

БИОХИМИЯ

© ТИТОВ В.Н., 2017

УДК 612.141.083

Титов В.Н.

ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ПРОЧТЕНИЕ НОРМАЛЬНОГО УРОВНЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ: МЕТАБОЛИЗМ, ГУМОРАЛЬНЫЕ МЕДИАТОРЫ, БИОЛОГИЧЕСКИЕ ФУНКЦИИ И БИОЛОГИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ, ЛОКАЛЬНЫЕ ПУЛЫ МЕЖКЛЕТОЧНОЙ СРЕДЫ

ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Минздрава РФ, 121552, Москва

Физиологичный уровень артериального давления (АД) подтверждает отсутствие in vivo нарушений биологических функций гомеостаза, трофологии, эндоэкологии (биологические реакции экскреции и воспаления) и адаптации (биологические реакции компенсации и стресса). Нормальное АД отражает физиологичную проницаемость бислоя (эндотелий/подоциты, эндотелий/астроциты, эндотелий/пневмоциты и эндотелий/трофобласты) на границе единого и локальных пулов межклеточной среды. Клиническим биохимикам при формировании метаболического повышения АД непросто выявить, нарушение какой из четырех биологических функций локально не скомпенсировано на 2-м уровне регуляции метаболизма (в паракринно регулируемых сообществах клеток и органов) и требует компенсации — повышения АД с 3-го уровня регуляции метаболизма, с уровня организма, сосудодвигательного центра головного мозга. Для дифференциальной диагностики метаболической артериальной гипертензии (АГ) клиническим биохимикам необходимы новые методы диагностики. Основой их станет способ количественного и качественного определения аналитов в моче — метаболомика. Это способ жидкостной (флуидной) хроматографии небольших многочисленных водорастворимых аналитов (метаболитов и катаболитов) мочи с масс-спектрометрическими детекторами. Мы предлагаем при анализе хроматограмм не только дифференцировать отдельные пики, а также этиологически, патогенетически сгруппировывать их в диагностические кластеры, которые позволят, мы полагаем, охарактеризовать нарушение четырех биологических функций. И пусть в них присутствуют пики, которые еще не идентифицированы и диагностическое значение которых пока неясно. И чем большими по числу пиков станут этиологические, патогенетические кластеры метаболической АГ, тем дифференциальная диагностика станет более успешной. Нарушение четырех биологических функций, которые in vivo приходится компенсировать с уровня организма, и определяет столь высокую частоту метаболической АГ в популяции развитых стран мира.

Ключевые слова: артериальная гипертензия; метаболомика; локальные пулы межклеточной среды; биологические функции и биологические реакции; обзор.

Для цитирования: Титов В.Н. Диагностическое прочтение нормального уровня артериального давления: метаболизм, гуморальные медиаторы, биологические функции и биологические реакции, локальные пулы межклеточной среды. Клиническая лабораторная диагностика. 2017; 62(9): 516-526. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2017-62-9-516-526>

Titov V.N.

THE DIAGNOSTIC READING OF NORMAL LEVEL OF ARTERIAL PRESSURE: METABOLISM, HUMORAL MEDIATORS, BIOLOGICAL FUNCTIONS AND BIOLOGICAL REACTIONS, LOCAL POOLS OF INTER-CELLULAR MEDIUM

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

The physiological level of arterial pressure confirms absence in vivo of disorders of biological functions of homeostasis, tropology, endoecology, (biological reactions of excretion and inflammation) and adaptation (biological reactions of compensation and stress). The standard arterial pressure reflects physiological permeability of biolayer (endothelium/pneumocytes and endothelium/trophoblasts) on the interface of common and local pools of inter-cellular medium. Under development of increasing of metabolic arterial pressure it is a non-simple clinical biochemical task to establish which particular function out of four ones has no local compensation at the second level of regulation of metabolism (in paracrine regulating cenosises of cells and organs) and requires such a compensation as increasing of arterial pressure from the third level of regulation of metabolism, from level of organism, vasomotor center of brain. The clinical biochemical differential diagnostic of metabolic arterial hypertension requires new methods of diagnostic. These methods will be based on a mode of quantitative and qualitative detection of analytes in urine known as metabolomics. This is a mode of fluid chromatography of small numerous water-soluble analytes (metabolites and catabolites) of urine with mass-spectrometric detectors. It is proposed during analysis of spectrograms to differentiate particular peaks and to etiologically and pathogenetically group them in diagnostic clusters permitting as supposed to characterize disorder of four biological functions. And then let be present peaks still unidentified and with unclear diagnostic value. The more in number of peaks will be etiological and pathogenic clusters of metabolic arterial hypertension the more successful will be differentiated diagnostic. The disorder of four biological functions that in vivo are to be compensated from the level of organism, determines such a high rate of metabolic arterial hypertension in population of the developed countries.

Для корреспонденции: Титов Владимир Николаевич, д-р мед. наук, проф., рук. лаб. клин. биохимии липопротеинов Института клинической кардиологии ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Минздрава РФ; e-mail: vn_titov@mail.ru

Key words: *arterial hypertension; metabolomics; local pool of inter-cellular medium; biological functions; biological reactions; review.*

For citation: Titov V.N. The diagnostic reading of normal level of arterial pressure: metabolism, humoral mediators, biological functions and biological reactions, local pools of inter-cellular medium. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2017; 62 (9): 516-526. (in Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2017-62-9-516-526>

For correspondence: Titov V.N., doctor of medical sciences, professor, head of the laboratory of clinical biochemistry of lipoproteins of the institute of clinical cardiology; e-mail: vn_titov@mail.ru

Conflict of interests. The authors declare absence of conflict of interests.

Acknowledgment. The study had no sponsor support.

Received 14.06.2016
Accepted 28.06.2016

На основании филогенетической теории общей патологии мы предлагаем рассмотреть становление на ступенях филогенеза всех биологических функций и биологических реакций с иных позиций физиологии [1]. Мы полагаем, что на ступенях филогенеза последовательно, раздельно произошло становление 7 биологических функций: 1) гомеостаза (в межклеточной среде для каждой из клеток всегда и всего достаточно); 2) трофологии, питания; 3) эндоэкологии (в межклеточной среде всегда «чисто»); 4) адаптации к эндогенным нарушениям и влиянию факторов внешней среды; 5) продолжения вида, размножения; 6) локомоции, движения за счет сокращения поперечнополосатых, скелетных миоцитов; 7) регуляции метаболизма с уровня нервной системы (НС) и когнитивной биологической функции центральной нервной системы (ЦНС) головного мозга; итогом совершенства ЦНС стало формирование интеллекта.

Биологические функции и биологические реакции *in vivo*. Биологическую функцию гомеостаза реализуют порой сотни биологических, биохимических, физико-химических реакций. В рамках узких физиологических значений они поддерживают все параметры анализов как в едином пуле межклеточной среды *in vivo*, так и в локальных ее пулах. Биологические реакции обеспечивают постоянство физико-химических параметров: pH, содержание электролитов, высокий градиент концентрации ионов K^+ , Na^+ , Ca^{++} по обе стороны плазматической мембраны клеток, содержание в межклеточной среде и цитоплазме индивидуальных аминокислот, жирных кислот (ЖК), глюкозы и мочевины, мочевои кислоты и O_2 , активность ферментов в клетках, функцию внутриклеточных органелл, включая лизосомы, пероксисомы, микросомы эндоплазматической сети и митохондрии.

И не стоит говорить о гомеостазе электролитов или об обмене белка. Гомеостаз с позиций биологического, системного подхода рационально рассматривать как единое целое — оптимальное состояние межклеточной среды, стабильность параметров приватизированного каждой особью кусочка третьего мирового океана, в котором, как и миллионы лет ранее, продолжают жить все клетки *in vivo*. И если представители разных видов, включая и *Homo sapiens*, живут на суше, то все клетки их, как и многие миллионы лет ранее, продолжают жить в водах третьего мирового океана. И поддержание биологической функции гомеостаза, сохранение всех параметров приватизированного «кусочка» третьего мирового океана *in vivo*

— одна из первостепенных обязанностей каждого организма [2].

