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, несмотря на то, что за последнее время наука в значительной степени приблизилась к пониманию направленности и закономерности генетической изменчивости.

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

Очень важным этапом научной деятельности Мечникова является совместное с А. О. Ковалевским изучение зародышевого развития беспозвоночных. Фактически в результате этого сотрудничества были заложены основы сравнительной эмбриологии и теории зародышевых листков.

Одним из важнейших вопросов того времени был вопрос о гомологии 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 – двуслойный 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.

Август Вейсман считал, что развитие насекомых идет по особому пути и его нельзя сравнивать с развитием других животных. Вейсман видел дифференцировку зародышевой полоски насекомых на два слоя, но не понял, что это закладка зародышевых листков, он полагал, что это закладка отдельных органов.

Мечников изучает развитие двукрылых, клопов, тлей и других насекомых и находит у них наличие слабовыраженных зародышевых листков, дающих начало основным системам органов. Он доказывает, что зародышевая полоска у насекомых дифференцируется с образованием гастрюлы.

Небалия – самая примитивная форма высших раков. Илья Ильич выявил особенности дробления яйца небалии, установил образование зародышевых листков и проследил развитие из них органов. Он показал наличие зародышевых листков и у паукообразных. Особенно хорошо выражены зародышевые пласты скорпионов.

В Неаполе Мечников изучает развитие головоного моллюска *Seriola* и также обнаруживает наличие у него двух зародышевых листков, из которых формируются системы органов. Эти исследования дают материал для магистерской диссертации. В ней показаны закономерности формирования зародышевых листков *Seriola* и других беспозвоночных и доказано сходство с развитием зародышевых листков позвоночных.

Изучение развития голотурий, эфиур, морских звезд и морских ежей, также подтверждает теорию зародышевых листков.

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

Фактически при формулировке биогенетического закона и построении теории гастрей Эрнст Геккель использовал экспериментальные данные, полученные Ковалевским и Мечниковым наряду с идеями, изложенными его учителем Мюллером в работе «За Дарвина».

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» [28]. 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 гастрей. Согласно этой теории предком многоклеточных животных была шарообразная колония простейших одноклеточных жгутиконосцев – бластема или по Геккелю планеа,

которая плавала в море в составе планктона и питалась мелкими органическими частицами. Путем впячивания (инвагинации) из бластем образовалась гастрема. Гастрема стала родоначальником всего животного царства. Первобытная гастрема отличалась от гастрюлы, 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: гастрема в отличие от бластем имела возможность поедать 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 паренхимы – 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, амебоидные 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 амебоидные внутренние клетки – в паренхиму. Клетки последней, в случае невозможности захватить крупные пищевые частицы, формировали и вокруг них плазмодии, подобно тому, как это происходит в мезодерме многих животных. 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 гастреи 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, возникшей вследствие извращения и сокращения развития.

После более чем века исследований ученые не могут точно определить каким было развитие первого общего предшественника всех многоклеточных животных. Некоторые ученые по-прежнему придерживаются той точки зрения, что образование гастрюлы путем инвагинации с формированием эндодермы является первичным наиболее древним способом развития животных [29, 30].

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 [31].

Действительно, развитие путем перемещения клеток внутрь бластулы происходит в течение эмбриогенеза у многих губок [32]. Геккель вывел свое предположение о гастреи на основании наблюдения инвагинации у известковых губок. Однако недавно эти исследования были повторены и показано, что у принадлежащего к известковым губкам виду *Sycon* в течение эмбриогенеза происходит не инвагинация, а интрогрессия клеток, что подтверждает предположение Мечникова о паренхимелле как о более древнем виде многоклеточных, чем гастреи [33].

Формы паренхимеллы, перешедшие к неподвижному образу жизни, дали начало губкам. Другие формы, сохранив плавающий образ жизни, приобрели рот, их состоящий из амебоидных клеток фагоцитобласт превратился в эпителий, 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 является более древним многоклеточным, чем губки. 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 амебоидную форму. Эти клетки образуют во внутреннем пространстве трихоплакса трехмерную сеть. Амебоидные клетки трихоплакса способны сокращаться, они содержат актиновые и, вероятно, миозиновые элементы.

Пищеварение у трихоплакса чаще всего осуществляется путем выделения гидролаз и последующего фагоцитирования продуктов разложения. Животное наползает телом на пищевой субстрат, изгибается, приподнимая над субстратом центральную часть своего тела. Таким образом, формируется временная полость, куда выделяются пищеварительные ферменты. Продукты пищеварения всасываются жгутиковыми клетками нижнего слоя. 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 амебоидными клетками, расположенными во внутреннем пространстве: эти клетки высовывают ложноножки наружу, раздвигая клетки верхнего слоя. Переваривание пищи осуществляется внутри амебоидных 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.

Прочтение генома гребневиков, которых раньше относили к кишечнополостным, показало, что они являются самостоятельным и самым древним типом животных, который дивергировал от первого общего предшественника многоклеточных животных [34].

Но у гребневиков есть стадия гастрюляции, они обладают кишечником, а также нервной системой и гладкими мышечными клетками. В тоже время у них отсутствуют многие компоненты нервной системы, присущие всем остальным известным нервным системам. Уникальные черты и компоненты, используемые нервной системой гребневиков, дали основание предполагать, что их нервная система сформировалась независимо от нервной системы всех остальных животных после того, как произошло отделение этого класса от общего древа развития метазой [35].

Возможно, способность формировать гастрюлу гребневики приобрели также самостоятельно. Однако нельзя исключить и предположение, согласно которому первое многоклеточное животное имело строение гастреи, а затем у трихоплакса, личинок губок и некоторых кишечнополостных возникло вторичное извращение развития.

На данный момент также не ясно, что собой представляла бластула первого многоклеточного животного. Многоклеточность возникла независимо множество раз в течение эволюции эукариот, в том числе у животных, растений, шляпочных грибов, зеленых и бурых водорослей, а также у миксомицет [36]. В настоящее время точно не установлено, от какого класса одноклеточных эукариот произошли многоклеточные животные. По некоторым признакам первое многоклеточное животное могло быть ближе к мезомицетозоям или ихтиоспоридам *Ichthyosporaea*, по другим – к воротничковым жгутиконосцам *Choanoflagellata*, по третьим – к *Filasterea*. Именно эти три группы одноклеточных эукариот стоят ближе всего к метазоям.

