

# Филогенетическая теория патологии. Общность становления в филогенезе патогенеза эссенциальной артериальной гипертензии и синдрома резистентности к инсулину

В.Н.Титов

Институт клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК Минздрава России, Москва

## Резюме

В основу филогенетической теории патологии (алгоритма становления заболевания) мы заложили: 1) теорию и биологических функций, и биологических реакций *in vivo*; 2) регуляцию биологических функций и реакций, процессов метаболизма на трех филогенетически разных уровнях: а) аутокринном, на уровне клетки; б) паракринном – в паракринно регулируемых сообществах клеток и в) на уровне организма; 3) представления о формировании физиологических и афизиологических процессов («заболеваний цивилизации») на разных ступенях филогенеза. Единение патогенеза эссенциальной артериальной гипертензии и синдрома инсулинорезистентности основано на функциональном несоответствии филогенетически ранних механизмов регуляции на уровне паракринных сообществ клеток и филогенетически более поздней регуляции на уровне организма. Патогенетическими факторами этого является нарушение *in vivo* биологических функций гомеостаза, трофологии, эндэкологии и адаптации. Повышение уровня незатерифицированных жирных кислот в межклеточной среде является результатом активации липолиза в клетках паракринных сообществ, которые при отсутствии рецепторов не могут ингибировать филогенетически поздний инсулин, а не в инсулинозависимых адипоцитах. Становление патогенеза каждой из метаболических пандемий происходит динамично на разных ступенях филогенеза.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, филогенетическая теория патологии, синдром резистентности к инсулину.

## Phylogentic theory of pathology. Common phylogenetic features in the pathogenesis of essential arterial hypertension and insulin resistance syndrome

V.N.Titov

## Summary

Our phylogenetic theory of pathology (algorithm of a disease development) is based on 1) a theory of biological functions and biological reactions *in vivo*; 2) regulation of biological functions, reactions, and metabolic processes at three phylogenetically different levels: a) autocrine (cell level); b) paracrine (in paracrine-regulated cell communities) and c) total organism level; 3) conceptions on formation of physiological and aphysiological processes («civilization» diseases) at various stages of phylogenesis. Universal pathogenesis of essential arterial hypertension and insulin resistance syndrome is based on functional discrepancy between phylogenetically early regulatory mechanisms at the level of paracrine cell communities and phylogenetically late regulation at the organism level. Pathogenic factors of this discrepancy are impaired biological functions of homeostasis, trophology, endoecology and adaptation. An increase in the content of unesterified fatty acids in the intercellular medium results from activation of lipolysis in paracrine community cells which cannot inhibit phylogenetically late insulin, but not in insulin-dependent adipocytes. The formation of pathogenesis of each metabolic pandemic occurs dynamically at different stages of phylogenesis.

**Key words:** arterial hypertension, phylogenetic theory of pathology, insulin resistance syndrome.

## Сведения об авторах

Титов Владимир Николаевич – д-р. мед. наук, проф., рук. лаб. клин. биохимии липидов и липопротеинов ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК  
E-mail: vn\_titov@mail.ru

Более полувека назад сформирован такой методологический подход общей биологии, как единая технология становления в филогенезе функциональных систем [1]. Это в полной мере относится к формированию такой многоплановой причинно-следственной функциональной системы, какой является патогенез заболевания. Он развивается на уровне организма или в паракринно регулируемых сообществах клеток согласно единому биологическому алгоритму, если на время оставить без внимания особенности патологического процесса, которые определены этиологическими факторами. При постановке диагноза мы всякий раз обсуждаем клинические проявления заболевания, результаты диагностических тестов, которые мы сами характеризуем как «неспецифичные». Сумма неспецифичных тестов, которые можно выявить при разных заболеваниях, и формирует единый алгоритм становления патологического процесса, алгоритм патогенеза. Этиология определяет специфичность патологического процесса, патогенез становления обобщенного ответа организма на афизиологичные проявления *in vivo*. Общие черты патогенеза при становлении разных по этиологии заболеваний и объединяет теория патологии, теория становления заболевания, теория развития патологического процесса [2]. Общность патогенеза затрагивает и столь, казалось бы, далеко отстоящие друг от друга нарушения метаболизма, как эссенциальная артериальная гипертензия (ЭАГ) и синдром резистентности к инсулину (ИНС), инсулинорезистентность (ИР).

## Филогенетическая теория патологии

Совершенствование методов диагностики, включая секвенирование и экспрессию генов, протеомику, метаболомику и (липидомику) [3], является результатом современного развития физической химии, биохимии и аналитического приборостроения [4]. Теория же становления болезней, теория патологии, которую мы имеем, сформирована в 1849 г., более 150 лет назад работами К.Рокитанского и Р.Вирхова [5, 6]. Они создали теорию в то время, когда не было ни генетики, ни биохимии, ни клинической химии. Не поэтому ли в клинике столь отчужденно происходит восприятие информации, которую позволяют получать современные методы диагностики [7]? Совершенствование медицинской науки и практики, тенденции развития общей биологии, физической химии и диагностических дисциплин требуют формирования новой теории патологии, теории XXI в. Желательно, чтобы такая теория вобрала: а) положения гуморальной и клеточной теории патологии XIX в.; б) достижения патологии в XX в.; в) положения физической химии и г) новые методологические подходы общей биологии [8].

Важными являются системное воззрение на медицину как на биологическую [9], «историческую» науку и анализ развития в филогенезе разных биологических функций (БФ) и биологических реакций (БР) у вида *Homo sapiens*. Желательно, чтобы новая теория патологии более полно соответствовала положениям фундаментальной медицины и на ее основе, используя систематический подход, создала условия для дальнейшего развития медицинской науки. Естественно, что в теориях XIX в. о «метаболиче-

ских пандемиях» ничего не сказано. В филогенетической теории патологии мы предлагаем рассматривать все происходящее *in vivo* с позиций БФ и БР.

Становление патофизиологии, патологии, формирование патогенеза «метаболических пандемий» происходило на ступенях филогенеза одновременно (параллельно) с физиологичным становлением каждой из БФ и БР. Формирование их в филогенезе было далеко не одновременным: между становлением в филогенезе ранних липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), далее липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и самых поздних липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) прошли многие миллионы лет. Между становлением на ступенях филогенеза БФ трофологии (питания) и локомоции (движение за счет поперечно-полосатых мышц) – дистанция в миллиарды лет. Если онтогенез – это анамнез особи, то филогенез – это единый анамнез последовательного становления на разных ступенях филогенеза физиологии, биохимии и патологии биологического вида *Homo sapiens* [10].

Основными методологическими приемами общей биологии являются:

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

Мы предлагаем дополнить количество методологических приемов биологии еще двумя:

- а) преемственность становления в филогенезе БФ и БР;
- б) биологическая «субординация».

