

## БИОХИМИЯ

© ТИТОВ В.Н., ДМИТРИЕВ В.А., 2015

УДК 616.12-008.331.1-092:612.015.3

Титов В.Н., Дмитриев В.А.

### НЕЭТЕРИФИЦИРОВАННЫЕ И СВОБОДНЫЕ ЖИРНЫЕ КИСЛОТЫ ПЛАЗМЫ КРОВИ, ДИСТАЛЬНЫЙ И ПРОКСИМАЛЬНЫЙ ОТДЕЛЫ АРТЕРИАЛЬНОГО РУСЛА, ВЕГЕТАТИВНАЯ ИННЕРВАЦИЯ И ПАТОГЕНЕЗ МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ

ФГБУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс Минздрава России, 121552, г. Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а

*На ступенях филогенеза последовательно сформировалась гуморальная (гормональная) регуляция, позже нейрогуморальная (нейро + гуморальная), далее при становлении биологической функции локомоции, нервная. На поздних ступенях филогенеза, при формировании замкнутой системы кровообращения, биологическая функция адаптации стала наравне с филогенетически ранними биологическими реакциями компенсации и стресса использоваться при регуляции (компенсации) биологической реакции метаболит-микроциркуляция (M↔M) и гидродинамическое давление. В филогенезе, можно полагать, физические факторы – гидродинамическое давление и термогенез (гиперпирексия) – стали эффективными регуляторами метаболизма на уровне организма. Если у пациента происходит повышение артериального давления, первый вопрос, на который надо ответить, какие нарушения метаболизма in vivo оно призвано компенсировать; нарушение какой из биологических функций при этом происходит, как эти нарушения метаболизма выявить и как попытаться нормализовать? Первичные нарушения биологической реакции M↔M могут развиваться в любом паракринном сообществе (ПС) клеток, органе и системе органов. II, если локальная регуляция (компенсация) на уровне ПС при действии гуморальных медиаторов окажется неэффективной, компенсация сформируется на уровне организма при реализации гидравлической и гидродинамической регуляции метаболизма; оптимальной эту регуляцию можно назвать только отчасти. В силу несовершенства гидродинамической системной регуляции метаболизма, в каком бы из множества ПС in vivo не произошло формирование афизиологичной биологической реакции M↔M, в патологический процесс со временем вторично будут вовлечены органы-мишени, в первую очередь почки, головной мозг, реже легкие и позже сердце.*

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия; метаболизм; органы-мишени; гуморальная регуляция; гуморальные медиаторы.

**Для цитирования:** Клиническая лабораторная диагностика. 2015; 60(5): 4–13.

Titov V.N., Dmitriev V.A.

THE UNESTERIFIED AND FREE FATTY ACIDS OF BLOOD PLASMA, DISTAL AND PROXIMAL PART OF ARTERIAL BED, VEGETATIVE INNERVATION AND PATHOGENESIS OF METABOLIC ARTERIAL

The Russian cardiologic R&D production complex of Minzdrav of Russia, 121552 Moscow, Russia

*The stages of phylogenesis were used as a basis for sequential formation of humoral (hormonal) regulation and later neurohumoral regulation. Hereinafter, under becoming of biological function of locomotion nervous regulation was formed. At late stages of phylogenesis under formation of closed system of blood circulation, biological function of adaptation began using under regulation (compensation) of biological reaction metabolism-micro-circulation (M-M) hydrodynamic pressure too on a par with phylogenetically earlier biological reactions of compensation and stress. It can be assumed that in phylogenesis physical factors (hydrodynamic pressure and thermogenesis or hyperpyrexia) became effective regulators of metabolism at the level of organism. If patient suffers from increasing of arterial pressure the questions to be answered are - what disorders of metabolism in vivo it is called to compensate, what biological function is disordered and how these disorders of metabolism can be detected and normalized. The initial disorders of biological reaction M-M can be developed in any paracrin cenosis of cells, organ or system of organs. If local regulation (compensation) at the level of paracrin cenosis under effect of humoral mediators turned out ineffective compensation will form at the level of organism under realization of hydraulic and hydrodynamic regulation of metabolism. This kind of regulation can be described as optimal only partly. Because of imperfection of hydrodynamic systemic regulation of metabolism, independently of in how many sets of paracrin cenosis in vivo occurs formation of aphysiological biologic reaction M-M, with time in pathological process target organs will be involved primarily kidneys, brain and more rarely lungs and later on heart.*

**Key words:** arterial hypertension; metabolism; target organ; humoral regulation; humoral mediator.

**Citation:** Klinicheskaya Laboratornaya diagnostika. 2015; 60(5) : 4–13.

Как следует из филогенетической теории общей патологии, на ступенях филогенеза последовательно сформировались три уровня регуляции метаболизма: ау-

токринный в каждой из клеток; на уровне паракринных сообществ (ПС) клеток – структурных и функциональных единиц каждого из органов; на уровне организма.

Для корреспонденции:

Титов Владимир Николаевич, vn\_titov@mail.ru

Семь биологических функций *in vivo* реализуют разные биологические реакции [1]. Все варианты патологии *in vivo* – нарушения биологических функций и биологических реакций при едином алгоритме патогенеза всех заболеваний.

Когда исследователи говорят об артериальной гипертензии (АГ) как о болезни цивилизации, метаболической пандемии, они имеют в виду эссенциальную АГ. Основу патогенеза ее составляют, мы полагаем, нарушения биологической реакции метаболизм $\leftrightarrow$ микроциркуляция (M $\leftrightarrow$ M); формируется нарушение в дистальном отделе артериального русла, артериолах мышечного типа. С позиций филогенетической теории общей патологии эссенциальную АГ можно называть метаболической. Изменение биологической реакции M $\leftrightarrow$ M происходит в результате нарушения нескольких биологических функций: биологической функции гомеостаза; функции трофологии; биологической функции эндэкологии; функции адаптации.

Основу биологической реакции M $\leftrightarrow$ M *in vivo* составляет эндотелийзависимая вазодилатация в каждом из ПС клеток, в каждом из органов. Это регуляция периферического перистальтического насоса в каждом из ПС при действии гуморальных медиаторов – вазоконстриктора эндотелина и вазодилататора оксида азота (NO). Через миллионы лет на филогенетически более позднем, более высоком уровне регуляции биологической реакции M $\leftrightarrow$ M на уровне организма гуморальное, химическое и биохимическое действие медиаторов дополнено функцией нейрогуморальной (симпатическая и парасимпатическая) вегетативной иннервации, а позже в филогенезе и действием физического фактора – гидравлического, гидродинамического давления в замкнутой системе кровотока.

В афизиологичных ситуациях *in vivo* компенсация нарушений биологической реакции M $\leftrightarrow$ M в отдельных ПС и фрагментах дистального отдела артериального русла происходит на филогенетически более позднем уровне – на уровне организма. Эту регуляцию осуществляет афферентная  $\rightarrow$  эфферентная, симпатическая, вегетативная иннервация из сосудодвигательного центра на сердце (центральный насос). Сердце же нормализует биологическую реакцию M $\leftrightarrow$ M в ПС, органах и системах органов путем повышения артериального давления (АД) в проксимальном отделе артериального русла, артериях эластического типа. Системное повышение АД в проксимальном отделе артериального русла, артериях эластического типа происходит при реализации иного, физического фактора регуляции – гидродинамического давления. Оно нормализует биологическую реакцию M $\leftrightarrow$ M путем повышения АД вначале в проксимальном отделе артериального русла, артериях эластического типа, далее повышения гидродинамического давления в дистальном отделе, артериолах мышечного типа.

Локальные нарушения реакции M $\leftrightarrow$ M могут происходить в каждом ПС; каждый из органов *in vivo* формирует вначале локальную, гуморальную компенсацию, а позже и афферентную вегетативную сигнализацию с локальных интеро- и барорецепторов на уровень организма. Достигая гипоталамических ядер, сосудодвигательного центра, афферентная импульсация инициирует эфферентную симпатическую иннервацию на сердце. Результатом этого является повышение АД во всем проксимальном отделе артериального русла вне зависимости от того, в каком органе нарушена биологическая реакция M $\leftrightarrow$ M и кем инициирована первичная афферентная сигнализация с интеро- и барорецепторов. Отдуваться

же за столь неоптимальную (безадресную) системную компенсацию локальных нарушения биологической реакции M $\leftrightarrow$ M приходится органам-мишеням. При метаболической, реально эссенциальной АГ ими являются почки, головной мозг, сердце и легкие. С позиций филогенетической теории общей патологии нет оснований говорить о том, что органы регулируют АД; на ступенях филогенеза условий для этого нет. Напротив, при регуляции на уровне организма системное повышение АД в проксимальном отделе артериального русла компенсирует функцию ПС не только в каждом из органов, в которых нарушена биологическая реакция M $\leftrightarrow$ M, но и в тех ПС, в которых нарушения функции нет [2].