*Choanoflagellate* формируют клональные колонии, *Filasterea*, как совсем недавно удалось обнаружить, могут образовывать агрегативные колонии, мезомицетозои могут образовывать многоядерный синцитий.

Жизненный цикл представителя мезомицетозой креолимакса *Creolimax fragrantissima* начинается с одноядерной клетки, которая растет и становится многоядерной. Все ядра располагаются в поверхностном слое цитоплазмы под клеточной мембраной. Затем внутри многоядерной клетки формируются одноядерные амебоидные клетки, лишенные жгутиков. Амебоидные клетки выходят из материнской клетки с помощью разрывов в клеточной стенке и активно перемещаются. Затем цикл повторяется.

Однако при недостатке питательных средств амебы покрываются оболочками и не расходятся, оставаясь на месте материнской клетки. В результате образуется колония клеток, похожая на зародыш многоклеточных животных [37]. Этот процесс очень напоминает развитие зародыша насекомых, который представляет собой одну большую многоядерную клетку – синцитий. Синцитий дробится с образованием одноядерных клеток.

Очень важной чертой самых ранних стадий развития многоклеточных животных является синхронность делений. Это означает, что все ядра зародыша какое-то время делятся строго одновременно. В многоядерной клетке креолимакса все ядра делятся синхронно, точно так же, как при развитии многоклеточных. Вероятно, здесь действуют очень похожие механизмы.

У близкого предшественника многоклеточных амебоидного организма *Capsaspora owczarzakii* клеточные колонии образуются посредством активной агрегации клеток, а не в результате клонального деления клетки [38]. На определенной стадии клеточного цикла амебоидные клетки собираются вместе и формируют колонию. Более того, гены, экспрессия которых активируется при агрегации, соответствуют тем генам, которые контролируют у животных развитие и формирование тканей.

Таким образом, на данный момент не исключается ни один из трех возможных сценариев образования многоклеточных животных. Многоклеточные животные могли возникнуть либо в результате множественных делений одной клетки, либо в результате агрегации различных клеток, либо в результате деления синцития.

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

Изучение торнарии, которую считали личинкой иглокожего, позволило установить, что торнария превращается не в иглокожего, а в баланоглосса. Возникло противоречие, поскольку торнария 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.

### **И.И. Мечников - основатель клеточной иммунологии. Теории фагоцитоза и воспаления**

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 амебоидных 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. Мечников же доказал, что фагоциты захватывают разнообразные инородные объекты, и что они перевариваются внутри этих амебоидных клеток.

Однако Илья Ильич не останавливается на этом. Изучая под микроскопом внутренние органы одного из видов ресничного червя торнарии, он обратил внимание на свободные, «блуждающие» клетки, которые захватывали и переваривали кусочки пищи. Внутриклеточное пищеварение у червей,

имеющих кишечный канал, было неожиданностью и 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 экссудатов означает, что им также приходится выполнять какую-нибудь очень важную функцию» – пишет Мечников [39].

С другой стороны ученый обращает внимание на то, что даже у животных, пища которых содержит множество микробов, пищеварительные ферменты неспособны уничтожить их. Но простейшие, такие как амeбы и инфузории легко уничтожают бактерий, поглощая их и переваривая внутри клеток.

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, он увидел как одна из них проглотила несколько спор – зародышей грибка-паразита, имевших форму игл. В микроскоп было видно, как иглы прокалывали кишечник прозрачной дафнии, попадали во все органы животного и там прорастали, превращались в грибки; 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

выздоровливало, 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.

Поставленные опыты легли в основу представлений о фагоцитах как о защитных элементах организма. 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.

Однако теория фагоцитоза, предложенная Мечниковым, далеко не сразу была принята учеными. Началась длительная и очень острая дискуссия.

Так, исследования Флюгге показали разрушение бактерий вне фагоцитов с помощью сыворотки. Кровь, нагретая до 55°, теряла свою бактерицидную способность. Эти наблюдения дали повод ученому для критики теории фагоцитоза.

В результате ряда 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 противостоящие бактериям вещества аллексидами — от греческого слова «allexo» — предохранять. Им он приписывал главную роль в иммунитете.

Затем Беринг открыл свойство крови крысы быстро разрушать палочки сибирской язвы *in vitro*. Но из опыта следовало, что бактерицидное свойство сыворотки должно создавать устойчивость самих крыс к заражению сибирской язвой.

Однако Мечников показывает, что это не так. Действительно, сыворотка крови белых крыс, смешанная с бактериями сибирской язвы, при введении кроликам предупреждает гибель последних. Значит сыворотка крови одного животного сделала невосприимчивым к болезни другое животное. Но действительно ли сами крысы невосприимчивы к сибирской язве? Оказалось, что крысы погибают от этой болезни так же, как и кролики. Кровь крыс содержит вещества, которые могут предохранить кроликов, но самих крыс они не оберегают.

В целом, Мечников убедительно показывает, что процессы разрушения микробов, наблюдаемые *in*

*vitro*, очень часто не сходны с происходящими внутри организма. Так кровь животных, чувствительных к некоторым микробам, оказывалась бактерицидной для них, в то время как кровь устойчивых к данному микробу животных их не разрушает.

Например, сыворотка морских свинок, иммунизированных против вибриона Гамалеи, очень бактерицидна для них. Однако, при введении культуры вибриона Гамалеи под кожу иммунизированных морских свинок, вибрионы в течение нескольких дней остаются живыми до тех пор, пока не уничтожаются лейкоцитами.

Однако есть и противоположные случаи. Так собака невосприимчива к сибирезвенной палочке, для которой сыворотка того же животного вовсе не бактерицидна.

Некоторые ученые, 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 получает все новые экспериментальные подтверждения своей теории. Раз за разом ему удается выявлять клеточную основу невосприимчивости животных. Однако 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 иммунизированном животном.

Мечникову удалось объяснить противоречие между своей теорией и экспериментами Пфейффера. 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 впрыснуть 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 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.