Становление БФ и БР в филогенезе происходило главным образом не на путях формирования чего-то принципиально нового, что характерно для мутаций, а путем последовательного совершенствования того, что сформировано на более ранних ступенях. Согласно приему биологической «субординации» новый уровень регуляции *in vivo* органично надстраивается над ранее существующими, функционально с ними взаимодействует, но изменить регуляторное действие филогенетически более ранних гуморальных медиаторов он не может. Мы полагаем, если частота заболевания в популяции человека превышает 5–7%, то основу патогенеза его составляет нарушение БФ и БР, и для каждого из них патогенез надо выстраивать в аспекте становления его по этапам на разных ступенях филогенеза [11].

В основу филогенетической теории патологии (алгоритма становления заболевания) мы заложили все данные гуморальной и клеточной патологии XIX в.:

- 1) далее сформулированную нами теорию и БФ и БР *in vivo*;
- 2) регуляцию БФ и БР, процессов метаболизма на трех филогенетически разных уровнях:

- а) аутокринном, на уровне клетки;
- б) паракринном – в паракринно регулируемых сообществах клеток;
- в) на уровне организма;

3) представления о параллельном формировании физиологичных и афизиологичных процессов («заболеваний цивилизации») на разных ступенях филогенеза. Мы сохранили все положения клеточной патологии Р.Вирхова и основы гуморальной патологии К.Рокитанского. Теория патологии, единый алгоритм становления заболевания вне зависимости от особенностей его этиологии дает возможность разобраться в патогенезе каждого из 30 тыс. нозологических форм, которые включены в номенклатуру заболеваний Всемирной организации здравоохранения.

### Теория БФ и БР

В течение миллионов лет на разных ступенях филогенеза далеко не одновременно сформировались БФ:

- трофологии, питания;
- гомеостаза;

- эндоекологии («чистоты» межклеточной среды);
- адаптации;
- продолжения вида;
- локомоции (движения);
- интеллекта.

Это надо принять во внимание при рассмотрении патогенеза «болезней цивилизации». Все болезни по классификации Всемирной организации здравоохранения мы вправе рассматривать как нарушения БФ и БР. Это позволяет понять, почему столь часто при разных по этиологии заболеваниях мы выявляем одни и те же симптомы, количественные изменения одних и тех же биохимических анализов, физико-химических параметров и сходные нарушения метаболизма [12]. БФ гомеостаза призвана реализовать одну цель: в межклеточной среде *in vivo* для каждой из клеток всегда всего должно быть достаточно. В отличие от более обобщенного определения, данного Кенноном, функция гомеостаза, мы полагаем, призвана не допускать снижения концентрации субстратов или физико-химических параметров в общем пуле межклеточной среды ниже нижней границы физиологичного уровня. Реализуют функцию гомеостаза десятки специфичных физико-химических и биохимических реакций. Длительная реализация БФ гомеостаза невозможна без нормальной БФ трофологии, функции питания. При этом существенные различия можно выявить при реализации БР экзотрофии (при приеме пищи) и метаболических превращений в клетках экзогенных субстратов во время БР эндотрофии при отсутствии пищи и метаболизме запасенных *in vivo* жирных кислот (ЖК), и депонированной в цитозоле клеток глюкозы (ГЛЮ).

БФ эндоекологии призвана в физиологичных условиях не допускать превышения верхнего предела нормального (физиологичного) интервала ни одним из анализов и физико-химических параметров. Функция эндоекологии рассматривает такое превышение, как нарушение «чистоты» межклеточной среды, «замусоривание» ее. Любой из анализов, содержание которого превышает верхний предел физиологичного интервала, сенсорные системы *in vivo* расценивают как биологический «мусор». И если БФ гомеостаза реализуют десятки специфичных реакций, то функцию эндоекологии реализуют всего две неспецифичные БР: экскреции и воспаления, к которой при генерализованной *in vivo* инфекции присоединяется БР гипертермии [13]. Если молекулярная масса биологического «мусора» в межклеточной среде не выше 70 кДа (молекулярная масса альбумина – АЛБ), удаление его происходит при реализации БР экскреции в нефроне путем выведения с мочой. Если же молекулярная масса эндогенных флогоенов (инициаторов воспаления) или экзогенных, инфекционных патогенов превышает эту величину и вывести их из организма при реализации реакцией экскреции невозможно, утилизация биологического «мусора» происходит *in situ* при реализации БР воспаления.

Условием активации *in vivo* БФ эндоекологии, БР воспаления является накопление в межклеточной среде разнообразного по этиологии биологического «мусора» (эндогенных протеинов и иммунных комплексов, экзогенных бактерий, вирусов и ксенобиотиков), молекулярная масса которых превышает 70 кДа. Эта пограничная величина определена размером отверстий в гломерулярной мембране. Со времени И.И.Мечникова неспецифичный фагоцитоз и утилизацию чего-либо функциональными фагоцитами (оседлыми макрофагами, циркулирующими нейтрофилами и моноцитами) мы расцениваем как БР воспаления. Нежелательным в межклеточной среде является избыток воды, электролитов, ГЛЮ, гормонов, цитозольных ферментов, иммунных комплексов, фрагментов плазматических мембран, бактерий и вирусов да и самих клеток при гибели их по типу апоптоза или некроза. Утилизацию большого биологического «мусора» осуществляют клетки интерстициальной, рыхлой

соединительной ткани (РСТ) – оседлые (резидентные) макрофаги и те функциональные фагоциты, которые образуются из моноцитов при миграции их в ткани из кровотока.

БР, которые также задействованы в реализации *in vivo* БФ эндозекологии:

- а) реакция гидродинамического, артериального давления (АД);
- б) БР физиологичной денатурации флогогенов (эндогенных инициаторов воспаления) активными формами  $O_2$ ;
- в) реакция трансцитоза;
- г) БР гипертермии;
- д) реакция апоптоза [14];
- ж) БР врожденного и приобретенного иммунитета [15].

Для активации БР экскреции, удаления из межклеточной среды малого биологического «мусора» в нефроне необходимо увеличить гидравлическое давление над базальной мембраной гломерул. Поэтому накопление в межклеточной среде малого биологического «мусора» всегда инициирует повышение АД [16]. Когда не сформировавшие апоВ-100 лиганды ЛПНП становятся в крови большим «мусором», они подлежат утилизации оседлыми макрофагами в локальном пуле интерстициальной, РСТ, который располагается в интима артерий эластического типа. Из кровотока в интиму безлигандные ЛПНП переносят клетки монослоя эндотелия при реализации БР трансцитоза [17]. Становление ее произошло на поздних ступенях филогенеза, после формирования замкнутой системы кровообращения, путем объединения более ранних аутокринных реакций эндо- и экзоцитоза. Активирует БР трансцитоза столь же поздняя БР АД. Ранее при рассмотрении патогенеза не было упоминаний о такой БР, как эндозекология [18], однако сходное понятие положено К.Рокитанским в основу гуморальной теории патологии [19], и биологический «мусор» назван «кразами». Высказано мнение, что недостаточность проточной системы в сообществе клеток может быть причиной загрязнения сообщества клеток и организма и стать причиной формирования болезни [20].