Представления об обмене белка, электролитов желательнее использовать ограниченно; это остаточные проявления столь долгого главенства биологического приема редукционизма. Обсуждению в первую очередь подлежит, мы полагаем, состояние *in vivo* биологических функций и биологические реакции; биохимию конкретных субстратов рационально рассматривать в курсе биохимии. В клинической биохимии, вероятно, основное значение рационально предавать регуляции метаболизма, выявлению основ диагностической ценности каждого из анализов, построению диагноза на постаналитическом уровне клинической лабораторной диагностики во всех областях клинической медицины.

Биологическую функцию трофологии (функцию питания) реализуют *in vivo* многие органы и системы органов; они контролируют разные физико-химические и биохимические параметры на 1-м уровне — в клетках (аутотрофно); на 2-м уровне регуляции метаболизма — в паракринно регулируемых сообществах клеток (ПС), в органах, системах органов; на 3-м уровне — в организме. Несмотря на сложности анатомического и функционального построения системы пищеварения, биологическую функцию трофологии в филогенезе *in vivo* реализуют всего две биологические реакции: биологическая реакция экзотрофии (внешнее питание) и биологическая реакция эндотрофии (внутреннее питание).

Биологическая реакция экзотрофии (биологической функции трофологии) реализуется после каждого приема пищи; функция гуморального медиатора инсулина проявляется тоже только в биологической реакции экзотрофии. Основное предназначение экзотрофии: а) совершить всасывание; б) перенести в лимфо- и кровотоке; в) депонировать в клетках все субстраты пищи: глюкозу, ЖК и аминокислоты. Физиологично через 4—6 ч после приема пищи количественные значения биохимических анализов в плазме крови (в межклеточной среде) указывают, что биологическая реакция экзотрофии завершена; субстраты метаболизированы или депонированы. Депонирование — специфичное действие биологической реакции экзотрофии; для глюкозы происходит образование глыбок гидрофильного гликогена в цитоплазме клеток. Депонирование насыщенных ЖК (НЖК) и мононенасыщенных ЖК (МЖК) (субстратов для наработки клетками энергии) происходит в жировых

клетках в форме капель неполярных триглицеридов (ТГ), эфиров НЖК и МЖК с трехатомным спиртом глицерином [3].

Биологическая реакция эндотрофии реализована *in vivo* при отсутствии приема пищи, в ночное время, при голодании, в период зимней спячки животных. В период эндотрофии синтез инсулина β -клетками островков Лангерганса продолжается, но секреции гормона не происходит; β -клетки депонируют инсулин в ассоциатах с ионами Zn^{++} . Действия инсулина в биологической реакции эндотрофии не происходит; физиологично в этой биологической реакции жировые клетки освобождают в кровоток и межклеточную среду преимущественно МЖК и НЖК. Важно понять, что в биологической реакции экзотрофии жировые клетки поглощают ЖК в форме неполярных ТГ в составе ЛП низкой и очень низкой плотности (ЛПНП и ЛПОНП). При реализации же биологической реакции эндотрофии все жировые клетки освобождают депонированные ЖК только в форме полярных неэтерифицированных ЖК (НЭЖК). Инсулин в инсулинозависимых клетках активирует синтез олеиновой МЖК *in situ de novo* только из глюкозы, но не из эндогенной пальмитиновой НЖК.

Происходит синтез МЖК в последовательности: экзогенная глюкоза \rightarrow ацетилКоА \rightarrow эндогенная пальмитиновая НЖК \rightarrow эндогенная стеариновая НЖК \rightarrow олеиновая МЖК. Именно для синтеза олеиновой НЖК инсулин в биологической реакции экзотрофии столь активно инициирует поглощение клетками глюкозы. В биологической реакции эндотрофии часть освобожденной жировыми клетками эндогенной и экзогенной МЖК и экзогенной пальмитиновой НЖК в форме НЭЖК поглощают гепатоциты. Они этерифицируют МЖК и НЖК со спиртом глицерином, формируя ТГ; далее апоВ-100 структурирует ТГ в состав ЛПОНП, секретировав в кровь раздельно олеиновые, пальмитиновые, линолевые и линоленовые ЛПОНП [4].

Биологическую функцию эндозкологии, поддержание «чистоты» единого и локальных пулов межклеточной среды *in vivo* реализуют две биологические реакции: экскреции и воспаления. Биологическая реакция экскреции поддерживает «чистоту» межклеточной среды *in vivo*. Происходит это путем фильтрации катаболитов и малых эндогенных флогогенов (мол. масса менее 70 кДа) через мембрану гломерул нефрона в пул первичной мочи; далее следует выведение катаболитов и малых флогогенов с мочой [5].

Поскольку удалить эндогенные флогогены (инициаторы биологической реакции воспаления большой мол. массы; более 70 кДа) путем биологической реакции экскреции невозможно, *in vivo* происходит их сбор и утилизация *in situ* при реализации биологической реакции воспаления. Реализуют ее кластеры оседлых макрофагов; сформированы они на разных ступенях филогенеза при реализации биологической реакции сквенджер-эндоцитоза, функции рецепторов-мусорщиков [6]. Оседлые макрофаги в ПС, как функциональные фагоциты, активно поглощают макромолекулы белка, комплексы антиген-антитело, безлигандные ЛПОНП и ЛПНП, которые

не сформировали лиганды, тельца апоптоза, бактерии, риккетсии, вирусы и ксенобиотики.

Биологическую функцию адаптации реализуют две биологические реакции: многокомпонентная реакция стресса и разные биологические реакции компенсации. Биологическую реакцию компенсации при нарушении *in vivo* наиболее часто биологической реакции метаболизм \leftrightarrow микроциркуляция (М \leftrightarrow М) в дистальном отделе артериального русла инициируют специфичные сенсоры, активаторы и ингибиторы ферментов, а также биологически активные гуморальные медиаторы [7].

Биологическую реакцию компенсации в филогенетически раннем дистальном отделе артериального русла реализует эндотелий-зависимая вазодилатация; регулирует она микроциркуляцию локально в артериях и артериолах мышечного типа, в том месте, где та оказывается нарушенной [8]. Такой же, но более поздней в филогенезе биологической реакцией компенсации служит повышение АД в проксимальном отделе артерий эластического типа. Биологические реакции реализации биологической функции продолжения вида более рационально рассматривать отдельно, как и длительное становление когнитивной функции ЦНС.

Важным событием *in vivo* на поздних ступенях филогенеза стало формирование биологической функции локомоции, новых биологических реакций. Это: 1) становление регуляторного действия гуморального медиатора инсулина; 2) образование пулов инсулинозависимых клеток, в том числе пула подкожных адипоцитов; 3) стимуляция инсулином превращения эндогенно синтезированной из глюкозы С16: 0 *in vivo* пальмитиновой НЖК в ϕ -9 С18: 1 олеиновую МЖК; 4) формирование эффективного олеинового варианта метаболизма ЖК взамен малоэффективного пальмитинового варианта.

При становлении биологической функции локомоции *in vivo* сформировался 3-й уровень регуляции метаболизма: на уровне организма, в структурах НС головного мозга. На ранних ступенях филогенеза ему предшествовала регуляция метаболизма на 1-м аутокринном уровне, на 2-м уровне ПС клеток, органов и систем органов. Две системы регулировали метаболизм только локально; на уровне организма сформировалась 3-я, системная регуляция биологической реакции М \leftrightarrow М при действии уже не биохимических, а гидродинамических, физических факторов регуляции.

Артериальное давление в регуляции метаболизма на уровне организма. На ступенях филогенеза при функциональном совершенствовании органов и систем органов в едином пуле межклеточной среды, в приватизированном «кусочке» третьего мирового океана сформировались и локальные пулы межклеточной среды. Ими стали: 1) пул первичной мочи в каналах ПС нефрона — паракринно регулируемого сообщества клеток; 2) пул спинномозговой жидкости; 3) пул амниотической среды плода при беременности; 4) пул большого круга циркуляции; 5) пул малого (легочного) круга кровообращения.