Сотрудник Мечникова Бордэ показал, что внеклеточное пищеварение может быть обнаружено не только по отношению к микробам, но и по отношению к чужеродным клеткам, например, эритроцитам. Если же устранить повреждение фагоцитов, то они захватывают и поедают эритроциты, как и в случае с холерным вибрионом.

Далее было показано, что впрыскивание крови одного вида позвоночных в брюшную полость или под кожу животного другого вида всегда вызывает в сыворотке последнего появление гемолизирующего специфического вещества. Это вещество растворяет эритроциты того вида, от которого была взята кровь, а также, хотя и в более слабой степени, эритроциты близких видов.

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 аллексидами, 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 увеличивается при повторных прививках.

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. В организме уже есть фиксаторы, способствующие поглощению микробов фагоцитами. По мере вакцинации клетки приучаются переваривать микробы и в результате этого переваривания вырабатывают возрастающее количество фиксаторов.

У беспозвоночных, у которых эритроциты также уничтожаются фагоцитами, никогда не удавалось наблюдать гемолитического свойства крови, даже после повторных прививок. Из этого, как полагал Мечников, следует, что у этих животных фиксатора хватает только для растворения эритроцитов внутри фагоцитов. Начиная с рыб производство фиксатора увеличивается, и фермент обнаруживает свое действие вне клетки.

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 Пфайффер от животных, хорошо 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.

Мечников изучает антитоксины на всех ступенях животного мира. Поскольку самые первобытные существа уже борются между собой, Илья Ильич поставил вопрос, не вырабатывают ли микробы для этой борьбы противоядия – антитоксины? Он получил отрицательные результаты и пришел к выводу, что антитоксины должны вырабатываться самим организмом.

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 фильтрующей 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.

Итак, 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 фиксаторы. Один 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 и медленно развивается, начиная с существ, имеющих мезодерму. 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 (химиотаксия по Мечникову) фагоциты мигрируют к патогенам, захватывают их и переваривают. Фагоциты сохраняют свойство внутриклеточного пищеварения и проявляют его, сливаясь в плазмодии, или просто соединяются, образуя капсулы вокруг паразитов и других посторонних тел.

У позвоночных находятся две большие категории белых кровяных шариков, из которых одна похожа на лейкоциты беспозвоночных, содержит большое ядро и имеют амёбовидную форму. Это макрофаги крови, лимфы и органов: селезенки, лимфатических желез, костного мозга, печени и др.

Другая категория белых кровяных шариков позвоночных состоит из маленьких амёбовидных клеток, отличающихся формой ядра, которое разделено на несколько соединенных между собой лопастей. Это микрофаги, многолопастная форма ядра которых является приспособлением к скорейшему прохождению через стенку капилляров.

Мечников установил, что личинки миноги являются самыми низкоорганизованными животными, которые уже обладают и макрофагами, и микрофагами.

Среди бактерий макрофаги предпочитают тех, которые вызывают такие хронические болезни, как проказа, туберкулез, актиномикоз, а также трипаносом. При острых же инфекциях, наоборот, микрофаги играют решающую роль в защите организма. Макрофаги могут также поглощать бактерий острых болезней, но, за немногими исключениями, их активность по отношению к ним не имеет большого значения.

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 происходит асептическое воспаление, вызываемое выходом лейкоцитов из крови, среди которых микрофаги и макрофаги. 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, рассасывания всегда наблюдают, когда вводят не изолированные клетки, а частицы тканей и органов. Амёбовидные 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 то 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 сопровождается нормальными явлениями, 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.

### **Современные представления о функциях фагоцитов и реакции воспаления**

У позвоночных фагоцитоз осуществляется профессиональными клетками: моноцитами, макрофагами и полиморфноядерными клетками. Ряд других клеток также обладают способностью заглатывать крупные частицы, но в меньшей степени. Вопреки устоявшимся представлениям фагоцитоз обнаружен у В-клеток костных рыб, амфибий, рептилий и млекопитающих. В-клетки фагоцитируют неопсонизированные микробы и убивают их внутриклеточно, т. е. являются профессиональными фагоцитами. Это позволяет предположить происхождение В-лимфоцитов от фагоцитарного предшественника [40].

Хорошо известно, что моноциты становятся в тканях макрофагами. Основная функция моноцитов, превратившихся в макрофаги – участие в воспалительной реакции. Однако существуют еще так называемые тканевые моноциты, которые не дифференцируются в макрофаги, а захватывают антиген и мигрируют в лимфатические узлы, где они представляют антиген Т-клеткам [41].

В настоящее время пересматривается догма, согласно которой все макрофаги произошли от моноцитов крови. Во-первых, некоторые из них образуются до рождения в результате раннего гемопоэза, осуществляемого в желточном мешке и печени. Это так называемые тканевые резидентные макрофаги.

Во-вторых, макрофаги способны пролиферировать с небольшой скоростью при обычных условиях, и их пролиферация усиливается при воспалении или удалении макрофагов [42].

Существуют по крайней мере три основные популяции макрофагов: так называемые классически активированные макрофаги M1, ранозаживляющие или альтернативно регулируемые макрофаги M2 и регуляторный макрофаги, которые подавляют воспаление, секретировав 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. Классически активированные макрофаги M1 участвуют в развитии воспаления. Увеличение количества M1 макрофагов в жировой ткани

приводит к формированию резистентности к инсулину и диабету 2-го типа.

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.

В M1 макрофагах образуется окись азота NO и цитруллин, а M2 макрофагах из аргинина образуется орнитин и полиамины. M1 макрофаги с помощью окиси азота убивают бактерии и ингибируют пролиферацию клеток. Вырабатываемый M2 макрофагами орнитин стимулирует пролиферацию клеток и репарацию тканей.

Обнаружены также макрофаги памяти [42]. Эти клетки запрограммированы предыдущими контактами с антигеном вырабатывать либо цитокины воспаления, либо толерантности в зависимости от типа и концентрации стимула, с которыми они столкнулись. В настоящее время считается, что макрофагами памяти становятся дифференцирующиеся из моноцитов макрофаги.

