

## ТЕОРИЯ ГУМОРАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ К. РОКИТАНСКОГО, ЦЕЛЛЮЛЯРНАЯ ПАТОЛОГИЯ Р. ВИРХОВА И НОВАЯ ФИЛОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ТЕОРИЯ СТАНОВЛЕНИЯ БОЛЕЗНИ. ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ «МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ПАНДЕМИЙ»

*В. Н. Титов*

ФГБУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс Минздрава России, Москва

*В клеточной патологии Р. Вирхова есть косвенные указания на то, 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 рассмотрение физиологических и патологических процессов in vivo с позиций биологических функций и биологических реакций; становление в филогенезе регуляции метаболизма на трех уровнях: на уровне клеток (аутокринном); в паракринных сообществах клеток — структурных и функциональных единицах каждого из органов (паракринном) и на уровне организма. Биологическими функциями являются функции трофологии (питания), гомеостаза, функция эндоэкологии («чистота» межклеточной среды), адаптации, локомоции (движения), продолжения вида и когнитивная; 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 поздно, не могут отменить действие филогенетически более ранних медиаторов. Несоответствие гуморальной регуляции на разных ступенях филогенеза, на аутокринном, паракринном уровне и составляет основу и единение патогенеза всех «метаболических пандемий», включая эссенциальную артериальную гипертензию и синдром резистентности к инсулину.*

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

### ROKITANSKY'S THEORY OF HUMORAL PATHOLOGY, VIRCHOW'S THEORY OF CELLULAR PATHOLOGY, AND NEW PHYLOGENETIC THEORY OF DISEASES. ETIOLOGY AND PATHOGENESIS OF «METABOLIC PANDEMICS»

*V.N. Titov*

Russian Research and Production Cardiological Complex

*Virchow's theory of cellular pathology contains indirect indications that a) there are in vivo structural and functional units between the cell and the organ and b) common mechanisms operate in health and disease. It is proposed to use the phylogenetic theory to obtain an insight into the unified pathogenetic mechanism of atherosclerosis, diabetes mellitus, metabolic syndrome, and obesity. It includes 1) consideration of in vivo physiological and pathological processes in the context of biological functions and reactions, 2) phylogenesis of metabolic regulation at three levels: a) cellular (autocrine), b) paracrine cell communities (structural and functional units of each organ), c) organismic. Biological functions are trophologic, homeostatic, endoecological («cleanliness» of intercellular medium), adaptive, locomotor, reproductive and cognitive. 3) consideration of the successive three-step development of biological functions and reactions of pathological process in phylogenesis. Technical tools in phylogenesis include a) continuity of formation of biological functions and reactions, b) biological subordination (later formed humoral mediators can not reverse effect of the phylogenetically earlier ones). Inconsistency of humoral regulation at different phylogenetic levels (autocrine, paracrine, organismic) constitutes the basis for common pathogenesis of all metabolic pandemics including essential AH and insulin resistance.*

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

Характерной особенностью начала XXI века в медицине является то, что достижения биолого-медицинских, диагностических дисциплин в значительной мере опережают успехи, достигнутые в клинике при лечении наиболее распространенных в популяции заболеваний. Это атеросклероз, сахарный диабет, эссенциальная артериальная гипертензия и ожирение; образно эти заболевания именуют «метаболическими пандемиями» [1]. Частота этих заболеваний в 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, нельзя сказать о па-

тогенезе [2]. Если большие ожидания относительно использования в клинике достижений генетики и геномики, полиморфизма генов себя не оправдали, то возможности метабомики (липидомики) [3] и протеомики столь велики, что использование их в диагностике еще не начато. Мы не готовы дать диагностическую трактовку тех биохимических данных, которые предлагают нам современные методы физической химии, отражающих концентрацию одновременно десятков протеинов, субстратов и метаболитов. Мы не можем использовать результаты современных методов диагностики, у нас нет пока теоретической базы — современной теории патологии [4]. Сформировалась большая дистанция (отста-

вание) между возможностями использования современных методов исследований и их реальным применением в диагностике «метаболических пандемий».

### Филогенетическая теория патологии

Совершенствование диагностики, включая методы секвенирования и экспрессии генов, протеомики, метабомики (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 включала положения гуморальной и клеточной теории патологии XIX века [5]; достижения патологии в XX веке [6]; положения физической химии и новые методологические подходы общей биологии [7]. 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 разобратся в общности и различии этиологии и патогенеза столь распространенных в популяциях XX и XXI веков заболеваний, которые мы именуем «метаболическими пандемиями». Естественно, 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 [8]. Становление патофизиологии, патологии, формирование патогенеза «метаболических пандемий» происходило на ступенях филогенеза одновременно (параллельно) с физиологическим развитием каждой из биологических функций и биологических реакций. Формирование их происходило в филогенезе далеко не одновременно; между становлением в филогенезе ранних липопротеинов (ЛП) высокой плотности, далее ЛП низкой плотности (ЛПНП) и самых поздних ЛП очень низкой плотности прошли 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* [9].

Основными методологическими приемами общей биологии являются единение структуры и функции; единение основных этапов фило- и онтогенеза; единая технология становления в филогенезе функциональных систем и использование системного подхода для объяснения происходящего *in vivo* [10]. Мы предлагаем дополнить имеющиеся методологические приемы еще двумя: приемом преемственности становления в филогенезе биологических функций и реакций и методологическим приемом биологической субординации. Становление биологических функций и биологиче-

ских 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, 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, что 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, в целомном организме;
- представления о параллельном одновременном формировании физиологических и афизиологических процессов (болезней цивилизации) на разных ступенях филогенеза [11].

