

Что такое наш «мусор», что такое его «уборка» и какие следствия из всего этого вытекают

В. А. Кордюм

Институт молекулярной биологии и генетики НАН Украины
Ул. Академика Заболотного, 150, Киев, 03143, Украина

Обсуждаются проблемы, связанные с обширной группой отходов жизнедеятельности организма, которая образуется и преобразовывается в тканях. Дана формулировка отходов, обозначаемых термином «мусор», как комплементарным термину «рецепторы-мусорщики» (Scavenger receptor), функция которых состоит в поглощении данной группы отходов жизнедеятельности («мусора»). На основе анализа процессов образования и утилизации «мусора» рассматриваются возможные патологические события в организме и постулируется наличие особой формы патологии, названной «скавенджер-синдромом».

Сегодня биология и все, что с ней связано, начали новый виток своего развития. В результате практически все «хорошо известное», воспринимаемое как банальности, начинает заново переосмысливаться и переоцениваться. Одной из таких банальностей является общая концепция самообновления организма. Она становится центральной во всем построении живого и почти неограниченно многоплановой. Ее изложение и обобщение потребовало бы много-томного монографического издания. Поэтому здесь будет проанализирован лишь один фрагмент всего того, что входит в понятие самообновления.

В самом общем виде самообновление состоит из двух процессов — создания нового и того, как оно (это новое), став «старым», после «износа» убирается. В течение всего времени развития современной биологии основное внимание уделялось созданию нового — биосинтезу белка, строительству и архитектуре надмолекулярных комплексов, клеточных органелл, мембран и т. п. Уборка того, что становилось ненужным, воспринималась как нечто очевидное, само собой разумеющееся: ассимиляция → диссимиляция, анаболизм → катаболизм, синтез → деградация. Ломать — не строить. Синтез уникально сложного (белковая молекула! рибосома!! геном!!!) — это, конечно же, проблема, да еще какая! А их разрушение — дело нескольких ферментов, действующих очень просто (рвут связи

и т. д.) и хаотически (вследствие чего и разносят в молекулярные клочья все ненужное). Ну, может быть, не во всей клетке хаотически, а в специальных органеллах (лизосомах, протеосомах и др.). Но суть от этого не меняется. Какие проблемы? Что здесь вообще может быть непонятного?

Попробуем проанализировать эту банальность (тривиальность, очевидность и т. д.) и оценить ее не абстрактно, а в реальном измерении. А чтобы не было неопределенности в понимании, определимся с центральным термином. Объединим в одно понятие все то, что надо убирать в организме вследствие всех процессов, приводящих к появлению чего-то такого, что надо убирать (независимо от того, чем это «что-то такое» является). Надо — для нормального функционирования того самого организма, в котором «что-то такое» образуется. И обозначим все это «что-то такое» общим термином «мусор». В качестве необходимого уточнения следует сделать одно существенное ограничение. Мусор возникает из чего-то образуемого в организме для выполнения какой-то относительно длительно реализуемой функции (информационной, структурной, ферментативной), а не как метаболит, т. е. промежуточный элемент одноразового использования в конвейере таких же одноразовых процессов (например, цикле Кребса). Хотя в достаточной мере условно, но, опять же, в самом «общем виде» и вполне наглядно мусор организма можно разделить на внутриклеточный и внеклеточный. Примем такое деление: то, что образуется и разрушается

внутри клетки, не покидая ее, — это внутриклеточный мусор. А все остальное — мусор внеклеточный. Ниже будет показано, насколько в норме подобное деление условно. Но пока начнем с такого разделения. Итак, что такое внутриклеточный мусор? Даже при самом предвзятом мнении придется признать, что все содержимое клетки с ее уникальной структурой, всеми макромолекулами, надмолекулярными структурами, органеллами и их совершеннейшим функционированием от мусора отделено только временем. Через какое-то время все в клетке самообновляется, по той или иной причине становится непригодным (или ненужным) и подлежит уничтожению, т. е. превращается в мусор и заменяется новым. Какое же это время? Оно оказывается очень разным для различных компонентов. Белки в клетке наполовину обновляются (в зависимости от многих факторов, но в первую очередь от их предназначения и от типа клеток, в которых они находятся) за время, в основном, от нескольких часов до нескольких недель. В среднем по организму (т. е. общеусредненно для всех клеток и всех белков) период их полураспада можно оценить в 10—12 сут. Белки синтезируются на основе информации, переносимой мРНК. Время ее полужизни измеряется (опять же в подавляющем большинстве случаев, а не всегда, везде и во веки веков) от нескольких минут до нескольких десятков часов. Вся клетка буквально соткана из мембран. Время полужизни компонентов мембраны — от нескольких часов до нескольких десятков часов. Очень сильно колеблется время полусуществования внутриклеточных органелл и надмолекулярных комплексов. Но и для них оно определяется десятками часов или несколькими сутками. Быстро обновляется даже самая стабильная часть клетки — ее геном (за счет всех видов процессов репарации). Если все это суммировать, то окажется, что ежесуточно внутри всех клеток организма такого существа, как человек, в норме как обязательное условие его жизни образуется (даже по самым заниженным оценкам) несколько килограммов нового собственного тела и столько же превращается в мусор, который надо переработать. И чем интенсивнее функционирует клетка, тем быстрее ее содержимое становится мусором. Не все сразу, конечно, по какой-то очереди, но быстро. Это только внутри клеток.

Выше была проведена условная граница (напомним еще раз — только для удобства анализа) между внутриклеточным мусором и «всем остальным», т. е. внеклеточным мусором. Из чего же состоит это «все остальное»? Даже беглое рассмотрение показывает его разнообразие и изобилие.

