

БИОЛОГИЯ СТАРЕНИЯ

"Проблемы старения и долголетия", 2016, 25, № 1. — С. 11–22

УДК 579.61+616

А. А. Ковалёва, М. М. Великая

Национальный фармацевтический университет, 61124 Харьков

И. И. МЕЧНИКОВ — ОСНОВАТЕЛЬ ТЕОРИИ СТАРЕНИЯ И УЧЕНИЯ О ПРОБИОТИКАХ

Рассмотрено несколько фундаментальных областей микробиологии, иммунологии и физиологии, органически связанных с идеями И. И. Мечникова, который первый выявил роль симбиотических взаимоотношений в обеспечении резистентности организма. Он считал, что смерть не является всеобщим законом природы, поскольку с усложнением организма исчезает способность к регенерации, появляются процессы старения, смерть. Мечников предполагал, что смерть наступает вследствие недостатка обмена в собственных тканях, а старость есть болезнь, которую нужно лечить, как всякую другую. 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.

Ключевые слова: И. И. Мечников, макрофаги, старение, смерть, гнилостные бактерии, микробный антогонизм, пробиотики.

И. И. Мечников был первым биологом, не только обратившим внимание на роль симбиотических взаимоотношений в обеспечении резистентности организма, но и концептуально обосновавшим возможность использования этих биоценологических связей в практических целях. Хотя далеко не все конкретные позиции И. И. Мечникова в рассматриваемой области подтвердились в дальнейшем, совершенно очевидно, что именно в его трудах следует искать истоки двух основополагающих научных направлений в современной микробиологии: учение о роли нормальной микрофлоры в жизнедеятельности организма и учение о микробном антагонизме.

© А. А. Ковалёва, М. М. Великая, 2016.

И. И. Мечникову принадлежит замечательная по своей глубине идея о том, что организм животного и человека представляет собою уникальную симбиотическую систему, важную роль в которой играют симбионты-микробы. Все дальнейшее развитие учения о нормальной микрофлоре полностью подтвердило эту позицию. Более того, открытие симбиоза макро- и микроорганизмов на внутриклеточном и особенно на генетическом уровнях позволяет считать данный тип взаимоотношений одним из определяющих факторов как в онто-, так и в филогенезе. Этот аспект научного наследия И. И. Мечникова заслуживает специального рассмотрения [1].

Особо следует подчеркнуть, что идеи И. И. Мечникова, относящиеся к проблеме нормальной микрофлоры, приобрели принципиально новое звучание с момента открытия симбиоза на генетическом уровне, позволяющего предполагать непосредственное участие маскированных внутриклеточных симбионтов в регуляции важнейших генетически детерминированных жизненных процессов. Данное открытие имеет непосредственное отношение к проблеме дифференцировки клеток в норме и при патологии, включая онкогенез.

Учение о нормальной микрофлоре тесно смыкается с учением о микробном антагонизме. 90 лет назад трудно было себе представить, что прямым следствием работ И. И. Мечникова, посвященных исследованию антагонистических свойств молочнокислых бактерий, с одной стороны, станет учение об антибиотиках, и концепция о роли микробного антагонизма в развитии микробных биоценозов — с другой. Без антибиотиков невозможно представить себе современную практическую медицину, включая онкологию и трансплантационную хирургию, а без учения о микробном антагонизме современная микробная биоценология также была бы немыслима [2].

Одной из наиболее фундаментальных глав научного наследия И. И. Мечникова является учение об ортобиозе, включая прикладной его раздел — попытку продления индивидуальной жизни человека путем воздействия на его симбиотическую микрофлору.

Будучи по духу не только ученым, но и философом, И. И. Мечников, естественно, не мог обойти вниманием вечную проблему бытия и небытия (не случайно психологические портреты Гете и доктора Фауста нашли свое место в его научном наследии [3]). Проведенный им анализ этого извечного вопроса имел серьезные научные последствия: результатом явилось основание новой биологической дисциплины — геронтологии — и формулировка концепции ортобиоза, в должной мере не оцененной, как нам представляется.

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 орга-

низма 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 [4, 5].

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 выделений гусеницам и молодым бабочкам они 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 [5].

Чем же характеризуется процесс старения? В старости уменьшается рост и масса тела организма, становятся хрупкими кости, жесткими мышечные ткани, стенки сосудов утрачивают эластичность. Когда соединительная ткань значительно развивается в каком-нибудь органе, то он становится тверже. Отвердение это называется склерозом печени, почек, сосудов и так далее. 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 рубцевании 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 таких механических повреждений, как кровоизлияния, ранения и так далее [5, 7].

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 и яичках 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" [5]. 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 соединительнотканью 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 больше, 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 [4, 5].

