

ХРОНИКА В КОНТЕКСТЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЙ ФУНДАМЕНТАЛЬНОЙ БИОЛОГИИ

Хронические болезни (хроника) занимают в медицине особое место. Однако рассматриваются они в контексте общих представлений о болезнях, хотя и со своими особенностями. На такой основе выстраиваются принципы и методы их лечения. В предлагаемой статье хроника анализируется с позиций базовых представлений фундаментальной биологии. Согласно развиваемым представлениям, хроника рассматривается как один из ключевых механизмов существования жизни, как явления. Этот механизм (хроника) возник эволюционно и обеспечивает борьбу с рандомизацией наследственной информации Биосферы на популяционном и видовом уровнях. В контексте таких представлений (ни в коей мере не ставя под сомнение существующие способы и средства лечения хроника) формулируются общие принципы появления хроника и пути ее преодоления.

Ключевые слова: хронические воспаления, регенерация, восстановление повреждений, эволюция.

Фундаментальные проблемы, возникающие критические вопросы, часто берут начало с результатов частных “очевидных” экспериментальных данных. И то явление, которое обычно проявляется как непроходящая, не излечиваемая, хроническая патология, которые в сокращенном термине называют “хроникой”, тому хороший пример. Частных конкретных проявлений хроника много. Но в своей совокупности они показывают, что существует особое явление. Суть хроника, как особого явления, заключается в том, что при всех своих разнообразных проявлениях, она имеет, как объект практической деятельности — лечения, общую основу. А критический вопрос фундаментальной проблемы — “что такое хроника”, возник незаметно и в связи с иными не традиционными для медицины задачами. Этот проблематично-критический вопрос появился на волне быстро масштабируемой новой биомедицинской технологии — клеточной терапии.

Идея использования стволовых клеток (СК), как особого лечебного средства, развивалась незаметно долгие десятилетия. Но после введения в культуру эмбриональных клеток человека, эта идея

начала стремительно реализовываться, как некое абсолютно очевидное направление в медицине, не требующее дополнительных обоснований. Действительно, если СК являются универсальным источником всего самозаменимого и самовосстанавливаемого в организме, то при любых повреждениях, нарушениях, отклонениях и пр. они все восстанавливают и вернут в норму. Поэтому, если “что-то” возникло, то введение извне СК это “что-то” быстро устранит, исправит, вылечит. На том и основана, функционирует и развивается клеточная терапия [11]. И почему-то никогда не был поставлен альтернативный, столь же очевидный, но противоположной направленности вопрос. В любом организме (кроме тотально вытравленном химией или облучением) есть все свои СК, требуемые для самоизлечения, самовосстановления. А самовосстановление при хронике почему-то не происходит. И по той же альтернативной логике, если почему-то свои СК не лечат, то почему аналогичные СК, вводимые извне, которые (без лишних вопросов) применяют для лечения “всего” это “все” будут лечить? Почему они, введенные извне,

при хронических патологиях должны действовать, если свои не действуют? И почему очень часто они, введенные извне, тем не менее действительно эффективно действуют, как лечебное средство? Возникает какое-то явное противоречие, несоответствие. В каждой ткани, в каждом органе, в каждом сосуде имеются свои “дежурные” мезенхимальные СК (МСК), готовые к действию в любой момент [5, 13, 14]. В крови непрерывно циркулируют как мезенхимальные, так и гемопоэтические (CD 34) СК. Их концентрация невелика, но постоянна. Такое может быть только при равновесных процессах — часть клеток убывает (реализуется, отмирает и пр.) и такая же порция поступает новых. И через некое условное сечение (сосуда, пораженной хроникой ткани, органа) за сутки их проходит больше чем содержится в костном мозге. То, что непрерывно циркулирует в крови — это мгновенная оценка на данный момент времени, а не абсолютное количество. Это динамика во времени, некое потенциально “самотерапевтическое” количество “дежурных” СК. Они постоянно в самоподдерживающейся концентрации присутствуют в кровотоке и, если бы такие клетки задерживались в хронически пораженной ткани и репарировали ее, то хроника бы быстро исчезла. Но при далеко зашедшей хронике, ее терминальной стадии, СК вообще и в кровь не поступают. Хотя в своих депо, нишах, находятся в таких количествах, которых хватило бы для самоизлечения любого нарушения в организме. При “стабильной” хронике они в больную ткань (орган) не идут, а если через нее и проходят, то в ней не задерживаются, а вместо этого — “циркулируют” и “присутствуют”. Так почему же тогда можно ожидать терапевтического эффекта от введения СК извне? Но обычно используют еще более странную (с позиций логики) технологию. При ней больному вводят свои, аутологичные СК, чаще всего изъятые из собственного костного мозга — те СК, которые в организме не действовали, хотя и имелись. Так почему ожидают терапевтический эффект? С чего бы ему взяться? А он, эффект, есть. И не просто есть, а еще и неоднозначный — у одних он постоянный, а у других временный [26]. И чужие (аллогенные) СК действуют, как терапевтические агенты, не хуже чем свои, аутологичные [20, 21].

Это ключевой вопрос, от ответа на который зависит организация технологии лечения стволовыми клетками. Для ответа на него необходимо вернуться к исходному, естественному, “нормальному” процессу поведения СК при состояниях, в которых они обеспечивают самоизлечение и самовосстановление. Такими состояниями в природе являются все виды острых поражений —

травмы, механические повреждения, ожоги, острые отравления и пр.

При внезапно возникающих (естественных в природе) повреждениях организма, индивид или быстро погибает от травм “несовместимых с жизнью” или восстанавливается, выздоравливает, если травмы “совместимы” с жизнью. Принципиально то же происходит и при инфекционных заболеваниях, отравлениях и пр. Но при хронических патологиях все происходит иначе. Хроника — это уже по сути самого явления, поражение иного типа [37].

Проблема хроники, как особого состояния организма, по своей первооснове выходит за рамки медицины и должна рассматриваться и анализироваться в ином контексте ее сути — как общебиологическое явление. В ином, потому, что человек — это до последней молекулы живое существо, принципиально не отличимое от всех остальных существ. И все патологии человека, это поражения, на которые он, человек, биологически реагирует, как и все живое в природе. А медицина, это область действий, влияния на живое, выходящее за рамки природы. Медицина — продукт разума, некоего не природного, надприродного явления. Но человек, как живое существо, живет и на все реагирует, как составляющее Биосферы, объект полностью биологический, определяемый механизмами жизни и подчиняющийся ее законам.

Жизнь на земле существует как некое явление, в виде информации на “само”. И существует не само по себе, а в поле эволюции. А реализуется “жизнь” путем считывания, материализации ее, жизни, информации, определяемой общим терминем “наследственность”. Разрушение, нарушение наследственности приводит к гибели того у кого такое разрушение произошло. Но по закону мироздания, формулируемому физикой как “энтропия”, в природе непрерывно, повсеместно и безальтернативно происходит рандомизация информации. Вследствие хаотически-случайных событий, информация, предоставленная сама себе, как информация исчезает, превращаясь в “шум”.

Прессинг энтропии непрерывно действует в направлении рандомизации генетической информации (как любой информации), которая в живом проявляется как изменения в материальном носителе наследственности и реализуется как мутации.

Мутации — это, по сути, первооснова, выполнение природой общего закона мироздания — энтропии. В живом, как и везде и во всем, выполнение этого закона реализуется неукоснительно в виде непрерывно идущей рандомизации генетической информации. И для того чтобы “жить”, живое должно этому как-то радикально противостоять [2, 4].

Мутации (в подавляющем большинстве случаев) ухудшают наследственность, как информацию. Для сохранения информации (наследственности) у живого имеются специальные механизмы. Внутри клетки это системы защиты от проникновения и достижения генома разрушающих его агентов. Это системы репарации, исправляющие возникающие нарушения. На организменном уровне это элиминация клеток поврежденных, “подозрительных”. Но при любом совершенстве, “само в себе” — в конкретной клетке, конкретном организме, абсолютного исключения последствий рандомизации достигнуть невозможно. Это является следствием фундаментальных ограничений — информационной закрытости, “самых в себе” систем (клетка, как информационная система сама в себе; организм, как информационная система сам в себе). Внутри организма рандомизация информации отдельной клетки, определяющей фенотип, этой клеткой и оканчивается, т. к. все клетки в организме имеют ограниченный срок индивидуального существования. Опасность рандомизации информации для жизни, как явления, связана с генеративной линией. На ее пути фильтры убивающие мутировавшие клетки, многочисленные, высоко эффективные и бескомпромиссно действующие. Но энтропия на то и закон природы, чтобы влиять на все всеобъемлюще и тоже безальтернативно. И что-то от рандомизации в генеративной линии, хотя и ничтожно редко, но все равно проходит, реализуясь в нарушение генетической информации — мутации. И, как радикальная борьба с рандомизацией, для исключения подвергшейся рандомизации информации, у живого имеется особый механизм.

