

© В.Н.Титов, 2012  
УДК 616:576.11

*В.Н. Титов<sup>1</sup>*

## ЧЕРЕЗ ПОЛТОРА ВЕКА ПОСЛЕ ГУМОРАЛЬНОЙ ТЕОРИИ К. РОКИТАНСКОГО И ЦЕЛЛЮЛЯРНОЙ ТЕОРИИ Р. ВИРХОВА – ФИЛОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ТЕОРИЯ ПАТОЛОГИИ

*V.N. Titov*

## ONE AND A HALF CENTURY AFTER HUMORAL PATHOLOGY THEORY OF K.ROKITANSKY AND CELLULAR PATHOLOGY THEORY OF R.VIRCHOV – PHYLOGENETIC PATHOLOGY THEORY

<sup>1</sup> ФГБУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс Минздравсоцразвития РФ, Москва

### РЕФЕРАТ

В целлюлярной патологии Р.Вирхова есть косвенные указания, что а) между клеткой и органом *in vivo* имеются структурные и функциональные единицы и б) механизмы формирования состояния здоровья и болезни являются едиными. Для понимания единения патогенеза атеросклероза, сахарного диабета, метаболического синдрома и ожирения мы предлагаем использовать филогенетическую теорию. Она включает: 1. Рассмотрение физиологических и патологических процессов *in vivo* с позиций биологических функций и биологических реакции. 2. Становление в филогенезе регуляции метаболизма на трех уровнях: а) уровне клеток (аутокринном); б) в паракринных сообществах клеток – структурных и функциональных единицах каждого из органов (паракринном уровне) и в) на уровне организма. Биологическими функциями являются: функция трофологии, гомеостаза, функция эндозекологии («чистота» межклеточной среды); адаптации, функция локомоции (движения), функция продолжения вида и когнитивная функция. 3. Рассмотрение становления биологических функций и реакций патологического процесса в филогенезе последовательно на трех ступенях. Методологическими приемами в филогенезе являются: а) преемственность становления биологических функций и реакций и б) биологическая субординация, когда гуморальные медиаторы, сформированные в филогенезе более поздно, не могут отменить действие филогенетически более ранних медиаторов. Несоответствие гуморальной регуляции на разных ступенях филогенеза, на аутокринном, паракринном, уровне организма и составляет основу и единение патогенеза всех метаболических пандемий, включая эссенциальную артериальную гипертонию и синдром резистентности к инсулину.

**Ключевые слова:** Р.Вирхов, патогенез, филогенез, биологические функции, биологические реакции.

### ABSTRACT

R. Virchow's cellular pathology contains some indirectly instructions: a) there are structural and functional units between cells and organ *in vivo* and b) mechanisms underlying the condition of health or disease are universal. In order to substantiate similarity of pathogeneses of atherosclerosis, diabetes mellitus, metabolic syndrome and obesity we suggest to use phylogenetic theory. It includes following postulates: 1) consideration of physiological and pathological processes *in vivo* from the viewpoint of biological functions and biological reactions. 2) Phylogenesis of metabolic regulation at the levels of: a) cells (autocrine), b) paracrine cell communities – structural and functional units of each organ (paracrine level), and c) the entire organism. Biological functions are: trophology, homeostasis, endoecology ("purity" of the intercellular medium), adaptation, locomotion (moving), reproduction, and cognition. 3) A three-step successive phylogenesis of biological functions and pathological responses. Methodological approaches in phylogenesis are: a) succession of biological functions and reactions and b) biological subordination where phylogenetically late humoral mediators cannot abolish the effects of phylogenetically early mediators. Incompliance of humoral regulation at different steps of phylogenesis, autocrine, paracrine and the organism levels is the basis and similarity of pathogeneses of all metabolic pandemics, including essential hypertension and insulin resistance syndrome.

**Key words:** R. Virchow, pathogenesis, phylogenesis, biological functions, biological reactions.

Характерной особенностью начала XXI века в медицине является то, что достижения биолого-

медицинских [1], диагностических дисциплин, а порой и новых методов лечения (эндоскопическая хирургия и постановка стентов коронарных артерий) в значительной мере опережают успехи, которые достигнуты в клинике при лечении наиболее распространенных в популяции заболеваний. Это

Титов В. Н. – лаборатория клинической биохимии липидов и липопротеинов Института клинической кардиологии ФГУ, Российский кардиологический научно-производственный комплекс Минздравсоцразвития, тел.: 414-63-10, e-mail: vn\_titov@mail.ru

атеросклероз, сахарный диабет и резистентность к инсулину (ИНС), эссенциальная артериальная гипертония, ожирение, метаболический синдром и неалкогольная жировая болезнь печени; образно эти заболевания мы именуем «метаболическими пандемиями» [2]. Частота этих заболеваний в популяциях экономически развитых странах продолжает возрастать, и все усилия клиницистов и фармацевтических фирм не приносят желаемого результата. При этом этиологические факторы начинают становиться более понятными, что, однако, не скажешь в отношении патогенеза [3]. Если большие ожидания относительно использования в клинике достижений генетики и геномики, полиморфизма генов себя не оправдали, то возможности метаболомики, (липидомики) и протеомики столь велики, что использование их в диагностике еще не начато. Мы не готовы дать диагностическую трактовку тем биохимическим данным, которые предлагают нам современные методы физической химии и которые способны одновременно определить концентрацию десятков протеинов, сотен субстратов и метаболитов. Мы не можем использовать результаты современных методов диагностики; у нас нет теоретической базы – современной теории патологии, теории биологического единения патогенеза заболеваний. Образовался большой разрыв между возможностями использовать современные методы исследования и их реальным применением в диагностике метаболических пандемий, наиболее распространенных заболеваний в популяции *Homo sapiens*.

Более полувека назад сформирован такой методологический подход общей биологии, как единая технология становления в филогенезе функциональных систем [4]. Это в полной мере относится к формированию многоплановой, причинно-следственной обусловленной функциональной системы, коим является патогенез заболевания; это в полной мере относится и к такой клинической дисциплине, как нефрология [5]. Становление его на уровне организма или в филогенетически ранних паракринно регулируемых сообществах клеток проходит согласно единому биологическому алгоритму, если на время оставить без внимания специфичные особенности, которые определяют этиологические факторы. При постановке диагноза мы всякий раз обсуждаем клинические проявления заболевания, результаты диагностических тестов, которые мы сами характеризуем как неспецифичные. Сумма неспецифичных тестов, которые можно выявить при разных заболеваниях, и формирует единый алгоритм становления патоло-

гического процесса, алгоритм его патогенеза. Этиология же определяет специфичность патологического процесса; патогенез – становление обобщенного ответа организма на афизиологичные влияния *in vivo* и внешней среды. Общие черты патогенеза при становлении разных по этиологии заболеваний и объединяет теория патологии, теория становления заболевания, биологическая теория становления патологического процесса.

#### 1. *Филогенетическая теория патологии*

Совершенствование методов диагностики, включая секвенирование и экспрессию генов, протеомику, метаболомику и липидомику, является результатом современного развития генетики, физической химии, биохимии и аналитического приборостроения [6]. Теория же становления болезней, теория патологии, которую мы имеем, сформирована в 1849 году, более 150 лет назад работами К. Рокитанского и Р. Вирхова [7, 8]. Они создавали теорию в то время, когда не было ни генетики, ни биохимии, ни клинической химии. Не поэтому ли в клинике столь отчужденно происходит восприятие информации, которую позволяют получать современные методы диагностики [9]. Совершенствование медицинской науки и практики, тенденции развития общей биологии, физической химии и диагностических дисциплин требуют формирования новой теории патологии, теории XXI века. Желательно, чтобы такая теория вобрала: а) положения гуморальной и клеточной теории патологии XIX века; б) достижения патологии в XX веке; в) положения физической химии и г) новые методологические подходы общей биологии [10] и диагностики XXI века. Важным является системное воззрение на медицину как на биологическую [11], «историческую» науку и анализ развития в филогенезе разных биологических функций и биологических реакций у вида *Homo sapiens*. Желательно, чтобы новая теория патологии в полной мере соответствовала фундаментальной медицине и на ее основе, используя систематический подход, создала условия для дальнейшего развития медицинской науки. В филогенетической теории патологии мы предлагаем рассматривать все происходящее *in vivo* с позиций биологических функций и биологических реакций.

«Любое биологическое исследование оправдано лишь в том случае, если оно имеет эволюционный выход» [12]. Становление патофизиологии, патологии, формирование патогенеза «метаболических пандемий» происходило на ступенях филогенеза одновременно (параллельно) с развитием каждой из биологических функций и биологи-

ческих реакций. Формирование их в филогенезе началось далеко не одновременно; к примеру, между становлением в филогенезе наиболее ранних липопротеинов (ЛП) высокой плотности (ЛПВП), далее ЛП низкой плотности (ЛПНП) и самых поздних ЛП очень низкой плотности (ЛПОНП) прошли многие миллионы лет. Между становлением на ступенях филогенеза биологической функции трофологии (питания) и биологической функции локомоции (движение за счет поперечнополосатых мышц) – дистанция в миллиарды лет. Если онтогенез – это анамнез особи, то филогенез – это единый анамнез последовательного становления на разных ступенях филогенеза физиологии, биохимии и патологии вида *Homo sapiens* [13].

