

Документ подписан простой электронной подписью  
Информация о владельце:  
ФИО: Косенок Сергей Михайлович  
Должность: ректор  
Дата подписания: 19.06.2024 12:30:08  
Уникальный программный ключ:  
e3a68f3eaa1e62674b54f4998099d3d6bfdcf836

РОССИЙСКАЯ АКАДЕМИЯ НАУК  
РОССИЙСКАЯ АКАДЕМИЯ МЕДИЦИНСКИХ НАУК

В.М. ЕСЬКОВ, И.Ю. ДОБРЫНИНА,  
О.Е. ФИЛАТОВА, В.Ф. ПЯТИН

## СИНЕРГЕТИКА В КЛИНИЧЕСКОЙ КИБЕРНЕТИКЕ

Часть III  
СИНЕРГЕТИЧЕСКИЙ ПОДХОД  
В КЛИНИКЕ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ  
НАРУШЕНИЙ

Под редакцией академика РАН и РАМН А.И. Григорьева

ОФОРТ  
Самара 2007

УДК 167/168-005; 517.997; 519.25; 57.081; 57.084/.085; 616-092.4(57+61)  
ББК 32.84  
Е87

Рецензенты:  
академик РАН и РАМН,  
доктор медицинских наук, профессор М.А. Пальцев;  
член-корреспондент РАН,  
доктор биологических наук, профессор Г.С. Розенберг

Еськов В.М.  
Е87 Синергетика в клинической кибернетике. Часть III. Синергетический подход в клинике метаболических нарушений / В.М. Еськов, И.Ю. Добрынина, О.Е. Филатова, В.Ф. Пятин ; Под ред. академика РАН и РАМН А.И. Григорьева. – Самара : ООО «Офорт», 2007. – 281 с.

Настоящее издание представляет дальнейшее развитие методов синергетики и клинической кибернетики в общей теории патогенеза. Авторы довольно подробно и убедительно демонстрируют результаты использования новых методов теории хаоса и синергетики в клинике метаболических нарушений, в частности при сахарном диабете 2-го типа (СД-2).

Представлены методы идентификации параметров порядка, параметров аттракторов биосистем при СД-2 и оценки эффективности применения новых методов в лекарственной терапии. Издание рассчитано на клиницистов, кибернетиков, занимающихся вопросами метаболических нарушений.

УДК 167/168-005; 517.997; 519.25; 57.081; 57.084/.085; 616-092.4(57+61)  
ББК 32.84

ISBN 978-5-473-00308-6

© ООО «Офорт», 2007  
© Сургутский государственный университет, 2007

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ .....	6
1. ОБЩИЕ ЗАКОНОМЕРНОСТИ РАЗВИТИЯ КЛИНИЧЕСКОЙ КИБЕРНЕТИКИ. РОЛЬ СИНЕРГЕТИКИ И КОМПАРТМЕНТНО-КЛАСТЕРНОЙ ТЕОРИИ БИОСИСТЕМ (ККТБ) В ЭТОМ.....	9
2. ТЕОРИЯ ФАЗАТОНА МОЗГА И ЕЕ ПРИМЕНЕНИЕ ДЛЯ ИЗУЧЕНИЯ ДИНАМИКИ ВЕКТОРА СОСТОЯНИЙ ОРГАНИЗМА ЧЕЛОВЕКА (ВСОЧ) С ПОЗИЦИЙ СИСТЕМНОГО АНАЛИЗА И СИНТЕЗА .....	15
3. ОСНОВНЫЕ ЗВЕНЬЯ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ В ПАТОГЕНЕЗЕ ХРОНИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ СД- 2 ТИПА КАК КЛАСТЕРЕ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА (МС) С ПОЗИЦИЙ КЛИНИЧЕСКОЙ КИБЕРНЕТИКИ.....	26
3.1. Синтоксические и кататоксические механизмы адаптации в патогенезе хронических осложнений при СД-2 типа как кластере метаболического синдрома в аспекте единства нейромоторного, нейротрансмиссивного и нейровегетативного системных комплексов.....	26
3.2. Немодифицируемые (генетические) факторы риска, реализующие риск развития хронических осложнений при СД-2 типа. ....	31
3.3. Модифицируемые и потенциально модифицируемые (внешние) факторы риска, реализующие развитие СД-2 и хронических сосудистых осложнений: инсулинорезистентность, феномен глюкозотоксичности, феномен липотоксичности, достижение целевого уровня АД в контексте МС.....	35
4. ОКСИДАТИВНЫЙ СТРЕСС В ПАТОГЕНЕЗЕ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ ПРИ СД-2 ТИПА В АСПЕКТЕ МС.....	58
5. ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ УПРАВЛЕНИЯ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА КАК КЛАСТЕРЕ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА.....	69
6. ОСНОВНЫЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И КОНТИНГЕНТ ОБСЛЕДУЕМЫХ.....	75
6.1. Общеклинические исследования.....	75
6.2. Методы клинической кибернетики на базе синергетики.....	90



7. РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ СИСТЕМНОГО КОМПАРТМЕНТНО-КЛАСТЕРНОГО АНАЛИЗА И СИНТЕЗА ПРИ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЯХ В ПАТОГЕНЕЗЕ ХРОНИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ У БОЛЬНЫХ СД-2 С РАЗЛИЧНЫМИ КЛИНИЧЕСКИМИ ВАРИАНТАМИ ТЕЧЕНИЯ, ПОСТОЯННО ПРОЖИВАЮЩИХ В НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ УСЛОВИЯХ СЕВЕРА РФ .....	93
7.1. Системный анализ и синтез критериев метаболического синдрома, характеризующих углеводно-липидный кластер и их роль в диагностике метаболических нарушений у больных СД-2 типа с различными клиническими вариантами течения.....	93
7.2. Системный анализ и синтез в исследованиях критериев кластера анемического синдрома диабетических ангиопатий и их роль в диагностике метаболических нарушений у больных СД-2 типа с различными клиническими вариантами течения.....	111
7.3. Системный анализ и синтез диагностических критериев кластера «гемостаз» и их роль в диагностике метаболических нарушений у больных СД-2 с различными клиническими вариантами течения.....	125
7.4. Системный анализ и синтез диагностических критериев кластера «иммунограмма» и их роль в диагностике метаболических нарушений у больных СД-2 типа с различными клиническими вариантами течения.....	145
7.5. Системный анализ и синтез иммуномаркеров и их роль в диагностике метаболических нарушений у больных СД-2 типа с различными клиническими вариантами течения. ....	164
7.6. Системный анализ и синтез параметров оксиметрии и их роль в диагностике метаболических нарушений у больных СД-2 типа с различными клиническими вариантами течения.....	176
7.7. Системный анализ и синтез кластера «костный метаболизм» у больных СД-2 типа с различными клиническими вариантами течения.....	198
7.8. Системный анализ и синтез критериев нарушений мембран тромбоцитов у больных СД-2 с различными клиническими вариантами течения.....	212

