

## БИОХИМИЯ

© В. Н. ТИТОВ, 2012

УДК 616-092:612.015.3

В. Н. Титов

**ФИЛОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ТЕОРИЯ СТАНОВЛЕНИЯ БОЛЕЗНИ, ТЕОРИЯ ПАТОЛОГИИ, ПАТОГЕНЕЗ «МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ПАНДЕМИЙ» И РОЛЬ КЛИНИЧЕСКОЙ БИОХИМИИ**

ФГБУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс Минздравсоцразвития РФ, Москва

*В клеточной патологии Р. Вирхова есть косвенные указания, что между клеткой и органом in vivo имеются структурные и функциональные единицы и 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 реакций; 2. Становление в филогенезе регуляции метаболизма на трех уровнях: уровне клеток (аутокринном); в паракринных сообществах клеток – структурных и функциональных единицах каждого из органов (паракринном уровне) и на уровне организма. Биологическими функциями являются: функция трофологии, гомеостаза, функция эндоэкологии («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: преемственность становления биологических функций и реакций и 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 уровнях организма и составляет основу и единение патогенеза всех метаболических пандемий, включая эссенциальную артериальную гипертензию и синдром резистентности к инсулину.*

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

V.N. Titov

THE PHYLOGENIC THEORY OF DISEASE FORMATION, THEORY OF PATHOLOGY, PATHOGENESIS OF "METABOLIC PANDEMICS" AND THE ROLE OF CLINICAL BIOCHEMISTRY

*The R. Virchow concept of cellular pathology contains indirect evidences that in vivo there are structural and functional units between cell and organ and the mechanisms of formation health and disease conditions are common. The phylogenetic theory is proposed to understand the unity of pathogenesis of atherosclerosis, diabetes mellitus, metabolic syndrome and obesity. This theory includes three positions. 1. The consideration of physiology and pathology processes in vivo from a position of biologic functions and biologic reaction. 2. in phylogenesis, the formation of metabolism regulation on three levels: cell (autocrine level), paracrine cells cenosis i.e. structural and functional units of every organ (paracrine level) and whole organism (organism level). The biologic functions are: the trophology function, homeostasis, endoecology function (intercellular medium "purity"), adaptation, locomotion function (motion), species continuation function and cognitive function. 3. The consideration of formation in phylogenesis the biologic functions and pathology process reactions on three stages sequentially. The methodic modes in phylogenesis are: the continuity of formation of biologic functions and reactions and biologic subordination. In the last case, the humoral mediators formed in phylogenesis later cannot reverse the action of phylogenetically earlier mediators. The discordance of humoral regulation on phylogenesis different degrees, on autocrine, paracrine and organism levels is the foundation and unity of pathogenesis of all metabolic pandemics, the essential arterial hypertension and insulin resistance syndrome included.*

Key words: R. Virchow, pathogenesis, phylogenesis, biologic function, biologic reaction

Особенностью второй половины XX и начала XXI века в медицине является то, что достижения биолого-медицинских, диагностических дисциплин в значительной мере опережают успехи, которые достигнуты в клинике при лечении наиболее распространенных в популяции заболеваний. Это атеросклероз, сахарный диабет, эссенциальная артериальная гипертензия и ожирение; образно эти заболевания мы именуем «метаболическими пандемиями» [28]. Частота этих заболеваний в по-

пуляциях экономически развитых странах продолжает возрастать, и все усилия клиницистов и фармацевтических фирм не приносят желаемого результата. При этом этиологические факторы начинают быть более понятными, чего, однако, не скажешь в отношении патогенеза [26]. Если большие ожидания относительно использования в клинике достижений генетики и геномики, полиморфизма генов себя не оправдали, то возможности метабомики (липидомики) [46] 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, одновременно определяющие концентрацию десятков протеинов, субстратов и метаболитов. Мы не можем использовать результаты современных методов диагностики; у нас нет пока теоретической базы, у нас нет современной

Для корреспонденции:

Титов Владимир Николаевич, д-р мед. наук, проф., рук. лаб. клин. биохимии липидов.

Адрес: 122551, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а

Телефон: (495)414-63-10

E-mail: vn\_titov@mail.ru

теории патологии [12]. Сформировалась большая дистанция (отставание) между возможностями использования современных методов исследований и их реальным применением в диагностике метаболических пандемий. Мы еще не готовы признать, что все метаболические пандемии по сути своей являются патологией, в первую очередь жирных кислот (ЖК). Необходима новая теория патологии, единый алгоритм патогенеза при разных по этиологии заболеваниях.

1. *Филогенетическая теория патологии.* Совершенствование диагностики, включая методы секвенирования и экспрессии генов, протеомики, метаболомики (липидомики) является результатом развития физической химии, биохимии и аналитического приборостроения за последние десятилетия. Теория же становления болезней, теория патологии, которую мы имеем, сформирована в 1849 г., 150 лет назад работами К. Рокитанского и Р. Вирхова. Это выдающиеся морфологи, однако 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 той информации, которую позволяют получать современные диагностические методы. 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 [13]; б) достижения патологии в XX веке [4]; в) положения физической химии и г) новые методологические подходы общей биологии [20]. Важным является системное воззрение на медицину как на биологическую, “историческую” науку и анализ развития в филогенезе вида *Homo sapiens*. Новая теория патологии должна четко сформировать положения фундаментальной медицины и на ее основе, используя систематический подход, продолжить дальнейшее развитие медицинской науки. Мы предлагаем разобраться в общности и различии этиологии и патогенеза столь распространенных в популяциях XX и XXI веков заболеваний, которые мы именуем “метаболическими пандемиями”. Естественно, что в теориях XIX века о “метаболических пандемиях” ничего не сказано. 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» [18]. Становление патофизиологии, патологии, формирование патогенеза «метаболических пандемий» происходило на ступенях филогенеза одновременно (параллельно) с физиологичным развитием каждой из биологических функций и биологических реакций. Формирование их происходило в филогенезе далеко не одновременно; между становлением в филогенезе ранних липопротеинов 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. Однако мы этого не замечаем. Если онтогенез это анамнез особи, то филогенез это единый анамнез последовательного становления на разных ступенях филогенеза физиологии, биохимии и патологии вида *Homo sapiens* [7].

