

БИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПАТОГЕНЕЗА НАИБОЛЕЕ РАСПРОСТРАНЕННЫХ «БОЛЕЗНЕЙ ЦИВИЛИЗАЦИИ» ЧЕЛОВЕКА

УО «Белорусский государственный медицинский университет»,
ФГУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс
Минздравсоцразвития РФ»

Проблема основных болезней «цивилизации» является одной из актуальных в медицине. В статье проведено сравнительный обзор новейших научных данных о биологических основах патогенеза эссенциальной гипертензии, атеросклероза, сахарного диабета, ожирения.

Ключевые слова: биологические функции, биологические реакции, трофология, эндоэкология, гомеостаз, адаптации, экзотрофия, флогогены.

V. M. Stambrovskaya, V. N. Titov, E. I. Shepelevich

BIOLOGICAL ASPECTS OF PATHOGENESIS OF THE MOST COMMON DISEASES OF MAN'S CIVILIZATION.

The problem of common diseases of civilization is of great importance in medicine. The paper deals with comparative review of the latest scientific data on biological base of pathogenesis of essential hypertension, atherosclerosis, diabetes and obesity.

Key words: biological functions, biological reactions, trophology, endoecology, homeostasis, adaptation, exsotrophia, flogogenes.

Несмотря на хорошо развитую систему здравоохранения, достижения фармацевтической промышленности, огромное разнообразие лекарственных препаратов, растет как число «болезней цивилизации», так и количество людей с этими заболеваниями.

К таким заболеваниям относятся атеросклероз и эссенциальная гипертензия, которые являются наиболее частой причиной смертности среди вида *H. sapiens*, а также сахарный диабет, метаболический синдром, ожирение.

Эти болезни во всех развитых странах с ускоренным научно-техническим прогрессом приобретают в настоящее время характер пандемии и породили глобальную медицинскую проблему. В XX веке при развитии общей биологии, генетики и медицины не предложен четкий патогенез ни одного из этих заболеваний, не выяснено, что их объединяет.

Если среди вида высока частота того или иного заболевания, для выяснения его этиологии рационально использовать методологические подходы общей биологии, для каждого из заболеваний необходимо рассматривать патогенез в эволюционном аспекте (17).

Предлагается рассматривать патогенез заболеваний наиболее распространённых в развитых странах не с позиций функциональных систем (2), а со следующих позиций: теории биологических функций и биологических реакций, регуляции функций и метаболизма *in vivo* на трех филогенетических последовательных уровнях, становления физиологических и патологических процессов в эволюционном развитии.

Единые биологические закономерности лежат в основе патогенеза и могут быть основополагающими подходами, которые помогут разобраться в нём.

Это следующие методологические подходы общей биологии: системный, филогенетический подход, систематизация большого фактического материала на основании единого для всего живого филогенеза; общность основных этапов фило-и онтогенеза; единство структуры и функции; единство в филогенезе образования функциональных систем и преемственность становления биологических функций (когда на разных ступенях филогенеза развиваются системы со сходными функциями, они имеют много общего); единство принципов компенсации функции: если не формируется функциональная система соответствующего уровня организации, то происходит становление системы, которая исполняла ее функции на более ранних ступенях филогенеза (15, 17).

Методические подходы общей биологии позволяют проследить становление и дальнейшее развитие функциональных систем на разных ступенях филогенеза, понять пути их совершенствования, а также пути становления в онтогенезе компенсаторных процессов. Развитие одно-и многоклеточных организмов происходило путем совершенствования биологических функций на ступенях филогенеза. Столь же медленно и параллельно в филогенезе происходило формирование и патологических процессов (3, 8).