БФ адаптации осуществляют БР стресса, компенсации и врожденного, и приобретенного иммунитета. БР стресса является филогенетически ранней, гуморально регулируемой, и реализована она еще на аутокринном уровне. БР компенсации *in vivo* многообразны и реализованы как в паракринно регулируемых сообществах клеток, так и на уровне организма. В реализации БФ адаптации задействован как синдром системного воспалительного ответа, так и синдром компенсаторной противовоспалительной защиты. Последний *in vivo* определяет соответствие БР воспаления степени воздействия инициирующих факторов – экзогенных патогенов.

БФ локомоции сформировалась далеко не на ранних ступенях филогенеза, когда гуморальная регуляция метаболизма в основном была завершена. В ходе становления функции локомоции сформировались:

- а) замкнутая система кровообращения, сердце как центральный насос и артерии эластического типа;
- б) скелетные поперечно-полосатые миоциты;
- в) специализированные адипоциты;
- г) система ИНС. Биологическая роль ИНС – обеспечение субстратами энергии БФ локомоции.

### **Раздельная регуляция гидродинамического давления в паракринных сообществах клеток и на уровне организма**

На ранних ступенях развития многоклеточных, в начале функциональной специализации *in vivo* стали формироваться ассоциаты клеток – локальные, паракринно, гуморально регулируемые сообщества с разной функцией [21]. Как только одна из клеток оказалась изолированной от внешней среды и сформировался пул межклеточной жидкости [22], встали вопросы:

- как реализовать БФ трофологии, БР экзотрофии;
- как поддерживать «чистоту» межклеточной среды;
- кто будет поддерживать в межклеточной среде оптимальную концентрацию субстратов, БФ гомеостаза;
- как организовать движение (циркуляцию) межклеточной среды – локальную гидродинамику [23].

Со времени Р.Вирхова все, что происходит *in vivo*, мы рассматриваем как функцию клеток. Регуляция клетки происходит на аутокринном уровне; каждая, даже специализированная, клетка *in vivo* сохранила все функции, которые она реализовала, будучи одноклеточной. Каковы же те ранние формы функционального взаимодействия, которые позже стали структурными и функциональными единицами будущих органов? В целлюлярной патологии Р.Вирхова указано, что между клетками и органами существуют структуры, «которые также составлены из клеточных элементов и представляют собой опять-таки множественные единицы, состоящие из бесчисленного числа элементарных организмов» [24].

Паракринное сообщество – это, мы полагаем, функциональный комплекс из трех видов клеток: специализированные клетки определяют функцию сообщества; локальный перистальтический насос (эндотелий + гладкомышечные клетки) осуществляет локальную гидро-, лимфо-, гемолимфо- и гемодинамику в сообществе; клетки РСТ реализуют БФ эндозекологии и трофологии. Все процессы метаболизма урегулированы на паракринном уровне. Ранними медиаторами паракринных сообществ являются производные омега-3 С 20:5 эйкозапентаеновой эссенциальной полиеновой ЖК – простагландин: простагландин, тромбоксаны и лейкотриены типа 3. Функцию локальных перистальтических насосов инициирует синтез клетками эндотелия оксида азота (NO) как вазодилататора и пептида эндотелина – вазоконстриктора. Функциональные потребности сообщества есть основа гуморальной регуляции и параметров перфузии.

Паракринные сообщества не были разделены, и, чтобы гуморальные медиаторы проявляли активность в периферии одного сообщества, время действия их ограничено долями секунды. *In vivo* нет ни одного гуморального медиатора, ни одного гормона, кроме ИНС, действие которого не было бы отработано вначале на уровне паракринных сообществ клеток, затем органов и позже – на уровне организма. Принципы локальной гуморальной регуляции гемодинамики в сообществах (система ренин → ангиотензин-II – АТ II) являются едиными. Это продолжалось до тех пор, пока не началось формирование БФ локомоции, функции движения. При этом и формировалась замкнутая сосудисто-сердечная система.

Произошло это путем объединения миллионов локальных перистальтических насосов всех паракринных сообществ, артериол мышечного типа, формирования *de novo* артерий эластического типа и центрального насоса замкнутой системы – сердца [25]. Артериальное русло, мы полагаем, состоит из двух функционально разных отделов: филогенетически позднего проксимального (сердце и артерии эластического типа) и филогенетически раннего дистального отдела (артериолы мышечного типа – локальные перистальтические насосы). Функцию проксимального отдела регулируют ядра сосудодвигательного центра продолговатого мозга; тестом его состояния является величина гидродинамического давления в проксимальном отделе артериального русла, АД. Филогенетически ранний дистальный отдел регулируют локальные гуморальные медиаторы в каждом паракринном сообществе; тестом функции является величина эндотелий-, потокзависимой вазодилатации, которую инициирует NO. Пул интерстициальной РСТ для внутрисосудистого пула межклеточной среды локализовался в интима артерий эластического типа; в дистальном отделе артериального русла интима нет. В замкнутой системе большой «мусор» из сосудистого русла в интиму артерий эластического типа переносят клетки эндотелия путем

БР трансцитоза, активирует его БР гидродинамического давления, АД.

После проксимального отдела артериального русла локальные артериолы мышечного типа сами перераспределяют кровоток (перфузию) тканей и органов, формируют объем артериального русла и величину периферического сопротивления кровотоку. Согласно методологическому приему биологической «субординации» филогенетически более позднее сердце, проксимальный отдел артериального русла и сосудодвигательный центр не могут оказывать дифференцированное влияние на функцию локальных насосов. В дистальном отделе артериального русла, в паракрынных сообществах физиологичным для локальных насосов состоянием является сокращение. Вызвано оно секрецией клетками монослоя эндотелия пептида эндотелина при отсутствии образования NO. В силу этого объем дистального отдела артериального русла примерно в 20 л удается заполнить в 3–4 раза меньшим объемом крови.

Иногда в нескольких паракрынных сообществах *in vivo* по каким-то причинам происходит нарушение перфузии, БФ гомеостаза, и клетки испытывают дефицит, к примеру, O<sub>2</sub> или ГЛЮ. В этой ситуации механизмы регуляции метаболизма на уровне организма, интероцептивная эфферентная сигнализация по волокнам вегетативной нервной системы достигает ядер продолговатого мозга и сосудодвигательного центра. В ответ симпатическая, афферентная иннервация из ядер достигает сердца, инициирует увеличение ударного объема, частоту сердечных сокращений и системное повышение АД. Увеличение перфузии (БФ адаптации, БР компенсации) устраняет нарушение БФ гомеостаза, трофологии и эндоэкологии. Если повышение АД продолжается длительное время, это нарушает локальную гемо-, гидродинамику в паракрынных сообществах: а) почек, нефронов; б) клеток головного мозга и в) ткани легких. Нарушение функции происходит в тех органах, которые мы считаем органами-мишенями у пациентов с АГ.