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* [40]. Мы предлагаем дополнить количество методологических приемов еще двумя: преемственностью становления в филогенезе биологических функций и реакций и методологическим приемом биологической субординации. Становление биологических функций и биологических реакций в филогенезе происходило главным образом не путем формирования чего-то принципиально нового, что характерно для мутации, а путем длительного, последовательного совершенствования того, что сформировано на более ранних ступенях. Согласно же приему биологической «субординации», новый уровень регуляции *in vivo* органично надстраивается над ранее существующими, функционально с ними взаимодействует, но изменить регуляторное действие филогенетически более ранних гуморальных медиаторов он не может. Мы полагаем, если частота заболевания в популяции человека превышает 5–7%, то основу патогенеза такого заболевания составляет нарушение биологических функций и биологических реакций и для каждого из них патогенез рационально выстраивать в филогенетическом аспекте.

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

- теорию и биологических функций, и биологических реакций *in vivo*;
- регуляцию биологических функций и реакций, процессов метаболизма на трех филогенетически разных уровнях: аутокринном, на уровне клетки; паракринном – на уровне клеточного сообщества и в целостном организме;
- представления о параллельном, одновременном формировании физиологичных и афизиологичных процессов (заболеваний «цивилизации») на разных ступенях филогенеза [9]. 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 каждого из 30 000 нозологических форм, включенных в номенклатуру заболеваний ВОЗ.

2. *Теория биологических функций и биологических реакций.* В течение сотен миллионов лет на разных ступенях филогенеза, не одновременно сформировались: 1) биологическая функция трофологии, функция питания; 2) биологическая функция гомеостаза; 3) биологическая функция эндэкологии (чистоты межклеточной среды); 4) биологическая функция адаптации; 5) биологическая функция продолжения вида; б) биологическая функция локомоции (движения) и 7) биологическая функция интеллекта. Становление биологических функций в филогенезе происходило не одновременно; между отдельными функциями, порой, в филогенезе проходили миллионы лет. Это надо принять во внимание при рассмотрении патогенеза «болезней цивилизации». Все болезни, по классификации ВОЗ, мы вправе рассматривать как нарушения биологических функций и биологических реакций. Это позволяет 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 [41].

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 Кеннона, функция гомеостаза, мы полагаем, призвана не допустить 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 аналитов (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 различия можно выявить при реализации биологической реакции экзотрофии при приеме пищи и метаболических превращениях в клетках эндогенных субстратов во время биологической реакции экзотрофии в отсутствие приема пищи и метаболизме централизованно запасенных *in vivo* ЖК и локально депонированной в цитозоле клетках глюкозы. Нарушение биологической реакции экзотрофии вносит большой вклад в установление метаболических пандемий, в формирование резистентности к инсулину (ИНС).

2.2. *Биологическая функция эндозекологии.* Она, мы полагаем, призвана в физиологических условиях не допускать превышения верхнего предела нормального (физиологического) интервала ни одним из аналитов и физико-химических параметров. Функция эндозекологии рассматривает такое превышение как нарушение «чистоты» межклеточной среды, «замусоривание» ее. Любой из аналитов, содержание которого превышает верхний порог физиологического интервала, *in vivo* расцениваются как биологический «мусор». И если биологическую функцию гомеостаза реализуют десятки специфических реакций, то функцию эндозекологии реализуют всего две неспецифические реакции: биологическая реакция экскреции и биологическая реакция воспаления и на последних стадиях – гипертермия [48]. Если молекулярная масса биологического «мусора» в межклеточной среде не выше 70 кД (молекулярная масса альбумина – АЛБ), удаление его происходит при реализации биологической реакции экскреции в нефроне путем выведения с мочой. Если же молекулярная масса эндогенных флогенов (инициаторов воспаления) или экзогенных, инфекционных патогенов превышает эту величину и вывести их из организма при реализации реакции экскреции невозможно, утилизация биологического «мусора» происходит *in situ* при реализации биологической реакции воспаления. Единственным условием активации *in vivo* биологической функции эндозекологии, биологической реакции воспаления является накопление в межклеточной среде разнообразного по этиологии биологического «мусора» (эндогенных протеинов и иммунных комплексов, экзогенных бактерий, вирусов и ксенобиотиков), молекулярная масса которых превышает 70 кД. Эта пороговая величина определена размером отверстий в гломерулярной мембране между подоцитами, клеточная мембрана которых имеет отрицательный заряд [19].