8. ОЦЕНКА ХАОТИЧНОЙ ДИНАМИКИ ПАРАМЕТРОВ ВЕКТОРА СОСТОЯНИЯ ОРГАНИЗМА ЧЕЛОВЕКА ПРИ МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ В АСПЕКТЕ ТЕОРИИ АДАПТАЦИИ.....	230
9. ОПТИМИЗАЦИЯ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТОВ НЕБИЛЕТ И СИОФОР («БЕРЛИН-ХЕМИ») КАК УПРАВЛЯЮЩИХ ВОЗДЕЙСТВИЙ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ НА ФОНЕ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА В АМБУЛАТОРНО-ПОЛИКЛИНИЧЕСКИХ УСЛОВИЯХ.....	236
10. ВЛИЯНИЕ КЛИМАТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ СЕВЕРА РФ НА ПОКАЗАТЕЛИ ХАОТИЧНОЙ ДИНАМИКИ ЧИСЛА ГОСПИТАЛИЗАЦИЙ БОЛЬНЫХ СД-2 ТИПА С РАЗЛИЧНЫМИ КЛИНИЧЕСКИМИ ВАРИАНТАМИ ТЕЧЕНИЯ .....	253
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	258
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	259
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	262
ЛИТЕРАТУРА.....	264



## ВВЕДЕНИЕ

Настоящее издание является продолжением ранее представленных 1-й и 2-й частей, в которых были изложены основные понятия синергетики и теории хаоса и кратко даны иллюстрации применений этих понятий и теорий к ряду клинических разделов. Существенно, что мы представляли именно основные положения теории хаоса и синергетики (ТХС), их связь с общим развитием естествознания и медико-биологических наук, в частности.

Понимания единства кибернетического подхода в изучении неживой природы (химия, физика) и живой природы (биология, медицина) базируются на глобальных принципах, таких как принцип соответствия. Последний широко применяется в физике, но в области биомедицинских наук он только начинает реализовываться. Его интерпретация в рамках ТХС и была дана в первых 2-х частях настоящего издания.

Формулирование базовых принципов для любой науки весьма важно, а для медико-биологических наук оно важно вдвойне, т.к. эти науки наименее формализованы и требуют создания своего математико-кибернетического аппарата. В этой связи мы считаем, что именно эти науки находятся в стадии методологической бифуркации, когда возможно возникновение другого пути их развития. Этот путь основан на ТХС и компартментно-кластерной теории биосистем (ККТБ). Последняя базируется на системном анализе и синтезе, новых понятиях информационного изотропизма, теории фазатона мозга (ТФМ), теории устойчивости биологических динамических систем (БДС), к которым относятся и функциональные системы организма человека (ФСО), и теории идентификации степени синергизма в БДС.

Все эти понятия и теории тесно связаны с ККТБ, которую можно рассматривать и в качестве теоретического фундамента различных современных медико-биологических наук. Все эти науки требуют определенной математической формализации, а базовые 8 принципов ККТБ так или иначе входят в основу любой медико-биологической науки. И это обусловлено не только компартментно-кластерным строением любой БДС (где в качестве компартмента всегда можно брать клетку или молекулу ДНК), но и фундаментальным методологическим поворотом в естествознании.

Последний связан с отходом от классических детерминистских и стохастических подходов и переходом к ТХС, где свойства отдельной единицы живого (клетки, ДНК, особи в популяции) не играют существенной роли в развитии общей динамики БДС (в ее эволюции, поведении на достаточно больших интервалах времени и пространства). Для синергетики важны совокупности приблизительно одинаковых (часто в функциональном смысле, а не в морфологическом смысле) единиц, объектов, которые объединяются в компартменты, а они уже образуют кластеры.

Динамика поведения компартмента или кластера не может быть описана путем изучения динамики поведения отдельной единицы или субъединицы. Хотя в определенные моменты времени отдельные единицы (как правило, их объединения) могут образовывать параметры порядка (ПП), которые и определяют динамику всей БДС. Однако, одна единица все-таки не определяет эволюцию биосистемы и это – базовый принцип системного анализа. В системном же синтезе еще очень важно определить ПП, минимальный размер фазового пространства, внутри которого наблюдается движение вектора состояния организма человека (ВСОЧ).

Еще более существенно в подходах ТХС и ККТБ то, что динамика реальных БДС не является детерминистской или стохастической. Она хаотична по своей сути и об этом будет сказано ниже, уже в первом параграфе этого издания. И этот факт, на наш взгляд, является решающим в общей бифуркации медико-биологических наук, их переходе от детерминистско-стохастического подхода к ТХС и ККТБ.

Существенно еще отметить, что ККТБ является связующим мостом между синергетикой и детерминистским подходом, т.к. она словно кентавр впитала в себя базовые принципы и от ТХС, и от классических детерминистских подходов. И именно эта смесь обеспечивает сейчас идентификацию полного или частичного синергизма в БДС, их интервалов устойчивости, идентификации ПП и минимальной размерности фазового пространства состояний для ВСОЧ в условиях саногенеза и патогенеза.

Настоящее издание представляет более подробную иллюстрацию применения ТХС и ККТБ в конкретных клинических исследованиях. Читателю сейчас будут предложены клинические примеры из области патологии метаболических нарушений и артериальных гипертензий. Иными словами, мы представляем некоторое пособие (если угодно читателю) для применения методов синергетики в патологии гормонально-метаболических нарушений и ранней патологии кардио-респираторной системы (КРС), как наиболее важного представителя ФСО. При этом мы акцентируем внимание на условиях севера Российской Федерации, что до нас в рамках такого подхода еще никто не делал.

