

## БИОХИМИЯ

© ТИТОВ В.Н., 2015

УДК 616-056.257-092:612.014.1

Титов В.Н.

**АДИПОНЕКТИН – ГУМОРАЛЬНЫЙ МЕДИАТОР ОБРАТНОЙ СВЯЗИ В АДИПОЦИТАХ ПОДКОЖНОЙ ЖИРОВОЙ ТКАНИ. ФИЛОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ТЕОРИЯ ОБЩЕЙ ПАТОЛОГИИ; ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ РАЗЛИЧИЕ ЛЕПТИНА И АДИПОНЕКТИНА**

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

*Несмотря на различие концентрации моно- и олигомеров, гуморальной регуляции висцеральных жировых клеток (ВЖК) и подкожных адипоцитов на уровне клеток, в паракринно регулируемых сообществах и на уровне организма, лептин и адипонектин – филогенетически два разных гуморальных медиатора биологической функции трофологии. Они отдельно в ВЖК и адипоцитах регулируют реализацию жировыми клетками биологических реакций: а) экзотрофии; б) депонирования жирных кислот (ЖК) и триглицеридов и в) эндотрофии (освобождение ЖК в форме незатерифицированных ЖК). Они связаны как физиологично, так и при развитии патологии. Избыточная индукция физиологичным субстратом (пищей), кроме ее количества, есть афизиологичное воздействие внешней среды – синдром переедания. Накопление избытка насыщенных и моноеновых ЖК в триглицеридах в ВЖК продолжается пока: а) размеры клеток при постоянном их числе не превысят физиологичные; б) нет эндоплазматического стресса; в) гибели ВЖК по типу апоптоза; г) формирования в ВЖК (аутокринно) и в паракринных сообществах биологической реакции воспаления и д) компенсаторного увеличения синтеза ВЖК медиатора обратной связи лептина при развитии метаболического синдрома. Если избыточная индукция субстратом не остановлена, депонирование ЖК в форме ТГ продолжат адипоциты. Алгоритм компенсаторного действия адипонектина на аутокринном уровне и сообществах клеток же, что и лептина в ВЖК. Это сформирует алиментарное ожирение и компенсаторную активацию синтеза адипоцитами адипонектина с регуляцией обратной связи. Как связано действие лептина и адипонектина на уровне организма при выраженном различии их структуры, предстоит еще изложить.*

**Ключевые слова:** лептин; адипонектин; метаболический синдром; ожирение; жирные кислоты.

**Для цитирования:** Клиническая лабораторная диагностика. 2015; 60 (7): 4–14.

Titov V.N.

**ADIPONECTIN AS HUMORAL MEDIATOR OF FEEDBACK IN ADIPOCYTES OF SUBCUTANEOUS FATTY TISSUE. PHYLOGENETIC THEORY OF GENERAL PATHOLOGY; FUNCTIONAL DIFFERENCE OF LEPTIN AND ADIPONECTIN**

*In spite of difference both in concentration of mono- and oligomers and in humoral regulation of visceral fatty cells and subcutaneous adipocytes, leptin and adiponectin are phylogenetically two different humoral mediators of biological function of trophology in paracrin regulated cenosises and at the level of organism. They separately regulate in visceral fatty cells and adipocytes realization by fatty cells such biological reactions as exotrophy, deposit of fatty acids and triglycerides and endotrophy (releasing of fatty acids in form of unesterified fatty acids). They are related both physiologically and under development of pathology. The surplus induction by physiological substrate (food), besides its amount, is aphysiological effect of environment - syndrome of overeating. The accumulation of surplus saturated and monoenoic fatty acids in triglycerides in visceral fatty cells continues till: a) size of cells under their constant amount will exceed physiological size; b) there is no endoplasmic stress; c) loss of visceral fatty cells by type of apoptosis; d) development of biological reaction of inflammation in visceral fatty cells (autocrine) and paracrin cenosises; e) compensating increase of synthesis by visceral fatty cells' mediator of feedback of leptin under development of metabolic syndrome. The deposit of fatty acids in form of triglycerides is proceeded by adipocytes in case that surplus induction by substrate continues. The algorithm of compensating effect of adiponectin on autocrine level and cenosises of cells is the same as for leptin in visceral fatty cells. Hence, formation of alimentary obesity and compensative activation of synthesis by adipocytes of adiponectin with regulation of feedback. How the effect of leptin and adiponectin at the level of organism under expressed difference of their structure is still to be exposed.*

**Key words:** leptin; adiponectin; metabolic syndrome; obesity; fatty acids

**Citation:** Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika. 2015; 60 (7): 4–14. (in Russ.)

С позиций филогенетической теории общей патологии *in vivo* функционируют филогенетически, функционально и регуляторно два разных пула жировой ткани. На ранних сту-

пенях филогенеза в паракринном сообществе (ПС) энтероцитов, произошло образование висцеральных жировых клеток (ВЖК) в пуле рыхлой соединительной ткани (РСТ); позже они сформировали отдельный висцеральный пул жировой ткани – сальник + забрюшинная клетчатка [1]. Через миллионы лет произошло формирование второго, филогенетически позднего пула адипоцитов подкожной жировой ткани. Различие сроков образования в филогенезе предопределило функцио-

Для корреспонденции: Титов Владимир Николаевич, vn\_titov@mail.ru

For correspondence: Titov V.N., vn\_titov@mail.ru

нальные особенности и различия их роли *in vivo* в рамках гуморальной регуляции.

ВЖК – пул филогенетически ранних клеток; они не чувствительны к действию филогенетически позднего инсулина. С ранних ступеней филогенеза они обеспечивают субстратами для наработки энергии, синтеза АТФ, все клетки, которые реализуют пять биологических функций: биологическую функцию гомеостаза, функцию трофологии, биологическую функцию эндэкологии, функцию адаптации и биологическую функцию продолжения вида. Число ВЖК в онтогенезе ограничено рядом условий: а) анатомическое расположение в замкнутой брюшной полости; б) постоянное число ВЖК в онтогенезе с возраста 11–12 лет; в) почти отсутствие преадипоцитов; г) увеличение депонирования насыщенных жирных кислот (НЖК) и мононенасыщенных (МЖК) происходит при реализации биологической функции адаптации, биологической реакции компенсаторной гипертрофии. Функцию ВЖК в паракринных ПС висцеральной клетчатки регулируют только гуморальные медиаторы. В биологической функции питания, функции трофологии, жировые клетки реализуют последовательно три биологические реакции: а) биологическую реакцию экзотрофии – поглощение клетками НЖК + МЖК в форме неполярных эфиров со спиртом глицерином – триглицеридов (ТГ); б) биологическую реакцию депонирования ЖК ТГ и в) биологическую реакцию эндотрофии – освобождение ЖК из жировых клеток в межклеточную среду в форме полярных незатерифицированных ЖК (НЭЖК). Реализация ВЖК трех биологических реакций на трех уровнях относительного «биологического совершенства» (аутокринно, в ПС и на уровне организма), а также число функционально разных гуморальных медиаторов, которые действуют и на уровне организма, дало авторам основание говорить о сходстве функции жировых клеток (ВЖК и адипоцитов) с функцией клеток эндокринных желез [2].

ВЖК поглощают НЖК и МЖК в форме неполярных ТГ в составе apoB-48 хиломикронов, apoB-100 липопротеинов низкой и очень низкой плотности (ЛПНП и ЛПОНП). ВЖК депонируют НЖК + МЖК + ненасыщенные ЖК с двумя-тремя двойными связями (ННЖК) в цитозоле в форме капель липидов, формируя пальмитиновые, олеиновые и линолевые ТГ. Это различие определено тем, какая ЖК этерифицирована в позиции sn-2 трехатомного спирта глицерина. Освобождение же ЖК в межклеточную среду происходит в форме полярных НЭЖК. В межклеточной, гидрофильной среде НЭЖК связывает липидпереносящий белок альбумин [3]. Молекула белка специфично связывает две молекулы ЖК; среди них доминируют С16:0 пальмитиновая НЖК,  $\omega$ -6 и  $\omega$ -9 С 18:1 цис-олеиновая МЖК; С18:0 стеариновая НЖК и  $\omega$ -7 С16:1 пальмитолеиновая МЖК [4].

В биологической реакции эндотрофии гидролиз ТГ в ВЖК определяют: активность липазы адипоцитов, действие гуморальных медиаторов ПС жировых клеток, в частности лептина, а также свойства белков семейства перилипинов [5]. Они регулируют формирование одной большой капли ТГ из малых при реализации биологической реакции депонирования ЖК и образование малых капель из большой капли в реализации биологической функции эндотрофии при освобождении НЖК + МЖК+ННЖК в межклеточную среду в форме НЭЖК. Ингибировать липолиз в ранних в филогенезе ВЖК филогенетически поздний инсулин не может. Из межклеточной среды все клетки *in vivo* поглощают НЭЖК путем активированного клатринового эндоцитоза – жидкостного пиноцитоза.

Спустя много миллионов лет на ступенях филогенеза произошло формирование второго функционального пула жировых клеток – адипоцитов подкожной жировой клетчатки. Адипоциты – анатомически не ограниченный пул жировых клеток с высоким содержанием преадипоцитов, количество которых прогрессивно увеличивается с возрастом. Часть преадипоцитов так и не становятся полноценными клетками, которые могут реализовать биологическую

реакцию депонирования НЖК + МЖК в форме ТГ [6]. Количество запасенных в адипоцитах ТГ на ранних ступенях филогенеза в малой степени регулирует биологическая реакция компенсаторной гипертрофии; основное значение имеет биологическая реакция гиперплазии. Если филогенетически ранний пул ВЖК функционально обеспечивает субстратами наработки энергии клетки, которые реализуют *in vivo* пять биологических функций, то пул адипоцитов предназначен для реализации одной биологической функции – локомоции, движения за счет сокращения поперечнополосатых, скелетных, электровозбудимых миоцитов. Основным гуморальным регулятором пула адипоцитов является поздний в филогенезе гуморальный медиатор инсулин.