Основными методологическими приемами общей биологии являются: а) единение структуры и функции; б) единение основных этапов фило- и онтогенеза; в) единая технология становления в филогенезе функциональных систем и г) использование системного подхода для объяснения происходящего *in vivo* [14]. Мы предлагаем дополнить перечень методологических приемов еще двумя: а) преемственность становления в филогенезе биологических функций и реакций и б) методологический прием биологической субординации. Становление биологических функций и биологических реакций в филогенезе происходило, главным образом, не путем формирования чего-то принципиально нового, что характерно для мутаций, а путем длительного последовательного совершенствования того, что сформировано на более ранних ступенях. Согласно же приему биологической «субординации», каждый новый уровень регуляция *in vivo* органично надстраивается над уже существующим уровнем, функционально с ними взаимодействует, но изменить регуляторное действие филогенетически более ранних гуморальных медиаторов более поздний не может. В биологии – какой процесс регуляции филогенетически старше: а) действие его более консервативно и б) изменено более поздними регуляторными медиаторами быть не может. Мы полагаем, если частота заболевания в популяции человека превышает 5–7%:

а) основу патогенеза такого заболевания составляет нарушение биологических функций и биологических реакций;

б) патогенез для каждого из них рационально выстраивать в филогенетическом аспекте и

в) по большому счету фармакологическому лечению эти заболевания метаболизма не подлежат. Необходимо выявить и устранить те факторы внешней среды, которые составляют основу столь часто-

го нарушения биологических функций и биологических реакций; *tertium non datur*.

В основу филогенетической теории патологии (алгоритма становления заболевания) мы заложили все данные гуморальной и клеточной патологии XIX века – далее сформированные нами:

- теорию и биологических функций, и биологических реакции *in vivo*;

- регуляцию биологических функций и биологических реакций, процессов метаболизма на трех филогенетически разных уровнях: а) аутокринном, на уровне клетки; б) паракринном – в паракринно регулируемых клеточных сообществах и в) на уровне организма;

- представления об одновременном формировании физиологических и афизиологических процессов (заболеваний «цивилизации») на разных ступенях филогенеза [15]. Еще Р.Вирхов [16] писал, что в макроорганизме нет патологии клеток как таковых, а есть патология функциональной единицы, которая представлена клеткой и ее окружением. Это морфологическое и функциональное образование, не имеющее границ, автор назвал микроорганом, а более поздно их стали именовать паракринно регулируемые сообщества клеток, морфологической и функциональной единицей каждого из органов.

Мы сохранили все положения клеточной патологии Р. Вирхова и основы гуморальной патологии К. Рокитанского. Теория патологии, единый алгоритм становления заболевания вне зависимости от особенностей его этиологии, дает возможность разобраться в патогенезе всех 30 000 нозологических форм, которые включены в номенклатуру заболеваний ВОЗ.

## 2. Теория биологических функций и биологических реакций

В течение сотен миллионов лет на разных ступенях филогенеза далеко не одновременно формировались: 1. биологическая функция трофологии, функция питания; 2. биологическая функция гомеостаза; 3. биологическая функция эндозологии («чистоты» межклеточной среды); 4. биологическая функция адаптации; 5. биологическая функция продолжения вида; 6. биологическая функция локомоции (движения) и 7. биологическая функция интеллекта. Становление биологических функций в филогенезе происходило не одновременно; между отдельными функциями, порой, проходили миллионы лет. Это надо принять во внимание при рассмотрении патогенеза «болезней цивилизации». Все болезни, по классификации ВОЗ, мы обоснованно рассматриваем как нарушения биологических функций и биологических реакций. Это по-

зволяет понять, почему столь часто при разных по этиологии заболеваниях мы выявляем одни и те же симптомы, количественные изменения одних и тех же физико-химических и биохимических анализов, параметров и сходные нарушения метаболизма.

### 2.1. Биологическая функция гомеостаза и трофологии

Биологическая функция гомеостаза призвана, мы полагаем, реализовать одну цель: в межклеточной среде *in vivo* для каждой из клеток всегда всего должно быть достаточно. В отличие от более обобщенного определения У. Кеннона, функция гомеостаза, мы полагаем, призвана не допускать снижения концентрации субстратов или физико-химических параметров в межклеточной среде ниже нижней границы физиологического интервала. Реализуют функцию гомеостаза десятки специфических физико-химических и биохимических реакций. Они поддерживают концентрацию анализов (вода, электролиты и протоны, микроэлементы, субстраты, метаболиты, витамины и т. д.) выше нижней границы физиологического интервала. Длительная реализация биологической функции гомеостаза невозможна без нормальной биологической функции трофологии, функции питания. При этом существенные регуляторные различия можно выявить при реализации: биологической реакции экзотрофии при приеме пищи и метаболических превращениях в клетках экзогенных субстратов и во время более длительной биологической реакции эндотрофии. Это происходит при отсутствии приема пищи и активном расходовании централизованно запасенных *in vivo* жирных кислот (ЖК) в форме гидрофобных триглицеридов (ТГ) и локально депонированной в цитозоле клеток глюкозы (ГЛЮ) в форме гидрофильного полимера гликогена. Нарушение биологической функции трофологии и биологической реакции экзотрофии вносит большой вклад в становление метаболических пандемий, эссенциальной артериальной гипертензии (АГ), в формирование метаболического синдрома и синдрома резистентности к ИНС, инсулинорезистентности (ИР).

### 2.2. Биологическая функция эндозекологии

Биологическая функция эндозекологии призвана поддерживать «чистоту» межклеточной среды многоклеточного организма, устраняя «замусоривание» ее эндогенными флогогенами (инициаторами воспаления) и экзогенными, инфекционными патогенами или ксенобиотиками. Термин введен в биологию в 1993 году для обозначения феномена интоксикации *in vivo* антропогенными токсинами (катаболитами) на уровне паракринно ре-

гулируемых сообществ клеток [17]. И если биологическую функцию гомеостаза реализуют десятки специфических биологических реакций, биологическую функцию эндозекологии реализуют в основном две биологические реакции – биологическая реакция экскреции и биологическая реакция воспаления. Однако, кроме них, реакциями, которые задействованы в реализации *in vivo* биологической функции эндозекологии, являются:

- а) биологическая реакция гидродинамического артериального давления (АД);
- б) биологическая реакция физиологической денатурации флогогенов активными формами  $O_2$ ;
- в) биологическая реакция трансцитоза;
- г) биологическая реакция гипертермии [18];
- д) биологическая реакция апоптоза и некроза [19, 20];
- ж) биологическая реакция врожденного и приобретенного иммунитета [21].

Для активации биологической реакции экскреции, удаления из межклеточной среды малого биологического «мусора» с молекулярной массой менее 70 кДа (молекулярная масса альбумина) в капилляре нефрона необходимо увеличить гидродинамическое (гидравлическое) давление над базальной мембраной гломерул. В силу этого накопление в межклеточной среде малого биологического «мусора» всегда инициирует повышение АД, вначале в физиологических пределах, а далее и выше [22]. Когда не сформировавшие апоВ-100 лиганды ЛП низкой плотности (ЛПНП) становятся в крови большим «мусором», они подлежат утилизации оседлыми макрофагами в локальном пуле интерстициальной рыхлой соединительной ткани, который располагается в интиму артерий эластического типа. Из внутрисосудистого локального пула межклеточной среды в интиму (в пул сбора и утилизации биологического «мусора») безлигандные ЛПНП переносят клетки моноцитарного эндотелия, реализуя биологическую реакцию трансцитоза [23]. Становление этой реакции произошло на поздних ступенях филогенеза, после формирования замкнутой системы кровообращения, путем объединения более ранних биологических реакций аутокринного уровня – эндо- и экзоцитоза. Активирует биологическую реакцию трансцитоза столь же поздняя биологическая реакция АД. Длительное время при рассмотрении патогенеза заболеваний упоминания о биологической функции, как эндозекология [24], не было, однако сходное понятие положено К. Рокитанским в основу гуморальной теории патологии [25], и биологический «мусор» назван «кразами». Высказано мнение, что недостаточность про-

точной системы в сообществе клеток может быть причиной «загрязнения» сообщества клеток и организма в целом [11].

Биологическая функция эндоэкологии, мы полагаем, призвана в физиологичных условиях не допускать превышения верхнего предела нормального (физиологичного) интервала ни одним из аналитов и физико-химическим параметром. Функция эндоэкологии рассматривает такое превышение как нарушение «чистоты» межклеточной среды, «замусоривание» ее эндогенным флогогенными и экзогенными патогенами. Любой из аналитов, содержание которого превышает верхний предел физиологичного интервала, сенсорные системы *in vivo* расценивают как биологический «мусор». И если биологическую функцию гомеостаза реализуют десятки специфичных реакций, то функцию эндоэкологии реализуют всего две неспецифичные реакции: а) биологическая реакция экскреции и б) биологическая реакция воспаления [26]. Единственным условием активации *in vivo* биологической функции эндоэкологии, биологической реакции воспаления является накопление в межклеточной среде разнообразного по этиологии биологического «мусора»: эндогенные протеины и иммунные комплексы, тельца апоптоза и фрагменты мембран клеток, экзогенные бактерии, вирусы и ксенобиотики, молекулярная масса которых превышает 70 кДа. Эта пограничная величина определена размером отверстий в гломерулярной мембране между ножками подоцитов, клеточная мембрана которых имеет отрицательный заряд [27].

Со времени И.И. Мечникова неспецифичный фагоцитоз и утилизация чего-либо функциональными фагоцитами (оседлыми макрофагами, циркулирующими нейтрофилами и моноцитами) мы расцениваем как биологическую реакцию воспаления. Нежелательными в межклеточной среде является избыток воды, электролитов, ГЛЮ, гормонов, ферментов цитозоля клеток, иммунных комплексов, фрагментов плазматических мембран, бактерий и вирусов, да и самих клеток при гибели их как по типу апоптоза, так и некроза. Независимо от этиологии, если в межклеточной среде накапливается большой по молекулярной массе «мусор», для утилизации его *in vivo* Толл-подобные рецепторы иммунокомпетентных клеток (макрофагов) инициируют биологическую реакцию воспаления. Ее в клетках интерстициальной РСТ в каждом из паракринных сообществ осуществляют оседлые (резидентные) макрофаги и те, которые образуются из мигрантов, – вышедших из кровотока моноцитов гематогенного происхождения путем *per diapidesis*.

