

В.Н. Титов

Теория гуморальной патологии К. Рокитанского, целлюлярная патология Р. Вирхова и новая филогенетическая теория становления болезни. Этиология и патогенез «метаболических пандемий»

Федеральное государственное бюджетное учреждение Российский кардиологический научно-производственный комплекс
Министерства здравоохранения Российской Федерации, 121552, Москва, 3-я Черепковская ул., 15а

В целлюлярной патологии Р. Вирхова есть косвенные указания на то, что: а) между клеткой и органом in vivo имеются структурные и функциональные единицы; б) механизмы формирования состояния здоровья и болезни являются едиными. Для понимания единства патогенеза атеросклероза, сахарного диабета, метаболического синдрома и ожирения мы предлагаем использовать филогенетическую теорию. Она включает:

1. Рассмотрение физиологических и патологических процессов in vivo с позиций биологических функций и биологических реакции;

2. Становление в филогенезе регуляции метаболизма на трех уровнях: а) уровне клеток (аутокринном); б) в паракринных сообществах клеток — структурных и функциональных единицах каждого из органов (паракринном уровне); в) 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: а) преемственность становления биологических функций и реакций; б) биологическая субординация, когда гуморальные медиаторы, сформированные в филогенезе более поздно, не могут отменить действие филогенетически более ранних медиаторов. Несоответствие гуморальной регуляции на разных ступенях филогенеза, на аутокринном, паракринном, уровне организма, и составляет основу и единение патогенеза всех метаболических пандемий, включая эссенциальную артериальную гипертензию и синдром резистентности к инсулину.

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

V.N. Titov

Theory humoral pathology K. Rokitansky, cellular pathology R. Virchow and new phylogenetic theory disease development. Ethiology and pathogenesis of metabolic pandemics

Cardiology Research Complex MH RF, 15a, 3rd Cherepkovskaya str., Moscow, 121552, Russia

Virchow's cellular pathology indirectly points at structural units between cells and organs in vivo and at universal mechanisms underlying the condition of health or disease. In order to substantiate similarity of pathogenesis of atherosclerosis, diabetes mellitus, metabolic syndrome and obesity we suggest a phylogenetic theory which includes:

1) consideration of physiological and pathological processes in vivo from the viewpoint of biological functions and biological reactions.

2) Phylogenesis of metabolic regulation at the levels of: a) cells (autocrine), b) paracrine cell communities, i.e., structural and functional units of each organ (paracrine), and c) the entire organism. Biological functions are: trophology, homeostasis, endoecology («purity» of the intercellular medium), adaptation, locomotion, reproduction, and cognition.

3) A three-step successive phylogenesis of biological functions and pathological responses. Methodological approaches in phylogenesis are: a) succession of biological functions and reactions and b) biological subordination where phylogenetically late humoral mediators cannot abolish the effects of phylogenetically early mediators. Incompliance of humoral regulation at different steps of phylogenesis, autocrine, paracrine and the organism levels is the basis for similarity between pathogenesis of all metabolic pandemics, including essential hypertension and insulin resistance syndrome.

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

Характерной особенностью в медицине начала XXI века 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 мы именуем «метаболическими пандемиями» [23]. Частота этих заболеваний в популяциях экономически развитых странах продолжает возрастать и все усилия клиницистов и фармацевтических фирм не приносят желаемого результата; при этом этиологические факторы начинают быть более понятными, чего, однако, не скажешь в отношении патогенеза [24]. Если большие ожидания относительно использования в клинике достижений генетики и геномики, полиморфизма генов себя не оправдали, то возможности метабомики, (липидомики) [25] 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, которые одновременно определяют концентрацию десятков протеинов, субстратов и метаболитов. Мы не можем использовать результаты современных методов диагностики; у нас нет пока теоретической базы — современной теории патологии [26]. Сформировалась большая дистанция (отставание) между возможностями использования современных методов исследований и их реальным применением в диагностике метаболических пандемий.

1. 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 более 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 в себя:

- а) положения гуморальной и клеточной теории патологии XIX века [27];
- б) достижения патологии в XX веке [28];
- в) положения физической химии;

г) новые методологические подходы общей биологии [29].