Биологическая роль инсулина – обеспечение субстратами для наработки энергии (в первую очередь НЖК + МЖК и во вторую – глюкозой) клеток, которые задействованы в реализации биологической функции локомоции. Пул зависимых от инсулина клеток, которые реализуют функцию локомоции, включает: скелетные, поперечнополосатые миоциты; кардиомиоциты; адипоциты подкожной жировой ткани; перипортальные гепатоциты и клетки Купфера – макрофаги печени. Одновременно с рецепторами к инсулину все они на плазматической мембране имеют инсулинозависимые транспортеры глюкозы ГЛЮТ4; реализуют они активированное (не активное) поглощение клетками глюкозы. Филогенетически ранние ВЖК на мембране ГЛЮТ4 не имеют, ограничиваясь филогенетически ранними, инсулинонезависимыми ГЛЮТ3. Инсулин в филогенезе так и не сформировал активное поглощение клетками глюкозы; вероятно, это и невозможно по причине высокой гидрофобности субстрата.

В ВЖК параметры депонирования НЖК + МЖК определены главным образом биологической реакцией экзотрофии, индукцией субстратом – массой поглощенных энтероцитами экзогенных ЖК. Филогенетически ранние ВЖК не могут уменьшить количество поступающей с пищей пальмитиновой НЖК. Они способны превратить лишь часть С16:0 пальмитиновой НЖК в  $\omega$ -7 С16:1 пальмитолеиновую МЖК; для высших животных  $\omega$ -7 МЖК является афизиологичной. Во всех инсулинозависимых клетках, особенно в ПС гепатоцитов и адипоцитов, активно происходит липогенез – синтез НЖК + МЖК *in situ de novo* из глюкозы, из пирувата, из ацетил-КоА. Увеличение массы депонированных НЖК + МЖК происходит в первую очередь за счет увеличения размеров адипоцитов, но главным образом, за счет реализации биологической реакции гиперплазии – увеличения числа адипоцитов.

Поскольку экзогенную глюкозу депонировать *in vivo* практически негде, к тому же полимер глюкозы (гликоген) выраженно гидрофилен и содержит много воды, основное количество экзогенной глюкозы инсулинозависимые гепатоциты и адипоциты, как и все иные клетки *in vivo*, превращают в С16:0 пальмитиновую ЖК. В инсулинозависимых клетках гормон экспрессирует два фермента: пальмитоил-КоА-элонгазу и стеарил-КоА-десатуразу. Они всю синтезированную из глюкозы в реакциях липогенеза пальмитиновую НЖК превращают в С18:1  $\omega$ -9 цис-олеиновую МЖК, осуществляя последовательно превращение по пути: С16:0 пальмитиновая → С18:0 стеариновая → С18:1 олеиновая. Таким образом, количество пальмитиновой ЖК и пальмитиновых ТГ, которые депонированы в ранних в филогенезе ВЖК, определяет главным образом количество НЖК в пище. В то же время содержание пальмитиновой НЖК и одноименных ТГ в адипоцитах подкожной ткани определяет главным образом действие инсулина.

**Содержание НЭЖК в крови, гиперинсулинемия и гиперлептинемия – симптомы метаболического синдрома**

В ВЖК и в адипоцитах скорость гидролиза олеиновых ТГ при действии липазы жировых клеток значительно выше, чем пальмитиновых ТГ. Можно утверждать, что основной причиной нарушения метаболизма ЖК, которые отражают повышение в плазме крови содержания ТГ и глюкозы, высо-

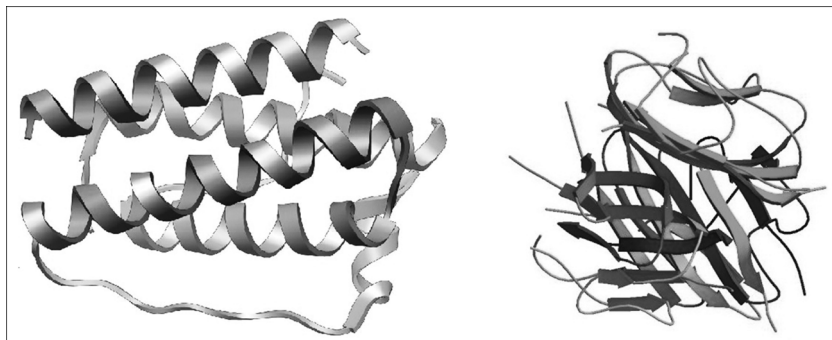


Рис. 1. Сопоставление структуры филогенетически раннего лептина (слева) и позднего в филогенезе адипонектина (справа); при определенном сходстве функции структура их выражено разная.

кий уровень ЛПОНИ, является избыточное содержание эндогенной пальмитиновой НЖК, одноименных ТГ и ЛПОНИ при нарушении действия инсулина. При симптоме резистентности к инсулину (ИР) нарушения метаболизма НЖК + МЖК происходят в инсулинозависимых клетках. Только адипоциты поглощают из плазмы крови ЛПОНИ путем апоЕ/В-100 эндоцитоза. Ко всем нарушениям действия инсулина при симптоме ИР, к «слабому» превращению эндогенной глюкозы в олеиновую МЖК, ВЖК прямого отношения не имеют. В сущности, метаболический синдром – патология инсулинонезависимых ВЖК; ожирение – патология инсулинозависимых адипоцитов. Одновременно в нарушениях метаболизма ЖК в филогенетически ранних ВЖК и поздних адипоцитах имеются и общие, последовательные проявления. Ведь ВЖК и адипоциты – это два этапа в становлении на ступенях филогенеза биологической функции трофологии, сочетание многих биологических функций и биологических реакций.

Если лептин – гуморальный медиатор обратной связи в пуле ранних в филогенезе ВЖК, то подобным медиатором в пуле филогенетически поздних адипоцитов является адипонектин (рис. 1). В культуре адипоцитов гуморальный медиатор адипонектин действует подобно тому, как лептин действует в паракринных сообществах ВЖК. Он активирует  $\beta$ -окисление ЖК в митохондриях и освобождение ЖК в межклеточную среду в форме НЭЖК. В сравнении с лептином адипонектин в филогенезе является более поздним; действует он в подкожных адипоцитах. Одновременно адипонектин влияет на афизиологичное накопление ЖК в форме ТГ в инсулинозависимых клетках и  $\beta$ -клетках островков, т. е. в клетках, которые функционально для этого не предназначены. Процесс этот именуют термином «липотоксичность».

**Лептин и адипонектин – медиаторы обратной связи на аутокринном уровне и в паракринных сообществах клеток**

Три уровня гуморальной регуляции в филогенезе (клеточный – аутокринный, паракринный и организм в целом) можно рассматривать как три этапа относительного «биологического совершенства». При этом «регуляторные несогласованности», которые возникают между тремя уровнями при неблагоприятном воздействии внешней среды, можно сгладить, если все количественные параметры *in vivo* (биохимические и физико-химические) привести к физиологичному уровню и удерживать в рамках нормы. В соответствии с: а) единой технологией становления в филогенезе функциональных систем; б) методологическим приемом биологической преемственности и в) приемом биологической субординации [7] на ступенях филогенеза несогласованности на каждом из трех уровней относительного биологического совершенства можно сгладить, используя единую технологию – реализацию обратной связи. Этот биологический прием задействован *in vivo* на всех уровнях гуморальной, нейругуморальной и нервной регуляции по единой технологии формирования в филогенезе функциональных систем.

Механизмы, которые при этом используются, реализуют регуляцию на каждом из трех уровней. В то же время соответственно методологическому приему биологической преемственности регуляция на трех уровнях относительного «биологического совершенства», имеет много общего. Не устраненные на ступенях филогенеза регуляторные несогласованности между уровнями относительного «биологического совершенства» при действии афизиологичных факторов внешней среды, в частности биологической функции трофологии и гипериндукции субстратом [8], составляют основу патогенеза метаболических пандемий, болезней цивилизации, включая атеросклероз, симптом ИР, метаболический синдром (патология ВЖК), ожирение (патология адипоцитов) и сахарный диабет. Симптом ИР – патология филогенетически поздних адипоцитов; в филогенетически ранних ВЖК подобных нарушений не бывает.

Наиболее частыми причинами увеличения объема клеток являются: а) повышение осмолярности цитозоля; б) вход путем диффузии по градиенту концентрации ионов  $\text{Na}^+$  и  $\text{Cl}^-$  и дополнительного количества воды в форме гидратной оболочки ионов натрия. Увеличение же размера ВЖК и адипоцитов происходит за счет объема липидных капель (вакуолей цитозоля) при увеличении содержания, депонирования НЖК + МЖК в форме ТГ. Активация в жировых клетках биологической реакции депонирования происходит при усилении биологической функции компенсации, биологической реакции компенсаторной гипертрофии.

**Лептин и размеры ВЖК в сальнике; адипонектин и число адипоцитов в подкожной жировой ткани**

На ступенях филогенеза формирование ПС органов и систем органов завершилось миллионы лет назад. И в течение последующих миллионов лет число ПС ВЖК и адипоцитов *in vivo* оставалось относительно постоянным. В течение онтогенеза меняются масса жировой ткани, отношение ВЖК и адипоцитов, распределение их *in vivo*. К концу репродуктивного периода масса тела становится максимальной, после чего она медленно уменьшается; снижается число адипоцитов, число же ВЖК и их размеры остаются постоянными. Несмотря на снижение массы жировой ткани *in vivo*, содержание *in vivo* ТГ может и нарастать. Это происходит в результате афизиологичного депонирования ЖК в форме ТГ не только в ВЖК и адипоцитах, но и в цитозоле инсулинозависимых клеток: в гепатоцитах, скелетных миоцитах, кардиомиоцитах, инволютивной ткани тимуса, в костном мозге.

Соответственно содержанию в пище пальмитиновой ЖК в ВЖК накапливаются пальмитиновые ТГ. Их намного медленнее, чем олеиновые и линолевые ТГ, гидролизует липаза ВЖК и адипоцитов. ВЖК не могут понизить содержание экзогенной пальмитиновой НЖК в депонированных ТГ. Только адипоциты при действии инсулина, активации инсулинозависимых ферментов – пальмитоил-КоА-элонгазы и стеарил-КоА-десатуразы – способны синтезированной из глюкозы *in situ de novo* эндогенную пальмитиновую НЖК превратить в олеиновую МЖК, образовать и депонировать олеиновые ТГ.