Каждый живой организм – это организованная система, такой системе соответствуют организованные про-

■ Оригинальные научные публикации

цессы. Они характеризуются: 1) определенной программой, которая заложена в организме в виде генома; 2) структурой, которая реализует эту программу – это клетка с ее компонентами; 3) управляющей системой, которая регулирует и контролирует деятельность организма; такой системой в многоклеточном организме являются нервная и эндокринная системы. Одним из важнейших принципов организации биологических систем является универсальность: основные закономерности строения организмов едины, что говорит об общности происхождения живых организмов и единстве структурно-функциональной организации жизни как планетарного явления (18, 19).

Более высокостоящие организмы повторяют строение и свойства не только близлежащих предков, но и филогенетически далеко стоящих организмов. Повторение касается не только нормы, но и патологии (10, 15). Обоснованно рассматривать становление патологических процессов одновременно со становлением в филогенезе биологических реакций и биологических функций.

В течение миллиардов лет на разных ступенях филогенеза сформировались биологические функции: трофологии (питания), гомеостаза, эндозкологии, адаптации.

In vivo биологические реакции реализуют каждую из биологических функций. Одна реакция может участвовать в реализации нескольких функций, поэтому при разных заболеваниях проявляются одни и те же симптомы, количественные изменения одних и тех же физико-химических анализаторов, сходные нарушения метаболизма и неспецифические изменения биологических констант, общие черты патологии (1, 23).

Начиная с возникновения организмов первой функцией, обеспечивающей их существование, является функция трофологии-внешнего питания. Поступление пищи извне – это облигатное условие существования организмов. Функция трофологии определяет жизнь каждого организма независимо от его положения на ступенях филогенеза.

Биологическую функцию трофологии реализуют две биологические реакции: экзотрофии и эндотрофии.

Реализация реакции экзотрофии происходит в течение нескольких часов после приема пищи. Биологическая реакция эндотрофии реализуется вне приемов пищи, в ночное время и длительно во время зимней спячки животных. Биологическая реакция экзотрофии последовательно включает следующие этапы:

- гидролиз белков в желудке и субстратов пищи в тонком кишечнике;

- пассивное разделение и специфическое поглощение субстратов энтероцитами;

- перенос гидрофобных жирных кислот (ЖК), липофильных веществ и витаминов неспецифическим переносчиком альбумином и специфическими белками – переносчиками;

- пассивное путем эндоцитоза, активированное поглощение клетками глюкозы и аминокислот; специфичное, активное поглощение клетками ЖК;

- перенос субстратов с плазматической мембраны в цитозоле к субклеточным образованиям и метаболические превращения субстратов в митохондриях, пероксиосомах и лизосомах (6, 12, 13).

Нарушения биологических функций трофологии могут произойти на любом из этапов многокомпонентного процесса переработки гидрофильных и гидрофобных субстратов пищи.

При правильном питании, когда не нарушена функция трофологии, организм справляется с физиологическим усвоением принятых субстратов. Но человек, который подчиняется общим биологическим закономерностям, забывает об этом и нарушает эту функцию, употребляя то (или в таком количестве), что приводит к накоплению в организме продуктов метаболизма.

Поступление экзогенных субстратов наряду с выделением продуктов метаболизма обеспечивает свойство организмов сохранять динамическое постоянство внутренней среды: химического состава, структуры и физиологических функций (гомеостаз). Благодаря этой функции не происходит снижение содержания анализаторов или физико-химических параметров ниже нижней границы физиологического интервала. Реализуют функцию десятки специфических биологических (физико-химических и биохимических) реакций. Они поддерживают концентрацию анализаторов (вода, электролиты, микроэлементы, субстраты и т.д.) выше нижней границы физиологического интервала (9).