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 века 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» [30]. 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, далее ЛП низкой плотности (ЛПНП) и самых поздних ЛП очень низкой плотности (ЛПОНП) прошли многие миллионы лет. Между становлением на ступенях филогенеза биологической функции трофологии (питания) и биологической функции локомоции (движение за счет поперечнополосатых мышц) — дистанция в миллиарды лет. Если онтогенез это анамнез особи, то филогенез это единый анамнез последовательного становления на разных ступенях филогенеза физиологии, биохимии и патологии вида *Homo sapiens* [31].

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;
- г) использование системного подхода для объяснения происходящего *in vivo* [32].

Мы предлагаем дополнить количество методологических приемов еще двумя:

- а) преемственности становления в филогенезе биологических функций и реакций;
- б) методологический прием биологической субординации. Становление биологических функций и биологических реакций в филогенезе происходило, главным образом, не путем формирования чего-то принципиально нового, что характерно для мутаций, а путем длительного, последовательного совершенствования того, что сформиро-

ровано 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%:

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

б) 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; и сформированные нами теорию биологических функций и биологических реакций *in vivo*; регуляцию биологических функций и реакций, процессов метаболизма на трех филогенетически разных уровнях:

а) аутокринном, на уровне клетки;

б) паракринном — на уровне клеточного сообщества;

в) в целостном организме),

и представления о параллельном, одновременном формировании физиологических и афизиологических процессов (заболеваний «дивилизации») на разных ступенях филогенеза [33].

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 эндоэкологии (чистоты межклеточной среды);

4) биологическая функция адаптации;

5) биологическая функция продолжения вида;

6) биологическая функция локомоции (движения);

7) биологическая функция интеллекта.

Становление биологических функций в филогенезе происходил не одновременно; между отдельными функциями, порой, в филогенезе проходили миллионы лет [34].

2.1. Биологическая функция гомеостаза, трофологии и эндоэкологии

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 призвана не допустить снижение концентрации субстратов или физико-химических параметров в межклеточной среде ниже

нижней границы физиологического интервала. Биологическая функция эндоэкологии призвана в физиологических условиях не допускать превышения верхнего предела нормального (физиологического) интервала ни одним из аналитов и физико-химическим параметром. Функция эндоэкологии рассматривает такое превышение как нарушение «чистоты» межклеточной среды, «замусоривание» ее. Реализуют функцию эндоэкологии всего две неспецифические реакции:

а) биологическая реакция экскреции;

б) биологическая реакция воспаления и на последних стадиях — гипертермии [35].

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 флогогенов (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 эндоэкологии, биологической реакции воспаления является накопление в межклеточной среде биологического «мусора» с мол. массой более 70 кДа. Эта величина определена размером отверстий в гломерулярной мембране [36]. 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 биологической функции эндоэкологии, являются:

а) биологическая реакция гидродинамического артериального давления (АД);

б) денатурации эндогенных протеинов активными формами O_2 ;

в) реакция транцитоза;

г) биологическая реакция гипертермии;

д) реакция апоптоза [37];

ж) реакция врожденного иммунитета;

з) приобретенного иммунитета [38].

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 [39]. Когда не сформировавшиеся апоВ-100 лиганд ЛПНП становятся в крови большим «мусором» их утилизирует локальный пул рыхлой соединительной (интерстициальной) ткани (РИТ). Для внутрисосудистого пула межклеточной среды последняя располагается в интима артерий эластического типа. Чтобы Толл-рецепторы признали безлигандные ЛННП «не

своими», их надо физиологично денатурировать. Это функцию *in vivo* исполняют циркулирующие нейтрофилы в физико-химической реакции «респираторного взрыва» [40] и системы комплемента [41]. 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 крови безлигандные ЛПНП переносят клетки монослоя эндотелия, реализуя биологическую реакцию транцитоза [42]. Активация биологической реакции транцитоза происходит пропорционально количеству в межклеточной среде эндогенных флогенов или экзогенных патогенов [43]. Активирует филогенетически позднюю реакцию транцитоза столь же поздняя биологическая реакция АД. Ранее не было упоминаний о биологической функции эндоэкология [44], однако можно полагать, что сходное понятие положено К. Рокитанским в основу гуморальной теории патологии [45]. «Место сосредоточения кразы зависит от особенностей ее отношения к известным органам и тканям при содействии со стороны нервной системы: форма, в которой сосредотачивается краза — есть гиперемия и застой...» [46]. Вероятно, с времен К. Рокитанского в клинике стал популярен термин *дисрегуляция* [47, 48].