Гидролизовать олеиновые ТГ при активации биологической функции адаптации, биологической реакции стресса и биологической реакции эндотрофии можно быстро, выводя освобожденные НЭЖК в межклеточную среду. Сделать это значительно сложнее, если необходимо быстро гидролизовать в ВЖК и в адипоцитах и освободить депонированную в форме ТГ пальмитиновую НЖК в форме НЭЖК. В филогенезе мы имеем основания рассматривать пальмитиновую НЖК как «гидрофобную форму глюкозы». Она *in vivo* «удобна» для депонирования. *In vivo* нет условий депонировать большое количество глюкозы в форме гидрофильного полимера гликогена; последний содержит много воды.



Мы полагаем, что в регуляции инсулином метаболизма субстратов для реализации биологической функции локомоции действие филогенетически позднего гормонального медиатора заключается в следующем.

1. Инсулин специфично, рецепторно ингибирует липолиз (гидролиз ТГ) только в инсулинозависимых адипоцитах и блокирует освобождение в межклеточную среду НЖК + МЖК в форме НЭЖК. Уменьшая содержание НЭЖК и в плазме крови, инсулин блокирует пассивное поглощение всеми клетками НЭЖК из межклеточной среды, из ассоциатов с альбумином. Пассивное поглощение НЭЖК по градиенту концентрации межклеточная среда:цитозоль во всех клетках существенно выше, чем глюкозы.

2. Инсулин «вынуждает» клетки *in vivo* остановить поглощение НЭЖК из межклеточной среды и окисление в митохондриях НЖК + МЖК. Вместо образования ацетил-КоА в митохондриях, в реакции  $\beta$ -окисления ЖК инсулин «принуждает» митохондрии окислять ацетил-КоА, который клетки образуют в цитозоле, в пируватдегидрогеназном комплексе из глюкозы. Энергоемкость глюкозы в несколько раз ниже, чем длинноцепочечных ЖК, и для синтеза того же количества АТФ при окислении ацетил-КоА в цикле Кребса, клеткам требуется в 2–3 раза больше глюкозы [9].

3. Для поддержания синтеза АТФ в митохондриях инсулин во всех инсулинозависимых клетках активизирует выставление на плазматическую мембрану дополнительного количества ГЛЮТ4, которые запасены в цитозоле, и экспрессирует синтез новых ГЛЮТ4.

4. Инсулин в инсулинозависимых клетках активизирует превращение синтезированной *in situ de novo* из глюкозы пальмитиновой С16:0 в олеиновую  $\omega$ -9 С18:1, кинетические параметры метаболизма олеиновой МЖК в десятки раз выше, чем пальмитиновой НЖК. Ключевым в превращении пальмитиновой НЖК  $\rightarrow$  олеиновая МЖК является фермент стеарил-КоА-десатураза.

5. Инсулин заменяет *in vivo* пальмитиновый, медленный, потенциально малоэффективный вариант метаболизма ЖК на быстрый, высокоэффективный вариант олеинового метаболизма ЖК [10].

Основной проблемой ИР является постоянный, потенциальный дефицит выработки энергии в форме АТФ при реализации пальмитинового варианта метаболизма ЖК. При каждой активации биологической реакции адаптации, биологической реакции стресса, биологической функции эндоекологии и биологической реакции воспаления, когда потребность в АТФ существенно возрастает, скорость выработки АТФ при пальмитиновом варианте метаболизма ЖК, оказывается явно недостаточной. Постоянный потенциальный дефицит АТФ накладывает отпечаток на течение всех процессов метаболизма, реализацию афизиологичных и патологических процессов, развитие гиперлипидемии [11].

Количество ВЖК, которое сформировалось индивидуально, в зависимости от условий индукции субстратом (переедание, недоедание) остается постоянным на протяжении онтогенеза, несмотря на возможные колебания массы тела. Это выяснено при длительном наблюдении за добровольцами, массу тела которых изменяли путем регуляции индукции субстратом, в том числе и при технологии формирования «малого желудка». При развитии висцерального ожирения – одного из основных симптомов метаболического синдрома, число ВЖК не меняется; ВЖК только увеличиваются в размерах, накапливая ТГ в липидных каплях цитоплазмы. Показано, что число адипоцитов реально меняется в детском возрасте; после пубертатного периода количество ВЖК становится постоянным. Несмотря на порой значительное снижение массы тела, количество ЖК в ВЖК остается тем же. В отличие от постоянного количества ВЖК число адипоцитов в клинических наблюдениях может увеличиваться в значительной мере.

Клиницисты указывают на роль «спящих» преадипоцитов, количество которых в подкожной жировой ткани увели-

чивается с возрастом. В то же время только функционально зрелые адипоциты: а) отвечают на регуляторное, гуморальное, опосредованное рецепторами действие инсулина; б) активизируют поглощение клетками глюкозы, выставляя на плазматическую мембрану дополнительное число ГЛЮТ4; в) синтезируют из глюкозы *in situ de novo* С16:0 пальмитиновую НЖК и превращают ее в С18:1 олеиновую МЖК, депонируя в адипоцитах пальмитиновые и олеиновые ТГ; г) гидролизуют депонированные ТГ и освобождают в плазму крови НЖК + МЖК+ННЖК в форме НЭЖК. Факторы адипогенеза (синтез пальмитиновой НЖК из глюкозы) разделяют на позитивные и негативные. К первым относят инсулин и глюкокортикоиды [12]; ко вторым – цитокины, ростовые факторы семейства  $\beta$ , ингибиторы протеинкиназа. Филогенетически ранние ВЖК сальника, поглощая с пищей пальмитиновую НЖК, не могут далее превратить ее в олеиновую.

**Лептин, адипонектин и церамиды; регуляция гибели клеток по типу апоптоза**

Лептин и адипонектин реализуют функцию ВЖК и адипоцитов путем уменьшения образования в клетках церамида – метаболита фосфолипидов. Он вызывает: а) гибель ВЖК и адипоцитов по типу запрограммированного в геноме апоптоза; б) биологическую функцию эндоекологии, «замусоривание» межклеточной среды большими эндогенными флогогенами – тельцами апоптоза; в) формирование биологической реакции воспаления и г) симигтом ИР. И лептин и адипонектин одинаково активно противостоят афизиологичному действию церамида. Повышенное образование в клетках церамидов формирует ИР.

Церамиды – простые сфинголипиды; эфиры спирта сфингозина + ЖК – это функциональные компоненты плазматической мембраны клеток. Церамид – предшественник в синтезе сфингомиелина; в клетке церамиды исполняют не только структурную функцию, но и действуют как гуморальный медиатор. Задействованы они в процессах дифференцировки клеток, биологических реакциях пролиферации и апоптоза. Образование сфинголипидов *in vivo* происходит в основном двумя путями: при действии сфингомиелиназы и путем синтеза *de novo*. При гидролизе сфингомиелинов и действии сфингомиелиназы (гидролазы) образуется фосфохолин и церамид. Последний функционирует как гуморальный медиатор – сигнальная молекула биологической реакции апоптоза. Синтез церамида *de novo* при действии церамидсинтазы происходит в канальцах эндоплазматической сети. Далее церамид поступает в аппарат Гольджи, в котором происходит синтез более сложных молекул – сфингомиелина и гликоцилинголипидов. Церамиды – гуморальные медиаторы реализации биологической реакции гибели клеток по типу апоптоза.

В условиях ишемии повышенное количество церамидов образуется при активации гидролиза сфингомиелина. Адипонектин усиливает десиалирование церамида; действие медиатора опосредовано поздними в филогенезе рецепторами и является «антилипотоксичным». В экспериментах с мышами накопление церамидов происходило одновременно в плазме крови и клетках миокарда. У мышей с моделированной гиперэкспрессией адипонектина в этих же условиях содержания концентрация церамидов остается низкой. Добавление экзогенных церамидов в культуру миоцитов активизирует индуцибельную каспазу-8 и гибель клеток миокарда по типу апоптоза. Добавление сфингозин-1-фосфата в культуру кардиомиоцитов, предотвращает гибель клеток по типу апоптоза [13].

**Гетерогенность адипонектина и особенности физиологического действия**

Концентрация адипонектина в крови для гуморального медиатора необычно высока; содержание его в плазме крови достигает 30 мкг/мл; это в 1000 раз больше, чем содержание в плазме крови лептина. Мол. масса адипонектина – 26 кДа. Полипептид содержит 244 аминокислотных остатка; молекула состоит из четырех функционально разных доме-

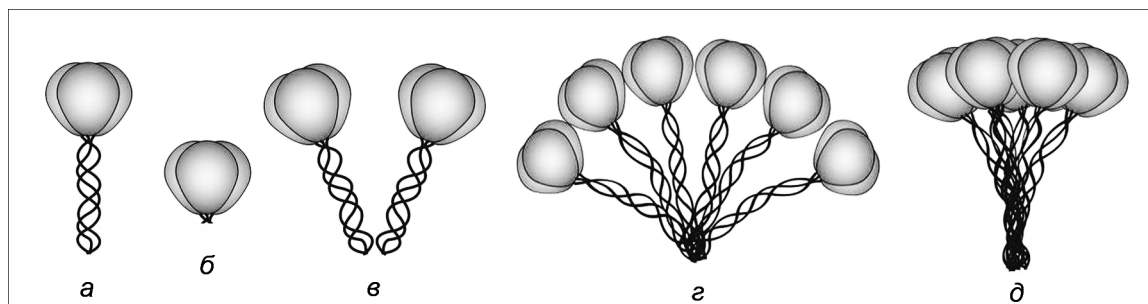


Рис. 2. Олигомерные формы адипонектина.

*а* – тример при нековалентном взаимодействии мономеров; *б* – глобулярный адипонектин; *в* – гексамер адипонектина, образованный –S–S– связями между тримерами; *г* – веерообразная и *д* – букетоподобная структура [16].

нов. N-концевой (сигнальный) домен формируют 18 остатков аминокислот; этот домен обеспечивает секрецию белка адипоцитами. За ним следует вариабельный домен (23 остатка аминокислот), который различается у разных видов животных, обладая низкой гомологичностью. Далее следует коллагеноподобный участок (66 остатков аминокислот); он образован 22 повторами пролина – изолейцин – гидроксизин.

Перед секрецией адипонектина подкожными адипоцитами, гуморальный медиатор претерпевает посттрансляционную модификацию. Это происходит путем гидроксирования, гликирования, формирования –S–S– связей в нативной молекуле адипонектина. Эти процессы, как и реакция олигомеризации адипонектина, происходят в эндоплазматической сети адипоцитов; регулируют их белки шапероны. Синтезированный *de novo* адипонектин не выделяется из адипоцитов в течение порой продолжительного времени. Обработка клеток восстанавливающими агентами (2-меркаптоэтанол) увеличивает секрецию полипептида в межклеточную среду. Это указывает на то, что адипоциты запасают адипонектин в клетках за счет образования –S–S– связей с внутриклеточными белками (рис. 2).