Макрофаги экспрессируют поверхностные и цитоплазматические рецепторы, которые позволяют им распознавать бактерии, грибки, 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-каппаB. NF-каппаB индуцирует синтез фактора некроза опухолей, интерлейкинов воспаления (IL)-1 $\beta$ , IL-12, IL-18, IL-23, IL-6, 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, кишечнополостных, моллюсков, насекомых и других беспозвоночных. Ими обладает даже *Dictyostelium discoideum* – одноклеточный слизевик, который при определенных условиях образует многоклеточные плодовые тела [43].

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 грибков, четвертые – для одноклеточных паразитов, пятые – для вирусов и так далее. Липополисахариды и липид А – являются PAMP всех грамотрицательных бактерий, а липотеховая 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.

Распознавание TLR рецепторами PAMP или DAMP повышает экспрессию антигенов главного комплекса гистосовместимости (MHC), что усиливает представление антигена [44]. TLR рецепторы регулируют созревание фагосом, процессинг антигена в фагосомах и дальнейшую презентацию антигена макрофагами. Антигены апоптотических клеток или патогенов только в том случае эффективно представляются антигенами MHC II типа, когда они связаны с TLR рецепторами.

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 [45]. Об этом свидетельствует тот факт, что введение аллогенных спленоцитов в ушную раковину мышей, лишенных адаптивной иммунной системы, ведет к значительно большему набуханию и инфильтрации кожи фагоцитами, чем инъекция сингенных спленоцитов. Еще более эта разница заметна при введении клеток других видов. Однако детерминанты, которые узнаются фагоцитами, не известны.

В течение долгого времени считалось, что профессиональные фагоциты узнают свои клетки, вступившие в апоптоз, или обломки погибших при некрозе клеток.

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 [46]. 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 [47]. 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  $\beta$ -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. Макрофаги контролируют развитие миоцитов посредством секреции фактора роста миоцитов. При повреждениях скелетных мышц на стадии заживления активируется пролиферация и дифференцировка сателлитных клеток. Этот процесс контролируется M1 и M2 макрофагами [48].

Клетки микроглии играют определяющую роль в формировании и поддержании архитектуры мозга в течение развития. В развивающемся мозге микроглия индуцирует апоптоз и фагоцитирует нейроны Пуркинью [49]. Макрофаги микроглии определяют количество клеток-предшественников нейронов в развивающейся коре головного мозга [50].

В течение постнатального развития нервной системы макрофаги физически контактируют с нейронами и фагоцитируют слабые или дисфункциональные нейрональные синапсы [51]. У мышей 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, секретлируемые нейронами экзосомы также поставляют информацию для клеток микроглии, которая позволяет им определять качество синапсов и осуществлять «обрезку» нейронов [52].

Опухоли инфильтрованы иммунными клетками, среди которых преобладают макрофаги [53]. На ранних стадиях макрофаги уничтожают раковые клетки, однако, затем популяция макрофагов, которая называется опухоль-ассоциированные макрофаги -- TAM, становится основным фактором, поддерживающим развитие опухоли. TAM макрофаги способствуют ангиогенезу и развитию метастазов и ингибируют цитотоксический T-клеточный ответ. В то же время деления 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 [54].

Помимо этого, PRR рецепторы профессиональных фагоцитов распознают симбиоты и устанавливают с ними симбиотические отношения [55]. Эти данные позволяют предположить, что неспецифическая иммунная система эволюционировала как система, позволяющая отличать симбиоты от патогенов [56].

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.

### **Теория старения и учение о пробиотиках**

Фактически продолжением эволюционных взглядов и теории фагоцитоза является теория старения Мечникова.

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. Инфузории интенсивно размножаются в сосудах с настоем сена или листьев. После ряда поколений инфузории становятся все мельче, у них появляются признаки кахексии, и если они не конъюгируют, то умирают от истощения. После оплодотворения, инфузории принимают обычный вид. То же самое наблюдается у других простейших. Если оплодотворение не наступает, то это приводит к смерти, но такая смерть является случайной, подобной смерти от голода.

Мечников справедливо отмечает, что истощение перед конъюгацией нельзя сравнивать со старением животных или деревьев, которое предшествует не обновлению, а смерти. Обновляться инфузории могут и при добавлении бульона. Настоящей же 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.

Куколка шелкопряда во время метаморфоза питается за счет собственных тканей и ничего не выделяет, а продукты обмена накапливаются в мальпигиевых сосудах. После выхода их кокона бабочка выбрасывает эти продукты наружу, и повторяет это в течение первых дней. Но затем выделения прекращаются, а продукты обмена накапливаются в выделительных органах. При впрыскивании гусеницам и молодым бабочкам выделения оказывают на организм ядовитое воздействие. На основании этих данных Мечников предполагает, что смерть наступает от отравления вследствие недостатка обмена в собственных тканях.

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. Когда при инсульте кровь попадает в какую-нибудь часть мозга и вызывает паралич, фагоциты скапливаются вокруг кровяного сгустка и пожирают его вместе с заключенными в нем эритроцитами. Мечников приходит к выводу, что макрофаги 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, 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» [57]. 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 ускоряют его гибель.

Мечников полагает, что в старости благородные элементы ослабевают в значительно большей степени, чем соединительноткань элементы. Органы, производящие фагоциты: селезенка, костный мозг, лимфатические узлы, тоже проявляют признаки соединительнотканного перерождения, тем не менее они сохраняются лучше. Поэтому макрофаги функцию распознавания и фагоцитоза ослабленных клеток успешно выполняют и в старости.

Но чем же вызваны процессы перерождения тканей, которые делают их мишенью для атаки

макрофагами, и каким образом предупредить атрофию. Смерть, полагал Мечников, аналогична сну. Сон же 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.

Мечников отмечает, что у птиц толстый кишечник короче, а продолжительность жизни длиннее, чем у млекопитающих. Более того, бегающие птицы, у которых толстый кишечник больше, живут мало, а летающие млекопитающие, у которых толстый кишечник недоразвит, -- долго. На основании этих наблюдений Илья Ильич, приходит к выводу о том, что чем длиннее толстый кишечник, тем короче жизнь.

В моче человека и животных были найдены производные фенола, крезоло, 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, они проникают в кровь и вызывают нарушения здоровья.