Наиболее часто из упоминаемого в литературе к такому «всему остальному» относятся выполняющие свои функции клетки крови. Их ежесуточное образование и соответственно ежесуточное превращение в мусор оценивается для человека такими величинами: эритроцитов $\approx 2 \cdot 10^{11}$, тромбоцитов $\approx 1,7 \cdot 10^{11}$, нейтрофилов $\approx 1 \cdot 10^{11}$ и т. д. [1, 2]. Но 10^{11} — это сто миллиардов! Таким образом, число только клеток крови (с учетом «отходов» на пути к зрелым формам) будет приближаться к триллиону. Обновляются и ткани. Приблизительно (и тоже усредненно по всему организму) время полужизни клеток тканей можно оценить в 30 сут (1 месяц). Это будет составлять ежедневно тоже сотни миллиардов. По форме и размерам разные клетки различаются между собой очень сильно. Поэтому условно примем заведомо заниженную величину, будем считать некую абстрактно усредненную клетку шаровидной формы диаметром 20 мкм. Тогда ее объем составит 4186 мкм³, округленно $4 \cdot 10^3$ мкм³. При удельном весе 1 такая клетка будет иметь массу $4 \cdot 10^3$ пг, т. е. 4 нг. А один триллион таких клеток завесит 4 кг. Сюда же, т. е. ко «всему остальному», еще надо добавить динамику обмена всего межклеточного матрикса. Плюс обновление всех белков, липопротеидов, полигликанов и т. д., всех внутренних жидкостей организма (крови, лимфы, ликвора и т. д.). Время полубообновления таких компонентов измеряется сутками. И если все это суммировать, то получится (опять же, даже при самых скромных оценках) несколько килограммов. При гибели клеток (за исключением тех, которые уходят вовне: слущивание кожных покровов, эпителия кишечника и т. д.) все, что в них есть, в полном составе становится мусором, поступающим тоже в жидкости организма.

Но «все остальное», хотя и возникает по отношению к живым клеткам как внеклеточное для них, перерабатывается не вне, а опять же внутри таких клеток, куда оно как внеклеточный мусор должно каким-то образом поступить. И получается, что метаболически активные клетки (а для человека это будет масса его тела минус окостеневшая часть скелета, минус весьма большой вклад внеклеточного матрикса, минус масса всех жидкостей организма, минус содержимое всего пищеварительного тракта и т. д.) должны ежесуточно перерабатывать мусор (образующийся в них самих и поступающий в них для переработки в виде «всего остального» по отношению к ним «извне») в количестве, соизмеримом с массой их самих. Как это происходит? Еще совсем недавно все представлялось очень просто. Мембрана — это двухслойное липидное образование, в которую вкраплены бел-

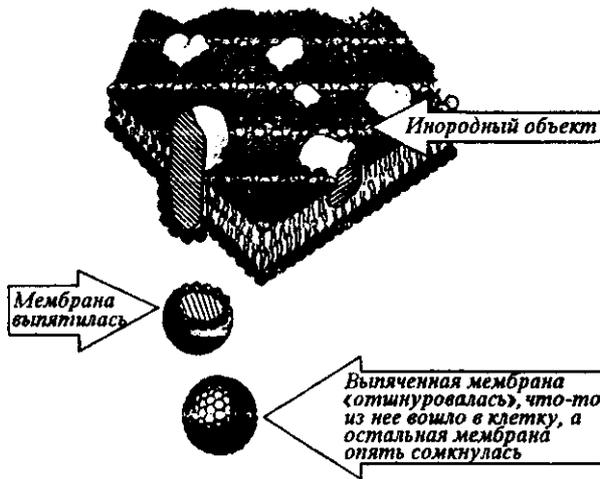


Рис. 1. Представления недавнего прошлого

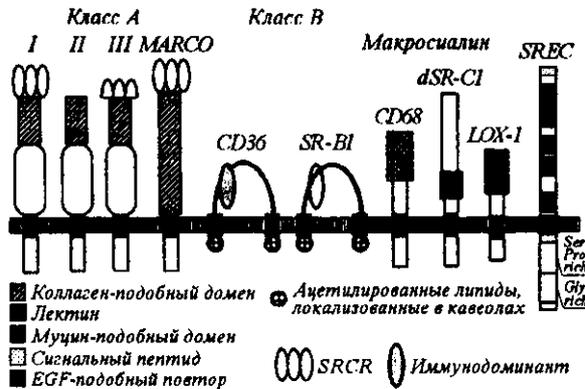


Рис. 2. Современные представления (по [5])

ки. Если к мембране, т. е. двухслойной липидной поверхности, что-то «пристанет», то возникнет локальная неустойчивость такой структуры. В результате неустойчивости соседние участки начнут сдавливать зону неустойчивости, она выпятится, а затем «отшнуровывается». Мембрана восстановит свою поверхность, а то, что «пристало», окажется внутри клетки. Такой себе эндоцитоз получится (рис. 1). Ну а уж дальше вообще все просто. На попавшее извне «нечто», вне всякого сомнения, тут же «набросаются» внутриклеточные ферменты и разнесут эндоцитированное на части (молекулярные, конечно). Все очень просто, наглядно и доходчиво тогда было. Оставались лишь некоторые детали. Ситуация с нашими представлениями радикально изменилась, когда добрались до этих деталей. В 1979 г.

впервые был описан рецептор, узнающий внеклеточный мусор и обеспечивающий его внутриклеточную доставку [3]. Затем один за другим начали открывать другие рецепторы, выполняющую такую же функцию. Они получили общее название «скавенджер-рецепторы», т. е. в переводе — «мусорщики», обеспечивающие очистку от мусора. Объединяет их только общая функция, так как по своей структуре, составу, распределению и специфичности они являются крайне разнородными [4, 5] (рис. 2).