2.2. Биологическая функция адаптации и патогенез атеросклероза

Реализуют ее:

- а) биологическая реакция стресса;
- б) биологическая реакция компенсации;
- 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 как на уровне клеток, так и организма [49]. В реализации биологической функции адаптации задействован и синдром компенсаторной противовоспалительной защиты [50], который *in vivo* контролирует соответствие биологической реакции воспаления степени действия инициирующих факторов — эндогенных флогенов или экзогенных патогенов. После каждой реакции стресса, даже 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 гипертензии [51].

Биологические реакции врожденного иммунитета задействованы в реализации как биологической функцией эндоэкологии, так и адаптации [52]. При алиментарном дефиците эссенциальных полиеновых жирных кислот (ЖК) клетки начинают компенсаторный синтез *in vivo*

эйкозаноидов не из физиологичных эссенциальных полиеновых ЖК, а из эндогенной ненасыщенной дигмо- γ -линоленовой ЖК [1]. Такие простаглицлины, тромбоксаны и лейкотриены являются афизиологичными; это биологическая реакция патологической компенсации нарушает регуляцию каждой из клеток *in vivo*; это и есть атеросклероз [2].

2.3. Биологическая функция локомоции и филогенез артериального русла

В ходе становления функции локомоции сформировалась:

- а) замкнутая система кровообращения, сердце и артерии эластического типа;
- б) скелетные поперечнополосатые миоциты;
- в) специализированные адипоциты;
- г) система инсулина (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. ИНС начал:

- а) активировать синтез и запастись субстраты для работы клетками энергии (синтеза АТФ);
- б) усилить пассивное поглощение клетками неэтерифицированных ЖК в форме НЭЖК из ассоциатов АЛБ + НЭЖК в межклеточной среде [3];
- в) активировать синтез гликогена;
- г) усилить 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);
- ж) этерифицировать ЖК в физиологичные олеиновые ТГ.

Одновременно ИНС блокирует липолиз, гидролиз ТГ с освобождением НЭЖК и β -окисление ЖК в митохондриях. Несмотря на многостороннее действие, ИНС реализует одну биологическую функцию — обеспечение энергией биологической функции локомоции.

3. Паракринные сообщества клеток и регуляция метаболизма

На ранних ступенях развития многоклеточных *in vivo* стали формироваться ассоциаты клеток — локальные, паракринно регулируемые сообщества клеток [4]. Со времени 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, будучи одноклеточной [5]. В целлюлярной те-

рии Р. Вирхова о паракрынных 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» [6]. Паракрынное сообщество, в нашем представлении это функциональные ассоциаты трех видов клеток:

а) специализированные клетки, которые определяют функцию сообщества;

б) клетки локального перистальтического насоса (эндотелий + гладкомышечные клетки), которые осуществляют локальную гидро-, лимфо-, гемо-лимфо и гемодинамику в сообществе;

в) клетки РСТ, которые реализуют биологическую функцию эндоэкологии;

г) регулируют метаболизм на паракрынном уровне.

Паракрынные сообщества не были отделены друг от друга и чтобы гуморальные медиаторы проявляли активность в пределах одного сообщества, время их действия ограничено долями секунды [7]. Нет ни одного гуморального медиатора *in vivo*, ни одного гормона, кроме, естественно, ИНС, действие которых не было бы отработано на уровне паракрынных сообществ. Так, после аутокрынной регуляции, *in vivo* произошло формирование регуляции на уровне паракрынных сообществ и позже органов.

Паракрынное сообщество нефрон — функциональное единение трех видов клеток:

а) функционально дифференцированный эпителий капилляра нефрона;

б) афферентная и эфферентная артериолы — локальный перистальтический насос;

в) паратубулярная интерстициальная ткань.