Для доказательства того, что продукты кишечного гниения вызывают старческие изменения, Мечников вводил кроликам и свинкам паракрезол, индол и скатол. У животных через несколько месяцев развивался 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 самые ценные 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 своих экспериментов Мечников приходит к выводу, согласно которому бактерии в кишечнике не просто сосуществуют, а взаимодействуют друг с другом либо подавляя, либо наоборот стимулируют 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.

Холерный вибрион вырабатывает смертельный яд, но ведь яды вырабатывают и другие микробы, обитающие в кишечнике. 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. Они оказались вредными и для вибриона, и для кроликов.

Таким образом, возникла и была доказана идея «микробов против микробов», то есть фактически была заложена основа для открытия антибиотиков. Когда Флеминг обнаружил, что оставленная на воздухе культура микробов погибла от попавшего в нее плесневого грибка, то он был уже подготовлен к тому, чтобы понять смысл этого явления и открыть антибиотики.

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 *Gleocobacter reptolyticus*, образующий сахар из крахмала и хорошо живущий в толстой кишке. Употребление кислого молока, содержащего оба вида бактерий, приводило к полному 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 [58]. 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 [59].

Штамм *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* LKM512 изменяет микрофлору кишечника и повышает концентрацию полиаминов в кишечнике не только мышей, но и человека. Употребление йогурта, содержащего этот штамм, увеличивает уровень полиаминов в кишечнике и снижает маркеры острого воспаления у госпитализированных пожилых пациентов [60]. В Северной Америке в настоящее время производится препарат, содержащий

пробиотики и обладающий анти-возрастным и анти-стрессовым действием [61].

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 [62]. В стареющих клетках спермидин вызывает деацетилирование H3 гистона, а снижение его уровня ведет к гиперацетилированию гистонов, образованию реактивного кислорода, повышению некроза клеток и уменьшению длительности жизни. Деацетилирование хроматина приводит к повышению транскрипции генов аутофагии и запускает аутофагоцитоз в клетках дрожжей, мух и человека. Интенсификация аутофагоцитоза клеток увеличивает продолжительность жизни.

Аутофагоцитоз – процесс внутриклеточной деградации. Субстратами для макроаутофагии являются районы цитоплазмы, поврежденные клеточные органеллы и внутриклеточные микробы. При аутофагоцитозе компоненты цитоплазмы окружаются мембранной структурой. Когда мембрана замыкается, образуются содержащие субстрат и окруженные двумя слоями мембраны аутофагосомы. Аутофагосомы сливаются с лизосомами. После расщепления продукты катаболизма выбрасываются вновь в цитозоль. При микроаутофагии субстрат непосредственно захватывается при инвагинации мембраны лизосом.

Применение LKM512 штамма *B. animalis* увеличивает содержание полиаминов и аутофагоцитоз клеток толстого кишечника мышей. Пробиотик LKM512 нормализует также паттерн экспрессии генов в клетках толстого кишечника.

При старении обычно 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.

Состояние воспаления очень чувствительно к микрофлоре кишечника и наоборот. С возрастом микрофлора кишечника меняется. Увеличивается содержание *Bacteroidetes* по сравнению с *Firmicutes*. Снижается содержание бифидобактерий. Предполагается, что существует связь между развитием слабого воспаления и изменением микрофлоры кишечника у пожилых людей.

Длительное введение смеси аргинина с LKM512 штаммом *B. animalis* подавляет хроническое стерильное воспаление, увеличивает продолжительность жизни и улучшает память в пожилом возрасте у мышей [63]. 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. Следовательно, с помощью пробиотиков можно снизить хроническое воспаление и с помощью этого замедлить развитие болезней, связанных с хроническим воспалением.

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 должен вызывать иммуносупрессию и высвобождение противовоспалительных цитокинов.

Каким же образом может развиваться хроническое стерильное воспаление, ведущее к старению тканей.

Согласно первому сценарию, клетки погибают самостоятельно 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 таким рецептором макрофагов, как RAGE активируются гены воспаления и развивается стерильное воспаление [64]. Согласно этому сценарию, макрофаги являются только мусорщиками. Они активно не распознают ослабевшие или переродившиеся клетки и не уничтожают их. В результате фагоцитоза мертвых клеток развивается слабое воспаление.

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. [64]. Во-вторых, в стареющих фагоцитах может снижаться активация иммуносупрессивного ответа.

Оба сценария не рассматривают возможность распознавания фагоцитами живых, но ослабленных и переродившихся 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, в следствие 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 погибающих клетках. Однако оказалось, что многие живые клетки могут экспрессировать фосфатидилсерин на своей поверхности, что вызывает фагоцитоз таких клеток [65]. Фагоцитоз живых клеток назвали фагоптозом. Ингибирование фагоптоза предотвращает гибель клеток.

Фагоптозу подвергаются состарившиеся эритроциты, активированные нейтрофилы, наблюдается он в течение развития *Caenorhabditis elegans*. На основании экспериментальных данных, полученных при изучении *C. elegans*, ученые предположили, что фагоциты выполняют функцию примитивного, но эволюционно консервативного надзора, который узнает и удаляет измененные под воздействием стресса или интоксикации клетки собственных тканей [66].

При воспалении нейронов на мембране клеток увеличивается содержание фосфатидилсерина, который узнают специфические рецепторы макрофагов микроглии. Такое распознавание приводит к фагоптозу стрессированных, но живых нейронов [67].

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 [68].

Клетки микроглии обычно находятся в спокойном состоянии. Однако с возрастом увеличивается фагоцитарная активность микроглии в мозге здоровых, но стареющих крыс, мышей и человека. Клетки микроглии активируются при таких нейродегенеративных заболеваниях, развивающихся у пожилых людей, как болезнь Альцгеймера, Паркинсона и Хантингтона [69].

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.

И в заключение хотелось бы отметить, что Мечников предлагал изучить у старых животных влияние различных веществ, полученных из органов, на борьбу между благородными клетками и фагоцитами. Так как лучше всего защищаются от фагоцитоза ткани очень молодые, то он считал, что следует искать предохранительные вещества в эмбриональных органах. Фактически Илья Ильич предсказал развитие такого направления в медицине как фетальная терапия.