Все локальные пулы межклеточной среды имеют

свою, филогенетически раннюю гуморальную систему регуляции гидро- и гемодинамики; сформированы эти системы на 2-м уровне регуляции метаболизма, в ПС, органах, системах органов при действии ранних гуморальных медиаторов. Локальную гидродинамику регулируют гуморальные медиаторы с ПС клеток; они формируют биологические реакции компенсации нарушения метаболизма, основанные на биологической реакции эндотелий-зависимой вазодилатации в дистальном отделе артериального русла, в частности тубуло-гломерулярные механизмы обратной связи в ПС нефрона [9]. Шестым локальным пулом межклеточной среды *in vivo* служит локальный пул межклеточной среды глаза.

Варианты регуляции метаболизма при действии гуморальных медиаторов, активации, ингибировании биохимических реакций, реализованы главным образом на 2-м уровне в ПС. Регуляция метаболизма на 2-м, филогенетическом раннем уровне ПС, органов и систем с более высокого 3-го уровня организма реализована при действии главным образом вегетативной нервной системы и факторов гидравлического физического воздействия, коим служит АД.

Повышение АД в проксимальном отделе артериального русла, в артериях эластического типа — физический фактор компенсации метаболизма *in vivo* на 2-м уровне регуляции (в ПС — структурных и функциональных единицах каждого из органов) с 3-го, более высокого уровня регуляции метаболизма, с уровня организма. Иницирует компенсаторную реакцию АД локальное нарушение биологической реакции $M \leftrightarrow M$ в ПС, которую не в состоянии компенсировать биологическая реакция эндотелий-зависимой вазодилатации. Нарушение биологической реакции $M \leftrightarrow M$, снижение микроциркуляции *in vivo* фиксируют локальные баро-, хемо- и интеросенсоры в тканях.

На 3-м уровне регуляции *in vivo* рецепторы, выявив локальное нарушение биологической реакции $M \leftrightarrow M$, всю информацию путём афферентной сигнализации по волокнам вегетативной нервной системы передают прямо в сосудодвигательный центр и ретикулярную формацию головного мозга. Далее по волокнам симпатической нервной системы эфферентно исходит активирующая информация на сердце: а) повысить АД в проксимальном отделе артериального русла; б) увеличить гидродинамическое давление в дистальном отделе артериального русла; в) компенсировать локальное нарушение микроциркуляции в артериолах мышечного типа, что приводит к формированию биологической реакции $M \leftrightarrow M$. Важно понять: если физиологично, локально, в ПС и органах устранить нарушение биологической реакции $M \leftrightarrow M$ при активности только эндотелий-зависимой вазодилатации на 2-м уровне регуляции метаболизма не получается, следует компенсация с 3-го уровня, с уровня организма. Однако это уже иная, системная компенсация нарушения биологической реакции $M \leftrightarrow M$, которая может иметь и нежелательные последствия.

АД, регуляция метаболизма, биологическая функция эндоекологии, гомеостаза, функции адаптации и трофологии. Определение АД у пациента

в пределах нормы (физиологичного интервала) дает клиницисту много диагностической информации о биологических функциях и биологических реакциях.

1. АД в пределах 120/80 мм рт. ст. информирует об отсутствии нарушения биологической функции эндоекологии, биологических реакции экскреции и реакции воспаления. Физиологичный уровень АД указывает: а) *in vivo* межклеточная среда не содержит повышенного количества катаболитов и флогенов малой мол. массы; б) тест микроальбуминурия — отрицателен; в) фильтрация через базальную мембрану клубочков, биологическая реакция экскреции не усилена; г) механизмы тубуло-гломерулярной обратной связи в нефроне не активированы, и секреция юкстагломерулярными клетками филогенетически раннего, гуморального медиатора, вазоконстриктора ангиотензина-II не увеличена [10].

2. Физиологичный уровень АД указывает: а) *in vivo* отсутствуют локальные очаги активации биологической реакции воспаления, инициированные эндогенно, не нарушена биологическая реакция $M \leftrightarrow M$; б) содержание в плазме крови С-реактивного белка, определенного высокочувствительным методом, не повышено; как не увеличена в) секреция в ПС клеток семейства провоспалительных цитокинов; г) в крови не накапливаются безлигандные ЛПОНП, ЛПНП, иммунные комплексы (ЛП + антитела), и нет активации биологической реакции транцитоза через монослой эндотелия при сборе и утилизации эндогенных флогенов большой мол. массы в интима артерий [11].

3. Нормальный уровень АД представляет информацию о том, что: а) все параметры гомеостаза единого пула межклеточной среды — приватизированного особью «кусочка» третьего мирового океана, сохранены в пределах физиологичных величин, включая концентрацию ионов Na^+ ; б) объем внутрисосудистой среды не превышает размеры внутрисосудистого русла; в) биологическая реакция эндотелий-зависимой вазодилатации, секреция эндотелием вазоконстриктора эндотелина и биодоступность оксида азота (NO), секретированного клетками эндотелия, для гладкомышечных клеток артериол мышечного типа высокая для компенсации локальных нарушений биологической реакции $M \leftrightarrow M$, а также поддержания физиологичного уровня гидродинамического давления в дистальном отделе артериального русла [12].

4. АД в пределах физиологичных параметров информирует, что бислойные клеточные структуры на границе единого и локальных пулов межклеточной среды, оптимально проницаемы; транцитоз через функциональные, разграничительные бислои клеток не нарушен [13, 14]. Это касается бислойных клеточных структур: а) эндотелий/подоциты в гломерулах нефрона; б) эндотелий/астроциты в пуле спинномозговой жидкости, структуре гематоэнцефалического барьера; эндотелий/трофобласты в плаценте при беременности и бислое, эндотелий/пневмоциты [15, 16] в альвеолах легких.

5. Нормальные цифры АД указывают на физиологичную функцию гуморальных медиаторов, которые секретируют ПС клеток, органы и системы органов,

включая альдостерон, катехоловые амины, тиреоидные гормоны. Биологическая роль альдостерона — поддержание объёма единого пула межклеточной среды, недопущение его уменьшения. Биологическое предназначение альдостерона: гуморальный медиатор формирует условия, при которых особи *Homo sapiens* живут на суше, а все их клетки, как и миллионы лет ранее, функционируют в водах третьего мирового океана [17].

6. Физиологические параметры АД указывают на нормальную концентрацию в плазме крови и межклеточной среде ионов натрия и калия, как и содержание электролитов в цитоплазме клеток, включая активность энергоёмкой Na^+ , K^+ -АТФазы и отсутствие гипоксии во всех ПС, органах и системах органов [18, 19]. Функциональные взаимоотношения между потребностями организма в энергии для поддержания высокого градиента электролитов на плазматической мембране клеток, образование оптимального количества АТФ в митохондриях обеспечивает доминирование олеинового варианта метаболизма *in vivo* ЖК [20].

7. При нормальном АД адреналин, реализуя *in vivo* биологическую функцию адаптации, биологическую реакцию стресса, не способствует уменьшению объёма сосудистого русла и сохраняет количественные параметры циркулирующей крови [21]. Нормальный уровень АД указывает на физиологические величины периферического сопротивления кровотоку в дистальном отделе артериального русла, на физиологические величины отношения $\text{NO}/\text{эндотелин}$ в артериолах мышечного типа в биологической реакции эндотелий-зависимой вазодилатации [22].

8. Физиологический уровень АД указывает на отсутствие активной гибели *in vivo* клеток как по типу запрограммированного в геноме апоптоза, так и по типу афизиологического некроза при активации биологической реакции воспаления. Нормальное АД означает отсутствие: а) активированного поглощения эндогенных флогогенов (резидентными) макрофагами при скевенджер-эндоцитозе эндогенных флогогенов; б) выхода из кровотока в ткани моноцитов гематогенного происхождения, которые по градиенту концентрации зазывает специфичный белок хемоаттрактант, секретированный оседлыми макрофагами; в) активации синдрома системной противовоспалительной защиты; г) компенсаторной противовоспалительной защиты; д) неактивную функцию Толл-подобных рецепторов [23], которые различают макромолекулы по принципу «свой — не свой», формируя далее физиологическое состояние биологической реакции системы комплемента и опсонизации эндогенных флогогенов большой мол. массы [24].

