

## ЗАОЧНАЯ АКАДЕМИЯ ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ

© ТИТОВ В.Н., 2014

УДК 616-008.9:575.321

Титов В.Н.

### СТАНОВЛЕНИЕ В ФИЛОГЕНЕЗЕ БИОЛОГИЧЕСКОЙ ФУНКЦИИ ЭНДОЭКОЛОГИИ. ПОДДЕРЖАНИЕ "ЧИСТОТЫ" МЕЖКЛЕТОЧНОЙ СРЕДЫ В ПАРАКРИННЫХ СООБЩЕСТВАХ КЛЕТОК, ОРГАНАХ И В ОРГАНИЗМЕ (ЛЕКЦИЯ)

ФГБУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс Минздрава России, 121552, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а

*Децентрализованная система оседлых макрофагов в каждом паракринно-регулируемом сообществе клеток, интима артерий эластического типа является филогенетически более ранней, комплементзависимой. Она утилизирует в первую очередь макромолекулы белка, реализуя биологическую реакцию транскитоза. Централизованная на уровне организма анатомически и функционально более совершенная система инсулинзависимых макрофагов Купфера в печени предназначена также для сбора и утилизации малого и небелкового биологического "мусора". Разнообразные пептиды, гуморально активные медиаторы, фрагменты плазматических мембран, интегральные протеины микроРНК в гидрофильной среде плазмы крови формируют при физико-химическом взаимодействии микрочастицы, микровезикулы и экзосомы. Все они при действии IgM поглощают филогенетически поздние макрофаги Купфера. Последовательная система реализации биологической функции эндоэкологии — это биологическая реакция экзоцитоза на аутокринном уровне; комплементзависимые макрофаги в паракринных СК; оседлые макрофаги в интима артерий эластического типа с реакцией транскитоза; централизованные макрофаги Купфера в печени в синусоидальных обменных капиллярах и пространствах Диссе без реакции транскитоза. Различие функции систем позволяет составить представление о роли биологической функции эндоэкологии в патологических процессах. Это дает возможность оценить диагностическое значение методов, которые основаны на определении количества и качественного состава микрочастиц плазмы крови, что может быть полезным в дифференциальной диагностике метаболических пандемий.*

**Ключевые слова:** макрофаги; система комплемента; клетки Купфера; транскитоз; иммуноглобулин М.

V.N. Titov

THE BECOMING OF BIOLOGICAL FUNCTION OF ENDOECOLOGY IN PHYLOGENESIS. THE SUPPORT OF "PURITY" OF INTER-CELLULAR MEDIUM IN PARACRIN CENOSISES OF CELLS, ORGANS AND ORGANISM (A LECTURE)

The Russian cardiologic R&D production complex of Minzdrav of Russia, 121552 Moscow, Russia

*The decentralized system of resident macrophages phylogenetically is earlier and complement-dependent one in every paracrin regulated cenosis of cells, intima of elastic type arteries. This system primarily utilizes protein macromolecules implementing biological reaction of transcytosis. The anatomically and functionally more perfect system of insulin-dependent Kupffer macrophages in liver is centralized at the level of organism and is also intended to collect and utilize minor and protein biological "garbage". The various peptides, humoral active mediators, fragments of plasmatic membranes, integral proteins of micro RNA in hydrophilic medium of blood plasma are forming under their physical chemical interaction micro-particles, micro-vesicles and exosomes. All of them, under effect of IgG, absorb phylogenetically late Kupffer macrophages. The consequent system of implementation of biologic function of endoecology includes biologic reaction of exocytosis at autocrin level; complement-dependent macrophages in paracrin cenosises of cells; resident macrophages in intima of elastic type arteries with reaction of transcytosis; centralized Kupffer macrophages in liver in sinusoidal capillaries and Disse spaces without reaction of transcytosis. The difference of function of systems makes it possible to make a conception of the role of biologic function of endoecology in pathological processes. Therefore, an opportunity appears to evaluate diagnostic value of methods based on detection of amount and quality composition of micro particles of blood plasma. This can be useful in differential diagnostic of metabolic pandemics.*

**Key words:** macrophages; complement system; Kupffer macrophages; transcytosis; immune globulin M

Априори и на основании опыта можно говорить о том, что прогностически важные тесты в клинической биохимии могут быть и неспецифичными. Это будет продолжаться до тех пор, пока не удастся расшифровать механизмы их становления и выяснить степень специфичности определяемых

аналитов. Мы говорим о тестах, характеризующих нарушения биологических функций и биологических реакций при заболеваниях, которые мы именуем метаболическими пандемиями: атеросклерозе, эссенциальной (метаболической) артериальной гипертензии, метаболическом синдроме, синдроме резистентности к инсулину и ожирении.

Диагностическими тестами при метаболических пандемиях являются нарушения: а) биологической функции трофологии и биологических реакций экзо- и эндотрофии; б) биологической функции гомеостаза и понижения в биологических средах *in vivo* содержания аналитов (субстратов и физико-химических параметров) ниже физиоло-

Для корреспонденции:

Титов Владимир Николаевич, д-р мед. наук, проф., руководитель лаб. клин. биохимии липидов  
Адрес: 121552, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а  
E-mail: vn\_titov@mail.ru



гичного интервала; в) биологической функции эндозкологии, биологических реакций экскреции и воспаления, инициатором которых является превышение каким-либо из анализов верхнего предела физиологического интервала, "замусоривание" межклеточной среды; г) биологической функции адаптации, биологических реакций стресса и компенсации. В качестве этиологических факторов становления метаболитических пандемий

рационально в первую очередь рассматривать эндогенные факторы внешней среды, которые становятся причиной эпигенетических изменений *in vivo*, формируя единение патогенеза всех метаболитических пандемий. При этом нет противоречий в том, что мы одновременно и сочетанно рассматриваем единение патогенеза наиболее распространенных в популяции человека заболеваний и руководствуемся при этом принципами персонализированной медицины в стремлении коррелировать возникшие нарушения метаболизма.

1. *Последовательное становление биологических функций и биологических реакций в филогенезе.* Когда мы даже недавно излагали биологическую функцию эндозкологии — функцию поддержания "чистоты" межклеточной среды многоклеточного организма, мы говорили о двух неспецифических биологических реакциях:

а) биологической реакции экскреции для выведения из пула межклеточной среды *in vivo* малого биологического "мусора" мол. массой менее чем 70 кД (мол. масса альбумина), который можно профильтровать через мембрану гломерул нефрона и удалить с мочой;

б) биологической реакции воспаления, сборе и утилизации оседлыми макрофагами большого биологического "мусора" в пуле рыхлой соединительной ткани (РСТ) в каждом из паракринно регулируемых сообществ клеток (СК).

После формирования в филогенезе замкнутой системы кровообращения и образования двух локальных пулов межклеточной среды — большого и малого круга кровообращения, филогенетически поздний пул сбора и утилизации биологического "мусора" из внутрисосудистой, локальной межклеточной среды расположился в интима артерий эластического типа. Мы говорили и о том, что биологическими реакциями *in vivo*, которые задействованы в реализации биологической функции эндозкологии, кроме реакции экскреции и воспаления являются, естественно, и биологические реакции гидродинамического давления, реакция трансцитоза, биологическая реакция гипертермии, биологическая реакция эндотелийзависимой вазодилатации.

Медицина как наука не стоит на месте и сейчас; мы предлагаем более дифференцированное представление о становлении на ступенях филогенеза биологической функции эндозкологии. Согласно нашим представлениям, биологическая функция эндозкологии в своем становлении претерпела несколько этапов; каждый из них сохранен и успешно функционирует, но на разных уровнях регуляции биологических функций и биологических реакций: а) на аутокринном (клеточном); б) локально в каждом из паракринных СК; в) централизованно на уровне организма, *in vivo*. Становится ясно, что пул сбора и утилизации биологического "мусора" из внутрисосудистого локального пула межклеточной среды (из

плазмы крови) в интима артерий эластического типа является тоже локальным пулом РСТ. Это специализированный филогенетически ранний пул реализации биологической функции эндозкологии в столь обширном, первично регулируемом паракринном СК, как система артерий. Разделенная функционально на два филогенетически разных отдела — дистальный и проксимальный, она едина в своей первичной, базальной гуморальной, локальной регуляции на принципах физической и биологической химии.

Полагаем, что артериальное русло вместе с миллионами периферических перистальтических и одним центральным полостным, клапанным насосом является в принципе единственным филогенетически поздним функциональным подобием паракринно, гуморально регулируемого сообщества. Оно составляет основу совершенствования и становления сосудисто-сердечной системы. Многими миллионами лет позже над локальной гуморальной регуляцией еще незамкнутой сосудисто-сердечной системой с уровня организма надстроилась тоже гуморальная регуляция нейросекреторных ядер гипоталамуса и анатомически изолированных желез внутренней секреции. Еще позже *in vivo* к регуляции сосудисто-сердечной системы подключился сосудодвигательный центр продолговатого мозга с возможностями вегетативной афферентной и эфферентной информации. Это обеспечило иную скорость передачи в центр интероцептивной афферентной информации, время принятия решений и компенсации нарушений метаболизма, которые происходят на уровне отдельных паракринных сообществ при реализации эфферентной сигнализации.

Столь же важные функциональные изменения произошли *in vivo* и с биологической функцией эндозкологии. Каждое биологическое, функциональное совершенствование на ступенях филогенеза *in vivo* всегда достижимо только одним способом — путем проб и ошибок; ошибок всегда больше, чем достижений. На ступенях филогенеза *in vivo* следствием "поисковых" ошибок является в лучшем случае гибель клеток, тканей и органов; в худшем — гибель особой или популяции. Поэтому совершенствование биологических реакций и биологических функций на ступенях филогенеза сопровождало активное развитие и биологической функции эндозкологии. Это определено тем, что после каждой неудавшейся попытки совершенствования метаболизма необходимо утилизировать многие миллионы погибающих клеток.