Увеличение АД в афферентной артериоле мышечного типа (локальном перистальгическом насосе нефрона) может нарушить гидродинамику нефрона, которая в филогенезе функционирует миллионы лет и при отсутствии большого круга кровообращения. Повышение АД в проксимальном отделе артериального русла и далее в афферентной артериоле над базальной мембраной может увеличить активную фильтрацию до такой степени, что она превысит возможности пассивной реабсорбции субстратов из локального пула первичной мочи в проксимальных канальцах нефрона. Фильтрация – процесс активный, реабсорбция – пассивный. В конечном итоге это может привести к потере части локального пула первичной мочи и далее – единого пула межклеточной среды. Чтобы этого не было, нефрон активирует тубулогломерулярную обратную связь. В нефроне ее реализует конечный продукт каскада реакций протеолиза: ренин → АТ II; гуморальный медиатор понижает гидродинамическое давление над мембраной гломерул путем спазмирования локального перистальгического насоса нефрона – афферентной артериолы за счет уменьшения синтеза NO клетками эндотелия. Действие АТ II снижает уровень гломерулярной фильтрации, локальную гидродинамику и нормализует функцию нефрона. Однако это увеличивает периферическое сопротивление кровотоку, за которым следует более выраженное повышение АД в проксимальном отделе артериального русла. Так формируется прочный круг, в результате которого постепенно происходят склероз артерий гломерул, гибель нефронов, формируется гломерулосклероз и параллельно – интерстициальный нефроз [16].

Подобное же несоответствие регуляции АД на уровне организма и в паракрынных сообществах происходит в ткани легких. Повышение АД в проксимальном отделе артериального русла увеличивает скорость кровотока в ар-

териолах и обменных капиллярах паракрынных сообществах легких, в стенке альвеол. Однако параллельно увеличению скорости кровотока снижается диффузия газов – O<sub>2</sub> и CO<sub>2</sub> через бислой клеток «эндотелий–пневмоциты»; развивается гипоксия и гиперкапния. И единый механизм обратной связи в паракрынных сообществах легких приводит к спазмированию локальных перистальгических насосов, нормализует в легочных венах парциальное давление O<sub>2</sub> и CO<sub>2</sub>. Однако при этом действие АТ II повышает периферическое сопротивление кровотоку в дистальном отделе и следует ожидаемая реакция сердца и проксимального отдела артериального русла с постепенным повышением АД и развитием легочной гипертензии.

Повышение АД в артериолах мышечного типа в паракрынных сообществах мозга приведет к увеличению давления спинномозговой жидкости, этому сообщество будет активно противостоять, вызывая спазмирование локальных перистальгических насосов – артериол мышечного типа. При этом формируется синдром Кушинга (1903 г.), согласно которому повышение АД в проксимальном отделе артериального русла приводит к падению скорости кровотока в артериолах мозга [26]. Р.Вирхов писал: «...в количественном и качественном отношении питание является результатом деятельности клетки, причем, разумеется, она находится в зависимости от количества и качества достижимого для нее питательного материала. Но при этом она нисколько не принуждена принимать в себя все, что бы и сколько бы к ней ни притекало». При ЭАГ органами-мишенями являются три паракрынных сообщества клеток, это определено тем, что только они имеют локальную систему гемо- и гидродинамики; органом-мишенью при АГ является и сердце, которое в условиях патологической компенсации вынуждено работать «на износ».

Еще Р.Вирхов обратил внимание на то, что «увеличение притока крови или повышение давления крови в сосуде не только не приводит к улучшению питания, но, напротив, может вызвать его глубокие расстройства» [24]. Несответствие отдельной регуляции функций двух отделов артериального русла – филогенетически раннего дистального (локальных перистальгических насосов) и позднего проксимального (сердце и артерии эластического типа) отделов и является основой патогенеза ЭАГ. Иницируют ЭАГ нарушения БФ: а) гомеостаза; б) экзотрофии; в) эндоэкологии и г) адаптации. Именно поэтому столь велика частота ЭАГ во всех развитых странах. Первичные нарушения формируются как в разных паракрынных сообществах, так и в органах-мишенях. Если патологический процесс первично локализован в паракрынных сообществах органов-мишеней, формируется более редкая форма АГ – симптоматическая, при этом АД развивается после (как следствие) поражения органов-мишеней. Если же здоровые органы-мишени вторично вовлекаются в афизиологичный (патологический) процесс, который развился в иных паракрынных сообществах, развивается ЭАГ, при этом повышение АД предшествует нарушению функции органов-мишеней. При симптоматических формах АГ компенсаторное повышение АД есть следствие первичного, афизиологичного, деструктивно-воспалительного процесса в органах-мишенях. При ЭАГ развитие деструктивно-воспалительных процессов в иных паракрынных сообществах, нарушение БФ эндоэкологии и адаптации, а также гомеостаза и трофологии, системное повышение АД в проксимальном отделе артериального русла и несоответствие механизмов регуляции АД на уровне организма и в паракрынных сообществах клеток являются причиной поражения органов-мишеней.

Обращено внимание и на различие вариантов ремоделирования артериол мышечного типа – локальных перистальгических насосов – в условиях повышения АД. В то же время при симптоматической АГ гипертрофия ясно

выражена при уменьшении просвета артериол [27]. При ЭАГ в артериолах мышечного типа происходит изменение вокруг несуженного просвета, и это не сопровождается выраженным изменением просвета артериол. При этом отношение толщины комплекса интима–медиа к просвету артериолы мышечного типа имеет прогностическое значение, которое превышает достоверность иных факторов риска сердечно-сосудистой патологии. При эффективной антигипертензивной терапии это отношение достоверно меняется. Это происходит при лечении ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента, блокаторами рецепторов к АТ II и  $\beta$ -адреноблокаторами [28]. Если для поражения крупных артерий эластического типа характерны выраженная гипертрофия и отложение коллагена, то этого нет в артериолах мышечного типа. Нарушение эндотелий-, потокзависимой вазодилатации средних и мелких артериол – это тоже достоверный фактор риска [29]. Вместе с тем АД и длительность АГ являются самыми достоверными факторами оценки ремоделирования артериол мышечного типа [30] как локальных перистальтических насосов паракринных сообществ. Высказано мнение, что ЭАГ можно рассматривать как болезнь нарушенной регуляции («мозаичная» теория патогенеза АГ) [31].