Иницируют нарушения биологической реакции M $\leftrightarrow$ M локальные нарушения химических и биохимических реакций метаболизма *in situ* и афизиологичные изменения четырех биологических функций на уровне ПС клеток и тканей; нарушение физико-химических параметров локального пула внутрисосудистой среды, снижение гидродинамического давления в дистальном отделе артериального русла, артериолах мышечного типа. Действия локальных гуморальных медиаторов, которые формируют компенсаторную реакцию на уровне ПС и органов (ренин  $\rightarrow$  ангиотензин-II и альдостерон), в большинстве случаев нарушенной биологической реакции M $\leftrightarrow$ M оказывается недостаточно.

Если компенсировать нарушения в ПС клеток и органах не удастся, на более позднем, более высоком уровне организма следует гуморальная и афферентная сигнализация с интеро- и барорецепторов вегетативной нервной системы из ПС в нейросекреторные ядра гипоталамуса; гуморальное (нейрогуморальное) воздействие на сосудодвигательный центр продолговатого мозга; эфферентная симпатическая стимуляция на сердце (барорегулятор на уровне организма); системное повышение АД в филогенетически позднем проксимальном отделе артериального русла; компенсация локальных нарушений биологической реакции M $\leftrightarrow$ M в дистальном отделе русла.

К сожалению, с уровня организма, из проксимального отдела артериального русла, компенсация нарушения биологической функции M $\leftrightarrow$ M происходит не локально, как это было бы оптимально, а путем системного повышения АД в дистальном отделе артериального русла, артериолах мышечного типа. Недифференцированная, системная биологическая реакция компенсации с уровня организма не столь редко оказывается не в полной мере физиологичной. Какие же основания имеются для выделения биологической реакции M $\leftrightarrow$ M и прочтения патогенеза метаболической АГ, как это изложено выше?

*Неэтерифицированные жирные кислоты (ЖК) плазмы крови и нарушение биологической реакции M $\leftrightarrow$ M*

Нарушение биологической реакции M $\leftrightarrow$ M происходит, в частности, при повышении содержания жирных кислот (ЖК) в плазме крови и межклеточной среде [3], филогенетически ранних висцеральных жировых клетках (ВЖК) и поздних в филогенезе подкожных адипоцитах. Длительное повышение в плазме крови содержания ЖК в форме полярных, неэтерифицированных ЖК (НЭЖК), как и накопление ЖК в форме триглицеридов (ТГ) в ВЖК брюшной и грудной полостях, являются факторами риска АГ. Активация липолиза (гидролиза) ТГ в ВЖК при действии ранних гуморальных, гормональных медиаторов повышает в межклеточной среде содержание НЭЖК. В гидрофильной среде кровотока НЭЖК специфично связывает липидпереносящий белок альбумин [4].

Повышение содержания НЭЖК в плазме крови отмечено при метаболической АГ и метаболическом синдроме; ожирении; резистентности клеток к инсулину, инсулинорезистентности (ИР), при сахарном диабете 1-го и 2-го типов. Высоки содержание НЭЖК при метаболическом синдроме, синдроме Кушинга и лечении глюкокортикоидами, феохромоцитоме и активации синтеза катехоламинов и биологической реакции стресса. В экспериментах на крысах повышение концентрации НЭЖК в воротной вене печени в условиях локальной инфузии ЖК повышает АД. Когда крысам в течение 1 ч переливают олеиновую мононенасыщенную ЖК (МЖК, олеат натрия, С18:1- $\text{Na}$ ) в *v. porta* и *v. femoralis*, повышение АД продолжается в течение трех дней. При инфузии МЖК в воротную вену, АД превышает 30 мм рт. ст.; при вливании в бедренную вену повышение составило около 13 мм рт. ст. АД не изменилось при введении короткоцепочечной каприловой НЖК (С8:0- $\text{Na}$ ). При инфузии МЖК в воротную вену повышение АД началось через 12 мин, при введении в бедренную вену – через 6 мин; частота сердечных сокращений выросла – 334 – 412 ударов в 1 мин.

Инфузия олеиновой МЖК в воротную вену повышала АД более чем в 2 раза при сравнении с таковым в бедренной вене. Минутный выброс оставался повышенным в течение трех дней. При действии олеиновой МЖК у крыс выросло содержание норадреналина, адреналина и увеличилось количество кортикостерона. Эти изменения сопровождала активация симпатической вегетативной нервной системы (ВНС) [5], и, естественно, формируется компенсаторная реакция на уровне организма [6]. Активность ренина повысилась при вливании МЖК в портальную вену. Не изменилась активность ферментов синдрома цитолиза – истечение из гепатоцитов АЛТ и АСТ, а также ЛДГ. Состав ЖК в составе НЭЖК во многом определен особенностями питания и ЖК пищи [7].

В клинике за 4 ч инфузии добровольцам эмульсии «Интралипид» (соевые ТГ+фосфолипиды (ФЛ) яичного желтка + глицерин и гепарин) содержание НЭЖК и ТГ выросло в 5 раз. Концентрация глицерина выросла в 20 раз за счет содержания трехатомного спирта в «Интралипиде»; концентрация глюкозы не изменилась. Столь большое количество в крови НЭЖК, однако, не может связать альбумин; содержание же альбумина в крови повышено быть не может. Освобожденные при действии постгепариновой липопротеинлипазы и липолизе ЖК формируют фракцию НЭЖК+альбумин и фракцию свободных ЖК (СЖК); последние спонтанно формируют мицеллярные структуры. Содержание в крови лептина достоверно снизилось, уровень инсулина возрос. Концентрация изопростанов (эйкозаноидов) и альдостерона достоверно повысилась; содержание в плазме крови ангиотензина II не изменилось [8]. У пациентов повысилась АД; достоверных изменений по сравнению с пациентами, которым переливали ту же дозу глицерина + гепарин в изотоническом растворе NaCl (350 мосмоль), не выявили. Моделирование гипертриглицеридемии и избытка НЭЖК повышает АД и частоту сердечных сокращений; активирует симпатическую иннервацию [9]; в ПС усиливает действие гуморальных медиаторов, которые стабилизируют параметры единого и внутрисосудистого пулов межклеточной среды, и формирует гемодинамический ответ [10].

Пациенты с висцеральной формой ожирения и повышенным содержанием НЭЖК имеют риск развития АГ; при снижении массы тела, напротив, АД снижа-

ется [11]. Использование компьютерной томографии и определение раздельно массы ВЖК и адипоцитов показало [12], что фактором риска в первую очередь является количество ТГ в сальнике и забрюшинной клетчатке, а томография является более достоверным тестом, чем измерение окружности талии. Функциональные взаимоотношения между ВЖК, гидродинамическим давлением в дистальном отделе артериального русла, биологической реакцией  $\text{M} \leftrightarrow \text{M}$  и АД в проксимальном отделе нуждаются в конкретизации [13]. Мы полагаем, что длительное повышение в плазме крови содержания НЭЖК нарушает биологические реакции эндотелийзависимой вазодилатации и  $\text{M} \leftrightarrow \text{M}$  на уровне артериол мышечного типа; снижает гидродинамическое давление в дистальном отделе артериального русла; нарушает микроциркуляцию в ПС клеток и органов [14]. НЭЖК оказывают прессорное действие и у мини-свиней при инфузии «Интралипида». Переливание повышает концентрацию НЭЖК в плазме крови; увеличивает периферическое сопротивление кровотоку в дистальном отделе артериального русла; понижает гидродинамическое давление в артериолах мышечного типа; компенсаторно повышает АД в проксимальном отделе артериального русла.

Повышение АД при висцеральном ожирении является следствием алиментарного избытка насыщенных ЖК в форме ТГ в ВЖК сальника, увеличения размера клеток при постоянном их количестве – реализации биологической реакции гипертрофии; формирования афизиологического эндоплазматического стресса с нарушением третичной, четвертичной структуры протеинов в микросомах; компенсаторного действия лептина, активации липолиза в ВЖК; постоянно повышенного содержания НЭЖК в плазме крови. Напомним, что филогенетически поздний инсулин не ингибирует липолиз в филогенетически ранних ВЖК, не снижает освобождения ими НЭЖК. Филогенетически ранние ВЖК не имеют рецепторов к инсулину; это отличает их от более поздних в филогенезе адипоцитов. Как же активация липолиза в ВЖК, повышение в плазме крови содержания НЭЖК инициируют прессорное действие и ИР?