Концентрация адипонектина в крови здоровых самок мышей в норме выше, чем у самцов; аналогичные результаты получены и у человека. Физиологично концентрация адипонектина в крови у женщин в 1,5–2 раза выше, чем у мужчин: 9 и 6 мкг/мл соответственно и 11,7 и 7,9 мкг/мл [14]. При этом главные различия отмечены в высокомолекулярных формах адипонектина, в то время как концентрация средне- и низкомолекулярных форм у обоих полов одинакова. Это различие связывают с влиянием тестостерона. После кастрации самцов уровень адипонектина сравнивается с таковым у самок, а при введении тестостерона – снижается пропорционально дозе введенного гормона. Повышение происходит за счет увеличения концентрации высокомолекулярных форм адипонектина, в то время как содержание тримера и гексамера в плазме крови не меняется. При этом ни кастрация, ни заместительное введение тестостерона не влияют на количество мРНК в адипоцитах у самцов и самок. Это указывает на наличие, вероятно, посттрансляционной регуляции секреции белка [15].

В крови адипонектин циркулирует в виде гомоолигомерных комплексов: димеров, тримеров, гексамеров, а также 12- и 18-меров. Мономеров адипонектина в крови не обнаружено: вероятно, полимеризация белка происходит в самих адипоцитах. Использование электрофореза в восстанавливающих и нативных поддерживающих средах показало, что тример образуется за счет гидрофобных взаимодействий между глобулярными доменами мономеров. Такая же структура характерна для фактора некроза опухоли  $\alpha$  [16].

У большого числа подростков (школьников) показано более низкое содержание адипонектина в крови у мальчиков; содержание гуморального медиатора у девочек не меняется [17]. Это позволяет полагать, что тестостерон специфично

ингибирует секрецию высокомолекулярной формы адипонектина, что низкомолекулярные и высокомолекулярные формы адипонектина имеют не только разную регуляцию, но, вероятно, и разную функцию. К тому же клетки, которые воспринимают действие адипонектина, имеют на плазматической мембране два типа рецепторов к адипонектину: AdipoR1 и AdipoR2. Это два интегральных белка; они имеют 7 трансмембранных доменов и могут образовывать гомо- и гетеромультимеры. С-концы рецепторов находятся вне клетки и связывают адипонектин. N-концы расположены в цитоплазме и связывают специфичные протеины. Такое связывание в клетке возможно только после присоединения адипонектина к С-концу рецептора.

Адипонектин повышает активность субклеточных органелл – пероксисом, активирует пролиферацию пероксисом, окисление ЖК и поглощение клетками глюкозы [18]. Рецептор первого типа AdipoR1 обладает высокой аффинностью к глобулярному адипонектину и низкой аффинностью к гормону малой молекулярной массы. Наиболее выражена его экспрессия в скелетных мышцах, в меньшей мере – в миокарде, головном мозге, почках, печени, плаценте, легких, селезенке и лейкоцитах. Рецептор второго типа AdipoR2 обладает сходной аффинностью к обоим формам адипонектина. Аминокислотная последовательность AdipoR2 на 66,7% совпадает с последовательностью AdipoR1 [19]. Экспрессия рецепторов связана с уровнем инсулина в крови; в скелетных миоцитах при сахарном диабете количество рецепторов снижается. Экспрессия мРНК рецепторов коррелировала с концентрацией в крови ТГ, инсулина и С-пептида.

Инсулин как полипептид, образованный двумя цепями аминокислотных остатков, имеет мол. массу 508 Да и четвертичную структуру молекулы. Две цепи инсулина А и Б, которые содержат 21 и 30 аминокислотных остатков, соединены двумя –S–S– связями. Молекула инсулина связывается со специфичным рецептором на плазматической мембране клеток и с рецепторами инсулинподобного фактора роста. При передаче сигнала от рецептора к исполнительным органеллам клетки происходит фосфорилирование ряда субстратов по аминокислотному остатку тирозина. Известно, по меньшей мере, 11 внутриклеточных субстратов рецептора к инсулину и инсулиноподобному фактору роста. Вот этот процесс и ингибируют инозитолы – эфиры ЖК и спирта сфингозина. Они активируют фосфорилирование субстратов рецептора к инсулину не по остатку тирозина, а по остатку аминокислоты серин. Активация разных киназ и реакции фосфорилирования отдельных субстратов «проливает свет» и на действие инсулина. Ингибирование липолиза требует меньших концентраций инсулина по сравнению со стимуляцией выставлением на мембрану дополнительного количества ГЛЮТ4 и поглощением глюкозы зависимыми от инсулина клетками.

Несмотря на высокую гомологию субстратов рецепторов, они, вероятно, реализуют разные функции в передаче сигнала от рецептора инсулина в клетку. Мыши с выбитым геном

субстрата-1 неполноценны в передаче сигнала инсулина в поперечнополосатых миоцитах; выбивание гена субстрата-2 вызывает нарушение передачи сигнала гормона преимущественно в печени. И филогенетически ранний лептин в ВЖК и филогенетически поздний адипонектин в адипоцитах – оба активно противостоят формированию эндоплазматического стресса и реакции «липотоксичности» [20]. Это проявления выраженного накопления ТГ в форме липидных капель в клетках, которые для депонирования ЖК не предназначены. Гуморальные медиаторы обратной связи препятствуют депонированию избытка НЖК + МЖК в ТГ как в ВЖК, так и в адипоцитах. Кроме того, оба адипонектина препятствуют афизиологичному накоплению ТГ, очень длинноцепочечных ЖК (С24–С26) и их метаболитов в цитозоле клеток, которые для этого не годятся: в кардиомиоцитах при дилатационной кардиомиопатии, в клетках эпителия коры надпочечников и в циркулирующих лейкоцитах при адренолейкодистрофии [21].

Когда активированно и активно (рецепторно) жировые клетки поглощают большее количество ТГ, чем они освобождают в межклеточную среду в форме НЭЖК, в ВЖК и адипоцитах накапливается избыточное количество ЖК в форме неполярных ТГ. Когда клетки в митохондриях превратили ЖК в ацетил-КоА, а глюкозу – тоже в ацетил-КоА, но в пируватдегидрогеназном комплексе цитозоля, ацетил-КоА можно использовать по-разному: а) в цикле Кребса для образования АТФ; б) в реакции со спиртом глицерином при образовании ТГ; в) в синтезе фосфолипидов, которые можно включить в монослойные внутриклеточные мембраны; г) в реакции ацилирования аминокислоты серина с образованием сфинголипида церамида и его производных. Реакции проходят при конкуренции за субстрат; образование сфинголипидов (спирт сфингозин + длинноцепочечная ЖК) происходит в последнюю очередь.

Для понимания биологического действия адипонектина важно проследить становление его функции в филогенезе. Свойством жировых клеток является то, что все иные клетки запасают в цитозоле количество субстрата не больше оптимального. Клетки расходуют ТГ сами, не освобождая их в межклеточную среду; это характерно только для жировых клеток. Накопление ЖК в цитозоле специализированных клеток (β-клетки островков Лангерганса, кардиомиоциты, эпителий надпочечников) оборачивается формированием афизиологичной «липотоксичности». При физиологичной концентрации ЛП в плазме крови и межклеточной среде ЖК накапливают существенно больше ТГ, чем иные клетки; большое количество ТГ для жировых клеток является оптимальным. Хотя запасание ЖК в ТГ в биологической реакции экзотрофии и выведение их в межклеточную среду – это «производственная» функция ВЖК и адипоцитов, им приходится длительно депонировать большое количество экзогенных ЖК в условиях усиления индукции субстратом, при переедании.

Третьим типом рецепторов для адипонектина является Т-кадгерин [19]; в отличие от представителей этого семейства Т-кадгерин не имеет мембранных доменов; в мембране белок закреплен с помощью остатков глицерилфосфатидилинозитола [22]. Основной функцией белка является, по-видимому, передача сигнала внутрь клетки. Помимо адипонектина, Т-кадгерин способен связывать и модифицированные ЛПНП [23]. Адипонектин регулирует метаболизм ЖК, снижая содержание ТГ в крови, увеличивает экспрессию постгепариновой липопротеинлипазы и повышает поглощение пальмитиновых и олеиновых ЛПОНП скелетными миоцитами мыши в культуре [24].

Адипонектин связывается с клетками ги-

поталамических ядер через AdipoR1. Увеличение количества медиатора в спинно-мозговой жидкости мышей происходит при повышенном потреблении пищи, при сниженной физической активности и при развитии ожирения [25] (рис. 3). В цереброспинальной жидкости присутствуют две формы адипонектина: средне- и низкомолекулярная. Полагают, что высокомолекулярные формы адипонектина не могут преодолеть гематоэнцефалический барьер. Все типы олигомеров адипонектина оказывают регуляторное действие на сосудисто-сердечную систему. Глобулярный адипонектин понижает концентрацию супероксид-радикала в эндотелии аорты быка, ингибирует продукцию активных форм  $O_2$ , иницированную ЛПНП и активными формами  $O_2$ . Одновременно тример и высокомолекулярная форма адипонектина эффективно увеличивают синтез NO в клетках эндотелия, повышая активность NO-синтазы [26]. Тример подавляет активность биологической реакции воспаления, которая инициирует гипергликемию.

Адипонектин в адипоцитах противодействует эндоплазматическому «стрессу», ингибирует экспрессию молекул адгезии и предотвращает взаимодействие циркулирующих в крови моноцитов с монослоем эндотелия при стимуляции фактором некроза опухоли α, а также секрецию его макрофагами [27]. Адипонектин замедляет превращение макрофагов в пенные клетки, ингибируя экспрессию сквенджер-рецепторов (рецепторов – «мусорщиков») класса А [28]. Адипонектин подавляет пролиферацию гладкомышечных клеток, снижает активность биологической функции воспаления; в зоне воспаления он специфично связывается с клетками, которые на аутокринном уровне гибнут по типу апоптоза. Методом проточной цитофлуориметрии и иммуногистологии показано, что адипонектин уменьшает выраженность биологической реакции воспаления в подкожной жировой ткани; реально это действие проявляют высокомолекулярные формы адипонектина [29]. Тример адипонектина ингибирует секрецию интерлейкина-6 и интерферона-γ макрофагами, стимулируя синтез противовоспалительных цитокинов (интерлейкин-10) и активирует синдром компенсаторной противовоспалительной защиты.