**UDC [579.61+615.37+616–053.9]61(091)**  
**METCHNIKOFF'S SCIENTIFIC IDEAS AND MODERNITY**

**Popov N.N , Kolotova T. Yu.**

On May 15, 2015, we celebrated the 170th 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. He was at the vanguard of the probiotics use in elderly therapy. In his work "Essays about the Origin of Species" Metchnikoff critically reviewed the history of evolution ideas development. He rejected the idea that the struggle for existence occurs primarily among member of the same species and is the starting place of the new species development and complexity. There is still dispute about the mechanisms of speciation about whether evolution is punctuated rather than smoothly gradual about the role of natural selection

in the new species creation and generation of life complexity.

Metchnikoff devoted many years to studying the comparative development of the embryonic layers of lower animals. He proved that in their development the lower animals follow a plan similar to that of the higher 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. Also he assumed that invagination arose as a secondary mechanism of gastrulation. In the paper we discussed the contemporary views about parenchymella and multicellular animal origin. 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, He revealed of phagocytic cells functions in clearing infections and inflammation. He described of phagocytosis as an active process and its role in host defence, across a wide range of organisms digestion. It is very importantly that cells and microorganisms were taken up by an active process, involving living, and not only dead organisms. He demonstrated killing by leukocytic enzymes ('cytase'). 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 development and defense of the role of phagocytosis in inflammation. He observed diapedesis through vessel walls, aggregation of leukocytes at sites of inflammation. Phagocytosis not only destructs of infectious microbes including bacteria, spirochaetes and yeasts, 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. In the article we summarized the new data and concepts about the development and functions of phagocytes in innate immunity, inflammation, oncogenesis and tissues repair. 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. According to his concept, senile degeneration of the nervous system, for example, is the work of macrophages induced by autotoxins cause them to atrophy. Such degenerative changes, he believed were nearly always premature and potentially prevented by procedures directed against the putrefactive bacteria. Metchnikoff hypothesized that diminishing the number of putrefactive bacteria in the gut with probiotics could prolong life. 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 ageing theory.

**Keywords:** evolution, natural selection, parallel evolution, complexity, parenchymella, phagocytella, gastrula, phagocytes, inflammation, innate immunity, M1 macrophage, M2 macrophage, probiotics, ageing theory

## References

1. Kolotova T. Yu. The mechanisms and control of the eucariote genome rearrangements [Text] / T. Yu. Kolotova, B. T. Stegnyy, I. Yu. Kuchma, Yu. B. Chaikovski, Yu. L. Volyanskiy – Kharkov: Kollegium, 2004. – 264 p. – ISBN 966-8604-03-2
2. Kolotova T. Yu. Genome instability and epigenetic inheritance of the eucaryote [Text] / T. Yu. Kolotova, A. Yu. Volyanskiy, I. Yu. Kuchma, B. T. Stegnyy, Yu. B. Chaikovski, V. I. Shirobokov, A. I. Bojkov, Yu. L. Volyanskiy – Kharkov: Oko, 2007. – 288 p. – ISBN 966-526-102-9
3. Jablonka E. Epigenetic Inheritance and Evolution: The Lamarckian Dimension [Text] / E. Jablonka, MJ. Lamb – Oxford: Oxford University Press, 1995. – 360p. – ISBN 0-19-854063-9, ISBN 978-0-19-854063-2, ISBN 978-0-19-854063-2.
4. Jablonka E. Evolution in four dimensions: Genetic, epigenetic, behavioral, and symbolic variation in the history of life [Text] / E. Jablonka, MJ. Lamb – Cambridge, MA: MIT Press, 2005. – 576p. – ISBN 0-262-10107-6.
5. Koonin, E. V. Does the central dogma still stand? [Text] / E. V. Koonin // *Biol. Direct.* – 2012. – V.7. – P.27.
6. Rechavi, O. Starvation-induced transgenerational inheritance of small RNAs in *C. elegans* [Text] / O. Rechavi, L. Houry-Ze'evi, S. Anava, W. S. Goh, S. Y. Kerk, G. J. Hannon, O. Hobert // *Cell.* – 2014. – V.158. – P. 277-287.
7. Smythies, J. Molecular mechanisms for the inheritance of acquired characteristics-exosomes, microRNA shuttling, fear and stress: Lamarck resurrected? [Text] / J. Smythies, L. Edelstein, V. Ramachandran // *Front. Genet.* – 2014. – V. 5. – P. 133.
8. Kolotova T Yu. Procariote genome variability [Text] / T. Yu. Kolotova, A. Yu. Volyanskiy, I. Yu. Kuchma // Saarbrücken Deutschland: «Palmarium Academic Publishing», 2014. – 396p. – ISBN-13: 978-3-659398982-7.
9. Shapiro, J. A. Physiology of the read-write genome [Text] / J. A. Shapiro // *J. Physiol.* – 2014. – V. 592. – № 11. – P. 2319-41.
10. Li, J. Genomic hypomethylation in the human germline associates with selective structural mutability in the human genome [Text] / J. Li, R. A. Harris, S. W. Cheung, C. Coarfa, M. Jeong // *PLoS Genet.* – 2012. – V. 8. – P. 1002692.
11. Martin, F.L. Epigenetic influences in the aetiology of cancers arising from breast and prostate: a hypothesised transgenerational evolution in chromatin accessibility [Text] / F.L. Martin // *ISRN Oncol.* – 2013. – V. 2013. – № 624794. – P.13.
12. Shapiro, J. A. Epigenetic control of mobile DNA as an interface between experience and genome change [Text] / J. A. Shapiro // *Front. Genet.* – 2014. – V.5. – P.87.
13. Coarfa, C. Analysis of interactions between the epigenome and structural mutability of the genome using Genboree Workbench tools [Text] / C. Coarfa, C. Pichot, A. Jackson, A. Tandon, V. Amin, S. Raghuraman, S. Paithankar, A. V. Lee, S. E. McGuire, A. Milosavljevic // *BMC Bioinformatics.* – 2014. – V.15. – № 7. – P. 2.
14. Gallant, J. R. Nonhuman genetics. Genomic basis for the convergent evolution of electric organs [Text] / J. R. Gallant, L. L. Traeger, J. D. Volkening // *Science.* – 2014. – V. 344. – P.1522-1525.
15. Soria-Carrasco, V. Stick insect genomes reveal natural selection's role in parallel speciation [Text] / 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. – V.344. – P.738-742.
16. Wang, X. S5 inserts upstream of the master motility operon *flhDC* in a quasi-Lamarckian way [Text] / X. Wang, T. K. Wood // *ISME J.* – 2011. – V.9. – P.1517-1525.
17. Saier, MH Jr. Transposon-mediated directed mutation controlled by DNA binding proteins in *Escherichia coli* [Text] / M. H. Jr Saier, Z. Zhang // *Front. Microbiol.* – 2014. – V.5. – P.390.
18. Metchnikoff E. E. Essay on the Origin of Species [Text] / E. E. Metchnikoff URSS, 2010. – P. 250.
19. Koonin, E. V. Towards a postmodern synthesis of evolutionary biology [Text] / E. V. Koonin // *Cell Cycle.* – 2009. – V.8. – P.799-800.
20. Wolf, Y. I. Genome reduction as the dominant mode of evolution [Text] / Y. I. Wolf, E. V. Koonin // *Bioessays.* – 2013. – V.9. – P.829-837.
21. Zmasek, C. M. Strong functional patterns in the evolution of eukaryotic genomes revealed by the reconstruction of ancestral protein domain repertoires [Text] / C. M. Zmasek, A. Godzik // *Genome Biol.* – 2011. – V.12. – P.R4
22. Rogozin I. B. Origin and evolution of spliceosomal introns [Text] / I. B. Rogozin, L. Carmel, M. Csuros, E. V. Koonin // *Biol. Direct* – 2012. – V.7. – P. 11.
23. Schad, E. The relationship between proteome size, structural disorder and organism complexity [Text] / E. Schad, P. Tompa, H. Hegyi // *Genome Biol.* – 2011. – V.12. – P.120.
24. Thurman, R. E. The accessible chromatin landscape of the human genome [Text] / R. E. Thurman // *Nature.* – 2012. – V.489. – P.75-82.
25. Djebali, S. Landscape of transcription in human cells [Text] / S. Djebali, C. A. Davis, A. Merkel, A. Dobin, T. Lassmann, A. Mortazavi, A. Tanzer, J. Lagarde, W. Lin, F. Schlesinger // *Nature.* – 2012. – V. 489. – P.101-108.
26. Liu, G. A meta-analysis of the genomic and transcriptomic composition of complex life [Text] / G. Liu, J. S. Mattick, R. J. Taft // *Cell Cycle.* – 2013. – V.12. – P.2061-2072.
27. Siepel, A. Evolutionarily conserved elements in vertebrate, insect, worm, and yeast genomes [Text] /