Для существования жизни как явления (в ее Земном исполнении) радикальная борьба с рандомизацией осуществляется по механизму мультипликации живого с высокой степенью избыточности. И те, кто исходно, “по возникновению”, т. е. мутанты (если они вредные), Дарвиновским отбором (“выживанием наиболее приспособленных”), элиминируются первыми и исчерпывающе (как “наименее приспособленные”).

Поэтому избыточность репродукции является одной из обязательных составляющих эволюции (и самой возможности существования жизни). Избыточность репродукции в сочетании с Дарвиновским отбором (“выживание наиболее приспособленных”) не позволяет жизни вырождаться под непрерывно реализуемым и очень мощным энтропийно детерминированным мутационным давлением.

Численность индивидуумов живущих в любом ареале, сообществе, континенте, в любом про-

странстве планеты Земля, в рамках естественных колебаний высоко стабильна. А воспроизводится постоянно и повсеместно, несоизмеримо больше, чем существует стабильно. И эта разница постоянно, непрерывно и повсеместно элиминирует до численности стабильности.

Вообще-то, избыточность репродукции часто фигурирует в литературе как некий парадокс. В популярной литературе приводят арифметические расчеты типа того, что одно растение одуванчика за каких-нибудь 10 лет могло бы заселить всю твердую поверхность Земли; одна пара трески — заполнить своим потомством все моря и океаны планеты и т. д. В серьезных работах это рассматривают вполне адекватно, но только в плане распространения организмов (в основном в своих экологических нишах). Избыточность потомства анализируют с позиций случайного попадания в условия, допускающих их существование, чтобы “зацепиться” в любом месте, где можно выжить. Пусть, почти все, репродуктанты погибнут, но те, которые “зацепились”, теперь уже вырастут, дадут избыточное потомство, которое и т. д. И этот элемент экологии, использующий избыточность репродукции, конечно же имеет место. Но “зацепиться” и просуществовать до репродукции может только самое здоровое, жизнеспособное потомство. А ослабленное, не имеющее полноразмерного генетического потенциала к адаптации в широком диапазоне внешних условий, да еще часто и под давлением соседей, погибнет до репродукции. И избыточность репродукции обеспечивает продолжение существования только тем, кто по своим возможностям смог “зацепиться”, а затем выдержать прессинг условий существования и оставить потомство. Фенотип, способный все это обеспечить, является реализацией полноценного генотипа. А фенотип, не способный все такое выдержать, отражает генотип, кодирующий неполноценные продукты приводящие к неполноценному фенотипу. Любое ослабление любой особи повышает вероятность ее элиминации. Так популяция, вид, биосфера поддерживают свою информационную сохранность и полноценность (наследственность) в условиях непрерывной, постоянной и повсеместной энтропии, реализуемой для живого, как “мутационное давление”.

Генóm, записанная в нем информация, сами по себе “невидимы”. Но генотип реализует свою информацию в фенотип — признаки, свойства, состояния и пр. Фенотип — это реализованный генотип и он уже хорошо “виден”. Как фенотип он подвержен всем воздействиям окружения — и биотическим и абиотическим. И по фенотипу, и только по фенотипу, природа “судит” о генотипе.

По фенотипу организмов жизнь, как явление, противостоит энтропии, рандомизации геномов. В интегрально-кратком определении, “генотип → фенотип, это реализация информации”. А неполноценный фенотип, это его, фенотипа элиминация вместе с его фенотип-реализующим генотипом. Проявление неполноценного фенотипа это реализация механизма сохранения полноценной информации.

Слабость, хилость, биологическая неполноценность — это маркеры элиминации, т. к. несущие их организмы погибают от внешних условий, поедаются, вытравываются и пр. от иных форм жизни быстрее и эффективнее, чем не мутанты, здоровые. Если же мутация будет полезна, то это уже не рандомизация, а совершенствование. Любое же ослабление фенотипа (и хроника в том числе) — маркер для элиминации. По сути явления, появление в организме хроники, как длительно имеющего место невосстанавливаемого и прогрессируемого поражения, повреждения, это проявление, фенотипическая реализация биологической неполноценности. Это выявление по цепочке процессов, появившегося изменения статуса соответствующего гена (или нескольких генов) — мутаций, рекомбинаций, неблагоприятного сочетания полиморфных аллелей, транслокаций и пр. Фенотип — это конечный, видимый этап процессов, начинающихся с невидимого генотипа.

Так в природе будет реализовываться любая хроника.

Слишком длительное инфекционное заболевание — “подозрение” в мутации нарушающей иммунную систему.

Слишком длительное ослабление организма от какого-то природного отравления — “подозрение” на мутацию в системе детоксикации или репарации.

Слишком долгое невыздоровление от травмы — “подозрение” в мутации системы самоизлечения. И так — всегда.

Любая хроника — “подозрение” в появлении “плохой” мутации.

И элиминация функционирует в природе, как антитеза “выживанию наиболее приспособленных”, т. е. ускоренная “элиминация менее приспособленных”. Законы биологии не знают альтернатив.

Для существования жизни все, что по любой причине ослабленно и не может быстро самовосстановиться, стать полноценным, подлежит абсолютно бескомпромиссной элиминации. Любые острые нарушения, организм в природе должен как можно быстрее самоизлечить. Если этот процесс затягивается, наступает элиминация его обладателя.

И хроника, как состояние биологической неполноценности индивидуума, для жизни, как явления в ее природных, естественных условиях, противопоказана. Появилась, существует и реализуется хроника только как маркер элиминации. Как длительный статус организма она не имеет права на существование. Но убрать хронику в природе можно только вместе с ее обладателем. Биологическая неполноценность — это маркер для элиминации рандомизированного генотипа. И вероятность ее реализации в природе столь высока, что долго ее обладатель не просуществует. Для сохранения популяции, вида, жизни, как таковой, он, носитель “подозрительного”, должен исчезнуть. Поэтому хроника жизнью, как длительное состояние живого, не предусмотрена и механизмы ее самоизлечения в природе не существуют и существовать не могут. Они — такие механизмы, для жизни вредны. Они будут маскировать появление вредных мутаций, вести к накоплению мутационного груза.

Выше уже анализировалась парадигма эволюции, в которой хроника, как состояние длительного существования, не предусмотрена. И более того, если возникала, ее обладатель подлежал элиминации. Вообще элиминация — один из центральных процессов поддержания и обеспечения жизни. В организме это целенаправленные и запрограммированные процессы. В клетках элиминируют поврежденные макромолекулы и органеллы [33]. На клеточном уровне наиболее известно и изучено индуцированное извне самоуничтожение или эндогенно самоиндуцированное клеточное самоуничтожение в виде апоптоза [35, 36]. Но процесс внутриорганизменного уничтожения “подозрительных” клеток разнообразен. Кроме апоптоза описаны некроптоз, пироптоз и пр. [10, 34, 42]. Относительно недавно описан еще один, очень интересный механизм элиминации клеток в организме. Он реализуется через особые маркеры — “съешь меня”, появляющиеся у клеток, потенциально ставших опасными [7]. По этому маркеру клетки белой крови такую клетку уничтожают. На уровне природных ареалов, но уже на организменном уровне, маркером элиминации является хроника. Такая ситуация с хроникой объясняется тем, что в природе, в течении всех миллиардов лет эволюции, поражения организмов могли быть индуцированы только извне, в виде механических травм, острых отравлений ядами живого происхождения “мгновенного действия” (ядовитые растения, укусы ядовитых насекомых, отравления продуктами бактерий в испорченной пище и пр.) или инфекций. Все такие поражения либо быстро самоустранялись, либо, если процесс заживления, выздоровления затягивался, организм становился

“калекой” и тоже быстро исчезал. Хроника могла возникать только за счет каких-то внутренних процессов, неполноценного (затянутого) восстановления повреждений результирующих наследственные нарушения. И все, что имело подозрение на хронику, несло ее маркер в виде изменения физических и метаболических возможностей индивидуума. И наследование любого такого нарушения становилось опасным для вида, популяции, жизни, как явления. Любое нарушение генома, негативно отражающееся на полноценности его обладателя, являлось ступенькой генетической неполноценности, ведущей к вырождению живого на всех уровнях — популяции, вида, интегральных таксонов. А “видимым” проявлением такой генетической неполноценности является фенотип. И для препятствования вырождению жизни как явления, в ее биосферном исполнении, включается программа элиминации носителей хроники, которая направлена на ускорение этого терминального процесса на индивидуальном уровне, чтобы терминация не стала масштабной. Но в борьбе за свое существование, жизнь, как явление, не только сформировала механизм противостояния энтропии, но и превратила ее в фактор своего совершенствования. Рандомизация информации, в своей основе хаотична. И нарушения (мутации) возникают любые. На этом этапе и начинается свою работу Дарвиновский отбор.