Из паракрынных 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 обеспечивали 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, сосудисто-сердечная система. Произошло это путем объединения миллионов локальные перистальтических насосов, артериол мышечного типа при формировании артерий эластического типа и центрального насоса замкнутой системы — сердца [8]. 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 паракрынных сообществ; тестом его функции является эндотелий зависимая (поток зависимая) вазодилатация. Пул интерстициальной РСТ для внутрисосудистого пула межклеточной среды локализован в интиму артерий эластического типа. Большой «мусор» из сосудистого русла в интиму переносят клетки эндотелия путем биологической реакции трансцитоза.

4. Регуляция АД в паракрынных сообществах и на уровне организма; патогенез эссенциальной артериальной гипертензии

Сердце вне биологической функции локомоции призвано докачать кровь до дистального отдела сосудистого русла — до артериол мышечного типа. Далее локальные перистальтические насосы сами осуществляют:

а) перераспределение кровотока (перфузии) между тканями и органами;

б) формирование объема артериального русла;

в) величину периферического сопротивления кровотоку.

Согласно методологическому приему биологической «субординации», филогенетически позднее сердце и сосудодвигательный центр не могут оказать влияние на функцию локальных перистальтических насосов. Состояние дистального отдела артериального русла является отражением функциональной активности органов и тканей. В паракрынных сообществах, физиологичным для перистальтических насосов состоянием является сокращение. В силу этого, полный объем дистального отдела артериального русла, примерно в 20 литров, удается заполнить в 3—4 раза меньшим объемом крови [9].

При реализации биологической функции локомоции доминирует функция проксимального отдела артериального русла и миокарда. Когда пульсовая волна достигает дистального отдела, артериол мышечного типа, срабатывают механизмы паракрынной регуляции, механизмы потокзависимой вазодилатации [10]. Используя реакцию сдвига на эндотелии, инициированную пульсовой волной, клетки эндотелия формируют волну вазодилатации [11], которая опережает пульсовую волну и сопровождает 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 эндоэкологии в паракрынных сообществах, последующая локальная биологическая реакция воспаления, меняет параметры дистального отдела артериального русла. Активная форма O_2 *in situ* блокирует доступность NO для гладкомышечных клеток и нарушает реакцию эндотелий зависимой вазодилатации и увеличивает периферическое сопротивление кровотоку. При этом сердцу приходится

увеличивать АД в проксимальном отделе артериального русла пропорционально нарушению эндотелийзависимой вазодилатации. И если биологическая реакция воспаления продолжается, компенсация центральным насосом функции периферических насосов, повышение периферического сопротивления кровотоку и повышение АД становится постоянным [12].

Возможно, в нескольких паракрынных 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 эндоекологии. Однако, если системная компенсация нарушенной перфузии в паракрынных сообществах, увеличение АД продолжается длительное время, это приводит к нарушению:

а) локальной гидродинамики в паракрынных сообществах почек, в нефроне;

б) в сообществах клеток головного мозга;

в) функциональных сообществах клеток легких.

Нарушение функции происходит в тех органах, которые мы считаем органами-мишенями и в которых паракрынные сообщества располагают локальной системой гемодинамики и механизмами ее регуляции.

Увеличение гидродинамического давления в афферентной артериоле мышечного типа в паракрынном сообществе может нарушить гидродинамику нефрона, которая в филогенезе сформировалась намного ранее 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 не было, на уровне паракрынной регуляции нефрона, происходит активация тубуло-гломерулярной обратной связи и регуляция нефрона не позволяет уровню гломерулярной фильтрации превысить параметры пассивной реабсорбции. Реализует тубуло-гломерулярную обратную связь в нефроне конечный продукт каскада реакций протеолиза: ренин → вазоконстриктор ангиотензин II. Он на паракрынном 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 происходит склероз гломерул, гибель нефронов и параллельно развитие интерстициального нефроза [39].