### Теория биологических функций и биологических реакций

В течение сотен миллионов лет на разных ступенях филогенеза не одновременно сформировались биологические функции: трофологии (питания), гомеостаза, эндозологии (чистоты межклеточной среды), адаптации, продолжения вида; локомоции (движения) и интеллекта. Становление биологических функций в филогенезе происходило не одновременно; между отдельными функциями, порой в филогенезе, проходили миллионы лет [12].

### Биологические функции гомеостаза, трофологии и эндозологии

Биологическая функция гомеостаза призвана, мы полагаем, реализовать одну цель: в межклеточной среде *in vivo* для каждой из клеток всегда всего должно быть достаточно. Функция гомеостаза способна не допустить снижения концентрации субстратов или физико-химических параметров в межклеточной среде ниже нижней границы физиологического интервала. Биологическая функция эндозологии призвана в физиологических условиях не допускать превышения верхнего предела нормального (физиологического) интервала ни одним из аналитов и физико-химическим параметром. Функция эндозологии рассматривает такое превышение как нарушение «чистоты» межклеточной среды, «замусоривание» ее. Реализуют функцию эндозологии всего две неспецифичные реакции: биологическая реакция экскреции и биологическая реакция воспаления (на последних стадиях — гипертермии) [13]. Если мол. масса биологического «мусора» в межклеточной среде не выше 70 кДа (мол. масса альбумина — АЛБ), удаление его происходит при реализации биологической реакции экскреции. Если же мол. масса эндогенных флогенов (инициаторов воспаления) или экзогенных, инфекционных патогенов превышает эту величину, утилизация «мусора» происходит *in situ* при реализации биологической реакции воспаления. Единственным условием активации *in vivo* биологической функции эндозологии, биологической реакции воспаления является накопление в межклеточ-

ной среде биологического «мусора» с мол. массой более 70 кДа. Эта величина определена размером отверстий в гломерулярной мембране [14]. Микроальбуминурия отражает «замусоривание» межклеточной среды малым биологическим «мусором», а повышение содержания в плазме крови членов семейства интерлейкинов, активация окисления белков активными формами кислорода (АФК) и повышение концентрации С-реактивного белка отражают «замусоривание» межклеточной среды большим биологическим «мусором».

Биологическими реакциями, которые также задействованы в биологической функции эндозекологии, являются биологическая реакция артериального (гидродинамического) давления (АД); реакция денатурации эндогенных протеинов АФК; реакция транцитоза; биологическая реакция гипертермии, реакция апоптоза [15], реакции врожденного и приобретенного иммунитета [16]. Для активации биологической реакции экскреции необходимо увеличить гидравлическое давление над базальной мембраной гломерул. В силу этого накопление в межклеточной среде малого биологического «мусора» инициирует повышение АД [17]. Когда не сформировавшиеся аполипептиды В-100-лиганд ЛПНП становятся в крови большим «мусором», их утилизирует локальный пул рыхлой соединительной ткани (РСТ). Для внутрисосудистого пула межклеточной среды РСТ располагается в интима артерий эластического типа. Чтобы толл-рецепторы признали безлигандные ЛПНП «не своими», их надо физиологически денатурировать. Эту функцию *in vivo* исполняют циркулирующие нейтрофилы в физико-химической реакции «респираторного взрыва» [18] и система комплемента [19]. Это фрагмент биологической реакции воспаления, синдрома системного воспалительного ответа. Активация функции нейтрофилов и секреция АФК всегда вторичны и зависят от количества «мусора» (субстрата) в межклеточной среде, который необходимо физиологически денатурировать.

В интиму артерий из крови безлигандные ЛПНП переносят клетки моноцита эндотелия, реализуя биологическую реакцию транцитоза [20]. Активация биологической реакции транцитоза происходит пропорционально количеству эндогенных флогенов или экзогенных патогенов в межклеточной среде [21]. Активирует филогенетически позднюю реакцию транцитоза столь же поздняя биологическая реакция АД. Ранее не было упоминаний о биологической функции эндозекологии [22], однако можно полагать, что сходное понятие положено К. Рокитанским [24] в основу гуморальной теории патологии [23]. «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 ...» [24]. Вероятно, со времен К. Рокитанского в клинике стал популярен термин «дисрегуляция» [25, 26].

### **Биологическая функция адаптации и патогенез атеросклероза**

Эту функцию реализуют биологические реакции стресса, компенсации и 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 [27]. В реализации биологической функции адаптации задействован и синдром компенсаторной противовоспалительной защиты [28], который *in vivo* контролирует соответствие биологической реакции воспаления степени действия инициирующих факторов — эндогенных флогенов или экзогенных патогенов. После каждого стресса, да-

же эмоционального, остается шлейф белков-шаперонов большой мол. массы, которые клетки РСТ утилизируют путем биологической реакции воспаления. И это не могло быть принято во внимание при формировании нейрогенной теории артериальной гипертонии [29].

