

# ФИЛОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ТЕОРИЯ ОБЩЕЙ ПАТОЛОГИИ. ЕДИНЕНИЕ ПАТОГЕНЕЗА МЕТАБОЛИЧЕСКИХ «ПАНДЕМИЙ»

*В.Н. Титов, ФГБУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс Минздрава РФ, г. Москва*

Совершенствование диагностики, включая методы секвенирования и экспрессии генов, протеомики, метаболомики (липидомики) является результатом развития физической химии, биохимии и аналитического приборостроения за последние десятилетия. Теория же общей патологии, становления болезней, сформирована 150 годами ранее в работах К. Рокитанского и Р. Вирхова. Назрела необходимость в новой теории. Становление патофизиологии, патологии, формирование патогенеза «метаболических пандемий» происходило на ступенях филогенеза одновременно (параллельно) с физиологическим развитием каждой из биологических функций и биологических реакций. Основными методологическими приемами общей биологии являются:

- a) единение структуры и функции;
- b) единение основных этапов фило- и онтогенеза;
- c) единая технология становления в филогенезе функциональных систем и
- d) использование системного подхода для объяснения происходящего *in vivo*.

Мы предлагаем дополнить методологические приемы еще двумя:

- a) преимущественности становления в филогенезе биологических функций и реакций и
- b) прием биологической субординации.

Становление биологических функций и биологических реакций в филогенезе происходило, главным образом, не путем формирования чего-то принципиально нового, что характерно для мутаций, а путем длительного, последовательного совершенствования того, что сформировано на предыдущих 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 более поздний не может. Мы полагаем, если частота заболевания в популяции человека превышает 5-7%, то:

- a) основу патогенеза такого заболевания составляет нарушение биологических функций и биологических реакций и
- b) для каждого из них патогенез рационально выстраивать в аспекте филогенеза.

В основу филогенетической теории патологии (единого алгоритма патогенеза заболевания) мы заложили данные гуморальной и клеточной патологии XIX века, а также сформированные нами:

- ✓ теорию биологических функций и биологических реакций *in vivo*;
- ✓ регуляцию биологических функций и реакций метаболизма на трех филогенетически разных уровнях:

- a) аутокринном, на уровне клетки;
- b) паракринном — на уровне сообщества клеток (СК), в) в целостном организме;

- ✓ представление об одновременном формировании физиологических и афизиологических процессов на разных ступенях филогенеза.

## 1. Теория биологических функций и биологических реакций

В течение сотен миллионов лет на разных ступенях филогенеза сформировались:

- 1) биологическая функция трофологии, функция питания;
- 2) биологическая функция гомеостаза;
- 3) биологическая функция эндозологии («чистоты» межклеточной среды);
- 4) биологическая функция адаптации;

- 5) биологическая функция продолжения вида;
- 6) биологическая функция локомоции (движения) и
- 7) биологическая функция интеллекта.

Становление биологических функций в филогенезе происходило не одновременно; между формированием отдельных функций проходили миллионы лет.

### **1.1. Биологические функции трофологии, гомеостаза и эндозкологии**

Биологическая функция гомеостаза призвана обеспечить *in vivo* в межклеточной среде для каждой из клеток всегда достаточно всего. Функция гомеостаза не допускает снижения концентрации субстратов (физико-химических параметров) в межклеточной среде ниже нижней границы физиологического интервала. Реализуют биологическую функцию гомеостаза десятки биохимических и физико-химических реакций. Биологическая функция эндозкологии в физиологических условиях не допускает превышения верхнего предела физиологического интервала. Функция эндозкологии рассматривает такое превышение как нарушение «чистоты» межклеточной среды, «замусоривание» ее. Реализуют функцию эндозкологии две неспецифичные реакции:

- a) биологическая реакция экскреции и
- b) биологическая реакция воспаления.

Если мол. масса биологического «мусора» в межклеточной среде не выше 70 кДа (мол. масса альбумина, АЛБ), удаление его происходит при реализации биологической реакции экскреции. *На рисунке 1* представлены структуры гломерулярной мембраны нефрона, которые обуславливают фильтрацию в первичную мочу аналитов с мол. массой не более 70 кДа.

