

**ОЖИРЕНИЕ — ПАТОЛОГИЯ АДИПОЦИТОВ:
ЧИСЛО КЛЕТОК, ОБЪЕМ АРТЕРИАЛЬНОГО РУСЛА,
ЛОКАЛЬНЫЕ ПУЛЫ ЦИРКУЛЯЦИИ IN VIVO,
НАТРИЙУРЕТИЧЕСКИЕ ПЕПТИДЫ И АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТОНΙΑ**

В. Н. Титов, В. А. Дмитриев

*ФГБУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс Минздрава России,
Москва, Россия*

Титов Владимир Николаевич — доктор медицинских наук, профессор, руководитель лаборатории клинической биохимии липопротеинов Института клинической кардиологии ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Минздрава РФ (РКНПК); *Дмитриев Виктор Александрович* — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник Отдела Регистров РКНПК.

Контактная информация: ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Минздрава РФ, ул. 3-я Черепковская, д.15-а, Москва, Россия, 121552. Тел.: +7(495)414-63-10. E-mail: vn_titov@mail.ru (Титов Владимир Николаевич).

Резюме

Неспецифичная, системная, биологическая реакция артериального давления (АД) с уровня организма, с сосудодвигательного центра, из проксимального отдела артериального русла призвана компенсировать нарушения метаболизма и микроциркуляции в дистальном отделе артерий. Происходит это: а) когда первичные, локальные нарушения метаболизма на аутокринном уровне, физиологичная (афизиологичная) гибель клеток, «замусоривание» межклеточной среды становятся причиной нарушения микроциркуляции в паракринных сообществах (ПС), ухудшают реализацию биологических функций гомеостаза, трофологии, эндоэкологии и адаптации; б) если локальная компенсация нарушенной перфузии в ПС за счет функции периферических перистальтических насосов, перераспределения локального кровотока в биологической реакции эндотелийзависимой вазодилатации не может устранить нарушения реализации биологических функций. Системное повышение АД при отсутствии специфичных симптомов симптоматической артериальной гипертензии (АГ) является тестом нарушения биологических функций гомеостаза, трофологии, биологической функции эндоэкологии и адаптации. Все формы АГ развиваются по единому алгоритму, независимо от причин нарушений кровотока, микроциркуляции в дистальном отделе артерий. Неспецифичная, системная компенсация нарушений метаболизма с уровня организма в проксимальном отделе артериального русла всегда является одной и той же и всегда влечет за собой афизиологичные изменения в органах-мишенях. Разобраться в этиологических особенностях единого патогенеза АГ, по нашему мнению, можно если применить столь сложные технологически и пока неясные в дифференциальной диагностике нарушенных функций способы метабономики.

Ключевые слова: ожирение, натрийуретические пептиды, артериальная гипертензия, неэтерифицированные жирные кислоты.

OBESITY IS A PATHOLOGY OF ADIOCYTES: CELL NUMBER, ARTERIAL BED VOLUME, LOCAL CIRCULATION POOLS IN VIVO, NATRIURETIC PEPTIDES AND ARTERIAL HYPERTENSION

V.N. Titov, V.A. Dmitriev

Russian Cardiology Research and Production Center, Moscow, Russia

Corresponding author: Russian Cardiology Research and Production Center, 15A, 3rd Cherepkovskaya str., Moscow, Russia, 121552. Tel.: +7(495)414-63-10. E-mail: vn_titov@mail.ru (Vladimir N. Titov — MD, Professor, Head of Laboratory of lipoprotein's clinical biochemistry of Russian Cardiology Research-and-Production).

Abstract

Nonspecific systemic biological reaction of arterial blood pressure (AP) from the entire body level, vasomotor center and proximal arterial bed compensates metabolic and microcirculation disorders in the distal arterial bed. This occurs when a) primary local metabolic disorders at the autocrine level, physiological or nonphysiological cell death, and “littering” of extracellular medium cause microcirculation disorders in paracrine cell communities (PCC) and impair the biological functions of homeostasis, trophology, endoecology and adaptation, and b) local compensation of impaired perfusion in PCC by peripheral peristaltic pumps and redistribution of local circulation in the biological reaction of endothelium-dependent vasodilation cannot improve realization of biological function. Systemic AP elevation without symptomatic arterial hypertension (AH) is an indicator of impaired homeostasis, trophology, endoecology and adaptation. All types of AH develop according to a universal algorithm irrespective of causes of impaired blood flow and microcirculation in distal arterial bed. Nonspecific systemic compensation of metabolic disorders from the entire body level in the proximal arterial bed is always the same and always leads to nonphysiological changes in target organs. We believe that specific etiologic features of the universal AH pathogenesis can be elucidated using complex technological metabolonomics approaches the validity of which so far has not been tested for differential diagnostics of impaired functions.

Keywords: obesity, natriuretic peptides, arterial hypertension, nonesterified fatty acids.

Статья поступила в редакцию 24.01.2015 и принята к печати 01.02.2015.

Согласно филогенетической теории общей патологии, изложенной нами ранее [1], основное предназначение биологической функции гомеостаза состоит в том, чтобы *in vivo* в межклеточной среде для каждой из клеток всегда всего было достаточно. Функциональные изменения размеров и объема цитоплазмы клеток регулированы генетически, путем экспрессии — активации (ингибирования) биохимических и физико-химических реакций на аутокринном, клеточном уровне. Далее на ступенях филогенеза количество клеток в паракринно регулируемых сообществах определено физико-химическими параметрами диффузии гуморальных, гормональных медиаторов в гидрофильной межклеточной среде; все параметры паракринного сообщества (ПС) регулированы на паракринном, втором уровне регуляции. Количество же ПС *in vivo* определено на третьем уровне регуляции метаболизма *in vivo*. Определено оно состоянием организма, действием факторов внешней среды и способностью ПС физиологично реализовать биологические функции гомеостаза,

трофологии, биологическую функцию эндоэкологии и адаптации.

Более широкое толкование — биологическая функция гомеостаза

Для того, чтобы в филогенезе для каждой из клеток всего всего было достаточно, количество клеток *in vivo* не должно быть больше оптимального; это условие гуморальными и нейро-гормональными механизмами регулировано на ступенях филогенеза с уровня ПС, а позже — в филогенезе и с уровня организма. Объем внеклеточной среды, который приватизировала каждая особь, существуя в третьем мировом океане, в котором, как и миллионы лет ранее, продолжают жить все клетки, регулирован стабильно одновременно в ПС и на уровне организма [2]. Физиологично происходит регуляция объема цитоплазмы и размеры клеток; происходит это на аутокринном уровне. Контролирован *in vivo* и объем функционально разных ПС, структурных и функциональных единиц каждого из органов. На каждом из трех уровней регуляции метабо-

лизма — аутокринном, паракринном и на уровне организма достигнуто состояние относительного «биологического совершенства»; оно и является основанием для формирования следующего уровня регуляции. На каждом из трех уровней регуляции метаболизма функционируют системы, которые отслеживают и регулируют: а) размеры клеток; б) число клеток в ПС (размеры ПС) и в) количество ПС в организме.

В равной мере регулирован и объем каждого из локальных пулов межклеточной среды. Они включают: 1). большой круг кровообращения; 2). малый, легочный круг; 3). пул первичной мочи; 4). пул спинномозговой жидкости; 5). пул амниотической жидкости; 6). альвеологематический пул диффузии газов в легких и 7). пул слезной жидкости в глазах. К функциональным пулам можно отнести, вероятно, и ранний в филогенезе пул сбора и утилизации молекул, которые стали афизиологическими, из внутрисосудистой межклеточной среды, который располагается в интима артерий эластического типа. Полагаем, что регуляцию размеров этих локальных пулов *in vivo* можно также рассматривать как объекты регуляции в рамках биологической функции гомеостаза.