Механизмы гибели клеток запрограммированы на аутокринном уровне и заканчиваются образованием больших микрочастиц плазмы крови — телец апоптоза, однако собирать и утилизировать их из пулов межклеточной среды приходится на уровне организма. Функционально совершенные, филогенетически ранние макрофаги проявляют свою активность в РСТ каждого паракринно регулируемого СК и в интима артерий эластического типа. И все-таки наиболее функционально развитыми представителями филогенетически позднего поколения макрофагов являются дифференцированные клетки Купфера, макрофаги Купфера. Их более широкие функциональные возможности определены тем, что в филогенезе они являются существенно более поздними, с большими возможностями, а намного более высокая их производительность определена теми физиологическими условиями, в которых они начали реализовать свою функцию. Каковы же те функциональные возможности макрофагов РСТ паракринных сообществ, которые не столь эффективно реализованы в децентрализованном варианте утилизации биологического "мусора"? Каковы преимущества сбора из межклеточной среды, плазмы крови и утилизации биологического "мусора" в централизованной системе макрофагов Купфера, которая локализовалась в ткани печени? Какие же клетки функционально стали превосходить ранние клетки РСТ и надстроились над функцией оседлых макрофагов и реализуемой ими *in vivo* биологической реакции воспаления?

2. *Реализация биологической функции эндозкологии в паракринных СК: биологическая реакция воспаления; ком-*

плементзависимые реакции транцитоз, филогенетически ранние макрофаги. Недостаточно высокая экспрессия единичных или нескольких сопряженных генов является не столь уж редкой патологией, врожденными нарушениями у человека. Однако эпигенетические дефекты в течение жизни индивидуума могут остаться молчаливыми, если их не провоцировать, к примеру, избыточной индукцией субстратами (переедание) с развитием гиперлипотеинемии или гипергликемии; терапией гормонами; частыми инцидентами биологической реакции стресса или почти полным отсутствием физической активности. За каждой биологической реакцией стресса, даже эмоционального, тянется длинный шлейф нарушений метаболизма — "замусоривание" межклеточной среды белками-шаперонами (белками теплового шока) и активация биологических реакций эндо-, экзо- и транцитоза, которые сопровождается повышением гидродинамического давления. Не бывает такого патологического процесса, при котором не происходят гибель клеток, накопление в межклеточной среде большого и малого биологического "мусора", активация биологических реакций экскреции и воспаления.

Биологическую функцию эндоэкологии *in vivo* реализуют две биологические реакции: реакция экскреции и биологическая реакция воспаления. Если мол. масса биологического "мусора" в межклеточной среде не превышает мол. массы альбумина (примерно 70 кД), его удаление происходит путем активации биологической реакции экскреции, фильтрации через базальную мембрану гломерул нефрона при усилении биологической реакции гидродинамического, артериального давления. Если мол. масса биологического "мусора" более 70 кД и вывести его путем экскреции невозможно, его утилизировать приходится *in situ* путем активации биологической реакции воспаления. Реализуют утилизацию эндогенных флогогенов, биологического "мусора" *in situ* главным образом оседлые, резидентные макрофаги, которые локализованы в пуле РСТ каждого из ПС клеток.

Для филогенетически позднего пула внутрисосудистой среды, который образовался при формировании замкнутой сосудисто-сердечной системы, локальный пул сбора и утилизации большого биологического "мусора" локализован в интима артерий эластического типа. В артериолах мышечного типа, в перистальтических насосах всех ПС, интимы нет. Выведение большого биологического "мусора" из локального внутрисосудистого пула межклеточной среды, из плазмы крови независимо от этиологии, эндогенного или экзогенного происхождения реализовано согласно единому алгоритму; этапы этого процесса перечислены ниже:

1. Физиологичная денатурация эндогенных флогогенов (инициаторов воспаления), которые вышли из цитозоля клеток при биологической реакции цитолиза, происходит индивидуально путем формирования в каждой макромолекуле белков афизиологичных эпитопов (антигенных детерминант) при действии активных форм кислорода (АФК). Нарбатывают и секретируют АФК в кровоток циркулирующие в крови нейтрофилы в физиологичной реакции "респираторного взрыва". Активация нейтрофилов и секреция ими АФК физиологично всегда вторична; ее инициирует количество биологического "мусора" в плазме крови, который предстает физиологично денатурировать, т. е. индукция субстратом. Физиологично АФК физиологично денатурируют каждую эндогенную молекулу белка индивидуально: перекисное окисление жирных кислот (ЖК) в составе липопротеинов (ЛП) — липидпереносящих макромолекулы белка, является сопутствующей реакцией; она тоже участвует в физиологичной денатурации таких макромолекул белка, как ЛП, которые функционально переносят ЖК в форме разных липидов. Действие нейтрофилов превращает многочисленные эндогенные флогогены (потенциальные инициаторы биологической реакции воспаления) в реальные патогены.

2. Физиологичная денатурация белков нейтрофилами, АФК является частью биологической реакции воспаления,

синдрома системного воспалительного ответа. Если количество наработанных нейтрофилами АФК оказывается избыточным, АФК инактивирует антиокислительная эндогенная система; это тоже функциональная часть биологической реакции воспаления, но уже синдрома компенсаторной противовоспалительной защиты. Компонентами эндогенной антиокислительной системы у животных являются аскорбиновая кислота, ω-9 С 18:1 эндогенная олеиновая мононенасыщенная ЖК, мочевая кислота, билирубин, альбумин, тиосоединения и, естественно, ферменты СОД и глутатионпероксидаза.

3. Наличие антигенных детерминантов в денатурированных белках распознают члены семейства Толл-подобных рецепторов (ТПР; toll по-английски — "похоронный звон"). Располагаясь на плазматической мембране иммунокомпетентных клеток, они выявляют физиологично денатурированные молекулы по принципу "свой — не свой". Обнаружив "не свой" белок, иммунокомпетентные клетки запускают многоэтапный процесс его удаления из внутрисосудистой среды (рис. 1).

4. За этапом распознавания эндогенных патогенов следует опсонизация (связывание, окутывание) их компонентами комплемента, что, образно говоря, ставит на белках метку — "подлежит удалению". Система комплемента обеспечивает быстрое активное выведение денатурированных эндогенных флогогенов из кровотока клетками монослоя эндотелия путем транцитоза; для этого компоненты комплемента формируют филогенетически ранние структуры — β-порины и активируют поглощение флогогенов оседлыми макрофагами, в том числе и в интима артерий эластического типа. Выведение патогенов происходит против градиента концентрации и сопровождается затратами энергии, АТФ.

5. Во избежание перемещения, вынесенных путем транцитоза в интиму патогенов обратно, в межклеточную среду, для уменьшения градиента концентрации плазмы крови: интимы, все патогены связывает протеогликановый матрикс интимы.

6. Оседлые, резидентные макрофаги реализуют филогенетически раннюю биологическую реакцию внеклеточного пищеварения. Они секретируют в матрикс семейство активных, неспецифичных гидролаз — металлопротеиназ. Последние вне клеток гидролизуют компоненты матрикса со всеми сорбированными патогенами. Далее путем фагоцитоза (эндоцитоза) макрофаги (универсальные фагоциты) поглощают образованный гидролизат матрикса со всеми патогенами.

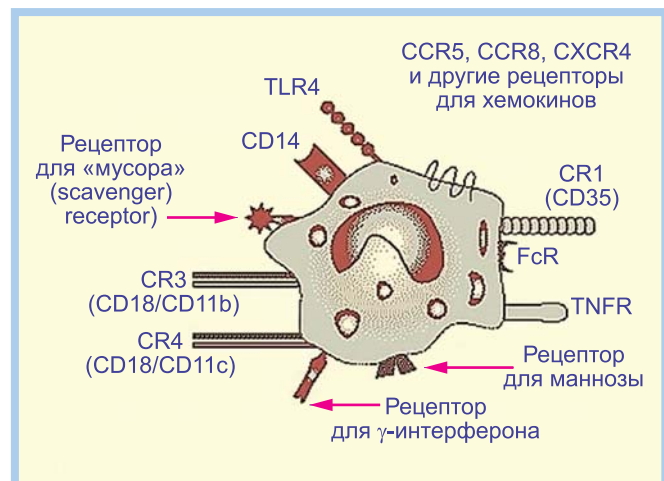


Рис. 1. Рецепторы макрофага при реализации биологической реакции эндоэкологии и врожденного иммунитета.

Рецепторы: CCR — хемокинов; CD14 — грамегативных бактерий; CR — компонентов комплемента; FcR-фрагментов Ig; TLR — ТПР; TNFR — фактора некроза опухоли α.

7. Далее часть гладкомышечных клеток артериол мышечного и смешанного типа меняет свой фенотип. Из секреторных они становятся секреторными и, синтезируя (секретируя) все структурные компоненты, восстанавливают целостность и чистоту матрикса.

8. В лизосомах филогенетически ранние макрофаги осуществляют гидролиз эндо- и экзогенных патогенов, бактерий, ксенобиотиков до аминокислот и коротких пептидов; далее иные клетки *in vivo* используют их в синтезе пептидов и протеинов.