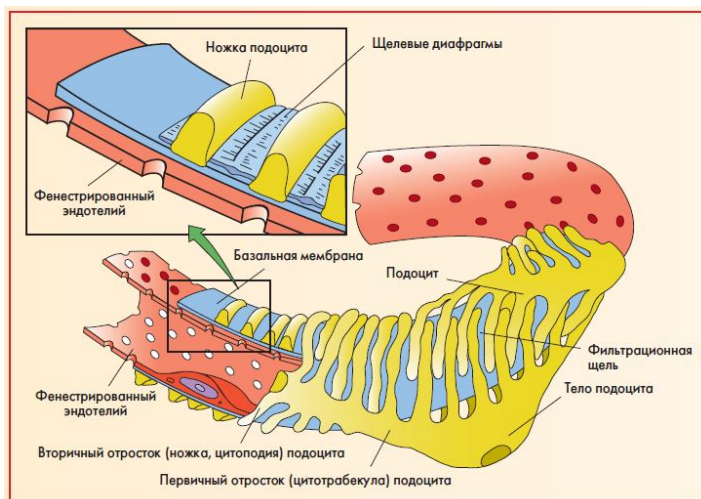
Если же мол. масса эндогенных флогогенов (инициаторов воспаления) или экзогенных инфекционных патогенов превышает эту величину, утилизация «мусора» происходит *in situ* в биологической реакции воспаления. Единственным условием активации *in vivo* биологической реакции воспаления является накопление в межклеточной среде биологического «мусора» большой мол. массы. Это определено размером отверстий в мембране клубочков нефрона. «Замусоривание» межклеточной среды малым биологическим «мусором» отражает тест микроальбуминурия. «Замусоривание» среды большим биологическим «мусором» отражают:

- a) повышение содержания в плазме крови интерлейкинов;
- b) активация окисления белков активными формами  $O_2$  и
- c) увеличение концентрации С-реактивного белка в субклиническом интервале.

Биологическим реакциям, которые задействованы в биологической функции эндозкологии, одновременно с реакцией воспаления являются:

- a) биологическая реакция гидродинамического артериального давления (АД);
- б) денатурации эндогенных белков активными формами  $O_2$ ;
- в) реакция трансцитоза;
- г) реакция гипертермии;
- д) реакция апоптоза;
- ж) реакция врожденного и
- з) приобретенного иммунитета.

Для активации биологической реакции экскреции необходимо увеличить гидравлическое давление над базальной мембраной гломерул.



**Рисунок 1.** Структуры гломерулярной мембраны нефрона, которые обуславливают фильтрацию в первичную мочу аналитов с мол. массой не более 70 кДа (фенестрированный эндотелий; базальная мембрана и отростки подоцитов).

В силу этого накопление в межклеточной среде малого биологического «мусора» всегда инициирует повышение АД. Когда не сформировавшие апоВ-100 лиганд ЛПНП становятся в крови большим «мусором» их утилизирует локальный пул рыхлой соединительной ткани (РСТ). Для внутрисосудистого пула межклеточной среды РСТ располагается в интиме артерий эластического типа. Чтобы Толл-подобные рецепторы признали безлигандные ЛННП «не своими», их надо физиологично денатурировать. Эту функцию *in vivo* исполняют циркулирующие нейтрофилы в физико-химической реакции «респираторного взрыва» и система комплемента. Это физиологичный 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 трансцитоза. Активация биологической реакции трансцитоза происходит пропорционально количеству в межклеточной среде эндогенных флогенов или экзогенных патогенов. Активирует филогенетически позднюю реакцию трансцитоза на уровне организма биологическая реакция АД (Рисунок 2). Ранее не было упоминания о биологической функции эндозекологии, но сходное понятие положено в основу гуморальной теории патологии. Основная причина повышения АД — компенсация на уровне организма нарушенного метаболизма в паракринных СК.

## 1.2. Биологическая функция адаптации и патогенез атеросклероза

Реализуют ее:

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

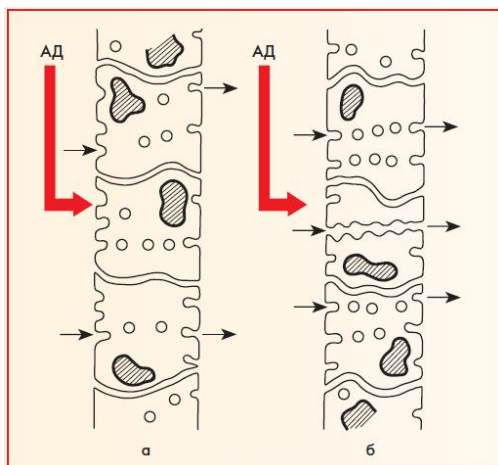
Биологическая реакция стресса филогенетически ранняя, гуморально регулируемая, реализована еще на аутокринном уровне. Биологические реакции компенсации *in vivo* многообразны и реализованы как на уровне сообщества клеток (СК), так и организма. В реализации биологической функции адаптации задействован синдром компенсаторной противовоспалительной защиты, который *in vivo* контролирует соответствие реакции воспаления степени действия инициирующих факторов — эндогенных флогенов или экзогенных патогенов. После каждой реакции стресса, даже эмоционального, остается шлейф белков-шаперонов — биологического «мусора», которые клетки РСТ утилизируют в биологической реакции воспаления. Это не могло быть принято во внимание в нейрогенной теории артериальной гипертонии. Биологическая реакция врожденного иммунитета задействована в реализации биологической функции эндозекологии и адаптации. При алиментарном дефиците эссенциальных полиеновых жирных кислот (ЭС ПНЖК) клетки начинают компенсаторный синтез эйкозаноидов из сурогата — из эндогенной ненасыщенной дигомо- $\gamma$ -линоленовой ЖК. Такие

простациклины, тромбоксаны и лейкотриены являются афизиологичными; это биологическая реакция патологической компенсации нарушает регуляцию всех клеток *in vivo*; это и есть основа патогенеза атеросклероза.

### 1.3. Биологическая функция локомоции и артериальное русло

В ходе становления в филогенезе функции локомоции сформировалась:

- замкнутая система кровообращения, сердце артерии эластического типа;
- скелетные поперечнополосатые миоциты;
- специализированные адипоциты;
- система инсулина (ИНС).



**Рисунок 2.** Гидродинамическое (артериальное) давление в активации биологической реакции трансцитоза, этапа биологической реакции воспаления; а — нормальное АД, б — повышенное АД.

Биологическая роль ИНС — обеспечение энергией биологической функции локомоции. ИНС, действуя только на уровне организма, органично надстроился над аутокринной и паракринной регуляцией, тесно с ней взаимодействует, но повлиять на регуляцию, которая сформировалась на более ранних ступенях филогенеза, ИНС не может. ИНС:

- активирует запасание субстратов для наработки клетками энергии (синтеза АТФ);
- регулирует пассивное поглощение клетками неэтерифицированных ЖК (НЭЖК) из ассоциатов с АЛБ, АЛБ +НЭЖК;
- активирует синтез гликогена;
- усиливает ферментные реакции липогенеза — синтез из глюкозы пальмитиновой насыщенной ЖК (Пальм НЖК), мы полагаем, «гидрофобной формы» глюкозы;
- превращает *in vivo* эндогенную Пальм НЖК в олеиновую моноеновую ЖК (МЖК) и
- этерифицирует ЖК в физиологичные олеиновые ТГ.

ИНС блокирует липолиз, гидролиз ТГ с освобождением НЭЖК и  $\beta$ -окисление ЖК в митохондриях. Несмотря на, казалось бы, многостороннее действие, ИНС реализует обеспечение субстратами функцию локомоции. Если в паракринных сообществах произошло нарушение метаболизма, микроперфузии и функции гомеостаза, эфферентная сигнализация по волокнам вегетативной нервной системы достигает сосудодвигательного центра. В ответ симпатическая, афферентная иннервация из ядер продолговатого мозга активирует миокард и системно повышает АД. Увеличение перфузии устраняет нарушение биологических функций гомеостаза и эндоэкологии. Если компенсация метаболизма путем увеличения АД продолжается длительное время, это нарушает:

- локальную гидродинамику в паракринных СК почек, в нефроне,
- в сообществах головного мозга;
- функциональных СК легких.

Нарушение функции происходит в тех органах, которые мы считаем органами-мишенями и в которых паракринные СК располагают локальной системой гемо- и гидродинамики и механизмами их регуляции.