Повышение АД в проксимальном отделе артериального русла увеличивает скорость кровотока в артериолах и обменных капиллярах паракрынных сообществах легких, в стенке альвеол. Однако параллельно этому снижается диффузия газов — O_2 и CO_2 через барьер клеток эндотелий-пневмоциты с развитием гипоксии и гиперкапнии. И опять механизмы обратной связи на уровне паракрынных сообществ легких, ангиотензин II спазмирует легочные артериолы мышечного типа нормализуют в крови легочных вен парциальное давление O_2 и CO_2 . Однако повышается периферическое сопротивление кровотоку в дистальном отделе и ожидаемая реакция сердца. Такие же патофизиологические изменения происходят и в паракрынных сообществах головного мозга. Повышение АД в артериолах мозга приведет к увеличению давления спинномозговой 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 [13].

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» [6]. Этими словами, выражена реализация разных биологических функций: биологической функции трофологии, функции гомеостаза и эндоекологии. Согласно единой технологии становления в филогенезе функциональных систем, механизмы регуляции перфузии во всех паракрынных сообществах — это каскад реакции протеолиза ренин → ангиотензин II. На основании того, что АД является одной из основных в реализации биологических функций гомеостаза, эндоекологии и адаптации, повышение АД в проксимальном отделе сосудистого русла относится ко всем разделам клинической медицины. АД является в первую очередь тестом нарушенного метаболизма, той биологической реакцией, которая призвана компенсировать нарушения путем усиления перфузии, в частности, в паракрынных сообществах. Основу патогенеза эссенциальной артериальной гипертензии составляют нарушения биологических функций гомеостаза, экзотрофии, эндоекологии, адаптации и функции продолжения вида. Именно поэтому столь велика в популяции частота эссенциальной артериальной гипертензии во всех развитых странах. Первичные нарушения формируются на уровне паракрынных сообществ, после чего 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 паракрынных 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:

- а) системное повышение АД;
- б) температура тела и гипертермия;
- в) электрическое проведение сигнала по нервным волокнам вегетативной нервной системы;
- г) активация транцитоза — взаимоотношение между локальными пулами межклеточной среды.

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. Это патологическое состояние, с одной стороны, приводит к гипертрофии миокарда и последующей сердечной недостаточности, с другой, — к прогрессированию гломерулосклероза и хронической недостаточности почек.

5. 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, и сколько было сформировано вариантов сказать трудно; информация о наиболее важных этапах становления структуры и функции заложены в геноме каждой из клеток [14], 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. 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;
- д) системы ИНС.

Биологическая роль ИНС — обеспечение субстратами для выработки энергии биологической функции локомоции. Для целей, которые *in vivo* призваны реализовать ИНС, ГЛЮ является явно неподходящим субстратом:

- а) энергетическая ценность низкая;
- б) она гидрофильна;
- в) большие количества гликогена негде депонировать. Поэтому ИНС все внимание «уделил» ЖК;
- а) они гидрофобны, клетки могут активно их поглощать;
- б) энергетическая ценность ЖК высока;
- в) депонировать их *in vivo* можно неограниченно. Если ГЛЮ трудно депонировать, надо:
- а) окислять ее в митохондриях в первую очередь и оставшееся количество;

б) перевести в форму, в которой ГЛЮ можно запасать, в пальмитиновую насыщенную ЖК (н-ЖК), которую при действии ИНС можно превратить в олеиновую мононенасыщенную ЖК (моно-ЖК).

Однако активировать окисление ГЛЮ в митохондриях для ИНС оказывается не столь просто.

Если мы расставим все субстраты окисления митохондриями в порядке убывания:

- а) константы скорости реакции;
- б) образования ацетил-КоА;
- в) синтеза АТФ в цикле Кребса [15] получится следующая последовательность:

1) кетоновые тела — метаболиты самой короткой С 4 масляной ЖК — β -гидроксипальмитат и ацетоацетат;

2) короткоцепочечные С6—С10 н-ЖК;

3) среднецепочечные С12 и С14 н-ЖК;

4) длинноцепочечная С16:0 пальмитиновая н-ЖК, для которой митохондрии имеют специфичный транспортер;

5) ω -9 эндогенная и ω -6 экзогенная С18:1 олеиновая моно-ЖК, которая, при двойной связи (-С=С-) в цепи имеет высокую константу скорости окисления [16];

б) последней является ГЛЮ. Становление этой последовательности произошло еще в митохондриях прокариотов, и, согласно приему «биологической субординации» и биологическим «запретам» эволюции [17], изменено быть не может.