В биологической функции эндоэкологии, в биологической реакции воспаления олигомеры адипонектина, синтезированные адипоцитами, ингибируют синдром системного воспалительного ответа [30] и активируют синдром компенсаторной противовоспалительной защиты [31]. Как и лептин,

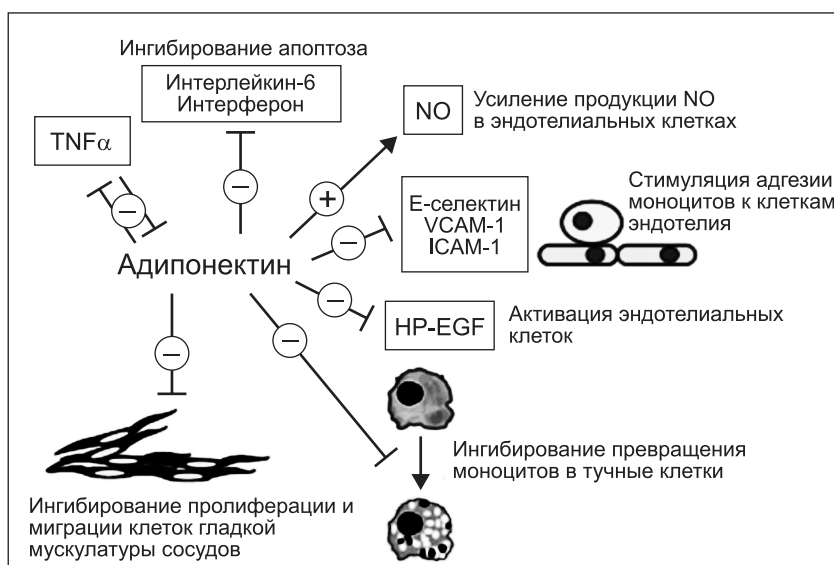


Рис. 3. Возможные пути гуморального действия адипонектина на биологическую реакцию эндотелия (поток)зависимой вазодилатации и гидродинамическое давление в артериолах мышечного типа [16].



адипонектин предотвращает апоптоз кардиомиоцитов при гипоксии и уменьшает некроз миокардиального синцития при моделировании ишемии и инфаркта миокарда. Адипонектин активирует экспрессию циклооксигеназы-2, увеличивая синтез простагландина E2 и формируя синдром компенсаторной противовоспалительной защиты [32]. Предложено применять в клинике биотехнологический адипонектин с целью профилактики гибели кардиомиоцитов при ишемии и осложнениях при реперфузии.

При развитии ожирения происходит гипертрофия сердечной мышцы, в особенности левого желудочка, и повышается гидродинамическое давление в проксимальном отделе артериального русла. Это более выражено у мышей с выбитым геном адипонектина по сравнению с контрольной группой животных [33]. Экспрессия адипонектина, обусловленная введением аденовируса + ген белка, как и введение адипонектина в кровь мышам с выбитым геном адипонектина, замедляет гипертрофию левого желудочка. Одновременно действие адипонектина не проявляется у мышей с выбитым геном рецептора активации пролиферации пероксисом [34]. *In vivo* адипонектин стимулирует реваскуляризацию миокарда при ишемии; *in vitro* адипонектин стимулирует миграцию эндотелиоцитов, их предшественников и формирование структур капилляров как ранние стадии ангиогенеза [35]. Адипонектин защищает клетки сердечной мышцы от повреждения, предотвращая гипертрофию миокарда и стимулируя ангиогенез. В первую очередь это обусловлено: а) активацией адипонектином липолиза в подкожных адипоцитах; б) снижением содержания ТГ в каплях липидов и в) предотвращением афизиологичного эндоплазматического «стресса».

В действии адипонектина, вероятно, задействованы рецепторы активации пролиферации пероксисом (РАПП); это становится понятным при рассмотрении действия агонистов РАПП [36]. Фактор роста фибробластов 21 (ФРФ-21) в семействе факторов роста является 21-м членом; выявили его при оценке первично гиполлипидемического и вторично гипогликемического действия агонистов РАПП [37]. ВЖК активируют секрецию ФРФ-21 в ответ на действие агонистов РАПП-γ. Вероятно ФРФ-2 является тем гуморальным медиатором, который регулирует биологическую функцию адаптации в ВЖК, запуская биологическую реакцию компенсации и синтез лептина. Не исключено, что позитивное вначале гиполлипидемическое, а далее и гипогликемическое действие агонистов РАПП реализовано и в ВЖК путем активации экспрессии и синтеза лептина [38].

Если ФРФ-21 и адипонектин в самом деле реализуют действие агонистов РАПП-γ, можно полагать, что и в физиологических условиях нормализация гиперлипидемии, гипергликемии и в цитозоле гепатоцитов происходит подобным образом. Можно полагать, что действие ФРФ-21 и лептина способствует снижению массы тела; одновременно ФРФ-21 + адипонектин регулируют чувствительность клеток к инсулину, блокируют гидролиз ТГ в адипоцитах, понижают концентрацию НЭЖК в межклеточной среде и нормализуют гипергликемию [39]. Согласно филогенетической теории общей патологии, активность лептина реализована в филогенетически ранних ВЖК. В филогенезе синтез инсулина *in vivo* начал на миллионы лет позже, чем синтез лептина. Действие же адипонектина реализуют поздние инсулинзависимые адипоциты; они на плазматической мембране имеют рецепторы к инсулину и синтезируют ГЛЮТ4. Отсутствие и наличие рецепторов к инсулину определяет и различие действия лептина в ВЖК и адипонектина в адипоцитах. В арсенале регуляторного действия лептина не предусмотрено действие гуморального медиатора инсулина.

ФРФ-21, вероятно, регулирует соотношение циркулирующих в плазме крови лептина и адипонектина; в первую очередь он понижает циркуляцию филогенетически раннего лептина [40]. При изменении экспрессии рецепторов к лептину ФРФ-21 повышает чувствительность, в частности ге-

паточитов, к действию лептина [13]. Сочетанное действие ФРФ-21 и адипонектина можно рассматривать как вариант гуморального предотвращения афизиологичной реакции «липотоксичности»; ФРФ-21 к тому же снижает содержание церамидов в плазме крови и гепатоцитах; происходит это путем активации синтеза адипонектина. Является ли увеличение массы адипоцитов следствием активации биологической реакции гиперплазии? Преадипоциты и у взрослого человека могут превращаться в зрелые адипоциты.

Адипонектин проявляет протективное действие в филогенетически поздних кардиомиоцитах; по-сути, это «антилипотоксичное» действие гуморального медиатора на уровне ПС клеток. Он инициирует обратное развитие морфологических проявлений кардиомиопатии. Протективное действие адипонектина происходит и при ишемическом повреждении кардиомиоцитов, вызванном аденовирусом, гиперэкспрессией белков кардиомиоцитов и их гибелью [41]. Адипонектин функционально активирует цАМФ-зависимую протеинкиназу и окисление ЖК в адипоцитах путем β-окисления без образования АТФ и увеличивает сердечный выброс на изолированном сердце [42].

#### **Различия регуляции экспрессии и синтеза адипокинов: лептина в ВЖК и адипонектина в адипоцитах**

Несмотря на то что оба гуморальных медиатора в ВЖК и адипоцитах проявляют сходное регуляторное действие, активируя, в частности, β-окисление ЖК в митохондриях и пероксисомах, регуляция секреции их жировыми клетками различается. Секреция ВЖК лептина достоверно возрастает при реализации биологической реакции экзотрофии, особенно при переядании. Цель синтеза лептина – реализация механизма обратной связи в ПС клеток, сохранение физиологичных размеров, не допуская: а) перегрузки ВЖК избытком депонированных НЖК + МЖК в форме ТГ; б) формирования состояния «эндоплазматического стресса» [43]; в) гибели ВЖК по типу апоптоза; г) развития биологической реакции воспаления [44]. При хронической гипоксии в условиях недостаточной васкуляризации жировой ткани клетки инициируют синтез гуморального медиатора гипоксии; последний экспрессирует увеличение синтеза лептина, который «помогает» ВЖК избавиться от избытка ТГ. Наиболее высоко содержание лептина в ВЖК после еды, при постпрандиальной гиперлипидемии, при реализации биологической реакции экзотрофии. Наиболее низкое содержание лептина в плазме крови – в ночные часы, когда биологическая реакция депонирования практически не функционирует.

Гуморальным медиатором реализации обратной связи в ПС филогенетически поздних адипоцитов является адипонектин (рис. 4). Низкий уровень его в плазме крови отмечен при ожирении и выраженной биологической реакции ИР (?). Действие и этого гуморального регулятора обратной связи реализовано последовательно: на аутокринном уровне, в ПС клеток, в органах и на уровне организма. Секреция адипонектина повышена при недоедании и возрастании физической активности; в обеих ситуациях усилены гидролиз ТГ, освобождение в плазму крови НЭЖК; размеры адипоцитов при этом становятся меньше. Концентрация лептина в плазме крови снижается, а адипонектина – повышается, если животных лишают пищи, если прервать и возобновить индукцию субстратом. Эту зависимость можно выявить в экспериментах с чередованием кормления и голодания.