Сохранение гомеостаза тесно связано и с другим свойством живых организмов – адаптацией. Это свойство возникло вместе с появлением живых организмов и поскольку одноклеточные организмы отделяются от внешней среды биологической мембраной, основная роль в этой функции выпала на плазматическую мембрану. Два фактора определяют физико-химические свойства мембраны: содержание эссенциальных полиеновых – ЖК (ЭС поли-ЖК) в фосфолипидах и количество незатерифицированного холестерина. Свойства, структура и химический состав мембраны тесно связаны с условиями окружающей среды, в первую очередь с таким фактором, как температура (5, 21). Механизмы краткосрочной адаптации клеток к изменению факторов внешней среды отработаны на ранних ступенях филогенеза у одноклеточных организмов. Основную роль в краткосрочной адаптации клеток выполняет спирт холестерина. В ответ на изменения состава внеклеточной среды каждая клетка синтезирует спирт в холестерин и конденсирует его в плазматической мембране. Включение холестерина в мембрану изменяет многие ее свойства, благодаря чему клетка временно отгораживается от афизиологичной окружающей среды и в результате сохраняет гомеостаз (11,13,15).

Функцию долгосрочной адаптации выполняют жирные кислоты (14).

Сравнительные исследования показали (7), что все классы фосфолипидов (ФЛ) встречаются уже на ранних стадиях развития животного мира. Количественные отношения между отдельными классами фосфолипидов являются сходными у животных, которые занимают разное положение в эволюционном ряду. Генетически закрепленным оказывается не только общий план строения каждого из фосфолипидов, но и соотношение их в мембранах. На их состав лишь незначительное влияние оказывают условия среды – температура и характер пищи. Важно, что основные компоненты липидов мембран закреплены генетически, однако состав жирных кислот в ФЛ мембран закреплен генетически в гораздо меньшей степени. ЖК – это переменный элемент липидов и изменения их состава явилось одним из способов эволюции живого.

У животных, обитающих в разных температурных условиях, отличается состав жирных кислот в липидах и это изменение может быть закреплено как в филогенезе, так и в онтогенезе.

Биологическая реакция долгосрочной адаптации к по-

нижению температуры окружающей среды связана с синтезом клетками более длинноцепочных, ненасыщенных ЖК и изменением параметров плазматической мембраны. Адаптивные реакции позволяют сохранять эндозкологию. Превышение верхнего предела физиологического интервала для каждого из анализов и физико-химического параметра есть нарушение биологической функции эндозкологии, («чистоты» межклеточной среды). Любой из анализов, содержание которого оказывается выше нормы, организм рассматривает как биологический «мусор». Сохранять эндозкологию возможно при правильно организованной трофологии, однако человек нарушает и эту функцию.

Популяционно значимые нарушения экзотрофии развиваются на уровне клеток, когда последние по разным причинам не могут поглощать доставленные к ним субстраты. В результате употребления в пищу веществ, которые не могут пройти все этапы экзотрофии, в межклеточной среде (в основном в крови) накапливаются продукты этапов метаболизма, которые становятся биологическим «мусором», что приводит к нарушению эндозкологии. При этом клетки оказываются в афизиологичных условиях (15) и это является основой формирования многосимптомных патологических процессов. Нарушение функции эндозкологии вызывает как накопление экзогенных патогенов, так и значительно чаще повышение содержания эндогенных флогогенов малой и большой молекулярной массы. На разных ступенях филогенеза произошло формирование таких механизмов обратной связи, которые фиксируют как нарушение чистоты межклеточной среды не только скопление в ней катаболитов, но и увеличение содержания жизненно важных субстратов при нарушении экзотрофии (20). Увеличение концентрации глюкозы, ионов Na, липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) и нормальных промежуточных метаболитов (молочная кислота, кетоновые тела) организм рассматривает как «замусоривание» межклеточной среды и плазмы крови (16). В реализации биологической функции поддержания чистоты межклеточной среды, природа задействовала три разные биологические реакции: реакцию фильтрации через биологический сорбиционный фильтр (сочетание фильтрации и реабсорции); реакцию активации пассивного трансцитоза монослоем эндотелия путем повышения гидравлического давления (АД); реакцию воспаления. Если молекулярная масса «мусора» в межклеточной среде не выше 70 кДа (мол. масса альбумина), удаление его происходит при реализации биологической реакции экскреции в нефроне путем выведения с мочой. Если же мол. масса эндогенных флогогенов или экзогенных патогенов превышает эту величину, вывести их из организма биологической реакцией экскреции невозможно и утилизация происходит *in situ* в биологической реакции воспаления (11, 15).