### Единый алгоритм реализации БФ в паракринных сообществах и на уровне организма

В клинических наблюдениях часто отмечается сочетание симптомов таких «метаболических пандемий», как ЭАГ и синдром ИР [32–34]; нередко бывает сочетание ЭАГ с сахарным диабетом типа 2 [35, 36]. Высказано мнение, что основой патогенеза ЭАГ является нарушение энергообразования (синтез аденозинтрифосфорной кислоты – АТФ) в клетках [37], которое вызвано нарушением метаболизма субстратов (ЖК+ГЛЮ) при переносе их в межклеточной среде, метаболизма в цитозоле, а возможно, и нарушением превращения ацетил-кофермента А в митохондриях [38]. Общность патогенеза ЭАГ и синдрома ИР может включать:

а) нарушение эндотелий-, потокзависимой вазодилатации, гемодинамики в паракринных сообществах клеток, уменьшение синтеза эндотелиальными клетками NO или блокаду биодоступности его для гладкомышечных клеток [39];

б) изменение (ремоделирование) артериол мышечного типа – локальных перистальтических насосов клеточных сообществ [40];

в) активацию липолиза не в адипоцитах, а в филогенетически ранних клетках РСТ паракринных сообществ, повышение содержания ЖК в форме полярных неэтерифицированных ЖК (НЭЖК) в межклеточной среде, которое не может блокировать филогенетически поздний ИНС [41].

При впервые установленной ЭАГ при сравнении пациентов в процессе терапии выявлено повышение уровня ИНС натощак, а также более высокие цифры постпрандиальной гипергликемии и гиперинсулинемии. Имеется позитивная коррелятивная зависимость между систолическим АД и гиперинсулинемией [42]. Подобная же зависимость установлена и у животных с генетически обусловленными формами АГ (крысы линии Zucker и Goto-Kakizaki) [43]. Такой зависимости нет у пациентов с симптоматическими формами АГ. Формирование синдрома ИР не является следствием повышения АД, и, вероятно, эти нарушения развиваются одновременно и независимо. Однако и повышение АД, и синдром ИР можно проследить как наследуемые при семейном анализе [44]. У пациентов с ЭАГ в гиперинсулинемическом, эурикемическом клемп-тесте выявлена позитивная коррелятивная зависимость между поглощением ГЛЮ тканями и повышением скорости кровотока в ответ на введение ИНС [45]. Этого не отмечено у пациентов с синдромом ИР, что авторы связывают с нарушением синтеза NO и эндотелий-,

потокзависимой вазодилатации. Нарушение чувствительности миоцитов к ИНС может сопровождать развитие ЭАГ [46]. Зависимость между нарушением синтеза NO, эндотелий-, потокзависимой вазодилатацией и синдромом ИР характерна и для пациентов с соль-чувствительной АГ [47].

Локальный медиатор всех паракринных сообществ – АТ II *in vivo* уменьшает поглощение клетками ГЛЮ при действии ИНС и нарушает эндотелийзависимую вазодилатацию [48]. При локальном действии АТ II усиливает образование и секрецию активных форм  $O_2$  клетками эндотелия, РСТ паракринных сообществ и инактивирует NO, превращая его в неактивные ионы пероксинитрита ( $ONOO^-$ ) [49, 50]. Восстановление БР эндотелийзависимой вазодилатации в определенной мере может объяснить многоплановое позитивное действие ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и блокаторов рецепторов к АТ II у пациентов с ожирением, метаболическим синдромом, гиперлипидемией и ЭАГ [51]. В эксперименте введение АТ II [52] нарушает биодоступность NO для гладкомышечных клеток, и это можно предотвратить введением фермента супероксиддисмутазы, которая инактивирует активные радикалы  $O_2$  [53]. У мышей с выбитым геном нейрональной изоформы NO-синтазы развивались синдром ИР и ЭАГ [54]. Вероятно, на уровне организма активность синтеза NO в паракринных сообществах может быть регулирована и действием симпатической иннервации [55]. L-карнитин оказывает позитивное действие на эндотелийзависимую вазодилатацию и локальную гемодинамику в паракринных сообществах клеток [56], улучшая наработку АТФ в митохондриях.

Создается впечатление, что одновременное становление синдрома ИР и ЭАГ является следствием нарушений метаболизма (в первую очередь обеспечения клеток субстратами энергии) в паракринных сообществах и на уровне организма. Согласно предложенной нами филогенетической теории патологии становление патогенеза афизиологичного процесса (заболевания) происходит по единому алгоритму, однако механизмы реализации на уровне организма являются существенно более сложными. Все паракринные сообщества клеток функционируют в едином пуле межклеточной среды, между ними нет ни монослойных структур, ни функционально разных локальных пулов межклеточной среды. В «паракринных организациях» нет ни скелетных миоцитов, ни специализированных клеток, которые централизованно запасают субстраты для наработки клетками энергии, ни действия ИНС. Однако это не означает, что механизмы регуляции метаболизма в паракринных сообществах и на уровне организма всегда являются сочетанными и реализуют одни и те же цели. Если говорить о БР гидродинамического АД и действия ИНС, они порой на уровне организма исполняют не те функции, что и в паракринных сообществах, хотя эти функции всегда физиологичны. Формирование такого несоответствия, сложности реализации БФ и БР на уровне организма в межклеточной среде, которая поделена на отдельные, трудно общающиеся между собой пулы, является одним из условий формирования «метаболических пандемий».

Многообразное позитивное действие ингибиторов АТ II дает основание полагать, что: а) медиатор проявляет регуляторное действие не только в отношении локального кровообращения в паракринных сообществах клеток, но и при регуляции метаболизма; б) не исключено, что основу всех «метаболических пандемий» составляют нарушения метаболизма именно на уровне локальных паракринных сообществ. Они могут не соответствовать регуляторным стимулам на уровне организма. При этом регуляторные механизмы на уровне организма не могут оказать эффективное воздействие на паракринные сообщества соответственно с методологическим приемом биологической субординации. Можно обоснованно полагать, что многие нарушения метаболизма на уровне па-

ракринных сообществ в первую очередь относятся к проблемам обеспечения клеток субстратами для выработки энергии, к энергетическим проблемам организма.

### Формирование ИР на уровне паракринных сообществ и организма

Филогенетически поздний ИНС:

- а) действует в рамках БФ локомоции;
- б) проявляет активность только на уровне организма (не в паракринных сообществах);
- в) экспрессирует синтез ГЛЮТ-4 в клетках, которые имеют рецепторы к ИНС;
- г) не оказывает действия на филогенетически ранние ГЛЮТ-1–3.