Диагностический тест микроальбуминурия неспецифично отражает: а) «замусоривание» межклеточной среды малым биологическим «мусором» и б) афизиологичное состояние нефрона как паракринного сообщества клеток, в котором уровень активной фильтрации в клубочках (гломерулах) начинает превышать возможности пассивной реабсорбции субстратов в проксимальных канальцах. В свою очередь: а) повышение содержания в плазме крови членов семейства про- и противовоспалительных интерлейкинов; б) активация окисления белков активными формами  $O_2$  (окислительный «стресс») и в) повышение концентрации С-реактивного белка (СРБ) отражают «замусоривание» межклеточной среды *in vivo* большим биологическим «мусором», более 70 кДа. При этом увеличение в межклеточной среде содержания СРБ мономера в субклиническом интервале (0,3–10 мг/л; определение высокочувствительным методом) указывает на замусоривание межклеточной среды только эндогенными флогогенами. Увеличение концентрации в сыворотке крови СРБ пентамера (пентраксина) в клиническом интервале (10–1000 мг/л) указывает на присутствие в межклеточной среде экзогенных, инфекционных патогенов. В этой ситуации в реализации биологической функции эндоэкологии *in vivo* на уровне организма одновременно с биологической реакцией воспаления будет задействована и биологическая реакция гипертермии [19, 21]. Она необходима при реализации биологической реакции транцитоза – выведения экзогенных инфекционных патогенов через бислойные структуры, которые разделяют локальные пулы межклеточной среды, как гематоэнцефалический барьер. Для активации биологической реакции экскреции, удаления из межклеточной среды малого биологического «мусора» над базальной мембраной в нефроне необходимо увеличить гидродинамическое (гидравлическое) давление. В силу этого накопление в межклеточной среде малого биологического «мусора» всегда инициирует повышение АД, вначале в пределах физиологичного уровня, а далее и выше [22].

Когда не сформировавшие апоВ-100 лиганды ЛПНП становятся в крови большим «мусором», они подлежат утилизации оседлыми макрофагами в локальном пуле интерстициальной ткани. Этот пул интерстициальной РСТ для замкнутого внутрисосудистого пула межклеточной среды располагается в интима артерий эластического типа. Однако, чтобы Толл-рецепторы на мембране иммунокомпетентных клеток (макрофагов) признали безлигандные ЛННП «не своими» [28], их надо вна-

чале физиологично денатурировать. Эту функцию *in vivo* исполняют циркулирующие нейтрофилы в физико-химической реакции «респираторного взрыва» [29]: они образуют и секретируют в межклеточную среду активные формы  $O_2$ , которые на поверхности белков цитозоля и ЛПНП в межклеточной среде ( в крови) формируют афизиологичные антигенные эпитоты и иницируют функцию системы комплемента [30]. Этот этап биологической реакции воспаления, синдрома системного воспалительного ответа, активация функции нейтрофилов и секреция активных форм  $O_2$  всегда вторичен и зависит от количества «мусора» (субстрата) в межклеточной среде, который надо физиологично денатурировать. То, что именуют «окислительным стрессом» *in vivo* [31], всегда вторично; это облигатная, химико-биологическая реакция физиологичной денатурации эндогенного «мусора» в биологической реакции воспаления, биологической функции эндоекологии.

В интиму артерий из кровотока безлигандные ЛПНП переносят клетки монослоя эндотелия при реализации биологической реакции трансцитоза [23]. Она начала функционировать на поздних ступенях филогенеза, после формирования замкнутой системы кровообращения, Активацию биологической реакции трансцитоза клетки эндотелия осуществляют в зависимости от количества в межклеточной среде эндогенных флогогенов или экзогенных патогенов [32]. Активирует филогенетически позднюю реакцию трансцитоза столь же поздняя биологическая реакция АД. Чем больше биологического «мусора» надо вывести из сосудистого русла в интиму, в локальный пул РСТ, тем в большей мере повышается АД в пределах вначале физиологичных значений, а далее и выше. Биологическая функция эндоекология [24], однако, заложена К. Рокитанским в основу гуморальной теории патологии. Согласно этому, причиной многих болезней является нарушение состава крови – дискразии; патоморфологические изменения же являются результатом сосредоточения (накопления) дискразий в органах и тканях. Дискразии образовывали вторичный патологический очаг – «местную» болезнь, которая и определяла все клинические проявления. «Место сосредоточения кразы зависит от особенностей ее отношения к известным органам и тканям при содействии со стороны нервной системы: форма, в которой сосредотачивается краза – есть гиперемия и застой ...» [25]. Мы полагаем, что «кразами» могут быть разные по этиологии эндогенные флогогены и инфекционные патогены, которые из межклеточной среды собирают и

утилизируют пулы интерстициальной РСТ в разных органах, в том числе и в интиму артерий эластического типа. Вероятно со времен К. Рокитанского и теории дискразий в клинике стали популярны термины дисрегуляция и дисфункция [33, 34].

### 2.3. Биологическая функция адаптации и патогенез атеросклероза

Биологическую функцию адаптации реализуют:

- а) биологическая реакция стресса;
- б) биологическая реакция компенсации;
- в) биологическая реакция врожденного иммунитета;

г) биологическая реакция апоптоза. Сюда же реально отнести и биологическую реакцию шока. Заметим, что биологическая реакция стресса – филогенетически ранняя, гуморально регулируемая, реализованная еще на аутокринном уровне. Биологические реакции компенсации *in vivo* многообразны и реализованы как на уровне клеток, так и организма. Биологическую реакцию краткосрочной адаптации клетки реализуют путем синтеза спирта холестерина (ХС); они конденсируют его в плазматической мембране между молекулами фосфолипидов и отгораживаются на время от ставшей афизиологичной внешней среды. Биологическую реакцию долгосрочной адаптации к понижению в филогенезе температуры окружающей среды клетки реализуют путем синтеза более длинноцепочечных и более ненасыщенных ЖК с большим числом двойных связей, изменяя при этом физико-химические параметры плазматической мембраны. В реализации биологической функции адаптации задействован и синдром компенсаторной противовоспалительной защиты [35], который *in vivo* контролирует соответствие биологической реакции воспаления действию иницирующих факторов – эндогенных флогогенов или экзогенных патогенов. Биологической реакцией является и синтез клетками семейства белков теплового шока, белков-шаперонов с целью сохранения третичной (и четвертичной) структуры физиологично наиболее важных протеинов при биологической реакции стресса [36]. После каждой реакции стресса, даже эмоционального, остается шлейф белков-шаперонов большой молекулярной массы (65–135 кДа), которые клетки РСТ паракринных сообществ утилизируют путем биологической реакции воспаления. И это не могло быть принято во внимание при формировании девяносто лет назад Г.Ф. Лангом нейрогенной теории артериальной гипертонии (АГ) [37].

Биологическая реакция врожденного иммунитета задействована в реализации как биологической функции эндоекологии, так и биологической

функции адаптации. Связывание липополисахаридов – токсинов грамотрицательных бактерий с липополисахаридсвязывающим белком – есть реакция врожденного иммунитета, но далее удаление из межклеточной среды образованного биологического «мусора» осуществляет биологическая функция эндоекологии. Биологическая реакция патологической компенсации составляет, мы полагаем, основу патогенеза атеросклероза [38]. При алиментарном дефиците эссенциальных полиеновых ЖК или блокаде биодоступности их для РСТ клетки начинают компенсаторный синтез *in vivo* эйкозаноидов не из физиологичных  $\omega$ -3 С 20:5 эйкозапентаеновой и  $\omega$ -6 С 20:4 арахидоновой эссенциальных полиеновых ЖК, а из эндогенной ненасыщенной  $\omega$ -6 С 20:3 дигомо- $\gamma$ -линоленовой ЖК [39]. Такие простаглицлины, тромбоксаны и лейкотриены типа один являются афизиологичными; эта биологическая реакция патологической компенсации нарушает регуляцию каждой из клеток *in vivo*; это и есть атеросклероз с его многообразными клиническими проявлениями. Основным клиническим симптомом атеросклероза является формирование атероматоза интимы артерий эластического типа – накопление в интимае не сформировавших лиганд ЛПОНП с гидратированной плотностью ЛПНП, которые не могут физиологично поглотить миоциты, и они становятся в крови биологическим «мусором». Клетки РСТ для сбора и утилизации биологического «мусора» из внутрисосудистого пула межклеточной среды локализованы в интимае артерий эластического типа [40].

#### *2.4. Биологическая функция локомоции, замыкание системы кровообращения и формирование артериального русла*

Биологическая функция локомоции сформировалась далеко не на ранних ступенях филогенеза, когда гуморальная регуляция метаболизма в основном была завершена. В ходе становления функции локомоции сформировалась: а) замкнутая система кровообращения, сердце и артерии эластического типа; б) скелетные поперечнополосатые миоциты; в) специализированные адипоциты и г) система ИНС. Биологическое предназначение ИНС – обеспечение энергией биологической функции локомоции. ИНС, действуя только на уровне организма, органично надстроился над аутокринной и паракринной регуляцией метаболизма, тесно с ними взаимодействует, но повлиять на регуляцию, которая сформировалась на более ранних ступенях филогенеза при действии более ранних гормонов, ИНС не может. Результатом становления *in vivo* системы ИНС явилось:

а) формирование  $\beta$ -клеток в островках Лангерганса, которые синтезируют и запасают ИНС;

б) синтез апоЕ и образование апоЕ/В-100 ЛПОНП, которые стали переносить ЖК направленно к скелетным миоцитам как субстраты для окисления в митохондриях и выработки АТФ;

в) формирование пула инсулинозависимых клеток: 1. скелетные миоциты; 2. кардиомиоциты; 3. адипоциты жировых депо, которые накапливают ТГ в форме одной большой капли липидов в цитозоле; 4. перипортальные гепатоциты, которые запасают в печени основное количество гликогена.