*Функционально разные пулы жировых клеток – ВЖК сальника и подкожные адипоциты*

На ступенях филогенеза с разницей в миллионы лет сформировались два пула жировых клеток с разной гуморальной и нейрогормональной регуляцией. Образование ВЖК сальника и забрюшинной клетчатки произошло в ПС энтероцитов при дифференцировании клеток рыхлой соединительной ткани (РСТ) [15]. На более поздних ступенях филогенеза ВЖК сформировали ПС жировых клеток. Депонирование экзогенных ЖК миллионы лет происходило в ВЖК; заметим, что переедание в отличие от голодания не является физиологической биологической реакцией. На ступенях филогенеза биология отработала и механизмы гуморальной компенсации афизиологической индукции субстратом, которые, однако, не очень эффективно противостоят индукции избытком субстратом; ими являются лептин в ВЖК и адипонектин в адипоцитах. Пул ВЖК анатомически ограничен по объему; количество ВЖК [16] формируется в онтогенезе в возрасте 12–13 лет и более не увеличивается [17]. При постоянном количестве ВЖК их регуляция происходит по объему при реализации биологической реакции гипертрофии.

На поздних ступенях филогенеза, при становлении биологической функции локомоции, формировании инсулинзависимых скелетных миоцитов и кардиомиоцитов, сформировался пул адипоцитов. Биологическое



предназначение – депонирование ЖК, главным образом НЖК + МЖК (пальмитиновая НЖК + олеиновая МЖК) для наработки клетками энергии и реализации биологической функции локомоции – движения за счет сокращения скелетных миоцитов. Количество адипоцитов *in vivo* неограничено; они регулированы в первую очередь в размерах, биологической реакции гипертрофии, но прежде всего в биологической реакции гиперплазии при увеличении количества адипоцитов.

Филогенетически ранние ВЖК обеспечивают субстратами энергии биологическую функцию гомеостаза; биологическую функцию питания – биологические реакции экзотрофии и эндотрофии; биологическую функцию эндозоологии с биологическими реакциями экскреции и воспаления; биологическую функцию адаптации с биологическими реакциями стресса и компенсации. Филогенетически поздний пул адипоцитов предназначен главным образом для реализации одной энергоёмкой биологической функции – функции локомоции [18].

Согласно филогенетической теории общей патологии и методологическому приему биологической субординации, более поздний в филогенезе регулятор физиологично надстраивается над более ранними, функционально с ними взаимодействует, но отменить (блокировать) действие филогенетически раннего гуморального медиатора более поздний не может. Биологически активные гуморальные и гормональные медиаторы активируют липолиз как в филогенетически ранних ВЖК, так и в филогенетически поздних адипоцитах. Это адреналин, тиреоидные гормоны, гормон роста и филогенетически поздние натрийуретические пептиды; они действуют в филогенетически ранних ПС. В адипоцитах, которые имеют рецепторы к инсулину, гормон блокирует липолиз, который активирует катехоламины, тиреоидные, соматотропный гормон, а также симпатическую вегетативную иннервацию. Отсутствие у ВЖК рецепторов к инсулину и неспособность гормона блокировать действие филогенетически ранних активаторов липолиза и составляет основу патогенеза ИР [19].

Запасание ЖК в ВЖК регулируют филогенетически ранние медиаторы; за миллионы лет до системы желез внутренней секреции их синтезировали клетки РСТ во всех ПС [20]. Превышение количества ТГ в цитоплазме ВЖК вызывает развитие эндоплазматического стресса; компенсаторный синтез клетками лептина; императивное освобождение НЭЖК, что является причиной высокого содержания их в межклеточной среде. НЭЖК повышают АД, даже если метаболическая АГ развивается на фоне ИР [21]. Высокий уровень НЭЖК в плазме крови является достоверным симптомом ИР и составляет основу ее патогенеза. Спастическое действие НЭЖК реализовано на уровне сосудистого русла и является результатом реакции вазоконстрикции [9]. Полагают, что прессорное действие НЭЖК может быть обусловлено ингибированием активности  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -АТФазы [22]; возможно и ингибирование секреции альдостерона эпителием клубочковой зоны коры надпочечников. Клеточная помпа  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -АТФаза закачивает из межклеточной среды в цитоплазму три иона  $\text{K}^+$  в обмен на два иона  $\text{Na}^+$ ; снижение ее функции может стать причиной повышения АД [23].

Внутривенное введение ингибитора  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -АТФазы инициирует повышение АД; для коррекции может понадобиться ингибирование секреции альдостерона. Цель – поддержание стабильности параметров единого пула межклеточной среды, кусочка третьего мирового океана, который приватизировал каждый из организмов.

Различия в секреции адреналина не отмечено; формирования биологической реакции стресса у пациентов с ИР не было [24]. Согласно филогенетической теории общей патологии, биологическое предназначение системы ренин-ангиотензин II и альдостерон состоит в поддержании параметров приватизированного каждым индивидуумом *in vivo* кусочка третьего мирового океана, который каждый организм использует в качестве единого пула межклеточной среды.

#### *Альбумин в переносе и поглощении клетками ЖК*

Концентрация альбумина в крови составляет 0,5 ммоль/л; это более чем на порядок меньше содержания глюкозы. Среди всех протеинов крови альбумин формирует водные растворы с самой низкой вязкостью; молекула альбумина состоит из трех идентичных доменов, соединенных –S-S-дисульфидными связями. Конформация (пространственная форма) загруженных СЖК и свободных от ЖК молекул альбумина разная. Это различие задействовано в переносе ЖК к клеткам, в ассоциации с которыми альбумин оставляет СЖК. Казалось бы в условиях биологической реакции стресса и при ожирении освобождение из ВЖК афизиологично большого количества СЖК, синтез альбумина гепатоцитами оптимально было бы увеличить.

Повысить же в плазме крови концентрацию альбумина не получится; на более ранних ступенях филогенеза альбумин, который в постнатальном периоде заменил пренатальный  $\alpha$ -фетопротеин, уже задействован в формировании онкотического давления. Оно вместе с осмотическим давлением, которое формируют электролиты, обеспечивает реализацию биологической функции гомеостаза, обмен воды в системе единый пул межклеточной среды ↔ внутрисосудистый локальный пул. Лигандов, которые в крови переносят альбумин, много: неконъюгированный билирубин на пути от спленоцитов к гепатоцитам, тиреоидные гормоны, ксенобиотики, лизофосфатидилхолин, гидрофильные гуморальные медиаторы как фактор активации тромбоцитов. Это только *in vitro* в дистиллированной воде альбумин может связать шесть–семь СЖК; это физико-химическое гидрофобное взаимодействие при отсутствии иных лигандов.

Альбумин в кровотоке специфично связывает две ЖК с длинной цепи не более С18 (С16:0-пальмитиновая НЖК;  $\omega$ -6 и  $\omega$ -9 С18:1-цис-олеиновая МЖК; реже  $\omega$ -6 С18:2-линолевая ненасыщенная ЖК–ННЖК); переносит в водной среде кровотока НЭЖК одновременно со многими, тоже специфичными для альбумина лигандами; передает СЖК из ассоциатов с альбумином на кластриновые структуры или сквенджерподобные рецепторы CD36 клеточной мембраны. Хотя мы пока не знаем, как CD36 поглощают полярные СЖК, происходит это быстро, за доли секунды. Мало возможностей полагать, что основу столь быстрого поглощения клетками составляет кластриновый эндоцитоз. Вероятно, клетки формируют системы для поглощения полярных СЖК по механизму флип-флоп [25]; это реально, поскольку содержание в цитозоле кардиомиоцитов белков, которые связывают ЖК, в 30 раз более аффинно, чем в скелетных миоцитах.

Мы полагаем, что в симбиотическом взаимодействии на ранних ступенях филогенеза более поздние бактерии из цитоплазмы более ранних архей путем симбиоза [26] приватизировали не только митохондрии с дыхательной цепью, окислительным фосфорилированием и собственным геномом. Бактерии, полагая, приватизировали и гидрофильные рафты (плоты) – выраженно гидрофобные участки плазматической мембраны с локализован-

ными в них скевенджер-рецепторами CD36. Приватизировали бактериальные клетки, видимо, и белки цитоплазмы, которые быстро и эффективно переносят СЖК разной длины (от С2 до С18) к митохондриям.

Липидсвязывающие белки переносят ЖК к митохондриям столь быстро, что в цитозоле клеток физиологично НЭЖК составляют следовые количества. Столь высокий градиент межклеточная среда → цитоплазма определяет и высокую скорость поглощения клетками НЭЖК, быстрое поглощение митохондриями короткоцепочечных ЖК и более медленной перенос через внутреннюю мембрану пальмитиновой НЖК. Полагают, что в цитоплазме олеиновая МЖК может быть лигандом (агонистом) рецепторов активации пролиферации пероксисом- $\alpha$ . Длинноцепочечные синтетические ЖК типа фибратов, выступая в форме лиганда-агониста, могут умеренно повышать окисление в пероксисомах и экзогенных ЖК.