Дальнейшее изучение показало, что скавенджер-рецепторы в той или иной мере расположены на самых разных клетках и фактически (даже уже на уровне известного сегодня, описанного в литературе) способны связывать весь спектр внеклеточного мусора [5—8, 9]:

Скавенджер-рецепторы убирают:

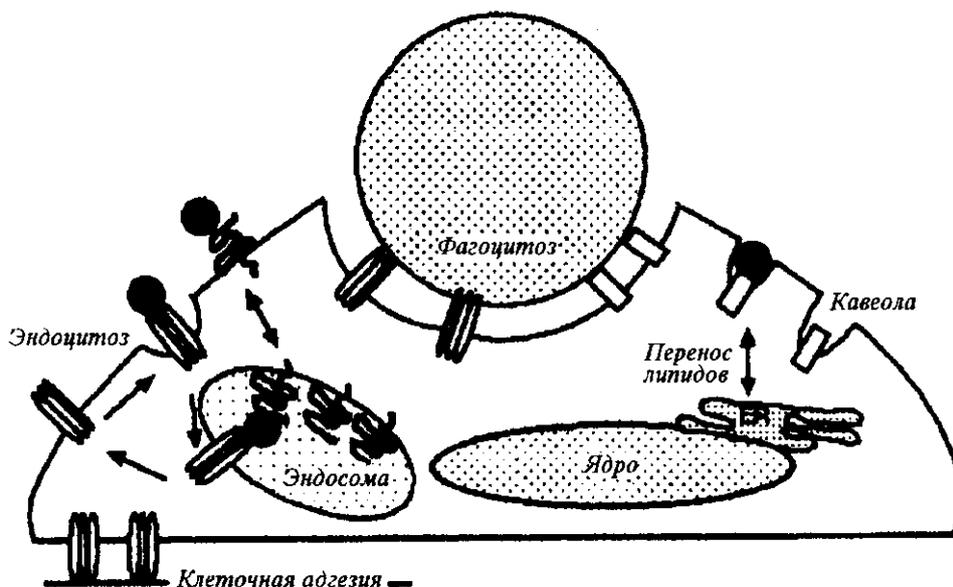
- остатки клеток и мусор не клеточного происхождения размером порядка микрометров;
- надмолекулярный мусор в виде агрегатов макромолекул — наночастицы;
- полианионы (отрицательно заряженные полимеры);
- модифицированные липопротеины низкой плотности (LDL) (окисленные, ацелированные);
- элементы разрушаемого межклеточного матрикса.

Но клетка — уникальная молекулярная машина. В ней практически нет ничего такого, что выполняло бы только одну единственную функцию. Абсолютной специализации нет и у скавенджер-рецепторов.

Их функции состоят в следующем:

- фагоцитоз;
- эндоцитоз;
- адгезия;
- сигналинг цепи утилизации модифицированных LDL;
- уборка внеклеточного мусора из жидкостей организма;
- доставка извне в клеточные компартменты молекулярного строительного материала.

Для того чтобы рецепторы выполняли все это, должна быть сложная и многоуровневая их регуляция. Сама полифункциональность по своей сути может существовать только при наличии регуляции по принципу переключения выполнения одних операций на выполнение других. Это один тип регуляции — качественный. А уже в рамках переключенной операции будет действовать другой тип регуля-



-  *CD68/макросиалин, локализованные, в основном, в поздних эндосомах, которые появляются на поверхности клеток после стимуляции*
-  *Рецепторы класса В, их концентрирование в кавеолах; опосредованный ими транспорт липидов, а также фагоцитоз*
-  *Рецепторы класса А, обусловленные ими эндоцитоз, фагоцитоз и ЭДТА-нечувствительная адгезия*
-  *Модифицированные липопротеины*

Рис. 3. Объединение через скавенджер-рецепторы в единую систему внеклеточных и внутриклеточных процессов

ции — количественный, действующий по принципу больше ↔ меньше.

Таким образом, скавенджер-рецепторам присуще регулируемое переключение функций с разными уровнями активности каждой функции. Поскольку рецепторы расположены на клетках, то такое переключение неразрывно связано с функциональными особенностями самих клеток. Собственно говоря, иначе и быть не может. Но это ведет к очень крупным последствиям, ибо через скавенджер-рецепторы внутри- и внеклеточные процессы неразрывно объединяются в единую систему (рис. 3). В свою очередь, эта система основана на фундаментальном, основополагающем принципе нашего метаболизма. Нашего — в смысле высокоорганизованных многоклеточных, что особенно хорошо (в силу наилучшей изученности) видно на примере человека. Таким принципом является максимальная и многократная реутилизация всего того, что имеется на молекулярном уровне во всем организме. Эта реутилизация замыкается и реализуется только внутри клеток. Для такой реутилизации в

клетки поступает, разрушается и заново используется (теперь уже как строительный материал) весь внеклеточный мусор. Используется, реутилизируется, и внутриклеточный мусор. Вследствие такой особенности нашего метаболизма он, мусор, выступает в роли двуликого Януса. С одной стороны, пока он не реутилизирован — он мусор, в принципе (и реально) мешающий протеканию нормальных процессов жизнедеятельности. Но, с другой, — деградировав в клетке на составляющие, он превращается в абсолютно необходимый источник материала для нормального метаболизма. И не абстрактного метаболизма, а лишь такого, при котором из строительного материала возникают новые составляющие — белки, мембраны, нуклеиновые кислоты, их надмолекулярные структуры, органеллы, обеспечивая существование и функционирование каждой клетки, а в их сумме — каждого человека. Возникают только на какое-то время, после чего превращаются в мусор и т. д. И так в течение всей жизни активно функционирует все то, что нас составляет, и нами в своей совокупности является.

Строительный материал для непрерывного восстановления каждого из нас после деградации и мусор — до нее. Это — качественно. А количественно — при реутилизации материала для метаболизма организм изнутри себя (за счет непрерывно образующегося мусора и затем его последующей переработки) получает все для него необходимое (при самых жестких режимах бытия), как минимум, на порядок больше, чем извне с пищей, которую он потребляет. Пища как материал извне пополняет только необратимые и неизбежные расходы внутренней реутилизации. Наше существование при любых условиях более чем на 90 % зависит от внутриорганизменной рециклизации и только, как максимум, всего лишь на несколько процентов — от пищи, которую мы едим, вкусной и здоровой.