Когда физиологических способностей этих систем оказывается недостаточно для удаления из межклеточной среды возросшего количества флогогенов, активация пассивных этапов этих процессов происходит путем повышения гидравлического давления в пуле внутрисосудистой среды. Гидравлическое давление в этом пуле, развиваемое сердцем, является физическим фактором регуляции метаболизма на уровне целостного организма. Эта биологическая реакция задействована в реализации таких биологических функций, как экзотрофия, эндозкология, гомеостаз (15).

Для нарушения функции чистоты межклеточной среды не имеет значения, какие этиологические факторы приводят к формированию биологического «мусора» и превалируют эндогенные или экзогенные компоненты.

При нарушении экзотрофии в результате преобладания в пище неадекватного биологическим возможностям организма количества н-ЖК (жирные молочные продукты, говядина) и уменьшение поступления w-3 и w-6 ЖК происходит «замусоривание» межклеточной среды накоплением специфического биологического «мусора», которым являются ЛПНП, не сформировавшие лиганд. Это обусловлено афизиологическим составом принятых с пищей ЖК и триглицеридов (ТГ) в составе липопротеинов. Эти ТГ не может гидролизовать в крови постгепариновая липопротеинлипаза и в ЛП не происходит формирование аполипопротеина В-100 (апо В-100) лиганда. Клетки не могут поглощать такие ЛПНП. Эти денатурированные молекулы клетки эндотелия трансцитозом переносят в интиму артерий, в место сбора и утилизации биологического «мусора». Усилить выведение из кровотока флогогенов типа ЛПНП, которые несформировали лиганд из кровотока можно только при активации трансцитоза. Сделать это можно путем увеличения гидродинамического давления в пуле внутрисосудистой жидкости, т.е. путем повышения АД. Поэтому атеросклероз сопровождается таким симптомом, как артериальная гипертензия. Функция эндозкологии предусматривает необходимость увеличения АД. Выведенные за пределы внутрисосудистой среды флогогены большой молекулярной массы поглощают оседлые макрофаги с формированием воспалительно-деструктивного поражения интимы по типу атероматоза или атеротромбоза (развитию атеросклероза).

В результате непоступления в клетки ЭС поли-ЖК развивается их дефицит, как для построения плазматических мембран, так и для синтеза эйкозаноидов. В этих условиях синтез эйкозаноидов осуществляется из ЖК семейства w-9, которые компенсаторно синтезируют клетки. Эти эйкозаноиды обладают другими свойствами, что обуславливает развитие ряда симптомов атеросклероза. Синтезированные из эндогенной ненасыщенной ЖК простагланцины проявляют свойства вазоконстрикторов; тромбоксаны активируют агрегацию тромбоцитов, а лейкотриены поддерживают воспаление, т.е. нарушение экзотрофии приводит к таким последствиям как спазм сосудов, что в свою очередь ведет к артериальной гипертензии. При атеросклерозе эндогенными флогогенами становятся ЛПНП, не сформировавшие апоВ-100 лиганд, а основу патогенеза атеросклероза составляет блокада поглощения клетками эссенциальных поли-ЖК энергифицированных спиртом холестерина в составе ЛПНП путем апоВ-100 рецепторного эндцитоза (17). При эссенциальной гипертензии эндогенными флогогенами являются мочевиная кислота, гомоцистеин, цистеин, креатинин. При ожирении внутриклеточными флогогенами становятся триглицериды с афизиологичным составом энергифицированных в них жирных кислот, которые невозможно мобилизовать из адипоцитов. Это связано с преобладанием в пище «коротких» триглицеридов, в составе которых со спиртом глицерином этерифицировано максимально возможное количество пальмитиновой ЖК.