Если мутация окажется “полезной”, то направленность отбора — кто более, а кто менее приспособлен, меняется. Но мутанты с “полезным” возникшим признаком в популяции единичны. А остальные, ставшие теперь по отношению к “полезному” мутанту “менее приспособленными”, это основная часть всей остальной популяции (вида). И теперь уже против них начинается работать отбор по селективному маркеру. Такой процесс постепенного селективного замещения “полезными” мутантами остальных особей популяции (вида) многими считается и по сей день основной эволюции. Но такой процесс достаточно медленный и длительный. Эволюция и длится вот уже 4 миллиарда лет. В случае же “хроники”, на ее обладателя (единичного) приходится даже не селективное давление всей здоровой популяции, а некое “всеобщее” обеспечение элиминации. Всеобщее потому, что такая особь переходит в иной статус — хроники, т. е. такого метаболизма, который направлен на усиление, увеличение вероятности (скорости) элиминации под действием всего окружения — живого и неживого (“природных факторов”).

Такие индивидуумы подлежат неукоснительной и как можно более быстрой элиминации до передачи своего генетического дефекта потомству,

что и реализуется — их первыми съедают, они первые заболевают и умирают, они первые погибают от голода и холода и пр.

Максимально быстрая элиминация такого индивидуума в природе нужна для того, чтобы и потомства у такого генетически “подозрительного” в популяции не появилось. Ставшее вследствие хроники непрерывным и продолжающим ухудшаться физическое и поведенческое состояние организма превращается в маркер, информирующий все его окружение — “элиминируй меня”.

Эволюционно, как абсолютно необходимый элемент существования жизни для ускорения элиминации любых “подозрительных” особей, эволюционно сформировались во всем живом соответствующие механизмы лежащие в основе интегрального “закона” жизни — сохранение наследственности. Цивилизация человека создала многочисленные неприродные источники повреждений живого, вызывающие хронику [41] и взяла на максимальное сохранение индивидуумов с генетическими нарушениями по всему возможному спектру. Появилась и продолжает расширяться и совершенствоваться система (социальные условия, медицина, законодательная база и пр.) сохранения неприемлемого для жизни, как явления, состояния — хроники. Оно приводит к непрерывному присутствию и накоплению в популяции неустраняемых самовосстановлением повреждений, нарушений. И следующим вопросом, который для полноты понимания должен быть поставлен, — как, по каким причинам, процессам хроника может реализовываться в условиях человеческой цивилизации.

Здесь существуют два крайних, самостоятельных варианта и их некое перекрывание. Один крайний вариант — это ярко манифестирующее наследственное заболевание. Оно исходно возникает на уровне такой мутации, которая реализуется в нарушение кодируемой этим геном структуры или функции его продукта: отсутствие или недостаток пептидного гормона, фермента метаболизма, ядерной ламеллы и пр. Такие дефекты организм часто (хотя и далеко не всегда) может хоть как-то временно компенсировать усилением других функций. Но в любом случае, здесь собственные системы восстановления радикально уже помочь не могут. Другой крайний вариант, связан с непрерывным воздействием извне (в воде, воздухе, пище и пр.) высоких доз ядовитых веществ. Они, действуя непрерывно, истощают системы защиты и восстановления. Наступает момент, когда возможностей для их детоксикации уже недостаточно и постепенно происходит невозстанавливаемое разрушение организма (накопление поврежденных белков, усиливающееся нарушение коорди-

нации метаболических циклов, ферментативных цепей, репарации нуклеиновых кислот и пр.). Но может быть и однократное, необратимо разрушающее систему защиты и восстановления, внешнее воздействие, ведущее к хроническим поражениям. Классическим примером такого искажения является радиация (200 бэр — и хроника гарантирована). При этом нарушаются и все базовые системы организма. Но чаще всего имеет место возникновение хронического поражения за счет сочетания внутреннего и внешнего. Внешнее — это непрерывное воздействие извне вредного фактора в, казалось бы, “небольших” дозах. Таких, которые постоянно “в норме” присутствуют в пище, воде, воздухе и пр. А внутреннее — это наследственная предрасположенность организма. Наследственная предрасположенность обусловлена таким изменением в гене (или нескольких генах), при котором функция, например, активность детоксицирующего фермента, ослаблена [1]. Не отсутствует полностью, а лишь ослаблена. И не у всех одинаково, а в разной мере. При отсутствии токсического агента, который детоксицируется этим ферментом, его ослабленной функции хватает для обеспечения нормального протекания процесса. Но в человеческой цивилизации часто бывает иначе. Так произойдет если продукт, который надо переводить в безвредную форму (непосредственно или в цепи его превращений), поступает в организм в количествах “незначительных” для полноразмерного, “нормального”, уровня функционирования детоксицирующей его системы, но “доза” уже превышает возможности “предрасположенности”. В этом случае возникает внутренний, теперь уже не устранимый, источник повреждений. Он, действует непрерывно (рис. 1). Такие, вызываемые им разрушения (до возникновения хроника), устраняют общие, интегральные системы восстановления, к которым относятся и стволовые клетки. Но если поступление вредных факторов непрерывно и, в конце концов, истощение систем защиты произошло, — наступает хроника.

Хроника, обычно, если это не классическая наследственная патология с яркой ранней манифестацией, развивается “с возрастом”, появляясь в средней и старшей возрастных группах. Такая особенность хроник объясняется классикой жизни — изменением функций (качественно и количественно) по ходу онтогенеза. С учетом разнообразных ситуаций, по ходу эволюции, у всех организмов сформировалось резервирование функций. В самом общем усредненном виде обычно считается, что такое резервирование, примерно десятикратное.

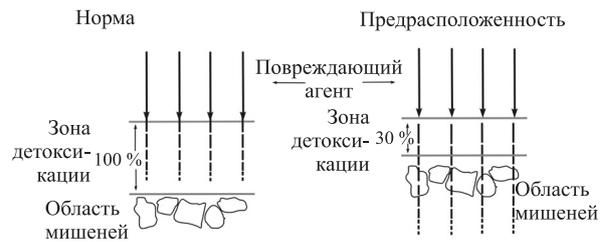


Рис. 1. Наследственная предрасположенность, реализуемая мощностью повреждающего фактора. При снижении резерва защиты ниже мощности токсического агента, непрерывное разрушение им мишеней требует повышенной активности систем восстановления. Их истощение приводит к началу развития хроника.

И пока, по любой причине резервирование не исчезает на 90 %, организм фенотипически здоров. Но так происходит в идеальных условиях при идеальной норме. Если же имеется “генетическая предрасположенность”, то это значит, что “объем” возможностей той функции, которая предопределяет “предрасположенность”, не имеет полного (“нормального”) резерва, тех 100 %, которые и определяют десятикратное резервирование [3]. С возрастом же резерв падает по временному принципу. Степень предрасположенности — это “в чистом виде” тот остаточный уровень резервирования, который сохранился у “функции” от полной нормы — 100 % (90, 80, 70 ... % от “полной” надежности). И хроника — это, фактически, некая результирующая двух процессов — оставшегося резервирования и мощности токсического фактора, который нейтрализуется данной конкретной функцией организма, клетки. Но это — в чистом виде. В действительности и функция обычно сложно организована (только в немногих случаях строго моногенна) и “мощность токсического фактора” тоже “многозависима” (степень проницаемости клеток мишеней, общее количество поступающего повреждающего агента в организм, показатель непрерывности поступления, уровень токсичности и пр.). Но в “законченном” виде, “на выходе”, это результируется обобщенными особенностями фактора и временем его непрерывного поступления с одной (“внешней”) стороны и уровнем оставшегося резервирования функции с другой (“внутренней”) стороны (рис. 2). И все это реализуется в конкретном варианте у каждого индивидуума, в связи с особенностями генных нарушений: либо системных (генов “домашнего хозяйства”), по всему организму, во всех клетках всех органов (фактически это синдромы ускоренного старения), либо в конкретном органе (ткани) в виде “слабой мутации” органоспецифического гена — “ведущая патология”.