Подобно китайскому приему «Инь и Ян», в жировой ткани *in vivo*, на уровне организма, вероятно, функционируют два гуморальных медиатора – лептин и адипонектин; динамика их содержания в плазме крови в течение суток является противоположной, однако сочетанное ли это филогенетически разное действие или раздельное – пока не ясно. Скоординировано ли действуют лептин и адипонектин при метаболизме ЖК в биологических реакциях экзо- и эндотрофии, при переядании и при отсутствии пищи? С позиций филогенетической теории общей патологии, методологического приема биологической субординации, филогенетически поздний адипонектин не

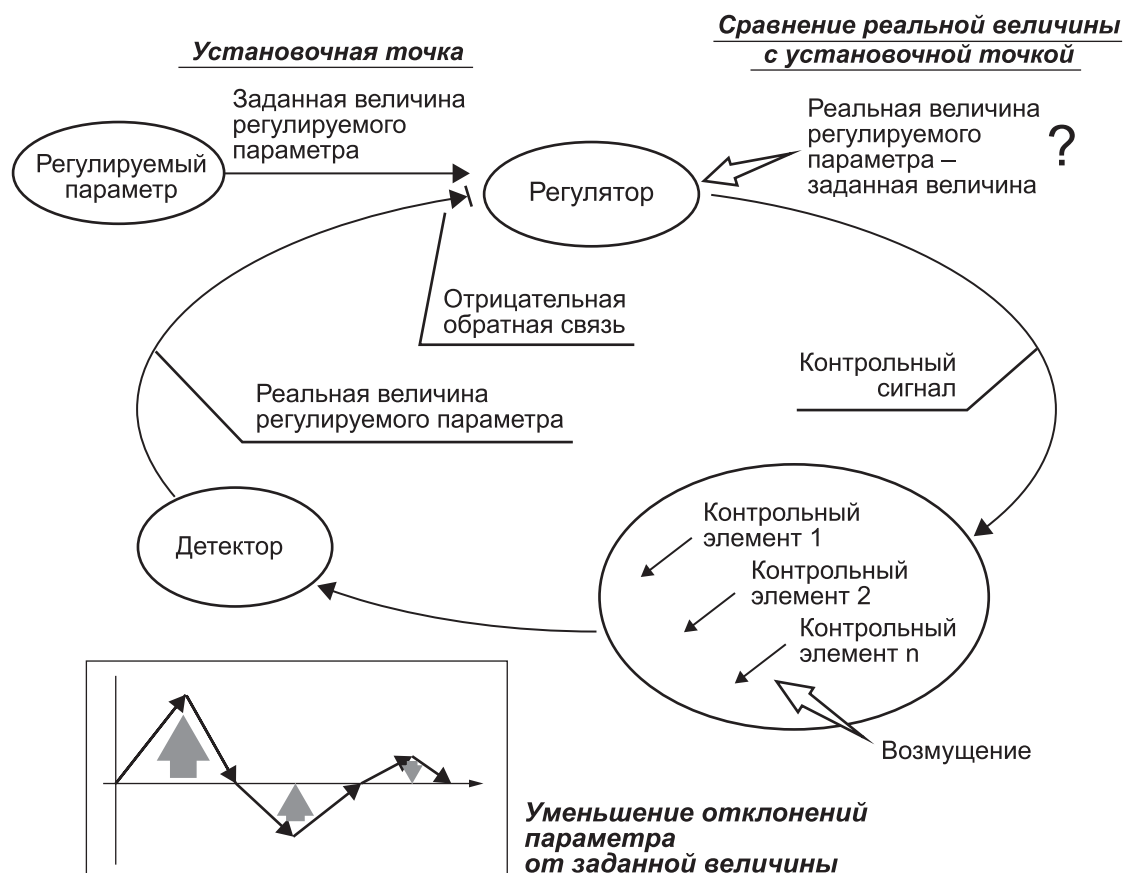


Рис. 4. Биологическое предназначение системы обратной связи – уменьшение отклонения параметра от физиологично заданной величины.

может оказать регуляторное влияние на активность филогенетически раннего лептина и метаболические процессы в ВЖК [45]. С другой стороны, могут ли НЖК + МЖК в форме НЭЖК, освобожденные из ВЖК, быть субстратами для реализации биологической функции локомоции, если адипоциты в физиологичной ситуации не могут обеспечить эту функцию НЭЖК для наработки энергии?

Физиологичная концентрация лептина и адипонектина является выражено разной. Если в плазме крови мужчин и женщин с метаболическим синдромом содержание адипонектина находится в интервале 2,8–11,6 мкг/мл, то концентрация лептина составляет 7,2–21,6 нг/мл. Содержание в плазме крови и межклеточной среде адипонектина, который секретируют адипоциты, на три порядка (в 1000 раз) выше, чем лептина, который синтезируют и секретируют ВЖК. При этом концентрация лептина в плазме крови у женщин в 2–3 раза выше, чем у мужчин. Можно говорить, что секреция адипонектина в крови является визитной карточкой подкожных адипоцитов, в то время как лептин – визитная карточка ВЖК. Содержание адипонектина в плазме крови позитивно соотносится с концентрацией НЭЖК и формированием симптома ИР. Добавление адипонектина в культуру гепатоцитов линии HepG2 *in vitro* снижает секрецию в среду апоВ-100 в ассоциации с ТГ, оказывая действие на аутокринном уровне [46].

Почему же количество филогенетически позднего гуморального медиатора адипонектина *in vivo* столь велико по сравнению с филогенетически более ранним лептином? Возможно, это зависит от посттрансляционной модификации и макроформ медиатора, далеко не все из них регуляторно активны. Возможно, что роль адипонектина не ограничена только функцией гуморального медиатора. Не исключено, что, как и для С-реактивного белка (СРБ), функция мономера (димера) адипонектина одна, а более крупных ассоциатов – иная. Возможно, что: а) гуморальным медиатором, который

действует на уровне организма, является только мономер; б) образование активного мономера как регулятора механизма обратной связи в ПС адипоцитов регулирует действие специфичных протеаз, в то время как ассоциированные формы адипонектина обладают иной функциональной активностью. Согласно нашим представлениям, СРБ-мономер является гуморальным медиатором – иммуномодулятором; в то же время как СРБ-тример, тетрамер и СРБ-пентамер (пентраксин) – это белок-вектор направленного переноса НЖК + МЖК к клеткам РСТ во время реализации ими биологической реакции воспаления. Все этапы биологической реакции воспаления, реализации биологической функции эндоэкологии сопряжены с затратами энергии [47].

Адипонектин, как СРБ-мономер, фактор некроза опухоли α, является гуморальным медиатором филогенетически поздних адипоцитов. Особенностью синтеза адипонектина являются: а) на три порядка более высокая концентрация гуморального регулятора по сравнению с таковой филогенетически раннего лептина; б) гомологичная гетерогенность адипонектина по числу ассоциированных мономеров (от 2 до 18) [48], что во многом сходно с функцией вторичного гуморального медиатора биологической реакции воспаления – СРБ. При этом СРБ-мономер реально реализует функцию гуморального медиатора – иммуномодулятора [49], в то время как гомологичные ассоциаты СРБ (тример, тетрамер и пентамер) исполняют иную функцию – функцию белка вектора направленного переноса НЖК + МЖК [50].

Согласно данным литературы, адипонектин регулирует метаболизм липидов, задействован в активации гидродинамического давления, в синдроме компенсаторной противовоспалительной защиты, оказывает влияние на функцию эндотелия – (поток) зависимую вазодилатацию, позитивно ассоциирован с увеличением в плазме крови содержания НЭЖК, повышает чувствительность тканей к инсулину. По-



казана отрицательная коррелятивная зависимость между концентрацией адипонектина в плазме крови и симптомом ИР, метаболическим синдромом, ожирением и содержанием СРБ в субклиническом интервале [51]. Концентрация адипонектина позитивно коррелирует с повышенным риском возникновения ишемии и инфаркта миокарда.