Биологическая реакция врожденного иммунитета задействована в реализации как биологической функции эндозекологии, так и биологической функции адаптации [30]. При алиментарном дефиците эссенциальных полиеновых жирных кислот (ЖК) клетки начинают компенсаторный синтез *in vivo* эйкозаноидов не из физиологических эссенциальных полиеновых ЖК, а из эндогенной ненасыщенной дигомо- $\gamma$ -линоленовой ЖК [31]. Такие простаглицлины, тромбоксаны и лейкотриены являются афизиологическими; эта биологическая реакция патологической компенсации нарушает регуляцию каждой из клеток *in vivo*; это и есть атеросклероз [32].

### **Биологическая функция локомоции и филогенез артериального русла**

В ходе становления функции локомоции сформировались замкнутая система кровообращения, сердце и артерии эластического типа; клетки скелетной поперечнополосатой мышечной ткани — миоциты; специализированные адипоциты и система инсулина (ИНС). Биологическая роль ИНС — обеспечение энергией биологической функции локомоции. ИНС, действуя только на уровне организма, органично надстроился над ауто- и паракринной регуляцией, тесно с ними взаимодействует, но повлиять на процессы регуляции, которые сформировались на более ранних ступенях филогенеза, ИНС не может. ИНС начал активировать синтез и запасы субстрата для наработки клетками энергии — синтеза АТФ; усиливать пассивное поглощение клетками неэтерифицированных ЖК (НЭЖК) из ассоциатов АЛБ+НЭЖК в межклеточной среде [33]; активировать синтез гликогена; усиливать ферментные реакции липогенеза — синтез из глюкозы пальмитиновой насыщенной ЖК (Пальм н-ЖК) — мы полагаем, «гидрофобной формы» глюкозы; активировать синтез *in vivo* из Пальм н-ЖК ненасыщенной олеиновой моноеновой ЖК (моно-ЖК); этерифицировать ЖК в физиологические олеиновые триглицериды (ТГ). Одновременно ИНС блокирует липолиз, гидролиз ТГ с освобождением НЭЖК и  $\beta$ -окисление ЖК в митохондриях. Несмотря на многостороннее действие, ИНС реализует одну биологическую функцию — обеспечение энергией биологической функции локомоции.

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

На ранних ступенях развития многоклеточных организмов *in vivo* стали формироваться ассоциаты клеток — локальные, паракринно регулируемые сообщества клеток [34]. Со времен Р. Вирхова все мы придерживаемся целлюлярной теории и все, что происходит *in vivo*, рассматриваем как функцию клеток. Каждая, даже специализированная, клетка сохранила все функции, которые она реализовала [35]. В целлюлярной теории Р. Вирхова о паракринных сообществах клеток упомянуты структуры, «которые также составлены из клеточных элементов и представляют собой, таким образом, опять-таки множественные единицы, состоящие из бесчисленного количества элементарных организмов» [36]. Паракринное сообщество в нашем представлении — это функциональные ассоциаты трех видов клеток: специализированных клеток, которые определяют функцию сообщества; клетки локального перистальтического насоса (эндотелий+гладкомышечные клетки), которые осуществляют локальную гидро-, лимфо-, гемо-лимфо- и гемодинамику в сообществе; клеток РСТ, которые реализуют биологическую функцию эндозекологии и регули-

ругают метаболизм на паракринном уровне. Паракринные сообщества не были отделены друг от друга, и, чтобы гуморальные медиаторы проявляли активность в пределах одного сообщества, время их действия ограничено долями секунды [37]. *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 регуляции на уровне паракринных сообществ и, позже, органов.

Паракринное сообщество нефрона — функциональное единение трех видов клеток: функционально дифференцированного эпителия капилляра нефрона, афферентной и эфферентной артериол (локальный перистальтический насос) и клеток паратубулярной интерстициальной ткани. Из паракринных сообществ состоят все органы *in vivo*; при этом принципы гуморальной, локальной регуляции гемодинамика во всех сообществах *in vivo* (система ренин — ангиотензин II) являются одинаковыми. Перфузию сообществ обеспечивают локальные перистальтические насосы — артериолы мышечного типа, которые не имели интимы. Это продолжалось, пока не началось формирование биологической функции локомоции, функции движения и не сформировалась замкнутая система кровообращения — сердечно-сосудистая система.

Произошло это путем объединения миллионов локальных перистальтических насосов, артериол мышечного типа при формировании артерий эластического типа и центрального насоса замкнутой системы — сердца [38]. 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 (артериолы мышечного типа). Функцию проксимального отдела регулируют ядра сосудодвигательного центра продолговатого мозга; показателем его функции является уровень АД. Филогенетически ранний дистальный отдел регулируют гуморальные медиаторы паракринных сообществ; показателем его функции является эндотелийзависимая (потокзависимая) вазодилатация. Пул интерстициальной РСТ для внутрисосудистого пула межклеточной среды локализован в интиме артерий эластического типа. Большой «мусор» из сосудистого русла в интиму переносят клетки эндотелия путем биологической реакции транцитоза.

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

Вне биологической функции локомоции сердце в проксимальном отделе артериального русла (в артериях эластического типа) призвано доставить кровь до дистального отдела — до артериол мышечного типа. Далее локальные перистальтические насосы сами осуществляют перераспределение кровотока (перфузии) между тканями и органами, формируют объем артериального русла и величину периферического сопротивления кровотоку. Согласно методологическому приему биологической субординации, филогенетически поздние сердце и сосудодвигательный центр не могут оказать влияния на функцию локальных перистальтических насосов. Состояние дистального отдела артериального русла является отражением функциональной активности органов и тканей. В паракринных сообществах физиологическим для перистальтических насосов состоянием является сокращение. В силу этого полный объем дистального отдела артериального русла (примерно 20 л) удается заполнить в 3—4 раза меньшим объемом крови [39].