В последующих томах мы представим результаты использования ТХС и ККТБ в клинике женских патологий и клинике cerebro-васкулярных патологий, а также при изучении особенностей адаптационных процессов в динамике онтогенеза школьников Ханты-Мансийского автономного округа – Югры при их обучении и развитии в школах округа. Изучение особенностей их психофизиологических процессов, морфо-функционального статуса позволило нам установить, что эти показатели существенно влияют и на состояние ФСО и результаты обучения.

Все эти практические результаты использования ТХС и ККТБ будут представлены в виде отдельных томов (Т.3-7) и сейчас мы предлагаем читателям ознакомиться с результатами в области клиники метаболических нарушений



и патологии КРС. Отметим, что патологии метаболических процессов имеют сочетанный характер, в частности, сильно связаны с нарушениями в работе КРС, других ФСО организма. Все это усугубляет состояние ФСО человека на севере, вызывает раннюю инвалидизацию, старение и высокую смертность среди лиц с указанными патологиями. Но главное при этом, что жизнь у этих людей теряет комфорт, а саногенез необратимо переходит в патогенез. Закономерности таких переходов и будут нами представлены в настоящем издании.

## **1. ОБЩИЕ ЗАКОНОМЕРНОСТИ РАЗВИТИЯ КЛИНИЧЕСКОЙ КИБЕРНЕТИКИ. РОЛЬ СИНЕРГЕТИКИ И КОМПАРТМЕНТНО- КЛАСТЕРНОЙ ТЕОРИИ БИОСИСТЕМ (ККТБ) В ЭТОМ**

Последние годы появляется все больше научных публикаций, которые связаны с отрицанием целесообразности использования традиционных детерминистских и стохастических подходов в описании динамики поведения живых систем [66, 70, 97–104]. По нашему глубокому убеждению такая тенденция не случайна и обусловлена двумя основными процессами, происходящими в естествознании. Во-первых, биология и медицина медленно дрейфуют к точки бифуркации, которую пережила физика в начале 20-го века, когда появилась квантовая механика.

Именно изменение детерминистского сознания в физике, переход к неопределенности в поведении конкретной частицы (а это принцип неопределенности Гейзенберга и введение волновой функции Шредингера) породили новые подходы и понимание в изучении процессов во вне живой природе, а впоследствии это породило науку синергетику и теорию хаоса. В нашем представлении нечто подобное сейчас происходит и в биомедицинских науках. Мы прогнозируем, что такая же бифуркация возникнет в ближайшее время в биологии и медицине и человечество перейдет от детерминистско – стохастического подхода к новому, возможно синергетическо – хаотическому подходу.

Все большее число естествоиспытателей приходят к вполне очевидному заключению о неправомерности использования стохастических подходов в биомедицинских науках. И главный тезис в этих заключениях базируется на известных постулатах теории вероятности, которая исходно должна оперировать с приблизительно (а лучше – точно!) одинаковыми объектами (процессами, явлениями). В теории вероятности предполагается использовать одинаковые объекты, но в биологии одинаковых объектов не бывает. Любой организм отличен от другого морфологически, организацией связей между клетками, органами и тканями, связями внутри популяции и при межпопуляционных взаимоотношениях.

Более того, даже если мы рассматриваем один и тот же организм во времени, то он тоже меняется (старее, болеет, изменяется режим работы систем его регуляции и т.д.). Это хорошо понимали древние греки (все течет, все изменяется), но человечество средних веков вплоть до XX-го века, ободренное успехами детерминистско – стохастического подхода, отошло от этих хаотических (единично – уникальных) подходов. Сейчас наступает время переосмыс-



ливания древних тезисов и введения новых парадигм. Последние отличны от традиционных и базируются на теории хаоса и синергетике (ТХС).

Существенно отметить, что ТХС связана и не отрицает детерминистский подход (хотя со стохастикой у ТХС больше различий), но его использование теперь опирается на параметры порядка (ПП), которые на некотором отрезке времени (и объеме пространства) могут неплохо описываться в терминах русел (основных законов, уравнениях, представляющих динамику биологических динамических систем - БДС). Однако по истечению этих интервалов времени возникают области джokers, в которых динамика БДС претерпевает резкие изменения. К последним может относиться и изменение размерности  $m$  фазового пространства (ФП), в котором мы наблюдаем движение вектора состояния БДС  $x = (x_1, x_2, \dots, x_m)$ .

В терминах фазового пространства состояний, ПП, русел и джokers можно было бы и рассматривать динамику БДС (правда весьма ограничено) и даже в рамках классических подходов (детерминизма и стохастики). Однако именно в этих терминах изучение БДС весьма сильно отличается от классики. Действительно, в детерминистском подходе в фазовом пространстве вектор состояния совершает (часто регулярную) траекторию, т.е. движется по некоторой линии. Эти линии могут находиться в определенных областях фазового пространства (образовывать циклы Пуанкаре, например), а могут и двигаться бесконечно (неустойчивый фокус, узел и т.д.). Однако траектория при этом вполне определенная (детерминирована) и каждой точке фазового пространства соответствует вполне определенное состояние БДС (и положение вектора  $x$  в ФП).

В теории вероятности мы имеем дело с облаками, определенными в фазовых пространствах состояний и говорить о каких-то определенных положениях вектора  $x$  до опыта (т.е. в рамках будущего прогноза) бессмысленно. Мы можем использовать понятия вероятности события или его частоты  $P(A)$  и  $P'(A)$  соответственно. При этом для БДС  $P(A)$  вообще не определяется, а  $P'(A)$  определяется, но применять теорему Бернулли для нахождения  $P(A)$  мы не можем. Это связано с тем, что в этой теореме  $P'(A) \rightarrow P(A)$  при неограниченном числе испытаний  $N$ . Но мы не имеем больших запасов времени для многократных опытов с БДС и у нас нет большого числа одинаковых объектов (точнее сказать у нас нет даже двух одинаковых).

Таким образом, в рамках возникающих несообразностей в деле применения детерминистско-стохастических подходов в описании БДС естественное требование иных методов в изучении биосистем. На сегодняшний день наиболее перспективный подход для биологии и медицины базируется на методах ТХС.