Для реализации биологической функции гомеостаза в равной мере важна как регуляция число клеток *in vivo*, так и поддержание постоянства объема межклеточной среды, в котором функционируют все клетки. Для этого, мы полагаем, *in vivo* на трех уровнях относительного «биологического совершенства» функционируют регуляторы, которые а) отслеживают число клеток *in vivo*, б) отслеживают количество ПС и в) выдерживают оптимальное отношение число клеток/объем межклеточной среды.

Параллельно увеличению числа клеток *in vivo* происходит накопление катаболитов малых размеров, который надо постоянно экскретировать с мочой при реализации биологической функции эндоекологии (в межклеточной среде должно быть «чисто»), биологической реакции экскреции. Увеличивается в межклеточной среде и количество больших молекул, которые стали афизиологическими; утилизацию их осуществляет *in vivo* тоже биологическая функция эндоекологии, но уже биологическая реакция воспаления. Оптимально увеличивается и объем межклеточной среды, используя которые локальные перистальтические насосы реализуют перфузию всех ПС. При возрастании числа клеток *in vivo*, объема сосудистого (артериального русла) происходит увеличение и количества внутрисосудистой среды, в первую очередь в дистальном отделе артерий. Одновременно происходит и пропорциональное увеличение объема локальных

пулов межклеточной среды *in vivo*; только вместе пулы обеспечивают оптимальную реализацию биологических функций. Происходит всё это за счет функции миллионов локальных перистальтических насосов в ПС. При незамкнутом кровотоке, они формируют гидродинамическое давление (ГД) в сосудистом русле. При замкнутом кровообращении локальные насосы ПС формируют ГД в дистальном отделе артериального русла. Центральный же насос сердце обеспечивает артериальное давление (АД) в филогенетически позднем проксимальном отделе артериального русла, в артериях эластического типа.

Наиболее выражено увеличение число клеток *in vivo* происходит патофизиологично, в течение относительно короткого времени, при ожирении [3]. Это, как правило, результат воздействия факторов внешней среды, нарушение биологической функции питания (трофологии), биологической реакции внешнего питания (экзотрофии). Это индукция субстратом, субстратзависимое увеличение числа филогенетически поздних адипоцитов — инсулинозависимых клеток подкожной жировой ткани. Биологическую реакцию пролиферации адипоцитов инициирует *in vivo* потребность депонировать избыток жирных кислот (ЖК) в форме эфиров с трехатомным спиртом глицерином — триглицеридов (ТГ). При этом возрастает индекс массы тела, объем межклеточной среды, единый пул внутрисосудистой среды и всех локальных пулов. Сопровождает синдром ожирения повышение АД в проксимальном отделе артериального русла; непосредственными инициатором повышения АД в этом отделе артериального русла, является вегетативная афферентная информация с хемо-, баро- и интерорецепторов. Они, располагаясь в ПС, информируют регуляторные центра гипоталамуса и продолговатого мозга о нарушениях метаболизма и микроциркуляции в дистальном отделе артериального русла, на периферии.

С позиций филогенетической теории общей патологии создается впечатление, что наше представление о биологической роли АД *in vivo* в физиологии и патологии является инвертированными, филогенетически и физиологически «перевернутым». АД как физический фактор регуляции метаболизма стал функционировать только при формировании третьего этапа «относительного биологического совершенства», на уровне организма. Замкнутая система кровообращения, проксимальный отдел артериального русла (сердце — центральный насос и артерии эластического типа), сформировались на поздних ступенях филогенеза, при становлении биологической реакции локомоции. Как и прежде,

многие полагают, что повышение АД при ожирении инициирует система ренин→ ангиотензин-П→ альдостерон [4], активность симпатической нервной системы [5], метаболический синдром [6], повышенная секреция адипокинов [7], первичные и вторичные медиаторы биологической реакции воспаления [8] и мочевиная кислота [9].

Миллионы лет *in vivo* при незамкнутой системе кровотока функционировал филогенетически ранний дистальный отдел артерий; локальные насосы оптимально осуществляли микроциркуляцию в ПС и органах при регуляции биологической реакции эндотелийзависимой вазодилатации. Специфичная регуляция биохимических и физико-химических процессов метаболизма проходит аутокринно, на первом и в ПС — на втором уровне относительного «биологического совершенства». Гуморальные медиаторы, которые синтезированы в ПС, действуют только в дистальном отделе артериального русла. Только филогенетически ранние клетки имеют рецепторы для гуморальных медиаторов с уровня ПС, но не клетки проксимального отдела артериального русла.

Ни один из филогенетически ранних гуморальных медиаторов с уровня ПС прямо не влияет на функцию филогенетически позднего проксимального отдела артериального русла, не регулирует АД [10]. Биологически АД, по нашему мнению, — это биологическая реакция, физический медиатор, регулятор метаболизма с уровня организма. Регулирует АД симпатическая иннервация из продолговатого мозга, сосудодвигательного центра. На третьем в филогенезе уровне относительного «биологического совершенства», биологическая реакция АД сформировалась как физический «медиатор» компенсации нарушения кровотока и метаболизма в зоне микроциркуляции, в дистальном отделе артериального русла.

Неспецифичная, системная биологическая реакция АД с уровня организма, с сосудодвигательного центра, из проксимального отдела артериального русла призвана регулировать (компенсировать) нарушение микроциркуляции и метаболизма в дистальном отделе артериального русла. Происходит это в ситуациях, когда:

а) первичные, локальные нарушения метаболизма на аутокринном уровне, физиологичная (афизиологичная) гибель клеток, «замусоривание» межклеточной среды становятся причиной снижения микроперфузии в ПС, ухудшают реализацию биологических функций гомеостаза, трофологии, эндоэкологии и адаптации;

б) когда локальная, компенсация нарушенной перфузии в ПС за счет активации функции перифе-

рических перистальтических насосов, повышения ГД, перераспределения локального кровообращения в биологической реакции эндотелийзависимой вазодилатации является недостаточной и не может устранить нарушения метаболизма и микроциркуляции, физиологично реализовать биологические функции.

Иными словами:

1). если на аутокринном уровне (в клетках) произошло нарушение биохимических процессов, снижена микроциркуляция и афизиологично происходит реализация биологических функций;

2). если локальная компенсация нарушенной микроперфузии на уровне ПС, в дистальном отделе артериального русла при активации биологической функции вазодилатации, повышении ГД и локальном перераспределении кровотока нормализовать микроциркуляцию не может;

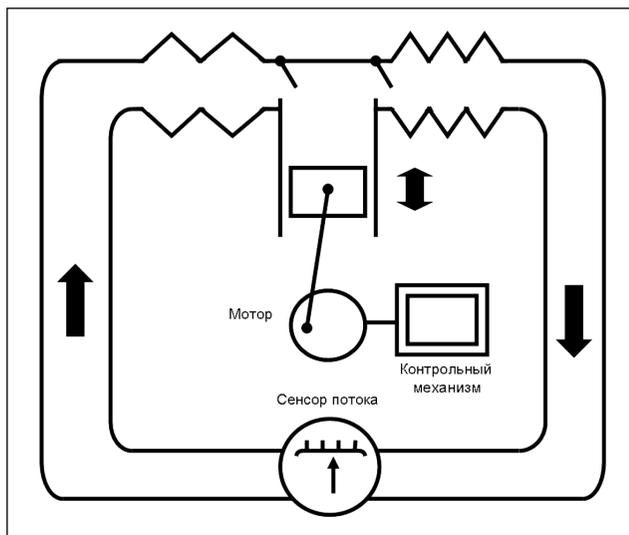
3). с третьего уровня регуляции в организме происходит неспецифичная, системная компенсация локального нарушения микроциркуляции (метаболизма) за счет функции сосудодвигательного центра продолговатого мозга; происходит это путем повышения АД в проксимальном отделе артериального русла. Системное повышение АД при отсутствии специфичных тестов вторичной, симптоматической артериальной гипертензии (АГ) есть диагностический тест нарушения биологических функций гомеостаза, трофологии, биологической функции эндоэкологии и адаптации.