Со времени И. И. Мечникова неспецифичный фагоцитоз и утилизацию чего-либо функциональными фагоцитами (оседлыми макрофагами, циркулирующими нейтрофилами и моноцитами) мы расцениваем как биологическую реакцию воспаления. Нежелательными в межклеточной среде является избыток воды, электролитов, глюкозы (ГЛЮ), гормонов, цитозольных фермен-

тов, иммунных комплексов, фрагментов плазматических мембран, бактерий и вирусов, да и самих клеток при гибели их по типу как 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 макрофагов инициируют биологическую реакцию воспаления. Ее в клетках интерстициальной, рыхлой соединительной ткани (РСТ) осуществляют оседлые (резидентные) макрофаги и те, которые образуются из мигрировавших из кровотока моноцитов. Тест микроальбуминурия отражает «замусоривание» межклеточной среды малым биологическим «мусором», а повышение содержания в плазме крови членов семейства интерлейкинов, активация окисления белков активными формами  $O_2$  и повышение концентрации С-реактивного белка отражают «замусоривание» межклеточной среды большим биологическим «мусором».

Биологическим реакциям, которые также задействованы в реализации *in vivo* биологической функции эндозекологии, являются: а) биологическая реакция гидродинамического (гидравлического) артериального давления (АД); б) биологическая реакция физиологической денатурации эндогенных протеинов активными формами  $O_2$ ; в) реакция транцитоза; г) биологическая реакция гипертермии; д) реакция апоптоза [43], ж) реакция врожденного и з) приобретенного иммунитета [52]. Для активации биологической реакции экскреции, удаления из межклеточной среды малого биологического «мусора» в нефроне необходимо увеличить гидравлическое давление над базальной мембраной гломерул. В силу этого накопление в межклеточной среде малого биологического «мусора» всегда инициирует повышение АД [35]. Когда не сформировавшиеся апоВ-100 лиганды ЛПНП становятся в крови большим «мусором», они подлежат утилизации оседлыми макрофагами в локальном пуле интерстициальной ткани. Эта ткань для замкнутого внутрисосудистого пула межклеточной среды располагается в интима артерий эластического типа. Однако, чтобы Толл-рецепторы на мембране макрофагов признали безлигандные ЛПНП «не своими», их надо вначале физиологично денатурировать. Это функцию *in vivo* исполняют циркулирующие нейтрофилы в физико-химической реакции «респираторного взрыва» [33]: они образуют и секретируют в межклеточную среду активные формы  $O_2$ , которые на поверхности цитозольных белков и ЛПНП в крови формируют афизиологичные антигенные эпитопы и инициируют функцию системы комплемента [8]. Это фрагмент биологической реакции воспаления, синдрома системного воспалительного ответа. Активация функции нейтрофилов и секреция активных форм  $O_2$  всегда вторична и зависит от количества «мусора» (субстрата) в межклеточной среде, который надо физиологично денатурировать.

В интиму артерий из кровотока безлигандные ЛПНП переносят клетки монослоя эндотелия при реализации биологической реакции транцитоза [44]. Она стала функционировать на поздних ступенях филогенеза, после формирования замкнутой системы кровообращения, путем объединения более ранних аутокринных реакций эндо- и экзотоза. Активация биологической реакции транцитоза происходит пропорционально количеству в межклеточной среде эндогенных флогенов или экзогенных патогенов [34]. Активирует филогенетически позднюю реакцию транцитоза столь же поздняя биологическая реакция АД. Чем больше биологического «мусора» надо вывести из сосудистого русла в интиму, в пул РСТ, тем больше повышается АД в пределах физиологичных зна-

чений и выше. Ранее не было упоминаний о такой биологической функции как эндозеология [15], однако можно полагать, что сходное понятие положено К. Рокитанским [17] в основу гуморальной теории патологии. Согласно этому, причиной большого числа болезней являются нарушения состава крови – дискразии; патоморфологические изменения же являются результатом сосредоточения 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 сосредоточивается краза – есть гиперемия и застой...» [16]. 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 интимах артерий эластического типа. Вероятно, с времен К. Рокитанского и его дискразий в клинике стал популярен термин «дизрегуляция» [1, 29].

**2.3. Биологическая функция адаптации и патогенез атеросклероза.** Реализуют ее: а) биологическая реакция стресса; б) биологическая реакция компенсации и в) биологическая реакция врожденного иммунитета. Заметим, что биологическая реакция стресса филогенетически ранняя, гуморально регулируемая, которая реализована и на аутокринном уровне. Биологические реакции компенсации *in vivo* многообразны и реализованы на уровне как клеток, так и организма. Биологическую реакцию краткосрочной адаптации клетки реализуют путем синтеза спирта холестерина; они конденсируют его в плазматической мембране 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, изменяя этим физико-химические параметры плазматической мембраны [31]. В реализации биологической функции адаптации задействован и синдром компенсаторной противовоспалительной защиты [42], который *in vivo* контролирует соответствие биологической реакции воспаления степени действия инициирующих 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. После каждой реакции стресса, даже эмоционального, остается шлейф белков-шаперонов большой молекулярной массы, которые клетки РСТ утилизируют путем биологической реакции воспаления. И это не могло быть принято во внимание при формировании девяносто лет назад Г. Ф. Лангом [6] нейрогенной теории артериальной гипертонии.