#### *3. Паракринные сообщества клеток и регуляция метаболизма*

На ранних ступенях развития многоклеточных, при начале функциональной специализации *in vivo* стали формироваться ассоциаты клеток – паракринно, локально, гуморально регулируемые сообщества. Как только одна из клеток оказалась изолированной от внешней среды и сформировался пул межклеточной жидкости, встали вопросы: а) как клетке реализовать биологические функции трофологии и гомеостаза; б) как поддерживать «чистоту» межклеточной среды (биологическая функция эндоекологии); в) как организовать перемещение (циркуляцию) межклеточной среды – локальную гидродинамику [41]. Со времени Р. Вирхова все мы придерживаемся целлюлярной теории и все, что происходит *in vivo*, рассматриваем как функцию клеток. Регуляция клетки происходит на аутокринном уровне; каждая даже специализированная клетка сохранила все функции, которые она реализовала, будучи одноклеточной [42]. Каковы же были те ранние формы функционального взаимодействия, которые позже стали структурными и функциональными единицами будущих органов? В целлюлярной теории Р. Вирхова о паракринно регулируемых сообществах клеток упоминания нет, хотя и указано, что между клетками и органами существуют структуры, «...которые также составлены из клеточных элементов и представляют собой, таким образом, опять-таки множественные единицы, состоящие из бесчисленного элементарных организмов» [16]. Этими-то элементами, структурными и функциональными единицами и являются филогенетически ранние паракринно регулируемые сообщества клеток.

Паракринное сообщество, в нашем представлении, – это функциональные ассоциаты трех видов клеток: а) специализированные клетки, которые определяют функцию сообщества; б) клетки локального перистальтического насоса (эндотелий + гладкомышечные клетки), которые осуществляют

ют локальную гидро-, лимфо-, гемолимфо- и гемодинамику в сообществе и в) клетки РСТ, которые реализуют биологическую функцию эндэкологии и регулируют метаболизм на паракринном уровне. Субстраты для биологической функции трофологии и гомеостаза клетки сообщества поглощают из межклеточной среды. Ранними гуморальными медиаторами паракринных сообществ стали производные  $\omega$ -3 эйкозапентаеновой эссенциальной полиеновой ЖК – простаноиды: простациклины, тромбоксаны и лейкотриены типа 3; они же регулируют и функцию локальных перистальтических насосов, инициируя синтез оксида азота (NO) как вазодилатора и пептида эндотелина как вазоконстриктора. Функциональные потребности паракринных сообществ составили основу гуморальной регуляции и параметров перфузии. Паракринные сообщества не были отделены друг от друга и, чтобы гуморальные медиаторы проявляли активность в пределах одного сообщества, время их действия ограничено долями секунды [6]. *In vivo* нет ни одного гуморального медиатора, ни одного гормона, кроме ИНС, действие которых не было бы отработано на уровне паракринных сообществ. Так, после аутокринной регуляции клеток *in vivo* произошло формирование второго уровня регуляции метаболизма – на уровне паракринных сообществ, которые позже стали структурными и функциональными единицами каждого из органов – органной регуляцией.

Паракринным сообществом является нефрон; это функциональное единение трех видов клеток: а) функционально дифференцированный эпителий капилляра нефрона, б) афферентная и эфферентная артериолы – локальный перистальтический насос и в) паратубулярная интерстициальная ткань – пул РСТ. Клетки юкстагломерулярного аппарата и *macula densa* – филогенетически более поздние части нефрона. Из паракринных сообществ состоят все органы *in vivo*; при этом принципы гуморальной, локальной регуляции гемодинамика во всех паракринных сообществах *in vivo* (ренин-ангиотензин альдостероновая система) являются одинаковыми. Миллионы лет паракринные сообщества функционировали в условиях незамкнутого кровообращения в едином пуле межклеточной среды; перфузию и реализацию функций обеспечивали локальные перистальтические насосы – артериолы мышечного типа. Они не имеют интимы и их функцию регулировали гуморально сами паракринные сообщества. Это продолжалось пока не началось формирование биологической функции локомоции, функции движения. В био-

логической функции локомоции произошло формирование замкнутой системы кровообращения, сосудисто-сердечной системы.

Произошло это путем объединения миллионов локальных перистальтических насосов, артериол мышечного типа, при формировании артерий эластического типа и центрального насоса замкнутой системы – сердца [43]. Если быть внимательным, сердце – до неузнаваемости измененный в филогенезе многокамерный, клапанный, циклический, конструктивно совершенный и саморегулирующийся насос, однако, в принципе, это все-таки артериола мышечного типа. С этого момента артериальное русло стало состоять из двух функционально разных частей: филогенетически позднего, проксимального отдела (сердце и артерии эластического типа) и филогенетически раннего – дистального отдела, артериол мышечного типа. Функцию проксимального отдела регулируют ядра сосудодвигательного центра продолговатого мозга; тестом его функции является величина АД. Филогенетически ранний, дистальный отдел регулируют гуморальные медиаторы паракринных сообществ; тестом его функции является величина эндотелий (поток) зависимой вазодилатации. Пул интерстициальной РСТ для замкнутого, внутрисосудистого, локального пула межклеточной среды локализован в интима артерий эластического типа. В замкнутой системе большей «мусор» из сосудистого русла в интиму артерий эластического типа переносят клетки эндотелия путем биологической реакции транцитоза, фагоцитируют же и утилизируют «мусор» оседлые макрофаги интимы.

*3. Регуляция АД в паракринных сообществах и на уровне организма; патогенез эссенциальной артериальной гипертензии*

Вне реализации биологической функции локомоции (в покое) сердце и проксимальный отдел артериального русла, артерии эластического типа призваны докачать поток крови до дистального отдела, до артериол мышечного типа. Далее паракринные сообщества *in vivo*, локальные перистальтические насосы сами:

- а) перераспределяют кровоток (перфузию) между тканями и органами;
- б) формируют объем артериального русла;
- в) величину периферического сопротивления кровотоку. Согласно приведенному нами методологическому приему биологической «субординации», филогенетически более позднее сердце и сосудодвигательный центр не могут регулировать функцию локальных перистальтических насосов. В каждый момент времени состояние дистально-

го отдела артериального русла является отражением функциональной активности органов и тканей, оптимальной величины перфузии, включая физиологичное, динамическое периферическое сопротивление кровотоку [44]. В дистальном отделе артериального русла, в паракринных сообществах физиологичным для локальных перистальтических насосов состоянием является сокращение. Вызвано оно постоянной секрецией клетками эндотелия пептида эндотелина при отсутствии временами секреции NO; между секрецией монослоем эндотелия медиаторов эндотелина и NO в паракринном сообществе существуют реципрокные взаимоотношения. Физиологично большая часть локальных артериол мышечного типа оказываются постоянно спазмированными – закрытыми. В силу этого полный объем дистального отдела артериального русла, равный примерно 20 литрам, удается заполнить в 3–4 раза меньшим объемом крови. Объем проксимального отдела артериального русла является постоянным [45].

При реализации биологической функции локомоции, функции интенсивного движения доминирует функция проксимального отдела артериального русла и миокарда. В этих условиях артерии и артериолы мышечного типа функционируют синхронно с сокращениями миокарда. Когда пульсовая волна достигает дистального отдела, артериол мышечного типа, срабатывают механизмы паракринной регуляции кровообращения, механизмы потокзависимой вазодилатации [46]. Используя реакцию сдвига на эндотелии, инициированную пульсовой волной, клетки эндотелия формируют волну вазодилатации [47], которая опережает пульсовую волну и сопровождает ударный объем крови, доводя его до малых по диаметру артериол и обменных капилляров. Вне физической активности, согласно методологическому приему биологической субординации, параметры гемодинамики и АД определяет функция дистального отдела артериального русла, т.е. состояние кровотока в паракринных сообществах.

При формировании локальных патологических процессов в паракринных сообществах клеток взаимоотношение регуляции в дистальном и проксимальном отделе артериального русла становится не столь безоблачным. При разных по этиологии нарушениях биологической функции трофологии, гомеостаза или эндоэкологии всего в нескольких паракринных сообществах формирование локальной биологической реакции воспаления быстро меняет параметры дистального отдела артериального русла. Экспрессия продукции активных форм  $O_2$

в очаге воспаления *in situ* блокирует доступность NO для гладкомышечных клеток, превращает NO в пероксинитрит ( $ONOO^-$ ) и нарушает реакцию эндотелийзависимой вазодилатации [48]. Как следствие, увеличивается периферическое сопротивление кровотоку в дистальном отделе артериального русла. Для того, чтобы перфузия клеток в сообществах оставалась на физиологичном уровне и в условиях биологической реакции воспаления, сердцу приходится увеличивать АД в проксимальном отделе артериального русла пропорционально нарушению реакции эндотелийзависимой вазодилатации. Это можно расценивать как реакцию компенсации, биологическую функцию адаптации. И если деструкция клеток, «замусоривание» межклеточной среды большими эндогенными флогогенами и биологическая реакция воспаления продолжается, компенсация сердцем функции периферических насосов в ответ на повышенное периферическое сопротивление кровотоку становится постоянной. Стабилизируется при этом и повышенный уровень АД [50].

Возможно, что в нескольких паракринных сообществах *in vivo* по каким-то причинам произошло нарушение перфузии, биологической функции гомеостаза, и клетки испытывают дефицит, к примеру,  $O_2$  или глюкозы (ГЛЮ). В этой ситуации, можно полагать, механизмы регуляции метаболизма на уровне организма, интероцептивная эфферентная сигнализация по волокнам вегетативной нервной системы достигают ядер продолговатого мозга и далее сосудодвигательного центра. В ответ симпатическая, афферентная иннервация из ядер продолговатого мозга достигает сердца, инициирует увеличение ударного объема и частоту сердечных сокращений, повышая АД в пределах физиологичных величин в проксимальном, далее дистальном, отделах артериального русла. Увеличение перфузии, биологической функции адаптации, биологическая реакция компенсации устраняют нарушение биологических функций гомеостаза и эндоэкологии. Однако, если не локальная, а системная компенсация нарушенной перфузии в паракринных сообществах, увеличение АД продолжают длительное время, это приводит к нарушению: а) локальной гидродинамики в паракринных сообществах почек, в нефроне; б) в сообществах клеток головного мозга и в) функциональных сообществах клеток легких. Нарушение функции происходит в тех органах, которые мы считаем органами-мишенями; только они имеют собственные локальные системы гемо- и гидродинамики, и поражение их столь часто можно наблюдать в клинике у пациентов с АГ.