Запасание ЖК в ТГ и освобождение НЭЖК из ВЖК регулировано более ранними гуморальными медиаторами, чем в адипоцитах. Освобождение НЭЖК из ВЖК является менее специализированным. Адипоциты же обеспечивают субстратами для наработки энергии только одну биологическую функцию – функцию локомоции. Повышение количества пальмитиновой НЖК в ТГ в ВЖК ускоряет развитие эндоплазматического стресса, усиливает синтез лептина и постоянно высокий уровень НЭЖК в плазме крови [27]. Именно НЭЖК являются основной причиной формирования АГ, а не гиперинсулинемия. При активации инсулином поглощения клетками глюкозы через глюкозные транспортеры-4 для образования глюкозо-6-фосфата требуется атомарный  $O_2$ . Для этого инсулин увеличивает кровенаполнение органов и тканей, повышая уровень их оксигенации.

*Встраивание СЖК в мембрану, формирование липидных пор и повышение сопротивления кровотоку в дистальном отделе*

Полярные НЭЖК могут оказать физико-химическое действие ранее, чем будут этерифицированы в ТГ и окислены в митохондриях в форме ацетил-КоА [28]. НЭЖК – детергент; они могут изменять функциональные параметры мембраны клеток монослоя эндотелия, модифицировать сурфактант пневмоцитов легких, изменять физико-химические особенности плазматической мембраны клеток эпителия островков Лангерганса при синтезе и депонировании инсулин + С-пептид. К окончанию инфузии олеиновой МЖК крысам введенная доза не превышает 15% всего пула НЭЖК. Наиболее высокое содержание олеиновой МЖК в плазме крови крыс после инфузии 140 мкмоль/л [29].

После переливания олеиновой МЖК в плазме крови повышается содержание НЭЖК, для связывания которой альбумина оказывается недостаточно; несвязанное количество обоснованно назвать СЖК. Используя формулу для расчета концентрации НЭЖК, определили, что физиологично оно не бывает более 1,2 ммоль/л при физиологичной концентрации альбумина 0,5 ммоль/л. В течение короткого времени в воротной вене, количество СЖК может увеличиться в несколько раз. В этих условиях реально полагать формирование в плазме крови прямых гомо- (только СЖК) и гетерогенных (СЖК + полярный спирт холестерин, ХС) мицелл; альбумин СЖК в форме мицелл не связывает [30]. Результаты экспериментов показали, что действие НЭЖК реализовано в дистальном отделе артериального русла, и это результат повышения периферического сопротивления кровотоку, которое сходно с усилением вазоконстрикторного

действия эндотелина при нарушенной секреции вазодилатора NO [9]. Прессорное действие НЭЖК может быть обусловлено ингибированием активности  $Na^+$ ,  $K^+$ -АТФазы [22], а также блокадой секреции альдостерона.

Гуморальное действие олеиновой МЖК *in vivo* проявляется в повышении АД. Повышение в плазме крови активности ренина отмечено у половины крыс после инфузии олеиновой МЖК. Возможно, это вызвано изменением объема циркулирующей крови. Повышение симпатической активности *in vivo* сопровождается повышением АД и активности системы ренин – ангиотензин во всех ПС клеток [31]. Увеличение секреции кортикостерона надпочечниками крыс может вызывать и прямое влияние олеиновой МЖК на секрецию адренокортикотропного гормона базофилами аденогипофиза [32].

Пребывание в плазме крови мицелл из СЖК, в частности из олеиновой МЖК, не может быть длительным; мицеллы встраиваются в плазматическую мембрану эндотелия и формируют гидрофильные липидные поры [33]. Одновременно усиленное поглощение клетками печени НЭЖК приводит к снижению поглощения эндотелиоцитами и гепатоцитами глюкозы. Как бы гипергликемия не активировала поглощение клетками глюкозы, они никогда не снижают поглощение ЖК и их  $\beta$ -окисление в митохондриях [34]. На ступенях филогенеза клетки активно связывают и поглощают, а митохондрии с высокими кинетическими параметрами окисляют кетоновые тела (диацетат); короткоцепочечные ЖК; среднецепочечные ЖК; олеиновую МЖК; пальмитиновую НЖК; ННЖК с двумя, тремя двойными связями ( $-C=C-$ ); в последнюю очередь глюкозу. Приведены данные и о высокой скорости окисления митохондриями С18:2-линолевой ННЖК с двойными связями у С9 и С12 [35].

Несмотря на гидрофобную структуру клеточной мембраны – бислоем полярных ФЛ с конденсированным спиртом ХС, она проницаема для воды и малых гидрофильных молекул наподобие мочевины. Это определено наличием в мембране гидрофобных пор; они образуются между полярными ФЛ, особенно в кластерах менее гидрофобных аминофосфолипидов; в клеточной мембране они окружают все интегральные белки [36]. В мембране могут образоваться и гидрофильные поры; это происходит при встраивании в мембрану специфичных белков дефензинов – дезинфектантов [37], и формировании гидрофильных пор СЖК [38]. Они высвобождены из ВЖК и адипоцитов при активации липолиза в столь большом количестве, которое не может связать альбумин. Высвобожденные из адипоцитов ЖК в биологической реакции эндотрофии формируют два пула: физиологичный пул НЭЖК+альбумин и афизиологичный пул СЖК в форме мицелл [39].

Мицеллы из СЖК ассоциируются и встраиваются в мембрану эндотелиоцитов, формируя гидрофильные, торoidalные поры, стенки которых выстланы СЖК (рис. 1). Через неконтролируемые на аутокринном уровне поры, из клеток по градиенту концентрации выходят ионы  $K^+$  и заходят ионы  $Na^+$ . В гидратной оболочке ион  $Na^+$  содержится семь молекул  $H_2O$ ; в результате гипергидратации увеличивается объем клеток эндотелия. Из плоского он приближается к кубическому; просвет артериол мышечного типа суживается, повышая периферическое сопротивление в дистальном отделе артериального русла. В результате повышает АД в проксимальном отделе артериального русла и формируется повышение гидродинамического давления в проксимальном отделе с целью компенсации, преодоления возросшего периферического сопротивления. Так в принципе происходит станов-

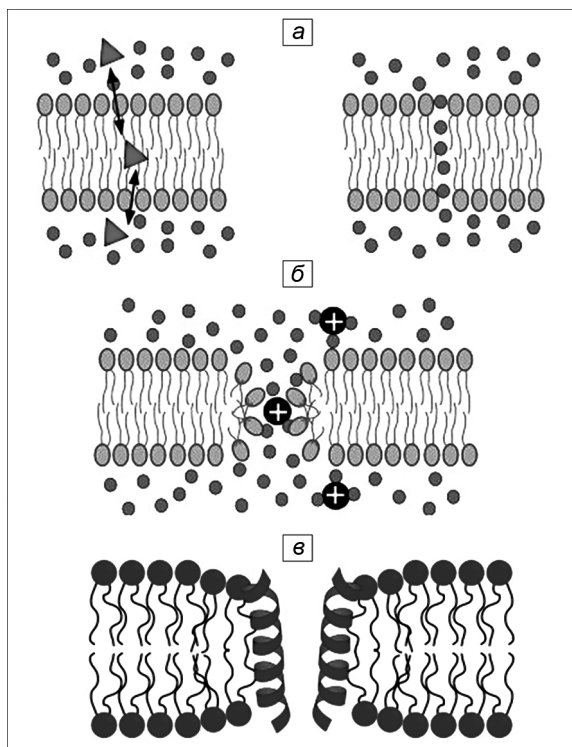


Рис. 1. Гидрофобные, гидрофильные и белковые поры в клеточной мембране.

а – флип-флоп поглощение НЭЖК, диффузия воды и молекул через гидрофобные поры; б – гидрофильные липидные поры из СЖК; в – поры, образованные специфичными белками-дефензинами.

ление АД при высокой концентрации в плазме крови НЭЖК; это характерно для пациентов с метаболическим синдромом. Все это в полной мере соответствует теории мембранной гипертонии [23].