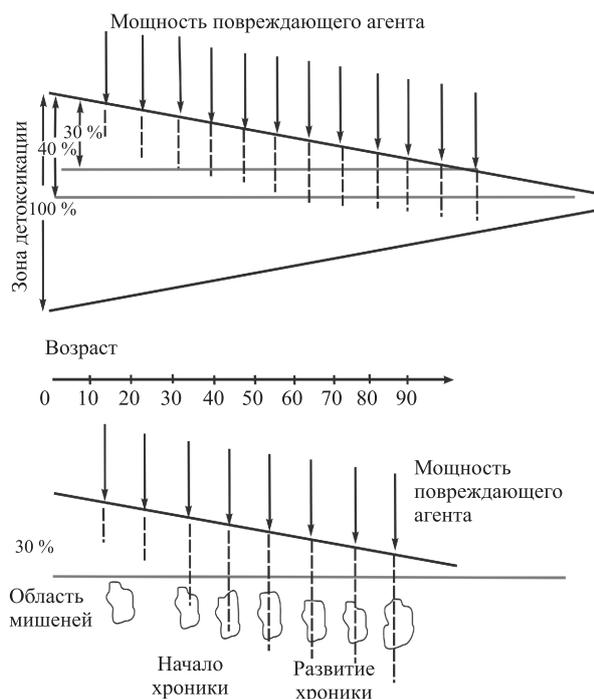


Рис. 2. Наследственная предрасположенность, реализуемая возрастом. Снижение с возрастом систем защиты “съедает” ее естественное в норме резервирование. При слабой функции защиты исходно, резерва “съедаемого” возрастом недостаточно для устранения повреждающего агента. Начинается и развивается хроника. И чем резерва меньше, тем раньше начинается и будет быстрее и тяжелее развиваться хроника.

Так по цепочке процессов реализуется в маркер элиминации дефект любого гена (предрасположенность). И для быстрой элиминации носителя дефекта срабатывает механизм ускорения — системы восстановления перестают функционировать, частично или полностью. Именно поэтому возникает хроника. Это было показано и экспериментально на больных в терминальной стадии поражения различных органов — их стволовые клетки, циркулируя в кровотоке, в очаги поражения не шли [23]. Для живого — хроника, как вариант “обычного” длительного существования, природой “не предусмотрена”. И особенностью такого варианта хроника является то, что, при предрасположенности какого-то субъекта жизни, остальные “все вокруг”, “не предрасположенные”, по отношению к “небольшому” количеству токсического агента, устойчивы. Поэтому болезнь возникает только у обладателя предрасположенности и возникает “вдруг”, “на ровном месте” и, вроде бы, “ни с того, ни с сего” (у других ведь, рядом живущих, ее нет). В такой хронике, поведение собственных СК становится уже не

таким, как при внезапной травме, остром отравлении или инфекции. Эволюционно обработанный механизм противостояния рандомизации информации, отключает их активность, реакцию на восстановление повреждений. Они, становясь недостаточно активными, поражения “не видят”.

И теперь уже, начиная с определенной стадии поражения, если даже убрать токсический агент, хроника не исчезнет. Возникает ситуация, при которой организм перешел в какое-то особое “хроническое” теперь уже, самоподдерживающееся патологическое состояние.

Это — фундаментальный вывод, вытекающий из фундаментальной биологии: хроника как состояние жизни противоестественно для жизни, как явления и у живого отсутствуют механизмы ее самоизлечения, самовосстановления хроника. Вместо них реализуется альтернативное патологическое состояние, эволюционно сформированное как маркер ускоренной элиминации.

Хроника может служить хорошим примером фундаментальных отличий между Природой и Социумом, которые уж очень часто не видят, не анализируют, не учитывают. В Природе хроника, это транзитное состояние, прогрессирующее для скорейшей элиминации ее обладателя. В природе хроника является маркером биологической неблагонадежности и одновременно одним из механизмов быстрого устранения ее носителя. А в Социуме, хроника, это “маркер” повышенного внимания и мер по сохранению субъекта ее, хроника, носителя. В природе биологическая неполноценность подлежит скорейшей и радикальной элиминации всеми возможными путями Биосферы как живой, так и неживой природы. В Социуме обладатели всех видов патологий подлежат сохранению и особой заботе и поддержке. В природе законы биологии реализуются неукоснительно и высоко эффективно, а в Социуме они блокируются по мере возможностей социума.

Практическим выводом из этого фундаментального следствия является необходимая задача фундаментальной биотехнологии — найти такие технологические решения, которые сделают естественные процессы самоизлечения (и надежно функционирующие при острых поражениях), в сочетании с искусственными (технологическими), достаточными и адекватными для возвращения альтерированного состояния систем восстановления из хроника в норму. Но возвращение в норму не обобщенно — “среднестатистическую”, а в свою для каждого организма, и не “вообще”, а в его, индивидуума, постнатальном статусе, в его возрасте, в его генетической индивидуальности. И теперь задача может быть сформулирована следу-

ющим образом — надо создать такой технологический комплекс, который переведет хронику из маркера для элиминации, в мишень для воздействия на нее своих собственных, ставших теперь активными, систем самоизлечения и самовосстановления, с помощью и добавлением для этого необходимых технологических решений.

Если исключить вариант явного хронического отравления, при котором в организм непрерывно поступает ядовитое вещество в запредельных дозах, то само хроническое поражение возникает только тогда, когда в организме, как единой системе, что-то нарушено. Нарушено не извне “вдруг”, а изнутри. Сам факт появления хроники уже есть строгое доказательство того, что по какой-то причине, естественные механизмы самосохранения организма, в том числе и все его стволовые клетки, не функционируют (либо не функционируют вообще, не реагируя на состояние хроники, либо функционируют недостаточно эффективно). В норме, все эти системы самосохранения должны убрать нарушение и не допустить хронику. А если допустили, то только потому, что не могли не допустить, а допустив, не предотвратили ее прогрессирования. Так что с хроникой надо “кончать” как можно раньше, а еще лучше устранять ее в скрытом периоде развития или, в идеале, не допуская вообще. И здесь СК необходимо использовать с учетом индивидуальности, в сочетании со знанием для каждого индивидуума его “слабых мест”, т. е. именно его предрасположенностей и образа жизни, не позволяющего допускать реализации “своих” предрасположенностей.

Но пока, кроме общих соображений в плане использования СК, обоснованных технологий для предотвращения появления хроники, при наличии генетической предрасположенности к ней, нет. А хроника имеется у очень многих. И надо найти удовлетворительные решения ее устранения возможностями клеточной терапии.

Исходя из фундаментальных особенностей хроники и с учетом имеющихся экспериментальных и данных литературы можно попробовать сформировать первые обобщенные представления о потенциальной терапевтической активности СК, в первую очередь МСК, при хронических патологиях. Для этого надо, хотя бы в общем виде, понять, почему в хронически больном организме присутствующие в нем свои МСК (как и все остальные стволовые клетки) не действуют, хронику не самоизлечивают, а при инъекции извне (как в случае аллогенных, так и собственных, всегда имеющихся, но не самовосстанавливающих хронику) способны, в ряде случаев даже радикально, ее излечить.

Возможности организма к самосохранению, самовосстановлению уникальны. И если что-то в нем не функционирует, то для этого имеются особые причины. Хронические нарушения длительно развиваются без быстрых радикальных решений (устранение повреждения и выздоровление, либо разрушение органа, ткани и гибель). Такое течение процесса *de facto* свидетельствует о существовании каких-то механизмов, обеспечивающих, сохраняющих, поддерживающих состояние, которое для организма мы воспринимаем, как патологию, потому, что ему, организму, от этого “плохо”. И весь анализ причин ограничивается только этим — “организму плохо”, в рамках конкретизации где, как и насколько плохо. Если же выйти за рамки конкретного “организма” как такового, как индивидуума, то ситуация выглядит иначе. Человек, до последней молекулы такое же существо, как все живое. Но разум вывел его из-под действия Дарвиновского отбора. И невосстанавливаемые нарушения стали длительно существующей хроникой. Хроника — это некая особая форма существования. В природе — она весьма краткосрочная и быстро исчезающая путем элиминации ее носителя. А в социуме — существующая в некоем длительном транзитном “болезненном” состоянии. И у нее должны быть свои механизмы, такое состояние поддерживающие, не допускающие быстрого самовосстановления.

По сути явлений, хроника и норма (своя для каждого индивидуума) это разные достаточно стабильные самоподдерживаемые состояния, несущие принципиально разные биологические функции.

В норме, при острых (аналогичных тому, что может реализоваться в природе) поражениях включается программа самовосстановления. Одним из ее элементов является активация образования из прогениторов и активное функционирование стволовых клеток.

Это хорошо изучено и строго документировано. У людей после тяжелых травм с множественными повреждениями из крови выделялись и росли в культуре МСК. Они активно поступали в кровь именно после травмы, как реакция на нее, т. к. в крови здоровых людей присутствовали в малых количествах и могли вообще не обнаруживаться [23]. Но так происходит только при естественных процессах в случае острых повреждений. А при хронике, способность к образованию и миграции СК снижается по мере увеличения числа факторов риска, фактически прессинга факторов патологического состояния [43]. При острых травмах МСК не только мобилизуются, в ответ на возникающее острое воспаление, но происходит и их активное движение к цели (зоне поражения) [24].