9. Несмотря на функциональную универсальность макрофагов, они в силу филогенетически раннего происхождения не имеют на мембране рецепторов апоВ-100. Они не поглощают ЛПНП низкой плотности (ЛПНП) через сквенджер-рецепторы (рецепторы-"мусорщики"), которые далее оказываются в лизосомах. Однако органеллы не могут гидролизовать эфиры эссенциальных полиеновых ЖК (ЭС ПНЖК) со спиртом холестерина (ХС). Не могут макрофаги, поглощая через рецепторы-"мусорщики" гемоглобин (гемоглобин + гаптоглобин), гидролизовать в лизосомах и гем (структуру тетрапиррола). Макрофаги путем экзоцитоза депонируют гем в матриксе интимы в форме гемосидерина; так формируется гемосидероз. Если макрофаги в качестве биологического "мусора" поглощают из крови ЛПНП, которые переносят к клеткам ЭС ПНЖК в форме эфиров ХС, и ЭС ПНЖК и спирт ХС навсегда остаются в интима артерий эластического типа, формируя атероматоз.

Макрофаги, как и любая из клеток на самых ранних ступенях филогенеза, используют реакцию эндоцитоза для реализации биологической функции трофологии, биологической реакции экзотрофии — внешнего питания. Однако во внешней среде, как правило, нет пищи, усвоение которой происходило бы полностью. В силу этого биологическую реакцию экзотрофии — поглощение пищи на аутокринном уровне путем эндоцитоза, всегда сопровождает биологическая реакция экзоцитоза не усвоенных компонентов пищи. Одновременно биологические реакции эндо- и экзоцитоза клетки стали использовать и при реализации биологической функции адаптации, биологической реакции врожденного иммунитета, используя при этом систему комплемента. Одновременно клетки стали использовать биологическую реакцию транцитоза (эндоцитоз + экзоцитоз) вместе при реализации биологической функции эндозоологии — поддержания "чистоты" межклеточной среды многоклеточного организма.

10. Вынужденное депонирование оседлыми макрофагами ЭС ПНЖК в форме эфиров со спиртом ХС приводит к формированию пенных клеток — лаброцитов; позже они погибают по типу некроза с развитием деструктивно-воспалительного поражения интимы по типу атероматоза или атеротромбоза с клинической картиной острого коронарного синдрома и инфаркта миокарда. Формирование атероматоза или атеротромбоза определено содержанием ТГ в ЛПНП; при поражении интимы артерий по типу атеротромбоза в мягких бляшках ТГ намного больше, чем при поражении интимы по типу атероматоза.

Можно обоснованно говорить о том, что на ранних ступенях филогенеза, на аутокринном уровне (на уровне клеток) и в паракринных СК, становление биологических функций трофологии (реакции экзотрофии), эндозоологии (биологической реакции воспаления и биологической функции адаптации (реакции врожденного иммунитета) проходило единым кластером. На последующих ступенях филогенеза каждая из биологических функций претерпела многие этапы специфического совершенствования. Однако филогенетическая общность биологически ранних функций и реакций согласно методологическому приему биологической преемственности в филогенезе является основой их тесного общения не только в процессах физиологии, но и на поприще патофизиологии и патологии. Это в полной мере можно проследить на примере единения патогенеза наиболее распространенных в популяции человека заболеваний, на примере метаболических пандемий.

Можно обоснованно говорить о том, что на ранних ступенях филогенеза биологическая реакция воспаления, поддержание "чистоты" межклеточной среды, выведение большого эндогенного биологического "мусора" в пул сбора и утилизация при реализации биологической реакции транцитоза сформированы одновременно со становлением биологической реакции врожденного иммунитета и удалением (лизисом) экзогенных, инфекционных патогенов. При этом и биологическая функция эндозоологии (биологическая реакция воспаления), и биологическая функция адаптации (биологическая реакция врожденного иммунитета) используют взаимодействие антигенного детерминанта, физико-химические реакции антиген ↔ антитело при удалении из межклеточной среды как экзогенных патогенов, так и эндогенно биологического "мусора".

При утилизации *in vivo* эндогенных флогогенов тесно взаимодействуют биологическая функция эндозоологии и биологическая функция адаптации, биологическая реакция врожденного иммунитета. Филогенетически ранние ТПР при определении флогогенов по принципу "свой — не свой" используют физико-химическое взаимодействие: антигенная детерминанта флогогена — структура ТПР. Это лишь отчасти специфичное взаимодействие эндогенный флогоген ↔ ТПР на более поздних ступенях филогенеза стало основой формирования специфического взаимодействия антиген — антитело; к примеру, липополисахарид грамотрицательных бактерий — липополисахаридсвязывающий белок. Для этого эндогенные, физиологично денатурированные нейтрофилами флогогены при действии АФК приобретают необходимую степень антигенности. Это способность антигенной детерминанты белка реализована во взаимодействии с ТПР. Таким образом, удаление из внутрисосудистого пула межклеточной среды эндогенных флогогенов и экзогенных патогенов сопряжено со свойствами антигенности и происходит при активном участии системы комплемента.

Система комплемента — функциональное звено реализации врожденного иммунитета и, вероятно, биологической функции эндозоологии, биологической реакции воспаления. Система комплемента, можно полагать, обладает: а) выраженной антибактериальной активностью, реализуя филогенетически ранние физико-химические приемы и, используя эти же приемы, неспецифично эффективно повышает проницаемость плазматических мембран клеток эндотелия (мезотелия) при реализации биологической реакции транцитоза. Система включает около 20 протеинов; они выстраиваются в форме функционального каскада реакций протеолиза (гидролиза) (рис. 2). Подобный вариант биохимических реакций неоднократно использован *in vivo* на ранних ступенях филогенеза. Компоненты комплемента функционируют в плазме крови всех позвоночных животных. Активация системы происходит по классическому пути при действии иммунных комплексов или согласно альтернативному пути, при действии бактерий (рис. 3).

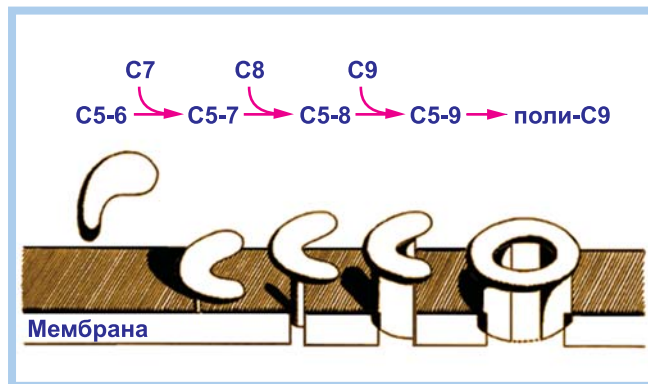


Рис. 2. Каскад реакций протеолиза в системе комплемента и формирование в клеточной мембране функциональных пор (поринов) из белков с β-складчатой структурой.

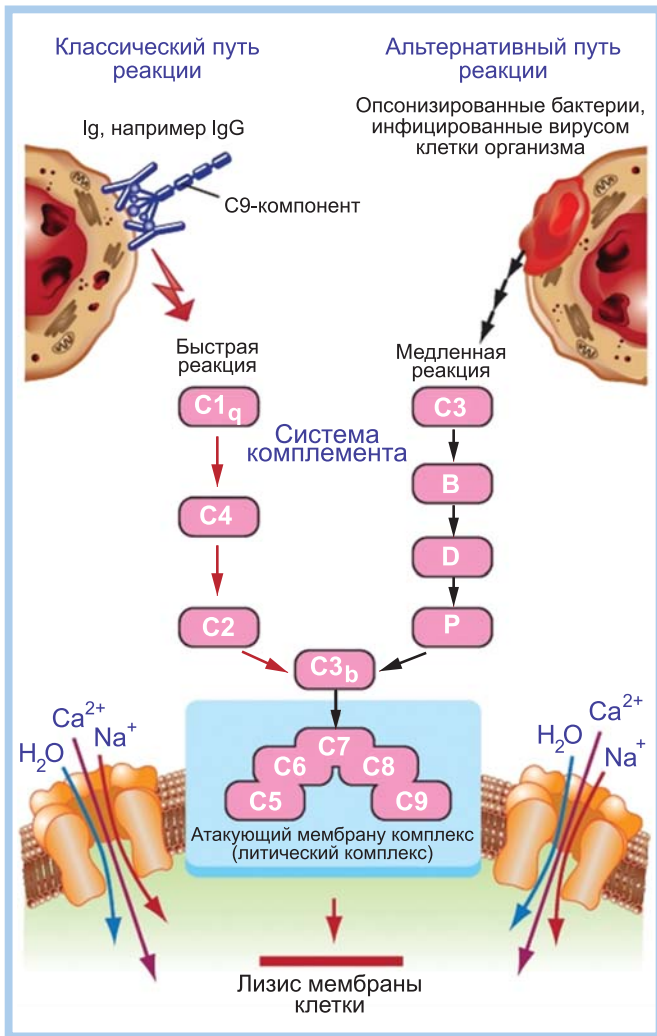


Рис. 3. Классический путь активации антителами и альтернативный путь активация бактериями и вирусами системы комплемента.

Иммунная специфичность классического пути определена участием антигенных доменов молекул, которые образованы в результате предшествующей реакции. Иницирующим фактором является взаимодействие Fab-фрагмента антител с эндогенными и экзогенными антигенами. В результате в молекуле антитела происходят конформационные изменения и открывается реактивный центр в CH2-области для узнавания его C1-компонентом комплемента. Вслед за этим в каскаде биохимической реакции последовательно образуются компоненты комплемента — от C1 до поли-C9. Альтернативный путь неспецифичен, его активаторами служат непосредственно мембраны бактерий, вирусов; его рассматривают как элемент филогенетически раннего, врожденного иммунитета. Активация происходит без участия C1-, C2- и C4-компонентов, но с аналогичным окончанием. C3-компонент комплемента опсонизирует денатурированные эндогенные флогогены и экзогенные патогены, иммуноопосредованно взаимодействуя с мембранами клеток.