В рамках наиболее простых и доступных методов, широко сейчас используемых в медицине, следует отметить методы идентификации размеров аттракторов  $V_G$ , положения их геометрических и средневзвешенных центров и расстояния между этими центрами (показатель асимметрии) и

расстояния между центрами аттракторов как для разных кластеров БДС, так и для одних и тех же кластеров БДС. При этом, в последнем случае, одинаковые БДС должны находиться в разных биологических условиях. Например, аттракторы ФСО одного и того же человека до болезни и после заболевания, или, например, для разных групп людей с одинаковым заболеванием, но с разными исходами болезни. Для метаболических нарушений это могут быть люди с разными исходами болезни (с компенсацией, субкомпенсацией, декомпенсацией).

В рамках ТХС нами сейчас разработаны новые методы, которые обеспечивают идентификацию русел, параметров порядка и областей джokers. Отметим, что это все формальные процедуры, к ним разработаны алгоритмы и составлены программы, обеспечивающие достижение всех выше перечисленных результатов. Характеристика ряда алгоритмов и программ, которые были разработаны и использованы в НИИ Биофизики и медицинской кибернетики (НИИ БМК) при СурГУ, будет представлена в следующем разделе. Сейчас же важно подчеркнуть, что успехи в этой области существенны и они имеют прикладной характер. Именно уже полученные нами и другими исследователями достижения в области практического использования ТХС в биомедицинских исследованиях и позволяет нам сейчас говорить о приближении области методологических бифуркаций, существенных качественных изменений в методах и понимании сущности протекания медико-биологических процессов [58-60, 62-70, 97-104].

Таким образом, если подвести итог всему сказанному в этом разделе, то можно отметить, что приближающийся скачок в биологии и медицине обусловлены не только пониманием кризиса в теории и методах описания биосистем (БДС в частности), но и в определенных успехах, достижениях синергетики и теории хаоса, особенно в медицине. Именно эти два аспекта позволяют нам делать сейчас смелые высказывания о неизбежности качественного скачка в ближайшие 5-10 лет в методологии медико-биологических наук и, как неизбежное, в приближающемся прорыве в области познания живого.

В настоящем издании мы будем пытаться представить наиболее весомые достижения в области синергетики применительно к клиническим исследованиям и прикладным медицинским задачам, которые обеспечивают новое формализованное клиническое понимание ценности диагностических признаков, выбора оптимальных методов лечения, оценки эффективности этих методов и оценки влияния экофакторов среды на динамику развития патологии и особенностей переходных процессов при трансформации патогенеза в саногенез.

Успешность применения методов ТХС, разработанных в НИИ БМК при СурГУ мы продемонстрируем на конкретных клинических примерах, связанных с метаболическими нарушениями и приводящих к возникновению патологических режимов функционирования сердечно-сосудистой системы



(ССС), в частности, к артериальной гипертензии. Существенно, что эти сочетанные патологии развиваются в условиях севера РФ. Последнее дает дополнительную информацию (путем сравнения наших данных с данными по средней полосе РФ в ближайшей перспективе) для оценки эффективности использования методов ТХС в клинической кибернетике и патогенезе наиболее важных функциональных систем организма (ФСО) человека: кардиореспираторной системы (КРС) и нейро-трансмиссивного системного комплекса (НТС) человека. Именно НТС связан с гуморальными нарушениями при метаболическом синдроме (например, при СД-2 типа) и количественная оценка его состояния в условиях севера РФ является важным звеном в изучении и прогнозе тяжести патологических процессов.

Важно отметить, что вся представленная информация базируется не только на новых методах ТХС и их применении в клинике метаболических синдромов и патологии СССР, но и на использовании новой теории фазатона мозга (ТФМ). Именно ТФМ является новым системным подходом в изучении саногенеза и патогенеза. В ее основе лежат представления И.М. Сеченова, И.П. Павлова и Ч. Шеррингтона о возможности образования иерархических, постоянно меняющихся констелляций подсистем, обеспечивающих достижение положительного (часто адаптационного, приспособительного) эффекта для всех БДС организма и целого организма в том числе.

Именно учение И.М. Сеченова о главенствующей роли ЦНС в организации не только двигательных актов (т.е. управлении нейро-моторным системным комплексом - НМС), но и в функционировании всего организма в целом, а также теория доминанты А.А. Ухтомского положили начало формированию современной теории фазатона мозга. В основе ТФМ лежат представления о существовании довольно подвижного, но функционально единого нервного центра (фазатона мозга - ФМ), который объединяет и осуществляет регуляцию трех основных системных комплексов: НМС, НТС и нейро-вегетативного системного комплекса (НВС).

С позиций компартментно-кластерной теории БДС (ККТБ) фазатон мозга - это верхний иерарх в организации работы всех БДС, который описывается матрицей  $A_{11}$  [59,67,69]. Остальные кластеры (например, КРС, НТС, НМС) описываются матрицами  $A_{ii}$ , стоящими на диагонали блочно-треугольной матрицы  $A$  и входящей в глобальную модель вида:

$$\begin{aligned} dx/dt &= A(y)x - Bx + Ud \\ y &= Cx \end{aligned}$$

Здесь  $x = (x_1, x_2, \dots, x_m)^T$  - вектор состояния организма человека (ВСОЧ) или БДС, который описывает динамику поведения каждого компартмента и кластера;  $U$  - матрица внешних драйвов (управляющих воздействий),  $d$  - вектор этих драйвов; матрица  $C$  учитывает вклад каждого кластера во внешние выходные сигналы от БДС (например, биоэлектрическая активность нервов и ганглий, или концентрация медиаторов, гормонов).

Подобные модели описывают фазатон мозга, его управляющее воздействие на системные комплексы и ФСО и являются основой для идентификации параметров порядка и русел при использовании биохевоистического подхода в оценке функционирования ФСО, органов и организма человека в целом. Отметим, что метод «черного ящика», как биохевоистический и кибернетический метод, впервые в биологии и медицине применил И.П. Павлов. Однако сейчас эти методы активно используются и в теории доминанты, и в ТФМ, и в ТХС при оценке работы выше указанных трех системных комплексов (НМС, НТС, НВС). Делается это, как мы покажем ниже, на основе новых методов теории фазатона мозга и ТХС с использованием ЭВМ и нейро-ЭВМ [64, 69, 70].