Эндотелийзависимая вазодилатация, гуморальные медиаторы эндотелин, NO и компенсация нарушенной микроциркуляции

Разобраться в повышениях АД при замкнутом кровообращении помогают модельные системы (рис. 1). В замкнутой циркуляции работает возвратно-поступательный, циклический, клапанный насос и датчик (сенсор) параметров потока жидкости «на периферии» — барорецептор. Система имеет гофрированные участки, которые изменяют объем циркуляции, уменьшают его при увеличении давления снаружи или несколько увеличивают при возрастании объема циркулирующей среды.

И если объем проксимального отдела артериального русла (сердце + артерии эластического типа) меняется мало, то объем филогенетически раннего дистального отдела артериального русла, артериол мышечного типа изменяется существенно больше. При анафилактическом шоке, когда объем дистального отдела выражено увеличивается, пациенты часто погибают. Шок — биологическая реакция биологической функции адаптации, очень быстрая

Рисунок 1. Модель системы замкнутого кровообращения



реакция, формирование чрезмерной биологической реакции микроциркуляции, биологических функций гомеостаза и адаптации. Ведущими в реакции шока являются: выраженная гипоперфузия тканей, гипотония по причине увеличения объема дистального отдела артериального русла при относительно малом объеме крови [11]. Происходит ли это за счет гиперпродукции вазодилататора NO или столь же быстрой блокады синтеза вазоконстриктора эндотелина при действии гистамина, надо еще выяснить [12]. Небольшой вклад в патогенез анафилактического шока вносит и увеличение проницаемости тканей, выход плазмы крови за пределы сосудистого русла [13].

При работе насоса увеличение ГД в системе происходит в силу трех причин: а) уменьшение объема системы при постоянном объеме циркулирующей среды; б) увеличение объема циркулирующей жидкости при постоянном объеме системы; в) возрастания сопротивления потоку жидкости в системе при постоянстве всех составляющих. Можно говорить о трех вариантах: 1. уменьшение объема дистального отдела артериального русла при постоянном объеме пула внутрисосудистой среды; 2. увеличение объема внутрисосудистой жидкости при постоянном объеме артериального русла; 3. увеличение сопротивления потоку жидкости в системе.

Уменьшение объема артериального русла и повышение АД происходит при реализации биологической функции адаптации, биологической реакции стресса и функции локомоции. Происходит это при активации секреции хромоаффинной тканью гормонального медиатора адреналина, повышении активности симпатической нервной системы, синтезе гормонального медиатора норадреналина. Сокращение

гладкомышечных клеток в стенках артерий мышечного типа уменьшает объем артериального русла и увеличивает АД в условиях психоэмоционального стресса и интенсивных физических нагрузок. При этом одновременно изменяются и параметры сердца, которое увеличивает вначале ударный объем, а далее и частоту сокращения. Повышение сопротивления кровотоку в дистальном отделе артерий повышает АД в проксимальном отделе.

Уменьшение объема дистального отдела русла артерий является реакцией компенсации в условиях кровопотери. В этих ситуациях объем артериального русла приходится приводить в соответствие с реальным объемом циркулирующей крови. В острых ситуациях это единственный вариант сохранения ГД в дистальном отделе артерий и перфузии (микроциркуляции) в жизненно важных органах в условиях «централизации» кровообращения. Увеличение объема дистального отдела артериального русла с падением АД происходит при анафилактическом шоке, интоксикациях, выраженном метаболическом ацидозе, при нарушении биологической функции эндотелиологии, биологической реакции воспаления. В условиях патофизиологии при нарушениях в ПС метаболизма и функции перистальтических насосов необходимы: а) компенсаторная реакция с уровня организма; б) повышение АД в проксимальном отделе артериального русла и вызванная им в) нормализации микроциркуляции, перфузии ПС в жизненно важных паренхиматозных органах.

При феохромоцитоме, часто доброкачественной опухоли хромоаффинной ткани, гипертонические кризы с высокими цифрами АД чередуются с периодами практически физиологического АД. Вторым вариантом такой формы патологии с умеренным повышением АД является АГ при синдроме и болезни Иценко-Кушинга. Происходит это в условиях длительной эндогенной гиперсекреции глюкокортикоидов корой надпочечников и перmissive действия кортизола. Ко вторичным АГ, которые развиваются при увеличении объема внутрисосудистой среды при постоянном объеме артериального русла, относят сольчувствительную АГ и синдром Конна. Вызваны они повышением осмотического давления (осмолярности) в пуле внутрисосудистой среды, которое приводит к увеличению объема крови. Осмотическое давление плазмы крови могут изменить вещества, которые являются электролитами; катионы — Na^+ , K^+ и анионы — хлор, бикарбонат (Cl^- и HCO_3^-). Увеличение осмолярности внутрисосудистой среды происходит при алиментарном увеличении содержания NaCl в пище. Компенсаторно далее происходит усиление секреции Na^+ в первичную мочу в капилляре нефрона при дей-

ствии трех натрийуретических пептидов (НУП) [14]. К гиперосмолярности плазмы крови может привести и активация реабсорбции Na^+ в дистальных канальцах нефрона при действии гуморального (гормонального) медиатора альдостерона коры надпочечников. Причиной гиперосмолярности может быть и уменьшение секреции Na^+ в первичную мочу.

При первичном гиперальдостеронизме (синдром Конна) [15] чаще доброкачественная аденома коры надпочечников секретирует повышенное количество альдостерона. Биологическое значение альдостерона состоит в том, что он позволяет животным жить на суше, а всем клеткам *in vivo*, как и миллионы лет ранее, жить в воде, в едином пуле межклеточной среды. Несмотря на то, что каждая из клеток отделена от пула межклеточной среды плазматическими, бислойными мембранами, а единый пул отделен от локальных пулов (пул спинномозговой жидкости) гидрофобным гематоэнцефалическим барьером, все мембраны клеток и бислойные барьеры между локальными пулами межклеточной среды проницаемы для воды. Однако ни одна из плазматических мембран, ни один из бислойных барьеров *in vivo* не проницаемы для ионов, но проницаемы для малых метаболитов и катаболитов.

Альдостерон, сохраняя постоянный объем межклеточной среды *in vivo*, не допускает уменьшения количества катионов Na^+ и анионов Cl^- . Ион Na^+ , формируя осмотическое давление, удерживает в гидратной оболочке в пуле межклеточной среды 7 молекул воды. Альдостерон, регулируя постоянство объема межклеточной среды, контролирует содержание в межклеточной среде Na^+ . Секрецию в первичную мочу катиона Na^+ , плазму крови, при сохранении электрохимического равновесия, покидает и анион, чаще Cl^- . Альдостерон поддерживает содержание в межклеточной среде только Na^+ ; транспортные системы секреции и реабсорбция Na^+ и Cl^- в капилляре нефрона разобщены.

Два пула — единый пул межклеточной среды и локальный пул внутрисосудистой плазмы крови — постоянно обмениваются жидкой средой. Межклеточная среда со всеми малыми катаболитами оказывается в плазме. Реализует перемещение жидких фаз между общим и каждым из локальных пулов межклеточной среды монослой клеток эндотелия, реализуя биологическую реакцию транцитоза — жидкостного эндо- и экзоцитоза. В пиноцитозных пузырьках (от греч. *pino* — пью и *kytos* — вместилще) перемещение метаболитов и катаболитов, гуморальных медиаторов и гормонов происходит не через межклеточные промежутки

в монослой эндотелия, а через цитоплазму клеток. Одновременно антидиуретический гормон, регулируя функцию аквапоринов (транспортёров H_2O) в собирательных трубочках нефрона, забирает воду из первичной мочи и плазму крови. Совместное действие альдостерона и антидиуретического гормона нормализует содержания Na^+ и объем приватизированного особью единого пула межклеточной среды из третьего океана, в котором, как и многие миллионы лет ранее, продолжают жить все клетки *in vivo*.