Если же повреждение быстро не восстанавливается и разрушение переходит в стадию, когда организм становится длительно фенотипически неполноценным, включается механизм альтернативного состояния, биологический смысл которого — ускорить элиминацию такого индивидуума, типа “съешь меня” только в более обобщенном виде, и на организменном уровне — “элиминируй меня”. И одним из элементов такого переключенного на ускорение элиминации организма, является выключение функций СК. Это уже тоже хорошо документировано. На терминальной стадии хронического поражения почек, печени, сердца (определяли непосредственно перед трансплантацией органов), в крови больных МСК не обнаруживались [23]. Но в своих нишах, зонах локализации во внутренних стенках сосудов, они имелись. Так *de facto* выявляются альтернативные состояния СК. Следующим этапом стало развитие представления, что же это за альтернативные состояния и как, по каким механизмам они возникают и самоподдерживаются. Поскольку организм — это единая система, то переключение на альтернативное состояние, ведущее в природе к ускоренной элиминации, тоже системное, затрагивающее “все”.

И первым элементом такого переключения является состояние зоны непосредственной “хроники” (ткань, орган). Системным фактором, общеприродным фоном, ведущим к такому переключению и его поддержанию, является хроническое, вялотекущее воспаление. Оно недостаточно для того, чтобы реализовать сигналы тревоги, зато непрерывно действуя притупляет, истощает сигналы мобилизации и активации СК. На каком-то этапе развития хроники, в зоне ее возникновения, поврежденные (и продолжающиеся повреждаться) клетки перестают (или, может быть, даже не начинают) продуцировать некий “сигнал потребности” — набор (сочетание) сигнальных молекул (цитокинов, хемокинов, факторов роста, особого состава микровезикул и пр.). Некоторые из них уже известны. В литературе, как факторы мобилизации стволовых клеток фигурируют гранулоцит-стимулирующий фактор роста, SDF1, субстанция Р, факторы адгезии и пр. [16, 22, 27, 39]. Сигнальные молекулы с такими функциями активируют стволовые клетки (как гемопоэтические СК, так и МСК) и указывают, куда им следует направляться. Существует и обширный паттерн сигналов тревоги, образующийся при остром повреждении [18]. Но при хронике состав и количество сигнальных молекул меняется. Феноменология такого состояния уже определена. Так, с использованием двойной метки было показано, что после ввода извне МСК мышам, с воссоздан-

ной ишемией почек, в зоне поражения они вообще не обнаруживались, хотя терапевтический эффект регистрировался [15]. Введенные МСК “не видели” зоны поражения и не перемещались в нее. Не видят хроническое поражение и собственные стволовые клетки, которые в крови циркулируют, как “дежурные”.

Только благодаря массовой инъекции, МСК, исходно находившиеся до введения в нормальном, здоровом организме аллогенные или аутологичные, стандартизовано (пропассированные в неестественных, но стандартизованных условиях культивирования *in vitro*), вызывали потенциально присущее им системное терапевтическое действие, обусловливаемое массивной дозой универсального набора имеющихся в них сигнальных, трофических, восстанавливающих макромолекул.

Это феноменология. Она показывает, что при хронике происходит переключение статуса систем самовосстановления из активного в пассивное. И только воздействие извне может изменить ситуацию.

Что же касается механизмов переключения, то они многофакторные и интенсивно изучаются.

Вначале обнаружили, что МСК, при стандартизованном выращивании в культуре, в высокой степени идентичны. Но при варьировании условий, идентичность исчезает. И после имитации воздействий, имеющих место в организме при различных повреждениях, было описано два крайних состояния, послуживших основанием для введения понятия “поляризации МСК” [44, 46]. В одном крайнем состоянии они, как и описывалось до этого (и часто продолжалось описываться и потом) обладают иммуносупрессивными свойствами. А в другом, противоположном состоянии, они оказывают провоспалительное действие. При этом фундаментально меняются их свойства и физиологические функции, состав протеома, биологические свойства [8, 44]. Эти изменения настолько радикальны, многоплановы и динамичны, что идет накопление фактических данных. Но изучают все пока исключительно в системах *in vitro*. Условия *in vitro* в разных лабораториях далеко не идентичны, протоколы воздействий у каждого исследователя свои, природные источники МСК разные, виды и линии животных различаются, используемые в опытах образцы, которые удается получить от людей, почти всегда характеризуют положение не “то, что надо”, а “то, что можно” и идентичными вообще никогда не бывают и т. д. Поэтому результаты описывают самые разнообразные, часто вообще противоречивые и никакому строгому обобщению они не поддаются. Тем не менее, главный вывод этих исследований уже очевиден.

Он заключается в том, что МСК в организме меняют все свои свойства “под задачу”, т. е. под то, что в данном случае надо организму. Но организм образовался в процессе эволюции, и выполняет задачи той системы — жизни как явления, частью которой он является. И для этого во все частные варианты жизни (виды), все годы эволюции, бесконечные четыре миллиарда лет, вбивалась центральная задача жизни как явления — борьба с рандомизацией ее информации. И совокупности всех “уклонистов” — виды, у особой которых эта задача не выполнялась, — исчезали от мутационной перегрузки, очень быстро. А те, у которых все было “как надо”, существовали до тех пор, пока медленное, но неизбежное накопления мутационного груза не приводило к их исчезновению, даже в самые спокойные периоды существования Земли. Но для этого, для элиминации мутантов, хроника должна была стать мишенью, маркером элиминации. И эта центральная задача жизни, как явления, для человека, как биологического объекта, остается пока прежней. Поэтому при хронике МСК становятся неактивными. Пока это их состояние на уровне механизмов не изучено и какие молекулярные процессы при этом в них перестраиваются неизвестно. Интенсивно изучают разные варианты перехода в различные восстановительные, агрессивные, взаимодействующие с другими клетками и прочие подобные состояния. А неактивные МСК “не интересны”. Хроника реализуется в них, путем перевода и поддержания в статус неактивных состояний систем сохранения, защиты, восстановления. Первые отдаленные наметки феноменологии перевода при хронике МСК в неактивное состояние описывают в виде самой хроники. При ней в СК и их прогениторах нет того, что приводит к образованию, мобилизации и перестройки “под задачу”. При хронике идет хроническое воспаление — непрерывное, вялотекущее. Оно не способно вызвать активацию систем защиты, оно “слабое”. Но как постоянный раздражитель этих систем, оно действует непрерывно. И через какое-то время естественные процессы адаптации (которые, как универсальное явление, присущи всему живому) отключают сигналинг, восприятие систем тревоги. Что это, как конкретно оно происходит, как его восстановить — и есть первая фундаментальная задача борьбы с хроникой.

Лучше изучена ситуация с переключением состояний у других видов клеток. Переключение состояний, статусов клеток (тканей) явление всеобщее, всеорганизменное. Раньше всего это стало понятно для клеток иммунной системы.

В организме все системы взаимодействуют, а их функции взаимоперекрываемы. И роль “им-

мунной системы” выходит очень далеко за рамки только “иммунной”. Лейкоциты тесно взаимодействуют с системой восстановления вообще и стволовыми клетками в том числе. А функции некоторых групп лейкоцитов и стволовых клеток перекрываются. Особенно явно это выражено для макрофагов, которые по своим функциям и происхождению высоко гетерогенны.

Эмбриональные макрофаги (происходящие из примитивной эндодермы желточного мешка) не проходят стадию моноцитов, а дифференцируются непосредственно в специализированные тканевые макрофаги. Гематопэтические прогениторные клетки появляются позже (тоже из желточного мешка) и являются второй волной гемопоэтических прогениторных клеток [38].

Поскольку происхождение макрофагов двойственно — из желточного мешка (клетки микроглии мозга, подкожные клетки Лангерганса, Купферовские клетки печени и пр. [38]) и из гемопоэтических клеток костного мозга, это делает их кандидатами для проявления различающихся свойств [29]. Это особая, самовоспроизводящаяся система популяций клеток не имеющая особых “стволовых” предшественников.

Макрофаги после рождения присутствуют во всех органах, составляя в некоторых 10-20 % от всех клеток ткани (как пример, можно привести Купферовские клетки печени).

Макрофаги, образующиеся из стволовых клеток костного мозга, могут находиться в особых функциональных состояниях. Примером таких альтернатив являются M1 и M2 макрофаги.