- A. Siepel, G. Bejerano, J. S. Pedersen, A. S. Hinrichs, M. Hou // *Genome Res.* – 2005. – V. 15. – P. 1034–1050.
28. v. Baer. Ueber Entwicklungsgeschichte der Thiere [Text] / v. Baer. // *Scholion.* – 1828. – №V. – P. 199–232.
29. Arendt, D. Comparative aspects of gastrulation. Gastrulation. From cells to embryos [Text] / D. Arendt // Cold Spring Harbor Press. – 2004. – P. 679–693.
30. Nielsen, C. Animal evolution. Interrelationships of the living phyla [Text] / C. Nielsen // Oxford University Press. – 2001. – P.563.
31. Price, A. L. The evolution of gastrulation: Cellular and molecular aspects. In Gastrulation. From cells to embryos [Text] / A. L. Price, N. H. Patel // Cold Spring Harbor Press. – 2004. – P. 695–701.
32. Leys, S. P. Embryogenesis and metamorphosis in a haplosclerid demosponge: Gastrulation and transdifferentiation of larval ciliated cells to choanocytes [Text] / S. P. Leys, B. M. Degnan // *Invertebr. Biol.* – 2002. – V. 121. – P.171–189.
33. Leys, S. P. Gastrulation in Calcareous Sponges: In Search of Haeckel's *Gastraea* [Text] / S. P. Leys, D. Eerkes-Medrano // *Integr. Comp. Biol.* – 2005. – V.45. – P.342–351.
34. Moroz, L. L. The ctenophore genome and the evolutionary origins of neural systems [Text] / L. L. Moroz // *Nature.* – 2014. – V.510. – P.109–114.
35. Moroz, L. L. Convergent evolution of neural systems in ctenophores [Text] / L. L. Moroz // *J. Exp. Biol.* – 2015. – V.218. – №. 4. – P.598–611.
36. Parfrey, L. W. Multicellularity arose several times in the evolution of eukaryotes [Text] / L. W. Parfrey, D. J. Lahr // *Bioessays.* – 2013. – V.35. – P.339–347.
37. Suga, H. Development of ichthyosporeans sheds light on the origin of metazoan multicellularity [Text] / H. Suga, I. Ruiz-Trillo // *Developmental Biology.* – 2013. – V.377. – P.284–292.
38. Sebé-Pedrós, A. Regulated aggregative multicellularity in a close unicellular relative of metazoa [Text] / A. Sebé-Pedrós, M. Irimia, J. del Campo, H. Parra-Acero, C. Russ, C. Nusbaum, B. J. Blencow, I. Ruiz-Trillo // *eLife.* – 2013. – V.2. – P.1287.
39. Binnie, F. G. Metchnikoff, E., Immunity in infective diseases [Text] / F. G. Binnie, – London: Cambridge University Press, 1905.
40. Li, J. B lymphocytes from early vertebrates have potent phagocytic and microbicidal abilities [Text] / J. Li, D. R. Barreda, Y. A. Zhang, H. Boshra, A. E. Gelman // *Nat. Immunol.* – 2006. – V.7. – P.1116–1124.
41. Jakubzick, C. Minimal differentiation of classical monocytes as they survey steady-state tissues and transport antigen to lymph nodes [Text] / C. Jakubzick, E. L. Gautier, S. L. Gibbings, D. K. Sojka, A. Schlitzer, T. E. Johnson // *Immunity.* – 2013. – V. 39. – P. 599–610.
42. Italiani, P. From monocytes to M1/M2 macrophages: phenotypical vs. functional differentiation [Text] / P. Italiani, D. Boraschi // *Front. Immunol.* – 2014. – V.5. – P.514.
43. Chen, G. Immune-like Phagocyte Activity in the Social Amoeba [Text] / G. Chen, O. Zhuchenko, A. Kuspa // *Science.* – 2007. – V.317. – P.678–681.
44. Beutler, B. A. TLRs and innate immunity [Text] / B. A. Beutler // *Blood.* – 2009. – V.113. – P.1399–1407.
45. Oberbarnscheidt, M. H. Non-self recognition by monocytes initiates allograft rejection [Text] / 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.
46. Loubopoulos, A. Microglia in action: how aging and injury can change the brain's guardians [Text] / A. Loubopoulos, A. Ertürk, F. Hellal // *Front. Cell. Neurosci.* – 2015. – V.9. – P.54.
47. Stefater, 3rd J. A. Metchnikoff's policemen: macrophages in development, homeostasis and regeneration [Text] / 3rd J. A. Stefater, S. Ren, R. A. Lang, J. S. Duffield // *Trends. Mol. Med.* – 2011. – V.17. – P.743–752.
48. Charge, S. B. Cellular and molecular regulation of muscle regeneration [Text] / S. B. Charge, M. A. Rudnicki // *Physiol. Rev.* – 2004. – V.84. – P.209–238.
49. Marín-Teva, J. L. Microglia promote the death of developing Purkinje cells [Text] / J. L. Marín-Teva, I. Dusart, C. Colin, A. Gervais, N. van Rooijen, M. Mallat // *Neuron.* – 2004. – V. 41. – P.535–547.
50. Cunningham, C. L. Microglia regulate the number of neural precursor cells in the developing cerebral cortex [Text] / C. L. Cunningham, V. Martínez-Cerdeño, S. C. Noctor // *J. Neurosci.* – 2013. – V.33. – P.4216–4233.
51. Schafer, D. P. Microglia sculpt postnatal neural circuits in an activity and complement-dependent manner [Text] / 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. – V. 74. – P. 691–705.
52. Bahrini, I. Neuronal exosomes facilitate synaptic pruning by up-regulating complement factors in microglia [Text] / I. Bahrini, I. Hanayama // *Sci. Rep.* – 2015. – V.5. – P.7989.
53. Van Overmeire, E. Mechanisms driving macrophage diversity and specialization in distinct tumor microenvironments and parallels with other tissues [Text] / E. Van Overmeire, D. Laoui, J. Keirsse, J. A. Van Ginderachter, A. Sarukhan // *Front. Immunol.* – 2014. – V.5. – P.127.
54. Muraille, E. Redefining the Immune System as a Social Interface for Cooperative Processes [Text] / E. Muraille // *PLoS Pathog.* – 2013. – V.9. – P.e1003203.
55. Bosch, T. C. Understanding complex host-microbe interactions in Hydra [Text] / T. C. Bosch // *Gut Microbes.* – 2012. – V.3. – P. 345–351
56. Nyholm, S. V. Knowing your friends: invertebrate innate immunity fosters beneficial bacterial symbioses [Text] / S. V. Nyholm, J. Graf // *Nat. Rev. Microbiol.* – 2012. – V. 10. – P. 815–827
57. Metchnikoff E. The Nature of Man. Studies in Optimistic Philosophy, Mitchell, P. C. / transl., G. P. Putnam's Sons. – New York, London, 1903.