Хотя, как указывалось выше, сквенджер-рецепторы находятся на поверхности самых разных типов клеток, их состав и количество на них далеко не одинаковое. Самая большая плотность (и разнообразие) сквенджер-рецепторов имеется на макрофагах. Сами же макрофаги — обширная и гетерогенная популяция, населяющая практически все ткани всех органов человека [10, 11]. Кроме того, макрофаги, в отличие от подавляющего большинства клеток организма, активно мигрируют, проникая через капилляры в ткани, а в тканях блуждают между клетками, составляющими ткани. По своим возможностям макрофаги в высшей мере полифункциональны [12—21].

Функции макрофагов:

- защита от клеточной агрессии извне;
- защита от опасно измененных клеток собственного организма;
- ликвидация мертвых, смертельно-дефектных и отмирающих клеток собственного организма;
- очистка от растворенного, коллоидного и агрегированного мусора;
- расчистка межклеточного матрикса;
- очистка поверхности клеток от «приставшего мусора»(?)

Являясь подвижными (и максимально активными) мусоросборщиками, макрофаги обеспечивают блуждающую очистку жидкостей организма (не допуская скопления мусора в застойных или слабопроточных зонах), расчистку межклеточного матрикса и, как можно предположить, поверхности клеток. Но, разлагая на составляющие мусор, макрофаги превращают его в строительный материал для других клеток. Это следует из количества поглощаемого и перерабатываемого ими мусора, так как сами использовать все перерабатываемое в

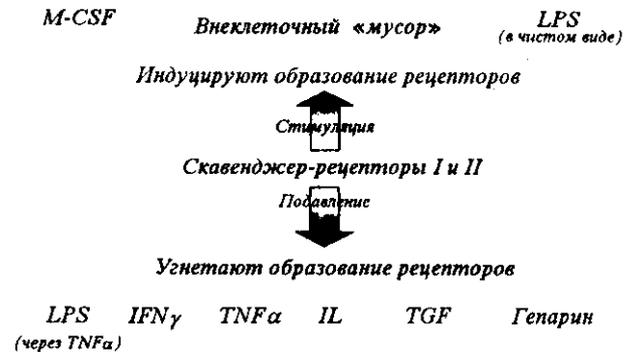


Рис. 4. Разнонаправленная регуляция сквенджер-рецепторов на примере I и II типов класса А

собственном рециклинге они просто не в состоянии. Поэтому макрофаги можно было бы с полным основанием назвать внутренней пищеварительной системой организма. И впервые обнаруженная у них защитная функция — фагоцитоз (ставшая частью их наименования), скорее всего, не только далеко не единственная, но, возможно, даже и не главная. Конечно же, защитная функция (и очень мощная) макрофагам присуща в полной мере. Но очень сильными киллерными и фагоцитарными свойствами обладают также многие другие клетки крови. А вот такого мусорпоглощительного потенциала нет ни у каких других клеток. Поэтому вполне возможно, что основной функцией макрофагов является именно очистка организма от всех типов мусора — клеточного, детритного, надмолекулярного, макромолекулярного и образование из него строительного материала для всего организма. Поскольку же защитная функция у макрофагов тоже имеется, то имеется и эффективный механизм переключения с очистки от мусора на защиту — уничтожение «врага». Такое переключение основано на крайне лабильной, разнонаправленной и в ряде случаев неоднозначной регуляции сквенджер-рецепторов [22—25] (рис. 4).

Очень существенно то, что такая система регуляции является полностью «внешней». Она реагирует на внеклеточные сигналы, обеспечивая переключение функций рецепторов в случае появления чего-то опасного с поглощения мусора на функции уничтожения — фагоцитоз. Когда же опасность миновала, выполняется обратное переключение — с уничтожения (опасность ликвидирована и уничтожать уже некого) на поглощение мусора. Вместе с тем, как указывалось выше, поглощение мусора неразрывно связано с внутриклеточным метаболизмом в едином процессе рециклинга. Из этого следует, что должна существовать еще и регуляция,

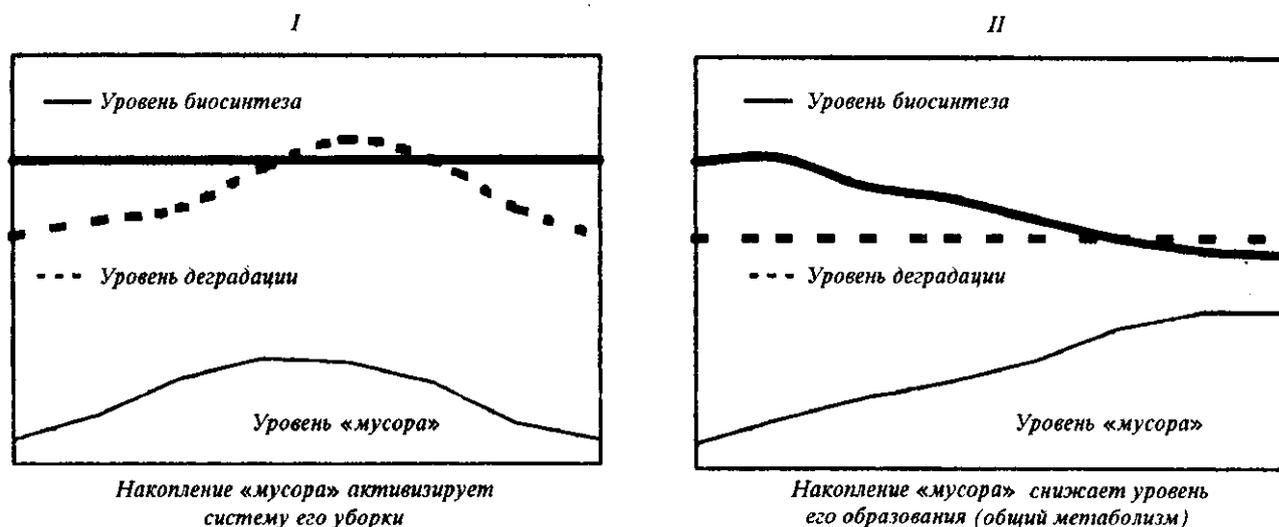
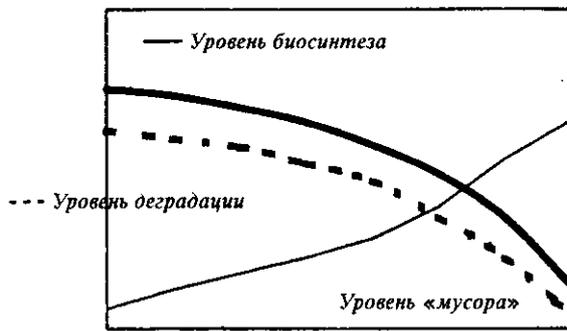