9. В условиях физиологического уровня АД активность гормонозависимой липазы в филогенетически ранних висцеральных жировых клетках (ВЖК) сальника физиологична. Освобожденные из ВЖК жирные кислоты в форме НЭЖК в межклеточной среде связывает липид-переносящий белок альбумин и доставляет к клеткам; они окисляют ЖК в митохондриях, нарабатывая при этом физиологическое количество

АТФ. Гепатоциты секретируют олеиновые и пальмитиновые ЛПОНП, которые переносят НЖК + МЖК к инсулинозависимым клеткам.

Если идти от противного, если АД достоверно повышено, первопричиной этого *in vivo* может быть нарушение каждой из приведенных биологических реакций — как по отдельности, так и в составе афизиологических комплексов. И разобраться в причинах повышения АД в проксимальном отделе артериального русла, а далее — в компенсаторном, системном повышении и гидродинамического давления в дистальном отделе артериального русла, в артериолах мышечного типа, в нарушениях биологических реакций и биологических функций не столь просто. Сделать это исследователи, экспериментаторы и клиницисты не смогли.

Первопричина инициации эссенциальной АГ *in vivo* — локальные нарушения биологической реакции $\text{M} \leftrightarrow \text{M}$. Происходит это во всех ПС клеток, в органах и системах органов при нарушении регуляции метаболизма на 2-м уровне ПС и органов, когда компенсаторных возможностей биологической реакции эндотелий-зависимой вазодилатации в дистальном отделе артериального русла, артериолах мышечного типа (локальных перистальтических насосах) явно недостаточно для компенсации нарушенной микроциркуляции в одном, нескольких ПС клеток или в органе [25].

В этой ситуации с 3-го уровня организма следует компенсаторная реакция; происходит она путём повышения АД в проксимальном отделе артериального русла. И первично нарушения метаболизма часто становятся причиной вторичного нарушения биологической реакции эндотелий-зависимой вазодилатации, нарушения микроциркуляции. Это даёт основание более обоснованно именовать эссенциальную АГ метаболической артериальной гипертонией.

Напомним, что этиологический фактор заболевания — тот, без которого не происходит развития патологического процесса. В термине «саногенез» [26] мы суммируем все динамичные компенсаторные реакции *in vivo*, которые формируются при афизиологическом воздействии факторов внешней среды; направлены они на восстановление нарушенных внешним воздействием биологических функций и биологических реакций.

Нарушение *in vivo* биологических функций, биологических реакций и компенсаторное повышение АД с уровня организма. Филогенетический, этиологический фактор формирования патогенеза метаболической АД — несоответствие механизмов компенсации нарушения биологической реакции $\text{M} \leftrightarrow \text{M}$ на 2-м и 3-м уровнях регуляции метаболизма. На 2-м уровне биологическая реакция эндотелий-зависимой вазодилатации компенсирует нарушения $\text{M} \leftrightarrow \text{M}$ локально, в дистальном отделе артериального русла; с 3-го уровня регуляции компенсация локальных нарушений происходит только системно, во всем артериальном русле: вначале в проксимальном отделе, а затем и в дистальном.

И если биологическая реакция эндотелий-

зависимой вазодилатации независимо от этиологического фактора спазмирования артериолы мышечного типа восстанавливает микроциркуляцию локально путём активации вазодилатации, улучшения биодоступности NO для гладкомышечных клеток артериолы, т. е. патогенетично, то с 3-го уровня регуляции метаболизма из сосудодвигательного центра продолговатого мозга следует симпатическая иннервация на сердце. Она означает: микроциркуляцию в спазмированной артериоле восстановить путем «продавливания» за счет повышения гидродинамического давления системно в дистальном отделе русла артерий. Нефизиологичная, непатогенетическая, системная компенсация локально нарушенной биологической реакции $M \leftrightarrow M$ и служит основным этиологическим фактором метаболической АГ.

Нарушение биологической функции эндоэкологии биологической реакции экскреции и компенсаторное повышение АД, метаболическая АГ. Эксперименты, проведенные на крысах линии Хашимото со спонтанной АГ, можно трактовать так, что повышение содержания эндогенных флогенов малой и большой мол. массы в плазме крови служит фактором, который инициирует возрастание АД. Вначале АД увеличивается в проксимальном, далее — в дистальном отделе артериального русла [27]. У крыс линии Хашимото дистанционное измерение АД показало: а) при рождении все животные имеют физиологичное АД, как и крысы контрольной линии Вистар-Аоки; б) повышение АД, симптоматика метаболической АГ происходит в возрасте 6—8 нед параллельно повышению в плазме крови и межклеточной среде эндогенных флогенов малой мол. массы [18].

Относительно локализации патологического процесса *locus minoris resistentia*, причины повышения АД у крыс со спонтанной гипертензией с возраста 6—8 нед и далее постоянно к единому мнению экспериментаторы не пришли. Однако выявлено хроническое повышение у крыс линии Хашимото уровня гломерулярной фильтрации в нефроне. Фильтрация через мембрану клубочков активна; она возрастает пропорционально величине гидростатического давления над мембраной. И временами фильтрация в клубочках превышает возможности пассивной реабсорбции в извитых, проксимальных канальцах нефрона.

В этих условиях реальна потеря части пула межклеточной среды при экскреции с мочой. При длительном, хроническом «замусоривании» межклеточной среды, активации биологической функции эндоэкологии, биологической реакции экскреции на 2-м уровне регуляции метаболизма, в ПС нефрона формируются две компенсаторные реакции. Первая — активация в нефроне тубуло-гломерулярных механизмов обратной связи. Юкстагломерулярные клетки нефрона активируют каскад реакций протеолиза: проренин → ренин → ангиотензин-I → ангиотензин-II. Последний спазмирует афферентную артериолу нефрона так, чтобы фильтрация первичной мочи через мембрану гломерул не превышала возможности пассивной реабсорбции мочи в проксимальных канальцах.

Одновременно секреция альдостерона клубочко-

вой зоной коры надпочечников усиливает реабсорбцию из первичной мочи ионов Na^+ . Гидратная оболочка иона удерживает 7 молекул H_2O ; так при действии альдостерона вместе с ионами Na^+ в пул межклеточной среды возвращается и вода, сохраняя *in vivo* постоянными размеры единого пула межклеточной среды. Одновременно секреция ядрами гипоталамуса филогенетически ранних гуморальных медиаторов — вазопрессина и окситоцина, реализует аквапорины и выведение воды из самого проксимального отдела нефрона, регулируя, в первую очередь, параметры единого пула межклеточной среды.

Постоянное «замусоривание» среды флогенами малой мол. массы, повышение АД, увеличение гидростатического давления над мембраной клубочков, усиление биологической реакции экскреции, активация тубуло-гломерулярных механизмов обратной связи — активирует секрецию в клетках нефрона вазоспастического ангиотензина-II. Спазмируя компенсаторно афферентную артериолу в ПС нефрона, медиатор приводит активную фильтрацию в гломерулах в соответствие с пассивной реабсорбцией первичной мочи в проксимальных канальцах. Одновременно ангиотензин-II, спазмируя афферентную артериолу, повышает периферическое сопротивление потоку крови в дистальном отделе артериального русла и понижает в нем гидродинамическое давление крови [28].

И опять симпатическая иннервация с сосудодвигательного центра мозга на сердце, с уровня организма, повысит АД. Это будет продолжаться все время, пока нарушение биологической функции эндоэкологии, биологической реакции экскреции будет поддерживать в межклеточной среде повышенное содержание эндогенных флогенов малой мол. массы. Можно говорить, что накопление в межклеточной среде биологического «мусора» малой мол. массы при нарушении биологической реакции $M \leftrightarrow M$ на 1-м, 2-м уровне активирует компенсаторное увеличение АД с уровня организма [29]. Независимо от того, в каком из ПС или органов *in vivo* локально нарушена биологическая реакция $M \leftrightarrow M$, метаболическую АГ инициирует сосудодвигательный центр головного мозга путем активации эфферентной симпатической иннервации сердца как центрального насоса в системе кровообращения. Возможности с 3-го уровня регуляции метаболизма, с НС, воздействовать на раннюю в филогенезе реакцию эндотелийзависимой вазодилатации на 2-м уровне регуляции метаболизма *in vivo* нет.