Несмотря на различие гуморальной регуляции ВЖК и подкожных адипоцитов, функционально это два этапа становления в филогенезе биологической функции трофологии. Они неразрывно связаны как физиологично, так и при развитии патологии. Избыточную индукцию субстратом можно рассматривать как афизиологичное воздействие внешней среды – синдром переедания. В первую очередь это касается физиологичной по составу ингредиентов пищи; афизиологично только ее количество. Накопление избытка НЖК + МЖК в форме ТГ происходит прежде всего в ВЖК; продолжается, пока размеры клеток при постоянном их числе не превысят физиологичные, пока не начнется формирование эндоплазматического стресса, гибель ВЖК по типу апоптоза, формирование в ВЖК (аутокринно) и в ПС висцеральной жировой ткани биологической реакции воспаления и компенсаторное увеличение синтеза ВЖК биологического медиатора обратной связи – лептина и развитие метаболического синдрома. Если избыточная индукция субстратом не остановится, депонирование НЖК + МЖК в форме ТГ продолжат адипоциты. Алгоритм патологии и компенсаторное действие адипонектина на аутокринном уровне и ПС будет тем же, что и в ВЖК; это сформирует синдром алиментарного ожирения и компенсаторную активацию синтеза адипоцитами адипонектина с формированием регуляторных механизмов обратной связи. Как реализовано, взаимосвязано действие лептина и адипонектина на уровне организма, как это связано с выраженным различием их структуры, предстоит еще изложить.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Титов В.Н. Теория гуморальной патологии К. Рокитанского, целлюлярная патология Р. Вихрова и новая филогенетическая теория становления болезни. Этиология и патогенез «метаболических пандемий». *Клиническая медицина*. 2013; 4: 4–11.
2. Unger R.H., Scherer P.E., Holland W.L. Dichotomous roles of leptin and adiponectin as enforcers against lipotoxicity during feast and famine. *Mol. Biol. Cell*. 2013; 24 (19): 3011–5.
3. Добрецов Г.Е., Сырейщикова Т.И., Смолина Н.В., Узбеков М.Г. Влияние жирных кислот на связывающие центры альбумина сыворотки крови человека. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2012; 3: 300–3.
4. Титов В.Н. *Первичный и вторичный атеросклероз, атероматоз и атеротромбоз*. М.-Тверь: ООО «Издательство Триада». 2008. 344 с.
5. Brasaemle D.L. Thematic review series: adipocyte biology. The perilipin family of structural lipid droplet proteins: stabilization of lipid droplets and control of lipolysis. *J. Lipid. Res.* 2007; 28 (12): 2547–59.
6. Majka S.M., Miller H.L., Helm K.M. et al. Analysis and isolation of adipocytes by flow cytometry. *Methods. Enzymol.* 2014; 537: 281–96.
7. Pavlinov I.I. Foundations of the new phylogenetics. *Zh. Obshch Biol.* 2004; 65 (4): 334–66.
8. Караман Ю.К. *Механизмы адаптации организма к алиментарной высокожировой нагрузке: Дисс. ... д-ра биол. наук*. Владивосток; 2011.
9. Рожкова Т.А., Титов В.Н., Амелюшкина В.А. и др. Диагностика умеренной и высокой гипертриглицеридемии у пациентов в поликлинической практике: первичные и вторичные нарушения липидного обмена. *Терапевтический архив*. 2010; 4: 10–7.
10. Коткина Т.И., Титов В.Н. Позиционные изомеры триглицеридов в маслах, жирах и апоВ-100-липопротеинах. Пальмитиновый и олеиновый варианты метаболизма жирных кислот – субстратов для наработки энергии. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2014; 1: 22–42.
11. Yoshino G. Trends of evaluation of hypertriglyceridemia -from fasting to postprandial hypertriglyceridemia-. *Nihon. Rinsho*. 2013; 71 (9): 1536–45.
12. Gathercole L.L., Morgan S.A., Bujalska I.J. et al. Regulation of lipogenesis by glucocorticoids and insulin in human adipose tissue. *PLoS ONE*. 2011; 6 (1): e26223.
13. Holland W.L., Adams A.C., Brozinick J.T. et al. An FGF21-adiponectin-ceramide axis controls energy expenditure and insulin action in mice. *Cell. Metab.* 2013; 17: 790–7.
14. Hotta K., Funahashi T., Arita Y. et al. Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2000. 20 (6): 15–95.
15. Nichizawa H., Shimomura I., Kishida K. et al. Androgens decrease plasma adiponectin, an insulin-sensitizing adipocyte-derived protein. *Diabetes*. 2002; 51 (9): 2734–41.
16. Kogan A.E., Filatov V.L., Bereznikova A.V. et al. Oligomeric adiponectin forms and their complexes in the blood of healthy donors and patients with type 2 diabetes mellitus. *J. Immunoassay. Immunochem.* 2013; 34 (2): 180–96.
17. Wang Y., Lam M.H., Yau A., Xu A. Post-translational modifications of adiponectin: mechanisms and functional implications. *Biochem. J.* 2008; 409 (3): 622–33.
18. Kadowaki T., Yamauchi T., Kubota K. et al. Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome. *Clin. Invest.* 116 (7): 1784–92.
19. Hug C., Wang J., Ahmad N.S. et al. T-cadherin is a receptor for hexameric and high-molecular-weight forms of Acrp30/adiponectin. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2004; 101 (28): 10 308–13.
20. Kanaley J.A., Shadid S., Sheehan M.T. et al. Hyperinsulinemia and skeletal muscle fatty acid trafficking. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2013; 305 (4): E540–8.
21. Sun K., Halberg N., Rhan M. et al. Selective inhibition of hypoxia-inducible factor 1 $\alpha$  ameliorates adipose tissue dysfunction. *Mol. Cell. Biol.* 2013; 33: 904–917.
22. Ranscht B., Dours-Zimmermann. T-cadherin, a novel cadherin cell adhesion molecule in the nervous system lacks the conserved cytoplasmic region. *Neuron*. 1991; 7 (3): 391–402.
23. Tkachuk V.A., Bochkov V.N., Philippova M.P. et al. Identification of an atypical lipoprotein-binding protein from human aortic smooth muscle as T-cadherin. *FEBS Lett.* 1998; 421 (3): 208–12.
24. Yoon Y.S., Ryu D., Lee M.W. et al. Adiponectin and thiazolidinedione targets CRTC2 to regulate hepatic gluconeogenesis. *Exp. Mol. Med.* 2009; 41 (8): 577–83.
25. Kubota N., Yano W., Kubota T. et al. Adiponectin stimulates AMP-activated protein kinase in the hypothalamus and increases food intake. *Cell. Metab.* 2007; 6 (1): 55–68.
26. Maeda N., Takahashi M., Funahashi T. et al. PPAR $\gamma$  ligands increase expression and plasma concentrations of adiponectin, an adipose-derived protein. *Diabetes*. 2001; 50 (9): 2094–9.
27. Collins S., Bordicchia M. Heart hormones fueling a fire in fat. *Adipocyte*. 2013; 2: 104–8.
28. Ouchi N., Kihara S., Arita Y. et al. Adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, suppresses lipid accumulation and class A scavenger receptor expression in human monocyte-derived macrophages. *Circulation*. 2001; 103 (8): 1057–63.
29. Shen H., Kreisel D., Goldstein D.R. Processes of sterile inflammation. *J. Immunol.* 2013; 191 (6): 2857–63.
30. Robertson C.M., Coopersmith C.M. The systemic inflammatory response syndrome. *Microbes. Infection*. 2006; 1382–9.
31. Pineiro R., Igesias M.J., Gallego R. et al. Adiponectin is synthesized and secreted by human and murine cardiomyocytes. *FEBS Lett.* 2005; 579 (23): 5163–369.
32. Shibata R., Sato K., Pimentel D.R. et al. Adiponectin protects against myocardial ischemia-reperfusion injury through AMPK- and COX-2-dependent mechanisms. *Nat. Med.* 2005; 11 (10): 1096–103.
33. Liao Y., Takashima S., Maeda N. et al. Exacerbation of heart failure in adiponectin-deficient mice due to impaired regulation of AMPK and glucose metabolism. *Cardiovasc. Res.* 2005; 67 (4): 705–13.
34. Fujita K., Maeda N., Sonoda M. et al. Adiponectin protects against angiotensin II-induced cardiac fibrosis through activation of PPAR $\alpha$ . *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2008; 28 (5): 863–70.
35. Ouchi N., Kobayashi H., Kihara S. et al. Adiponectin stimulates angiogenesis by promoting cross-talk between AMP-activated protein kinase and Akt signaling in endothelial cells. *J. Biol. Chem.* 2004; 279 (2): 1304–9.

36. Bojic L.A., Burke A.C., Chhoker S.S. et al. Peroxisome proliferator-activated receptor  $\delta$  agonist GW1516 attenuates diet-induced aortic inflammation, insulin resistance, and atherosclerosis in low-density lipoprotein receptor knockout mice. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2014; 34 (1): 52–60.
37. Kharitonov A. FGF-21 as a novel metabolic regulator. *J. Clin. Invest.* 2005; 115: 1627–35.
38. Stryjecki C., Mutch D.M. Fatty acid-gene interactions, adipokines and obesity. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2011; 65: 285–97.
39. Karpe F., Dickmann J.R., Frayn K.N. Fatty acids, obesity, and insulin resistance: time for a reevaluation. *Diabetes.* 2011; 60: 2441–9.
40. Adams A.C., Coskun T., Cheng C. et al. The breadth of FGF21's metabolic actions are governed by FGFR1 in adipose tissue. *Mol. Metabol.* 2012; 2: 31–7.
41. Tenenbaum A., Fisman E.Z. Balanced pan-PPAR activator bezafibrate in combination with statin: comprehensive lipids control and diabetes prevention? *Cardiovasc. Diabetol.* 2012; 11: 140–7.
42. Fang X., Palanivel R., Cresser J. et al. An APPL1-AMPK signaling axis mediates beneficial metabolic effects of adiponectin in the heart. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2010; 299: E721–9.
43. Foufelle F., Ferre P. Unfolded protein response: its role in physiology and pathophysiology. *Med. Sci.* 2007; 23 (3): 291–6.
44. Hanamoto T., Kajita K., Mori I. et al. The role of small proliferative adipocytes in the development of obesity: comparison between Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty (OLETF) rats and non-obese Long-Evans Tokushima Otsuka (LETO) rats. *Endocr. J.* 2013; 60 (8): 1001–11.
45. Титов В.Н. Филогенетическая теория общей патологии. Патогенез болезней цивилизации. Атеросклероз. М.: ИНФРА-М; 2014.
46. Тянянский Д.А., Денисенко А.Д. Молекулярные формы адипонектина. Сравнительная оценка взаимосвязи с параметрами углеводного и липидного обмена. *Биомедицинская химия.* 2012; 58 (4): 457–66.
47. Titov V.N. Statins-induced inhibition of cholesterol synthesis in liver and very low density lipoproteins. Statins, fatty acids and insulin resistance. *Pathogenesis.* 2013; 11 (1): 18–26.
48. Rutkowski J.M., Scherer P.E. Isolation and quantitation of adiponectin higher order complexes. *Methods. Enzymol.* 2014; 537: 243–59.
49. Ji S.R., Ma L., Bai C.J. et al. Monomeric C-reactive protein activates endothelial cells via interaction with lipid raft microdomains. *FASEB J.* 2009; 23 (6): 1806–16.
50. Титов В.Н. Осипов С.Г. Атеросклероз. Роль эндогенного воспаления, белков острой фазы и жирных кислот. М.: Фонд «Клиника XXI века»; 2004.
51. Abdullah A.R., Hasan H.A., Raigangar V.L. Analysis of the relationship of leptin, high-sensitivity C-reactive protein, adiponectin, insulin, and uric acid to metabolic syndrome in lean, overweight, and obese young females. *Metab. Syndr. Relat. Disord.* 2009; 7 (1): 1.
9. Rozhkova T.A., Titov V.N., Amelushkina V.A. et al. Diagnosis of moderate and high hypertriglyceridemia in patients in outpatient practice: primary and secondary lipid disorders. *Terapevticheskiy arkhiv.* 2010; 4: 10–7. (in Russian)
10. Kotkina T.I., Titov V.N. Positional isomers of triglyceride oils, fats and apoB-100-lipoproteins. Palmitic, and oleic fatty acid metabolism variants – the substrates for producing energies. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika.* 2014; 1: 22–42. (in Russian)
11. Yoshino G. Trends of evaluation of hypertriglyceridemia – from fasting to postprandial hypertriglyceridemia-. *Nihon. Rinsho.* 2013; 71 (9): 1536–45.
12. Gathercole L.L., Morgan S.A., Bujalska I.J. et al. Regulation of lipogenesis by glucocorticoids and insulin in human adipose tissue. *PLoS ONE.* 2011; 6 (1): e26223.
13. Holland W.L., Adams A.C., Brozinick J.T. et al. An FGF21-adiponectin-ceramide axis controls energy expenditure and insulin action in mice. *Cell. Metab.* 2013; 17: 790–7.
14. Hotta K., Funahashi T., Arita Y. et al. Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2000. 20 (6): 15–95.
15. Nichizawa H., Shimomura I., Kishida K. et al. Androgens decrease plasma adiponectin, an insulin-sensitizing adipocyte-derived protein. *Diabetes.* 2002; 51 (9): 2734–41.
16. Kogan A.E., Filatov V.L., Bereznikova A.V. et al. Oligomeric adiponectin forms and their complexes in the blood of healthy donors and patients with type 2 diabetes mellitus. *J. Immunoassay. Immunochem.* 2013; 34 (2): 180–96.
17. Wang Y., Lam M.H., Yau A., Xu A. Post-translational modifications of adiponectin: mechanisms and functional implications. *Biochem. J.* 2008; 409 (3): 622–33.
18. Kadowaki T., Yamauchi T., Kubota K. et al. Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome. *Clin. Invest.* 116 (7): 1784–92.
19. Hug C., Wang J., Ahmad N.S. et al. T-cadherin is a receptor for hexameric and high-molecular-weight forms of Acrp30/adiponectin. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2004; 101 (28): 10 308–13.
20. Kanaley J.A., Shadid S., Sheehan M.T. et al. Hyperinsulinemia and skeletal muscle fatty acid trafficking. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2013; 305 (4): E540–8.
21. Sun K., Halberg N., Rhan M. et al. Selective inhibition of hypoxia-inducible factor 1 $\alpha$  ameliorates adipose tissue dysfunction. *Mol. Cell. Biol.* 2013; 33: 904–917.
22. Ranscht B., Dours-Zimmermann. T-cadherin, a novel cadherin cell adhesion molecule in the nervous system lacks the conserved cytoplasmic region. *Neuron.* 1991; 7 (3): 391–402.
23. Tkachuk V.A., Bochkov V.N., Philippova M.P. et al. Identification of an atypical lipoprotein-binding protein from human aortic smooth muscle as T-cadherin. *FEBS Lett.* 1998; 421 (3): 208–12.
24. Yoon Y.S., Ryu D., Lee M.W. et al. Adiponectin and thiazolidinedione targets CRTCL2 to regulate hepatic gluconeogenesis. *Exp. Mol. Med.* 2009; 41 (8): 577–83.
25. Kubota N., Yano W., Kubota T. et al. Adiponectin stimulates AMP-activated protein kinase in the hypothalamus and increases food intake. *Cell. Metab.* 2007; 6 (1): 55–68.
26. Maeda N., Takahashi M., Funahashi T. et al. PPAR $\gamma$  ligands increase expression and plasma concentrations of adiponectin, an adipose-derived protein. *Diabetes.* 2001; 50 (9): 2094–9.
27. Collins S., Bordicchia M. Heart hormones fueling a fire in fat. *Adipocyte.* 2013; 2: 104–8.
28. Ouchi N., Kihara S., Arita Y. et al. Adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, suppresses lipid accumulation and class A scavenger receptor expression in human monocyte-derived macrophages. *Circulation.* 2001; 103 (8): 1057–63.
29. Shen H., Kreisel D., Goldstein D.R. Processes of sterile inflammation. *J. Immunol.* 2013; 191 (6): 2857–63.
30. Robertson C.M., Coopersmith C.M. The systemic inflammatory response syndrome. *Microbes. Infection.* 2006; 1382–9.
31. Pineiro R., Igesias M.J., Gallego R. et al. Adiponectin is synthesized and secreted by human and murine cardiomyocytes. *FEBS Lett.* 2005; 579 (23): 5163–369.
32. Shibata R., Sato K., Pimentel D.R. et al. Adiponectin protects against myocardial ischemia-reperfusion injury through AMPK- and COX-2-dependent mechanisms. *Nat. Med.* 2005; 11 (10): 1096–103.