Биологическая реакция врожденного иммунитета задействована в реализации как биологической функции эндозеологии, так и адаптации. Связывание липополисахаридов – токсинов грамотрицательных бактерий с липополисахаридсвязующим белком есть реакция врожденного иммунитета, но далее удаление из межклеточной среды образуемого биологического «мусора» осуществляет биологическая функция эндозеологии. Биологическая реакция патологической компенсации составляет, мы полагаем, основу патогенеза атеросклероза [22]. При алиментарном дефиците эссенциальных полиеновых ЖК или блокаде биодоступности их для

РСТ клетки начинают компенсаторный синтез *in vivo* эйкозаноидов не из физиологичных эйкозопентаеновой и арахидоновой эссенциальных полиеновых ЖК, а из эндогенной ненасыщенной дигомо- $\gamma$ -линоленовой ЖК [47]. Такие простаглицлины, тромбоксаны и лейкотриены типа 1 являются афизиологичными; это биологическая реакция патологической компенсации нарушает регуляцию каждой из клеток *in vivo*; это и есть атеросклероз с его многообразными клиническими проявлениями. Основным симптомом атеросклероза является формирование атероматоза интимы артерий эластического типа [5].

**2.4. Биологическая функция локомоции и филогенез артериального русла.** Сформировалась она 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. Биологическая роль ИНС – обеспечение энергией биологической функции локомоции. ИНС, действуя только на уровне организма, органично надстроился над аутокринной и паракринной регуляцией, тесно с ними взаимодействует, но повлиять на процессы регуляции, которые сформировались на более ранних ступенях филогенеза, ИНС не может. Результатом становления *in vivo* системы ИНС явилось: формирование  $\beta$ -клеток в островках Лангерганса, которые синтезируют и запасают ИНС; образование апоЕ/В-100 ЛПОНП, которые стали переносить направленно к скелетным миоцитам ЖК как субстраты для окисления в митохондриях и наработки АТФ; формирование пула инсулинзависимых клеток, которыми являются скелетные миоциты, кардиомиоциты, адипоциты и перипортальные гепатоциты.

ИНС начал: а) активировать синтез и запасать субстраты для наработки клетками энергии (синтеза АТФ); б) усиливать пассивное поглощение клетками неэтерифицированных ЖК в форме НЭЖК из ассоциатов АЛБ + НЭЖК в межклеточной среде [49]; в) активировать синтез гликогена; г) усиливать ферментные реакции липогенеза – синтез из ГЛЮ пальмитиновой насыщенной ЖК (Пальм н-ЖК), мы полагаем, «гидрофобной формы» ГЛЮ; д) активировать синтез *in vivo* из Пальм н-ЖК ненасыщенной олеиновой моноеновой ЖК (моно-ЖК) и ж) этерифицировать ЖК в физиологичные олеиновые ТГ. Одновременно ИНС блокирует липолиз, гидролиза триглицеридов (ТГ) с освобождением НЭЖК и  $\beta$ -окисление ЖК в митохондриях. Несмотря на многостороннее действие, ИНС реализует одну биологическую функцию – обеспечение энергией биологической функции локомоции. При этом эссенциальная артериальная гипертония, ожирение, сахарный диабет, метаболический синдром и неалкогольная жировая болезнь печени – это, по большому счету, нарушения одной биологической функции – функции локомоции.

**3. Паракринные сообщества клеток и регуляция метаболизма.** На ранних ступенях развития многоклеточных организмов при начале функциональной специализации *in vivo* стали формироваться ассоциаты клеток – паракринные, локальные, гуморально регулируемые сообщества. Как только одна из клеток оказалась изолированной от внешней среды и сформировался пул межклеточной жидкости, встали вопросы: как этой клетке реализовать биологическую функцию трофологии, биологическую реакцию экзотрофии; как поддерживать «чистоту» межклеточной среды (биологическая функ-

ция эндоэкологии); кто будет поддерживать в межклеточной среде оптимальную концентрацию субстратов, биологическую функцию гомеостаза; как организовать циркуляцию межклеточной среды – локальную гидродинамику [23]. Со времени Р. Вирхова все мы придерживаемся клеточной 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 [45]. Каковы же были те ранние формы функционального взаимодействия, которые позже стали структурными и функциональными единицами будущих органов. В клеточной теории Р. Вирхова о паракринных 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 бесчисленных элементарных организмов» [3]. Этими-то элементами, структурными и функциональными единицами и являются филогенетически ранние паракринные сообщества клеток.

Паракринное сообщество в нашем представлении – это функциональные ассоциаты трех видов клеток: специализированных клеток, которые определяют функцию сообщества; клеток локального перистальтического насоса (эндотелий + гладкомышечные клетки), которые осуществляют локальную гидро-, лимфо- и гемодинамику в сообществе и клеток РСТ, которые реализуют биологическую функцию эндоэкологии 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 С 20:5 эйкозапентаеновой эссенциальной полиеновой ЖК – простагландин, тромбоксаны и лейкотриены типа 3; они же регулируют и функцию локальных перистальтических насосов, инициируя синтез оксида азота (NO) как вазодилатора и пептид 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 [2]. *In vivo* нет ни одного гуморального медиатора, ни одного гормона, кроме, естественно, ИНС, действие которых не было бы отработано на уровне паракринных сообществ. Так, после аутокринной регуляции *in vivo* произошло формирование второго уровня регуляции метаболизма – на уровне паракринных сообществ и позже органов.