При реализации биологической функции локомоции доминирует функция проксимального отдела артериаль-

ного русла и миокарда. Когда пульсовая волна достигает дистального отдела — артериол мышечного типа, срабатывают механизмы паракринной регуляции, механизмы потокзависимой вазодилатации [40]. Используя реакцию сдвига на эндотелии, инициированную пульсовой волной, клетки эндотелия формируют волну вазодилатации [41], которая опережает пульсовую волну и сопровождается ударный объем крови. Вне физической активности параметры гемодинамики и АД определяет функция дистального отдела артериального русла. Именно они формируют объем сосудистого русла и периферическое сопротивление кровотоку.

При разных по этиологии нарушениях биологической функции трофологии, гомеостаза или эндэкологии в паракринных сообществах последующая локальная биологическая реакция воспаления меняет параметры дистального отдела артериального русла. АФК *in situ* блокируют доступность оксида азота для гладкомышечных клеток и нарушают реакцию эндотелийзависимой вазодилатации; при этом увеличивается периферическое сопротивление кровотоку, и повышается АД в проксимальном отделе артериального русла пропорционально нарушению эндотелийзависимой вазодилатации. И если биологическая реакция воспаления продолжается, то в качестве компенсации центральным насосом функции периферических насосов, повышенного периферического сопротивления кровотоку повышение АД становится постоянным [42].

Возможно, в нескольких паракринных сообществах произошло нарушение перфузии и биологической функции гомеостаза. В этой ситуации интероцептивная эфферентная сигнализация по волокнам вегетативной нервной системы достигает сосудодвигательного центра. В ответ симпатическая афферентная иннервация из ядер продолговатого мозга инициирует увеличение ударного объема и частоту сердечных сокращений, повышая АД. Увеличение перфузии устраняет нарушение биологических функций гомеостаза и эндэкологии, однако если системная компенсация нарушенной перфузии в паракринных сообществах — повышение АД — продолжается длительное время, это приводит к нарушению локальной гидродинамики в паракринных сообществах почек, в нефроне, в сообществах клеток головного мозга и функциональных сообществах клеток легких. Нарушение функции происходит в тех органах, которые мы считаем органами-мишенями и в которых паракринные сообщества располагают локальной системой гомо- и гидродинамики и механизмами ее регуляции.

Повышение гидродинамического давления в афферентной артериоле мышечного типа в паракринном сообществе может нарушить гидродинамику в нефроне, которая в филогенезе сформировалась много раньше большого круга кровообращения. Повышение АД в афферентной артериоле над базальной мембраной может увеличить фильтрацию в такой степени, что она может стать выше возможностей пассивной реабсорбции субстратов из локального пула первичной мочи в проксимальных канальцах нефрона и потере части единого пула межклеточной среды. Чтобы этого избежать, на уровне паракринной регуляции нефрона происходит активация тубулогломерулярной обратной связи и регуляция нефрона не позволяет уровню гломерулярной фильтрации превысить параметры пассивной реабсорбции. Реализует тубулогломерулярную обратную связь в нефроне конечный продукт каскада реакций протеолиза: ренин → ангиотензин I → ангиотензин II. Он на паракринном уровне понижает гидродинамическое давление над базальной мембраной гломерул путем спазмирования афферентной артериолы. Это нормализует гломерулярную фильтрацию, однако при этом увеличивается периферическое сопротивление кровотоку и следует более

выраженное повышение АД. В результате происходят склероз гломерул, гибель нефронов и параллельно развитие интерстициального нефроза [17].

Повышение АД в проксимальном отделе артериального русла увеличивает скорость кровотока в артериолах и обменных капиллярах паракринных сообществах легких, в стенке альвеол, однако параллельно этому снижается диффузия газов —  $O_2$  и  $CO_2$  — через бислой клеток эндотелий — пневмоциты с развитием гипоксии и гиперкапнии. И опять механизмы обратной связи на уровне паракринных сообществ легких, ангиотензина II спазмируют легочные артериолы мышечного типа нормализуют в крови легочных вен парциальное давление  $O_2$  и  $CO_2$ . Вместе с тем повышается периферическое сопротивление кровотоку в дистальном отделе и усиливается ожидаемая реакция сердца. Такие же патофизиологические изменения происходят и в паракринных сообществах головного мозга. Повышение АД в артериолах головного мозга приведет к повышению давления цереброспинальной жидкости, чему сообщества клеток будут усиленно противостоять. Происходит формирование синдрома Кушинга, согласно которому повышение АД в проксимальном отделе артериального русла понижает скорость кровотока в артериолах мозга [43].

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» [36]. Этими словами выражена реализация разных биологических функций: трофологии (питания), гомеостаза и эндозеологии. Согласно единой технологии становления в филогенезе функциональных систем, механизмы регуляции перфузии во всех паракринных сообществах — это каскад реакции протеолиза ренин → ангиотензин II. На основании того что АД является основным фактором в реализации биологических функций гомеостаза, эндозеологии и адаптации, повышение АД в проксимальном отделе сосудистого русла относится ко всем разделам клинической медицины. АД является в первую очередь показателем нарушенного метаболизма, тем биологическим фактором, который призван компенсировать нарушения путем усиления перфузии, в частности в паракринных сообществах. Основу патогенеза эссенциальной артериальной гипертензии составляют нарушения биологических функций гомеостаза, экзотрофии, эндозеологии, адаптации и функции продолжения вида. Именно поэтому столь велика частота эссенциальной артериальной гипертензии во всех развитых странах. Первичные нарушения формируются на уровне паракринных сообществ, после чего в процесс вторично вовлекаются органы-мишени: 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 гипертензия.