Функцией системы комплемента является воздействие на мембраны бактерий; оно сходно с действием цитотоксичных лимфоцитов-киллеров. Компоненты комплемента образуют в мембране бактерий, вероятно и клеток хозяина, неконтролируемые белковые поры; окаймляют поры — компоненты комплемента, в частности молекулы C9. По структуре это филогенетически ранние, физиологичные (патофизиологичные) поры в мембране, образующие белки, в которых преобладает филогенетически ранняя β-складчатая структура;

функционально они сходны с белками-поринами. Образование в плазматической мембране эндотелия длительно существующих пор, окаймленных протеинами, можно полагать, одновременно является способом проявления физико-химической антибактериальной активности и филогенетически ранним способом активации биологической реакции транцитоза (преодоление монослоя эндотелия) при сборе для утилизации эндогенного биологического "мусора"; это действие начинается с уровня паракринных СК. В мембране бактерий образование одной белковой поры может приводить к осмотическому лизису клетки при вхождении в цитозоль избыточного количества Na<sup>+</sup>, воды в составе гидратной оболочки и формировании афизиологично высокой гиперкальциемии цитозоля.

Опсонизация (по-гречески — снабжение пищей, обволакивание) — адсорбция компонентов комплемента на поверхности эндогенных, физиологично денатурированных флогогенов и экзогенных, инфекционных патогенов. Компоненты комплемента облегчают поглощение (фагоцитоз) эндогенных флогогенов и экзогенных патогенов оседлыми макрофагами, осмотический лизис клеток бактерий и транцитоз через монослой эндотелия (мезотелия) опсонизированных эндогенных флогогенов. Функцию опсонин на ранних ступенях филогенеза исполняют в первую очередь компоненты комплемента, более поздно в филогенезе — молекулы Ig. Они не очень специфично связывают флогогены и патогены фрагментами Fab-молекулы Ig; фрагмент же Fc-молекулы ассоциирован с рецепторами функциональных фагоцитов. Кроме макрофагов, рецепторы для Ig имеют на мембране лейкоциты (моноциты, нейтрофилы, эозинофилы, естественные киллеры); фагоцитировать же что-либо они не могут. В ответ на связывание патогена эти клетки запускают синтез цитокинов, выделяют вещества, которые воздействуют на опсонизированные клетки. Это сопровождается развитием биологической реакции воспаления и возможностью повредить соседние, здоровые клетки (рис. 4).

Процесс гиперактивности клеток устанавливают синдром компенсаторной противовоспалительной защиты, действие ω-3 ЭС ПНЖК, глюкокортикоидов и нестероидных противовоспалительных препаратов. Окончательно фагоцитоз в равной мере определяет как активность системы комплемента, так и функциональное состояние макрофагов. Образующиеся из моноцитов активные, новые макрофаги усиленно поглощают как опсонизированные флогогены и патогены, так и структурно защищенные микрочастицы (микровезикулы и

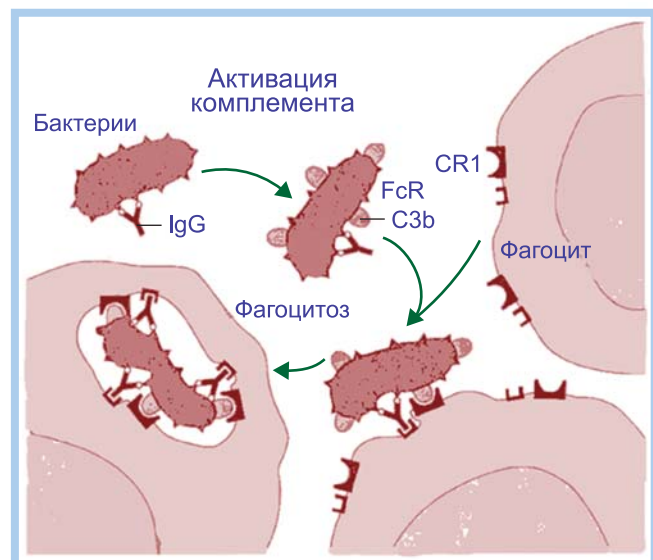


Рис. 4. Структурная роль компонентов комплемента и Ig в опсонизации экзогенных патогенов и активации фагоцитоза их оседлыми, резидентными макрофагами.

экзосомы) из биологической среды (плазмы крови) путем комплементзависимого фагоцитоза. Наиболее активными опсонинами являются компоненты комплемента C3b и iC3b.

Предполагаемый вариант активации транцитоза *in vivo*, вынос большого биологического "мусора" из внутрисосудистого пула в интиму и утилизация его оседлыми макрофагами в паракринных сообществах клеток и далее в интиму артерий эластического типа можно считать комплементзависимым. Подобное мнение подкреплено и тем, что в механизмах реализации эндогенного биологического "мусора" объединено взаимодействие антиген—антитело и реализованы классический путь активации системы комплемента, биологическая реакция опсонизации. Однако все ли компоненты биологического "мусора" мол. массой более 70 кД обладают выраженными антигенными свойствами, с тем чтобы сбор и утилизацию провести в рамках биологической реакции воспаления? И необходимо ли каждую макромолекулу белка отдельно, физиологично денатурировать, подвергать опсонизации, проводить транцитозом через монослой эндотелия? На последующих ступенях филогенеза такой индивидуальной системы реализации биологической функции эндоэкологии стало явно недостаточно.

Результаты экспериментов с микрочастицами из полимеров и полиэтиленгликоля показали, что оседлые макрофаги могут поглощать и неопсонизированные микрочастицы плазмы крови, такие как микровезикулы и экзосомы. В большом количестве они циркулируют не только в плазме крови, но и во всех биологических средах *in vivo*. Каковы же те макрофаги, которые поглощают микрочастицы и экзосомы при реализации, вероятно, не столь зависимого от системы комплемента, фагоцитоза биологического "мусора" средних размеров, молекулы которого не имеют антигенных детерминант? Есть основания полагать, что нарушение биологической функции трофологии (питания), биологической реакции экзотрофии (внешнего питания) — основная причина нарушения биологической функции эндоэкологии, "замусоривания" межклеточной среды натуральными экзогенными компонентами пищи, из которых *in vivo* образуются эндогенные флогены; комплементзависимый сбор и утилизация макрофагами большого биологического "мусора" сформировались на ранних ступенях филогенеза для выведения из цитозоля и межклеточной среды паракринных СК антигенных макромолекул белка; далеко не весь биологический "мусор" *in vivo* проявляет свойства антигена и его удаление при реализации биологической реакции воспаления является не столь производительным. На ранних ступенях филогенеза, на аутокринном уровне и в паракринно регулируемых СК, до формирования замкнутой системы кровообращения, удаление "мусора" проходило по пути цитозоль → внешняя среда. В организме удаление "мусора" стало происходить более сложно: цитозоль → пул межклеточной среды → внутрисосудистый пул среды → локальный пул (к примеру, первичной мочи) → пул сбора экскретируемого материала (мочевой пузырь) → внешняя среда.

На более поздних ступенях филогенеза регуляцию биологических функций на уровне паракринно-регулируемых СК и в организме (*in vivo*) стали исполнять многочисленные пептиды; сформировалась пептидная регуляция метаболизма. И далеко не все пептиды обладают выраженными свойствами антигена. Деструкцию плазматической мембраны клеток сопровождает образование массы фрагментов ФЛ, фосфатилихолинов и рафтов (плотов), сформированных из более гидрофобных сфингомиелинов и незтерифицированного спирта ХС. Антигенами являются только аминокислотные липиды — фосфатидилсерин и фосфатидилэтаноламин, да и то, если они располагаются в наружном монослое бислойной мембраны.

Полагаем, что на более поздних ступенях филогенеза функциональных возможностей системы комплемента, функции опсонизации и врожденного иммунитета, оседлых макрофагов, которые локализованы в каждом из пара-

кринных СК, стало явно недостаточно. При становлении в организме новых биологических функций (биологическая функция локомоции, система инсулинзависимых клеток) количество физиологично погибающих клеток стало существенно больше. При этом большая часть эндогенного "мусора" не является антигенным. На более поздних ступенях филогенеза это привело к формированию менее сложного, более неспецифичного варианта реализации биологической реакции эндоэкологии на основе уже не только биологических реакций воспаления и врожденного иммунитета, но и структурных изменений.

В более совершенном варианте биологической функции эндоэкологии в силу методологического принципа преемственности становления в филогенезе биологических функций и биологических реакций сохранена иммунохимическая основа выведения из межклеточной среды эндогенных флогенов и патогенов. Однако она дополнена новыми структурными элементами и физико-химическими взаимодействиями. Централизованной системой реализации биологической функции эндоэкологии, которая сформировалась в организме и функционально надстроилась над локальной РСТ в паракринных СК, явилась система макрофагов Купфера в печени.