Рис. 5. Принципы регуляции при нормальном метаболизме

согласующая между собой все элементы рециклинга. Такая регуляция в обобщенно-схематическом виде представлена на рис. 5. Принцип ее в том, что при неизменном уровне метаболизма происходящее по какой-то причине повышение уровня мусора должно вести к повышению уровня его уборки и возвращению к прежнему состоянию после уборки. Если же по какой-то причине уровень уборки оказывается неизменным, а количество мусора возросло, то должен на какое-то время снизиться уровень метаболизма с возвратом к норме после нормализации количества мусора. Как уже указывалось, весь мусор — и внеклеточный, и внутриклеточный разрушается в клетках. Мусором-то он ведь является только пока не разложен на составляющие. Пока с некоторой задержкой, сдвигом во времени (равном сумме времени всех процессов до момента окончания деградации) не превратится в материал для метаболизма. С этого момента он уже не мусор, мешающий метаболизму, а абсолютно необходимый для его протекания набор строительных элементов. И если таких строительных элементов поступает меньше, чем в норме, то и уровень метаболизма клеток понизится. В результате мусор и биосинтез всего нового неразрывно не только взаимосвязаны, не только взаимозависимы, но и, что особенно важно для такой взаимосвязи и взаимозависимости, взаиморегулированы. И если по какой-то причине сквенджер-рецепторы не будут эффективно работать на очистку — замусоривание снизит метаболизм. Снизит не только из-за помех ему, но еще в большей мере вследствие возникающего недостатка для метаболизма матери-

ала рециклинга. Такой процесс можно назвать «эффектом замусоривания» (рис. 6).

При кратковременном протекании эффект замусоривания не приведет к значительным для организма последствиям. Резервные возможности, буферность, компенсаторность и т. п. после устранения причин, вызвавших эффект замусоривания, вернут все в норму. Но, к сожалению, слишком часто в организме развиваются процессы, не позволяющие ему перейти к восстановлению всех звеньев рециклинга. И тогда возникает патология, пока еще не имеющая названия, но очень часто (судя по медицинской практике, вообще массово) поражающая широкие слои населения с очень хорошо уже описанной клиникой. Такую патологию по своим механизмам, течению и проявлению можно назвать «синдромом замусоривания» (рис. 7). Внешне он будет проявляться как плохое общее состояние, как болезнь всего организма. Болезнь, при которой при очевидно плохом (а часто даже при очевидно очень плохом) общем состоянии ничего конкретного у человека не находят. Если же в анамнезе у больного уже ранее происходило нарушение функции (даже с последующей компенсацией) или имеется наследственно-предопределенное ослабление функции и т. д., то на таком «слабом месте» может возникнуть повторное нарушение (или дисбаланс разных функций), что так часто бывает в жизни и не находит в медицине никакого рационального объяснения. При наличии воздействий, прогрессивно подавляющих очистительные функции сквенджер-рецепторов, нарушения, связанные с замусориванием, тоже будут прогрессировать.



Следствия:
 падение общего уровня метаболизма, множественные нарушения разных участков метаболизма и его общее извращение

Рис. 6. Эффект замусоривания

Здесь возникает теоретически рассчитываемая и широко практически наблюдаемая двухэтапность прогрессии. На первом этапе, когда замусоривание может еще компенсироваться снижением уровня метаболизма, возможно замусоривание скрытое, без регистрируемого повышения собственно замусоривания. Так будет в тех случаях, когда возможно еще уменьшение количества образуемого мусора за счет снижения его образования, то есть ослабления метаболизма. Проявлением первого этапа станет широкий комплекс вариантов общего недомогания — от быстрой утомляемости до постоянной слабости, ослабленности, общего плохого самочувствия и т. д. Все это будет следствием снижения уровня метаболизма (в той или иной мере всех или почти всех клеток) в организме как той цены, которую приходится платить за то, чтобы мусор не накапливался. А механизмом, поддерживающим такое снижение, будет ослабление функций скавенджер-рецепторов, в результате чего в клетки на рециклинг станет поступать меньше сырья-мусора (т. е. мусора до его переработки и образующегося из него затем строительного материала — после переработки). Снижение уровня метаболизма, в свою очередь, приведет к снижению количества образуемого мусора. До поры до времени (а при постоянном прессинге на скавенджер-рецепторы — хронически) так будет предотвращаться накопление мусора. Но снижать метаболизм бесконечно нельзя. И начиная с момента, когда компенсация уже становится невозможной, наступает второй этап. Мусор при дальнейшем снижении уровня его уборки начнет накапливаться. Ниже будут описаны признаки второго этапа. Но само протекание процесса в отчетливые два этапа требует адекватного,



Рис. 7. Синдром замусоривания

обобщающего их воедино, термина. Поэтому для всего такого процесса более адекватным является термин «скавенджер-синдром» — синдром, связанный с нарушением функции уборщиков мусора. А в рамках скавенджер-синдрома будут существовать две фазы — первая без явного замусоривания и вторая — с появлением замусоренности (синдром замусоривания в его явном виде). Наиболее наглядно вторая фаза может быть продемонстрирована на примере опухолевой болезни.