ИНС проявляет активность вазодилатора, экспрессируя синтез клетками эндотелия NO, и активирует эндотелийзависимую вазодилатацию. ИНС не ускоряет пассивное поглощение клетками ГЛЮ – его активирует филогенетически ранняя гипергликемия, ИНС только создает для этого благоприятные условия, экспрессируя увеличение количества ГЛЮТ-4 на мембране скелетных миоцитов, адипоцитов, кардиомиоцитов и перипортальных гепатоцитов. Филогенетический предшественник ИНС – инсулиноподобный фактор роста-1 – экспрессировал синтез клетками ГЛЮТ-1–3 и способствовал поглощению клетками ГЛЮ. Гипергликемия и ИНС – два филогенетически разных гуморальных медиатора; ранняя гипергликемия регулирует поглощение ГЛЮ всеми клетками, филогенетически поздний ИНС – только клетками, которые имеют рецепторы к ИНС. В филогенезе синтез ИНС произошел поздно, при становлении БФ локомоции, – к этому моменту вся регуляция метаболизма ГЛЮ на паракринном уровне была сформирована, и места для ИНС нет. Регуляцию метаболизма ГЛЮ осуществляют гипергликемия и глюкагон, которые секретируют  $\alpha$ -клетки поджелудочной железы и активируют гидролиз гликогена – гликогенолиз [57].

Биологическое предназначение ИНС – энергетическое обеспечение БФ локомоции. ИНС, действуя на уровне организма, органично надстроился над паракринной регуляцией клеточных сообществ, тесно с ней взаимодействует, но повлиять на процессы регуляции метаболизма, которые сформировались на более ранних ступенях филогенеза в паракринных сообществах, ИНС не может. ИНС стал:

- а) активировать синтез и запасание гликогена – субстрата для выработки клетками энергии (синтеза АТФ);
- б) усиливать активное рецепторное поглощение преимущественно скелетными миоцитами ЖК, пальмитиновой насыщенной ЖК (Пальм н-ЖК) и олеиновой мононенасыщенной ЖК в форме триглицеридов (ТГ) в составе ЛПОНП путем апоЕ/В-100 рецепторного эндоцитоза;
- в) блокировать липолиз в инсулинозависимых клетках *in vivo* и, как следствие этого, снижение пассивного поглощения клетками НЭЖК из ассоциатов НЭЖК с АЛБ;
- г) усиливать липогенез – синтез из ГЛЮ Пальм н-ЖК как мы полагаем, функциональной, легко запасаемой «гидрофобной формы» ГЛЮ;
- д) активировать превращение Пальм н-ЖК в олеиновую мононенасыщенную ЖК;
- ж) этерифицировать ЖК в состав физиологических олеиновых ТГ, уменьшая одновременно образование энергетически менее оптимальных пальмитиновых ТГ. Несмотря на, казалось бы, столь многостороннее действие, ИНС реализует одну БФ: обеспечение энергией БФ локомоции. Результатом становления *in vivo* системы ИНС явилось:

- а) формирование  $\beta$ -клеток в островках Лангерганса, которые синтезируют и запасают ИНС;
- б) образование апоЕ/В-100 ЛПОНП, которые стали переносить направленно к скелетным миоцитам ЖК как субстраты для окисления в митохондриях и выработки АТФ;

в) формирование пула инсулинозависимых клеток: скелетные миоциты, кардиомиоциты, адипоциты и перипортальные гепатоциты.

Что же такое синдром ИР? В отличие от структурных нарушений при диабете типа 1 (деструкция  $\beta$ -клеток островков или первичная структура гормона) и диабете типа 2 (рецепторы к ИНС, вторичные посредники передачи сигнала и ГЛЮТ-4), ИР – это патофизиологическое состояние, при котором нет никаких нарушений в системе ИНС. Однако действию ИНС что-то мешает, если убрать это «что-то», действие гормона и окисление в митохондриях ГЛЮ сразу будет возобновлено. Этим «чем-то», по общему мнению, является повышение в межклеточной среде содержания ЖК в форме НЭЖК [58, 59]. Основной причиной ИР *in vivo* является то, что формирование физиологических процессов, которые инициируют липолиз и повышение содержания НЭЖК в межклеточной среде, происходит на уровне паракринных сообществ клеток. Усиление секреции НЭЖК осуществляют филогенетически ранние клетки РСТ паракринных сообществ, а не инсулинозависимые адипоциты на уровне организма, липолиз в которых заблокирован ИНС. Эти клетки не имеют рецепторов к ИНС, и филогенетически поздний ИНС оказать на них влияние не может. Активация липолиза в паракринных сообществах клеток, повышение в межклеточной среде концентрации НЭЖК блокирует окисление ГЛЮ, и ИНС ничего сделать не может. Основными причинами синдрома ИР являются:

1) изменение БФ адаптации и усиление действия тиреоидных гормонов, гормона роста, катехоламинов, глюкокортикоидов и эстрогенов, которые физиологично активируют гормонзависимую липазу в пуле интерстициальной РСТ паракринных сообществ, увеличивая секрецию НЭЖК в межклеточную среду;

2) нарушение БФ эндоэкологии, «замусоривание» межклеточной среды большими эндогенными флогогенами и активация БР воспаления усилением липолиза в интерстициальной ткани и повышением содержания НЭЖК в межклеточной среде паракринных сообществ. Однако в условиях централизованного кровообращения межклеточная среда каждого паракринного сообщества стала частью единого пула среды организма, в котором и происходит повышение содержания НЭЖК.

При пассивном поглощении клетками НЭЖК и появлении их в цитозоле митохондрии сразу останавливают окисление ГЛЮ и начинают окислять НЭЖК. Далее клетки уменьшают пассивное поглощение ГЛЮ из межклеточной среды с формированием гипергликемии и компенсаторной гиперинсулинемии. Повышенное содержание НЭЖК формируется в паракринных сообществах, а синдром ИР – на уровне организма. Филогенетически поздний ИНС не может:

- а) блокировать липолиз в клетках РСТ паракринных сообществ, в которых его локально активируют филогенетически ранние гуморальные медиаторы, гормоны;
- б) понизить содержание в межклеточной среде АЛБ+НЭЖК;
- в) остановить пассивное поглощение клетками НЭЖК;
- г) предотвратить остановку окисления митохондрий ГЛЮ.

Даже выраженная гиперинсулинемия не может блокировать активность гормонзависимой липазы в интерстициальной ткани паракринных сообществ. Филогенетически ранние клетки нечувствительны к действию филогенетически позднего ИНС – у них просто нет рецепторов.