M1 считается основным состоянием и характеризуется выделением провоспалительных цитокинов обеспечивает защиту и уничтожение опасных объектов (бактерий, опухолевых клеток и пр.). А состояние M2, альтернативное, характеризуется выделением противовоспалительных цитокинов и факторов способствующих регенерации тканей, что обеспечивает восстановление от повреждений и стимуляцию репарации [30]. Каждое из этих состояний “включается” своим набором сигнальных молекул и им же переключается: M1 ↔ M2. И такое переключение является звеном цепи процессов, приводящих к переключению альтернативных состояний клеток плотных тканей (разных в разной степени). В норме это способствует самовосстановлению от повреждений. Но если изменение альтернативных состояний нарушено, то M1 макрофаги начнут разрушать то, что необходимо организму, а M2 — стимулировать опухоль, восстанавливая ее при поражениях и охраняя от уничтожения. Опухоли рекрутируют в свою струю макрофаги, переключая их из основного состояния

M1 в альтернативное — M2. В статусе M2 макрофаги стимулируют, поддерживают и даже защищают опухоль.

Именно с опухолей и началось понимание альтернативности состояний. Это не обычное адаптивное изменение метаболизма в ответ на изменение внешних условий. Это квазистабильные самоподдерживаемые состояния, самоустойчивые к кратковременным колебаниям, изменениям внешних условий. И то, что альтернативные состояния начали изучать с миграционно способных (и активно перемещающихся) клеток — макрофагов, объясняется и наиболее яркой, демонстративной их альтернативностью и наиболее удобными методическими возможностями.

Макрофаги динамически меняются в течении различных фаз заживления ран. M1 поляризованные макрофаги опосредуют повреждение тканей и инициируют воспалительный процесс в ответ на повреждение. При заживлении повреждения, в течении ранней стадии репаративного процесса, инфльтрационные макрофаги экспрессировали M2 фенотип, а их истощение угнетало васкуляризацию, клеточную грануляцию ткани и рубцевание [28].

При перитонийной модели воспаления в *resolution-phase* макрофаги были представлены уникальной смесью M1/M2 фенотипов, в которой наличие достаточного количества цАМФ ограничивало активность M1 [12].

Трансплантация МСК при повреждении спинного столба сопровождается множественными изменениями в зоне поражения введенных МСК, результирующими в альтернативно увеличенную численностью макрофагов M2 и снижение числа M1 [32].

В модели острой (!) ишемии сердца и почек моноциты рекрутировались в ткань и их активированный статус подвергался динамическим изменениям от преобладания M1 к преобладанию M2 фенотипа [29].

Альтернативные состояния вызываются комплексом условий, состоянием организма, тканей и являются неким ответом на такие условия. Но возникнув, перейдя в иное альтернативное состояние, макрофаги начинают активно на него влиять.

Сами же прямые и опосредованные эффекты макрофагов на восстановительные процессы, как и статус макрофагов, тесно связаны со стадиями восстановления.

Истощение пула макрофагов в поврежденной ткани, в поствоспалительной фазе репарации приводит к жесткой геморрагии в поврежденном органе и прекращению выздоровления. А истощение миелоидных клеток в ранней стадии репарации (воспалительная фаза) значительно снижает обра-

зование сосудов и подавляет эпителизацию. Но истощение макрофагов в поздней стадии репарации (клеточное созревание) уже не влияет на процесс восстановления. Это показывает, что роль макрофагов важна на ранних и первых этапах восстановления и уже не существенна когда происходит финальный процесс (дифференциация непосредственно) [45].

Поляризация клеток плотных тканей показана для адипоцитов. Они также могут находиться как в статусе блокирующем воспалительные процессы, так и в ином состоянии, выделяя провоспалительные цитокины и стимулируя воспалительные процессы [17, 31].

Но организм — единая во всех отношениях и по всем своим составляющим взаимодействующая система. И все альтернативные, не альтернативные, переходные и прочие состояния всех клеток и тканей взаимодействуют. И нормой для них является “нормальное” альтернативное взаимоподдерживаемое и взаимосогласованное состояние.

А для тканей, т. е. сложных и разноклеточных структур, альтернативные состояния отдельных клеточных типов при острых поражениях могут интегрировать в альтернативное состояние тканей. Оно будет возникать в форме сигнала потребности и приводить к компенсаторному состоянию, как этапу восстановления. При этом внешнее сильное воздействие — локальное или системное повреждение — требует для восстановления нормы перехода в иное состояние. Нормы уже нет, она нарушена травмой. Ее надо самоизлечить, восстановить повреждение. Для этого надо перейти в иное альтернативное состояние и затем вернуться в нормальное.

Но так происходит только при острых поражениях. При хронике же переключение в “норму” не происходит. Так у человека при хронической венозной язве отсутствуют процессы устраняющие хроническое воспаление. И, в такой зоне поражения не происходит переключения макрофагов с M1 в M2 [40]. Возникает самоподдерживаемое патологическое состояние, в сохранении которого активно участвуют макрофаги и самовосстановление не происходит. Это наглядно демонстрирует каким образом, макрофаги активно и непосредственно участвуют как в патологическом, так и в восстановительных процессах.

В разной мере такие процессы описываются для разных тканей при самых различных нарушениях. Примером может служить уже относительно детально изученная система клеток составляющих жировую ткань — адипоцитов, макрофагов с ними соседствующих, расположенных в этой ткани МСК и их прогениторов.

В нормальных условиях адипоциты освобождают биологически активные соединения, такие как лектин и адипонектин, которые способствуют инсулинчувствительности. Жировая ткань необходима и выполняет свою сложную (выходящую далеко за рамки только “запасов”) функцию.

В жировой ткани, при ее нормальном содержании, основная часть макрофагов находится в статусе M2, стимулируя репаративные процессы и блокируя возможность воспалительной реакции. Это некое взаимное самоподдерживаемое состояние “нормы”.

Макрофаги жировой ткани худых (мышей), секретируют цитокины противовоспалительного профиля. Все это вместе взятое действует как мощный фактор поддержания нормы и ткани, и организма в целом.

Но в процессе ожирения адипоциты освобождают провоспалительные факторы, которые индуцируют рекрутирование и активацию макрофагов жировой ткани в статус M1. Они постепенно, через освобождение провоспалительных цитокинов, активируют всю воспалительную цепь процессов, блокируя действие инсулина, что и приводит к инсулиновой резистентности.

Устойчивое состояние “нормы” постепенно нарушается ожирением и наступает смена альтернативных состояний.

При ожирении макрофаги переходят в альтернативное состояние M1, выделяют провоспалительные цитокины и, теперь уже участвуют в системном хроническом воспалении всего организма [17]. Начинается самоподдерживаемая патология, которая приводит к альтернативному переходу в “патологическое” состояние всех составляющих жировой ткани.

В результате достигается полное переключение сигнальных цепей и биологических процессов, ведущее теперь уже к устойчиво самоподдерживающему патологическому альтернативному состоянию ткани [9]. Это достигается тем, что все системы, которые должны участвовать в самовосстановлении во всем организме (а не только в хронически воспаленной ткани), постепенно переходят в “хроническое”, т. е. неактивное состояние. В организме при активном участии макрофагов постепенно происходит комплексное альтернативное переключение взаимодействующих с ними клеток. И при возникновении хроника возникающий самоподдерживающийся процесс реализующий M1 фенотип макрофагов выключает самовосстанавливающую активность МСК [19].

Для состояния организма роль активно мигрирующих клеток иммунной системы становится ключевой. Они могут перемещаться в любые тка-

ни, органы, взаимодействуют между собой и с клетками иных тканей. Кроме опосредованного действия, они и непосредственно, прямыми контактами и особым спектром сигнальных молекул модифицируют активность МСК.

Действие макрофагов на МСК такое, что оно существенно меняет их биологию. И пишут уже не о “влиянии”, а о “макрофаг-индуцированном МСК фенотипе” со своим особым спектром цитокинов [6].

Но взаимоотношения МСК и макрофагов обоюдные. Не менее существенное влияние МСК оказывают и на макрофагов. Описан новый тип макрофагов, образующийся в результате сокультивирования макрофагов с МСК. Это “МСК-обученные макрофаги”. Как предполагается, они могут быть новым типом альтернативных макрофагов со значительным потенциалом восстановления тканей [25].

Если теперь в обобщенной форме оценить альтернативность состояний, то становится понятным их значение. Такие состояния возникают в норме по “сигналам потребности”. Тогда, когда необходим в резких, часто критичных, высоко динамичных условиях некий квазистабильный источник сигнальных, трофических, структурных макромолекул, переводящих окружающие клетки ткани в устойчивое состояние. В норме — это переход в статус, состояние самосохранения и самовосстановления.