Увеличение гидродинамического давления в афферентной и эфферентной артериолах мышечного типа в паракринном сообществе может привести к нарушению собственной гидродинамики нефрона, которая в филогенезе сформировалась намного ранее большого круга кровообращения. Повышение АД в проксимальном отделе артериального русла и далее в афферентной артериоле над базальной мембраной может увеличить активную фильтрацию в клубочках в такой степени, что она станет выше возможностей пассивной реабсорбции субстратов из пула первичной мочи в проксимальных канальцах нефрона. В конечном итоге это может привести к потере части локального пула первичной мочи и единого пула межклеточной среды. Чтобы этого не произошло, на уровне паракринной регуляции нефрона происходит активация механизмов тубулогломерулярной обратной связи. При этом собственная регуляция нефрона не позволяет уровню гломерулярной фильтрации превысить возможности пассивной реабсорбции. Реализует тубулогломерулярную обратную связь в нефроне конечный продукт каскада реакций протеолиза: ренин → ангиотензиноген → ангиотензин превращающий фермент → ангиотензин I → ангиотензин II. Последний, будучи вазоконстриктором и действуя на паракринном уровне, понижает гидродинамическое давление над базальной мембраной гломерул путем спазмирования локального перистальтического насоса нефрона – афферентной артериолы нефрона. Действие ангиотензина II снижает (нормализует) гломерулярную фильтрацию, локальную гидродинамику и функцию нефрона. Однако при этом происходит увеличение периферического сопротивления кровотоку и далее следует более выраженное повышение АД в проксимальном отделе артериального русла. Так формируется прочный круг, в результате которого постепенно происходит склероз гломерул, гибель нефронов и параллельно развивается интерстициальный нефроз [50].

Подобное же несоответствие механизмов регуляции АД на уровне организма и в филогенетически ранних паракринных сообществах происходит и в легких. Повышение АД в проксимальном отделе артериального русла увеличивает скорость кровотока в артериолах и обменных капиллярах паракринных сообществах легких, в стенке альвеол. Однако параллельно возрастанию скорости кровотока снижается диффузия газов –  $O_2$  и  $CO_2$  через бислой клеток эндотелий: пневмоциты с развитием состояния гипоксии и гиперкапнии. И опять механизмы обратной связи на уровне паракринных сообществ легких спазмируют легочные артериолы мышеч-

ного типа (перистальтические насосы сообществ), ликвидируют гипоксию и нормализуют в крови легочных вен парциальное давление  $O_2$  и  $CO_2$ . Однако при этом происходит повышение периферического сопротивления кровотоку в дистальном отделе и ожидаемая реакция сердца и проксимального отдела артериального русла.

Такие же патофизиологические изменения происходят и в паракринных сообществах головного мозга в ответ на увеличение АД в проксимальном отделе артериального русла. Повышение АД в артериолах мышечного типа активируют паракринные сообщества мозга, что приведет к увеличению давления спинномозговой жидкости, чему сообщества клеток будут усиленно противостоять, спазмируя свои перистальтические насосы – артериолы мышечного типа. Происходит формирование синдрома Кушинга, согласно которому повышение АД в проксимальном отделе артериального русла приводит к падению скорости кровотока в артериолах мозга [51]; этот феномен известен с 1903 года. Р. Вирхов писал, что «...в количественном и качественном отношении питание является результатом деятельности клетки, причем, разумеется, она находится в зависимости от количества и качества достижимого для нее питательного материала. Но при этом она несколько не принуждена принимать в себя все, что бы и сколько бы к ней не притекало».

Еще Р. Вирхов обратил внимание на то, «...что увеличение притока крови или повышение давления крови в сосуде не только не приводит к улучшению питания, но, напротив, может вызвать его глубокие расстройства». Этими словами в плане активного и пассивного поглощения клетками разных субстратов выражена реализация разных биологических функций: биологической функции трофологии, функции гомеостаза и эндоекологии. Согласно единой технологии становления в филогенезе функциональных систем, механизмы регуляции перфузии во всех паракринных сообществах *in vivo* одни и те же: это каскад реакции протеолиза ренин → ангиотензин II. К какому же разделу клинической медицины правильно отнести биологическую реакцию гидродинамического АД? На основании того, что АД является одной из основных в реализации биологических функций гомеостаза, эндоекологии и адаптации, повышение АД в проксимальном отделе сосудистого русла относится ко всем, без исключения, разделам клинической медицины, но измеряют АД чаще кардиологи. АД является, в первую очередь, тестом нарушенного метаболизма, той биологической реакцией, ко-

торая призвана компенсировать нарушения метаболизма путем усиления перфузии, в частности, в паракринных сообществах. Раздельная регуляция функции двух отделов артериального русла – филогенетически раннего дистального, артериол мышечного типа (миллионов локальных перистальтических насосов) и более позднего проксимального отдела (сердца и артерий эластического типа) явилась причиной того, что регуляцию метаболизма на уровне организма, как и патогенез эссенциальной артериальной гипертонии, стали определять *in vivo* их функциональные несоответствия.

Основу патогенеза эссенциальной АГ составляют нарушения биологических функций гомеостаза, экзотрофии, эндэкологии, адаптации и функции продолжения вида. Именно поэтому столь велика в популяции частота эссенциальной АГ во всех развитых странах. Первичные нарушения формируются на уровне паракринных сообществ разных органов в дистальном отделе артериального русла. И только позже, когда в порядке компенсации происходит повышение АД в проксимальном отделе артериального русла и формируется несоответствие регуляции на уровне паракринных сообществ и организма, в процесс вторично вовлекаются органы мишени; ими являются почки, легкие, головной мозг, а также сердце, которое *in vivo* вынуждают работать «на износ». Несоответствие регуляции метаболизма на уровне организма и в паракринных сообществах клеток является основой патогенеза такой «метаболической пандемии», как эссенциальная АГ.

После формирования биологической реакции локомоции и когнитивной функции (интеллекта) оказалось, что возможностей филогенетически поздней регуляции метаболизма на уровне организма, которых бы не было в паракринных сообществах клеток, не столь уж много. И это, главным образом, не химические и биохимические, а физические факторы, которыми являются: а) системное повышение АД; б) гипертермия; в) гуморально-электрически-гуморальное проведение сигнала по нервным волокнам вегетативной нервной системы и г) активация трансцитоза – регуляция взаимоотношения между локальными, функционально разными пулами межклеточной среды. Возможно, существуют и иные физические способы регуляции метаболизма на уровне организма, о которых мы пока можем только догадываться. Эффективным способом регуляции нарушения биологических функций является АД; инициирует повышение АД нарушение биологических функций гомеостаза, трофологии, эндэкологии и адаптации. Почки

не регулируют АД, системное повышение АД при патологии почек – это стремление на уровне организма хоть в какой-то мере компенсаторно восстановить функцию паракринных сообществ нефрона – гломерулярную фильтрацию путем увеличения гидравлического давления над гломерулярной мембраной. При этом активация системы ренин → ангиотензин II является не более чем компенсаторной реакцией в ответ на действие афизиологического повышения АД, вызванного, вероятно, интероцептивной сигнализацией. Это глубоко патологическое состояние, с одной стороны, приводит к гипертрофии миокарда и последующей сердечной недостаточности, с другой – к прогрессированию гломерулосклероза и хронической почечной недостаточности.

Обращено внимание и на различие вариантов ремоделирования артериол мышечного типа – локальных перистальтических насосов в условиях повышения АД. В то же время, при симптоматической АГ гипертрофия явно выражена при уменьшении просвета артериол. При эссенциальной АГ в артериолах мышечного типа происходят изменения вокруг не суженного просвета и это не сопровождается выраженным изменением в просвете артериол. При этом отношение толщина интима+медия к просвету артериолы мышечного типа имеет прогностическое значение, которое превышает достоверность иных факторов риска сердечно-сосудистой патологии. При эффективной антигипертензивной терапии это отношение достоверно меняется. Это происходит при лечении ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента, блокаторами рецепторов к ангиотензину II и  $\beta$ -блокаторами [52]. Если для поражения крупных артерий эластического типа характерны выраженная гипертрофия и отложение коллагена, то этого нет в артериолах мышечного типа. Нарушение эндотелий (поток) зависимой вазодилатации средних и мелких артериол – это тоже достоверный фактор риска [53]. Вместе с тем, величина АД и длительность АГ являются самым достоверным фактором оценки ремоделирования артериол мышечного типа [54] как локальных перистальтических насосов паракринных сообществ клеток. Высказано мнение, что эссенциальную АГ можно оценивать как болезнь нарушенной регуляции с «мозаичным» патогенезом [55].

Нормальный уровень биологической реакции АД означает, что: а) *in vivo* нет клеток в состоянии гипоксии и нарушенного метаболизма; б) в межклеточной среде не происходит накопление малого и большого биологического «мусора» (эндоген-

ных флогогенов и экзогенных, инфекционных патогенов); в) нет усиления гломерулярной фильтрации; г) нет активации биологической реакции воспаления; д) нет нарушения проницаемости бислоевых структур клеток на границе локальных пулов межклеточной среды (эндотелий–подоциты, эндотелий–астроциты, эндотелий–пневмоциты, эндотелий–трофобласты и эндотелий–матрикс интимы) и ж) нет гиперсекреции филогенетически более ранних, чем инсулин (ИНС), гормональных медиаторов в паракринных сообществах клеток.