Можно полагать, что на ступенях филогенеза при становлении новых биологических функций и реакций нередко происходят структурные изменения, результатом которых являются эпизоды гибели клеток и высокий уровень "замусоривания" межклеточной среды и плазмы крови. Он может превысить оптимальные физические и химические параметры стабильности гидрофобных веществ в гидрофильной среде. Это приводит к физико-химической, структурной, термодинамически обусловленной реорганизации взвешенных в гидрофильной среде биологических частиц; происходит спонтанная, более плотная упаковка в гидрофильной плазме крови среды гидрофобного биологического "мусора" с укрупнением конгломератов частиц и уменьшением их количества. Физико-химические различия биологических микрочастиц (мол. масса, гидрофобность, наличие заряда, фрагментов клеточных мембран, полярных и неполярных липидов, биологически активных пептидов, компонентов системы свертывания крови и фибринолиза, молекул адгезии клеток, макромолекул интегральных протеинов мембран) являются основой того, что микрочастицы биологического мусора становятся более однородными по структуре и размерам (рис. 5). Происходит это многокомпонентное упорядочивание структуры "мусора" в микрочастицах в межклеточной среде организма при сочетанном действии физико-химических и биологических факторов. В рамках биологической функции эндоэкологии и биологической функции адаптации происходят реакции, которые в первую очередь направлены на сохранение биологической функции эндоэкологии на аутокринном уровне и в паракринно-регулируемых СК. Основную роль в реализации *in vivo* биологических функций адаптации исполняют клетки Купфера в печени и централизованная, на уровне организма, реализация биологической функции эндоэкологии.

3. Реализация биологической функции эндоэкологии *in vivo*, макрофаги Купфера; условия транцитоза и фагоцитоза, микрочастицы плазмы крови — микровезикулы и экзосомы. К новым, окончательно пока не понятым физико-химическим маркерам патологических процессов, которые характеризуют нарушения биологической функции эндоэкологии, относят микрочастицы — микровезикулы, экзосомы. Их как качественно, так и количественно можно определить в плазме крови; разные ли это структуры или функционально схожие, еще предстоит выяснить. В противоположность современным методам протеомики, используя которые мы стремимся охарактеризовать и количественно определить содержание в биологических средах индивидуальных протеинов, диагностическое значение имеет и содержание в плазме крови совсем уж неспецифичных компонентов — микрочастиц: микровезикул, экзосом. Это, мы полагаем, конгломера-

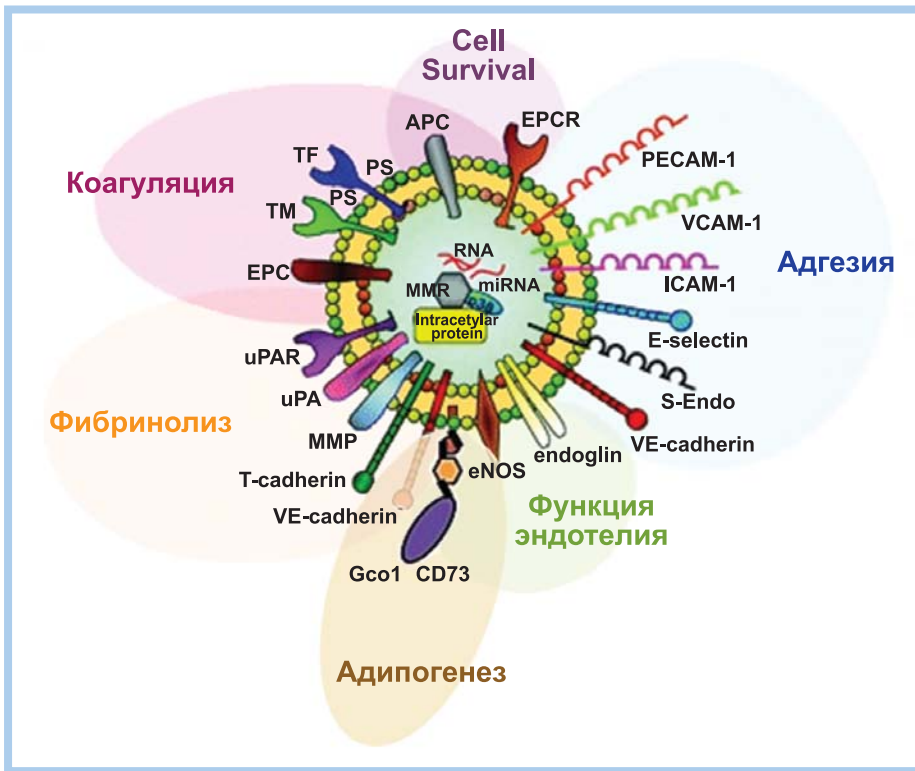


Рис. 5. Предполагаемая структура микрочастиц и расположение многочисленных компонентов с разными физико-химическими свойствами.

ты биологического "мусора", сформировавшиеся из физико-химически разных компонентов, большинство из которых не являются антигенами. Это фрагменты плазматической мембраны клеток крови, порой вместе с интегральными белками и рецепторами; элементы рафтов (плотов) — выразенно гидрофобных доменов плазматических мембран клеток; индивидуальные компоненты — протеины цитозоля, клеточные органеллы, фосфолипиды и свободные ЖК в форме прямых, гетерогенных мицелл. Не столь специфичный, как в паракринных СК, фагоцитоз микрочастиц из межклеточной среды, из пула внутрисосудистой плазмы крови осуществляют эти филогенетически поздние клетки РСТ.

Клетки Купфера — оседлые, подвижные макрофаги, ассоциированные с монослоем эндотелия; их окрасить можно при постановке пероксидазной реакции. Они фагоцитируют крупные частицы (микровезикулы и экзосомы), содержат вакуоли и интенсивно окрашиваемые лизосомы. Образуются клетки из моноцитов крови; они обладают лишь ограниченной способностью к делению. Клетки Купфера поглощают биологический "мусор", используя эндоцитоз (пиноцитоз и фагоцитоз); поглощение опосредовано рецепторами (абсорбционный) или проходит по типу жидкофазного поглощения. Макрофаги Купфера фагоцитируют отработавшие свой срок клетки, экзогенные патогены и ксенобиотики, клетки опухолей, бактерии, дрожжи, вирусы и паразиты. Они рецепторным путем захватывают и утилизируют по-разному модифицированные ЛПНП; образование пенисных клеток и формирования атероматоза при этом не происходит.

Клетки Купфера, располагаясь в синусоидах печени, удаляют из плазмы крови денатурированные белки и свертки фибрина при синдроме диссеминированного внутрисосудистого свертывания. На плазматической мембране клетки содержат специфические рецепторы для лигандов, включая Fc-фрагмент Ig и C3b-компонент комплемента, а также неспецифичные сквенджер-рецепторы, рецепторы-"мусорщики". Активация этих клеток РСТ происходит, когда необходимо усилить биологическую функцию эндоэкологии, когда в межклеточной среде накопилось афизиологичное количество неантигенно-

го биологического "мусора" в форме микрочастиц — микровезикул и экзосом. Функция клеток активирована при инфекционных процессах, травмах и усилении *in vivo* гибели клеток по типу апоптоза и новообразованиях (рис. 6).

Макрофаги Купфера поглощают экзо- и эндотоксины и секретируют семейства интерлейкинов с про- и противовоспалительным действием, коллагеназу, активируют гидролазы лизосом, утилизируют экзогенные и эндогенные патогены. При нарушении функции макрофагов Купфера в печени развиваются патологические процессы; их начальные стадии обусловлены особенностями анатомического строения печени как паренхиматозного органа. Клетка Купфера секретирует биологически активные  $\omega$ -3- и  $\omega$ -6-эйкозаноиды — простагландины, тромбоксаны и лейкотриены группы 2 и 3. На плазматическую мембрану клетки выставляют рецепторы к глюкагону, инсулину (ИНС), глюкозные транспортеры 4 и рецепторы апоВ-100 для ЛПНП; клетки Купфера являются инсулинзависимыми. Рецепторы для N-ацетилгликозамина, маннозы и галактозы, вероятно, служат посредниками при пиноцитозе гликопротеинов. Макрофаги задействованы

в связывании и поглощении иммунных комплексов, которые формируются из секретированных ими же IgM. Клетки располагаются в перипортальной области печени, там же где и инсулинзависимые гепатоциты, которые избирательно депонируют глюкозу в форме гидрофильного полимера глюкагона. Все филогенетически поздние, "продвинутые" изменения в печени происходят в перипортальной зоне, в паракринных СК гепатоцитов.

Макрофаги Купфера в зависимости от активности имеют разную форму. По количеству клеток в печени они занимают второе место после гепатоцитов. Активные клетки имеют звездчатую форму, плотное ядро, умеренно подвижны, и их

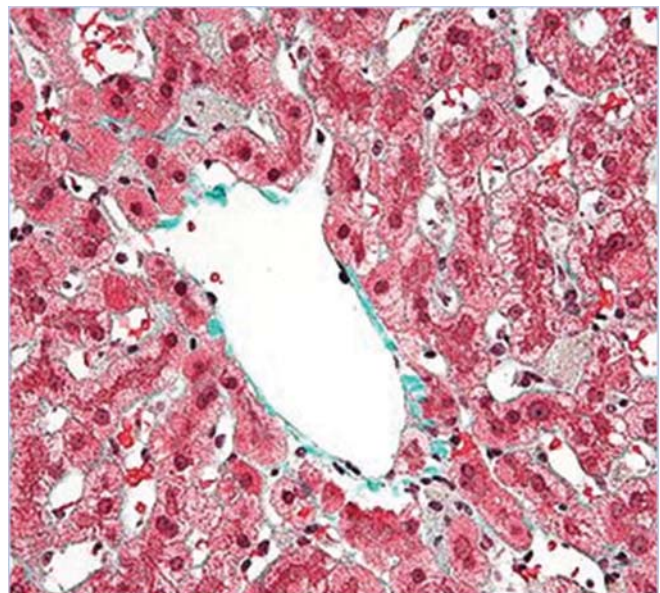


Рис. 6. Расположение клеток Купфера в синусоиде (обменном капилляре) печени и пространстве Дриссе.