При злокачественных опухолях сигнал опасности должен быть не просто сильный, не просто очень сильный, а радикально бескомпромиссный — как сигнал смертельной опасности для всего организма. Он неизбежно будет обеспечивать переключение всех систем вообще и скавенджер-рецепторов в том числе на защиту: уничтожение, фагоцитоз, литические функции. Образуемые при опухолевой болезни лимфокины, как уже установлено, такое переключение как раз и вызывают. Скавенджер-функции скавенджер-рецепторов при таком переключении временно прекращаются (или очень сильно ослабевают). И если опухоль не уничтожается, а продолжает расти, то «временное» переключение становится не только постоянным, но и прогрессирует. Конечно, все рецепторы не могут быть выключены, что-то остается. Но главные мощности переключены, и мусор все в меньшей и меньшей мере поступает в клетки, накапливаясь в жидкостях организма, на поверхностях межклеточного матрикса, на поверхностях клеток. И здесь условность деления на внутриклеточный мусор и «все остальное» начинает приобретать все большую безусловность. В некоем абстрактном виде «идеальная клетка» может жить только за счет внутренне-

го рециклинга. К таким «идеальным клеткам» более всего подходят клетки, выращиваемые в питательной среде вне организма. Но даже для них все необходимое (что в организме в норме осуществляют блуждающие мусорщики) должно поступать извне, из питательной среды. А в процессе метаболизма даже из клеток в культуре какой-то мусор все равно будет выходить вовне. «Идеальная клетка» — это, как в физике, «идеальный газ». На самом деле его нет, но удобен для расчетов.

В больном организме такое в полной мере невозможно. Рециклинг, в основном, теперь обеспечивается за счет внутриклеточного мусора. Но ведь в норме рециклинг полномасштабный, с учетом и внеклеточного мусора, которого, по крайней мере, количественно не меньше, чем внутриклеточного. Результатом становится абсолютная недостаточность внутри клеток строительного материала. Вследствие этого наступает такое ослабление метаболизма, при котором начинается общее истощение всего организма. Какехсия при опухолевой болезни — неизбежное следствие второго этапа, второй стадии скавенджер-синдрома — развития эффекта замусоривания.

При опухолевой прогрессии возникают две патологии, взаимосвязанные и взаимоусиливающие одна другую. Одна патология — это собственно опухоль как таковая. Вторая — скавенджер-синдром, способный заблокировать любое лечение, с одной стороны, ослаблением общего метаболизма (соответственно и снижением уровня всех защитных и восстановительных систем), с другой, — накоплением мусора, мешающим всем функциям. Опухолевая болезнь не сводится только к опухоли! Естественно, это видят специалисты, но оценивают не с позиций рециклинга, и даже не с позиций замусоривания, а с представлений о «накоплении в крови токсических веществ», назначая различные виды гемоочистки. Такая уборка, даже если она делается под флагом «очистки от токсинов», конечно, дает некоторый эффект — отсутствие (даже временное) мусора улучшает функции, которым он мешает как мусор. Но рециклинг от этого не восстанавливается. Надо менять стратегию, надо восстанавливать скавенджер-функции. И не только у опухолевых больных, но и у многих других, у кого «беспричинное» плохое самочувствие.

Теперь можно попробовать оценить масштабность скавенджер-синдрома. Синдром — это, по определению, некий симптомокомплекс. В большинстве случаев к одинаковому или в значительной мере взаимоперекрывающемуся комплексу внешних проявлений может приводить не один единственный, надежно и четко диагностируемый по кли-

ническим показателям механизм, а более одного, т. е. разные этиологические факторы. Снижение общего уровня метаболизма также может быть обусловлено разными причинами. Скавенджер-синдром будет характеризоваться (и этим отличаться от других) тем, что обязательным интегратором, запускающим все последующие внешние проявления, является нарушение функций скавенджер-рецепторов. Но именно интегратором, ибо скавенджер-рецепторы интегрируют многие воздействия, которые без нарушения функций уборки мусора либо вообще бы не оказывали на организм (т. е. сами по себе) никакого патологического эффекта, либо этот эффект был бы иным. Это можно схематически проиллюстрировать рис. 8.

В симптомокомплекс скавенджер-синдрома входят все проявления, связанные с ослаблением метаболизма и его нарушением. К ним может относиться и разбалансировка функций вследствие большей чувствительности к снижению общего уровня метаболизма (и/или большей чувствительности к замусориванию) отдельных цепей метаболизма. Так будет, в частности, при наследственном предрасположении. Так будет и в случае возникшего ранее и затем скомпенсированного (а не зарепарированного до исходного состояния) поражения и т. д. В предельных вариантах это может привести к гибели от снижения устойчивости к перегрузкам или от кахексии. Такой же финал может вызвать у людей и функциональный дисбаланс. Но могут быть (и не вообще «могут быть», а как наиболее распространенные) относительно кратковременные варианты скавенджер-синдрома. При самых различных недлительных инфекционных заболеваниях развивается болезненное состояние с общей слабостью (особенно после высокой температуры). Почему? Какие такие токсины вызывают так быстро и по всему организму, по всем его клеткам снижения уровня метаболизма, приводящее к тому, что ноги становятся, как ватные, а в глазах все плывет? Токсины-то (даже там, где они присутствуют) действуют ведь на какие-то конкретные функции. Какая причинно-следственная связь между ними и слабостью организма, всех его систем? Ведь для этого должен снизиться (и реально снижается) весь метаболизм — энергетика, синтез белка и т. д. практически по всем клеткам. Так слабость — это результат чего? Какого конкретного отравления? По какому механизму достигающего всех систем? Как действующего на каждую клетку? А вот выключение очистки от мусора за счет переключения скавенджер-рецепторов через лимфокиновые сигналы опасности затронут все клетки (хотя, конечно же, в разной мере, так как