Но все такие состояния, переходы, их взаимодействие между собой и с другими клетками могут приводить и к тому, что не поддающееся восстановлению нарушение, повреждение, переводит системы самоизлечения, путем переключения, в альтернативные состояния, уже не реагирующие на то, что они должны исправить, регенерировать. Это — уже возникшая хроника. И она маркер для элиминации данной особи в дикой природе. В социуме элиминация обладателей хроники сведена до такого минимума, который уже социумом не может быть устранен. Обладатели хроники сохраняются лечением, особым бытом и пр.

Если теперь сравнить особенности состояний, то их можно выстроить в виде таблицы сопоставлений (таблица).

С учетом всех уже известных состояний транзитной стволовости, самовоспроизведения и особенностей “настоящих” стволовых клеток [40] необходимо учитывать, что и хроника концептуально, по природе явления, тоже гетерогенна. Хроника в молодом возрасте и в старшей возрастной группе — это разные “хроники”. В молодом — это переключаемые состояния, а в старшей возрастной группе — это утрата, ослабление функциональных

Блокирующие, переключающие факторы, статусы, состояния

Норма	Острое повреждение	Хроника
<ul style="list-style-type: none"> Отсутствие воспаления. В тканях нет “мишени”. Макрофаги находятся в таких соотношениях M1 и M2, которые готовы обеспечить “при необходимости” динамику воспаления ↔ восстановление. Дежурные СК (в основном гемопоэтические) постоянно находятся в кровотоке в состоянии готовности/ожидания. Готовность при необходимости к переходу “прогениторов” и всех клеток, которые могут перейти в МСК, к такому переходу и “производству” МСК. Самоподдержание альтернативного состояния нормы. 	<ul style="list-style-type: none"> Локальное острое воспаление, постепенно угасающее – появление мишени – источника “сигналов потребности”. Макрофаги “мгновенно” из M2 переходят в M1, а затем, через некоторое время, постепенно изменяются в M2. Клетки зоны поражения выделяют “сигналы потребности”, которые реализует состояние готовности к выбросу из ниш готовых СК (в основном гемопоэтических) и формирование “свежих” (в основном МСК). Образовавшиеся и поступившие в кровотоки СК узнают зону поражения и движутся по пути к ней. Поступив в очаг поражения, СК прямо и косвенно (через сигнальные молекулы) восстанавливают “норму”. 	<ul style="list-style-type: none"> Постепенно формируется очаг повреждения начинается и достигает вялого уровня воспаления. Макрофаги переходят в альтернативное состояние M1. Клетки “мишени” не выделяют “сигнал потребности”, а вместо него продуцируют спектр сигнальных молекул формирующий маркер элиминации — хроника. Статус клеток очага повреждения и макрофагов выключает состояние готовности всех “производителей” СК. Возникает двойное невосприятие – очаг повреждения не выдает сигнала “потребности”, а СК не видят очаг повреждения. Устанавливается и прогрессирует хроника.

возможностей, которые уже не переключаемы к норме. Старение для жизни, как явления в ее земной форме исполнения, является в природных условиях тоже маркером элиминации. И реализуется это по тому же критерию, что и хроника — стареющие организмы в природе становятся “менее приспособленными”. Но это уже не “по подозрению” в мутации, а “по факту” их появления в связи с неизбежным накоплением мутаций с возрастом, что так же реально опасно для жизни, как явления.

И принципиальная основа, структура, состав и пр. технологий с использованием возможностей клеточной терапии при таких “разных хрониках” должна быть своя. В данном изложении, весь анализ и все построения основаны только на хронике допускающей переключения, на альтернативных состояниях. Что же касается возрастной хроники — то это отдельный анализ иной проблемы.

Так представляется хроника с позиций фундаментальной биологии. Но исторически медицина сформировалась, как нечто принципиально особое: “Человек — не животное”. И все, что соотносится к человеку сознательно или подсознательно исходит из этого. Человек противопоставляет себя всему остальному мирозданию. В результате все законы, механизмы, принципы живого, автоматиче-

ски игнорируются, даже не допускаясь к обсуждению. Да, человек когда-то произошел от животного. Но это было давно и рубежно — было животное, а теперь совсем-совсем другое — Человек. Так возникло и утвердилось концептуально не соответствующее реальности представление. В действительности же человек двойственен по природе. По своей психологии, интеллекту и пр., он носитель Разума, и этим действительно принципиально отличается от животных. Но по всем своим фундаментальным биологическим свойствам, он ничем принципиально не отличается от “братьев меньших”. Все различия частные и укладываются в понятие “межвидовых”. И центральный вывод из этого заключается в том, что, как живое существо, человек полностью реализуется механизмами жизни и подчиняется законам биологии. А вся цивилизация — “плоды Разума” — механизмы и законы биологии не изменяют, а блокируют, компенсируют, искажают помехами и пр. Это реализуется двояко — социумом (внешними условиями), который действует “снаружи”. И медициной, которая действует на то, что “внутри”. Но двойственность природы человека надо не противопоставлять, а реализовать совместно, как условиями социума, так и используя механизмы и законы биологии.