ИНС усилит не только активированное (пассивное) поглощение клетками ГЛЮ через глюкозные транспортеры 4 (ГЛЮТ4), но и окисление ГЛЮ, в митохондриях, если в цитозоле не будет ни кетоновых тел, ни ЖК в форме полярных НЭЖК [18]. Чтобы митохондрии начали окисление ГЛЮ, инсулину приходится блокировать липолиз в инсулинзависимых клетках и понизить содержание в цитозоле ЖК и их метаболитов. В биологической реакции экзотрофии, при постпрандиальной гипергликемии и гиперинсулинемии, ИНС:

- а) ингибирует липолиз;
- б) лишает митохондрии возможности окислять кетоновые тела и короткоцепочечные ЖК;
- в) облегчает поглощение клетками ГЛЮ;
- 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 [19]. Следовательно, ИНС активирует окисление ГЛЮ в клетках путем регуляции метаболизма ЖК; поэтому сахарный диабет можно с достаточным основанием именовать патологией метаболизма ЖК.

Что же такое синдром инсулинорезистентности (ИР)? Полагаем, это патофизиологичное 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 будет возобновлено. Этим «что-то» является повышение в межклеточной среде содержания НЭЖК. Основной причиной «бездействия» ИНС *in vivo* является формирование физиологичных 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 и ИНС и 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 эндоэкологии, «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 [20].

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 [21]. Синдром ИР формируется на уровне организма, поскольку филогенетически поздний ИНС не может:

а) блокировать липолиз в клетках РСТ паракринных сообществ, в которых его локально активируют филогенетически ранние гуморальные медиаторы, гормоны;

б) понизить содержание в межклеточной среде АЛБ + НЭЖК;

в) остановить пассивное поглощение клетками НЭЖК;

г) предотвратить остановку окисления митохондриями ГЛЮ.

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 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 несоответствие регуляции процессов гидродинамического АД и метаболизма ЖК, ГЛЮ на уровне организма и в паракринных сообществах;

- оценивать диагностическое значение тестов при разных видах патологии не в рамках отдельных заболеваний, а с позиций биологических функций и реакций: микроальбуминурия — превышение фильтрации в гломерулах над пассивной реабсорбцией в проксимальных канальцах; повышение С-реактивного белка в крови — «замусоривание» межклеточной среды *in vivo* эндогенными флогогенами (экзогенными патогенами) большой мол. 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 артериального давления.

Патогенез каждой из распространенных в популяции человека нозологических форм 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 [22], однако как только мы начинаем говорить о регуляции, надо помнить, что в филогенезе произошло формирование не сердечно-сосудистой, а сосудисто-сердечной системы. Согласно методологическому подходу биологической субординации, при реализации биологической функции локомоции основную регуляторную роль выполняет сердце, проксимальный отдел артериального русла и симпатическая вегетативная нервная система. Вне биологической функции локомоции, главенствующую роль в регуляции гемодинамики исполняет филогенетически ранний дистальный отдел артериального русла и механизмы регуляции на уровне парак-

ринно регулируемых сообществ клеток, а также парасимпатическая вегетативная нервная система.

Все болезни, которые мы именуем метаболическими пандемиями, это не более чем последствия (издержки) продолжения эволюционного развития, приспособления организма к новым условиям воздействия неблагоприятных факторов. Основными из них являются те, которые нарушают биологическую функцию питания, функцию трофологии. Превышение желаний *Homo sapiens* над его возможностями являются основой столь частого развития афизиологичных процессов (атеросклероз, синдром ИР, ожирение, метаболический синдром, эссенциальная АГ и неалкогольная жировая болезнь печени, которые мы именуем как «метаболические пандемии»). При этом влияние неблагоприятных условий внешней среды становятся этиологическими факторами заболеваний, причинами нарушения биологических функций и биологических реакций.