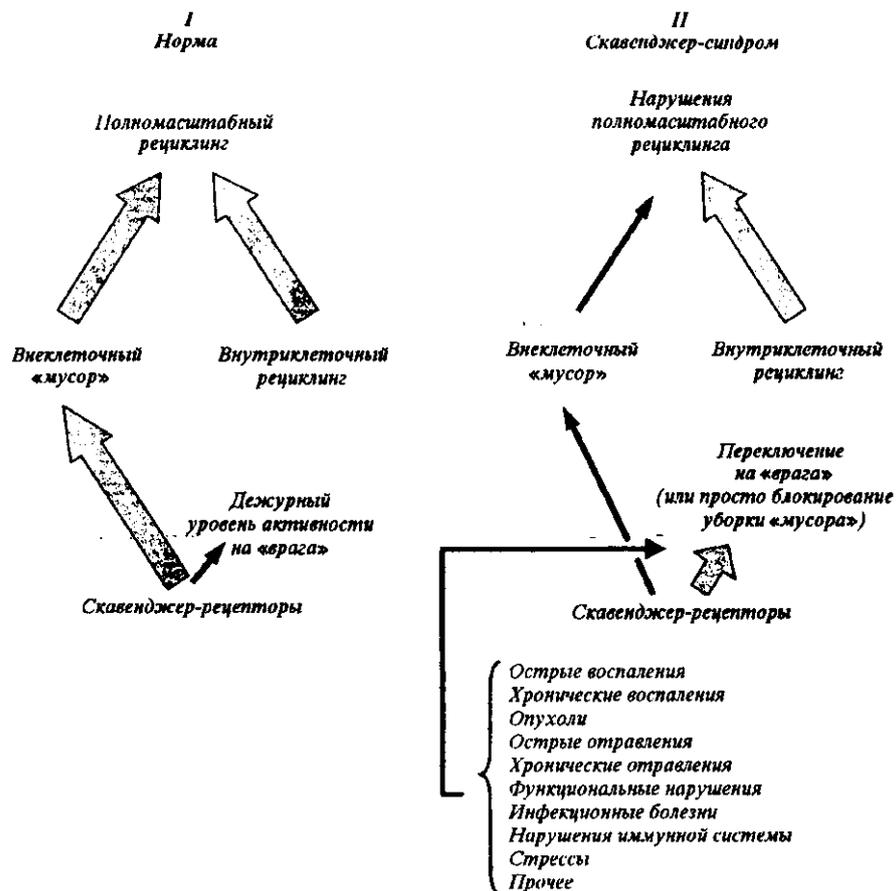


Рис. 8. Интегрирующая роль скавенджер-рецепторов в норме и при скавенджер-синдроме

рецепторы у них тоже разные). При этом замедлится реутилизация, перейдя, в основном, на внутриклеточную. Как следствие, снизится общий уровень метаболизма. И все фенотипические проявления будут именно такими, какие они и есть в действительности. И получается так, что скавенджер-синдром превращается в самый массовый фактор болезненности населения вообще и осложняющий течение большинства инфекционных и функциональных патологий в том числе. Интегрируя все влияния на скавенджеры-рецепторы, а это — острые и хронические воспаления (в том числе и вялотекущие), различные острые отравления и хронические «подтравливания» не очень качественными продуктами питания, загрязнениями воды и воздуха, аллергическими реакциями на все наше окружение (от пылицы растений до косметики и лекарства) и т. д., скавенджер-синдром, кроме всего прочего, опосредует и в значительной мере определяет токсичность всего, с чем сталкивается человек, и состояние человека в целом. Ибо без нарушения функций рециклинга многие патологи-

ческие проявления подобных воздействий не смогли бы и возникнуть. Для них в организме просто не было бы «точки приложения». Вот такая достаточно неожиданная вырисовывается картина. Как главное следствие из нее вытекает необходимость иметь очень эффективный арсенал средств, способных корректно физиологически (т. е. не вызывая побочных последствий) и эффективно восстанавливать мусороочистительные функции скавенджер-рецепторов. Репрограммировать их к нормальному функционированию, отменяя (или перекрывая) действие молекулярных сигналов, блокирующих очистку организма от мусора, и возвращать таким образом мусор в систему рециклинга.

V. A. Kordyum

What are our «garbage», its scavenging and the consequences of this phenomenon

Summary

Questions concerning a wide group of the organism vital activity waste formed and transformed in tissues are discussed. The

definition of this waste, named as «garbage», is given. This designation is complementary to the term «scavenger receptor», the receptor through which the absorption of this group of vital activity garbage takes place. On the basis of analysis of «garbage» formation and utilization, possible pathological processes in the organism are considered, and the existence of a separate pathology form named «scavenger-syndrome», is postulated.

В. А. Кордюм

Що таке наше «сміття», що таке його прибирання і які наслідки з цього випливають

Резюме

Обговорюються проблеми, пов'язані з великою групою відходів життєдіяльності організму, яка виникає та перетворюється в тканинах. Наведено формулювання відходів, позначене терміном «сміття», як комплементарне термінові «рецептори-сміттєзбирачі» (Scavenger receptor), функція яких полягає в поглинанні даної групи відходів життєдіяльності («сміття»). На основі аналізу процесів утворення і утилізації «сміття» розглянуто можливі патологічні події в організмі і постулюється існування особливої форми патології — «скавенджер-синдрому».