Функциональное единство этих трех системных комплексов обеспечивается работой нейросетей головного мозга (НСМ) на принципах компартментной и кластерной их организации в рамках иерархического подчинения и взаиморегуляции. Вполне закономерно, что именно ККТБ стала одним из основных инструментов в области описания НСМ [58, 60, 62], идентификации режимов поведения НСМ, степени синергизма и областей устойчивости НСМ. И именно НСМ лежат в основе работы фазатона мозга как главной доминанты организма человека, а так же в организации различных других доминант.

В этой связи уместно напомнить, что еще А.А. Ухтомский рассматривал доминанту как систему-констелляцию нервных центров, которые подчиняют себе исполнительные органы и определяют направление поведенческих реакций организма - его вектор. Он отмечал: «Внешним выражением доминанты является определенная работа или рабочая поза организма, подкрепляемая в данный момент разнообразными раздражениями и исключая для данного момента другие работы и позы. За такой работой или позой приходится предполагать возбуждение не единого местного очага, но целой группы центров, быть может, широко разбросанных в нервной системе. За половой доминантой скрывается возбуждение центров и в коре, и в подкорковых аппаратах зрения, слуха, обоняния, осязания, и в продолговатом мозге, и в поясничных частях спинного мозга, и в секреторной, и в сосудистой системе. Поэтому надо полагать, что за каждой естественной доминантой кроется возбуждение целого созвездия (констелляция) центров. В целостной доминанте надо различать, прежде всего, кортикальные и соматические компоненты [1906, с.34][109]».

В теории ФМ кортикальный компонент является морфо-функциональным (сравнительно устойчивым) иерархом, обеспечивающим регуляцию НМС, НТС и НВС. Именно этот компонент и формирует понятие ФМ в объединении ряда других нервных центров, в том числе и в объединении с ретикулярной формацией продолговатого мозга (РФ ПМ), которая может определять фазатон мозга в целом. Именно нейронные сети ретикулярной формации головного мозга (РФ ГМ) задают базовые управляющие драйвы для сна и бодрствования.



У больных СД – 2 типа, страдающих ожирением, очень часто формируется доминанта избыточного потребления пищи, разрушить которую удается человеку очень сложно. Эта устойчивая доминанта приводит к существенным изменениям в гуморальной регуляции, нарушается состояние НВС, снижается активность НМС. Для НВС это проявляется в первоначальном сдвиге всех показателей фазатона мозга в область глубокого тонического состояния (снижение активности симпатической ВНС – СИМ и повышение активности парасимпатической ВНС – ПАР). Однако в дальнейшем, когда движение ВСОЧ переходит в СД – 2 типа наблюдается выраженная и запоздалая реакция ФМ: почти все ФСО человека переходят из тонической области в фазическую (из области Т в область F, см. ниже).

Такой колебательный режим ФМ, как правило, уже не дает обратного движения в состояние нормотонии и человек находится в постоянных дисфункциях – основная часть его систем находится в фазическом состоянии ФМ и часть – в глубокой тонической фазе (например, по показателям иммунитета).

Рассмотрим эту динамику на конкретных примерах более подробно, но сначала напомним для читателя основные понятия и методы ТФМ и ТХС применительно к клинике метаболических нарушений. Это рассмотрение начнем с ТФМ и рассмотрения основных процессов при СД – 2 типа, а затем остановимся более подробно на объекте и методах исследований.

## 2. ТЕОРИЯ ФАЗАТОНА МОЗГА И ЕЕ ПРИМЕНЕНИЕ ДЛЯ ИЗУЧЕНИЯ ДИНАМИКИ ВЕКТОРА СОСТОЯНИЙ ОРГАНИЗМА ЧЕЛОВЕКА (ВСОЧ) С ПОЗИЦИЙ СИСТЕМНОГО АНАЛИЗА И СИНТЕЗА

С позиций современной клинической кибернетики человеческий организм – это совокупность биологических динамических систем (БДС), характеризующаяся интеграцией приспособительных реакций, с ее основополагающими принципами целостности и иерархичности структуры, саморегуляции, гомеостатического функционирования, надежности и стремления к самосохранению. Наиболее целостные представления в этом аспекте высказал ещё П.К. Анохин в 50-х – 60-х годах 20-го века. Базовым понятием, в рамках такого подхода, является понятие функциональной системы человека – ФСО.

В рамках системного подхода становится возможным изучать и анализировать состояние гомеостаза человека, находящегося в различных условиях, в том числе в условиях адаптации. Работами П.К. Анохина и его учеников (К.В. Судаков, Н.А. Фудин, В.Г. Зиллов 1969-2004) обоснованы глобальные механизмы целостной деятельности организма человека путем интеграции частных физиологических механизмов в единую функциональную систему организма [8, 71]. Это обеспечивает гомеостаз в норме или направленные адаптационные процессы при резких изменениях экофакторов среды.

В рамках кибернетического системного анализа с позиций теории ФСО становится возможным объединение взаимодействующих частных регуляторных механизмов, которое направлено на достижение полезного результата деятельности ФСО, в частности, при адаптационных реакциях. При этом кибернетическая трактовка в рамках компартментно-кластерного подхода (ККП) и компартментно-кластерной теории биосистем (ККТБ) динамики поведения ФСО в фазовом пространстве состояний позволяет описывать и норму, и патологию в организме человека. Впервые данный подход разрабатывается группой ведущих специалистов в области системного анализа биомедицинских систем в рамках теории ФСО [58–69, 77, 97–100, 110, 112].

Вышеперечисленные подходы в развитии теории ФСО П.К. Анохина позволяют описывать глобальные механизмы управления всеми ФСО в условиях действия экофакторов среды. Каков механизм взаимодействия КРС и НМС (как представителей базовых ФСО человека), каковы механизмы скоординированных изменений показателей этих ФСО в условиях действия экофакторов севера РФ – эти вопросы являются весьма актуальными проблемами развития теории ФСО, использования ККП и ККТБ для их описания и прогнозирования.



В рамках системного анализа и ККП становится возможным описание динамики поведения ФСО и гомеостаза в целом в условиях управления со стороны некоторого центрального регулятора, обозначаемого как фазотон мозга (ФМ), что было впервые представлено в работах биофизиков и биокибернетиков на рубеже XX и XXI веков [58–62, 66–69, 101–104].

Изучение роли ФМ в регуляции КРС и НМС человека, проживающего на севере РФ, является весьма важной проблемой теории ФСО и биокibernетики. Решению указанных проблем и посвящается настоящая работа.