Паракринным сообществом является нефрон; это функциональное единение трех видов клеток: функционально дифференцированного эпителия капилляра нефрона; афферентной и эфферентной артериолы – локального перистальтического насоса и паратубулярной интерстициальной ткани. 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 гемодинамики во всех сообществах *in vivo* (система ренин–ангиотензин II) являются одинаковыми. Миллионы лет паракринные сообщества функционировали в условиях незамкнутого кровообращения в едином пуле межклеточной среды; перфузию и реализацию функций обеспечивали локальные перисталь-

тические насосы – артериолы мышечного типа. Они не имели интимы, и их функцию регулировали гуморально самими паракринными сообществами. Это продолжалось, пока не началось формирование биологической функции локомоции, функции движения. В биологической 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 [30]. Если быть внимательным, сердце – многокамерный, клапанный, циклический, конструктивно совершенный и саморегулирующийся насос. В принципе это до неузнаваемости измененная в филогенезе, но все-таки артериола мышечного типа. При этом 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 определение эндотелийзависимой (потокзависимой) вазодилатации. Пул интерстициальной РСТ для замкнутого внутрисосудистого пула межклеточной среды локализован в интима артерий эластического типа. В замкнутой системе большой «мусор» из сосудистого русла в интиму артерий эластического типа переносят клетки эндотелия путем биологической реакции транскрипции, фагоцитируют же и утилизируют его оседлые макрофаги интимы.

3. *Регуляция АД в паракринных сообществах и на уровне организма; патогенез эссенциальной артериальной гипертензии.* Вне биологической функции локомоции сердце в проксимальном отделе артериального русла, артериях эластического типа, призвано докачать кровь до дистального отдела, до артериол мышечного типа. Далее паракринные сообщества *in vivo*, локальные перистальтические насосы, сами осуществляют перераспределение кровотока (перфузии) между тканями и органами; сформируют объем артериального русла и величину периферического сопротивления кровотоку. Согласно описанному нами методологическому приему биологической «субординации», филогенетически более позднее сердце и сосудодвигательный центр не могут оказывать дифференцированное влияние на функцию локальных перистальтических насосов. В каждый момент состояние дистального отдела артериального русла является отражением функциональной активности органов и тканей, оптимальной величины перфузии, включая физиологическую, динамическую величину периферического сопротивления кровотоку. В дистальном отделе артериального русла, в паракринных сообществах, физиологичным для перистальтических насосов состоянием является сокращение. Вызвано оно секрецией клетками эндотелия пептида эндотелина при отсутствии секреции NO; между секрецией монослоем эндотелия медиаторов эндотелина и NO существуют реципрокные взаимоотношения. В силу этого полный объем дистального отдела артериального русла, примерно в 20 л, удается заполнить в 3–4 раза меньшим объемом крови. При этом объемные параметры проксимального отдела артериального русла являются постоянными [21].

При реализации биологической функции локомоции, функции интенсивного движения, доминирует функция проксимального отдела артериального русла и миокарда. В этих условиях синхронно с сокращениями миокарда функционируют синхронно с сокращениями миокарда. Когда пульсовая волна достигает дистального отдела, артериол мышечного типа, срабатывают механизмы паракринной регуляции кровообращения, механизмы потокзависимой вазодилатации [39]. Используя реакцию сдвига на эндотелии, инициированную пульсовой волной, клетки эндотелия формируют волну вазодилатации [11], которая опережает пульсовую волну и сопровождает ударный объем крови, доводя ее до малой 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. Именно они формируют такие параметры, как объем сосудистого русла и величина периферического сопротивления кровотоку.

При формировании локальных патологических процессов в паракринных сообществах клеток взаимоотношения процессов регуляции в дистальном и проксимальном отделах артериального русла становятся не столь безоблачными. При разных по этиологии нарушениях биологической функции трофологии, гомеостаза или эндоэкологии всего в нескольких паракринных сообществах последующее формирование локальной биологической реакции воспаления быстро меняет параметры дистального отдела артериального русла. Активация продукции активных форм  $O_2$  в очаге воспаления *in situ* блокирует доступность NO для гладкомышечных клеток и нарушает реакцию эндотелийзависимой вазодилатации. Как следствие этого 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, биологической функции адаптации. И если деструкция клеток, замусоривание межклеточной среды большими эндогенными флогогенами и биологическая реакция воспаления продолжают, компенсация центральным насосом функции периферических насосов, повышенного периферического сопротивления кровотоку становится постоянной. Стабильным при этом становится и повышенный уровень АД [24].

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 ГЛЮ. В этой ситуации можно полагать, что механизмы регуляции метаболизма на уровне организма, интероцептивная эфферентная сигнализация по волокнам вегетативной нервной системы достигает 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 отделе артериального русла. Увеличением перфузии, биологической функции адаптации, биологическая реакция компенсации устраняет нарушение биологических функций гомеостаза и эндоэкологии. Однако, если не локальная, а системная компенсация на-

рушенной перфузии в паракринных сообществах, увеличение АД, продолжается длительное время, это приводит к нарушению локальной гидродинамики в паракринных сообществах почек, в нефроне; в сообществах клеток головного мозга и в функциональных сообществах клеток легких. Нарушение функции происходит в тех органах, которые мы считаем органами-мишенями, поражение которых столь часто можно наблюдать в клинике у пациентов с артериальной гипертонией.