После формирования биологической реакции локомоции и когнитивной функции (интеллекта) оказалось, что возможностей регуляции метаболизма на уровне организма, которых не было в паракринных сообществах клеток, не столь уж много. И это главным образом физические факторы, которыми являются: системное повышение АД, температура тела и гипертермия, электрическое проведение сигнала по нервным волокнам вегетативной нервной системы и активация транскрипции — взаимоотношение между локальными пулами межклеточной среды. Эффективным фактором 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. Это патологическое состояние приводит, с одной стороны, к гипертрофии миокарда и последующей сердечной недостаточности, с другой — к прогрессированию гломерулосклероза и хронической почечной недостаточности.

### Становление биологических функций на ступенях филогенеза; патогенез синдрома резистентности к инсулину

Развитие каждой из биологических функций и реакций, паракринных сообществ и органов происходило на протяжении миллионов лет; сколько было сформировано вариантов, сказать трудно. Информация о наиболее важных этапах становления структуры и функции заложены в геноме каждой из клеток [44], 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 имело место на более ранних ступенях филогенеза. Функция локомоции инициировала формирование замкнутой системы кровообращения и сосудисто-сердечной системы, сердца как центрального насоса, поперечнополосатой, скелетной мускулатуры, адипоцитов и специализированной, гуморально регулируемой жировой ткани — РСТ, системы ИНС. Биологическая роль ИНС — обеспечение субстратами для выработки энергии биологической функции локомоции. Для целей, которые *in vivo* призван реализовать ИНС, глюкоза является явно неподходящим субстратом: ее энергетическая ценность низкая, она гидрофильна и большие количества гликогена негде депонировать, поэтому ИНС все внимание «уделил» ЖК: они гидрофобны, клетки могут активно их поглощать; энергетическая ценность ЖК высока; депонировать ЖК *in vivo* можно неограниченно. Если глюкозу трудно депонировать, следует окислять ее в митохондриях в первую очередь и оставшееся количество перевести в форму, в которой глюкозу можно запастись, — в Пальм н-ЖК, которую при действии ИНС можно превратить в олеиновую моно-ЖК. В то же время активировать окисление глюкозы в митохондриях для ИНС оказывается не столь просто.

Если мы расставим все субстраты окисления митохондриями в порядке убывания: константы скорости реакции, образования ацетил-КоА и синтеза АТФ в цикле Кребса [45], получится следующая последовательность: кетоновые тела — метаболиты самой короткой С4 масляной ЖК —  $\beta$ -гидроксibuтират и ацетоацетат; короткоцепочечные С6 — С10 насыщенной ЖК; среднецепочечные С12 и С14 н-ЖК; длинноцепочечная С16:0 пальмитиновая насыщенная ЖК, для которой митохондрии имеют специфичный транспортер;  $\omega$ -9 эндогенная и  $\omega$ -6 экзогенная С18:1 олеиновая моно-ЖК, которая при двойной связи (-C=C-) в цепи имеет высокую константу скорости окисления [46]; последней является глюкоза. Становление этой последовательности произошло еще в митохондриях прокариотов, и, согласно приему биологической субординации и биологическим «эволюционным запретам» [47], изменена быть не может.

ИНС усилит не только активированное (пассивное) поглощение клетками глюкозы через глюкозные транспортеры 4, но и окисление глюкозы в митохондриях, если в цитозоле не будет ни кетоновых тел, ни ЖК в форме полярных НЭЖК [48]. Чтобы митохондрии начали окисление глюкозы, инсулину приходится блокировать липолиз в инсулинозависимых клетках и понижать содержание в цитозоле ЖК и их метаболитов. В биологической

реакции экзотрофии, при постпрандиальной гипергликемии и гиперинсулинемии ИНС ингибирует липолиз, лишает митохондрии возможности окислять кетоновые тела и короткоцепочечные ЖК, облегчает поглощение клетками глюкозы и окисление ее в митохондриях. Одновременно клетки депонируют ЖК в форме ТГ для обеспечения энергией биологической функции локомоции. ИНС действует только в биологической реакции экзотрофии [49]. Следовательно, ИНС активирует окисление глюкозы в клетках путем регуляции метаболизма ЖК, поэтому сахарный диабет можно с достаточным основанием именовать патологией метаболизма ЖК. Что же такое синдром инсулинорезистентности (ИР)?