Описание нормы и патологии в рамках кибернетического подхода может базироваться на компартментно-кластерном подходе (ККП), в рамках которого мы можем рассматривать различные ФСО как кластеры, содержащие регуляторные компартменты. Тогда организм человека представляется сложной системой с множеством уровней организации и управления. Согласование работы различных физиологических систем организма, оптимальное управление со стороны ЦНС, как верхнего иерарха всеми этими ФСО, обеспечивает саногенез, то есть гомеостаз в норме. Центральным регулятором, в рамках такого подхода, функционального согласованного взаимодействия многоуровневой системы поддержания жизненно необходимых параметров гомеостаза является глобальная регуляторная система на базе ЦНС, обеспечивающая интегрированное управление, как в норме, так и при развитии патологического процесса. Эту систему условно называют фазотном мозга (ФМ) и она исполняет функцию базового регулятора всех функций организма человека [97–104].

Впервые предположение о наличии в организме человека фазической и тонической регуляторных систем (основы теории фазотонного гомеостаза) было сделано ещё Ч.Шеррингтоном в 1906 году. В соответствии с фазотонной теорией [69,70,101], вегетативное и нейромоторное регулирование имеет ряд принципиально общих системных структурно-функциональных признаков. Существует тесная связь между тонической моторной системой и парасимпатическим отделом вегетативной системы с задействованием холинергического нейротрансмиттерного механизма, а также между фазической моторной системой и симпатическим отделом вегетативной системы с задействованием катехоламинергического нейротрансмиттерного механизма. В физиологических условиях между тоническим моторно-вегетативным системокомплексом (ТМВ) и фазическим моторно-вегетативным системокомплексом (ФМВ) происходит непрерывное нейродинамическое балансирование.

Работа ФМ базируется на функционировании нейросетей (НС) мозга, которые могут довольно успешно описываться в рамках ККП и теории синергизма [58–70, 112–113]. Все процессы, явления, предметы могут иметь статические и динамические характеристики. Понятие статического состояния любого объекта – это условность и, фактически, все предметы, процессы, явления природы имеют принципиально динамический характер. Любой динамический процесс (объект, явление) изменяется в пространстве,

времени, и изменяются динамические характеристики этого процесса, т.е. некоторые переменные, описывающие процесс или объект.

При изучении закономерности биомедицинских процессов их динамические характеристики (как уже отмечалось выше) могут образовывать некоторый вектор состояния  $x$  в фазовом пространстве обобщенных переменных, т.е.  $x = (x_1, x_2, \dots, x_m)^T$ , где каждая динамическая характеристика  $x_i$  является функцией времени. В отдельных случаях может быть  $x_1 = x(t)$ ,  $x_2 = y(t)$ ,  $x_3 = z(t)$  и тогда  $m$ -мерное фазовое пространство включает реальные координаты  $(x, y, z)$  и некоторые другие динамические переменные (рост, вес, численность клеток и т.д.) реальной биологической системы.

Описание природных объектов или процессов сводится к описанию динамики поведения вектора состояния  $x$  (со всеми его компонентами), как функции времени  $t$ , т.е.  $x_i = x_i(t)$ . Очень часто медицинская, физическая, химическая, биологическая задача сводится к необходимости описания динамики процесса во времени и, как следствие, предсказанию поведения конкретных координат вектора  $x$  к конкретному моменту времени  $t = t_i$ ; при условии, что  $x(t_0)$  точно задано. Однако всегда можно использовать многомерное пространство, которое не содержит время, а только переменные  $x_i$  и такое пространство мы будем называть фазовым пространством, а динамика ВСОЧ в нем будет описывать поведение фазовой траектории  $x_i = x_i(t)$ .

В понятие динамических систем (ДС) может быть включен любой объект или процесс, для которого однозначно определяется понятие состояния, как совокупности некоторых переменных величин  $x_i(t)$ , составляющих координаты вектора состояния (в медицине это ВСОЧ) в данный момент времени  $t$  и для которых может быть задан закон, описывающий изменения (эволюцию) начального состояния  $x_i = x_i(t_0)$  с течением времени  $t$  [58–71, 97–104, 112–113].

Скоординированная работа всех ФСО человека в норме и (особенно) при патологии обеспечивает гомеостаз организма, т.е. поддержание всех его жизненных функций в пределах аттрактора нормы. При патологических изменениях система регуляции гомеостаза трансформируется в цепь патогенеза конкретного заболевания, что характеризуется рядом изменений в системах регуляции ФСО (начиная от пускового механизма и, далее, ведущих звеньев патологического процесса). Исследования последних лет (1994–2007 г.г.) представляют все больше фактов в пользу именно такого кибернетического подхода в изучении процессов патогенеза, в основе которых лежит нарушение баланса в центральных (первичных) регуляторных кластерах (т.е. в ЦНС), которые ответственны за общую регуляцию ФСО [97–104].

Есть представления, что многие системы организма имеют в основе золотые пропорции [101]. Отклонение от гармонических отношений или от производных числа  $\pi$  между системными элементами целого может отражать снижение «саногенного потенциала» и стать основой для формирования «дискомфортного синдрома», который характеризуется полимикросимптома-



тикой. В рамках теории фазового пространства это соответствует переходу из одной области фазового пространства в другую, и тогда непрерывное мониторирование динамики ВСОЧ приобретает биокибернетический смысл.

В целом, формирование патологического процесса в рамках ККП рассматривается как некоторый универсальный, общий и системный процесс в единстве всего многообразия и взаимообусловленности функционирования всех ФСО, направленных на удержание стабильности динамических биологических систем, и ФСО, в частности. В рамках такого кибернетического подхода, сказанное можно представить на фазовой плоскости или в пространстве состояний в виде отдельных областей такого пространства (рис. 2.1.) [70, 97–104, 110, 112–113].

У практически здоровых людей постоянно наблюдается нейродинамическая перестройка и подстройка для сдвига всех фазовых координат  $x_i$  вектора состояния  $x$  (описывает все системы гомеостаза организма) в область притягивающих множеств, т.е. к аттрактору. В рамках описания динамики вектора состояния (т.е. с использованием компартментно-кластерной теории биосистем – ККТБ) и фазовой плоскости ( $m$  – мерное фазовое пространство) весьма приближенно такую ситуацию можно представить следующим образом.