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 гемодинамики большого круга кровообращения. Повышение АД в проксимальном отделе артериального русла и далее в афферентной артериоле над базальной мембраной может увеличить фильтрацию в такой степени, что она может стать выше возможностей реабсорбции субстратов из локального 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 возможность пассивной реабсорбции. Реализует тубулогломерулярную обратную связь в нефроне конечный продукт каскада реакций протеолиза: ренин  $\rightarrow$  ангиотензиноген  $\rightarrow$  ангиотензинпревращающий фермент  $\rightarrow$  ангиотензин I  $\rightarrow$  ангиотензин II. Последний как вазоконстриктор, действуя на паракринном уровне, понижает гидродинамическое давление над базальной мембраной гломерул путем спазмирования локального перистальтического насоса нефрона, которым является афферентная артериола. 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 развитие интерстициального нефроза [35].

Подобное же несоответствие механизмов регуляции АД на уровне организма и в филогенетически ранних паракринных сообществах происходит и в ткани легких. Повышение АД в проксимальном отделе артериального русла увеличивает скорость кровотока в артериолах и обменных капиллярах паракринных сообществ легких, в стенке альвеол. Однако параллельно увеличению 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 активируют механизмы обратной связи, спазмируют легочные артериолы мышечного 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 артериаль-

ного русла. Повышение АД в артериолах мышечного типа – паракринных сообществах мозга – приведет к увеличению давления спинно-мозговой жидкости, чему сообщества клеток будут усиленно противостоять, спазмируя собственные 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 [32]; этот феномен известен с 1903 г. Р. Вирхов писал, что «в количественном и качественном отношении питание является результатом деятельности клеточки, 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» [3]. Этими словами, в плане активного и пассивного поглощения клетками разных субстратов, выражена реализация разных биологических функций: биологической функции трофологии, функции гомеостаза и эндозкологии. Согласно единой технологии становления в филогенезе функциональных систем, механизмы регуляции перфузии во всех паракринных сообществах *in vivo* одни и те же: это каскад реакций протеолиза ренин → ангиотензин II. К какому же разделу клинической медицины относится биологическая реакция гидродинамического АД? На основании того, что АД является одной из основных в реализации биологических функций гомеостаза, эндозкологии и адаптации, повышение АД в проксимальном отделе сосудистого русла относится ко всем без исключения разделам клинической медицины, но измеряют АД чаще кардиологи; поэтому повышение АД относят к кардиологии. АД является, в первую очередь, тестом нарушенного метаболизма той биологической реакцией, которая 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 артериальной гипертонии составляют нарушения биологических функций гомеостаза, экзотрофии, эндозкологии, адаптации и функции продолжения вида. Именно поэтому столь велика в популяции частота эссенциальной артериальной гипертонии 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 и сердце, которое вынуждено работать «на износ». Несоответствие регуляции метаболизма на уровне организма и в паракринных сообществах клеток является основой патогенеза такой «метаболической пандемии», как эссенциальная артериальная гипертония.

После формирования биологической реакции локомоции и когнитивной функции (интеллекта) оказалось, что возможностями 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) температура тела и гипертермия; в) электрическое проведение сигнала по нервным волокнам вегетативной нервной системы и г) активация транскрипции – взаимоотношения между локальными пулами межклеточной среды. Возможно, существуют еще и иные физические способы регуляции, о которых мы можем пока только догадываться. Эффективным способом регуляции нарушения биологических функций является АД; 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 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 недостаточности почек.

4. *Становление биологических функций на ступенях филогенеза; 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, такие 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 органов происходило на протяжении миллионов лет, и сколько было сформировано вариантов сказать трудно; информация о наиболее важных этапах становления структуры и функции заложена в геноме каждой из специализированных клеток [51]. Поэтому теория патологии обязательно включает филогенетическую составляющую.

Становление каждой биологической функции и биологической реакции происходило на протяжении миллионов лет при формировании многих вариантов, которые, согласно биологическому принципу преемственности в филогенезе, формируются в процессе совершенствования того, что сделано на более ранних ступенях филогенеза. Наиболее поздно в филогенезе начато становление биологической функции локомоции. Функция локомоции инициировала формирование: а) замкнутой системы кровообращения и сосудисто-сердечной системы; б) сердца как центрального насоса; в) поперечнополосатой скелетной мускулатуры; г) адипоцитов и специализированной, гуморально регулируемой жировой ткани – РСТ и д) системы ИНС. Биологическая роль ИНС, мы полагаем, состоит в обеспечении субстратами для выработки энергии биологической функции локомоции. Для целей, которые

*in vivo* призван реализовать ИНС, ГЛЮ является явно неподходящим субстратом: энергетическая ценность ее низкая; она гидрофильна, это не позволяет сформировать активное поглощение ее клетками; большие количества гликогена негде депонировать. Поэтому ИНС все внимание «уделил» ЖК: они гидрофобны, клетки способны активно их поглощать; энергетическая ценность ЖК высока; депонировать их *in vivo* можно в неограниченном количестве. Однако углеводы часто являются основным субстратом пищи. Если ГЛЮ трудно депонировать, надо окислять ее в митохондриях в первую очередь и оставшееся количество перевести в форму, в которой ГЛЮ можно запасать. 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 ступеней филогенеза расставим все субстраты окисления митохондриями в порядке убывания: константы скорости реакции, образования ацетил-КоА и синтеза АТФ в цикле Кребса [25] получатся следующая последовательность: 1) кетоновые тела – метаболиты самой короткой С4 масляной ЖК – бутирата ( $\beta$ -гидроксипутират и ацетоацетат); 2) короткоцепочечные С6–С10 н-ЖК; 3) среднецепочечные С12 и С14 н-ЖК; 4) длинноцепочечная С16:0 пальмитиновая (Пальм) н-ЖК, для которой во внутренней мембране митохондрии имеют специфичный транспортер карнитин-пальмитоилацилтрансферазу; 5)  $\omega$ -9-эндогенная и  $\omega$ -6-экзогенная С18:1 олеиновая моно-ЖК, которая при двойной связи ( $-C=C-$ ) в цепи имеет высокую константу скорости окисления [10] 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 [14], она изменена 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 (пассивное) 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 [50]. Митохондрии регулируются 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 филогенетически ранняя 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) активирует 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 активирует 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 [38].