4. *Становление биологической функции инсулина; патогенез синдрома резистентности к инсулину*

«И сотворил бог человека по образу своему, по образу Божию сотворил мужчину и женщину; сотворил их. И благословил их Бог и сказал им плодитесь и размножайтесь... И был вечер, и было утро: день шестой». (Ветхий завет, Первая книга Моисея. Бытие). Многие из нас представляют себе, что человек создан единожды, сразу, «по образу и подобию». По-сути же, нашими «ранними предками» миллионы лет назад явились простейшие, как известная всем сенная палочка, «туфелька», *Paramecia caudatum*. Уже в аутокринной регуляции у простейших заложены основы биологических функций, биологических реакций и дифференцированных клеток. Развитие каждой из биологических функций и реакций, паракринных сообществ и, наконец, органов происходило на протяжении миллионов лет и трудно сказать, сколько было сформировано вариантов; информация о наиболее важных этапах становления структуры и функции заложена в геноме каждой из специализированных клеток [56]. Поэтому теория патологии облигатно включает филогенетическую составляющую.

Филогенетически поздний ИНС: а) действует в рамках биологической функции локомоции; б) проявляет активность только на уровне организма (не в паракринных сообществах); в) экспрессирует синтез глюкозных транспортеров ГЛЮТ4 в клетках, которые имеют рецепторы к ИНС; г) не оказывает действия на филогенетически ранние ГЛЮТ 1–3. ИНС проявляет активность вазодилатора, экспрессируя синтез клетками эндотелия NO и активирует эндотелийзависимую вазодилатацию. ИНС не ускоряет пассивное поглощение клетками ГЛЮ; его активирует филогенетически ранняя гипергликемия; ИНС только создает для этого благоприятные условия, экспрессируя увеличение количества ГЛЮТ4 на мембране скелетных миоцитов, адипоцитов, кардиомиоцитов и перипортальных гепатоцитов. Филогенетический предшественник

ИНС – инсулинподобный фактор роста-1 экспрессирует синтез клетками ГЛЮТ1–3 и в малой степени способствует поглощению клетками ГЛЮ [57].

Гипергликемия и ИНС – два филогенетически разных гуморальных медиатора; ранняя гипергликемия активирует поглощение ГЛЮ всеми клетками по градиенту концентрации межклеточная среда → цитозоль. Поэтому в цитозоле всех клеток уровень ГЛЮ всегда несколько ниже, чем в плазме крови. Филогенетически поздний ИНС создает условия для усиления поглощения ГЛЮ при действии гипергликемии. В филогенезе синтез ИНС произошел поздно при становлении биологической функции локомоции; к этому моменту вся регуляция метаболизма ГЛЮ на паракринном уровне была завершена. Регуляцию метаболизма ГЛЮ осуществляют гипергликемия и глюкагон, который секретируют  $\alpha$ -клетки поджелудочной железы и который активирует гидролиз гликогена – гликогенолиз [58].

Биологическое предназначение ИНС – энергетическое обеспечение биологической функции локомоции. ИНС, действуя на уровне организма, органично надстроился над паракринной регуляцией клеточных сообществ, тесно с ней взаимодействует, но повлиять на процессы регуляции метаболизма, которые сформировались на более ранних ступенях филогенеза, в паракринных сообществах, ИНС не может. ИНС:

а) активирует синтез гликогена – субстрата для выработки клетками энергии (синтеза АТФ);

б) усиливает активное, рецепторное поглощение, преимущественно скелетными миоцитами, ЖК, главным образом, пальмитиновой насыщенной ЖК (Пальм н-ЖК) и олеиновой мононенасыщенной ЖК (моно-ЖК), в форме ТГ в составе ЛПОНП путем апоЕ/В-100 рецепторного эндоцитоза;

в) блокирует липолиз в инсулинзависимых клетках *in vivo* и, как следствие этого, снижает пассивное поглощение клетками неэтерифицированных ЖК (НЭЖК) из ассоциатов НЭЖК с АЛБ;

г) усиливает липогенез – синтез из ГЛЮ Пальм н-ЖК, как, мы полагаем, функциональной, легко запасаемой «гидрофобной формы» ГЛЮ. Далее ИНС активирует превращение Пальм н-ЖК в олеиновую моно-ЖК при экспрессии стеарил-КоА-десатуразы [59] и этерификацию ЖК в состав физиологических олеиновых ТГ, уменьшая одновременно образование энергетически менее оптимальных пальмитиновых ТГ. Несмотря на столь многостороннее действие, ИНС реализует одну биологическую функцию – обеспечение энергией биологической функции локомоции. Что же такое синдром ИР?

Становление каждой биологической функции и биологической реакции происходило на протяжении миллионов лет. Наиболее поздно в филогенезе начато становление биологической функции локомоции. Для целей, которые *in vivo* призван реализовать ИНС, ГЛЮ является явно неподходящим субстратом: а) энергетическая ценность ее низкая; б) она гидрофильна, это не позволяет сформировать активное поглощение ее клетками и в) большие количества гликогена негде депонировать. Поэтому ИНС все внимание «уделил» ЖК: а) они гидрофобны, клетки могут поглощать ЖК и активно, рецепторным путем; б) энергетическая ценность ЖК высока и в) депонировать их *in vivo* можно в неограниченном количестве. Однако углеводы часто являются основным субстратом пищи. Если ГЛЮ трудно депонировать, надо: а) окислять ее в митохондриях в первую очередь и оставшееся количество б) перевести в форму, в которой ГЛЮ можно запастись. Такой формой является Пальм н-ЖК, которая далее при действии может быть превращена в олеиновую моно-ЖК. Однако активировать окисление ГЛЮ в митохондриях для ИНС оказывается не столь просто.

Если мы, с учетом ранних ступенях филогенеза, расставим все субстраты окисления митохондриями в порядке убывания: а) константы скорости реакции, б) образования ацетил-КоА и в) синтеза АТФ в цикле Кребса [55], получится следующая последовательность: 1. кетоновые тела – метаболиты самой короткой С 4 масляной ЖК – бутирата ( $\beta$ -гидроксibuтират и ацетоацетат); 2. короткоцепочечные С 6 – С 10 н-ЖК; 3. среднецепочечные С 12 и С 14 н-ЖК; 4. длинноцепочечная С 16:0 пальмитиновая (Пальм) н-ЖК, для которой во внутренней мембране митохондрии имеют специфичный транспортер карнитин-пальмитоил ацилтрансферазу; 5.  $\omega$ -9 эндогенная и  $\omega$ -6 экзогенная олеиновая моно-ЖК, которая при двойной связи ( $-C=C-$ ) в цепи имеет высокую константу скорости окисления [61] по сравнению с Пальм н-ЖК и 6. последней является ГЛЮ. Становление этой последовательности, можно полагать, произошло еще в митохондриях прокариотов и, согласно приему «биологической субординации» и биологическим «запретам» эволюции [62], изменена она быть не может.

Митохондрии – самые древние из клеточных органелл; они имеют свой геном и еще неспирализованную ДНК; они начинают окислять ГЛЮ только при условии, что в цитозоле клеток нет субстратов с более высокой константой скорости реакции. ИНС усилит не только активированное (пассив-

ное) поглощение клетками ГЛЮ через ГЛЮТ4, но и окисление ГЛЮ в митохондриях, если в цитозоле не будет ни кетоновых тел, ни ЖК в форме полярных НЭЖК [63]. Митохондрии регулированы аутокринно; они не воспринимают медиаторы паракринных сообществ и ИНС. Поэтому, чтобы митохондрии начали окисление ГЛЮ, инсулину приходится блокировать липолиз в инсулинзависимых клетках (на уровне организма, в адипоцитах) и понизить содержание в цитозоле всех ЖК и их метаболитов. Липолиз же на аутокринном уровне блокирует гипергликемия в цитозоле при регуляции в цикле Рендла. В биологической функции экзотрофии, при постпрандиальной гипергликемии и гиперинсулинемии ИНС: а) ингибирует липолиз; б) лишает митохондрии возможности окислять кетоновые тела и короткоцепочечные ЖК; в) активировать поглощение клетками ГЛЮ и г) окисление ее в митохондриях. Одновременно клетки депонируют ЖК в форме ТГ для обеспечения энергией биологической функции локомоции. ИНС действует только в биологической реакции экзотрофии; при реакции эндотрофии  $\beta$ -клетки не секретируют ИНС. Следовательно, ИНС активировать окисление ГЛЮ в клетках путем регуляции метаболизма, в первую очередь, ЖК; поэтому сахарный диабет можно с достаточным основанием именовать патологией метаболизма ЖК. Это в полной мере подтверждают эксперименты с D,L-аминокарнитином [64].

Мы полагаем, что синдром ИР – патофизиологическое состояние, при котором нет никаких структурных нарушений ни секреции, ни действия ИНС в клетках. Если сахарный диабет – это структурно обусловленное нарушение синтеза ИНС, диабет второго типа – это тоже структурное нарушение на этапах передачи гормонального сигнала от рецептора к ИНС в клетки и выставления на мембрану ГЛЮТ4, то синдром ИР – это только функциональное нарушение. Создается впечатление, что действию ИНС что-то мешает; если убрать это что-то, действие гормона и окисление митохондриями ГЛЮ сразу будет нормализовано. Этим что-то, по общему мнению, является повышение в межклеточной среде содержания НЭЖК. Происходит это в условиях, когда ИНС блокировал липолиз во всех инсулинзависимых клетках, во всех адипоцитах жировых депо. Где же происходит активация липолиза, и какие клетки секретируют НЭЖК в межклеточную среду?