Повышение периферического сопротивления кровотоку в спазмированных ангиотензином-II афферентных артериолах нефрона инициирует компенсаторную реакцию с 3-го уровня, с уровня организма, из сосудодвигательного центра. Несоответствие локальной компенсации биологической реакции $M \leftrightarrow M$ на 2-м уровне, в ПС и почках и системной компенсации с 3-го уровня, с уровня организма, служит причиной длительного нарушения — метаболической АГ и по сути порочного круга с медленным прогрессированием патологического процесса. Естественно, не все звенья в формировании порочного круга при метабо-

лической АД мы знаем; поэтому повышение АД без достаточных на то оснований продолжают рассматривать как результат первичной патологии почек.

Эндогенные флогогены большой мол. массы, активация биологических реакций воспаления и трансцитоза; реакция АД. Афизиологичное накопление в крови эндогенных флогогенов большой мол. массы — безлигандных, пальмитиновых ЛПОНП при избыточном содержании в них пальмитиновой НЖК формирует гиперлиппротеинемию (ГЛП). Удалить секретированные гепатоцитами безлигандные ЛПОНП из внутрисосудистой среды можно только путем реализации биологической функции эндоекологии, биологической реакции воспаления. Утилизацию эндогенных флогогенов большой мол. массы осуществляют филогенетически ранние оседлые макрофаги; расположены они в интима артерий эластического типа. Необходимо преодолеть монослой эндотелия и осуществить сбор физиологично денатурированных, опсонизированных, безлигандных ЛПОНП путем биологической реакции трансцитоза.

Биологическая реакция трансцитоза — преодоление монослоя эндотелия, возникла далеко не на ранних ступенях филогенеза: при формировании замкнутой системы кровотока — на уровне организма, 3-м на ступенях филогенеза уровне регуляции метаболизма. Поэтому при выраженном накоплении во внутрисосудистом пуле межклеточной среды безлигандных ЛПОНП в ответ на афферентную информацию с интерорецепторов сосудодвигательный центр НС с 3-го уровня инициирует повышение АД и физически активирует трансцитоз (пиноцитоз) безлигандных ЛПОНП через монослой эндотелия в интиму артерий эластического типа [30].

Трансцитоз флогогенов большой мол. массы происходит не через межклеточные промежутки; эндотелиоциты осуществляют пиноцитоз через цитозоль клеток. В биологической реакции трансцитоза суммированы реакции эндоцитоза и экзоцитоза монослоем эндотелия [31]. В биологической реакции трансцитоза задействованы и гуморальные медиаторы, которые регулируют биологическую реакцию $M \leftrightarrow M$ на аутокринном (клеточном) и уровне ПС клеток и органов. На клеточном уровне в трансцитозе и далее в фагоцитозе задействованы структуры кавеол и клаптириновые системы; изменяется локально состав ФЛ (формирование лизофосфатидилхолинов) в плазматической мембране.

Можно полагать, что *in vivo* при замусоривании локального пула внутрисосудистой среды эндогенными флогогенами большой мол. массы регуляция метаболизма с уровня организма активирует биологическую реакцию трансцитоза, выведение флогогенов в интиму артерий путём системного повышения АД в проксимальном и дистальном отделах артериального русла. Повышение АД — реакция компенсации при сборе флогогенов в интима. Далее следует утилизация их при скевнджер-эндоцитозе (фагоцитозе) оседлыми макрофагами в интима артерий. В биологической функции эндоекологии повышение АД служит реакцией компенсации в реализации как биологической

реакции экскреции, так и биологической реакции воспаления.

Проницаемость бислойных структур клеток на границе локальных пулов межклеточной среды и компенсаторное повышение АД. Снижение проницаемости бислоя клеток *in vivo* на границе единого и локальных пулов межклеточной среды — основа формирования биологической реакции $M \leftrightarrow M$ *in vivo*. В них происходит первичное нарушение реакции метаболизма и далее вторичное изменение гидродинамики в локальных пулах межклеточной среды. Происходит это в пуле первичной мочи, спинномозговой жидкости, в среде амниона. При формировании реакции $M \leftrightarrow M$ функциональное общение пулов межклеточной среды во многом затруднено нарушением физико-химических параметров бислойной структуры клеток.

Формирование бислоя клеток произошло позже образования замкнутого кровообращения; постоянным, облигатным участником его оказывается монослой эндотелия [32]. Согласно методологическому приему общей биологии, единой технологии становления в филогенезе функциональных систем, компенсаторными реакциями при нарушении проницаемости бислоя с уровня организма из сосудодвигательного центра мозга служат эфферентная симпатическая иннервация сердца, повышение АД в проксимальном отделе, гидродинамического (гидравлического давления) в дистальном отделе артериального русла и активация биологической реакции трансцитоза [33].

Нарушения физико-химических параметров бислойных структур на границе единого и локальных пулов межклеточной среды *in vivo* составляют основу формирования симптоматических форм АГ. И хотя топология нарушения биологической функции $M \leftrightarrow M$ при симптоматических формах АГ более ясна, чем при метаболической (эссенциальной) АГ, основой ее также оказываются первичные нарушения метаболизма на аутокринном уровне вплоть до гибели клеток; далее следует нарушение микроциркуляции на уровне всего локального пула межклеточной среды.

Компенсаторная реакция с 3-го уровня регуляции метаболизма, с уровня организма, формирует почечную форму АД при патологии бислоя эндотелий/ подоциты клубочков нефрона; легочную форму АГ при нарушении функции бислоя эндотелий/пневмоциты; снижение проницаемости бислоя эндотелий/трофобласты формирует АГ беременных; патологии бислоя эндотелий/астроциты, формирует мозговую форму АГ.

Компенсаторное повышение АД с 3-го уровня регуляции имеет целью восстановить проницаемости бислоя путем системного повышения АД и гидростатически, физически продавить трансцитоз флогогенов одновременно через два монослоя клеток. Добиться этого удается только при существенно более высоких значениях АД, чем при компенсации трансцитоза через монослой эндотелия, например при выведении афизиологичных, безлигандных, пальмитиновых ЛП в интиму артерий. И не почки повышают АД — с позиций филогенетической теории общей патологии

этого быть не может. Это НС головного мозга с 3-го уровня регуляции метаболизма *in vivo* предпринимает последние попытки стимулировать хотя бы остаточную биологическую функцию экскреции, хотя бы минимальную проницаемость бислоя эндотелий/подоциты в клубочках нефронах, иницируя клинические проявления «злокачественной» АГ.

Биологическая реакция АД компенсирует нарушение биологических функций гомеостаза, трофологии, эндоэкологии и адаптации. Согласно филогенетической теории общей патологии, если частота нозологической формы неинфекционного заболевания в популяции превышает 5—7%, основу этиологии и патогенеза ее составляет нарушения биологических функций и биологических реакций. И не стоит искать причину в новых генетических маркерах; если они и будут найдены, частота их в популяции не станет выше 0,2% или же роль их в физиологических процессах окажется вспомогательной.

В группе мужчин в возрасте до 40 лет с систолическим АД близким к 140 мм рт. ст. мы, используя современные методы функциональной диагностики и клинической биохимии, не можем пока определить те клинические симптомы, которые бы прояснили этиологические факторы АГ. Тем более мы не располагаем методами, которые позволяют дифференцировать формы АД, сформированные на основе нарушения *in vivo* каждой из биологических функций.

Нарушения биологической функции гомеостаза можно выявить в форме этиологических факторов с целью начать патогенетически обоснованное лечение метаболической АГ как можно раньше. При этом желательно не ингибировать только проявления биологической реакции компенсации — активацию в разных тканях *in vivo* синтеза филогенетически раннего гуморального, вазоспастического медиатора ангиотензина-II. Ингибирование компенсаторной реакции, синтеза ангиотензина-II при метаболической АГ служит для улучшения качества жизни пациентов. Разобраться же желательно в особенностях регуляции тех процессов, которые первыми инициируют нарушения биологической реакции $M \leftrightarrow M$ и для компенсации которых и формируется метаболическая АГ.