Мы полагаем, что это патофизиологическое состояние, при котором нет нарушений ни секреции, ни действия ИНС в клетках. Действию ИНС, однако, что-то мешает; если убрать это «что-то», действие гормона и окисление митохондриями глюкозы 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 для ИНС, и ИНС оказать на них регуляторное влияние не может. Активация липолиза в паракринных сообществах клеток и повышение в межклеточной среде концентрации НЭЖК блокируют окисление глюкозы, и ИНС не может ни на что повлиять. Основными причинами ИР являются изменения биологической функции адаптации и усиление действия тиреоидных гормонов, гормона роста, катехоламинов, глюкокортикоидов и эстрогенов, которые физиологически активируют гормонально-зависимую липазу в пуле интерстициальной РСТ паракринных сообществ, увеличивая содержание НЭЖК в межклеточной среде, а также нарушение биологической функции эндоекологии, «замусоривание» межклеточной среды большими эндогенными флогогенами и активация биологической реакции воспаления, усилением липолиза в интерстициальной ткани и повышением содержания НЭЖК в межклеточной среде паракринных сообществ [50]. В условиях централизованного кровообращения, однако, 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 глюкозы и начинают окислять НЭЖК [51]. 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; предотвратить остановку окисления митохондриями глюкозы. Рассмотрение этиологии и патогенеза наиболее распространенных заболеваний человека с позиций 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 артериальной гипертензии и ИР как несоответствия регуляции процессов гидродинамического АД и метаболизма ЖК, глюко-

зы на уровне организма и в паракринных сообществах;

- оценить 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 флогогенами (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 глюкозы;
- понять функциональное, клиническое и диагностическое значение двух филогенетически разных отделов артериального русла, роль АД как биологического фактора, который вовлечен в реализацию многих биологически функций; осознать биологические основы нормализации столь часто повышенного АД.

Патогенез каждой из распространенных в популяции человека нозологических форм 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. Со времен, когда У. Гарвей ввел в медицину термин «сердечно-сосудистая система», прошло более 400 лет. Термин широко используют в клинической медицине [52], 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 симпатический отдел вегетативной нервной системы. Вне биологической функции локомоции главенствующую роль в регуляции гемодинамики исполняют филогенетически ранний дистальный отдел артериального русла и механизмы регуляции на уровне паракринно регулируемых сообществ клеток, а также парасимпатический отдел вегетативной нервной системы.

Для продолжения совершенствования медицинской науки в XXI веке желательно сформировать в среде клинических специалистов понимание того, что медицинская наука — это часть общей биологии, а *Homo sapiens* — один из видов млекопитающих. Он обладает исключительным интеллектом, но процессы метаболизма по степени совершенства уступают таковым у многих видов животных. Это определено тем, что в течение сотен миллионов лет становления биологической функции трофологии (питания) 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» — не более чем последствия (издержки) продолжения эволюционного развития, приспособления организма к новым условиям воздействия неблагоприятных факторов. Основными из них являются те, которые нарушают биологическую функцию питания, функцию трофологии. Превышение желаний *Homo sapiens* над его возможностями является основой столь частого развития афизиологических процессов (атеросклероз, ИР, ожирение, метаболический синдром, эссенциальная артериальная гипертензия и неалкогольная жировая болезнь печени, которые мы именуем метаболическими

пандемиями. При этом влияние неблагоприятных условий внешней среды становится этиологическим фактором развития заболеваний, причиной нарушения биологических функций и биологических реакций.

*Homo sapiens* своими усилиями сформировал условия для становления болезней цивилизации и посредством своего же интеллекта обязан во всем разобратся. 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* адап-

тируется и к условиям пятого мирового океана, но для этого потребуется каких-то 30—40 млн лет. Не лучше ли воспользоваться биологической функцией интеллекта и привести все свое поведение в соответствие с биологическими возможностями вида *Homo sapiens*. Мы пока не готовы признать, что основной причиной развития всех метаболических пандемий является нарушение метаболизма ЖК, однако понимание этого постепенно приходит, как и осознание того, что при нарушениях в популяции биологических функций и биологических реакций фармацевтические средства эффективными быть не могут.

#### Сведения об авторе:

Титов Владимир Николаевич — д-р мед. наук, проф., рук. лаб. клин. биохимии липидов и липопротеинов Института клинической кардиологии, e-mail: vn\_titov@mail.ru