Основной причиной «бездействия» ИНС на уровне организма является формирование афизиологических процессов в паракринных сообществах клеток, при которых филогенетически более ран-

ние гормоны активируют липолиз в филогенетически ранних не адипоцитах, а клетках интерстициальной РСТ. Эти клетки: а) не имеют рецепторов и ИНС, б) запасают ТГ не в форме одной большой капли, как адипоциты, а мелкими каплями и в) филогенетически поздний ИНС оказать на них тормозящее влияние не может. Активация гормонами липолиза в паракринных сообществах клеток повышает в межклеточной среде концентрацию НЭЖК; как только в цитозоле появляются поглощенные клетками НЭЖК, митохондрии тут же останавливают окисление ГЛЮ и начинают окислять НЭЖК; ИНС в такой ситуации ничего сделать не может. Основными причинами формирования эндогенного синдрома ИР являются:

1. изменение биологической функции адаптации и усиление действия тиреоидных гормонов, гормона роста, катехоламинов, глюкокортикоидов и эстрогенов, которые физиологично активируют гормонзависимую липазу в пуле интерстициальной РСТ паракринных сообществ, увеличивая содержание НЭЖК в межклеточной среде;

2. нарушение биологической функции эндоэкологии, «замусоривание» межклеточной среды большими эндогенными флогогенами и активация биологической реакции воспаления, которую всегда сопровождают усиление липолиза в интерстициальной ткани и повышение содержания НЭЖК в межклеточной среде паракринных сообществ [65]. Однако в условиях централизованного кровообращения межклеточная среда каждого паракринного сообщества стала частью единого пула среды организма, в котором и происходит повышение содержания НЭЖК.

Регуляция ИНС метаболизма, в первую очередь, ЖК и только во вторую ГЛЮ является причиной столь частого сочетания *in vivo* синдрома ИР и развития гиперлиппротеинемии. Именно для векторного, направленного переноса к миоцитам насыщенных ЖК (главным образом, С 16:0 Пальм н-ЖК) и моноеновых ЖК (преимущественно С 18:1 олеиновой моно-ЖК) как субстратов для наработки клетками энергии, ИНС экспрессировал синтез апоЕ и филогенетически самую позднюю систему переноса к клеткам ЖК – ЛПОНП. Поэтому при синдроме ИР и при сахарном диабете второго типа формирование гипертриглицеридемии является первичным, а гипергликемия – вторичной [66]. Чем активнее действие ИНС, тем большее количество синтезированной из ГЛЮ Пальм н-ЖК *in vivo* превращается в олеиновую моно-ЖК, формируя энергетически более эффективный метаболизм субстратов для наработки миоцитами энергии. Ре-

гуляция энергетических проблем организма являются основой действия ИНС. Повышение в плазме крови содержания ХС-ЛПНП – это афизиологичная реализация действия ИНС, синдрома ИР в гепатоцитах, нарушение метаболизма ЛПОНП, а не ЛПНП.

При пассивном поглощении клетками НЭЖК и появлении их в цитозоле митохондрии сразу останавливают окисление ГЛЮ и начинают окислять НЭЖК [67]. Далее клетки уменьшают и пассивное поглощение ГЛЮ из межклеточной среды с формированием гипергликемии и компенсаторной гиперинсулинемии. Синдром ИР формируется на уровне организма, поскольку филогенетически поздний ИНС не может: а) блокировать липолиз в клетках РСТ паракринных сообществ, в которых его локально активируют филогенетически ранние гуморальные медиаторы, гормоны; б) понизить содержание в межклеточной среде АЛБ+НЭЖК; в) остановить пассивное поглощение клетками НЭЖК и г) предотвратить остановку окисления митохондриями ГЛЮ. Даже выраженная гиперинсулинемия не может ингибировать активность гормон зависимой липазы в интерстициальной РСТ паракринных сообществ. Филогенетически ранние клетки не чувствительны к действию филогенетически позднего ИНС; у них просто нет рецепторов. Следовательно, с позиций предложенной филогенетической теории патологии, *in vivo* патогенез эссенциальной АГ и синдрома ИР является во многом сходным и формируется согласно единому алгоритму.

Рассмотрение этиологии и патогенеза наиболее распространенных в популяции человека заболеваний с позиций филогенетической теории патологии, биологических функций и биологических реакций при регуляции метаболизма *in vivo* на трех филогенетических уровнях позволяет:

- осознать, что основой патогенеза заболеваний, частота которых в популяции человека превышает 5–7%, является нарушение биологических функций и биологических реакций;

- понять общность механизмов становления в филогенезе патогенеза эссенциальной АГ и синдрома ИР как несоответствие регуляции процессов гидродинамического АД и метаболизма ЖК, ГЛЮ на уровне организма и в паракринных сообществах;

- оценивать диагностическое значение тестов при разных видах патологии не в рамках отдельных заболеваний, а с позиций биологических функций и реакций;

- рассматривать сахарный диабет, в первую очередь, как патологию метаболизма ЖК и во вторую – как патологию метаболизма ГЛЮ;

- понять функциональное, клиническое и диагностическое значение двух филогенетически разных отделов артериального русла, роль АД как биологической реакции, которая вовлечена в реализацию многих биологически функций; осознать биологические основы столь частого повышения АД.

Патогенез каждой из распространенных в популяции человека нозологической формы заболевания имеет длительный филогенетический анамнез. Для понимания этого нет ничего более практичного, чем хорошая теория (Д.И. Менделеев), теория патологии, единый алгоритм становления патогенеза для разных по этиологии нозологических форм заболеваний. Со времени, когда У. Гарвей ввел в медицину термин сердечно-сосудистая система, прошло более 400 лет. Термин широко используют в клинической медицине, однако как только мы начинаем говорить о регуляции, надо помнить, что в филогенезе произошло формирование не сердечно-сосудистой, а сосудисто-сердечной системы. Согласно методологическому подходу биологической субординации при реализации биологической функции локомоции, основную регуляторную роль выполняет сердце, проксимальный отдел артериального русла и симпатическая вегетативная нервная система. Вне биологической функции локомоции главенствующую роль в регуляции гемодинамики исполняют филогенетически ранний дистальный отдел артериального русла и механизмы регуляции на уровне паракринных сообществ клеток, а также парасимпатическая вегетативная нервная система.

Для продолжения совершенствования медицинской науки в XXI веке желательно сформировать в среде клинических специалистов понимание того, что медицинская наука – это часть общей биологии, а человек *Homo sapiens* – один из видов млекопитающих. Он обладает исключительным интеллектом, но процессы метаболизма, по степени совершенства, уступают многим видам животных, в частности грызунам. Это определено тем, что в течение сотен миллионов лет становления биологической функции трофологии при жизни животных последовательно в разных мировых океанах (трех водных и одном воздушном) влияния подобных факторов не было и организм не имел возможности к ним адаптироваться. Все болезни, которые мы именуем метаболическими пандемиями, это не более чем последствия (издержки) продолжения эволюционного развития, приспособления организма к новым условиям воздействия неблагоприятных факторов. Основными из них явля-

ются те, которые нарушают биологическую функцию питания, функцию трофологии. Превышение сомнительных желаний *Homo sapiens* над его возможностями, является основой столь частого развития афизиологичных процессов (атеросклероз, синдром ИР, ожирение, метаболический синдром, эссенциальная АГ и неалкогольная жировая болезнь печени) которые мы именуем «метаболическими пандемиями». При этом влияние неблагоприятных условий внешней среды становятся этиологическими факторами заболеваний, причинами нарушения биологических функций и биологических реакций.

Прежде чем продолжить совершенствование медицинской науки в XXI веке, желательно сформировать в среде клинических специалистов понимание того, что медицинская наука – это часть общей биологии, а человек *Homo sapiens* – один из видов млекопитающих, который обладает исключительным интеллектом. В то же время, биологические, биохимические и физиологические процессы в организме человека сформировались на протяжении десятков, сотен миллионов лет жизни. Эти процессы являются во многом консервативными и очень не просто приспособляются к жизни в условиях современного пятого мирового океана. Это самый губительный для человека мировой океан – условия выраженного нарушения, в первую очередь, биологической функции трофологии (функции питания), биологической реакции экзотрофии – внешнего питания. Нарушения происходят при активном воздействии «химического оружия» пищедрома, когда питание сотен миллионов человек не соответствует тем условиям, в которых произошло становление биологически консервативных основ метаболизма, биологических функций и биологических реакций. Однако не бывает интеллекта без сомы, и о теле, соматическом здоровье, каждому индивидууму приходится думать самому.

*Homo sapiens* своими собственными усилиями сформировал условия для становления болезней цивилизации и своим же интеллектом призван во всем разобраться. Процесс эволюции продолжается; и высокий уровень летальности от болезней цивилизации является не более чем биологическим феноменом вымирания части популяции при адаптации к выраженным изменениям условий внешней среды. В конце концов *Homo sapiens* адаптируется и к условиям пятого мирового океана, но для этого потребуются какие-то 30–40 миллионов лет. Не лучше ли воспользоваться биологической функцией интеллекта и привести все свое