Последовательность повышение АД в проксимальном и ГД в дистальном отделах артериального русла

Если в отношении уменьшения объема единого пула межклеточной среды *in vivo* всё понятно, то какие перепетии в онтогенезе приводят к длительному, стабильному увеличению единого пула межклеточной среды, к возрастанию объема внутрисосудистой среды? Это может быть первичное увеличение размеров дистального отдела артерий, за которым следует компенсаторное возрастание объема циркулирующей крови. Это в действительности происходит у пациентов с ожирением, у которых повышение АД зависит от индекса массы тела. При переедании, избыточной индукции субстратом, увеличении количества экзогенных ЖК в пище и синтезе ТГ из углеводов, необходимо увеличить депонирование их в клетках.

Избыток ТГ инициирует увеличение размеров и числа адипоцитов, возрастает количество ПС, артериол мышечного типа, увеличиваются размеры дистального отдела артериального русла и большим становится объем внутрисосудистого пула. Далее следует увеличение объема межклеточной среды в каждом из локальных пулов, включая спинномозговую жидкость, первичную мочу, большой и малый круг кровообращения. Во всех ПС наступает перегрузка по объему, меняется кратность перфузии, падает скорость кровотока и величина ГД. Далее следует компенсаторная реакция с уровня ПС, органов и систем органов, компенсация нарушенной перфузии на уровне дистального отдела артерий; происходит это за счет активации биологической реакции эндотелийзависимой вазодилатации, функции локальных перистальтических насосов в ПС и гиперсекреции натрийуретических пептидов (НУП).

Гуморальные медиаторы НУП призваны предотвращать перегрузку по объему отдельно каждого из локальных пулов межклеточной среды с принудительной циркуляцией. Если все локальные способы компенсации микроциркуляции на уровне дистального отдела артериального русла оказы-

ваются неэффективными, с уровня организма, из сосудодвигательного центра, с третьего уровня регуляции *in vivo*, следует эфферентная, симпатическая иннервация на сердце, на центральный насос. Далее длительное компенсаторное повышение АД в проксимальном отделе инициирует и более высокое ГД в дистальном отделе артерий, нормализуя параметры кровотока.

Специализированные жировые клетки накапливают в вакуолях (каплях липидов) цитоплазмы большое количество ЖК в форме неполярных ТГ. Все жировые клетки последовательно реализуют три биологические реакции: а) активное, рецепторное поглощение ЖК в форме ТГ; б) депонирование ЖК в эфирах с трехатомным спиртом глицерином и в) освобождение ЖК в межклеточную среду в форме полярных, незтерифицированных ЖК (НЭЖК). В депонировании ЖК в клетках задействовано более 200 функционально разных протеинов, включая семейство перилипинов [16]. Происходит это в ПС, и регулируются они гуморальными медиаторами и гормональными началами, которые в ПС секретируют клетки рыхлой соединительной ткани (РСТ). Столь широкая секреция жировыми клетками гуморальных медиаторов дала основание сравнивать их с клетками эндокринных желез. В кровотоке и межклеточной среде НЭЖК переносит липидсвязывающий белок альбумин; специфично молекула альбумина связывает 2 НЭЖК с длиной не более C18.

Жировые клетки *in vivo* представлены двумя функционально разными пулами. Первый — ограниченный в филогенезе в размерах, пул склонных к гипертрофии клеток, филогенетически ранний пул независимых от инсулина висцеральных жировых клеток (ВЖК) сальника и забрюшинной клетчатки. Второй пул — филогенетически поздний, неограниченный в числе клеток, пул инсулинозависимых адипоцитов подкожной жировой ткани, которые склонны к пролиферации. И если ВЖК сальника запасают ЖК в реализации филогенетически ранних биологических функций трофологии, биологической реакции эндотрофии, то филогенетически поздние инсулинозависимые адипоциты запасают ЖК как субстрат для биологической функции локомоции, движения за счет сокращения поперечнополосатых, скелетных миоцитов. Биологическая роль инсулина, как мы полагаем, — обеспечение субстратами энергии биологической функции локомоции. Всё, что связано *in vivo* с переносом ЖК в форме ТГ, в составе липопротеинов очень низкой плотности, метаболизмом ТГ в гепатоцитах и адипоцитах, регулирует инсулин.

При усилении индукции субстратом в биологической реакции экзотрофии, экзогенные и эндогенные ЖК вначале в форме ТГ депонируют ВЖК сальника. Количество ВЖК ограничено анатомически в филогенезе и функционально в онтогенезе, в возрасте 11–13 лет. Далее на всём протяжении жизни число ВЖК в сальнике не возрастает. При ограниченном числе клеток ВЖК склонны к гипертрофии; размеры их могут физиологично увеличиваться в 2–3 раза. Если индукция субстратом будет «принуждать» ВЖК депонировать больше ТГ в цитоплазме, размеры липидной капли в цитоплазме станут нарушать функцию эндоплазматической сети, рибосомы которой синтезируют все белки клетки. Афизиологичная функция эндоплазматической сети, нарушает конечные этапы синтеза — фолдинг белков. В рибосомах эндоплазматической сети белки не принимают оптимальную конформацию (пространственную форму) и в силу этого лишены активности.

Накопление в цитозоле ВЖК афункциональных белков большой молекулярной массы (эндогенных флогогенов) — причина «эндоплазматического стресса» и активации *in vivo* компенсаторных реакций; а) усиление лептином липолиза в ВЖК [17] и активация адипонектином гидролиза ТГ в адипоцитах, усиление секреции НЭЖК в межклеточную среду; б) активация биологической функции эндоекологии, биологической реакции воспаления и в) гибель ВЖК и адипоцитов по типу апоптоза. Вначале депонирование ТГ происходит в филогенетически ранних ВЖК. При переизбытке физиологичной по составу ЖК и всех ингредиентов пищи развивается метаболический синдром; становление симптомов в клинической картине происходит последовательно, согласно единому алгоритму.

Депонировать ТГ продолжают поздние в филогенезе, инсулинозависимые адипоциты. Размеры их физиологично увеличиваются в той же мере, что и ВЖК. В отличие от ВЖК, адипоциты активно реализуют биологическую реакцию пролиферации; число их может стать существенно большим. Пропорционально индукции субстратом увеличивается количество адипоцитов; они формируют новые ПС, способствуя увеличению дистального отдела артериального русла, пулов внутрисосудистого и единого пула межклеточной среды. Во избежание гиповолемии возрастает и объем циркулирующей крови в большом и малом кругах кровообращения при сохранении всех параметров межклеточной среды. При этом активность *in vivo* биологических функций гомеостаза, трофологии, функций эндоекологии и адаптации постепенно становятся нарушенными.

Алиментарное ожирение и НУП: дистальный отдел артериального русла и объем внутрисосудистой среды

Параллельно увеличению *in vivo* числа ПС адипоцитов возрастает объем дистального отдела артерий: а) замедляется кровоток; б) уменьшается кратности обмена крови в обменных капиллярах, параметров микроциркуляции и перфузии тканей; в) понижается содержание в межклеточной среде биохимических и физико-химических аналитов; г) нарушается реализации биологической функций гомеостаза, трофологии, биологической функции эндоекологии и адаптации. Происходящие нарушения метаболизма, параметров циркуляции, снижение ГД в дистальном отделе артериального русла, в ПС воспринимают интеро-, хемо- и барорецепторы. Инициированная ими афферентная, парасимпатическая сигнализация «с периферии» достигает сосудодвигательного центра продолговатого мозга.