Нарушения биологической функции трофологии реально выявить при исполнении методов липидологии, в первую очередь уделяя внимание: а) нарушениям метаболизма ЖК; б) спектру позиционных изомеров ТГ; в) физико-химическим нарушениям превращениям апоВ-100 ЛП в крови. Накопление в крови безлигандных, пальмитиновых ЛПОНП и блокада поглощения их клетками — причина компенсаторного, системного повышения АД с целью активировать, в частности, биологическую реакцию транцитоза через монослой эндотелия при сборе флогогенов в интима артерий и последующей утилизации их оседлыми макрофагами *in situ*.

Нарушения биологической функции эндоэкологии предстоит научиться объективно оценивать на основании накопления в межклеточной среде флогогенов малой и большой мол. массы. Делать это желательно до того, как они начнут активировать биологическую

функцию эндоэкологии, биологическую реакцию воспаления и весь комплекс нарушений врожденного и приобретенного иммунитета, до того как замусоривание межклеточной среды спровоцирует компенсаторную реакцию АД с уровня сосудодвигательного центра.

Нарушения биологической функции адаптации можно оценить на основании комплексной оценки содержания минерало- и глюкокортикоидов, катехоламинов, включая фракцию метокси-производных гуморальных медиаторов, концентрации в крови ПНЖК как субстрата для синтеза биологически активных эйкозаноидов, оксида азота и эндотелина, уровня НЭЖК в плазме крови, компенсаторного увеличения в межклеточной среде содержания мочевой кислоты и на основе иных тестов клинической биохимии.

Эмоциональная АГ — форма метаболической артериальной гипертензии. В последнее время мало говорят об эмоциональной, стресс-индуцированной АГ. Согласно филогенетической теории общей патологии это нарушение биологической функции эндоэкологии, биологической реакции стресса. И, казалось бы, самое простое — детально оценить секрецию возможно большего числа филогенетически ранних медиаторов. Однако активация секреции стрессорных, гуморальных, симпатомиметических медиаторов — явление кратковременное, а повышение АД становится длительным, порой постоянным. Мы полагаем, стоит обратить внимание на различие понятий «эмоциональная» и «стресс-индуцированная» АГ. Если эмоциональная АГ — это производное краткой симпатической реакции (уменьшение объема артериального русла при неизменном объеме крови в сосудах), то стресс-индуцированная АГ — длительное афизиологичное состояние вне действия симпатической активации.

При формировании биологической реакции стресса последний может быть тепловым, холодным, физическим эмоциональным и т. д., каждая из клеток *in vivo*, реализуя биологическую функцию адаптации, запускает синтез протеинов большого семейства шаперонов [34]. Шапероны — специфические протеины, функция которых состоит в формировании и сохранении физиологичной третичной и четвертичной структур белков, правильной ассоциации и диссоциации сложных молекул белка. Шапероны синтезируют все клетки, и особенности их функции — нековалентное присоединение к белкам, их физиологичное разделение на фрагменты четвертичной структуры с использованием гидролиза АТФ.

Физиологичная роль белков-шаперонов — в сложных для клеток условиях сохранить третичную и четвертичную структуру (конформацию) биологически важных молекул белка в цитоплазме клеток и в составе органелл. Белки-шапероны с мол массой 65—135 кДа, как «присоски», фиксируют макромолекулы белка, сохраняя в течение всего периода фолдинг макромолекул белка — их третичную и четвертичную структуры. По окончании биологической реакции стресса клетки избавляются от шаперонов, выводя их в межклеточную среду, нарушая параметры био-

логической функции эндозкологии, одновременно биологическую реакцию экскреции и биологическую реакцию воспаления.

Для устранения нарушений биологических реакций экскреции и воспаления с 3-го уровня регуляции метаболизма, с уровня организма сосудодвигательный центр головного мозга инициирует компенсаторное повышение АД. И *in vivo* при формировании психоэмоциональной биологической реакции стресса за каждым инцидентом его тянется длительный шлейф белков-шаперонов. Удалить их из пула межклеточной среды можно только путем одновременной активации биологических реакций экскреции и биологической реакции воспаления. Для одновременной активации биологических функций экскреции шаперонов малой и большой мол. массы симпатическая, эфферентная информация с уровня сосудодвигательного центра, с уровня организма повышает АД системно и в дистальном отделе артериального русла. Эмоциональная форма АД — это сочетанная, компенсаторная активация с уровня головного мозга биологической реакции экскреции и одновременно биологической реакции воспаления. Эмоциональная АГ — это форма метаболической АГ.

Выяснение патогенеза метаболической АГ на основе способа метабономики — персонализированной дифференциальной диагностики. Нормальный уровень систолического и диастолического АД, который клиницисты воспринимают, не обсуждая, клиническим биохимикам дает большой объем информации. Нормальный уровень АД исключает функциональные нарушения, подтверждая физиологичное состояние метаболизма, в том числе и биологической реакции $M \leftrightarrow M$. Физиологичный уровень АД подтверждает отсутствие *in vivo* нарушений биологических функций гомеостаза и трофологии, биологических функций эндозкологии (биологических реакций экскреции и воспаления) и адаптации. При метаболической АГ для клинических биохимиков, как и клиницистов, не просто сказать, нарушение какой из четырех биологических функций не устранено локально на 2-м уровне регуляции метаболизма, в ПС клеток и органов и требует компенсаторного (системного?) повышения АД с 3-го уровня регуляции метаболизма, с уровня организма и сосудодвигательного центра головного мозга. Клиническим биохимикам необходимо формировать новые методы диагностики.

Персонализированная диагностика — биологический, методологический подход; основан он на анализе большого объема диагностической, клинко-биохимической информации о различии в филогенезе, об этиологических факторах и определенном единении патогенеза метаболических пандемий, болезней цивилизации [35]. Мы надеемся, что персонализированная диагностика, возможно, не скоро, но позволит дифференцировать в когорте пациентов молодого возраста четыре группы, у которых метаболическая АГ сформирована преимущественно на основе нарушения биологических функций: а) гомеостаза; б) трофологии; в) эндозкологии; г) адаптации [36].

Мы надеемся, что персонализированная диагно-

стика со временем позволит начать лечение пациентов с метаболической АГ не только путем блокады *in vivo* компенсаторных реакций. В процессе патогенетически обоснованного и, вероятно, не идентичного настоящему лечению будет возможно компенсировать первичные нарушения биологической реакции $M \leftrightarrow M$, избежать компенсации нарушения биологических функций и биологических реакций с 3-го уровня регуляции метаболизма, с уровня организма, головного мозга; ими могут быть: а) ядра продолговатого мозга; б) нейросекреты гипоталамуса; в) функция ретикулярной формации.

Для реализации подобного метода дифференциальной диагностики форм метаболической АГ, особенностей нарушения биологической реакции $M \leftrightarrow M$ медицинским и клиническим биохимикам предстоит отработать новый диагностический метод. Основан он будет на таком способе определения аналитов, как метаболомика (аналитический тандем жидкостной (флуидной) хроматографии небольших по размерам, водорастворимых аналитов (метаболитов и катаболитов) в моче и масс-спектрометрической, количественной и качественной тандемной оценки индивидуальных хроматограмм) [37, 38].

Количество пиков на хроматограмме в способе метаболомики близко к тысяче; дифференцировать их нелегко; в то же время перечень аналитов (метаболитов), которые можно количественно определить, включает все тесты, которые необходимы для дифференцирования четырех форм метаболической АГ. Мы предлагаем при анализе метаболитов и катаболитов в моче дифференцировать не только отдельные пики на хроматограмме, а этиологически, патогенетически сгруппировывать их путем математического моделирования, анализа в диагностически значимые кластеры тестов.