Увеличение гидродинамического давления в афферентной артериоле паракринного сообщества может нарушить гидродинамику первичной мочи в нефроне, которая в филогенезе сформировалась намного ранее большого круга кровообращения. Повышение АД над базальной мембраной активно увеличивает фильтрацию так, что она может превысить возможности пассивной реабсорбции в канальцах нефрона и привести к потере части единого пула межклеточной среды. Во избежание этого на уровне паракринной регуляции нефрона происходит активация тубуло-гломерулярной обратной связи и реакций протеолиза: ренин → ангиотензин II. Последний на паракринном уровне, понижает гидродинамическое давление над базальной мембраной гломерул путем спазма афферентной артериолы. Это нормализует функцию нефрона, однако увеличивается периферическое сопротивление кровотоку; за этим следует более выраженное повышение АД. Результатом этого является склероз гломерул, гибель нефронов, развитие интерстициального нефроза и артериальной (метаболической) гипертонии.

Повышение АД в проксимальном отделе артериального русла увеличивает скорость кровотока в артериолах и обменных капиллярах легких, в стенке альвеол. Параллельно этому снижается диффузия газов —  $O_2$  и  $CO_2$  через бислой эндотелий: пневмоциты с развитием гипоксии и гиперкапнии. И опять обратная связь в паракринных СК легких, ангиотензин II спазмирует легочные мышечные артериолы, после чего нормализуются в крови парциальное давление  $O_2$  и  $CO_2$ . Однако это повышает периферическое сопротивление кровотоку в дистальном отделе и следует ожидаемая реакция сердца при регуляции АД на уровне организма. Такие же патофизиологические изменения происходят и в паракринных СК головного мозга. Повышение АД в сонных артериях повысит давление спинномозговой жидкости, чему сообщества клеток головного мозга усиленно противостоят. Известно, что повышение АД в сонных артериях сопровождается снижением кровотока в артериолах мозга.

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». Механизмы регуляции перфузии во всех паракринных СК — это каскад реакции протеолиза ренин → ангиотензин II. На основании того, что АД является одной из основных в компенсации нарушенного метаболизма, реализации биологических функций гомеостаза, эндозкологии и адаптации, повышение АД в проксимальном отделе сосудистого русла наблюдается во всех разделах клинической медицины. АД является в первую очередь тестом нарушенного метаболизма, той биологической реакцией, которая призвана компенсировать нарушения путем усиления перфузии в паракринных сообществах. Основу патогенеза эссенциальной (метаболической) артериальной гипертонии составляют нарушения биологических функций гомеостаза, экзотрофии, эндозкологии и адаптации, как и функции продолжения вида. Поэтому столь велика частота метаболической, эссенциальной АГ во всех развитых странах. Первичные нарушения формируются на уровне паракринных СК, после чего в процесс вторично вовлекаются органы мишени; почки, легкие, головной мозг и сердце; последнее вынуждено работать «на износ». Несоответствие регуляции метаболизма на уровне организма и в паракринных СК является основой патогенеза такой «пандемии» как эссенциальная, метаболическая артериальная гипертония.

## **2. Становление биологических функций на ступенях филогенеза; синдром резистентности к инсулину**

Развитие каждой из биологических функций и реакций, паракринных СК и органов происходило на протяжении миллионов лет; информация о наиболее важных этапах становления структуры и функции заложены в геноме. Функция локомоции инициировала:

- a) замкнутую систему кровообращения — сосудисто-сердечную систему;
- b) сердце как центральный насос,
- c) поперечнополосатую, скелетную мускулатуру;
- d) систему инсулина (ИНС) и инсулинзависимых скелетных миоцитов, кардиомиоцитов, адипоцитов и перипортальных гепатоцитов.

Биологическая роль ИНС — обеспечение субстратами энергии биологической функции локомоции. Для целей, которые *in vivo* реализует ИНС, глюкоза — явно неподходящий субстрат:

- a) энергетическая ценность низкая,
- b) глюкоза гидрофильна;
- c) клетки не поглощают ее активно;

- d) гликоген негде депонировать.

ИНС все внимание «уделил» жирным кислотам (ЖК):

- a) они гидрофобны;
- b) клетки поглощают их активно;
- c) энергетическая ценность ЖК высока;
- d) депонировать их *in vivo* можно неограниченно.