Депонирование в ВЖК и адипоцитах афизиологично большого количества экзогенных и эндогенных ЖК в неполярных ТГ физиологичным быть не может. Избыточная индукция субстратом как в форме ЖК, так и глюкозы (углеводов), физиологичной биологической реакцией не является. Изменения в ВЖК начинаются с формирования эндоплазматического стресса, продолжают в форме биологической реакции воспаления и заканчиваются гибелью клеток по типу апоптоза. При преобладании в НЭЖК С16:0-пальмитиновой или ω-6 С18:1-олеиновой МЖК, наличии ω-6 С18:2-линолевой экзогенной ННЖК минорных ЖК в НЭЖК много. У пациентов с АГ только три ЖК позитивно, достоверно коррелируют с величиной АД, это С18:0-стеариновая НЖК; ω-7 С16:1-пальмитолеиновая, афизиологичная МЖК; ω-9 С20:3-эйкозатриеновая, дигомо-γ-линоленовая ННЖК. Изменение содержание в НЭЖК минорных ЖК, которое позитивно коррелирует с риском коронарной болезни сердца, не вызывает нарушения биологической реакции М↔М. Эти изменения отражают активность афизиологичной, филогенетически ранней ацетил-КоА-пальмитойл десатуразы (превращение пальмитиновой НЖК в пальмитолеиновую МЖК) и афизиологичный синтез биологически активных эйкозаноидов из афизиологичной, эндогенной ω-9-ННЖК при выраженном нарушении биодоступности для клеток *in vivo* экзогенной ω-6-арахидоновой и ω-3-эйкозапентаеновой полиеновых ЖК (ПНЖК) [40]. Анализ спектра ЖК во НЭЖК

позволяет оценить реализацию в биологической функции питания (трофологии) биологической реакции эндотрофии [41].

Формирование гидрофильных пор в плазматической мембране клеток после нагрузки гепатоцитов ЖК может создать условия для реализации синдрома цитолиза. Это истечение через поры содержимого цитоплазмы и свободно локализованной в ней АЛТ. Повышение активности НЭЖК и АЛТ в плазме крови при липоидозе гепатоцитов чаще расценивают как начало неалкогольной жировой болезни печени и стеатоза. Через 24 ч после инфузии олеиновой МЖК в плазме крови крыс достоверно увеличивается активность АЛТ; морфологических изменений в гепатоцитах при световой микроскопии не выявлено.

*Единение гуморальной системы ренин+альдостерон, вегетативной иннервации и гидродинамической регуляции метаболизма*

В патофизиологичных условиях *in vivo* повышение АД в проксимальном отделе артериального русла есть результат компенсаторной, эфферентной, симпатической активации центрального насоса на уровне организма. Это реакция сосудодвигательного центра в ответ на снижение гидродинамического давления в дистальном отделе артериального русла и нарушение в ПС отношения содержания докозагексаеновой/эйкозапентаеновой ПНЖК; это позитивно коррелирует с ИР, массой ВЖК и повышением АД [42]. АГ формируется при нарушении метаболизма и афизиологичном действии гуморальных медиаторов – вазодилатора NO и вазоконстриктора эндотелина. Действие гуморальных медиаторов реализовано в ПС клеток, эндотелии и гладкомышечных клетках артериол мышечного типа – локальных перистальтических насосах в каждом из ПС [43].

Инфузия глюкозы в воротную вену изменяет активность парасимпатической ВНС, афферентную сигнализацию, ответ ядер нейросекреции гипоталамуса и симпатической иннервации с уровня сосудодвигательного центра продолговатого мозга. Освобождение НЭЖК из ВЖК и адипоцитов – результат активации симпатической нервной системы, эфферентной сигнализации и действия гуморальных медиаторов в синапсах нервных волокон. Активация симпатической активности ПС нефронов в почках выявлена у крыс с ожирением линии Zucker. Органами *in vivo*, регуляция которых реализована путем активации нейрогуморальной симпатической иннервации, являются адипоциты, скелетные инсулинзависимые миоциты. Денервация почек предотвращает повышение АД в развитии висцерального ожирения у собак; это можно расценивать как ослабление афферентной симпатической сигнализации и ответной эфферентной активации липолиза в ВЖК [44].

β<sub>3</sub>-Рецепторы катехоловых аминов на плазматической мембране инсулиннезависимых ВЖК более активно инициируют липолиз, чем инсулинзависимые адипоциты [45]. Инфузия пальмитиновой НЖК активирует афферентные импульсы в волокнах ВНС у кроликов. Активности афферентной импульсации не было при инфузии ЖК с короткой цепью. Введение же в воротную вену крыс олеиновой МЖК инициирует активацию афферентной импульсации по волокнам ВНС. Подтверждена позитивная корреляция между массой ВЖК; выраженностью ИР; повышением АД и зависимостью от секреции инсулина β-клетками островков.

При висцеральном ожирении накопление ЖК в ТГ происходит в условиях поглощения большого количества НЭЖК клетками эндотелия, гепатоцитами и оседлы-



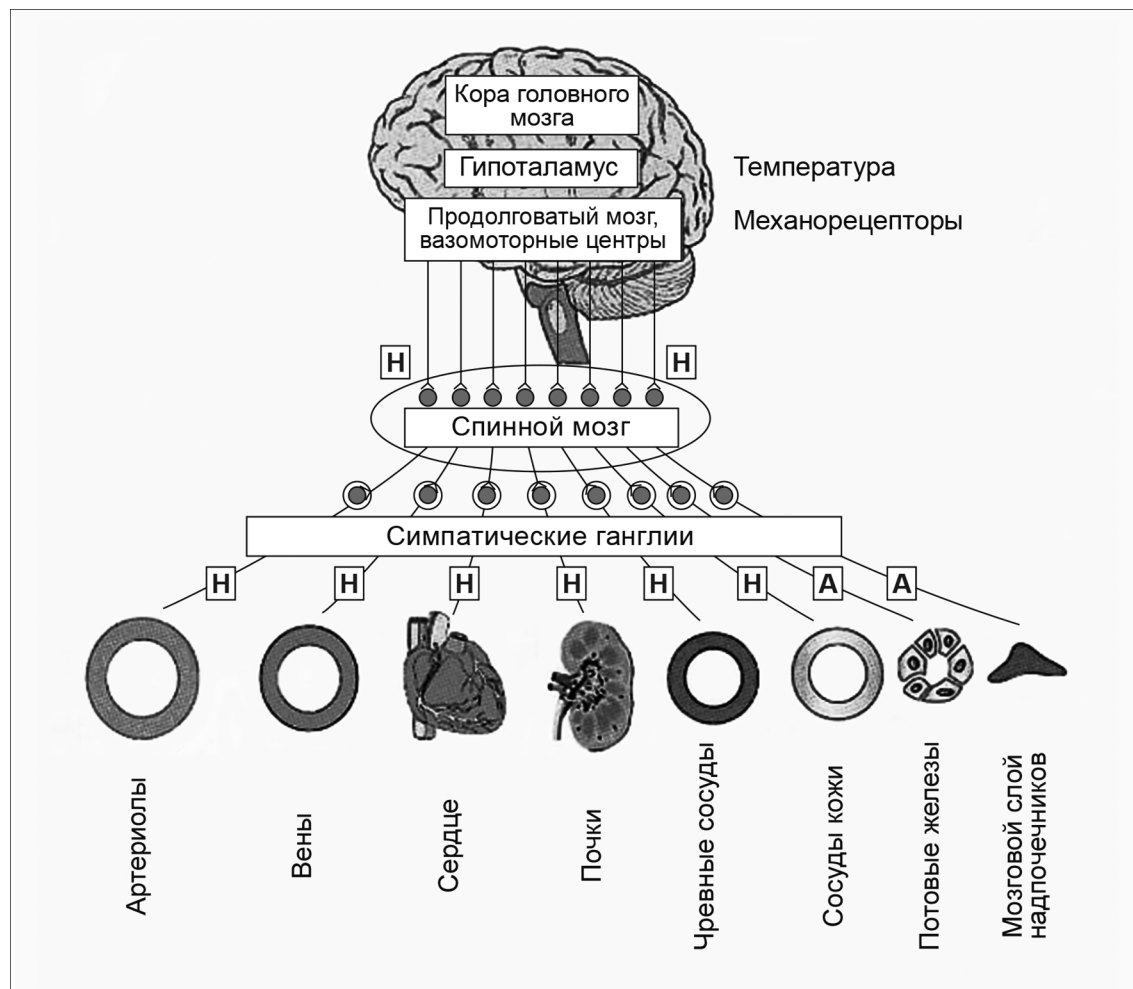


Рис. 2. Вегетативная, нейрогуморальная и гидродинамическая регуляция (компенсация) биологической реакции  $M \leftrightarrow M$  в органах, тканях и на уровне организма.