#### ЛИТЕРАТУРА

1. **Чазов Е.И.** Дизрегуляция и гиперактивность организма как факторы формирования болезни. Кардиологический вестник. 2006; 1(1): 5—9.
2. **Царегородский Г.И.** Методологические проблемы этиологии. Вестник РАМН. 2003; 3: 36—9.
3. **Quehenberger O., Dennis E.A.** The human plasma lipidome. N. Engl. J. Med. 2011; 365: 1812—23.
4. **Парахонский А.П.** Теория современной патологии в аспекте учения В.И. Вернадского о ноосфере. Успехи современной естествознания. 2006; 9: 85—7.
5. **Повзун С.А., Мальков П.Г., Франк Г.А.** Целлюлярная патология и революция научной медицины (к 190-летию со дня рождения Рудольфа Вирхова). Архив патологии. 2010; 1: 6—11.
6. **Давыдовский И.В.** Вопросы локализации и органопатологии в свете учения Сеченова—Павлова—Введенского. М.: Медгиз; 1954: 5—36.
7. **Титов В.Н.** Теория биологических функций и ее применение при выяснении патогенеза распространенных заболеваний человека. Успехи современной биологии. 2008; 128(5): 435-52.
8. **Тимофеев-Ресовский Н.В., Воронцов Н.Н., Яблоков А.В.** Краткий очерк теории эволюции. М.: Наука. 1977.
9. **Карпин В.В.** Основания теории патологии: философско-методологические аспекты. Автореф. дис. .... д-ра филос. наук. Новосибирск; 2009.
10. **Kitano H.** Systems biology: a brief overview. Science. 2002; 295 (5560): 1662—4.
11. **Климов С.В.** Пути адаптации растений к низким температурам. Успехи современной биологии. 2001; 121(1): 3—22.
12. **Loscalzo J., Kohane I., Barabasi A.L.** Human disease classification in the postgenomic era: a complex systems approach to human pathobiology. Mol. Syst. Biol. 2007; 3: 124—32.
13. **Robins H.J., Longo W.** Whole body hyperthermia: simple complexities. Intensive Care Med. 1999; 25: 898—900.
14. **Титов В.Н.** Интима — биологический сорбционный фильтр. Специфичность патогенов и биологическая классификация воспалительного поражения интимы. Вестник РАМН. 2003; 8: 40—3.
15. **Moley K.H., Mueckler M.M.** Glucose transport and apoptosis. Apoptosis. 2000; 5(2): 99—105.
16. **Zak D.E., Aderem A.** Systems biology of innate immunity. Immunol. Rev. 2009; 227(1): 264—82.
17. **Gupta V., Sachgeva S., Khan A.S., Hague S.F.** Endothelial dysfunction and inflammation in different stages of essential hypertension. Saudi J. Kidney Dis. Transplant. 2011; 22(1): 97—103.
18. **Dmitriev L.F., Titov V.N.** 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—10.
19. **Кашкин К.П., Дмитриева Л.Н.** Белки системы комплемента; свойства и биологическая активность. Клиническая лабораторная диагностика. 2000; 7: 25—32.
20. **Muller-Marschhausen K., Waschke J., Drenckhahn D.** Physiological hydrostatic pressure protects endothelial monolayer integrity. Am. J. Physiol. Cell. Physiol. 2008; 34: 324—32.
21. **Finlay D., Cantrell D.A.** Metabolism, migration and memory in cytotoxic T cells. Nature Rev. Immunol. 2011; 11: 109—17.
22. **Розенберг Г.С.** О путях построения теоретической экологии. Успехи современной биологии. 2005; 125(1): 14—27.
23. **Сточник А.М., Пальцев М.А., Загравкин С.Н., Сточник А.А.** Опровержение традиционных представлений о болезни и возникновении естественно-научных основ патологии (XVII-XIX века). Вестник РАМН. 2011; 2: 40—52.
24. **Рокитанский К.** Руководство к общей патологической анатомии. М. Медгиз; 1949.
25. **Чазов Е.И.** История изучения атеросклероза: истины, гипотезы, спекуляции. Терапевтический архив. 1998; 9: 9—16.
26. **Бокарев И.Н., Шубина О.И.** Дизметаболическая симптоматическая артериальная гипертония и дизметаболическая болезнь. Клиническая медицина. 2009; 8: 67—71.
27. **Avery S.V., Lloyd D., Hawood J.L.** Temperature-dependent changes in plasma-membrane lipid order and the phagocytotic activity of the amoeba *acanthamoeba castellanii* are closely correlated. Biochem. J. 1995; 312: 811—16.
28. **Marks A.R.** Physiological systems under pressure. J. Clin. Invest. 2008; 118(2): 411—42.
29. Исторические заметки. А.Л. Мясников и Г.Ф. Ланг (по воспоминаниям А.Л. Мясникова). Кардиологический вестник. 2006; 2: 62—4.
30. **Титов В.Н.** Атеросклероз — проблема общей биологии: нарушение биологических функций питания и эндоэкологии. Успехи современной биологии. 2009; 129(2): 124—43.
31. **Ramsey S.A., Gold E., Aderem A.** A systems biology approach to understanding atherosclerosis. EMBO Mol. Med. 2010; 2(3): 79—89.
32. **Жданов В.С.** Роль гиперплазии интимы артерий в атерогенезе у человека. Архив патологии. 1998; 6: 3—8.
33. **Steinberg H.O., Tarshoby M., Monestel R., Hook G., Crolin J., Johnson A.** et al. Elevated circulating free fatty acid levels impair endothelium-dependent vasodilation. J. Clin. Invest. 1997; 100: 1230—9.
34. **Титов В.Н.** Теория «периферического сердца» и становления в филогенезе сердечно-сосудистой (сосудисто-сердечной) системы. Вестник Санкт-Петербургского университета. 2010;11(2): 5—22.
35. **Porta A., Eletto A., Torok Z., Francescheli S., Glatz A., Vigh L., Maresca B.** Changes in membrane fluid state and heat shock response cause attenuation of virulence. J. Bacteriol. 2010; 192(7): 1999—2005.
36. **Вирхов Р.** Целлюлярная патология как учение, основанное на физиологической и патологической гистологии. СПб; 1871.
37. **Вельков В.В.** Новые представления о молекулярных механизмах эволюции: стресс повышает генетическое разнообразие. Молекулярная биология. 2002; 36(2): 1—9.
38. **Яновский М.В.** О функциональной способности артериального периферического сердца. Научная медицина. 1923; 1: 126—33.
39. **Титов В.Н.** Филогенетические, структурные и патогенетические основы классификации форм артериальной гипертонии. Артериальная гипертония. 2009;15(3): 389—400.
40. **Khayutin V.M., Nikolsky V.P., Rogoza A.N., Lukoshkova E.V.** Endothelium determines stabilization of the pressure drop in arteries. Acta Physiol. Scand. 1993; 148(3): 295—304.
41. **Мелькумянц А.М., Балашов С.А.** Механочувствительность артериального эндотелия. Тверь: Триада; . 2005.
42. **Титов В.Н.** Анатомические и функциональные основы эндотелий зависимой вазодилатации, оксид азота и эндотелин. Артериолы мышечного типа как перистальтические насосы. Успехи современной биологии. 2010; 130(3): 237—57.