Для компенсации нарушенного метаболизма, микроциркуляции сосудодвигательный центр повышает АД в проксимальном отделе артериального русла путем симпатической стимуляции сердца и увеличения ударного, минутного объема левого желудочка. Это увеличивает ГД в дистальном отделе артериального русла, повышает скорость кровотока, однако патогенетически обоснованной эту компенсацию назвать не получается; объем внутрисосудистой среды в увеличенном в размерах дистальном отделе артерий остается излишне большим. Патогенетическая компенсация циркуляции при ожирении, мы полагаем, состоит в а) уменьшении размеров дистального отдела артериального русла и б) снижении объема циркулирующей крови.

Наиболее быстрое действие *in vivo* — уменьшение объема циркулирующей в дистальном отделе артерий крови. Происходит это путем активации секреции филогенетически наиболее раннего мозгового НУП, далее желудочкового и предсердного НУП [18]. Биологически НУП являются синергистами более раннего в филогенезе гормонального медиатора альдостерона [2, 19]. Вместе они сохраняют постоянства единого пула межклеточной среды — «кусочка» третьего океана. Действие альдостерон и НУП, к которым реально добавить и функцию антидиуретического гормона, локализовано в ПС нефрона и в локальных пулах межклеточной среды.

Биологически альдостерон призван не допускать уменьшения объема единого пула межклеточной среды, а НУП — препятствовать его увеличению. Для этого альдостерон в филогене-

тически ранних дистальных канальцах активирует реабсорбцию Na^+ из первичной мочи в стремлении сохранить ионы и воду гидратных оболочек в едином пуле межклеточной среды [20]. Одновременно филогенетически более поздние желудочковый и предсердный НУП в капилляре нефрона сразу за гломерулой, регулируют секрецию в первичную мочу Na^+ , дополнительно к тем ионам, которые профильтрованы через базальную мембрану клубочков в первичной моче. Можно полагать, что при ожирении, при увеличении числа клеток *in vivo* и размеров дистального пула артерий, НУП компенсаторно уменьшает объем циркулирующей крови [21]. Эта компенсация является эффективной, но и она устраняет действие патогенетических факторов только частично.

У пациентов с АГ содержание НУП в плазме крови увеличивается пропорционально индексу массы тела [22]. У пациентов с ожирением и АГ содержание НУП в плазме крови понижено, вероятно, в силу недостаточного синтеза или быстрого рецепторного связывания клетками [23]. Не исключено связывание НУП рецепторами на мембране при столь большом числе адипоцитов [24]. Однако увеличение какого же из трех НУП при ожирении предотвращает повышение АД в большей мере?

Натрийуретические пептиды, число адипоцитов и размеры дистального отдел артериального русла

НУП поддерживают постоянство единого пула межклеточной среды *in vivo*, путем регуляции объема локальных пулов; последовательно в филогенезе ими являются: а) локальный пул спинномозговой жидкости; б) пул крови в большом (БНП) и в) малом кругах кровообращения (АНП) [25]. Гуморальные медиаторы — НУП стимулируют также липолиз, гидролиз ТГ с образованием НЭЖК и глицерина. Действие НУП проявляется в филогенетически поздних адипоцитах и не происходит в филогенетически ранних ВЖК сальника. При ожирении возрастает число адипоцитов и количество ПС *in vivo* с нарушением биологической функции гомеостаза. При локальном нарушении микроциркуляции, афферентная сигнализация с интеро- и барорецепторов ПС о нарушении метаболизма достигает сосудодвигательного центра. Далее с уровня продолговатого мозга следует: а) симпатическая, эфферентная стимуляция сердца; б) увеличение ударного и минутного объема; в) повышение АД в проксимальном отделе; г) возрастание ГД в дистальном отделе артериального русла; д) восстановление скорости кровотока, нормализация микроциркуляции и метаболизма в ПС клеток.

Одновременно увеличивается секреция НУП клетками нейросекреторных паравентрикулярных ядер гипоталамуса и их высвобождение фенотипически измененными миоцитами (секреторными) правого желудочка и правого предсердия. Можно полагать, что НУП понижают объем трех локальных пулов межклеточной среды путем активной секреции Na^+ в первичную мочу и увеличения ГД в дистальном отделе артерий.

Регулируя функциональные параметры метаболизма клеток, НУП используют сигнальную систему циклического гуанозинмонофосфата (ц-ГМФ), вероятно, как филогенетически раннюю сигнальную систему рецепторного, регуляторного воздействия на клетки. НУП активируют липолиз в адипоцитах, увеличивают в плазме крови содержание НЭЖК+альбумин и глицерина, поглощение их кардиомиоцитами и синтез АТФ. Со времени открытия НУП выявлено разностороннее действие анатомически и функционально разных НУП. На ступенях филогенеза схожие по структуре, генетически и по функции разные НУП можно расставить последовательно: гипоталамический (мозговой) НУП; правожелудочковый и предсердный НУП [26].

Филогенетически наиболее рано в ПС функционально сформирована регуляция пептидами объема единого пула внеклеточной среды, синергично с действием альдостерона. И если альдостерон активирует реабсорбцию Na^+ из первичной мочи в дистальных канальцах нефрона, то желудочковый и предсердный НУП регулируют секрецию Na^+ в проксимальном отделе нефрона, в прямом фрагменте почечного капилляра сразу после клубочка. Действие мозгового НУП, мы полагаем, реализовано в самом дистальном отделе нефрона, недалеко от аквапоринов. Расположение по длине нефрона дает основание полагать, что на ступенях филогенеза функция альдостерона и мозгового НУП сформировалась рано, а функция двух НУП миокарда — много позднее.

В диагностике различают предсердный, мозговой и С-НУП, обозначая их соответственно как АНП, БНП и мозговой НУП. АНП и БНП реализуют действие на клетку через ц-ГМФ сигнальную систему, именуемую гуанозинциклаза-а (ГЦ-а); мозговой НУП имеет иную систему передачи в клетку сигнала — ГЦ-б. Регулируя постоянство параметров межклеточной среды, биологическую функцию гомеостаза и адаптации, биологические реакции экскреции и эндотелийзависимой вазодилатации, НУП участвуют в патогенезе болезней сердечно-сосудистой системы [27] и патологии эндокринных органов [25].

Взаимодействие мозгового НУП, лептина и адипонектина в регуляции параметров дистального отдела артериального русла

Полагаем, что мозговой НУП → ц-ГМФ с ранних ступеней филогенеза, с незамкнутой системы кровотока регулирует и такие аспекты биологической функции гомеостаза, как число клеток и объем пула межклеточной среды. Трансгенные мыши с увеличенным синтезом НУП всегда худые по сравнению с контрольными животными. Они резистентны к богатой жирами пище, не формируют ожирение и синдром ИР. Трансгенных мышей характеризует малое количество жировой ткани, высокое потребление O_2 и увеличение числа митохондрий в цитоплазме скелетных миоцитов. В течение дня, при реализации биологической реакции экзотрофии, активность липолиза в адипоцитах трансгенных животных выражена высока. Активация НУП биогенеза митохондрий прослежена и в экспериментах *in vitro*, происходит это и в мышечных трубках (миотубулах) — симпластах клеток миокарда. При действии НУП уменьшение количества ТГ *in vivo* происходит за счет снижения депонирования НЖК+МЖК в ТГ в клетках печени и скелетных миоцитах. НУП понижает количество «эктопированных» ТГ, накопление которых происходит афизиологично не в ВЖК и адипоцитах, а в специализированных клетках, таких как гепатоциты и скелетные миоциты, формируя феномен липотоксичности.

У мышей с выбитым геном АНП методом телеметрии показано постоянно повышенное АД, и оно возрастает при добавлении в пищу поваренной соли. При беременности и формировании еще одного локального пула межклеточной среды (амниотический пул) отмечена более выраженное повышение АД и протеинурия; у всех животных развилась гипертрофия левого желудочка [28]. Не НУП повышает АД, а при отсутствии физиологического действия НУП нарушения в дистальном отделе артериального русла приходится компенсировать системным повышением АД на уровне организма [29, 30].