Рассмотрение патогенеза наиболее распространенных в популяции человека заболеваний с позиций БФ и БР при регуляции метаболизма *in vivo* на трех филогенетических уровнях позволяет:

- осознать, что основой патогенеза заболеваний, частота которых в популяции человека превышает 5–7%, является нарушение БФ и БР;

- понять общность механизмов становления в филогенезе патогенеза ЭАГ и синдрома ИР как несоответствие регуляторных процессов гидродинамического АД и метаболизма ЖК, ГЛЮ на уровне организма и в паракринных сообществах;
- оценивать диагностическое значение тестов при разных видах патологии не в рамках отдельных заболеваний, а с позиций БФ и БР;
- рассматривать сахарный диабет в первую очередь как патологию метаболизма ЖК и во вторую – как патологию метаболизма ГЛЮ;
- понять функциональное, клиническое и диагностическое значение двух филогенетически разных отделов артериального русла, роль АД как БР, которая вовлечена в реализацию многих БФ; осознать биологические основы нормализации столь часто повышенного АД.

Патогенез каждой из распространенных в популяции человека нозологических форм заболевания имеет длительный филогенетический анамнез. Для понимания этого нет ничего более практичного, чем хорошая теория (Д.И.Менделеев), теория патологии, единый алгоритм становления патогенеза для разных по этиологии нозологических форм заболеваний. Со времени, когда У.Гарвей ввел в медицину термин «сердечно-сосудистая система», прошло более 400 лет. Термин широко используют в клинической медицине, однако, как только мы начинаем говорить о регуляции, надо помнить, что в филогенезе произошло формирование не сердечно-сосудистой, а сосудисто-сердечной системы. При реализации БФ локомоции основную регуляторную роль исполняют сердце, проксимальный отдел артериального русла и симпатическая вегетативная нервная система. Вне БФ локомоции главенствующую роль в регуляции гемодинамики исполняют филогенетически ранний дистальный отдел артериального русла и механизмы регуляции на уровне паракринных сообществ клеток, включая парасимпатическую нервную систему.

Для продолжения совершенствования медицинской науки в XXI в. желательно сформировать в среде клинических специалистов понимание того, что медицинская наука – это часть общей биологии, а *Homo sapiens* – один из видов млекопитающих. Он обладает исключительным интеллектом, но процессы метаболизма по степени совершенства уступают многим видам животных, в частности грызунам. Поэтому для человека в стремлении своем все время много и вкусно поесть, питаться экспресс-пищей в учреждениях типа *fast food* необходимо постоянно соотносить свои желания с индивидуальными филогенетическими возможностями организма, с БФ трофологии и экзотрофии. Все они в значительной мере являются ограниченными. Эти определено тем, что в течение сотен миллионов лет становления БФ трофологии при жизни животных последовательно в разных мировых океанах влияния подобных факторов не было, и организм не имел возможности к ним адаптироваться. Все болезни, которые мы именуем метаболическими пандемиями, – это не более чем последствия (издержки) продолжающегося эволюционного развития, приспособления организма к новым условиям воздействия многих неблагоприятных факторов. Основными из них являются те, которые нарушают БФ питания, функцию трофологии. Превышение сомнительных желаний *Homo sapiens* над собственными возможностями *in vivo* является основой столь часто развития афизиологических процессов (атеросклероз, синдром ИР, ожирение, метаболический синдром, АГ и неалкогольная жировая болезнь печени), которые мы именуем метаболическими пандемиями. При этом влияние неблагоприятных условий внешней среды становится этиологическим фактором заболеваний, причиной нарушения многих БФ и БР.

Литература

1. Уголев АМ. Естественные технологии биологических систем. Л.: Наука, 1987.
2. Титов В.Н. Биологические функции (экзотрофия, гомеостаз, эндозология), биологические реакции (эксекреция, воспаление, транцитоз) и патогенез артериальной гипертензии. М. – Тверь: Триада, 2009.
3. Quehenberger O, Dennis EA. The human plasma lipidome. *N Engl J Med* 2011; 365: 1812–23.
4. Арчаков АИ. Что за геномикой? – Протеомика. *Вопр. мед. химии*. 2000; 46 (4): 335–43.
5. Сточик АМ, Пальцев МА, Затравкин С.Н., Сточик АА. Из истории патологии XIX века. Р.Вирхов и реформа патологии второй половины XIX века. *Арх. патологии*. 2010; 72 (1): 56–63.
6. Аничков НМ, Перов И. Р.Вирхов: 150 лет изучению клеточной патологии. *Арх. патологии*. 2009; 71 (1): 3–8.
7. Повзун С.А., Мальков П.Г., Франк Г.А. Целлюлярная патология и революция научной медицины (к 190-летию со дня рождения Рудольфа Вирхова). *Арх. патологии*. 2010; 1: 6–11.
8. Титов В.Н. Теория биологических функций и ее применение при выяснении патогенеза распространенных заболеваний человека. *Успехи соврем. биологии*. 2008; 128 (5): 435–52.
9. Крутько В.Н., Подколзин АА, Долицов В.И. Старение: системный подход. 1998; 1: 23–37.
10. Цветков ВД. Сердце, золотое сечение и симметрия. Пуццано: ПНЦ РАН, 1997.
11. Титов В.Н. Филогенез, становление переноса и поглощения клетками жирных кислот, биологической функции локомоции и действия инсулина. Патогенез синдрома резистентности к инсулину. *Клин. лаб. диагностика*. 2010; 6: 3–16.
12. Титов В.Н. Общность патогенеза резистентности к инсулину и неалкогольной жировой болезни печени. Нарушение метаболизма жирных кислот и триглицеридов. *Клинико-лабораторный консилиум*. 2011; 4: 11–22.
13. Robins HJ, Longo W. Whole body hyperthermia: simple complexities. *Intensive Care Med* 1999; 25: 898–900.
14. Moley KH, Mueckler MM. Glucose transport and apoptosis. *Apoptosis* 2000; 5 (2): 99–105.
15. Zak DE, Aderem A. Systems biology of innate immunity. *Immunol Rev* 2009; 227 (1): 264–82.
16. Gupta V, Sachgeva S, Khan AS, Hague SF. Endothelial dysfunction and inflammation in different stages of essential hypertension. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2011; 22 (1): 97–103.
17. Muller-Marschhausen K, Waschke J, Drenckbahn D. Physiological hydrostatic pressure protects endothelial monolayer integrity. *Am J Physiol Cell Physiol* 2008; 34: 324–32.
18. Розенберг Г.С. О путях построения теоретической экологии. *Успехи соврем. биологии*. 2005; 125 (1): 14–27.
19. Рокитанский К. Руководство к общей патологической анатомии. М.: Медгиз, 1949.
20. Крутько В.Н., Долицов В.И., Подколзин АА. *Цитология*. 1997; 39 (6): 469–78.
21. Судаков КВ. От молекул и генов к функциональным системам. *Патол. физиология и эксперим. терапия*. 2011; 4: 3–6.
22. Шубин Н. Внутренняя рыба. История человеческого тела с древнейших времен до наших дней. Астрель, 2007.
23. Титов В.Н. Особенности филогенеза, структурная гетерогенность артериального русла и патогенез артериальной гипертензии. *Артериальная гипертензия*. 2010; 16 (3): 333–42.
24. Вирхов Р. Целлюлярная патология как учение, основанное на физиологической и патологической гистологии. СПб., 1871.
25. Яновский МВ. О функциональной способности артериального периферического сердца. *Научная медицина*. 1923; 1: 126–33.
26. Dickinson J. The resistance of small cerebral arteries in patients with essential hypertension. *J Hypertens* 2009; 27: 1923–5.
27. Rizzoni D, Rosel AE. Small artery remodeling in hypertension and diabetes. *Curr Hypertens Rep* 2006; 8 (1): 90–5.
28. Shibasaki S, Eguchi K, Matsui Y et al. Adrenergic blockade improved insulin resistance in patients with morning hypertension: the Japan Morning Surge-1 study. *J Hypertens* 2009; 27 (6): 1252–7.
29. Schiffrin EL. Small artery remodeling in hypertension: can it be corrected? *Am J Med Sci* 2001; 322 (1): 7–11.
30. Kovaite M, Petruionene Z, Ryliskyte L et al. Systemic assessment of arterial wall structure and function in metabolic syndrome. *Proc West Pharmacol Soc* 2007; 50: 123–30.
31. Page IH. The mosaic theory 32 years later. *Hypertension* 1982; 4: 177–8.
32. Penesova A, Cizmarova E, Belan V et al. Insulin resistance in young lean male subjects with essential hypertension. *J Human Hypertens* 2011; 25: 391–400.
33. Wiedman P, Muller-Wieland D, de Courten M, Krone W. Insulin resistance and arterial hypertension. *Herz* 1995; 20 (1): 16–32.
34. Lima NK, Abbasi F, Lamendola C, Reaven GM. Prevalence of insulin resistance and related risk factors for cardiovascular disease in patients with essential hypertension. *Am J Hypertens* 2009; 22 (1): 106–11.
35. Драпкина О.М., Шифрина Ю.О. Некоторые молекулярные аспекты инсулинорезистентности. *Артериальная гипертензия*. 2010; 16 (5): 436–40.