ми макрофагами Купфера. В противоположность этому у пациентов с АГ и периферической формой ожирения за счет накопления гипертрофированных адипоцитов локальное поглощение клетками НЭЖК (активность дренажа) выражено в меньшей мере. Чем больше в ВЖК депонировано пальмитиновых ТГ, тем более выражена биологическая реакция воспаления [31]; это является частью биологической реакции  $M \leftrightarrow M$ . Избыток в ВЖК пальмитиновых ТГ, включая и пальмитолеат, формирует ИР, снижение интенсивности метаболизма, нарушение окислительного фосфорилирования и снижение синтеза АТФ. ИР инициирует нарушение функции митохондрий; это может сопровождать и уменьшение количества органелл в гепатоцитах. Изменяя образ жизни, питания, применяя оптимальную гиполлипидемическую терапию, можно нормализовать реакцию  $M \leftrightarrow M$  и остановить ИР.

Рассматривая (рис. 2) схему регуляции биологической реакции  $M \leftrightarrow M$  на уровне организма, можно понять, чем отличается филогенетически более поздняя нейрогуморальная регуляция от более ранней регуляции гуморальными медиаторами. Эти два вида регуляции биологических реакций реализованы на утокринном (клеточном) уровне; в ПС, органах; на уровне организма. Паракринная регуляция – реализация действия гидрофильного, гуморального медиатора, который диффундирует в межклеточной среде в рамках физико-химических свойств медиатора и среды. Ареол его действия *in vivo* определя-

ют концентрация синтезированного клетками РСТ медиатора и параметры диффузии в гидрофильной среде.

Поскольку филогенетически ранние, функционально разные ПС в едином пуле межклеточной среды длительное время не были отделены друг от друга, синтезируемые паракринные гуморальные медиаторы проявляют активность в течение короткого времени и диффундируют в рамках одного ПС. Если гуморальные медиаторы физиологично действуют в течение нескольких секунд, долей секунды – это медиаторы ПС. Гуморальные медиаторы в ПС регулируют физико-химическое воздействие, химические и биохимические реакции, включая экспрессию генов, синтез гуморальных (гормональных) функционально активных молекул, активаторов и ингибиторов, агонистов и антагонистов.

Нейрогуморальная регуляция – более поздний на ступенях филогенеза вариант регуляции метаболизма *in vivo*, «при которой нервные импульсы и переносимые кровью и лимфой вещества совместно принимают участие в едином процессе регуляции» [46]. С позиций филогенетической теории общей патологии в полной мере согласиться с приведенной фразой мы не можем. Филогенетически раннюю гуморальную регуляцию можно считать оптимальной для аутокринного уровня и ПС, да и то с оговорками. Уже монослойные мембраны внутриклеточных органелл на аутокринном уровне являются препятствием для диффузии гуморальных медиаторов.

На уровне организма, особенно при формировании *in vivo* локальных пулов межклеточной среды и структур числа клеток, которые отделяют их от единого пула межклеточной среды (гематоэнцефалический, плацентарный барьер), возможности диффузии оказались ограниченными. Гуморальная регуляция не является векторной; ее реализацию (проведение сигнала) замедляют многие структуры.

Формирование вегетативной нервной регуляции на ступенях филогенеза является биологически закономерной: преодоление бислойных барьеров локальных пулов межклеточной среды трудностей для нервных волокон не представляет. Нервная регуляция электрическими импульсами векторная и быстрая; почему бы ей не заместить на уровне организма всю гуморальную регуляцию. Однако возникла естественная сложность: клетки, которые сформировались на ранних ступенях филогенеза, не могут воспринимать электрические сигналы; миллионы лет они реагировали только на действие гуморальных медиаторов. Согласно методологическому принципу биологической субординации изменить это невозможно. Поэтому в отработанном на ступенях филогенеза компромиссном варианте нейрогуморальной (нейро + гуморальной) регуляции модулирование нервного сигнала и проведение его по нервному волокну осуществлены в форме электрического импульса, восприятие же сигнала, как и миллионы лет назад, происходит при действии гуморального медиатора. По этой причине в синапсах вегетативных нервных волокон приходится преобразовывать электрический импульс в сигнал гуморального медиатора, который лишь и может воспринять клетка.

И только филогенетически поздние скелетные миоциты, кардиомиоциты, адипоциты начали воспринимать электрические импульсы. Так, на ступенях филогенеза последовательно сформировалась гуморальная (гормональная) регуляция, позже промежуточная нейрогуморальная и далее, при становлении биологической функции локомоции, нервная. Одновременно на поздних ступенях филогенеза, при формировании замкнутой системы кровообращения, биологическая функция адаптации стала наравне с филогенетически ранними биологическими реакциями компенсации и стресса использовать при регуляции (компенсации) биологической реакции  $M \leftrightarrow M$  и гидродинамическое давление. В филогенезе, можно полагать, физические факторы – гидродинамическое давление и термогенез (гиперпирексия – повышение температуры тела выше физиологических значений) стали эффективными регуляторами метаболизма на уровне организма.

Можно считать, что компенсация нарушенной биологической реакции  $M \leftrightarrow M$  на уровне организма реализована последовательно за несколько этапов.

1. Филогенетически ранняя, локальная, гуморальная регуляция в ПС при действии системы ренин → ангиотензин II и альдостерон. В большинстве случаев отклонений от физиологии компенсаторного действия локальных гуморальных и гормональных медиаторов на уровне ПС клеток оказывается достаточно.

2. Если компенсировать нарушения регуляции на уровне ПС и органов не удается, биологическая реакция компенсации формируется на более высоком уровне, на уровне организма. На более ранних ступенях филогенеза гуморальная информация о нарушении биологической реакции  $M \leftrightarrow M$  достигает ядер гипоталамуса. Нейросекреторные ядра гипоталамической области головного мозга путем локальной, направленной нейросекреции активируют синтез базофилами аденогипофиза тропных медиаторов гормонов. На уровне организма они филоге-

нетически ранним гуморальным путем формируют компенсаторную реакцию желез внутренней секреции. Так миллионы лет *in vivo* происходит регуляция медленных висцеральных процессов и метаболизма.

3. Более поздно в филогенезе сформирована и нейрогормональная регуляция. При этом афферентная сигнализация с интеро- и барорецепторов в ПС нейрогуморальным путем достигает гипоталамических ядер и сосудодвигательного центра. Как реакцию компенсации сосудодвигательный центр формирует эфферентную, симпатическую активацию сердца – центрального насоса в замкнутой системе кровообращения.

4. Активация сократительной функции миокарда за счет увеличения ударного объема и частоты сердечных сокращений повышает АД в филогенетически позднем проксимальном отделе артериального русла, артериях эластического типа.

5. Повышение АД в проксимальном отделе артериального русла, артериях эластического типа, инициирует системное повышение гидродинамического давления и в дистальном отделе, артериолах мышечного типа, афизиологично спазмированных локальных перистальтических насосах. Гидравлическая компенсация продавливает артериолы мышечного типа в ПС дистального отдела артериального русла, в которых нарушена биологическая реакция  $M \leftrightarrow M$ , восстанавливая, таким образом, микроциркуляцию. Так, по нашему мнению, на ступенях филогенеза за гуморальным и нейрогуморальным вариантами компенсации метаболизма на уровне организма последовало становление еще одного варианта – гидравлической регуляции, регуляции метаболизма путем повышения АД.

И, если у пациента происходит повышение АД, первый вопрос, на который следует ответить, какие нарушения метаболизма *in vivo* оно призвано компенсировать; нарушение какой биологической функции при этом происходит, как эти нарушения метаболизма выявить и попытаться нормализовать? Первичные нарушения биологической реакции  $M \leftrightarrow M$  могут развиваться в любом ПС, органе и системе органов. И, если локальная регуляция (компенсация) на уровне ПС при действии гуморальных медиаторов окажется неэффективной, компенсация формируется на уровне организма при реализации гидравлической и гидродинамической регуляции; оптимальной эту регуляцию можно назвать только отчасти. В силу несовершенства гидродинамической регуляции метаболизма в каком бы из множества ПС *in vivo* не произошло формирование афизиологичной биологической реакции  $M \leftrightarrow M$ , в патологический процесс со временем будут вовлечены органы-мишени, в первую очередь почки, головной мозг, легкие и позже сердце.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Титов В.Н. Филогенетическая теория общей патологии. Патогенез болезней цивилизации. *Атеросклероз*. М. ИНФРА-М. 2014.
2. Титов В.Н. Теория гуморальной патологии К. Рокитанского, целлюлярная патология Р. Вирхова и новая филогенетическая теория становления болезни. Этиология и патогенез «метаболических пандемий». *Клиническая медицина*. 2013; 4: 4–11.
3. Yang N., Guo S., Zheng F. et al. High plasma fatty acid concentrations were present in non-diabetic patients with coronary heart disease. *Clin. Lab.* 2014; 60(1): 125–31.
4. Gew L.T., Misran N. Albumin-fatty acid interactions at monolayer interface. *Nanoscale. Res. Lett.* 2014; 9(1): 218–20.
5. Benenth L., Keizer K., Wiegman C.H. et al. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2000; 279: E1286–93.
6. Grekin R.J., Vollmer A.P., Sider R.S. Pressor effects of portal venous