## REFERENCES

33. Liao Y., Takashima S., Maeda N. et al. Exacerbation of heart failure in adiponectin-deficient mice due to impaired regulation of AMPK and glucose metabolism. *Cardiovasc. Res.* 2005; 67 (4): 705–13.
34. Fujita K., Maeda N., Sonoda M. et al. Adiponectin protects against angiotensin II-induced cardiac fibrosis through activation of PPAR- $\alpha$ . *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2008; 28 (5): 863–70.
35. Ouchi N., Kobayashi H., Kihara S. et al. Adiponectin stimulates angiogenesis by promoting cross-talk between AMP-activated protein kinase and Akt signaling in endothelial cells. *J. Biol. Chem.* 2004; 279 (2): 1304–9.
36. Bojic L.A., Burke A.C., Chhoker S.S. et al. Peroxisome proliferator-activated receptor  $\delta$  agonist GW1516 attenuates diet-induced aortic inflammation, insulin resistance, and atherosclerosis in low-density lipoprotein receptor knockout mice. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2014; 34 (1): 52–60.
37. Kharitonov A. FGF-21 as a novel metabolic regulator. *J. Clin. Invest.* 2005; 115: 1627–35.
38. Stryjecki C., Mutch D.M. Fatty acid-gene interactions, adipokines and obesity. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2011; 65: 285–97.
39. Karpe F., Dickmann J.R., Frayn K.N. Fatty acids, obesity, and insulin resistance: time for a reevaluation. *Diabetes.* 2011; 60: 2441–9.
40. Adams A.C., Coskun T., Cheng C. et al. The breadth of FGF21's metabolic actions are governed by FGFR1 in adipose tissue. *Mol. Metabol.* 2012; 2: 31–7.
41. Tenenbaum A., Fisman E.Z. Balanced pan-PPAR activator bezafibrate in combination with statin: comprehensive lipids control and diabetes prevention? *Cardiovasc. Diabetol.* 2012; 11: 140–7.
42. Fang X., Palanivel R., Cresser J. et al. An APPL1-AMPK signaling axis mediates beneficial metabolic effects of adiponectin in the heart. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2010; 299: E721–9.
43. Foufelle F., Ferre P. Unfolded protein response: its role in physiology and physiopathology. *Med. Sci.* 2007; 23 (3): 291–6.
44. Hanamoto T., Kajita K., Mori I. et al. The role of small proliferative adipocytes in the development of obesity: comparison between Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty (OLETF) rats and non-obese Long-Evans Tokushima Otsuka (LETO) rats. *Endocr. J.* 2013; 60 (8): 1001–11.
45. Titov V.N. *Phylogenetic theory of general pathology. The pathogenesis of the diseases of civilization. Atherosclerosis.* Moscow: INFRA-M; 2014. (in Russian)
46. Tanyanskiy D.A., Denisenko A.D. Molecular forms of adiponectin. Comparative evaluation of the relationship with the parameters of carbohydrate and lipid metabolism. *Biomeditsinskaya khimiya.* 2012; 58 (4): 457–66. (in Russian)
47. Titov V.N. Statins-induced inhibition of cholesterol synthesis in liver and very low density lipoproteins. Statins, fatty acids and insulin resistance. *Pathogenesis.* 2013; 11 (1): 18–26.
48. Rutkowski J.M., Scherer P.E. Isolation and quantitation of adiponectin higher order complexes. *Methods. Enzymol.* 2014; 537: 243–59.
49. Ji S.R., Ma L., Bai C.J. et al. Monomeric C-reactive protein activates endothelial cells via interaction with lipid raft microdomains. *FASEB J.* 2009; 23 (6): 1806–16.
50. Titov V.N., Osipov S.G. *Atherosclerosis. Role of endogenous inflammatory acute phase proteins and fatty acids.* Moscow: Fond «Klinika XXI veka»; 2004. (in Russian)
51. Abdullah A.R., Hasan H.A., Raigangar V.L. Analysis of the relationship of leptin, high-sensitivity C-reactive protein, adiponectin, insulin, and uric acid to metabolic syndrome in lean, overweight, and obese young females. *Metab. Syndr. Relat. Disord.* 2009; 7 (1): 1.

Поступила 24.06.14  
Received 24.06.14

© ТИТОВ В.Н., 2015

УДК 616.12-008.331.1-092:612.015

Титов В.Н.

## ФИЛОГЕНЕТИЧЕСКОЕ И ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ РАЗЛИЧИЕ БИОЛОГИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ ГИДРОДИНАМИЧЕСКОГО И АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ. ЛОКАЛЬНАЯ БИОЛОГИЧЕСКАЯ РЕАКЦИЯ ВОСПАЛЕНИЯ И СИСТЕМНОЕ ПОВЫШЕНИЕ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ

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

*В филогенезе регуляция метаболизма сформировалась отдельно аутокринно, в паракринно регулируемых сообществах клеток (ПС) и на уровне организма. При эссенциальной (метаболической) артериальной гипертензии (АГ) органы-мишени вовлечены в патологический процесс вторично; вторично нарушена и реализация биологических функций гомеостаза, трофологии, эндоэкологии и адаптации. Каждый орган-мишень регулирует in vivo функцию локальных гидродинамических систем: почки – пул первичной мочи; головной мозг – пул спинномозговой жидкости, легкие – кровь малого круга кровообращения. Не почки повышают артериальное давление (АД), а сосудодвигательный центр, на основе афферентной информации с хеморецепторов о нарушении метаболизма и микроциркуляции, инициирует эфферентную стимуляцию сердца, повышение АД в проксимальном и гидродинамическое давление (ГД) в дистальном отделе артериального русла. Повышение ГД в афферентной артериоле клубочков может увеличить фильтрацию больше, чем проксимальные канальца могут реабсорбировать первичную мочу. Понижать ГД над базальной мембраной призван ангиотензин II; вместе с альдостероном они сохраняют параметры межклеточной среды in vivo. Цель сосудодвигательного центра при метаболической АГ: а) улучшить реализацию биологической функции эндоэкологии; б) понизить в межклеточной среде количество биологического “мусора” малых размеров и “уремических токсинов”; в) снизить афферентную, парасимпатическую сигнализацию с хеморецепторов и г) ослабить симпатическую стимуляцию сердца. Формирование в филогенезе трех этапов относительного “биологического совершенства” и не устраненные “регуляторные несоответствия” на аутокринном уровне, в ПС и на уровне организма, составляют патогенетическую основу, единый алгоритм патогенеза всех метаболических пандемий – “болезней цивилизации”, включая метаболическую АГ, метаболический синдром, атеросклероз, резистентность к инсулину и ожирение. Этиологическим фактором метаболических пандемий, наиболее часто являются афизиологические воздействия внешней среды.*

**Ключевые слова:** артериальное давление; гидродинамическое давление; артериальная гипертензия; ангиотензин II; органы-мишени.

**Для цитирования:** Клиническая лабораторная диагностика. 2015; 60 (7): 14–24.

Для корреспонденции: Титов Владимир Николаевич, vn\_titov@mail.ru

For correspondence: Titov V.N., vn\_titov@mail.ru