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Мещеряков О. Л. Умиряющие нейтрофилы, их возможная роль в противоопухолевой резистентности организма // Мед. радиология.—2000.—№ 5.—С. 1—8.
2. Гематология і трансфузіологія / Під редакцією С. М. Гайдукі.—Київ: вид-во ВПЦ «Три крапки», 2001.—752 с.
3. Goldstein J. L., Ho Y. K., Basu S. K., Brown M. S. Binding site on macrophages that mediates uptake and degradation of acetylated low density lipoprotein, producing massive cholesterol deposition // Proc. Nat. Acad. Sci. USA.—1979.—76.—P. 333—337.
4. Yamada Y., Doi T., Hamakubo T., Kodama T. Scavenger receptor family proteins: roles for arteriosclerosis, host defence and disorders of the central nervous system // Cell Mol. Life Sci.—1998.—54, N 7.—P. 628—640.
5. Shirai H., Murakami T., Yamada Y., Doi T., Hamakubo T., Kodama T. Structure and function of type I and II macrophage scavenger receptors // Mech. Ageing and Develop.—1999.—111.—P. 107—121.
6. Gradially F. N. Overview article: the articular territory of the reticuloendothelial system // Ultrastruct. Pathol.—1980.—1, N 2.—P. 249—264.
7. Platt N., da Silva R. P., Gordon S. Class A scavenger receptors and the phagocytosis of apoptotic cells // Immunol. Lett.—1999.—65, N 1—2.—P. 15—19.
8. Pricci F., Leto G., Amadio L., Iacobini C., Romeo G., Cordone S., Gradini R., Barsotti P., Li F. T., Di Mario U., Pugliese G. Role of galectin-3 as a receptor for advanced glycosylation end products // Kidney Int. Suppl.—2000.—77.—P. 31—39.
9. Sano H., Nagai R., Matsumoto K., Horiuchi S. Receptors for proteins modified by advanced glycation end products (AGE) — their functional role in atherosclerosis // Mech. Ageing and Develop.—1999.—15, N 107 (3)—P. 333—346.
10. Naito M. Macrophage heterogeneity in development and differentiation // Arch. Histol. Cutol.—1993.—56, N 4.—P. 331—351.
11. Dobrenis K. Microglia in cell culture and in transplantation therapy for central nervous system disease // Methods.—1998.—16, N 3.—P. 320—344.
12. Emlen W., Rifai A., Magilavy D., Mannik M. Hepatic binding of DNA is mediated by a receptor on nonparenchymal cells // Amer. J. Pathol.—1988.—133, N 1.—P. 54—60.
13. Araki N., Higashi T., Mori T., Shibayama R., Kawabe Y., Kodama T., Takahashi K., Shichiri M., Horiuchi S. Macrophage scavenger receptor mediates the endocytic uptake and degradation of advanced glycation end products of the Maillard reaction // Eur. J. Biochem.—1995.—230, N 2.—P. 408—415.
14. Demoy M., Andreux J. P., Weingarten C., Gouritin B., Guilloux V., Couvreur P. In vitro evaluation of nanoparticles spleen capture // Life Sci.—1999.—64, N 15.—P. 1329—1337.
15. Borrello M., Davis J., Thipps R. The relationship of CD5+ B lymphocytes to macrophages: insights from normal biphenotypic B/macrophage cells // Int. Rev. Immunol.—2001.—20, N 1.—P. 137—155.
16. Fortin A., Penman M., Stevenson M. M., Krieger M., Gros P. Identification and characterization of naturally occurring variants of the macrophage scavenger receptor (SR-A) // Mamm. Genome.—2000.—11, N 9.—P. 779—785.
17. Matsumoto K., Sano H., Nagai R., Suzuki H., Kodama T., Yoshida M., Ueda S., Smedsrod B., Horiuchi S. Endocytic uptake of advanced glycation end products by mouse liver sinusoidal endothelial cells is mediated by a scavenger receptor distinct from the macrophage scavenger receptor class A // Biochem. J.—2000.—352, N 1.—P. 233—240.
18. Nagai R., Matsumoto K., Ling X., Suzuki H., Araki T., Horiuchi S. Glycolaldehyde, a reactive intermediate for advanced glycation end products, plays an important role in the generation of an active ligand for the macrophage scavenger receptor // Diabetes.—2000.—49, N 10.—P. 1714—1723.
19. Gordon S. Homeostasis: a scavenger receptor for haemoglobin // Curr. Biol.—2001.—11, N 10.—P. 399—401.
20. Peiser L., Gordon S. The function of scavenger receptors expressed by macrophages and their role in the regulation of inflammation // Microbes Infect.—2001.—3, N 2.—P. 149—159.
21. Pieters J. Evasion of host cell defense mechanisms by pathogenic bacteria // Curr. Opin. Immunol.—2001.—13, N 1.—P. 37—44.
22. Van Lenten B. J., Fogelman A. M. Lipopolysaccharide-induced inhibition of scavenger receptor expression in human monocyte-macrophages is mediated through tumor necrosis factor- α // J. Immunol.—1992.—148, N 1.—P. 112—116.
23. Afring R. P., Freeman M. W. Structure of the murine macrophage scavenger receptor gene and evaluation of sequences that regulate expression in the macrophage cell line, P388D // J. Lipid Res.—1995.—36, N 6.—P. 1305—1314.
24. Riches D. W. Signalling heterogeneity as a contributing factor in macrophage functional diversity // Semin. Cell Biol.—1995.—6, N 6.—P. 377—384.
25. Sano H., Higashi T., Matsumoto K., Melkko J., Jinnouchi Y., Ikeda K., Ebina Y., Makino H., Smedsrod B., Horiuchi S. Insulin enhances macrophage scavenger receptor-mediated endocytic uptake of advanced glycation end products // J. Biol. Chem.—1998.—273, N 15.—P. 8630—8637.
26. Winston B. W., Krein P. M., Mowat C., Huang Y. Cytokine-induced macrophage differentiation a tale of 2 genes // Clin. Invest. Med.—1999.—22, N 6.—P. 236—255.

УДК 616

Надійшла до редакції 01.11.2000