Диагностические кластеры позволят, мы полагаем, охарактеризовать нарушение четырех биологических функций. И пусть в кластерах присутствуют пики, которые еще не идентифицированы и индивидуальное диагностическое значение которых мы пока не знаем. И чем больше пики по числу тестов станут этиологические, патогенетические кластеры форм метаболической АГ, тем дифференциальная диагностика может быть более эффективной. На основании катаболитов и метаболитов в моче можно охарактеризовать и нарушения метаболизма ЖК, липидов и ЛП. Однако для этого необходимо еще работать; дифференциальная диагностика форм метаболической АГ — задача не для одного научного коллектива, не одного научного учреждения; это — эволюционный подход [39]. Да, она трудна, это сочетанное нарушение четырех биологических функций, многих биологических реакций. В то же время, согласно именно сочетанию нарушенных функций, частота метаболической АГ столь высока в популяциях всех развитых страна мира. И в этом программном исследовании сохранения здоровья популяции победит тот коллектив, групповой интеллект которого окажется более глубоким. Успехов нам, коллеги.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА (пп. 5—6, 8—14, 16, 19—24, 29—30, 32—33, 36—38 см. REFERENCES)

1. Титов В.Н. *Филогенетическая теория общей патологии. Патогенез болезней цивилизации. Атеросклероз*. М.: ИНФРА-М; 2014.
2. Титов В.Н. *Биологические функции (экзотрофия, гомеостаз, эндоэкология), биологические реакции (экскреция, воспаление, трансцитоз) и патогенез артериальной гипертонии*. М.—Тверь: Триада; 2009.
3. Терешина Е.В., Иваненко С.И. Возрастное ожирение — наследие эволюционного прошлого. *Биохимия*. 2014; 79(7): 739—52.
4. Ткачук В.А., Воротников А.В. Молекулярные механизмы развития резистентности к инсулину. *Сахарный диабет*. 2014; (2): 29—38.
5. Земсков А.М., Земсков В.М., Золоедов В.И., Бжозовский Е. Ассоциативное участие различных систем организма в развитии патологии. *Успехи современной биологии*. 2003; 123(2): 138—46.
15. Чазова И.Е., Мычка В.Б. *Метаболический синдром*. М.: Медиа Медика; 2004.
17. Шхвацбая И.К., Чихладзе Н.М. *Гиперальдостеронизм и артериальная гипертония (диагностика и лечение)*. М.: Медицина; 1984.
18. Постнов Ю.В., Орлов С.Н. *Первичная гипертония как патология клеточных мембран*. М.: Медицина; 1987.
25. Титов В.Н. Инверсия представлений о биологической роли системы ренин → ангиотензин-II → альдостерон и функции артериального давления как регулятора метаболизма. *Евразийский кардиологический журнал*. 2015; (3): 51—61.
26. Акмаев И.Г., Александров А.С., Алчинова И.Б., Бочаров Е.В., Карганов М.Ю., Крыжановский Г.Н. и др. *Санология*. М.: Наука; 2014.
27. Титов В.Н., Дугин С.Ф. Синдром транслокации, липополисахариды бактерий, нарушения биологических реакций воспаления и артериального давления (лекция). *Клиническая лабораторная диагностика*. 2010; (4): 21—37.
28. Титов В.Н. *Филогенетическая теория общей патологии. Патогенез метаболических пандемий. Артериальная гипертония*. М.: ИНФРА-М; 2014.
31. Плескова С.Н., Крылов В.Н., Дерюгина А.В. Функциональные особенности планарных рафтов и caveол в клеточной физиологии. *Успехи современной биологии*. 2015; 135(6): 590—8.
34. Титов В.Н., Крылин В.В. Стресс, белки-шапероны, нарушение биологической функции эндоэкологии и биологических реакций экскреции, воспаления и артериального давления (лекция). *Клиническая лабораторная диагностика*. 2010; (5): 20—36.
35. Мухин Н.А., Фомин В.В. Персонализированная медицина в клинической нефрологии. *Терапевтический архив*. 2012; 84(6): 5—9.
39. Поппер К.Р. *Объективное знание. Эволюционный подход*. М.: Эдиториал УРСС; 2002.
3. Tereshina E.V., Ivanenko S.I. Age-related obesity — a legacy of the evolutionary past. *Biokhimiya*. 2014; 79(7): 739—52. (in Russian)
4. Tkachuk V.A., Vorotnikov A.V. Molecular mechanisms of resistance to insulin. *Sakharnyy diabet*. 2014; (2): 29—38. (in Russian)
5. Yannoutsos A., Levy B.I., Safar M.E., Slama G., Blacher J. Pathophysiology of hypertension: interactions between macro and microvascular alterations through endothelial dysfunction. *J. Hypertens*. 2014; 32(2): 216—24.
6. Fenyo L.M., Gafencu A.V. The involvement of the monocytes/macrophages in chronic inflammation associated with atherosclerosis. *Immunology*. 2013; 218: 1376—84.
7. Zemskov A.M., Zemskov V.M., Zolodov V.I., Bzhovskiy E. Associative participation of the various systems of the body in the development of pathology. *Uspekhi sovremennoy biologii*. 2003; 123(2): 138—46. (in Russian)
8. Lacolley P., Safar M.E., Regnault V., Frohlich E.D. Angiotensin II, mechanotransduction, and pulsatile arterial hemodynamics in hypertension. *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol*. 2009; 297(5): H1567—75.
9. Crowley S.D., Coffman T.M. The inextricable role of the kidney in hypertension. *J. Clin. Invest*. 2014; 124(6): 2341—7.
10. Virdis A., Neves M.F., Duranti E., Bernini G., Taddei S. Microvascular endothelial dysfunction in obesity and hypertension. *Curr. Pharm. Des*. 2013; 19(13): 2382—9.
11. Schiffrin E.L. Immune mechanisms in hypertension and vascular injury. *Clin. Sci. (Lond)*. 2014; 126(4): 267—74.
12. Suarez-Alvarez B., Liapis H., Anders H.J. Links between coagulation, inflammation, regeneration, and fibrosis in kidney pathology. *Lab. Invest*. 2016; 96(4): 378—90.
13. Deli M.A., Abraham C., Kataoka Y., Niwa M. Permeability studies on in vitro blood-brain barrier models: physiology, pathology, and pharmacology. *Cell. Mol. Neurobiol*. 2005; 25(1): 59—127.
14. Dobrinskikh E., Okamura K., Kopp J.B., Doctor R.B., Blaine J. Human podocytes perform polarized, caveolae-dependent albumin endocytosis. *Am. J. Physiol. Renal. Physiol*. 2014; 306(9): F941—51.
15. Chazova I.E., Mychka V.B. *Metabolic Syndrome [Metabolicheskiy sindrom]*. Moscow: Media Medika; 2004. (in Russian)
16. Morrell N.W., Adnot S., Archer S.L., Dupuis J., Jones P.L., MacLean M.R. et al. Cellular and molecular basis of pulmonary arterial hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2009; 54(1 Suppl): S20—31.
17. Shkhvatsebaya I.K., Chikhladze N.M. *Hyperaldosteronism and Hypertension (diagnosis and treatment) [Giper'aldosteronizm i arterial'naya gipertoniya (diagnostika i lechenie)]*. Moscow: Meditsina; 1984. (in Russian)
18. Postnov Yu.V., Orlov S.N. *Primary Hypertension is a Pathological Cell Membranes [Pervichnaya gipertoniya kak patologiya kletochnykh membrane]*. Moscow: Meditsina; 1987. (in Russian)
19. Funder J.W. Apparent mineralocorticoid excess. *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol*. 2016; S0960-0760(16)30056-5.
20. Tenenbaum A., Klempfner R., Fisman E.Z. Hypertriglyceridemia: a too long unfairly neglected major cardiovascular risk factor. *Cardiovasc. Diabetol*. 2014; 13: 159—69.
21. Adler A.J., Taylor F., Martin N., Gottlieb S., Taylor R.S., Ebrahim S. Reduced dietary salt for the prevention of cardiovascular disease. *Cochrane. Database. Syst. Rev*. 2014; (12): CD009217.
22. Safar M.E., Temmar M., Kakou A., Lacolley P., Thornton S.N. Sodium intake and vascular stiffness in hypertension. *Hypertension*. 2009; 54(2): 203—9.
23. Kim F., Pham M., Luttrell I., Bannerman D.D., Tupper J., Thaler J. et al. Toll-like receptor-4 mediates vascular inflammation and insulin resistance in diet-induced obesity. *Circ. Res*. 2007; 100(11): 1589—96.
24. Yin J., Peng Y., Wu J., Wang Y., Yao L. Toll-like receptor 2/4 links to free fatty acid-induced inflammation and β -cell dysfunction. *J. Leukoc. Biol*. 2014; 95(1): 47—52.
25. Титов В.Н. инверсия of the concept about biological role of renin → angiotensin-II → aldosterone system and function of arterial blood pressure as a metabolism regulator. *Евразийский кардиологический журнал*. 2015; (3): 51—61. (in Russian)