43. Dickinson J. The resistance of small cerebral arteries in patients with essential hypertension. *J. Hypertens.* 2009; 27: 1923—5.
44. 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—41.
45. Титов В.Н. Становление в филогенезе биологической функции локомоции системы инсулина. Биологические основы действия гормона. *Успехи современной биологии.* 2012; 132(1): 52—69.
46. Лисицын Д.М., Разумовский С.Д., Тишинин М.А., Титов В.Н. Кинетические параметры окисления озоном индивидуальных жирных кислот. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* 2004; 134(11): 117—9.
47. Реутов В.П., Шехтер А.Н. Как в XX веке физики, химики и биологи отвечали на вопрос: что есть жизнь? *Успехи физиологических наук.* 2010; 180(4): 394—414.
48. Stubbs P.J., Laycock J., Alagband-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—95.
49. Jenkins D.L., Griffin O.W. DL-aminocarnitine and acetyl-DL-aminocarnitine. Potent inhibitors of carnitine acyltransferases and hepatic triglyceride catabolism. *J. Biol. Chem.* 1985; 260: 14748—55.
50. Hue L., Taegtmeier H. The Randle cycle revisited: a new head for an old hat. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2009; 297: 578—91.
51. Циммерман Я.С. Размышления о здравоохранении, медицине и врачевании (несвоевременные мысли старого врача). *Клиническая медицина.* 2011; 3: 4—9.
52. Jean-Louis G., Zizi F., Clark L.T. et al. Obstructive sleep apnea and cardiovascular disease: role of the metabolic syndrome and its components. *J. Clin. Sleep Med.* 2008; 4(3): 261—72.

Поступила 01.03.12

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2013

УДК 616.132.2-003.84

## КАЛЬЦИНОЗ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ — СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

*В.Б. Симоненко, А.Ю. Екимовских, И.В. Долбин*

Городская клиническая больница № 38 МЛПУ Нижегородской обл.

*Atherosclerosis and ischemic heart disease are the main causes of disability and mortality in most developed countries. Clinical studies showed the relationship between coronary calcinosis and atherosclerotic lesions, the calcinosis area accounting for roughly 1/5 of the atherosclerotic plaque area. Calcinosis is quantitatively characterized by the calcium score determined by multispiral and electron-beam computed tomography. High calcium score suggests an increased risk of cardiovascular complications. Their treatment awaits further assessment since a number of studies revealed differential effect of various medicines on coronary calcification.*

*К л ю ч е в ы е с л о в а:* кальциноз коронарных артерий, ишемическая болезнь сердца, кальциевый индекс, атеросклероз, фактор риска

### CORONARY CALCINOSIS. STATE-OF-THE-ART

*V.B. Simonenko, A.Yu. Ekimovskikh, I.V. Dolbin*

P.V. Mandryka Medical Training and Research Centre

*Atherosclerosis and coronary heart disease are the main causes of disablement and mortality in most developed countries. Clinical studies showed the relationship between coronary calcinosis and atherosclerotic lesions, the calcinosis area accounting for roughly 1/5 of the atherosclerotic plaque area. Calcinosis is quantitatively characterized by the calcium score determined by multispiral and electron-beam computed tomography. High calcium score suggests an increased risk of cardiovascular complications. Their treatment awaits further assessment since a number of studies revealed differential effect of various medicines on coronary calcification.*

*Key words:* coronary calcinosis, coronary heart disease, calcium score, atherosclerosis, risk factor

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) — заболевание, обусловленное атеросклерозом коронарных артерий (КА), в течение последних десятилетий является главной причиной инвалидизации и смерти населения в экономически развитых странах [1]. Раннее выявление факторов риска (ФР) является главной задачей в профилактике этого заболевания, однако у пятой части пациентов с ИБС, развивающейся на фоне атеросклероза, ФР отсутствуют либо слабо выражены. У лиц же с наличием ФР атеросклероз может не развиваться или развиваться через многие годы. Следовательно, появилась необходимость оценки не прогностических, а индикаторных ФР, являющихся свидетельством наличия атеросклероза. Золотым стандартом для диагностики состояния коронарного русла является инвазивная коронароангиография. К сожалению, указанная методика не может быть применена у всех пациентов, нуждающихся в ней, и тем

более использоваться для скринингового исследования. В связи с этим получили распространение определение ультразвуковых параметров и оценка наличия кальция в сосудистой стенке, в том числе и в КА [2].

Изучение механизмов кальциноза свидетельствует о том, что коронарная кальцификация — это не пассивный дегенеративный процесс, как считали ранее, а хорошо организованный, активный, регулируемый и обратимый процесс, сходный с механизмами костеобразования [3, 4]. Количественное определение коронарного кальция, по данным многочисленных исследований, может быть маркером распространенности атеросклеротического поражения КА [5].

**Патофизиология кальциноза коронарных артерий.** Соли кальция начинают откладываться в сосудах, начиная со второй декады жизни, практически сразу после образования липидных пятен [6]. При микроскопиче-