Список использованной литературы

1. Баранов В. С., Баранова Е. В., Иващенко Т. Э. Геном человека как научная основа предиктивной медицины. — Геномика медицины. — М.: Академкнига, 2005. — 392 с.
2. Кордюм В. А. Информационные потоки в биосфере. И не только. — К.: Академперіодика, 2016. — 200 с.
3. Кордюм В. А. И тогда я сел писать эту книгу. — Киев, 1993. — 247 с.
4. Кордюм В. А. Наша “шагреновая кожа” — это наша проблема. Нам ее и решать. — К., Логос, 2006.
5. Кордюм В. А., Иродов Д. М. Удивительные МСК — феноменология, проблемы, решения, возможности // *Biopolym. Cell.* — 2017. — **33**, № 1. — P. 64-76.
6. Anton K., Banerjee D., Glod J. Macrophage-associated mesenchymal stem cells assume an activated, migratory, pro-inflammatory phenotype with increased IL-6 and CXCL10 secretion. *PLoS One.* — 2012. — **7**, № 4. — doi: 10.1371/journal.pone.0035036.
7. Bagalkot V., Deulius J. A., Rajagopalan S., Maiseyeu A. “Eat me” imaging and therapy // *Adv. Drug Deliv. Rev.* — 2016. — **99**, Pt. A. — P. 2-11.
8. Barcellos-de-Souza P., Gori V., Bambi F., Chiarugi P. Tumor microenvironment: bone marrow-mesenchymal stem cells as key players // *Biochim. Biophys. Acta.* — 2013. — **1836**, № 2. — P. 321-335.
9. Biswas S. K., Mantovani A. Orchestration of metabolism by macrophages // *Cell Metab.* — 2012. — **15**, № 4. — P. 432-437.
10. Broz P., Dixit V. M. Inflammasomes: mechanism of assembly, regulation and signalling // *Nat. Rev. Immunol.* — 2016. — **16**, № 7. — P. 407-420.
11. Brunt K. R., Weisel R. D., Li R. K. Stem cells and regenerative medicine — future perspectives // *Can. J. Physiol. Pharmacol.* — 2012. — **90**, № 3. — P. 327-335.
12. Bystrom J., Evans I., Newson J. et al. Resolution-phase macrophages possess a unique inflammatory phenotype that is controlled by cAMP // *Blood.* — 2008. — **112**, № 10. — P. 4117-4127.
13. Crisan M., Yap S., Casteilla L. et al. A perivascular origin for mesenchymal stem cells in multiple human organs // *Cell Stem Cell.* — 2008. — **3**, № 3. — P. 301-313.
14. da Silva Meirelles L., Caplan A. I., Nardi N. B. In search of the in vivo identity of mesenchymal stem cells // *Stem Cells.* — 2008. — **26**, № 9. — P. 2287-2299.
15. Duffield J. S., Park K. M., Hsiao L. L. et al. Restoration of tubular epithelial cells during repair of the postischemic kidney occurs independently of bone marrow-derived stem cells // *J. Clin. Invest.* 2005. — **115**, № 7. — P. 1743-1755.
16. Elfenbein G. J. Granulocyte-colony stimulating factor primed bone marrow and granulocyte-colony stimulating factor mobilized peripheral blood stem cells are equivalent for engraftment: which to choose? // *Pediatr. Transplant.* — 2005. — **9**, Suppl. 7. — P. 37-47.
17. Eto H., Ishimine H., Kinoshita K. et al. Characterization of human adipose tissue-resident hematopoietic cell populations reveals a novel macrophage subpopulation with CD34 expression and mesenchymal multipotency // *Stem Cells Dev.* — 2013. — **22**, № 6. — P. 985-997.
18. Feng Y., Chao W. Toll-like receptors and myocardial inflammation // *Int. J. Inflamm.* — 2011. — doi: 10.4061/2011/170352.
19. Freytes D. O., Kang J. W., Marcos-Campos I., Vunjak-Novakovic G. Macrophages modulate the viability and growth of human mesenchymal stem cells // *J. Cell. Biochem.* — 2013. — **114**, № 1. — P. 220-229.
20. Girolamo L., Lucarelli E., Alessandri G. et al. Mesenchymal stem/stromal cells: a new “cells as drugs” paradigm. Efficacy and critical aspects in cell therapy // *Curr. Pharm. Des.* — 2013. — **19**, № 13. — P. 2459-2473.
21. Griffin M. D., Ryan A. E., Alagesan S. et al. Anti-donor immune responses elicited by allogeneic mesenchymal stem cells: what have we learned so far? // *Immunol. Cell. Biol.* — 2013. — **91**, № 1. — P. 40-51.
22. Hong H. S., Lee J., Lee E. et al. A new role of substance P as an injury-inducible messenger for mobilization of CD29⁺ stromal-like cells // *Nat. Med.* — 2009. — **15**, № 4. — P. 425-435.
23. Hoogduijn M. J., Versteegen M. M., Engela A. U. et al. No evidence for circulating mesenchymal stem cells in patients with organ injury // *Stem Cells Dev.* — 2014. — **23**, № 19. — P. 2328-2335.
24. Karp J. M., Leng Teo G. S. Mesenchymal stem cell homing: the devil is in the details // *Stem Cell.* — 2009. — **4**, № 3. — P. 206-216.
25. Kim J., Hematti P. Mesenchymal stem cell-educated macrophages: a novel type of alternatively activated macrophages // *Exp. Hematol.* — 2009. — **37**, № 12. — P. 1445-1453.
26. Kim N., Cho S. G. Overcoming immunoregulatory plasticity of mesenchymal stem cells for accelerated clinical applications // *Int. J. Hematol.* — 2016. — **103**, № 2. — P. 129-137.
27. Leibacher J., Henschler R. Biodistribution, migration and homing of systemically applied mesenchymal stem/stromal cells // *Stem Cell Res. Ther.* — 2016. — **7**, № 7. — doi: 10.1186/s13287-015-0271-2.
28. Lucas T., Waisman A., Ranjan R. et al. Differential roles of macrophages in diverse phases of skin repair // *J. Immunol.* — 2010. — **184**, № 7. — P. 3964-3977.
29. Mantovani A., Biswas S. K., Galdiero M. R. et al. Macrophage plasticity and polarization in tissue repair and remodelling // *J. Pathol.* — 2013. — **229**, № 2. — P. 176-185.
30. Mantovani A., Sozzani S., Locati M. et al. Macrophage polarization: tumor-associated macrophages as a paradigm for polarized M2 mononuclear phagocytes // *Trends Immunol.* — 2002. — **23**, № 11. — P. 549-555.
31. Meijer K., de Vries M., Al-Lahham S. et al. Human primary adipocytes exhibit immune cell function: adipocytes prime inflammation independent of macrophages // *PLoS One.* — 2011. — **6**, № 3. — doi: 10.1371/journal.pone.0017154.
32. Nakajima H., Uchida K., Guerrero A. R. et al. Transplantation of mesenchymal stem cells promotes an alternative pathway of macrophage activation and functional recovery after spinal cord injury // *J. Neurotrauma.* — 2012. — **29**, № 8. — P. 1614-1625.
33. Papandreou M. E., Tavernarakis N. Autophagy and the endo/exosomal pathways in health and disease // *Biotechnol. J.* — 2016. — **12**, № 1. — doi: 10.1002/biot.201600175.
34. Patel M. N., Carroll R. G., Galván-Peña S. et al. Inflammasome priming in sterile inflammatory disease // *Trends Mol. Med.* — 2017. — **23**, № 2. — P. 165-180.

35. Penberthy K. K., Ravichandran K. S. Apoptotic cell recognition receptors and scavenger receptors // *Immunol. Rev.* — 2016. — **269**, № 1. — P. 44-59.
36. Poon I. K., Goodall K. J., Phipps S. et al. Apoptotic cell clearance: basic biology and therapeutic potential // *Nat. Rev. Immunol.* — 2014. — **14**, № 3. — P. 166-180.
37. Schreml S., Szeimies R. M., Prantl L. et al. Wound healing in the 21st century // *J. Am. Acad. Dermatol.* — 2010. — **63**, № 5. — P. 866-881.
38. Schulz C., Gomez Perdiguero E., Chorro L. et al. A lineage of myeloid cells independent of Myb and hematopoietic stem cells // *Science.* — 2012. — **336**, № 6077. — P. 86-90.
39. Seta N., Okazaki Y., Miyazaki H. et al. Platelet-derived stromal cell-derived factor-1 is required for the transformation of circulating monocytes into multipotential cells // *PLoS One.* — 2013. — **8**, № 9. — doi: 10.1371/journal.pone.0074246.
40. Sindrilaru A., Peters T., Wieschalka S. An unrestrained proinflammatory M1 macrophage population induced by iron impairs wound healing in humans and mice // *J. Clin. Invest.* — 2011. — **121**, № 3. — P. 985-997.
41. Thayer K. A., Heindel J. J., Bucher J. R., Gallo M. A. Role of environmental chemicals in diabetes and obesity: a National Toxicology Program workshop review // *Environ. Health Perspect.* — 2012. — **120**, № 6. — P. 779-789.
42. Vanden Berghe T., Hassannia B., Vandenabeele P. An outline of necrosome triggers // *Cell Mol. Life Sci.* — 2016. — **73**, № 11-12. — P. 2137-2152.
43. Vasa M., Fichtlscherer S., Aicher A. et al. Number and migratory activity of circulating endothelial progenitor cells inversely correlate with risk factors for coronary artery disease // *Circ. Res.* — 2001. — **89**, № 1. — P. 1-7.
44. Wagner W., Feldmann R. E. Jr., Seckinger A. et al. The heterogeneity of human mesenchymal stem cell preparations — evidence from simultaneous analysis of proteomes and transcriptomes // *Exp. Hematol.* — 2006. — **34**, № 4. — P. 536-548.
45. Wang Y., Chen X., Cao W., Shi Y. Plasticity of mesenchymal stem cells in immunomodulation: pathological and therapeutic implications // *Nat. Immunol.* — 2014. — **15**, № 11. — P. 1009-1016.
46. Waterman R. S., Tomchuck S. L., Henkle S. L., Betancourt A. M. A new mesenchymal stem cell (MSC) paradigm: polarization into a pro-inflammatory MSC1 or an immunosuppressive MSC2 phenotype // *PLoS One.* — 2010. — **5**, № 4. — doi: 10.1371/journal.pone.0010088.

Получено 8.06.2017

ХРОНІКА У КОНТЕКСТІ УЯВЛЕНЬ ФУНДАМЕНТАЛЬНОЇ БІОЛОГІЇ

В. А. Кордюм

Інститут молекулярної біології і генетики НАН України, 03680 Київ

Хронічні хвороби (хроніка) займають в медицині особливе місце. Проте розглядаються вони в контексті загальних уявлень про хвороби, хоча і зі своїми особливостями. На такій основі вибудовуються принципи і методи їх лікування. У пропонованій статті хроніка аналізується з позицій базових уявлень фундаментальної біології. Згідно з уявленнями, що розвиваються, хроніка розглядається як один із ключових механізмів існування життя, як явища. Цей механізм (хроніка) виник еволюційно і забезпечує боротьбу з рандомізацією спадкової інформації біосфери на популяційному і видовому рівнях. У контексті таких уявлень (ні в якій мірі не ставлячи під сумнів існуючі способи і засоби лікування хроніки) формулюються загальні принципи появи хроніки та шляхи її подолання.

CHRONICLE IN THE CONTEXT OF REPRESENTATIONS OF FUNDAMENTAL BIOLOGY

V. A. Kordium

Institute of Molecular Biology and Genetics NAS of Ukraine, 03680 Kiev

Chronic diseases (chronicle) occupy a special place in medicine. But they are considered in the context of general ideas about diseases, although with their own characteristics. On this basis, principles and methods of their treatment are built. In the proposed article, the chronicle is analyzed from the standpoint of basic concepts of fundamental biology. According to the developed ideas, the chronicle is regarded as one of the key mechanisms for the existence of life, as a phenomenon. This mechanism (the chronicle) has evolved evolutionarily and provides a fight against the randomization of hereditary information of the Biosphere at the population and species levels. In the context of such representations (in no way, without questioning the existing ways and means of treating the chronicle), general principles for the appearance of the chronicle and ways to overcome it are formulated.