Инсулин после еды усиливает окисление глюкозы в клетках; депонирует глюкозу в форме гликогена и переводит глюкозу в гидрофобную форму — в С 16:0 Пальм — насыщенную ЖК (н-ЖК), которую можно запасать. Последнюю ИНС превращает в С 18:1 олеиновую мононенасыщенную ЖК (МЖК). Если расставить субстраты окисления митохондриями в порядке убывания:

- a) константы скорости реакции,
- b) образования ацетил-КоА,
- c) синтеза АТФ в цикле Кребса,

то получится следующая последовательность:

- 1) кетоновые тела — метаболиты короткой С 4 масляной ЖК —  $\beta$ -гидроксibuтират и ацетоацетат;
- 2) короткоцепочечные С 6 — С 10 н-ЖК;
- 3) среднецепочечные С 12 и С 14 н-ЖК;
- 4) длинноцепочечная С 16:0 Пальм н-ЖК, для которой митохондрии имеют специфичный транспортер;
- 5)  $\omega$ -9 эндогенная и  $\omega$ -6 экзогенная С 18:1 олеиновая моно- ЖК, которая, при двойной связи (-C=C-) в цепи, имеет высокую константу скорости окисления;
- 6) последней является глюкоза.

Становление этой последовательности произошло еще в митохондриях прокариотов, и, согласно приему «биологической субординации» в филогенезе, она не может быть изменена. ИНС усиливает активированное поглощение клетками глюкозы через глюкозные транспортеры 4 (ГЛЮТ4) и окисление глюкозы в митохондриях, если в цитозоле не будет ни кетоновых тел, ни ЖК в форме НЭЖК. Чтобы клетки начали окисление глюкозы, ИНС блокирует липолиз в инсулинзависимых адипоцитах подкожных депо и понижает содержание в цитозоле НЭЖК и их метаболитов. В биологической реакции экзотрофии, при постпрандиальной гипергликемии и гиперинсулинемии ИНС:

- a) ингибирует липолиз в адипоцитах;
- b) лишает клетки возможности поглощать НЭЖК, а митохондрии окислять кетоновые тела и короткоцепочечные ЖК,
- c) облегчает поглощение клетками глюкозы;
- d) усиливает окисление в митохондриях.

Одновременно клетки усиленно депонируют ЖК в форме триглицеридов для функции локомоции. ИНС действует только в биологической реакции экзотрофии. Гормон активирует окисление глюкозы в клетках путем регуляции метаболизма ЖК; синдром инсулинорезистентности (ИР) можно обоснованно именовать патологией метаболизма ЖК. Инсулинорезистентность - патофизиологическое состояние, при котором нет нарушений ни секреции, ни действия ИНС в клетках. Однако инсулину что-то мешает; если убрать это «что-то», действие гормона и окисление глюкозы будет возобновлено. Это — повышение в межклеточной среде содержания НЭЖК. Основной причиной «бездействия» ИНС *in vivo* является формирование афизиологичных процессов в паракринных СК, при которых филогенетически ранние гормоны активируют липолиз в филогенетически ранних висцеральных жировых клетках сальника. Эти клетки не имеют рецепторов к ИНС и гормон не может блокировать липолиз в жировых клетках РСТ. Было бы обоснованно именовать специализированными адипоцитами только инсулинзависимые клетки подкожного депо жировой ткани; сальник же образуют неспецифичные жировые клетки РСТ.

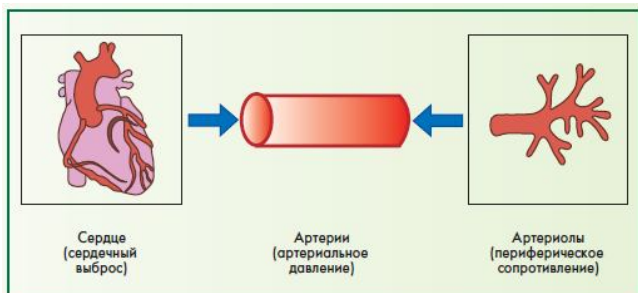
Согласно методологическому приему биологической субординации причинами ИР является нарушение биологической функции адаптации на уровне паракринных СК. Это — активация секреции тиреоидных гормонов, гормона роста, катехоламинов, глюкокортикоидов. Все они физиологично активируют гормон зависимую липазу в жировых клетках РСТ и увеличивают содержание НЭЖК в межклеточной среде; это

действие филогенетически ранних гормонов в паракринных СК не может блокировать ИНС. Нарушение в сообществах клеток биологической функции эндозеологии, «замусоривание» межклеточной среды большими эндогенными флогогенами и активация биологической реакции воспаления всегда сопровождаются усилением липолиза (потребность в энергии) в жировых клетках РСТ и повышение содержания НЭЖК в межклеточной среде.