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

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

Список литературы

1. **Бокарев И.Н., Шубина О.И.** Дизметаболическая симптоматическая артериальная гипертензия и дизметаболическая болезнь // *Клин. мед.* — 2009. — №8. — С. 67—71.
2. **Вельков В.В.** Новые представления о молекулярных механизмах эволюции: стресс повышает генетическое разнообразие // *Мол. биология.* — 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 органо-патологии в свете учения Сеченова — Павлова — Введенского. — М.: Медгиз, 1954. — С. 5—36.
5. **Жданов В.С.** Роль гиперплазии интимы артерий в атерогенезе у человека // *Архив патологии.* — 1998. — №6. — С. 3—8.
6. Исторические заметки. А.Л. Мясников и Г.Ф. Ланг (по воспоминаниям А.Л. Мясникова) // *Кардиол. вестник.* — 2006. — №2. — С. 62—64.
7. **Карпин В.В.** Основания теории патологии: философско-методологические аспекты: Автореф. дисс. на соискание ученой степени докт. филос. наук. 09.00.09. — Новосибирск, 2009.
8. **Кашкин К.П., Дмитриева Л.Н.** Белки системы комплемента; свойства и биологическая активность // *Клин. лаб. диагност.* — 2000. — №7. — С. 25—32.
9. **Климов С.В.** Пути адаптации растений к низким температурам // *Успехи совр. биол.* — 2001. — Т. 121, №1. — С. 3—22.
10. **Лисицын Д.М., Разумовский С.Д., Тишинин М.А., Титов В.Н.** Кинетические параметры окисления озоном индивидуальных жирных кислот // *Бюлл. эксп. биол.* — 2004. — Т. 134, №11. — С. 117—119.
11. **Мелькумянц А.М., Балашов С.А.** Механочувствительность артериального эндотелия. — Тверь: Триада, 2005. — С. 29.
12. **Парахонский А.П.** Теория современной патологии в аспекте учения В.И. Вернадского о ноосфере // *Успехи соврем. естествознания.* — 2006. — №9. — С. 85—87.
13. **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. — С. 6—11.
14. **Реутов В.П., Шехтер А.Н.** Как в XX веке физики, химии и биологи отвечали на вопрос: что есть жизнь? // *Успехи физиол. наук.* — 2010. — Т. 180, №4. — С. 394—414.
15. **Розенберг Г.С.** О путях построения теоретической экологии // *Успехи совр. 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.** Опровержение традиционных представлений о болезни и возникновение естественно-научных основ патологии (XVII—XIX века) // *Вестник. Росс. АМН.* — 2011. — №2. — С. 40—52.