Последние годы показали, что НУП повышает окисление ЖК в скелетных миоцитах, биогенез митохондрий, синтез ими АТФ и уровень основного обмена. НУП такое действие проявляет у грызунов и, вероятно, человека. Ц-ГМФ — вторичный посредник передачи гуморального сигнала в клетку, при этом он может взаимодействовать и с NO. У мышей с гиперэкспрессией НУП снижено содержание в крови ц-АМФ зависимой протеинкиназы-I и активированы гены рецепторов активации пролиферацию пероксисом-γ; они-то и являются инициаторами биогенеза митохондрий [31]. Поедание пищи с высоким содержанием ЖК изменяет экспрессию

НУП-рецепторов. Высокое содержание ЖК в пище понижает эффективность действия НУП, редуцирует биогенез митохондрий и окисление ЖК с нагрузкой АТФ. Ингибирование рецепторов ГЦ-а и ГЦ-б в клетках белой и бурой жировой ткани происходит одновременно с экспрессией генов системы передачи сигнала в клетки, снижением их клиренса *in vivo*. Эксперименты на мышах показали, что нарушение передачи сигнала в клетку блокирует действие НУП, активацию митохондрий и окисление ими ЖК. Удастся ли эти нарушения скорректировать в клинике, покажет время.

При введении НУП в плазме крови НУП увеличивается содержание ЖК в форме НЭЖК + альбумин и концентрация глицерина. При этом отношение НЭЖК/глицерин может изменяться от 2,9 до 1,5. Это определено тем, что полный гидролиз ТГ осуществляют два фермента: гормонзависимая липаза жировых клеток и 2-моноацилглицеролгидролаза [32]. В экспериментах АНП и БПН выражено активируют липолиз в адипоцитах, но не в ВЖК. Достоверное повышение содержания НЭЖК в плазме крови есть причина повышения уровня гликемии и резистентности к инсулину. Полагают, что высокая концентрация НЭЖК в межклеточной среде сказывается и на секреции альдостерона [33]. Однако каково функциональное отношение между нормализацией объема циркулирующей крови, активацией липолиза в адипоцитах и концентрацией НЭЖК в плазме крови?

Создается впечатление, что лептин, адипонектин и НУП могут быть синергистами в регуляции не только объем пула межклеточной среды, но и числа клеток *in vivo* и размеров дистального отдела артериального русла. Филогенетически поздние гуморальные медиаторы НУП, вероятно, задействованы в регуляции массы тела, числа клеток *in vivo*; регулируют они и метаболизм ЖК для выработки митохондриями энергии, синтеза АТФ. Создается впечатление, что гуморальные регуляторы — мозговой НУП, лептин, действующие в ВЖК, и адипонектин, проявляющий активность в адипоцитах, задействованы в формировании оптимальных для сердца параметров артериального русла. Они включают: а) размеры дистального отдела артериального русла, б) оптимальный объем в нем крови и в) периферическое сопротивление кровотоку. Одновременно косвенно происходит обеспечение кардиомиоцитов субстратами (ЖК) для выработки энергии.

НУП задействован в регуляции метаболизма ЖК путем изменения активности гормонзависимой липазы в жировых клетках. Биологически необычно, но рецепторы к мозговому НУП выявлены в белой жировой ткани мышей и человека [34]. АНП и БНП

стимулируют липолиз и в изолированных жировых клетках. Мозговой НУП проявляет слабое липолитическое действие, вероятно, потому, что плотность ГЦ-б рецепторов на плазматической мембране жировых клеток невелика. Ц-АМФ система передачи в клетку сигнала функционально ассоциирована с активностью перилипинов и гормонзависимой липазы. Фосфорилирование перилипина-А повышает активность гормонзависимой липазы и ее функциональное взаимодействие с каплями ТГ малых размеров — субстрата гидролиза и освобождения в кровотоке НЭЖК и глицерина. Действие же АНТ более выражено и, вероятно, задействовано в биологической реакции локотомии путем активации гидролиза и освобождения из адипоцитов ЖК в форме НЭЖК.

При физической нагрузке введение низких доз фармакологического АНП здоровым добровольцам повышает одновременно содержание в плазме крови НЭЖК, увеличивает основной обмен и окисление митохондриями ЖК [35]. При физической нагрузке освобождение (мобилизация) НЭЖК из адипоцитов активно происходит и без участия адреналина и симпатической нервной системы [36]. Клинические данные показывают, что гидродинамическое действие НУП — уменьшение перегрузки большого и малого круга кровообращения по объему при сердечной недостаточности — активирует липолиз в адипоцитах, вплоть до клинических проявлений кахексии.

Общепринято, что мобилизацию ЖК *in vivo* из жировых клеток (ВЖК и адипоцитов) связано с действием гормонального медиатора адреналина и активацией симпатической нервной системы [37]. В то же время АНП активируют гидролиз ТГ и освобождение жировыми клетками НЭЖК и спирта глицерина *in vivo* и *in vitro* [38]. Используя технику микродиализа в жировой ткани *in vivo*, авторы определили активность липолиза в подкожной жировой ткани у добровольцев при физической нагрузке; интенсивность ее определяли по количеству поглощенного O_2 . Блокаду β -адренэргических рецепторов провели неселективным фармпрепаратом; количество освобожденного глицерина снизилось лишь на 40 %. Индуцированное физической активностью действие АНП превысило активность β -блокатора [39].

Позитивная корреляция выявлена между внеклеточной концентрацией глицерина и уровнем АНП в плазме крови и с содержанием ц-ГМФ в плазме крови [40]. Полагают, что действие β -блокаторов может быть определено активацией ими секреции АНП [41]. Внутривенное введение физиологической дозы АНП активирует мобилизацию ЖК из адипоцитов. У пациентов с ожирением отмечена негатив-

ная зависимость между содержанием АНП в плазме крови и величиной индекса массы тела. При этом НУП активирует гидролиз ТГ только в адипоцитах, но не в ВЖК. Однако является ли активация НУП липолиза в адипоцитах самостоятельным действием [42], или это не основное, а сопутствующее действие?

Основное патогенетическое нарушение, которое инициирует формирование АГ у пациентов с ожирением, — афизиологично большое количество *in vivo* адипоцитов. Они увеличивают параметры дистального отдела артериального русла; компенсаторно возрастает и объем циркулирующей крови в большом и малом кругах кровообращения, развивается перегрузка по объему. Для компенсации ее при становлении биологической функции локомоции фенотипически измененные кардиомиоциты (сократительные → секреторные клетки) правого желудочка и правого предсердия, на поздних ступенях филогенеза начали секретировать БНП и АНП. НУП, реализуя присущее им натрийуретическое действие, начали устранять перегрузку по объему. Однако большие размеры дистального пула артериального русла не позволяют выражено понизить объем циркулирующей крови. Патогенетически желательны одновременно со снижением объема локальных пулов внутрисосудистой среды, уменьшить и размеры дистального пула артериального русла. Последнее можно достичь только путем снижения *in vivo* числа адипоцитов.

Напомним, что липолиз в филогенетически ранних ВЖК активирует лептин; гидролиз ТГ в филогенетически поздних адипоцитах усиливает адипонектин; такое же действие в филогенетически поздних адипоцитах проявляет и НУП. Филогенетически ранний мозговой НУП не активирует липолиз в ВЖК; усиливают гормонзависимую липазу в ВЖК в филогенетически ранних ПС гуморальные медиаторы адреналин, гормон роста и трийодтиронин. Мозговой НУП призван наиболее рано предотвращать перегрузку по объему локального пула спинномозговой жидкости и, возможно, пула первичной мочи. Физиологичное действие лептина в ВЖК направлено на уменьшение размеров клеток путем освобождения от избытка депонированных ТГ. В склонных же к пролиферации адипоцитах действие адипонектина и НУП направлено на уменьшение числа клеток первым шагом является разгрузка адипоцитов от ТГ. Можно полагать, что активация НУП липолиза является первым шагом в нормализации кровообращения в большом круге путем как уменьшения объема циркулирующей крови, так и размеров дистального отдел артерий. Только активация липолиза в ВЖК при действии лептина

направлена на сохранение гипертрофированных, перегруженных ТГ клеток по типу некроза, а активация гидролиза ТГ в адипоцитах при действии адипонектина и НУП способствует гибели клеток по типу физиологичного апоптоза.