REFERENCES

1. Titov V.N. *Phylogenetic Theory of General Pathology. The Pathogenesis of the Diseases of Civilization. Atherosclerosis. [Filogeneticheskaya teoriya obshchey patologii. Patogenez bolezney tsivilizatsii. Ateroskleroz]*. Moscow: INFRA-M; 2014. (in Russian)
2. Titov V.N. *Biological Functions (exotrophy, homeostasis, endoecology), Biological Reactions (excretion, inflammation, transcytosis) and Pathogenesis of Hypertension [Biologicheskie funktsii (ekzotrofiya, gomeostaz, endoekologiya), biologicheskie reaktsii (ekskretsiya, vospalenie, transstisitoz) i patogenez arterial'noy gipertonii]*. Moscow-Tver': Triada; 2009. (in Russian)

26. Akmaev I.G., Aleksandrov A.S., Alchinova I.B., Bocharov E.V., Karganov M.Yu., Kryzhanovskiy G.N. et al. *Sanology [Sanologiya]*. Moscow: Nauka; 2014. (in Russian)
27. Titov V.N., Dugin S.F. Translocation syndrome, bacterial lipopolysaccharide, inflammation disorders of biological reactions and blood pressure (lecture). *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2010; (4): 21—37. (in Russian)
28. Titov V.N. *Phylogenetic Theory of General Pathology. Pathogenesis of Metabolic Pandemics. Hypertension [Filogeneticheskaya teoriya obshchey patologii. Patogenez metabolicheskikh pandemiy. Arterial'naya gipertoniya]*. Moscow: INFRA-M; 2014. (in Russian)
29. Blázquez-Medela A.M., García-Sánchez O., Quirós Y., Blanco-Goza V., Prieto-García L., Sancho-Martínez S.M. et al. Increased Klk9 Urinary Excretion Is Associated to Hypertension-Induced Cardiovascular Damage and Renal Alterations. *Medicine (Baltimore)*. 2015; 94(41): e1617.
30. Chu Y., Jiang H., Ju J., Li Y., Gong L., Wang X. et al. A metabolomic study using HPLC-TOF/MS coupled with ingenuity pathway analysis: Intervention effects of *Rhizoma Alismatis* on spontaneous hypertensive rats. *J. Pharm. Biomed. Anal.* 2016; 117: 446—52.
31. Pleskova S.N., Krylov V.N., Deryugina A.V. Features Planar rafts and caveolae in cell physiology. *Uspekhi sovremennoy biologii*. 2015; 135(6): 590—8. (in Russian)
32. Daneman R., Zhou L., Kebede A.A., Barres B.A. Pericytes are required for blood-brain barrier integrity during embryogenesis. *Nature*. 2010; 468(7323): 562—6.
33. Armulik A., Genové G., Mäe M., Nisancioglu M.H., Wallgard E., Niaudet C. et al. Pericytes regulate the blood-brain barrier. *Nature*. 2010; 468(7323): 557—61.
34. Titov V.N., Krylin V.V. Stress, chaperone proteins, the biological function of a violation Endoecology and excretion of biological reactions, inflammation and blood pressure (lecture). *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2010; (5): 20—36. (in Russian)
35. Mukhin N.A., Fomin V.V. Personalized medicine in clinical neurology. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2012; 84(6): 5—9. (in Russian)
36. Launay D., Humbert M., Hachula E. Pulmonary arterial hypertension and systemic sclerosis. *Presse Med.* 2006; 35(12 Pt 2): 1929—37.
37. Zhou C., Li G., Li Y., Gong L., Huang Y., Shi Z. et al. A high-throughput metabolomic approach to explore the regulatory effect of mangiferin on metabolic network disturbances of hyperlipidemia rats. *Mol. Biosyst.* 2015; 11(2): 418—33.
38. Dong H., Zhang A., Sun H., Wang H., Lu X., Wang M. et al. Ingenuity pathways analysis of urine metabolomics phenotypes toxicity of Chuanwu in Wistar rats by UPLC-Q-TOF-HDMS coupled with pattern recognition methods. *Mol. Biosyst.* 2012; 8(4): 1206—21.
39. Popper K.R. *Objective Knowledge. The Evolutionary Approach. [Ob'ektivnoe znanie. Evolyutsionnyy podkhod]*. Moscow: Editorial URSS; 2002. (in Russian)

Поступила 01.06.16

Принята к печати 15.06.16

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2017

УДК 615.387.014.8

Ариповский А.В.¹, Астахова Е.А.², Колесник П.О.³, Кулагина Т.Р.⁴, Шушман И.В.³, Титов В.Н.⁵

ПЕРСПЕКТИВНЫЙ ФТОРОПЛАСТОВЫЙ ПОРИСТЫЙ НОСИТЕЛЬ ДЛЯ КОНСЕРВАЦИИ И ПЕРЕСЫЛКИ ПРОБ ПЛАЗМЫ КРОВИ: ПРИМЕНЕНИЕ МЕТОДА «СУХОЙ КАПЛИ» С ЦЕЛЬЮ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ИНДИВИДУАЛЬНЫХ ЖИРНЫХ КИСЛОТ

¹ФБУН «Государственный научный центр прикладной микробиологии и биотехнологии» Госсанэпиднадзора РФ, г. Оболensk, Московская область;

²ВГОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава РФ, Санкт-Петербург;

³Ужгородский национальный университет, г. Ужгород, Закарпатская область, Украина;

⁴ФГУН «Институт биофизики клетки» РАН, г. Пущино, Московская область;

⁵ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Минздрава РФ, 121552, Москва

Для консервирования и пересылки по почте проб биологических жидкостей (прежде всего плазмы крови) в аналитическую лабораторию предлагается существенно модифицировать известный метод «сухой капли» крови (DBS, dried blood spot method) за счет использования отечественного фторопластового фильтрующего материала типа МФФК-Г в качестве пористого носителя жидкой биологической пробы. Синтетический материал не содержит химически активных молекулярных фрагментов и обладает вчетверо большей влагоемкостью, чем фильтровальная и хроматографическая бумага. Так, фторопластовый пористый диск массой 15 мг пригоден для нанесения 70—100 мкл (вместо 15—20 мкл) жидкости. Предварительная пропитка такого диска раствором антиоксиданта — 0,5—0,9% 2,6-ди-трет-бутил-4-метилфенола в хлороформе — позволяет сильно повысить устойчивость высших полиненасыщенных жирных кислот (ЖК) в нанесенной на диск сухой пробе плазмы или эритроцитарной массы. Время хранения готового диска с сухой пробой на воздухе при комнатной температуре в этом случае возрастает с 3—4 до 35—40 дней, время хранения в морозильной камере — от 50—60 дней до полугода и более. Хранение сухих образцов в герметичных флаконах или виалах, продутых техническим пропан-бутаном, также увеличивает время хранения образцов примерно на порядок. Метод позволяет количественно определять содержание индивидуальных ЖК во фракции этерифицированных и неэтерифицированных ЖК, а также общего и свободного холестерина в пробах биологических жидкостей.

Ключевые слова: жирные кислоты; газовая хроматография; метод сухой капли; атеросклероз; фторопластовая фильтровальная бумага; консервирование биологических жидких проб.

Для корреспонденции: Ариповский Александр Викторович, канд. хим. наук., вед. науч. сотр. ФГУН «Государственный научный центр прикладной микробиологии и биотехнологии» Россанэпиднадзора РФ, 142279, e-mail: aripovskiy@rambler.ru