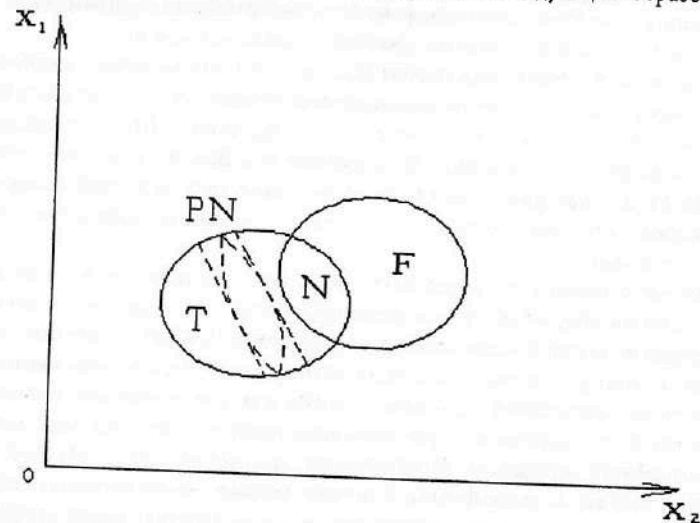


Рис. 2.1. Фазовый портрет изменения уровня сухожильного рефлекса ( $x_1$ ) от уровня катехоламинов ( $x_2$ ), где F – фазическая патология, T – тоническая патология, N – норма, PN – псевдонорма.

Например, для двух некоторых обобщенных координат, описывающих вектор состояния  $x$  и гомеостаз в целом (в качестве  $x_1$  можно выбрать уровень фазического сухожильного рефлекса, а в качестве  $x_2$  – уровень катехоламинов, который искусственно может изменяться под действием

L-ДОПА (наком, мадопар, синемет или угнетаться действием нейролептиков), такой процесс представлен на рис. 2.1. Откладывая по вертикали значения  $x_1$  и по горизонтали  $x_2$  мы получим (см. рис. 2.1) картину: N – область нормы (пересечение двух областей), область фазической патологии (F), область тонической патологии (T). Это всё вполне согласуется с принципом фазатонного нейродинамического механизма сомато-вегетативного регулирования на организменном уровне. Если организм человека преимущественно пребывает в тонической фазе (это характерно для севера РФ), то основные процессы протекают согласно левой половине таблицы 2.1. В противном случае мы имеем 12 кластеров правой половины и фазическое состояние ФСО и других биологических динамических систем.

Положение центров областей T или F может смещаться (отражая постоянный нейро-моторный – вегетативный баланс). А это значит, что и область N может постоянно изменяться (по размерам), а ее центр тяжести смещаться в область T или F. При этом у человека может преобладать тонический моторно-вегетативный гомеостаз (в комплексе с парасимпатическим отделом нервной системы) или фазический моторно-вегетативный гомеостаз (в комплексе с симпатическим отделом вегетативной нервной системы). При преобладании показателей T зоны (левая половина рис. 2.1) или F зоны (правая половина рис. 2.1), исходно наблюдается сдвиг в область PN (см. рис. 2.1), даже несмотря на наличие нормы или патологии. Для средней полосы РФ число нормотоников доходит до 30–40%, а выраженных тоников (ваготоников) не более 30–40% (летом их число уменьшается).

В здоровом организме саногенные механизмы функционируют как обычные физиологические, обусловленные естественными генетическими программами гармонизации функционального состояния организма. Функциям трёх основных системоконплексов – нейромоторного, нейротрансмиттерного и нейровегетативного системоконплексов – в поддержании здоровья человека отводится главное место. Эти системы, как активные структуры, определяют параметры саногенных и патогенных реакций других элементов организма (кластерных и компартментных ДС). Имеется пограничная зона перехода саногенных реакций в патогенные, которая связана с понятием барьерных свойств любой системы [112–113, 97–100]. Последнее характеризуется отклонением в состоянии центральных регуляторных функций (представляемых фазатонном мозга (ФМ) в тоническую область (T) или фазическую (F) [58–70, 112–113].

В развитии болезней, или патологических процессов, чрезвычайно важны не только выявление, но и количественная интерпретация структурно-функциональных перестроек (изменений), которые могут привести к точкам катастроф или внезапно привести БДС в хаотическое состояние [110]. При описании динамики развития как саногенных феноменов, так и патологического процесса важно определить основное звено в цепи структурно-функциональных нарушений – изменение, определяющее развитие остальных этапов болезни. Без установления ведущего звена (в синергетике

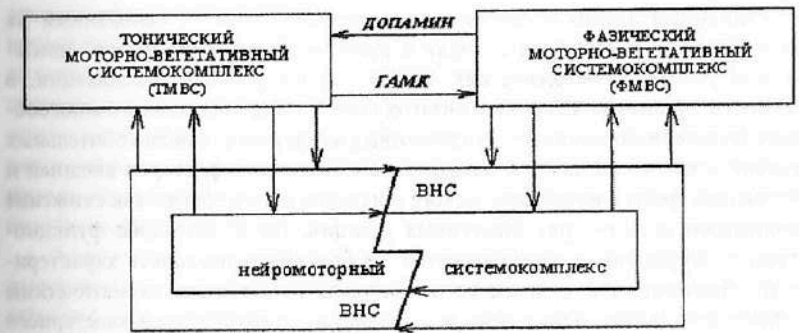


это параметры порядка – ПП) патогенеза невозможно проведение патогенетической терапии – комплекса мер, направленных на прерывание цепи причинно-следственных отношений между различными структурными, метаболическими и функциональными нарушениями, возникающими в организме вследствие воздействия главного этиологического фактора, путем устранения основного звена «патогенеза».

Современный этап развития клинической кибернетики, основанный на синергетике и теории хаоса, позволяет на качественно ином уровне изучать саногенные и патогенные процессы в рамках ККП. Теория хаоса и синергетика в основе теоретической биологии и медицины позволяют описывать состояние организма человека в норме (саногенез) и при патологии (патогенез) с позиций многомерного ( $m$ -мерного) фазового пространства состояний, в котором человек, как сложная биологическая динамическая система (БДС), представляется вектором состояния организма человека – ВСОЧ. Последний может создавать некоторые движения в  $m$ -мерном фазовом пространстве в пределах некоторых областей (аттракторов) [16, 67–70; 77]. Качественно новый подход в клинической кибернетике позволит дифференцировать не только понятия нормы и патологии, но и описывать различные состояния организма человека в пределах разных градаций таких понятий саногенеза и патогенеза как предболезнь и собственно патология. Особо это касается подходов в рамках теории фазатона мозга [97–104], когда параметры ФСО укладываются в некоторые 12 кластеров (см. рис. 2.2).