- oleate infusion. A proposed mechanism for obesity hypertension. *Hypertension*. 1995; 26: 193–8.
7. Callardo M.A., Perez D.D., Leighton F.M. Modification of fatty acid composition in broiler chickens fed canola oil. *Biol. Res.* 2012; 45: 149–61.
  8. Florian J.P., Pawelczyk J.A. Sympathetic and haemodynamic responses to lipids in healthy human ageing. *Exp. Physiol.* 2010; 95(4): 486–97.
  9. Stepniakowski K.T., Lu G., Miller G.D., Egan B.M. Fatty acids, not insulin, modulate alpha1-adrenergic reactivity in dorsal hand veins. *Hypertension*. 1997; 30: 1150–5.
  10. Yamada Y., Miyajima E., Tochikudo O. et al. Age-related changes in muscle sympathetic nerve activity in essential hypertension. *Hypertension*. 1989; 13: 970–7.
  11. Sironi A.M., Gastaldelli A., Mari A. et al. Visceral fat in hypertension: influence on insulin resistance and beta-cell function. *Hypertension*. 2004; 44: 127–33.
  12. Peiris A.N., Mueller R.A., Smith G.A. et al. Splanchnic insulin metabolism in obesity. Influence of body fat distribution. *J. Clin. Invest.* 1988; 81: 435–41.
  13. Sarabi M., Vessby B., Millgard J., Lind L. Endothelium-dependent vasodilation is related to the fatty acid composition of serum lipids in healthy subjects. *Atherosclerosis*. 2001; 156: 349–55.
  14. Титов В.Н. Филогенетическая теория общей патологии. Патогенез «метаболических пандемий». *Гипертоническая болезнь. ИНФРА-М. М.*, 2014.
  15. Titov V.N. Phylogenetically theory of general pathology, nutritive disturbance is the basis of metabolic syndrome pathogenesis, overeating syndrome. Leptin and adiponectin role. *Eur. J. Med.* 2013; 1(1): 48–60.
  16. Gueant J.L., Elakoum R., Ziedler O. et al. Nutritional models of foetal programming and nutrigenomic and epigenomic dysregulations of fatty acid metabolism in the liver and heart. *Pflugers. Arch.* 2014; 466(5): 833–50.
  17. Boden G., Salehi S. Why does obesity increase the risk for cardiovascular disease? *Curr. Pharm. Des.* 2013; 19(32): 5678–83.
  18. Титов В.Н. Биологическая функция трофологии (питания) и патогенез метаболического синдрома – физиологичного переедания. Филогенетическая теория общей патологии, лептин и адипонектин. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2014; 2: 68–79.
  19. Титов В.Н. Филогенетическая теория общей патологии. Патогенез «метаболических пандемий». *Сахарный диабет. ИНФРА-М. М.*, 2014.
  20. Jensen M.D., Cardin S., Edgerton D., Cherrington A. Splanchnic free fatty acid kinetics. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2005; 284: E1140–8.
  21. Egan B.M., Hennes M., Stepniakowski K.T. et al. Obesity hypertension is related more to insulin's fatty acid than glucose action. *Hypertension*. 1996; 27: 723–8.
  22. Kelly R.A., O'Hara D.S., Mitch W.E., Smirh T.W. Identification of NaK-ATPase inhibitors in human plasma as nonesterified fatty acids and lysophospholipids. *J. Biol. Chem.* 1986; 261(25): 11704–11.
  23. Постнов Ю.В., Орлов С.Н. *Первичная гипертензия как патология клеточных мембран.* М. 1987. Медицина, 192 с.
  24. Sarafidis P.A., Vakris G.L. Non-esterified fatty acids and blood pressure elevation: a mechanism for hypertension in subjects with obesity/insulin resistance? *J. Hum. Hypertens.* 2007; 21: 12–9.
  25. Carley A.N., Kleinfeld A.M. Fatty acid (FFA) transport in cardiomyocytes revealed by imaging unbound FFA is mediated by an FFA pump modulated by the CD36 protein. *J. Biol. Chem.* 2011; 286(6): 4589–96.
  26. Проворов Н.А., Тихонович И.А. Генетические молекулярные основы симбиотических адаптаций. *Успехи современной биологии.* 2014; 134(3): 211–26.
  27. Moon M.L., Joesting J.J., Lawson M.A. et al. The saturated fatty acid, palmitic acid, induces anxiety-like behavior in mice. *Metabolism*. 2014; 63(9): 1131–40.
  28. Koutsari C., Ali A.H., Mundi M.S., Jensen M.D. Measuring plasma fatty acid oxidation with intravenous bolus injection of 3H- and 14C-fatty acid. *J. Lipid. Res.* 2013; 54(1): 2540–64.
  29. Yoshii H., Lam T., Gupta N. et al. Effects of portal free fatty acid elevation on insulin clearance and hepatic glucose flux. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2006; 290: E1089–97.
  30. Mead F., Alfin-Sater B.B. Fatty acids nanomolecular films and scans. *Lipid. Chem.* 1986; 49–68.
  31. Benthem L., Keizer K., Wiegman C.H. et al. Excess portal venous long-chain fatty acids induce syndrome X via HPA axis and sympathetic activation. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2000; 279: E1286–93.
  32. Widmaier F.P., Rocan K., Abbott R. Free fatty acids activate the hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis in rats. *Endocrinology*. 1992; 131: 2313–8.
  33. Чизмаджев Ю.А. Как сливаются биологические мембраны. *Соровский образовательный журнал.* 2001; 7(5): 4–9.
  34. Venkatesan N., Lim J., Bouch C. et al. Dexamethasone-induced impairment in skeletal muscle glucose transport is not reversed by inhibition of free fatty acid oxidation. *Metabolism*. 1996; 45: 92–100.
  35. Nelson R.H., Mundi M.S., Vlazny D.T. et al. Kinetics of saturated, monounsaturated, and polyunsaturated fatty acids in humans. *Diabetes*. 2013; 62: 783–8.
  36. Fuertes G., Gimenez D., Esteban-Martin S. et al. A lipocentric view of peptide-induced pores. *Eur. Biophys. J.* 2011; 40: 399–415.
  37. Hill E.H., Whitten D.G., Evans D.G. Computational study of bacterial membrane disruption by cationic biocides: structural basis for water pore formation. *J. Phys. B.* 2014; 118(32): 9722–32.
  38. Антонов В.Ф. Биофизика мембран. *Соровский образовательный журнал.* 1996; 6: 4–12.
  39. Титов В.Н. Неэтерифицированные и свободные жирные кислоты плазмы крови. Патогенез артериальной гипертензии и симптомы синдрома переедания метаболического синдрома. *Клиническая лабораторная диагностика.* 2013; 12: 27–38.
  40. Simon J.A., Fong J., Bennett J.T. Serum fatty acids and blood pressure. *Hypertension*. 1996; 27: 303–7.
  41. Buch N.C., Triay J.M., Gathaiya N.W. et al. Contribution of very low-density lipoprotein triglyceride fatty acids to postabsorptive free fatty acid flux in obese humans. *Metabolism*. 2014; 63(1): 137–40.
  42. Wang S., Ma A., Song S. et al. Fasting serum free fatty acid composition, waist/hip ratio and insulin activity in essential hypertensive patients. *Hypertens. Res.* 2006; 31(4): 623–32.
  43. Титов В.Н. *Биологические функции (экзотрофия, гомеостаз, эндоэкология), биологические реакции (экскреция, воспаление, транскрипция) и патогенез артериальной гипертензии.* М.: Тверь; ООО «Издательство Триада». 2009.
  44. Kissebah A.H. Insulin resistance in visceral obesity. *Int. J. Obes.* 1991; 15: 1514–20.
  45. Hoffstedt J., Wahrenberg H., Thorne A., Lonngvist F. The metabolic syndrome is related to beta 3-adrenoceptor sensitivity in visceral adipose tissue. *Diabetologia*. 1996; 39: 838–44.
  46. Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П. *Общая патофизиология с основами иммунопатологии.* Изд. ЭЛБИ-СПб. Санкт-Петербург. 2008. 520–87.