18. **Тимофеев-Ресовский Н.В., Воронцов Н.Н., Яблоков А.В.** Краткий очерк теории эволюции. — М.: Наука, 1977. — С. 300.
19. **Титов В.Н.** Анатомические и функциональные основы эндотелий-зависимой вазодилатации, оксид азота и эндотелин. Артериолы мышечного типа как перистальтические насосы // Успехи совр. биол. — 2010. — Т. 130, №3. — С. 237—257.
20. **Титов В.Н.** Атеросклероз — проблема общей биологии: нарушение биологических функций питания и эндоекологии // Успехи совр. биол. — 2009. — Т. 129, №2. — С. 124—143.
21. **Титов В.Н.** Интима — биологический сорбционный фильтр. Специфичность патогенов и биологическая классификация воспалительного поражения интимы // Вестник РАМН. — 2003. — №8. — С. 40—43.
22. **Титов В.Н.** Становление в филогенезе биологической функции локомоции системы инсулина. Биологические основы действия гормона // Успехи совр. биологии. — 2012. — Т. 132, №1. — С. 52—69.
23. **Титов В.Н.** Теория «периферического сердца» и становления в филогенезе сердечно-сосудистой (сосудисто-сердечной) системы // Вестник Санкт-Петербургского университета. — 2010. — Т. 11, №2. — С. 5—22.
24. **Титов В.Н.** Теория биологических функций и ее применение при выяснении патогенеза распространённых заболеваний человека // Успехи соврем. биологии. — 2008. — Т. 128, №5. — С. 435—452.
25. **Титов В.Н.** Филогенетические, структурные и патогенетические основы классификации форм артериальной гипертензии // Артериальная гипертензия. — 2009. — Т. 15, №3. — С. 389—400.
26. **Царегородский Г.И.** Методологические проблемы этиологии // Вестник РАМН. — 2003. — №3. — С. 36—39.
27. **Циммерман Я.С.** Размышления о здравоохранении, медицине и врачевании (несвоевременные мысли старого врача) // Клин. медицина. — 2011. — №3. — С. 4—9.
28. **Чазов Е.И.** Дизрегуляция и гиперактивность организма как факторы формирования болезни // Кардиол. вестник. — 2006. — Т. 1, №1. — С. 5—9.
29. **Чазов Е.И.** История изучения атеросклероза: истины, гипотезы, спекуляции // Тер. архив. — 1998. — №9. — С. 9—16.
30. **Яновский М.В.** О функциональной способности артериального периферического сердца // Научная медицина. — 1923. — №1. — С. 126—133.
31. **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. — Vol. 312. — P. 811—816.
32. **Dickinson J.** The resistance of small cerebral arteries in patients with essential hypertension // J. Hypertens. — 2009. — Vol. 27. — P. 1923—1925.
33. **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. — Vol. 9, №2. — P. 200—210.
34. **Finlay D., Cantrell D.A.** Metabolism, migration and memory in cytotoxic T cells // Nature. Rev. Immunol. — 2011. — Vol. 11. — P. 109—117.
35. **Gupta V., Sachgeva S., Khan A.S., Hague S.F.** Endothelial dysfunction and inflammation in different stages of essential hypertension. Saudi // J. Kidney. Dis. Transpl. — 2011. — Vol. 22, №1. — P. 97—103.
36. **Hue L., Taegtmeyer H.** The Randle cycle revisited: a new head for an old hat // Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. — 2009. — Vol. 297. — P. 578—591.
37. **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). — P. 261—272.
38. **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. — Vol. 260. — P. 14748—14755.
39. **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. — Vol. 148, №3. — P. 295—304.
40. **Kitano H.** Systems biology: a brief overview // Science. — 2002. — Vol. 295, №5560. — P. 1662—1664.
41. **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. — Vol. 3. — P. 124—132.
42. **Marks A.R.** Physiological systems under pressure // J. Clin. Invest. — 2008. — Vol. 118, №2. — P. 41—413.
43. **Moley K.H., Mueckler M.M.** Glucose transport and apoptosis // Apoptosis. — 2000. — Vol. 5, №2. — P. 99—105.
44. **Muller-Marschhausen K., Waschke J., Drenckhahn D.** Physiological hydrostatic pressure protects endothelial monolayer integrity // Am. J. Physiol. Cel. Physiol. — 2008. — Vol. 34. — P. 324—332.
45. **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. — Vol. 192, №7. — P. 1999—2005.
46. **Quehenberger O., Dennis E.A.** The human plasma lipiome // N. Engl. J. Med. — 2011. — Vol. 365. — P. 1812—1823.
47. **Ramsey S.A., Gold E., Aderem A.** A systems biology approach to understanding atherosclerosis // EMBO Mol. Med. — 2010. — Vol. 2, №3. — P. 79—89.
48. **Robins H.J., Longo W.** Whole body hyperthermia: simple complexities // Intensive Care. Med. — 1999. — Vol. 25. — P. 898—900.
49. **Steinberg H.O., Tarshoby M., Monestel R., Hook G., Crolin J., Johnson A., Bayazeed B., Baron A.D.** Elevated circulating free fatty acid levels impair endothelium-dependent vasodilation // J. Clin. Invest. — 1997. — Vol. 100. — P. 1230—1239.
50. **Stubbs P.J., Laycock J., Alaghband-Zadeh J.** et al. Circulating stress hormone and insulin concentrations in acute coronary syndromes: identification of insulin resistance on admission // Clin. Sci. — 1999. — Vol. 96, №6. — P. 589—595.
51. **Yuan X., Zhang J., Wang Y.** Probability theory-based SNP association study method for identifying susceptibility loci and genetic disease models in human case-control data // Trans. Nanobiosci. — 2010. — Vol. 9, №4. — P. 232—241.
52. **Zak D.E., Aderem A.** Systems biology of innate immunity // Immunol. Rev. — 2009. — Vol. 227, №1. — P. 264—282.

Поступила 15.06.12