Сопоставляя изложенное выше с тем, что опубликовано нами ранее, можно сказать, что филогенетическое, фенотипическое, функциональное и регуляторное различие двух пулов жировых клеток *in vivo* — ВЖК и адипоцитов, является основой и патофизиологичных изменений, которые развиваются в ответ на сходное, афизиологичное действие факторов внешней среды. Казалось бы, при сходной афизиологичной индукции субстратом, при переядании, нарушении биологической функции трофологии, биологической реакции экзотрофии сходные нарушения метаболизма формируют разные структурные и функциональные изменения в дистальном отделе артерий.

При депонировании избытка физиологичных ЖК в ВЖК и компенсаторном действии лептина активация липолиза приводит к освобождению в плазму крови и межклеточную среду столь большого количества НЭЖК, которое не может связать липидпереносящий альбумин [43]. Концентрация альбумина в плазме крови увеличена быть не может; НЭЖК, будучи полярными молекулами, спонтанно образуют мицеллы, и в плазме крови формируется пул свободных длиноцепочечных ЖК. Гидрофобные мицеллы пассивно встраиваются в плазматические мембраны монослоя эндотелия артериол мышечного типа, формируют длительно существующие гидрофильные поры. Через них из клеток по градиенту концентрации вытекают ионы K^+ , и в клетку входит Na^+ [44]. С каждым Na^+ в клетку входит 7 молекул воды; происходит это согласно мембранной теории АГ [45].

Гиперосмолярность цитоплазмы превращает плоские клетки монослоя эндотелия в «кубические», суживает просвет артериол мышечного типа. В дистальном отделе артериального русла возрастает периферическое сопротивление, ГД уменьшается. В этих условиях с уровня организма из сосудодвигательного центра симпатическая иннервация на сердце как центральный насос увеличивает АД в проксимальном отделе артериального русла и, продавливая, преодолевая периферическое сопротивление, компенсирует кровоток, нарушенную микроциркуляцию в дистальном отделе артериального русла. Компенсаторное системное повышение АД в проксимальном отделе становится постоянным со всеми вытекающими из этого нежелательными последствиями для органов-мишеней. Таков, по нашему мнению, патогенез АД при метаболическом

синдроме, при переедании по всем параметрам физиологичной пищи, кроме ее количества.

При метаболическом синдроме, при патологии пула ВЖК и действии лептина происходит компенсация уменьшенного объема дистального отдела артериального русла. При ожирении и патологии адипоцитов, как это изложено выше, при действии адипонектина и НУП из сосудодвигательного центра происходит та же по механизмам компенсация, но уже в ответ на увеличение объема дистального отдела артериального русла. Все формы АГ развиваются по единому алгоритму независимо от конкретных причин нарушений кровотока, микроциркуляции в дистальном отделе артерий. Нарушения каких бы биологических функций не вызвали патологию (порой сугубо локальная) микроциркуляторного, дистального отдела артериального русла, неспецифичная, системная компенсация нарушений метаболизма с уровня организма, в проксимальном отделе артериального русла всегда будет одной и той же. Разобраться в этиологических особенностях единого патогенеза АГ можно, мы полагаем, если применить столь сложные технологически и пока неясные диагностически методы метаболомики.

Список литературы

1. Титов ВН. Филогенетическая теория становления болезни, теория патологии, патогенез «метаболических пандемий» и роль клинической биохимии. *Клин. лаб. диагностика.* 2012;10:5–13. [Titov VN. Phylogenetic theory of formation of the disease, the theory of pathology, pathogenesis “metabolic pandemics” and the role of clinical biochemistry. *Klin Lab diagnostics*, 2012;10:5–13. In Russian].
2. Титов ВН. Биологические функции (экзотрофия, воспаление, эндоэкология), биологические реакции (экскреция, воспаление, транскитоз) и патогенез артериальной гипертензии. М, Тверь: ООО «Издательство Триада»; 2009:1–440. [Titov VN. Biological functions (exotrophy, inflammation, endoecology), biological reactions (excretion, inflammation, transcytosis) and pathogenesis of hypertension. М, Tver: Pub Triada; 2009:1–440. In Russian].
3. Oliveros E, Somer VK, Sochor O et al. The concept of normal weight obesity. *Prog Cardiovasc Dis.* 2014;56(4):426–433.
4. Kang YS. Obesity associated hypertension: new insights into mechanism. *Electrolyte Blood Press.* 2013;11(2):46–52.
5. Конради АО. Ожирение, симпатическая гиперактивность и артериальная гипертензия — есть ли связь? *Артериальная гипертензия.* 2006;12(2):1–10. [Konradi AO. Obesity, the sympathetic hyperactivity and hypertension — is there a connection? *Arterial Hypertension = Arterialnaya Hipertensiya.* 2006;12(2):1–10. In Russian].
6. Lumeng CN, Bodzin JL, Saltiel AR. Obesity induces a phenotypic switch in adipose tissue macrophage polarization. *J Clin Invest.* 2007;117(1):175–184.
7. DeMarco VG, Aroor AR, Sowers JR. The pathophysiology of hypertension in patients with obesity. *Nat Rev Endocrinol.* 2014;10(6):364–376. doi: 10.1038/nrendo.2014.44.
8. Zeyda M, Gollinger K, Kriehuber E, Kiefer FW, Neuhofer A, Stulnig TM. Newly identified adipose tissue macrophage populations in obesity with distinct chemokine and chemokine receptor expression. *Int J Obes (Lond).* 2010;34(12):1648–1694. doi: 10.1038/ijo.2010.103.
9. Стахова ТЮ, Щербак АВ, Козловская ЛВ, Таранова МВ, Балкаров ИМ. Клиническое значение определения маркеров дисфункции эндотелия (эндотелин-1, микроальбуминурия и поражение тубуло-интерстициальной ткани у пациентов с артериальной гипертензией и нарушение обмена мочевой кислоты. *Тер архив.* 2014;6:45–56. [Stakhova TIu, Shcherbak AV, Kozlovskaja LV, Taranova MV, Balkarov IM. Clinical value of the determination of markers for endothelial dysfunction (endothelin-1, microalbuminuria) and tubulointerstitial tissue lesion (B2-microglobulin, monocyte chemotactic protein-1) in hypertensive patients with uric acid metabolic diso. *Terapevticheskii arkhiv.* 2014;6:45–56. In Russian].
10. Rickard AJ, Morgan J, Chrissobolis S, Miller AA, Sobey CG, Young MJ. Endothelial cell mineralocorticoid receptors regulate deoxycorticosterone/salt-mediated cardiac remodeling and vascular reactivity but not blood pressure. *Hypertension.* 2014;63(5):1033–1040. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.01803.
11. Хижняк АА, Михневич КГ, Курсов СВ и др. Анафилактический шок: патофизиологические механизмы развития и методы воздействия на этапах оказания медицинской помощи. *Медицина неотложных состояний.* 2007;4(11):35–42.
12. Маянская СД, Попова АА, Маянская НН, Березникова ЕН, Хидирова ЛД. Артериальная гипертензия и дисфункция эндотелия. *Вестник совр клин мед.* 2009;2(3):115–123. [Mayanskaya SD, Popova AA, Mayanskaya NN, Bereznikova EN, Khidirova LD. Arterial hypertension and endothelium dysfunction. *The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine.* 2009;2(3):115–123. In Russian].
13. Ивашкин ВТ, Драпкина ОМ. Клиническое значение оксида азота и белков теплового шока. М, ГЭОТАР Медицина; 2008:89 с.
14. Nishikimi T, Okamoto H, Nakamura M et al. Direct immunochemiluminescent assay for proBNP and total BNP in human plasma proBNP and total BNP levels in normal and heart failure. *PLoS One.* 2013;8(1): e53233. doi: 10.1371/journal.pone.0053233.
15. Шхвацебая ИК, Чихладзе Н. Первичный альдостеронизм. М, Медицина; 1984:1–136.
16. Brasaelme DL. The perilipin family of structural lipid droplet proteins: stabilization of lipid droplets and control of lipolysis. *J Lipid Res.* 2007;48(2):2547–2555.
17. Gustafsson S, Lind L, Zethelius B, Venge P, Flyvbjerg A, Söderberg S, Ingelsson E. Adiponectin and cardiac geometry and function in elderly: results from two community-based cohort studies. *Eur J Endocrinol.* 2010;162(3):543–550. doi: 10.1530/EJE-09-1006.
18. Crepaldi C, Rosner M, Teixeira C, Martos LB, Martino FK, Rodighiero MP, Ronco C. Is brain natriuretic Peptide a reliable biomarker of hydration status in all