При диабете биологическим мусором становятся многочисленные продукты химического взаимодействия глюкозы (гликирования) с белками в межклеточной среде и пуле внутрисосудистой жидкости (альбумин, фибриноген, гемоглобин), а также интегральные протеины плазматиче-

■ Оригинальные научные публикации

ческих мембран клеток (15).

Рассмотрение этиологии и патогенеза наиболее распространенных в популяции человека заболеваний с позиций биологических функций и биологических реакций, при регуляции метаболизма *in vivo* на трех эволюционных уровнях позволяет осознать, что основой патогенеза заболеваний, частота которых в популяции человека превышает 5-7%, является нарушение биологических функций и биологических реакций; рассматривать общность становления в эволюции эссенциальной артериальной гипертензии, атеросклероза, диабета, ожирения как нарушение метаболизма ЖК и глюкозы (24, 25); оценивать диагностическое значение тестов при разных видах патологии не в рамках отдельных заболеваний (4, 22), а с позиций биологических функций и реакций: микроальбуминурию – превышение гломерулярной фильтрации над пассивной реабсорбцией в проксимальных канальцах; повышение С-реактивного белка в крови – «замусоривание» межклеточной среды *in vivo* эндогенными флогенами (экзогенными патогенами) большой мол. массы как активацию биологической реакции воспаления; понять роль АД как биологической реакции, которая вовлечена в реализацию многих биологических функций; осознать биологические основы нормализации столь часто повышенного артериального давления; принимать во внимание положение, что любое биологическое исследование оказывается оправданным только в том случае, если оно имеет эволюционный выход (26). Патогенез каждой из распространенных в популяции человека нозологической формы заболевания имеет длительный эволюционный анамнез.

С позиции общей биологии патогенетическую основу «болезней цивилизации» составляет нарушение биологической функции поддержания «чистоты» межклеточной среды, т.е. нарушение функции «эндоэкологии».

Необходимо обратить внимание также на то, что процессы метаболизма у человека отнюдь не стали совершенны по сравнению со многими видами животных, несмотря на достижение эволюционного развития – формирование интеллекта. Именно интеллект дает человеку основное преимущество перед всеми другими видами животного мира. Однако, человек – биологическое существо и никакие достижения науки и здравоохранения не смогут победить «болезни цивилизации», если *Homo sapiens* будет забывать об этом.

Литература

1. Абрамов, В.В. Возможные особенности регулирующего влияния разных видов соединительной ткани // Успехи совр. биол. 2011. Т. 131 (1). С. 30 – 36.
2. Анохин, П. К. Узловые вопросы теории функциональной системы. М.: Наука. 1980. 196 с.
3. Вельков, В. В. Новые представления о молекулярных механизмах эволюции: стресс повышает генетическое разнообразие // Мол. Биология. 2002. Т. 36 (2). С. 1 – 9.

4. Волков, В. С., Поселюгина, О.Б. Эссенциальная артериальная гипертензия и артериальная гипертензия при метаболическом синдроме // Клинич. медицина. 2011. № 2. С. 64 – 65.

5. Выборнова, И. И., Епифанов С. Ю., Каданцев В. Н., Кононенко К. М. Исследование механизмов влияния температурного и химических факторов на функционирование биологических мембран // Физиол. человека. 1997. Т. 23 (1). С. 70 – 80.

6. Кольман, Я., Рём, К.-Г. Наглядная биохимия: Пер. с нем. М.: Мир, 2000. 469 с.

7. Крепс, Е. М. Липиды клеточных мембран. Л.: Наука, 1981. 242 с.

8. Кун, Т. Структура научных революций // М.: Изд-во «Ермак». 2003. 365с. пер. с англ. М.: АСТ МОСКВА 2009. 317 с.

9. Малов, Ю. С. Гомеостаз – основное свойство живого организма // Медицина XXI века. 2007. № 5 (6). С. 74 – 81.