Что же такое резистентность к ИНС, инсулинорези-

стентность (ИР)? Мы полагаем, это патофизиологическое состояние, при котором нет нарушений ни секреции, ни действия ИНС в клетках. Однако действию ИНС что-то мешает; если убрать это «что-то», действие гормона и окисление митохондриями ГЛЮ сразу будет возобновлено. Этим «что-то» является повышение в межклеточной среде содержания НЭЖК. Основной причиной «бездействия» ИНС *in vivo* является формирование физиологических процессов на уровне паракринных сообществ клеток, при которых филогенетически более ранние гормоны активируют липолиз в филогенетически ранних клетках интерстициальной ткани. Эти клетки не имеют рецепторов к ИНС, и филогенетически поздний ИНС оказать на них регуляторное влияние не может. Активация липолиза в паракринных сообществах клеток и повышение в межклеточной среде концентрации НЭЖК блокирует окисление ГЛЮ, и ИНС ничего сделать не может. Основными причинами 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 эндоекологии, «замусоривание» межклеточной среды большими эндогенными флогогенами и активация биологической реакции воспаления, усиление липолиза в интерстициальной ткани и повышение содержания НЭЖК в межклеточной среде паракринных сообществ [36]. Однако в условиях централизованного кровообращения межклеточная среда каждого паракринного сообщества стала частью единого пула среды, в котором и происходит повышение содержания НЭЖК.

При пассивном поглощении клетками НЭЖК и появлении их в цитозоле митохондрии сразу останавливают окисление ГЛЮ и начинают окислять НЭЖК [27]. 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: блокировать липолиз в клетках РСТ паракринных сообществ, в которых его локально активируют филогенетически ранние гуморальные медиаторы, гормоны; понизить содержание в межклеточной среде АЛБ + НЭЖК; остановить пассивное поглощение клетками НЭЖК и предотвратить остановку окисления митохондриями ГЛЮ. Даже выраженная гиперинсулинемия не может ингибировать активность гормонзависимой липазы в интерстициальной ткани паракринных сообществ. Филогенетически ранние клетки не чувствительны к действию филогенетически позднего ИНС; у них просто нет рецепторов.

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

- осознать, что основной 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 артериальной гипертензии и ИР как несоответствия 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: микроальбуминурия – превышение фильтрации в гломерулах над пассивной реабсорбцией в проксимальных канальцах; повышение уровня С-реактивного белка в крови – «замусоривание» межклеточной среды *in vivo* эндогенными флогенами (экзогенными патогенами) большой молекулярной массы и активация биологической реакции воспаления;

– 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 биологических функций; осознать биологические основы нормализации столь часто повышенного АД.