При пассивном поглощении клетками НЭЖК и появлении их в цитозоле митохондрии сразу останавливают окисление глюкозы и окисляют НЭЖК. ИР формируется на уровне организма; филогенетически поздний ИНС не может регулировать метаболизм и даже функциональную гуморальную активацию, которая происходит в паракринных СК. ИНС не может блокировать липолиз в жировых клетках РСТ и освобождение НЭЖК; он блокирует липолиз только в инсулинзависимых адипоцитах. Рассмотрение этиологии и патогенеза метаболических пандемий с позиций биологических функций и биологических реакций при регуляции 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 (метаболической) артериальной гипертензии и ИР как несоответствие регуляции гидродинамического АД и метаболизма ЖК, глюкозы на уровне организма и в паракринных СК;
- ✓ оценить диагностическое значение тестов при разных видах патологии не в рамках отдельных заболеваний, а с позиций биологических функций и реакций;
- ✓ микроальбуминурия — превышение активной фильтрации в клубочках над пассивной реабсорбцией в проксимальных канальцах;
- ✓ повышение С-реактивного белка в крови — «замусоривание» межклеточной среды эндогенными флогогенами (экзогенными патогенами) большой мол. массы и активация биологической реакции воспаления;
- ✓ рассматривать синдром ИР, в первую очередь как патологию метаболизма ЖК и во вторую — как нарушение обмена глюкозы;
- ✓ понять функциональное, клиническое и диагностическое значение двух филогенетически разных — дистального (раннего) и проксимального (позднего) отделов артериального русла;
- ✓ роль АД как биологической реакции, которая вовлечена в компенсацию в первую очередь метаболизма, биологических функций гомеостаза, трофологии, эндозеологии и адаптации;
- ✓ понять биологические основы нормализации столь часто повышенного АД как компенсацию с уровня организма нарушений метаболизма в паракринных СК;
- ✓ понять различие функции жировых клеток РСТ в СК, специализированных адипоцитах и возможность всех их реализовать биологическую реакцию воспаления.

Со времени, когда У. Гарвей ввел термин сердечно-сосудистая система, прошло 400 лет; мы широко используем его в клинической медицине. Однако как только мы начинаем говорить о регуляции, надо помнить, что в филогенезе сформировалась не сердечно-сосудистая, а сосудисто-сердечная система (Рисунок 3). При реализации биологической функции локомоции основную регуляторную роль выполняет сердце, проксимальный отдел артериального русла и симпатическая вегетативная нервная система.



**Рисунок 3.** Единение функции филогенетически позднего миокарда, проксимального отдела артериального русла и филогенетически раннего дистального отдела – локальных перистальтических насосов паракринных СК.

При этом филогенетически ранний дистальный отдел (артериолы мышечного типа, перистальтические насосы) функционируют синхронно с проксимальным. Вне функции локомоции, главенствующую роль в регуляции гемодинамики выполняет филогенетически ранний дистальный отдел артериального русла и регуляция на уровне паракринных СК, локальных перистальтических насосов.

Для продолжения совершенствования медицинской науки желательно формировать понимание того, что медицина это часть общей биологии, а человек *Homo sapiens* — один из биологических видов. Он обладает исключительным интеллектом, но метаболизм его по степени совершенства уступает многим видам животных. Это определено тем, что в течение сотен миллионов лет становления биологической функций, при жизни животных последовательно в разных мировых океанах (трех водных и одном воздушном), влияния подобных факторов не было; организм не имел возможности адаптации. Все болезни, которые мы именуем метаболическими пандемиями, это не более чем последствия (издержки) продолжения эволюционного развития, адаптации организма к новому воздействию неблагоприятных факторов. Основным из них является нарушение биологической функции питания, функции трофологии. Превышение желаний *Homo sapiens* над его возможностями — основная причина столь частого развития атеросклероза, синдрома ИР, ожирения, метаболического синдрома (синдрома переедания), ЭС (метаболической) АГ и неалкогольной жировой болезни печени; всех их именуем «метаболическими пандемиями». При этом мы принимаем во внимание и случаи биологического наследования генетических аномалий. Используя филогенетическую теорию общей патологии, мы сможем разработать эффективные методы профилактики метаболических пандемий.