36. Reaven GM. Relationships among insulin resistance, type 2 diabetes, essential hypertension, and cardiovascular disease: similarities and differences. *J Clin Hypertens* 2011; 13 (4): 238–43.
37. Постнов Ю.В. Толерантность к нитратам: новые данные о механизме развития и возможностях коррекции. *Кардиология*. 1998; 12: 11–8.
38. Liang M. Hypertension as a mitochondrial and metabolic disease. *Kidney Intern* 2011; 80: 15–6.
39. Scherrer U, Sartori C. Defective nitric oxide synthesis: a link between metabolic insulin resistance, sympathetic overactivity and cardiovascular morbidity. *Eur J Endocrinol* 2000; 142: 315–23.
40. Fedorovich AA. Arterial hypertension: precapillary or postcapillary level of vascular resistance? *Science* 2012; 3 (1): 63–8.
41. Wang S, Ma A, Song S et al. Fasting serum free fatty acid composition, waist/hip ratio and insulin activity in essential hypertensive patients. *Hypertens Res* 2008; 31 (4): 623–32.
42. Sechi LA, Melis A, Tedde R. Insulin hypersecretion: a distinctive feature between essential and secondary hypertension. *Metabolism* 1992; 4: 1261–2.
43. Cheng ZJ, Vaskonen T, Tikkanen I et al. Endothelial dysfunction and salt-sensitive hypertension in spontaneously diabetic Goto-Kakizaki. *Hypertension* 2001; 37: 433–8.
44. Sowers JR. Insulin resistance and hypertension. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004; 286: 597–602.
45. Steinberg HO, Chaker H, Leaming R et al. Obesity/insulin resistance is associated with endothelial dysfunction: implications for the syndrome of insulin resistance. *J Clin Invest* 1996; 97: 2601–10.
46. Turcotte LP, Fiaber JS. Skeletal muscle insulin resistance: roles of fatty acid metabolism and exercise. *Physical Therapy* 2008; 88 (11): 1279–96.
47. Ferri C, Bellini C, Desideri G et al. Clustering of endothelial markers of vascular damage in human salt sensitive hypertension. Influence of dietary sodium load and depletion. *Hypertension* 1998; 32: 862–8.
48. Begum N, Dudday N, Sandu O et al. Regulation of myosin bound protein phosphatase by insulin in vascular smooth muscle cells. Evaluation of role of Rho kinase and PI3-kinase dependent signaling pathways. *Mol Endocrinol* 2000; 14: 1365–76.
49. Fukuda N, Satoh C, Hu WY et al. Endogenous angiotensin II suppresses insulin signaling in vascular smooth muscle cells from spontaneously hypertensive rats. *J Hypertens* 2001; 19: 1651–8.
50. Gorjach A, Brandes RP, Nguyen K et al. Agp91 pbox containing NADPH oxidase selectively expressed in endothelial cells is a major source of oxygen radical generation in the arterial wall. *Circ Res* 2000; 87: 26–32.
51. Sowers JR. Hypertension, angiotensin II, and oxidative stress. *N Engl J Med* 2000; 342: 969–70.
52. Cifuentes ME, Rey FE, Carretero OA, Pagano P. Upregulation of p67 (pbox) and ggp91 (pbox) in aortas from angiotensin II-infused mice. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2000; 279: 2234–40.
53. Beima J, Ji LL. Aging and acute exercise enhance free radical generation in rat skeletal muscle. *J Appl Physiol* 1999; 87: 465–70.
54. Duplain H, Burcelin R, Sartori C et al. Insulin resistance, hyperlipidemia, and hypertension in mice lacking endothelial nitric oxide synthase. *Circulation* 2001; 104: 342–5.
55. Turini P, Tbalmann S, Jayet PY et al. Insulin resistance in mice lacking neuronal nitric oxide synthase is related to an alpha-adrenergic mechanism. *Swiss Med WKLY* 2007; 137: 700–4.
56. Whaley-Connell A, Sowers JR. Hypertension and insulin resistance. *Hypertension* 2009; 54: 462–4.
57. Sowers JR, Epstein M, Frolich ED. Diabetes, hypertension, and cardiovascular disease: an update. *Hypertension* 2001; 40: 781–8.
58. Ormseth MJ, Swift LL, Fazio S et al. Free fatty acids are associated with insulin resistance but not coronary artery atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *Atherosclerosis* 2011; 219 (3): 869–74.
59. Deng YT, Chang TW, Lee MS, Lin JK. Suppression of free fatty acid-induced insulin resistance by phytopolyphenols in C2C12 mouse skeletal muscle cells. *J Agric Food Chem* 2012; 60 (4): 1059–66.

\*  
—————