отростки выходят в пространство Дриссе, непосредственно контактируя с плазмой крови. Макрофаги Купфера занимают 2,1% всего объема печени. Они могут фагоцитировать и утилизировать иные клетки, разные эндогенные флогены, микрочастицы крови. Клетки Купфера синтезируют и секретируют Ig, главным образом филогенетически ранний IgM. Антибактериальная активность клеток удаляет более 90% бактерий из портального кровотока от кишечника ранее, чем они достигнут филогенетически ранних оседлых макрофагов в локальных пулах РСТ в паракринных СК печени. Реализуя биологическую функцию эндозкологии, клетки Купфера могут активно дифференцироваться из циркулирующих гематогенных моноцитов, создавая видимость активации биологической реакции пролиферации. Макрофаги Купфера могут свободно располагаться в пространствах Дриссе, окруженные плазмой крови. Функционально макрофаги Купфера призваны реализовать *in vivo* биологическую функцию эндозкологии — поддержание "чистоты" межклеточной среды путем поглощения эндогенного "мусора" в форме неантигенных микрочастиц: микровезикул и экзосом, а также роль бактериального фильтра с утилизацией всего отфильтрованного. Строение синусоидов печени, пространства Дриссе и анатомическое взаимоположение макрофагов Купфера и клеток монослоя эндотелия приведено на рис. 7.

Эндотелий синусоидов (расширенных обменных капилляров) в печени не имеет базальной мембраны и состоит из рыхло расположенных клеток, поверхность которых покрыта гликокаликсом. Располагается слой гликозаминогликанов и между клетками эндотелия и в пространствах Дриссе между отслоенным от поверхности гепатоцитов монослоем эндотелия. В них гепатоциты и макрофаги непосредственно контактируют с плазмой крови. Звездчатые макрофаги Купфера, филогенетически поздние, анатомически и функционально "продвинутые", зависящие от Инс, мультифункциональные, синтезирующие Ig, локализованы в синусоидах печени между редко расположенными клетками эндотелия.

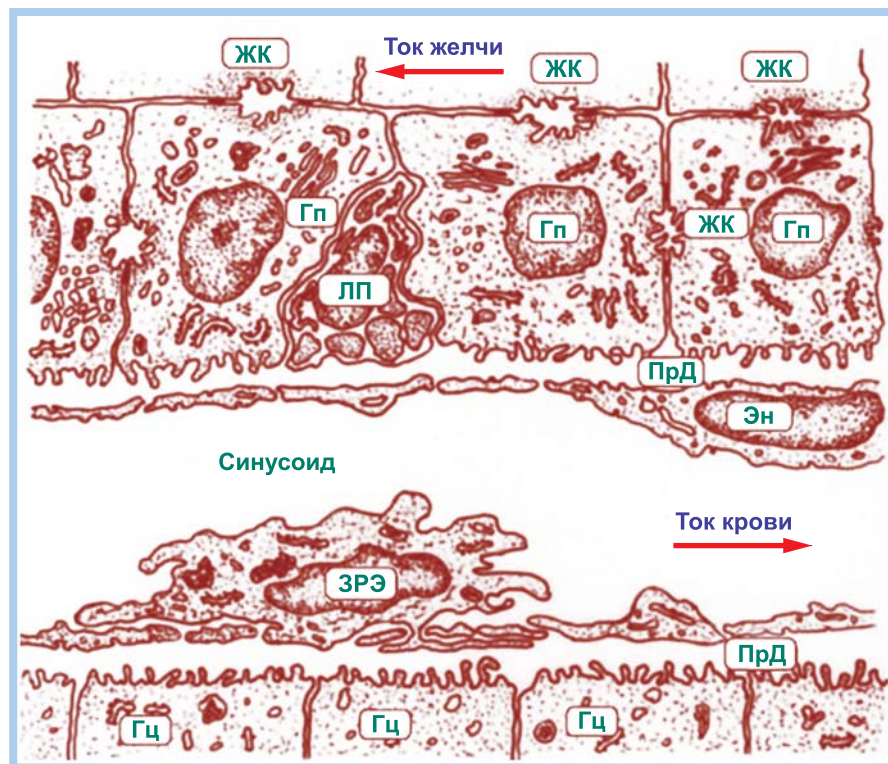


Рис. 7. Анатомическое строение синусоидов печени, пространства Дриссе и взаиморасположение монослоя эндотелия без базальной мембраны, макрофагов, клеток Ито и гепатоцитов.

Гп — гепатоцит; ЗРЭ — звездчатый ретикулоэндотелиоцит, клетка Купфера; Эн — эндотелиоцит; ПрД — пространство Дриссе; ЖК — желчные капилляры; ЛП — клетка Ито.

Клетки Ито — липидзапасующая клетка, липоцит, локализована в перисинусоидальном пространстве печеночной дольки; функционально они спокойны или активированы. В спокойном состоянии это депо липофильных витаминов, в частности витамина А; активированная клетка Ито реализует биохимические реакции фиброгенеза — формирование рубцовой ткани при повреждениях гепатоцитов. Спокойные клетки Ито составляют 5—8% всех клеток печени. Гистологическое деление ткани печени проводят по функциональному принципу, выделяя ацинусы как самостоятельные структурные единицы. По нашему мнению, а также согласно филогенетической теории общей патологии, это паракринно регулируемые СК, филогенетически ранние структурные и функциональные единицы печени.

В сообщество клеток РСТ печени входят и ямочные клетки; это мобильные лимфоциты — клетки-киллеры, фиксированные на поверхности эндотелия. Их микроворсинки или псевдоподии проникают сквозь монослой эндотелия, соединяясь с микроворсинками паренхиматозных клеток в пространстве Дриссе. Клетки живут недолго, их обновление происходит за счет лимфоцитов циркулирующей крови при их дифференцировании в синусоидах. Ямочные клетки обладают спонтанной цитотоксичностью по отношению к опухолевому и инфицированному вирусом гепатоцитам. Между макрофагами Купфера и клетками эндотелия, как и между клетками синусоидов и гепатоцитами, существуют функциональные взаимосвязи. В пространстве Дриссе можно выявить все растворенные компоненты базальной мембраны, в том числе коллаген IV типа, ламинин, гепарансульфат, протеогликан и фибронектин. Все клетки, образующие пространство Дриссе, способны участвовать в синтезе матрикса. При патологии печени, при алкогольном гепатите, происходят нарушения микроциркуляции печени по причине образования коллоида в пространстве Дриссе, формирование под эндотелием базальной мембраны и уменьшение размера фенестр в базальной мембране эндотелия обменных капилляров. На рис. 8 показаны формирование монослоя эндотелия на базальной мембране, слой перичитов в местах расщепления базальной мембраны и единичные клетки адвентиции. Филогенетически ранние перичиты не образуют сплошного слоя, а прилегают к эндотелию лишь с той стороны, где нет базальной мембраны. Проницаемость капилляра зависит главным образом от строения эндотелия и базальной мембраны (рис. 9).

Капилляры обычного типа самые распространенные. В их стенке между клетками эндотелия и перичитами располагается базальная мембрана, которая непрерывна. Вне ее располагаются только единичные клетки адвентиции. Под влиянием гиалуронидазы полимеризация макромолекул гиалуроновой кислоты становится меньше, и проницаемость базальной мембраны возрастает. В капиллярах фенестрированного типа клетки эндотелия локально истончены, образуя фенестры. Это облегчает проникновение веществ через стенку капилляра. Подобные капилляры располагаются там, где процесс транспорта через монослой эндотелия происходит особенно интенсивно в клубочках почек при фильтрации пула первичной мочи; в ворсинках тонкой кишки при всасывании гидролизированных субстратов в процессе переваривания пищи; в эндокринных железах при секреции гормонов в кровь. При этом в базальной мембране всегда имеются щелевидные поры. Самые широкие

Капилляры обычного типа самые распространенные. В их стенке между клетками эндотелия и перичитами располагается базальная мембрана, которая непрерывна. Вне ее располагаются только единичные клетки адвентиции. Под влиянием гиалуронидазы полимеризация макромолекул гиалуроновой кислоты становится меньше, и проницаемость базальной мембраны возрастает. В капиллярах фенестрированного типа клетки эндотелия локально истончены, образуя фенестры. Это облегчает проникновение веществ через стенку капилляра. Подобные капилляры располагаются там, где процесс транспорта через монослой эндотелия происходит особенно интенсивно в клубочках почек при фильтрации пула первичной мочи; в ворсинках тонкой кишки при всасывании гидролизированных субстратов в процессе переваривания пищи; в эндокринных железах при секреции гормонов в кровь. При этом в базальной мембране всегда имеются щелевидные поры. Самые широкие



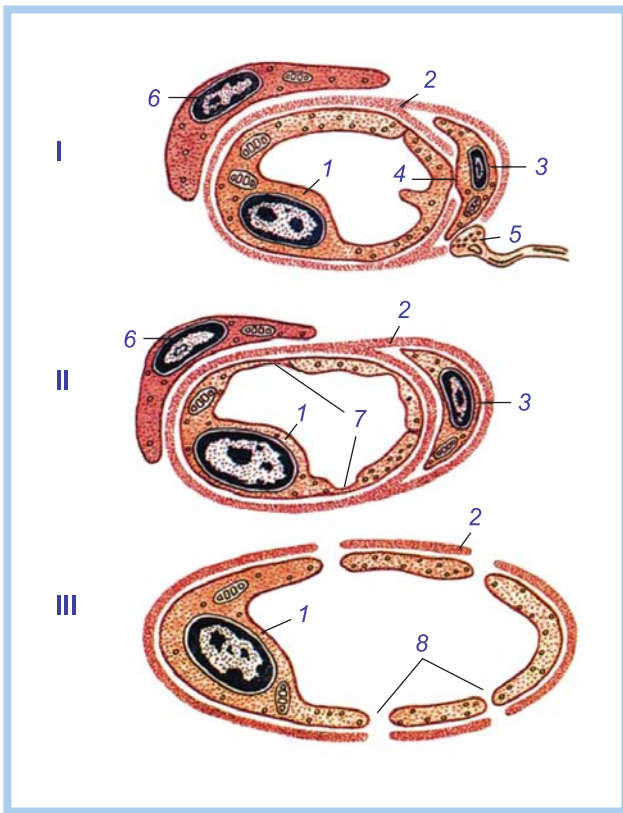


Рис. 8. Сопоставление структуры капилляра обычного (I); фенестрированного (II) и синусоидального типа (III).