## REFERENCES

1. Titov V.N. Phylogenetic theory of general pathology. The pathogenesis of the diseases of civilization. *Atherosclerosis*. М. INFRA-M. 2014. (in Russian)
2. Titov V.N. The theory of humoral pathology K. Rokitansky, R. Virchow's cellular pathology and a new phylogenetic theory of formation of the disease. Etiology and pathogenesis of «metabolic pandemics.» *Klinicheskaya meditsina*. 2013; 4: 4–11. (in Russian)
3. Yang N., Guo S., Zheng F. et al. High plasma fatty acid concentrations were present in non-diabetic patients with coronary heart disease. *Clin. Lab.* 2014; 60(1): 125–31.
4. Gew L.T., Misran N. Albumin-fatty acid interactions at monolayer interface. *Nanoscale. Res. Lett.* 2014; 9(1): 218–20.
5. Benthem L., Keizer K., Wiegman C.H. et al. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2000; 279: E1286–93.
6. Grekin R.J., Vollmer A.P., Sider R.S. Pressor effects of portal venous oleate infusion. A proposed mechanism for obesity hypertension. *Hypertension*. 1995; 26: 193–8.
7. Callardo M.A., Perez D.D., Leighton F.M. Modification of fatty acid composition in broiler chickens fed canola oil. *Biol. Res.* 2012; 45: 149–61.

8. Florian J.P., Pawelczyk J.A. Sympathetic and haemodynamic responses to lipids in healthy human ageing. *Exp. Physiol.* 2010; 95(4): 486–97.
9. Stepniakowski K.T., Lu G., Miller G.D., Egan B.M. Fatty acids, not insulin, modulate alpha1-adrenergic reactivity in dorsal hand veins. *Hypertension.* 1997; 30: 1150–5.
10. Yamada Y., Miyajima E., Tochikudo O. et al. Age-related changes in muscle sympathetic nerve activity in essential hypertension. *Hypertension.* 1989; 13: 970–7.
11. Sironi A.M., Gastaldelli A., Mari A. et al. Visceral fat in hypertension: influence on insulin resistance and beta-cell function. *Hypertension.* 2004; 44: 127–33.
12. Peiris A.N., Mueller R.A., Smith G.A. et al. Splanchnic insulin metabolism in obesity. Influence of body fat distribution. *J. Clin. Invest.* 1988; 81: 435–41.
13. Sarabi M., Vessby B., Millgard J., Lind L. Endothelium-dependent vasodilation is related to the fatty acid composition of serum lipids in healthy subjects. *Atherosclerosis.* 2001; 156: 349–55.
14. Titov V.N. Phylogenetic theory of general pathology. Pathogenesis of «metabolic pandemics». *Hypertensive heart disease.* INFRA-M. M. 2014. (in Russian)
15. Titov V.N. Phylogenetically theory of general pathology, nutritive disturbance is the basis of metabolic syndrome pathogenesis, overeating syndrome. Leptin and adiponectin role. *Eur. J. Med.* 2013; 1(1): 48–60.
16. Gueant J.L., Elakoum R., Ziedler O. et al. Nutritional models of foetal programming and nutrigenomic and epigenomic dysregulations of fatty acid metabolism in the liver and heart. *Pflugers. Arch.* 2014; 466(5): 833–50.
17. Boden G., Salehi S. Why does obesity increase the risk for cardiovascular disease? *Curr. Pharm. Des.* 2013; 19(32): 5678–83.
18. Titov V.N. The biological function of trophic ecology (food) and pathogenesis metablcheskogo syndrome – the physiological overeating. Phylogenetic theory of general pathology, leptin and adiponectin. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimentalnaya terapiya.* 2014; 2: 68–79. (in Russian)
19. Titov V.N. Phylogenetic theory of general pathology. Pathogenesis of «metabolic pandemics.» *Сахарный диабет.* INFRA-M. M. 2014. (in Russian)
20. Jensen M.D., Cardin S., Edgerton D., Cherrington A. Splanchnic free fatty acid kinetics *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2005; 284: E1140–8.
21. Egan B.M., Hennes M., Stepniakowski K.T. et al. Obesity hypertension is related more to insulin's fatty acid than glucose action. *Hypertension.* 1996; 27: 723–8.
22. Kelly R.A., O'Hara D.S., Mitch W.E., Smirh T.W. Identification of NaK-ATPase inhibitors in human plasma as nonesterified fatty acids and lysophospholipids. *J. Biol. Chem.* 1986; 261(25): 11704–11.
23. Postnov Yu.V., Orlov S.N. Primary hypertension is a pathological cell membranes. M. 1987. *Meditsina.* (in Russian)
24. Sarafidis P.A., Bakris G.L. Non-esterified fatty acids and blood pressure elevation: a mechanism for hypertension in subjects with obesity/insulin resistance? *J. Hum. Hypertens.* 2007; 21: 12–9.
25. Carley A.N., Kleinfeld A.M. Fatty acid (FFA) transport in cardiomyocytes revealed by imaging unbound FFA is mediated by an FFA pump modulated by the CD36 protein. *J. Biol. Chem.* 2011; 286(6): 4589–96.
26. Provorov N.A., Tihonovich A. Genetic molecular basis of symbiotic adaptations. *Uspekhi sovremennoy biologii.* 2014; 134(3): 211–26. (in Russian)
27. Moon M.L., Joesting J.J., Lawson M.A. et al. The saturated fatty acid, palmitic acid, induces anxiety-like behavior in mice. *Metabolism.* 2014; 63(9): 1131–40.
28. Koutsari C., Ali A.H., Mundi M.S., Jensen M.D. Measuring plasma fatty acid oxidation with intravenous bolus injection of 3H- and 14C-fatty acid. *J. Lipid. Res.* 2013; 54(1): 2540–64.
29. Yoshii H., Lam T., Gupta N. et al. Effects of portal free fatty acid elevation on insulin clearance and hepatic glucose flux. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2006; 290: E1089–97.
30. Mead F., Alfin-Sater B.B. Fatty acids nanomolecular films and scans. *Lipid. Chem.* 1986; 49–68.
31. Benthem L., Keizer K., Wiegman C.H. et al. Excess portal venous long-chain fatty acids induce syndrome X via HPA axis and sympathetic activation. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2000; 279: E1286–93.
32. Widmaier F.P., Rocan K., Abbott R. Free fatty acids activate the hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis in rats. *Endocrinology.* 1992; 131: 2313–8.
33. Chizmadgev Yu.A. How to merge biological membranes. *Sorovskiy obrazovatelnyy zhurnal.* 2001; 7(5): 4–9. (in Russian)
34. Venkatesan N., Lim J., Bouch C. et al. Dexamethasone-induced impairment in skeletal muscle glucose transport is not reversed by inhibition of free fatty acid oxidation. *Metabolism.* 1996; 45: 92–100.
35. Nelson R.H., Mundi M.S., Vlazny D.T. et al. Kinetics of saturated, monounsaturated, and polyunsaturated fatty acids in humans. *Diabetes.* 2013; 62: 783–8.
36. Fuertes G., Gimenez D., Esteban-Martin S. et al. A lipocentric view of peptide-induced pores. *Eur. Biophys. J.* 2011; 40: 399–415.
37. Hill E.H., Whitten D.G., Evans D.G. Computational study of bacterial membrane disruption by cationic biocides: structural basis for water pore formation. *J. Phys. B.* 2014; 118(32): 9722–32.
38. Антонов В.Ф. Биофизика мембран. *Sorovskiy obrazovatelnyy zhurnal.* 1996; 6: 4–12. (in Russian)
39. Titov V.N. And nonesterified free fatty acid blood plasma. Pathogenesis of hypertension and symptoms of metabolic syndrome overeating. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika.* 2013; 12: 27–38. (in Russian)
40. Simon J.A., Fong J., Bernett J.T. Serum fatty acids and blood pressure. *Hypertension.* 1996; 27: 303–7.
41. Buch N.C., Triay J.M., Gathaiya N.W. et al. Contribution of very low-density lipoprotein triglyceride fatty acids to postabsorptive free fatty acid flux in obese humans. *Metabolism.* 2014; 63(1): 137–40.
42. Wang S., Ma A., Song S. et al. Fasting serum free fatty acid composition, waist/hip ratio and insulin activity in essential hypertensive patients. *Hypertens. Res.* 2006; 31(4): 623–32.
43. Titov V.N. Biological functions (exotrophy, homeostasis, endoecology), biological responses (excretion, inflammation, transcytosis) and the pathogenesis of hypertension. M.: Tver; OOO «Izdatelstvo Triada». 2009. (in Russian)
44. Kissebah A.H. Insulin resistance in visceral obesity. *Int. J. Obes.* 1991; 15: 1514–20.
45. Hoffstedt J., Wahrenberg H., Thorne A., Lonngvist F. The metabolic syndrome is related to beta 3-adrenoceptor sensitivity in visceral adipose tissue. *Diabetologia.* 1996; 39: 838–44.
46. Zajchik A.Sch., Churilov L.P. *General pathophysiology of the basics of immunopathology.* Izdatelstvo ELBI-Spb. Sankt-Peterburg. 2008. 520–87. (in Russian)

Поступила 26.06.14  
Received 26.06.14