В моче человека и животных были найдены производные фенола, крезола, индола, масляной кислоты и так далее. 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 другие), взятыми в безвредных для человека дозах. 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, стимулируя друг друга. Например, в некоторых случаях холерный вибрион находит благоприятную среду, размножается и отравляет ядами организм, а в других случаях он попадает в такую микробную среду, в которой не может размножаться 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 размножаться, а в присутствии других — нет.

Мечников решил проверить, что происходит в живом организме на кроликах, которые рождаются на свет практически стерильными. Он ввел в организм новорожденных кроликов холерный вибрион, и они погибли. Затем Мечников ввел новорожденным вибрион в сопровождении бактерий, ослабляющих вибрион. Холера не развивалась, это было видно по симптомам и на вскрытии. 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 [7].

Гнилостные бактерии не живут в среде, содержащей молочную кислоту. Молоко 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 всасывается в желудке и не поступает в толстый кишечник. Поэтому нужно, чтобы молочная кислота вырабатывалась в самом кишечнике. А для этого следует употреблять молочнокислые бактерии.

Мечников изучает кефир, 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 необходимо уменьшить поступление вредных бактерий. Мечников знал, что в Болгарии есть местности, где многие жители доживают до ста и более лет, питаются 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 стрептоциллы, считал Мечников. Оказалось, что болгарская палочка нуждается в сахаре и поэтому плохо развивается в толстых отделах кишечника. Тогда из кишечника собаки был выделен *Glycobacter peptolyticus*, 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 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 болгарской палочкой или просто обваренных кипятком. В обед и на ужин съедал по чайной ложке живой культуры болгарских лактобактерий с вареньем или без него [6].

В настоящее время признается, что Мечников является основоположником учения о пробиотиках [11]. Однако о простокваше как средстве продления жизни забыли, по крайней мере, в официальной науке. И только в 2011 г. в журнале *PLoS One* была напечатана статья японских ученых, которые показали, что *Bifidobacterium animalis* увеличивает продолжительность жизни мышей, влияя на образование полиаминов в кишечнике [10].

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. В Северной Америке в настоящее время производится препарат, содержащий пробиотики и обладающий анти-возрастным и анти-стрессовым действием [7].

Полиамины путресцин, спермидин и спермин нужны для роста клеток, дифференцировки, а также синтеза ДНК, РНК и белков. Они обладают противовоспалительной и антимуtagenной активностью. Внутриклеточная концентрация спермидина снижается с возрастом, а ее увеличение повышает длительность жизни дрожжей, мух и иммунных клеток человека. 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, которые 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 [9].

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 [9]. Добавление в диету мышей смеси аргинина и пробиотика *LKM512* снижает синтез таких цитокинов воспаления, как *IL-8*, *IL-6*, фактора некроза опухолей альфа, а также *C*-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 [12]. 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. [12]. Во-вторых, в стареющих фагоцитах мо-

жет снижаться активация иммуносупрессивного ответа. Оба сценария не рассматривают возможность распознавания фагоцитами живых, но ослабленных и перерожденных клеток и их уничтожения. Действительно, еще недавно общее мнение сводилось к тому, что клетки поглощаются фагоцитами только в том случае, если они уже коммитированы к гибели путем апоптоза или некроза. Возможность вклада фагоцитоза живых клеток в развитие патологий не рассматривалась. В то же время, согласно представлениям Мечникова, в старости фагоциты сохраняют свою способность поглощать и уничтожать ослабевшие от интоксикации, но живые клетки. Располагает ли современная наука экспериментальными данными, подтверждающими правоту Мечникова? Развивается ли слабое воспаление, предшествующее появлению множества болезней старения, вследствие самостоятельной гибели клеток путем апоптоза и некроза или в результате активного узнавания фагоцитами живых клеток и их уничтожения?

Ранее полагали, что экспрессия фосфатидилсерина, являющегося сигналом "съешь меня", происходит только на мертвых или погибающих клетках. Однако оказалось, что многие живые клетки могут экспрессировать фосфатидилсерин на своей поверхности, что вызывает фагоцитоз таких клеток [8]. 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.

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

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.

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

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 сохранившимися способностью 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.

Мечников является основоположником многих современных научных направлений — учение о роли нормальной микрофлоры в становлении иммунной системы; гнотобиоз; роль микробов-симбионтов в пищеварении и метаболизме; проблема вириогении и ее связь с онкогенезом; внутриклеточный микробный симбиоз и эволюция внутриклеточных структур; проблема дисбактериозов и ее значение в патологии человека, геронтология и концепция ортобиоза.

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 в предохранительные вещества в эмбриональных органах. Фактически Илья Ильич предсказал развитие такого направления в медицине, как фетальная терапия.