Важно принимать во внимание положение, что любое биологическое исследование оказывается оправданным только в том случае, если оно имеет эволюционный выход. 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 [37], 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 исполняет сердце, проксимальный отдел артериального русла и симпатическая вегетативная нервная система. Вне биологической функции локомоции главенствующую роль в регуляции гемодинамики исполняет филогенетически ранний дистальный отдел артериального русла и механизмы регуляции на уровне паракринных сообществ клеток, а также парасимпатическая вегетативная нервная система.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Бокарев И. Н., Шубина О. И. // *Клин. мед.* – 2009. – № 8. – С. 67–71.
2. Вельков В. В. // *Мол. биол.* – 2002. – Т. 36, № 2. – С. 1–9.
3. Вирхов Р. Целлюлярная патология как учение, основанное на физиологической и патологической гистологии. – СПб., 1871.
4. Давыдовский И. В. Вопросы локализации и органопатологии в свете учения Сеченова–Павлова–Введенского. – М.: Медгиз, 1954.
5. Жданов В. С. // *Арх. пат.* – 1998. – № 6. – С. 3–8.
6. Исторические заметки. А. Л. Мясников и Г. Ф. Ланг (по воспоминаниям А. Л. Мясникова) // *Кардиол. вестн.* – 2006. – № 2. – С. 62–64.
7. Карпин В. В. Основания теории патологии: философско-методологические аспекты: Автореф. дис. ... д-ра философ. наук. – Новосибирск, 2009.
8. Кашкин К. П., Дмитриева Л. Н. // *Клин. лаб. диагн.* – 2000. – № 7. – С. 25–32.
9. Климов С. В. // *Успехи соврем. биол.* – 2001. – Т. 121, № 1. – С. 3–22.
10. Лисицын Д. М., Разумовский С. Д., Тишинин М. А., Титов В. Н. // *Бiol. экспер. биол.* – 2004. – Т. 134, № 11. – С. 117–119.
11. Мелькумянц А. М., Балашов С. А. Механочувствительность артериального эндотелия. – Тверь: Триада, 2005.
12. Парахонский А. П. // *Успехи соврем. естествознания.* – 2006. – № 9. – С. 85–87.
13. Повзун С. А., Мальков П. Г., Франк Г. А. // *Арх. пат.* – 2010. – № 1. – С. 6–11.
14. Реутов В. П., Шехтер А. Н. // *Успехи физиол. наук.* – 2010. – Т. 180, № 4. – С. 394–414.
15. Розенберг Г. С. // *Успехи соврем. биол.* – 2005. – Т. 125, № 1. – С. 14–27.
16. Рокитанский К. Руководство к общей патологической анатомии. – М.: Медгиз, 1949.
17. Сточик А. М., Пальцев М. А., Затравкин С. Н., Сточик А. А. // *Вестн. РАМН.* – 2011. – № 2. – С. 40–52.
18. Тимофеев-Ресовский Н. В., Воронцов Н. Н., Яблоков А. В. Краткий очерк теории эволюции. – М.: Наука, 1977.
19. Титов В. Н. // *Вестн. РАМН.* – 2003. – № 8. – С. 40–43.
20. Титов В. Н. // *Успехи соврем. биол.* – 2008. – Т. 128, № 5. – С. 435–452.
21. Титов В. Н. // *Артериальная гипертензия.* – 2009. – Т. 15, № 3. – С. 389–400.
22. Титов В. Н. // *Успехи соврем. биол.* – 2009. – Т. 129, № 2. – С. 124–143.
23. Титов В. Н. // *Вестн. Санкт-Петербургск. ун-та.* – 2010. – Т. 11, № 2. – С. 5–22.
24. Титов В. Н. // *Успехи соврем. биол.* – 2010. – Т. 130, № 3. – С. 237–257.
25. Титов В. Н. // *Успехи соврем. биол.* – 2012. – Т. 132, № 1. – С. 52–69.
26. Царегородский Г. И. // *Вестн. РАМН.* – 2003. – № 3. – С. 36–39.
27. Циммерман Я. С. // *Клин. мед.* – 2011. – № 3. – С. 4–9.
28. Чазов Е. И. // *Тер. арх.* – 1998. – № 9. – С. 9–16.
29. Чазов Е. И. // *Кардиол. вестн.* – 2006. – Т. 1, № 1. – С. 5–9.
30. Яновский М. В. // *Научная медицина.* – 1923. – № 1. – С. 126–133.
31. Avery S. V., Lloyd D., Hawood J. L. // *Biochem. J.* – 1995. – Vol. 312. – P. 811–816.
32. Dickinson J. // *J. Hypertens.* – 2009. – Vol. 27. – P. 1923–1925.
33. Dmitriev L. F., Titov V. N. // *Ageing Res. Rev.* – 2010. – Vol. 9, N 2. – P. 200–210.
34. Finlay D., Cantrell D. A. // *Nat. Rev. Immunol.* – 2011. – Vol. 11. – P. 109–117.
35. Gupta V., Sachgeva S., Khan A. S., Hague S. F. // *Saudi J. Kidney Dis. Transplant.* – 2011. – Vol. 22, N 1. – P. 97–103.
36. Hue L., Taegtmeier H. // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* – 2009. – Vol. 297. – P. 578–591.
37. Jean-Louis G., Zizi F., Clark L. T. et al. // *J. Clin. Sleep Med.* – 2008. – Vol. 4 (3). – P. 261–272.
38. Jenkins D. L., Griffin O. W. // *J. Biol. Chem.* – 1985. – Vol. 260. – P. 14748–14755.
39. Khayutin V. M., Nikolsky V. P., Rogoza A. N., Lukoshkova E. V. // *Acta Physiol. Scand.* – 1993. – Vol. 148, N 3. – P. 295–304.
40. Kitano H. // *Science.* – 2002. – Vol. 295. – P. 1662–1664.
41. Loscalzo J., Kohane I., Barabasi A. L. // *Mol. Syst. Biol.* – 2007. – Vol. 3. – P. 124–132.
42. Marks A. R. // *J. Clin. Invest.* – 2008. – Vol. 118, N 2. – P. 41–43.
43. Moley K. H., Mueckler M. M. // *Apoptosis.* – 2000. – Vol. 5, N 2. – P. 99–105.
44. Muller-Marschhausen K., Waschke J., Drenckhahn D. // *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* – 2008. – Vol. 34. – P. 324–332.
45. Porta A., Eletto A., Torok Z. et al. // *J. Bacteriol.* – 2010. – Vol. 192, N 7. – P. 1999–2005.
46. Quehenberger O., Dennis E. A. // *N. Engl. J. Med.* – 2011. – Vol. 365. – P. 1812–1823.
47. Ramsey S. A., Gold E., Aderem A. // *EMBO Mol. Med.* – 2010. – Vol. 2, N 3. – P. 79–89.
48. Robins H. J., Longo W. // *Care Med.* – 1999. – Vol. 25. – P. 898–900.
49. Steinberg H. O., Tarshoby M., Monestel R. et al. // *J. Clin. Invest.* – 1997. – Vol. 100. – P. 1230–1239.
50. Stubbs P. J., Laycock J., Alaghband-Zadeh J. et al. // *Clin. Sci.* – 1999. – Vol. 96, N 6. – P. 589–595.
51. Yuan X., Zhang J., Wang Y. // *Trans. Nanobiosci.* – 2010. – Vol. 9, N 4. – P. 232–241.
52. Zak D. E., Aderem A. // *Immunol. Rev.* – 2009. – Vol. 227, N 1. – P. 264–282.

Поступила 01.03.12