1 — эндотелиоцит; 2 — базальная мембрана; 3 — перипит; 4 — пропуск в базальной мембране; 5 — синапс нейрона; 6 — клетка адвенция; 7 — утончение эндотелия, фенестры при сохранении базальной мембраны; 8 — синусоиды эндотелия без базальной мембраны.

обменные капилляры — до 20—30 нм в диаметре называют синусоидными, синусоидами. Капилляры перфорированного типа имеются в органах кроветворения: костном мозге, селезенке и печени. В синусоидальных обменных капиллярах базальной мембраны почти нет; клетки монослоя эндотелия не контактируют друг с другом, но при этом гепатоциты непосредственно общаются с плазмой крови.

Ранее мы уже указали на то, что самое большое количество биологического мусора *in vivo* образуется в процессе реализации многогранной биологической функции трофологии, биологической реакции внешнего питания. Вероятно, в силу этого при становлении биологической функции локомоции и системы Инс в печени, перипортальных гепатоцитах в местах ветвления *vena portae* произошли самые выраженные морфологические и функциональные изменения.

1. На далеко не ранних ступенях филогенеза перипортальные гепатоциты стали инсулинзависимыми; клетки начали синтез рецепторов к Инс и глюкозных транспортеров 4. В течение миллионов лет метаболизм глюкозы в клетках регулировали только два гуморальных медиатора: гипергликемия (активация поглощения глюкозы через филогенетически ранние глюкозные транспортеры 3 по градиенту концентрации) и глюкагон (активация гидролиза гликогена при нарушении биологической функции гомеостаза — гипогликемия в межклеточной среде и гликопения в цитозоле клеток). Активируя выставление на плазматическую мембрану большого количества глюкозных транспортеров 4, Инс стал регулировать интенсивное депонирование глюкозы в перипортальных гепатоцитах и ее запасание в форме гликогена.

2. В окружении инсулинзависимых перипортальных гепатоцитов стали преобладать обменные капилляры синусоидального типа, сформировались пространства Диссе. В них

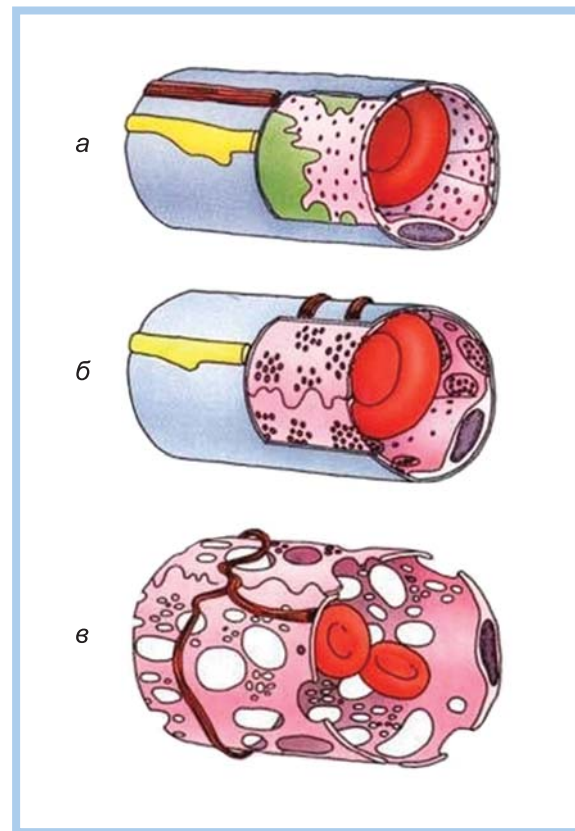


Рис. 9. Особенности строения базальной мембраны обменных капилляров обычного (а), фенестрированного (б) и синусоидального (в) типа.

гепатоциты прямо контактируют с плазмой крови при отсутствии монослоя эндотелия и базальной мембраны. При этом отпала необходимость транспорта субстратов через бислой плазматических мембран эндотелия + перипортальный гепатоцит; клетки эндотелия перестали реализовать биологическую функцию транцитоза.

3. Вторыми инсулинзависимыми клетками в печени стали макрофаги Купфера, их производительность многократно возросла. Это определено тем, что произошла централизация клеток РСТ; они уже не располагаются в каждом из паракринно-регулируемых СК печени. Макрофаги Купфера локализовались в области перипортальных гепатоцитов, у стенок синусоидальных обменных капилляров, в пространствах Диссе. Клетки Купфера уже не отделены от плазмы крови монослоем эндотелия и базальной мембраной.

4. Регуляция функции макрофагов Купфера Инс дает клеткам возможность выражено увеличить количество поглощаемой глюкозы и производимой энергии (синтеза АТФ), которую приходится использовать в реализации биологической функции эндозкологии. Биологическая реакция воспаления, утилизация биологического "мусора", биологическая реакция транцитоза требуют больших затрат энергии.

5. В тесном функциональном средстве с перипортальными гепатоцитами макрофаги Купфера оказались на первой линии защиты; они призваны поглощать все количество разнообразных эндогенных и экзогенных патогенов, липополисахаридов, токсинов, которые нарабатывают внешние бактерии и микрофлора кишечника, все количество токсичных липополисахаридов бактерий, токсинов пищи и химически нежелательных ингредиентов; их инактивация происходит в тех же иммунохимических реакциях и приемах врожденного иммунитета, что и в клетках РСТ локальных паракринных СК.

6. В отличие от филогенетически ранних макрофагов в РСТ паракринно-регулируемых СК филогенетически более

поздние макрофаги Купфера на клеточной мембране имеют рецепторы апоВ-100. В клетках Купфера отработано функциональное взаимоотношение лизосомы ↔ пероксисомы, не происходят образование пенистых клеток и формирование атероматоза.

7. Макрофаги поглощают из локального пула внутрисосудистой среды большое количество биологического "мусора", который не является белком и не обладает свойствами антигенов; он формируется при деструкции плазматических мембран клеток, большого разнообразия биологически активных пептидов, продуктов деградации матричных РНК и компонентов рафтов (плоты) — гидрофобных доменов плазматических мембран; в плазме крови все они оказываются компонентами физико-химически и механически сформировавшихся микрочастиц, которыми являются микровезикулы и экзосомы.

Образуемые в крови спонтанные, физико-химические структуры, микропузырьки (везикулы), экзосомы и микрочастицы имеют на поверхности участки, подобные плазматической мембране. Они, не обладая свойствами антигенов, не взаимодействуя с ТПД иммунных клеток, не могут быть эффективно, комплементзависимо выведены в интиму артерий путем транцитоза и утилизированы оседлыми макрофагами. Не исключено, что при патологических процессах биологического "мусора" (пептиды и фрагменты мембраны клетки) формируется так много, что оседлые макрофаги в клетках РСТ паракринных СК не справляются с его утилизацией. Необходимо найти вариант временного депонирования, пусть в составе циркулирующих в крови спонтанно образованных гетерогенных структур. Микровезикулы могут пассивно контактировать с циркулирующими в крови клетками и монослоем эндотелия. Клетки монослоя эндотелия, вероятно, медленно, но также путем транцитоза выводят конгломераты биологического "мусора" из паракринных сообществ в пул межклеточной среды, а из нее в локальный пул внутрисосудистой среды, в плазму крови. Далее все микрочастицы, микровезикулы и экзосомы отсроченно, медленно поглощают функциональные фагоциты — макрофаги Купфера в печени.

ЖК в форме мицелл, полярные липиды, фрагменты плазматических мембран, негидролизированные интегральные белки, которые вышли в плазму крови при деградации плазматических мембран клеток, компоненты каскада свертываемости крови спонтанно формируют микрочастицы. Имея на поверхности подобие фрагментированной плазматической мембраны, они могут длительно присутствовать в плазме крови. Их содержание меняется в зависимости от физиологических факторов: нарушения биологической функции адаптации (биологическая реакция стресса), биологической функции трофологии (гиперлипидемия и гипергликемия), усиления гибели клеток по типу апоптоза. Содержание микрочастиц, микровезикул и экзосом может быть одним из ранних афизиологических изменений, достоверным фактом развития патологии или биомаркером неблагоприятного прогноза. Структуру микровезикул и микрочастиц, как и их диагностическое значение, можно оценить, принимая во внимание наличие в структуре микрочастиц, микровезикул и экзосом, микрочастиц РНК, биомаркеров генотипов, рецепторов, транспортеров ферментов, которые сохранили активность. Часть микрочастиц сохранила способность реагировать на гуморальные, гормональные стимулы, которые секретируют в межклеточную среду клетки-доноры. Некоторые микрочастицы сохранили способность реагировать на действие локальных гуморальных медиаторов, которые проявляют свою активность в ПС клеток и характерны для патологических процессов в органах и тканях. Выяснению диагностического значения способствует и разработка чувствительных, неспецифических, а порой и специфических методов определения содержания в плазме крови микрочастиц на основе лазерно-возбужденной флуоресценции, многоволновой дифференцировки клеток крови на сортере.