поведение в соответствие с биологическими возможностями и физиологическими потребностями вида *Homo sapiens*.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Наточин ЮВ. Нефрология и фундаментальная наука. *Нефрология* 2012; 16(1): 9 – 21
2. Grundy SM Arterioscler. Metabolic syndrome pandemic. *Thromb Vasc Biol* 2008; 28(4): 629 – 636
3. Quehenberger O, Dennis EA. The human plasma lipidome. *N Engl J Med* 2011; 365: 1812 – 1823
4. Уголев АМ. *Естественные технологии биологических систем*. Наука. Л. 1987
5. Смирнов АВ. Системный подход к анализу кардиальных взаимоотношений как первый шаг на пути к нефрологии формата П4. *Нефрология* 2011; 15(2): 11 – 19
6. Вельков ВВ. Новые представления о молекулярных механизмах эволюции: стресс повышает генетическое разнообразие. *Мол биология* 2002; 36(2): 1 – 9
7. Сточик АМ, Пальцев МА, Затравкин СН, Сточик АА. Опровержение традиционных представлений о болезни и возникновение естественно-научных основ патологии (XVII–XIX века). *Вестн Росс АМН* 2011; 2: 40 – 52
8. Аничков НМ, Перов И. Вирхов: 150 лет изучению клеточной патологии. *Арх пат* 2009; 71(1): 3 – 8
9. Повзун СА, Мальков ПГ, Франк ГА. Целлюлярная патология и революция научной медицины (к 190-летию со дня рождения Рудольфа Вирхова). *Арх пат* 2010; 1: 6 – 11
10. Парфенова ЕВ, Ткачук ВА. Влияние гипергликемии на ангиогенные свойства эндотелиальных и прогениторных клеток сосудов. *Вестн РАМН* 2012; 1: 38 – 44
11. Крутько ВН, Подколзин АА, Донцов ВИ. Старение: системный подход. 1998. Вып. 1. С. 23
12. Тимофеев-Ресовский НВ, Воронцов НН, Яблоков АВ. *Краткий очерк теории эволюции*. М.: Наука, 1977. 300
13. Цветков ВД. *Сердце, золотое сечение и симметрия*. Пушкино: ПНЦ РАН, 1997. 170
14. Kitano H. Systems biology: a brief overview. *Science* 2002; 295(5560): 1662 – 1664
15. Климов СВ. Пути адаптации растений к низким температурам. *Успехи совр биол* 2001; 121(1): 3 – 22
16. Вирхов Р. Целлюлярная патология как учение, основанное на физиологической и патологической гистологии. СПб., 1871
17. Казначеев ВП, Кисельников АА, Мингазов ИФ. Ноосферная экология и экономика человека. Проблемы «Сфинкса XXI века». Новосибирск, 2005; 448
18. Волков ЕИ, Полежаев АА. Плазматическая мембрана как мишень действия гипертермии. *Успехи совр биол* 1983; 96(3): 353 – 365
19. Moley KH, Mueckler MM. Glucose transport and apoptosis. *Apoptosis* 2000; 5(2): 99 – 105
20. Балахонов АВ, Пескова ТН. Нормальная гибель клеток в эмбриогенезе позвоночных животных. *Успехи совр биол* 1982; 94(3): 433 – 445
21. Zak DE, Aderem A. Systems biology of innate immunity. *Immunol Rev* 2009; 227(1): 264 – 282
22. Gupta V, Sachgeva S, Khan AS, Hague SF. Endothelial dysfunction and inflammation in different stages of essential hypertension. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2011; 22(1): 97 – 103
23. Muller-Marschhausen K, Waschke J, Drenckhahn D. Physiological hydrostatic pressure protects endothelial monolayer integrity. *Am J Physiol Cell Physiol* 2008; 34: 324 – 332
24. Розенберг ГС. О путях построения теоретической экологии. *Успехи совр биол* 2005; 125(1): 14 – 27
25. Рокитанский К. Руководство к общей патологической анатомии. Медгиз, М., 1949
26. Robins HJ, Longo W. Whole body hyperthermia: simple complexities. *Intensive Care Med* 1999; 25: 898 – 900
27. Титов ВН. Интима – биологический сорбционный фильтр. Специфичность патогенов и биологическая классификация воспалительного поражения интимы. *Вестн РАМН* 2003; 8: 40 – 43
28. Fessler MB, Rudel LL, Brown M. Toll-like receptor signaling links dietary fatty acids to the metabolic syndrome. *Curr Opin Lipidol* 2009; 29(5): 379 – 385
29. Dmitriev LF, Titov VN. Lipid peroxidation in relation to ageing and role of endogenous aldehydes in diabetes and other age related diseases. *Ageing Res Rev* 2010; 9(2): 200 – 210
30. Кашкин КП, Дмитриева ЛН. Белки системы комплемента; свойства и биологическая активность. *Клин лаб диагностика* 2000; 7: 25 – 32
31. Зенков НК, Ланкин ВЗ, Меньщикова ЕБ. Окислительный стресс. МАИК «Наука/Интерпериодика», М., 2001. 343
32. Finlay D, Cantrell DA. Metabolism, migration and memory in cytotoxic T cells. *Nature Rev Immunol* 2011; 11: 109 – 117
33. Чазов ЕИ. История изучения атеросклероза: истины, гипотезы, спекуляции. *Тер архив* 1998; 9: 9 – 16
34. Бокарев ИН, Шубина ОИ. Дизметаболическая симптоматическая артериальная гипертензия и дизметаболическая болезнь. *Клин мед* 2009; 8: 67 – 71
35. Marks AR. Physiological systems under pressure. *J Clin Invest* 2008; 118(2): 411 – 413
36. Hartl FU, Bracher A, Hayer-Hartl M. Molecular chaperones in protein folding and proteostasis. *Nature* 2011; 475(7356): 324 – 332
37. Мясников А.Л. и Ланг Г.Ф. Исторические заметки (по воспоминаниям А.Л. Мясникова). *Кардиол вестн* 2006; 2: 62–64
38. Титов ВН. Атеросклероз – проблема общей биологии: нарушение биологических функций питания и эндозекологии. *Успехи совр биол* 2009; 129(2): 124 – 143
39. Ramsey SA, Gold EA. systems biology approach to understanding atherosclerosis. *EMBO Mol Med* 2010; 2(3): 79 – 89
40. Жданов ВС. Роль гиперплазии интимы артерий в атерогенезе у человека. *Архив патологии* 1998; 6: 3 – 8
41. Титов ВН Теория «периферического сердца» и становления в филогенезе сердечно-сосудистой (сосудисто-сердечной) системы. *Вестн Санкт-Петербургского университета* 2010; 11(2): 5 – 22
42. Porta A, Eletto A, Torok Z. et al. Changes in membrane fluid state and heat shock response cause attenuation of virulence. *J Bacteriol* 2010; 192(7): 1999 – 2005
43. Яновский МВ. О функциональной способности артериального периферического сердца. *Научная медицина* 1923; 1: 126 – 133
44. Чернух АМ, Александров ПН, Алексеев ОВ. Микроциркуляция. Медицина, 1975, 456 с
45. Титов ВН. Филогенетические, структурные и патогенетические основы классификации форм артериальной гипертензии. *Артериальная гипертензия* 2009; 15(3): 389 – 400
46. Khayutin VM, Nikolsky VP, Rogoza AN, Lukoshkova EV. Endothelium determines stabilization of the pressure drop in arteries. *Acta Physiol Scand* 1993; 148(3): 295 – 304
47. Мелькумянц АМ, Балашов СА. Механочувствительность артериального эндотелия. Триада, Тверь, 2005. 29
48. Малая ЛТ, Корж АН, Балковая ЛБ. Эндотелиальная дисфункция при патологии сердечно-сосудистой системы. Харьков, 2000. 432
49. Титов ВН. Анатомические и функциональные основы эндотелий-зависимой вазодилатации, оксид азота и эндотелин. Артериолы мышечного типа как перисталь-тические насосы. *Успехи совр биол* 2010; 130(3): 237 – 257
50. Dickinson J. The resistance of small cerebral arteries in patients with essential hypertension. *J Hypertens* 2009; 27: 1923 – 1925
51. Yuan X, Zhang J, Wang Y. Probability theory-based SNP association study method for identifying susceptibility loci and genetic disease models in human case-control data. *Trans Nanobiosci* 2010; 9(4): 232 – 241
52. Shibasaki S, Eguchi K, Matsui Y. et al. Adrenergic blockade improved insulin resistance in patients with morning hyperten-

- sion: the Japan Morning Surge-1 Study. *J Hypertens* 2009; 27(6): 1252 – 1257
53. Schiffrin EL. Small artery remodeling in hypertension: can it be corrected? *Am J Med Sci* 2001; 322(1): 7 – 11
54. Kovaite M, Petruionene Z, Ryliskyte L. et al. Systemic assessment of arterial wall structure and function in metabolic syndrome. *Proc West Pharmacol Soc* 2007; 50: 123 – 130
55. Page IH. The mosaic theory 32 years later. *Hypertension* 1982; 4(2): 177 – 186
56. Титов ВН. Становление в филогенезе биологической функции локомоции системы инсулина. Биологические основы действия гормона. *Успехи совр биол* 2012; 132(1): 52 – 69
57. Анисимов ВН. Роль системы гормон роста – инсулиноподобный фактор роста-1 – инсулин в старении и долголети: эволюционный аспект. *Рос физиол журнал* 2008; 94(9): 1092 – 1109
58. Sowers JR. Antihypertensive therapy and the risk of type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2000; 342(13): 969 – 970
59. Liu X, Miyazaki M, Flowers MT. et al. Loss of Stearoyl-CoA desaturase-1 attenuates adipocyte inflammation: effects of adipocyte-derived oleate. *Arterioscler Thromb Vasc Boil* 2010; 39(1): 31 – 38
60. Лисицын ДМ, Разумовский СД, Тишинин МА, Титов ВН. Кинетические параметры окисления озоном индивидуальных жирных кислот. *Бюлл. экпер биол* 2004; 134(11): 117 – 119
61. Реутов ВП, Шехтер АН. Как в XX веке физики, химии и биологи отвечали на вопрос: что есть жизнь? *Успехи физiol наук* 2010; 80(4): 394 – 414
62. Stubbs PJ, Laycock J, Alaghband-Zadeh J. et al. Circulating stress hormone and insulin concentrations in acute coronary syndromes: identification of insulin resistance on admission. *Clin Sci* 1999; 96(6): 589 – 597
63. Jenkins DL, Griffin OW. DL-aminocarnitine and acetyl-DL-aminocarnitine. Potent inhibitors of carnitine acyltransferases and hepatic triglyceride catabolism *J Biol Chem* 1985; 260: 14748 – 14755
64. Hue L, Taegtmeyer H. The Randle cycle revisited: a new head for an old hat. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2009; 297: 578 – 591
65. Циммерман ЯС. Размышления о здравоохранении, медицине и врачевании (несвоевременные мысли старого врача). *Клин мед* 2011; 3: 4 – 9
66. Кендыш ИН. Регуляция углеводного обмена. Медицина, М., 1985. 272
67. Jean-Louis G, Zizi F, Clark LT. et al. Obstructive sleep apnea and cardiovascular disease: role of the metabolic syndrome and its components. *J Clin Sleep Med* 2008; 4(3): 261 – 272

Поступила в редакцию 12.09.2012 г.

Принята в печать 11.10.2012 г.