58. Podolsky, S. Cultural divergence: Elie Metchnikoffs' Bacillus bulgaricus therapy and his underlying concept of health [Text] / S. Podolsky // *Bull. Histo. Med.* – 1998. – V.72. – P.1–27
59. Matsumoto, M. Longevity in mice is promoted by probiotic-induced suppression of colonic senescence dependent on upregulation of gut bacterial polyamine production [Text] / M. Matsumoto, S. Kurihara, R. Kibe, H. Ashida, Y. Benno // *PLoS One.* – 2011. – V. 6. – P.e23652.
60. Matsumoto, M. Impact of LKM512 yogurt on improvement of intestinal environment of the elderly [Text] / M. Matsumoto, H. Ohishi, Y. Benno // *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* – 2001. – V.31. – P.181–186.
51. Specter, M. Germs are us [Text] / M. Specter // *The New Yorker.* – 2012. – V.88. – P.32–39
62. Eisenberg ,T. Induction of autophagy by spermidine promotes longevity [Text] / T. Eisenberg, H. Knauer, A. Schauer, S. Buttner, C. Ruckstuhl // *Nat. Cell. Biol.* – 2009. – V.11. – P.1305–1314.
63. Kibe, R. Upregulation of colonic luminal polyamines produced by intestinal microbiota delays senescence in mice [Text] / R. Kibe, S. Kurihara, Y. Sakai, H. Suzuki, T. Ooga, E. Sawaki, K. Muramatsu, A. Nakamura, A. Yamashita, Y. Kitada, M. Kakeyama, Y. Benno, M. Matsumoto // *Sci. Rep.* – 2014. – V.4. – P.4548.
64. 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. – V.28. – P.367-388.
65. Brown, G. C. Eaten alive! Cell death by primary phagocytosis: 'Phagoptosis' [Text] / G. C. Brown, J. J. Neher // *Trends Biochem Sci.* – 2012. – V. 37. – P.325–332.
66. Neukomm, L. J. Loss of the RhoGAP SRGP-1 promotes the clearance of dead and injured cells in *Caenorhabditis elegans* [Text] / L. J. Neukomm // *Nat. Cell. Biol.* – 2011. – V.13. – P.79–86
67. Fricker, M. MFG-E8 mediates primary phagocytosis of viable neurons during neuroinflammation [Text] / M. Fricker // *J. Neurosci.* – 2012. – V. 32. – P.2657–2666.
68. Neher, J. J. Phagocytosis executes delayed neuronal death after focal brain ischemia [Text] / J. J. Neher, J. V. Emrich, M. Fricker, P. K. Mander, C. Théry, G. C. Brown // *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* – 2013. – V. 110. – P.4098-4107.
69. Luo, X. G. Microglia in the aging brain: relevance to neurodegeneration [Text] / X. G. Luo, J. Q. Ding, S. D. Chen // *Mol. Neurodegener.* – 2010. – V. 5. – P.12