- peritoneal dialysis patients? *Blood Purif.* 2014;37(3):238–242. doi: 10.1159/000362155.
19. Takei Y. Comparative physiology of body fluid regulation in vertebrates with special reference to thirst regulation. *Jap J Physiol.* 2000;50(2):171–178.
20. Luther JM, Brown NJ. The renin-angiotensin-aldosterone system and glucose homeostasis. *Trends Pharmacol Sci.* 2011;32(12):734–739.
21. Minami J, Nishikimi T, Matsuoka H. Plasma brain natriuretic peptide and N-terminal proatrial natriuretic peptide levels in obese patients: a cause or result of hypertension? *Circulation.* 2004;110(7): e76.
22. Sagnella GA, Markandu ND, Shore AC et al. Raised circulating levels of atrial natriuretic peptides in essential hypertension. *Lancet.* 1986;1:179–181.
23. Wang TJ, Larson MG, Levy D et al. Impact of obesity on plasma natriuretic peptide levels. *Circulation.* 2004;109:594–600.
24. Dessi-Fulgheri P, Sarzani R, Rappelli AJ. The natriuretic peptide system in obesity-related hypertension: new pathophysiological aspects. *J Nephrol.* 1998;11(6):296–299.
25. Miyashita K, Itoh H., Tsujimoto H. et al. Natriuretic peptides/cGMP/cGMP-dependent protein kinase cascades promote muscle mitochondrial biogenesis and prevent obesity. *Diabetes.* 2009;58(12):2880–2892. doi: 10.2337/db09–0393.
26. Moro C, Smith SR. Natriuretic peptides: new players in energy homeostasis. *Diabetes.* 2009;58(12):2726–2728. doi: 10.2337/db09–1335.
27. Huber AH, Kampf JP, Kwan T, Zhu B, Adams J 3rd, Kleinfeld AM. Usefulness of serum unbound free fatty acid levels to predict death early in patients with ST-segment elevation myocardial infarction (from the Thrombolysis In Myocardial Infarction [TIMI] II trial). *Am J Cardiol.* 2014;113(2):279–284. doi: 10.1016/j.amjcard.2013.08.057.
28. Chan JC, Knudson O, Wu F, Morser J, Dole WP, Wu Q. Hypertension in mice lacking the proatrial natriuretic peptide convertase corin. *PNAS.* 2005;102(3):785–790.
29. Armaly Z, Assady S, Abassi Z. Corin: a new player in the regulation of salt-water balance and blood pressure. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2013;22(6): 713–722. doi: 10.1097/01.mnh.0000435609.35789.32.
30. Uraizee II, Cheng S, Hung CL, Verma A, Thomas JD, Zile MR et al. Relation of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide with diastolic function in hypertensive heart disease. *Am J Hypertens.* 2013;26(10):1234–1241. doi: 10.1093/ajh/hpt098.
31. Holloway GP, Bonen A, Spriet LL. Regulation of skeletal muscle mitochondrial fatty acid metabolism in lean and obese individuals. *Am J Clin Nutr.* 2009;89:455S–462S.
32. Lafontan M., Langin D. Lipolysis and lipid mobilization in human adipose tissue. *Prog Lipid Res.* 2009;48(5):275–297. doi: 10.1016/j.plipres.2009.05.001.
33. Brown NJ. Contribution of aldosterone to cardiovascular and renal inflammation and fibrosis. *Nat Rev Nephrol.* 2013;9(8):459–469. doi: 10.1038/nrneph.2013.110.
34. Kamer-Rezek K., Knechtle B., Fenz M. et al. Does continuous endurance exercise in water elicit a higher release of ANP and BNP and a higher plasma concentration of FFAs in pre-obese and obese men than high intensity intermittent endurance exercise? Study protocol for a randomized controlled trial. *Trials.* 2013;14:328–335.
35. Birkenfeld AL, Boschmann M, Moro C et al. Lipid mobilization with physiological atrial natriuretic peptide concentrations in humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:3622–3628.
36. Kolditz CI, Langin D. Adipose tissue lipolysis. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2010;13(4):377–381. doi: 10.1097/MCO.0b013e32833bed6a.
37. Koppo K, Larrouy D, Margues MA et al. Lipid mobilization in subcutaneous adipose tissue during exercise in lean and obese humans. Roles of insulin and natriuretic peptides. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2010;299(2): E258–E265. doi: 10.1152/ajpendo.00767.2009.
38. Nielsen TS, Jessen N, Jørgensen JO, Møller N, Lund S. Dissecting adipose tissue lipolysis: molecular regulation and implications for metabolic disease. *J Mol Endocrinol.* 2014;52(3): R199–R222. doi: 10.1530/JME-13–0277.
39. Nakatsuji H, Kishida K, Funahashi T, Nakagawa T, Shimomura I. Hyperinsulinemia correlates with low levels of plasma B-type natriuretic peptide in Japanese men irrespective of fat distribution. *Cardiovasc Diabetol.* 2012;11:22–28. doi: 10.1186/1475–2840–11–22.
40. Moro C, Crampes F, Sengenès C et al. Atrial natriuretic peptide contributes to physiological control of lipid mobilization in humans. *FASEB J.* 2004;18(7):908–910.
41. Balati B, Phung H, Pousset F et al. Relationships between the antihypertensive effects of bisoprolol and levels of plasma atrial natriuretic peptide in hypertensive patients. *Fundam Clin Pharmacol.* 2002;16(5):361–368.
42. Huda SS, Forrest R, Paterson N, Jordan F, Sattar N, Freeman DJ. In preeclampsia, maternal third trimester subcutaneous adipocyte lipolysis is more resistant to suppression by insulin than in healthy pregnancy. *Hypertension.* 2014;63(5): 1094–1101. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.01824.
43. Титов ВН. Первичная артериальная гипертония как патология мембран. Реализация ее при метаболическом синдроме — синдроме переедания. *Кардиол вестник.* 2013;2:49–56. [Titov VN. Primary hypertension as a pathology of membranes. Its implementation in the metabolic syndrome — a syndrome of overeating. *Kardiologicheskij Vestnik.* 2013;2:49–56. In Russian].
44. Титов ВН. Биологическая функция трофологии (питания) и патогенез метаболического синдрома — физиологического переедания. Филогенетическая теория общей патологии, лептин и адипонектин. *Кардиол вестник.* 2014;1:79–93. [Titov VN. The biological function of trophic ecology (supply) and the pathogenesis of the metabolic syndrome — the physiological overeating. *Phylogenetic Theory of General Pathology, leptin and adiponectin.* *Kardiologicheskij Vestnik.* 2014;2:49–56. In Russian].
45. Постнов ЮВ, Орлов СН. Первичная гипертония как патология клеточных мембран. *М, Медицина;* 1987:1–192.