В результате многих работ выявлена позитивная корреляционная зависимость между содержанием в плазме крови

микрочастиц и состоянием организма как в эксперименте, так и в клинике. Это касается оценки состояния практического здоровья; начальной стадии заболевания и патологического процесса в эксперименте; выраженных нарушений метаболизма; оценки лечебного воздействия на патологический процесс; прогрессирования и формирования микрочастиц у пациентов с сахарным диабетом и ожирением. Небольшие везикулы и фрагменты мембраны могут освобождаться из клеток животных: тучные и дендритные клетки, В-лимфоциты, астроциты, тромбоциты, нейроны, клетки эндотелия и т. д. Это экстрацеллюлярные органеллы или семейства биоактивных везикул, экзосом. Они имеют определенную топологию, участки наружной или внутренней мембраны, наподобие таковых у клеток доноров. Используя дискриминатор лазериндуцированного, флуоресценции при разных длинах волн, выделяют большую фракцию микровезикул (200—1000 нм) и малую фракцию; последние именуют экзосомами (50—200 нм). Размеры важны для отличия микровезикул (микрочастиц) и экзосом от больших мембранных везикул (0,5—3 мкм), телец апоптоза. Последние образуются почти из всех клеток *in vivo*, когда они подвергаются апоптозу — биологически запрограммированной гибели.

Согласно последним данным, в микровезикулах (микрочастицах) при использовании методов протеомики выявлено присутствие более 1100 полипептидов и фосфолипидов. Многие компоненты микровезикул (микрочастиц) и эндосом освобождены из цитоплазмы, ядра, структур цитоскелетона, протеосом, пероксисом, плазматической мембраны, мембран митохондрий и лизосом клеток доноров. В составе микровезикул выявлены фрагменты бислоя фосфолипидов, гликофинголипиды, спирт ХС, интегральные белки мембран и транспортеры, рецепторы, белки цитозоля и ядра, аннексин, члены семейства цитокинов, каспазы, ростовые факторы, ядерные рецепторы, гистоны, ДНК, микроРНК, "заякоренные" на инозитолфосфатах протеины, перилипипин, белки рафтов плазматических мембран кавеолин, белки теплового шока — шапероны.

Инициаторами формирования клетками-донорами микровезикул и экзосом являются такие биологические реакции, как биологическая реакция гибели клеток по типу апоптоза (с затратами энергии); нарушение биологической функции трофологии (питания), биологической реакции экзотрофии и голодание; биологическая реакция гибели клеток по типу некроза (без затрат АТФ); гипоксия, гипо- и гипертермия. Микрочастицы формируются при нарушении биологической функции адаптации, биологической реакции стресса, действии активных гуморальных медиаторов, хемокинов, ангиотензина-II, лептина и адипонектина, активных форм  $O_2$ , тромбина, компонентов комплемента, цитокинов, лекарственных препаратов, ЖК и биологически активных эйкозаноидов, секретов эндокринных желез, гипергликемии, афизиологично модифицированных белков и ЛП, избыточного содержания в цитозоле  $Ca^{2+}$ .

В экспериментах при внутривенном введении микрочастиц липидов с первых минут их начинают поглощать из кровотока клетки РСТ, в первую очередь макрофаги Купфера. Реально же микрочастицы циркулируют в крови в течение нескольких часов; период полужизни липосом варьирует от 2 до 24 ч у крыс и мышей; более 5 ч у человека в зависимости от размера микрочастиц и свойств полимера, которым их поверхность покрыта. Заметим, что типичным, но часто игнорируемым наблюдением является быстрое накопление микрочастиц липосом в клетках РСТ печени и селезенки. Почему при нанесении на микрочастицы защитного полимерного покрытия, которое препятствует их опсонизации компонентами комплемента, клетки РСТ печени и селезенки все-таки быстро поглощают микрочастицы, в частности липосомы? Высокий клиренс микрочастиц обусловлен, вероятно, обволакиванием их эндогенными опсонинами. Эти наблюдения показывают, что опсонизация микрочастиц могут эффективно осуществлять *in vivo* сами макрофаги Купфера.

Не исключено, что длительность циркуляции в кровотоке больших количеств микрочастиц обусловлена эндогенным дефицитом белка-опсонина.

При введении в кровоток смоделированных микрочастиц, меченных <sup>99</sup>Tc, накопление радиоактивности происходит в печени и селезенке; после однократного введения этот процесс не был быстрым. Однако после повторного введения микрочастиц через неделю параметры накопления радиоактивности в печени, селезенке и появление метки в проекции мочевого пузыря при томографии указали на явное увеличение их поглощения макрофагами Купфера, деструкцию в лизосомах и выделение с мочой. Авторы объяснили это различием в концентрации эндогенных опсонов. Этим опсоном оказался не компонент комплемента, а филогенетически ранний IgM; его синтез в печени макрофаги Купфера, вероятно, увеличивают в несколько раз, и он сохраняется длительное время. IgM относится к классу Ig, которые обеспечивают первичный иммунный ответ; это 5—10% всего количества Ig в плазме крови. Структура IgM является наиболее крупной; он проявляет биологическую активность в форме пентамера; полимер имеет в молекуле 10 центров связывания. Можно полагать, что все формируемые в кровотоке микрочастицы, микровезикулы и экзосомы поглощают из локального пула внутрисосудистой среды, плазмы крови именно макрофаги Купфера.

Децентрализованная функция оседлых макрофагов в РСТ каждого из паракринных СК, в том числе и интима артерий эластического типа, является филогенетически более ранней, комплементзависимой. Она предназначена в первую очередь для утилизации больших молекул белка поштучно, вероятно, с целью последующего использования их аминокислот и пептидов. В то же время централизованная на уровне организма, анатомически и функционально более совершенная система макрофагов Купфера в печени еще необходима и для сбора и утилизации мелкого и небелкового "биологического мусора". Этот разнообразный "мусор", номенклатура которого достигает 1000 разных молекул и фрагментов, уже в гидрофильной среде кровотока, плазме крови на уровне организма формирует при физико-химическом взаимодействии образование микрочастиц, микровезикул и экзосом, которые призваны поглощать только филогенетически более поздние макрофаги Купфера. Становление на ступенях филогенеза нескольких последовательных систем реализации биологической функции эндозеологии:

а) биологическая реакция экзозитоза на аутокринном уровне;

б) комплементзависимых макрофагов РСТ в каждом из паракринных СК;

в) функция оседлых макрофагов в интима артерий эластического типа и биологическая реакция транцитоза;

г) централизованная система макрофагов Купфера в печени вместе с синусоидальными обменными капиллярами в пространстве Диссе без биологической реакции транцитоза в сочетании и сочетанной функцией селезенки дает возможность составить представление об участии биологической функции эндозеологии в патологических процессах. Это позволяет установить и значение новых методов диагностики, которые основаны на количественном и качественном составе микрочастиц и могут, полагаем, быть полезными в дифференциальной диагностике метаболических пандемий, вклю-

чая синдром резистентности к Инс, атеротромбоз, острый коронарный синдром и неалкогольную жировую болезнь печени.

#### Вопросы для самоконтроля

1. Какова биологическая роль *in vivo* системы комплемента?
2. Каково функциональное предназначение биологической функции эндозеологии, биологических реакций экскреции и воспаления?
3. В чем состоит различие реализации биологической функции эндозеологии в паракринных СК, в интима артерий эластического типа и макрофагах Купфера в печени?
4. Каковы особенности строения базальной мембраны и монослоя эндотелия в обменных капиллярах обычного типа, фенестрированных и синусоидальных?
5. Сколь велико количество компонентов, которые в крови формируют структуры микрочастиц?

#### РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Зубаиров Д.М., Зубаирова Л.Д. *Микровезикулы в крови функция и их роль в тромбообразовании*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009.
2. Залесский В.Н., Дынный О.Б. Потенциальна роль микро частиц клеток крови в синовиальной жидкости в патогенезе ревматических заболеваний. *Украинский ревматологический журнал*. 2006; 26 (4): 32—8.
3. Титов В.Н. Филогенетическая теория становления болезни, теория патологии, патогенез "метаболических пандемий" и роль клинической биохимии. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2012; 10: 5—13.
4. Кашкин К.П., Дмитриева Л.Л. Белки системы комплемента: свойства и биологическая активность. Лекция. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2000; 7: 25—32.
5. Инжугтова А.И., Ларионов Ф.Ф., Лопатина О.Л. Модуляция блеббинга и образование мембранных микро частиц как перспективная мишень профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. *Вестник РАМН*. 2011; 11: 23—8.

#### REFERENCES

1. Zubairov D.M., Zubairova L.D. *Microvesicles in the blood function and their role in thrombus formation*. Moscow: GOETAR-Media; 2009. (in Russian)
2. Zalesskiy V.N., Dynnik O.B. The potential role of micro blood cells in the synovial fluid in the pathogenesis of rheumatic diseases. *Ukrainian journal of rheumatology*. 2006; 26 (4): 32—8. (in Russian)
3. Titov V.N. Phylogenetic theory of formation of the disease, the theory of disease, the pathogenesis of "metabolic pandemics" and the role of clinical biochemistry. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2012; 10: 5—13. (in Russian)
4. Kashkin K.P., Dmitrieva L.L. Complement system proteins: properties and biological activity. Lecture. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2000; 7: 25—32. (in Russian)
5. Inzhutova A.I., Larionov F.F., Lopatina O.L. Modulation of membrane blebbing and the formation of microparticles as a promising target the prevention of cardiovascular diseases. *Vestnik Rossiyskoy Akademii Nauk*. 2011; 11: 23—8. (in Russian)

Поступила 03.12.13  
Received 03.12.13