Список использованной литературы

1. *Волянский Ю. Л., Хаитов Р. М., Мальцев В. И.* Развитие идей И. И. Мечникова в современном естествознании // *Здоровье Украины*. — 2015. — № 9 [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <http://health-ua.com/article/1077.html>

2. *Волянский Ю. Л., Хаитов Р. М., Мальцев В. И.* Развитие идей И. И. Мечникова в современном естествознании // *Здоровье Украины*. — 2015. — № 10 [Электронный ресурс]. — Режим доступа <http://health-ua.com/article/1072.html>
3. *Мечников И. И.* Пессимизм и оптимизм. — М.: Советская Россия, 1989. — 640 с.
4. *Мечников И. И.* Избранные биологические произведения. — М.: Изд-во Академии наук СССР, 1950. — 798 с.
5. *Мечников И. И.* Этюды о природе человека: Опыт оптимистической философии: Собр. соч. в 17-ти томах. Том 11. — Медгиз, 1956. — 267 с.
6. *Мечникова О. Н.* Жизнь Ильи Ильича Мечникова. — М.: КомКнига, 2007. — 156 с.
7. *Попов Н. Н., Колотова Т. Ю.* Научные идеи Мечникова и современность // *Аннали Мечниковського інституту*. — 2015. — № 3. — С. 75–98.
8. *Brown G. C., Neher J. J.* Eaten alive! Cell death by primary phagocytosis: 'Phagoptosis' // *Trends Biochem. Sci.* — 2012. — **37**. — P. 325–332.
9. *Kibe R., Kurihara S., Sakai Y. et al.* Upregulation of colonic luminal polyamines produced by intestinal microbiota delays senescence in mice // *Sci. Rep.* — 2014. — **4**. — P. 45–48.
10. *Matsumoto M., Kurihara S., Kibe R. et al.* Longevity in mice is promoted by probiotic-induced suppression of colonic senescence dependent on upregulation of gut bacterial polyamine production // *PLoS One*. — 2011. — **6**. — P.e23652.
11. *Podolsky S.* Cultural divergence: Elie Metchnikoff's *Bacillus bulgaricus* therapy and his underlying concept of health // *Bull. Histo. Med.* — 1998. — **72**. — P. 1–27.
12. *Sims G. P., Rowe D. C., Rietdijk S. T. et al.* HMGB1 and RAGE in inflammation and cancer // *Annu. Rev. Immunol.* — 2010. — **28**. — P. 367–388.

Поступила 8.02.2016

І. І. МЕЧНИКОВ — ЗАСНОВНИК ТЕОРІЇ СТАРІННЯ І ВЧЕННЯ ПРО ПРОБІОТИКИ

Г. О. Ковальова, М. М. Велика

Національний фармацевтичний університет, 61124 Харків

Розглянуто кілька фундаментальних галузей мікробіології, імунології та фізіології, органічно пов'язаних з ідеями І. І. Мечникова. І. І. Мечников перший виявив роль симбіотичних взаємовідносин в забезпеченні резистентності організму. Він вважав, що смерть не є загальним законом природи, оскільки з ускладненням організму зникає здатність до регенерації, з'являються процеси старіння, смерть. Мечников передбачає, що смерть настає внаслідок нестачі обміну у власних тканинах, а старість є хворобою, яку потрібно лікувати, як будь-яку іншу. Фагоцитоз живих, але змінених в результаті життєдіяльності клітин, дійсно може викликати слабке уповільнене запалення і атрофію тканин, що, у свою чергу, призведе до розвитку хвороб старіння.

I. I. MECHNIKOV — THE FOUNDER OF THEORY OF AGING AND DOCTRINE OF PROBIOTICS

A. A. Kovalyova, M. M. Velikaia

The National University of Pharmacy, 61124 Kharkov

Dealt with have been several fundamental areas of microbiology, immunology and physiology, connected with the ideas of I.I. Mechnikov. Mechnikov was first who established the role of symbiotic interrelationships in the provision of organism resistance. He considers that death is not a general law of nature, since with increasing complexity of the organism its capacity for regeneration disappears and, instead, the processes of aging and death appear. In his view the death occurs due to the lack of metabolism in the proper tissues and aging is a disease that should be treated like any other illness. The phagocytosis of alive cells (but modified as a result of their activity) can indeed cause a weak low-grade inflammation and atrophy of tissues that, in turn, leads to unhealthy aging.

Сведения об авторах

Кафедра микробиологии, вирусологии и иммунологии

А. А. Ковалева — ассистент кафедры, к.м.н.(annakovalyova@gmail.com)

М. М. Великая — доцент кафедры, к.фарм.н.