10. Молдавский, М. И. Филогенетический аспект патологии человека // Арх. патол. 1982. Т. 44. В.1. С. 3 – 9.

11. Петров, А. М., Касмов М. Р., Гинифтуллин А. Р., Тараканова О. И., Зефилов А. Л. Роль холестерина в процессах экзо- и эндоцитоза синаптических везикул в двигательном нервном окончании лягушки // Росс. физиол. журнал. 2009. Т. 95 (7). С. 762 – 772.

12. Титов, В. Н. Транспорт в крови жирных кислот липопротеинами как макромолекулами: факты и гипотеза. //Успехи физиол. наук. 1999. т. 30. № 3. – с. 23 – 36.

13. Титов, В. Н. //Атеросклероз как патология эссенциальных полиеновых жирных кислот. Биологические основы атерогенеза. М.: Алтус. 2002 – 495с.

14. Титов, В. Н., Лисицын Д. М. //Жирные кислоты. Физическая химия, биология и медицина. Тверь: Триада. 2006. – 672с.

15. Титов, В. Н. //Теория биологических функций и её применение при выяснении патогенеза распространённых заболеваний человека. Успехи соврем. биологии. 2008. т. 128. № 5. – с. 435 – 452.

16. Титов, В. Н. //Клиническая биохимия жирных кислот, липидов и липопротеинов. М. – Тверь: Триада. 2008. – 272с.

17. Титов, В. Н. //Атеросклероз – проблема общей биологии: нарушение биологических функций питания и эндоэкологии. //Успехи соврем. биологии. 2009. т. 129. № 2. – с. 124 – 143.

18. Уголев, А. М. //Естественные технологии биологических систем. Л.: Наука. 1987. 317с.

19. Федоров, В. И. //Классификация управляющих систем организма. Дополнение к теории функциональной системы П.К. Анохина. Успехи соврем. биологии. 2000. т. 120. № 1. – с.3 – 11.

20. Шноль, С. Э. //Физико-химические факторы биологической эволюции. М.: Наука. 1979. – 261с.

21. Evershed, R. P., Dubb S. N., Copley M. S. Chemistry of archaeological animal fats. //Acc. Chem. Res. – 2002/ – vol. 35(8). – P. 660 – 668.

22. Yupta, V., Sachgeva S., Khan A. S., Haque S. F. Endothelial dysfunction and inflammation in different stages of essential hypertension //Sandi. Y. Kidney. Dis Franspe. – 2011/-Vol. 22 (1)/ – P/ 97 – 103.

23. Zanzley – Evans S.C. Developmental programming of health and disease //Pxocttdinds Nutr. Soc. – 2006/-Vol. 65 – P/ 97-105.

24. Okura, T., Kurata M., Irita J., Enomoto D., Iotoku V., Nagao T., Koresawa M., Kojima S. Renal resistance index is a marker of future renal dysfunction in patients with essential hypertension //J. Nephrol. – 2010/ – Vol. 23 (2). – P. 1175 – 1180.

25. Penesova, A., Cizmarova E., Belan V., Blazicek P., Imrich R., Vlcek M., Vigas M., Selko D. Insulin resistance in young, lean male subjects with essential hypertension //J. Human Hypertens. – 2010. – Vol. 25 (6). – P. 391 – 400.

26. Timofeeff-Ressovsky, N. V., Zimmer K. G., Delbruk M. Studies on the phenotypic manifestation of hereditary factors. I. on the phenotypic manifestation of the qenovariation radius incompletes in DROSOHILA FUNEBRIS //YENETICS. – 1927/-Vol. 12 (2). – P. 129 – 198/

27. D Homdt K., Heesse-Peck A., Riezman H. Rrotein and lipid requirements for endocytosis //Annu. Rev. Yenet. 2000. V. 34. P. 255 – 295.

Поступила 28.12.2011 г.