Наиболее важной долгосрочной перспективой развития современной клинической кибернетики – КК является, основанное на синергетике и ККП, описание функциональных систем организма – ФСО как БДС в норме и при патологии, исследование показателей ВСОЧ, размеров их аттракторов для различных видов патологии, динамики поведения всех 12-ти кластеров обобщенных признаков (эти переменные образуют  $m$ -мерное фазовое пространство), степеней взаимосвязи показателей (параметров порядка), описывающих все 3 указанные выше системокомплекса. Именно в рамках этих 12-ти кластеров и определяются норма и патология при нарушениях обменных процессов, в частности, при ожирении и сахарном диабете 2 типа (СД-2). Особое значение при этом имеет разработка процедуры идентификации минимальной размерности  $k$  фазового пространства ( $k < m$ ), в котором координаты  $x_i$  ВСОЧ ( $i \leq k$ ) определяются как параметры порядка, а сами модели БДС описываются так называемыми «руслами». Идентификация ПП и русел при ожирении и СД-2 и составляют основу настоящих исследований, которые базируются на современных методах клинической кибернетики.

Напомним, что идентификация параметров порядка и русел составляет основу современного системного синтеза (в отличие от системного анализа), а методы идентификации ПП и русел – основу современной КК в рамках синергетики и теории хаоса. При этом важно осознавать, что формальный математический аппарат такой процедуры находится пока в стадии разработки.



1. Активация аэробного гликолиза.	Активация анаэробного гликолиза.
2. Стимуляция синтеза РНК.	Ослабление синтеза РНК.
3. Увеличение синтеза белка.	Угнетение синтеза белков, углеводов.
4. Активация генетического аппарата и митотической активности клеток.	Угнетение генетического аппарата и митотической активности клеток.
5. Снижение интенсивности иммунного ответа.	Стимуляция иммунного ответа.
6. Активация анаболических процессов.	Активация катаболических процессов.
7. Трофотропный эффект.	Эрготропный эффект.
8. Увеличивает концентрацию $K^+$ в крови и его внутриклеточный транспорт.	Увеличивает концентрацию $Ca^{++}$ в крови и его внутриклеточный транспорт.
9. Ослабляет коагуляционные свойства крови.	Активирует процесс свертывания крови.
10. Повышенные показатели активности парасимпатической вегетативной нервной системы (ПАР) и пониженные показатели СИМ.	Повышенные показатели активности симпатической вегетативной нервной системы (СИМ) и пониженные показатели ПАР.
11. Низкая степень синергизма в ФСО и БДС в целом.	Высокая степень синергизма в ФСО и БДС в целом.
12. Узкие интервалы устойчивости БДС организма, работа вблизи точек катастроф.	Широкие интервалы устойчивости БДС организма.

Рис. 2.2. Схема принципиального фазатонного нейродинамического механизма сомато-вегетативного регулирования на организменном уровне (по В.В. Скупченко и В.М. Еськову, 1991–1998).



Системный анализ и современный системный синтез, основанный на идентификации параметров порядка и русел основных параметров, описывающих работу физиологических систем разных уровней организации, в частности, организма человека в антагонизме его индивидуального многообразия (саногенного комплекса естественных механизмов приспособительных реакций жизнеобеспечения к воздействиям различных факторов внешней и внутренней среды и патогенетического – исходно отражающего как снижение физиологического резерва саногенных реакций, так и эволюцию функциональных нарушений в органические и необратимые) позволяет характеризовать биологические динамические системы не простым схематическим и функциональным описанием, а с позиции компартментно-кластерного подхода. Последний позволяет количественно и качественно описывать динамику БДС на различных уровнях организации [78–79, 112–113].

В рамках такого подхода болезнь – это качественно новый жизненный процесс, при котором хотя и сохраняются функции, характерные для здорового организма как сложной саморегулирующейся системы, но появляются новые изменения, характеризующие эту систему как саморазвивающуюся, способную создавать устойчивые состояния еще более сложной целостности в соответствии с качественно иными условиями среды. [79]. С появлением новых уровней организации система дифференцируется, в ней формируются новые, относительно самостоятельные подсистемы. Вместе с тем перестраивается блок управления, возникают новые параметры порядка, новые типы прямых и обратных связей [78, 79]. На уровне целого организма новое качество жизни (предболезнь или собственно болезнь) – это снижение саногенного потенциала на фоне превалирования патогенной дисфункции физиологических систем, возникновения новых центрально-периферических интеграций и формирование самостоятельной патологической системы. Все это в итоге приводит к снижению приспособляемости к меняющимся условиям среды и ограничению трудоспособности.

В рамках такого подхода современная КК позволит описать диспропорцию в норме синергичного функционирования кластеров функционально-приспособительных первично-реагирующих, эффекторных и регулирующих систем [79]. Такой процесс сопровождается изменением размерности  $k$  подпространства ( $k$  увеличивается,  $k \rightarrow m$ ), а БДС переходит в области так называемых джокеров. В этом случае (для заболевшего человека) возникают другие правила поведения БДС (ФСО, в частности), которые и называются джокерами. Это характеризуется возникновением бифуркаций в поведении ВСОЧ в фазовом пространстве состояний [62, 63, 68–70].

По сути дела описание болезни в рамках такого подхода должно сводиться к описанию областей джокеров и самих джокеров, а в рамках ККП мы должны идентифицировать новые модели поведения БДС. Все это соответствует необходимости разработки новых (динамических) атласов БДС, которые должны отличаться от традиционных морфологических атласов. Эти

динамические атласы БДС должны описывать поведение ВСОЧ в условиях нормы или патологии, определять аттракторы состояний БДС, их границы и динамику ВСОЧ (в аспекте прогноза поведения ВСОЧ). Подобный подход при оценке степени тяжести заболевания позволяет идентифицировать размеры аттракторов, в которых движется ВСОЧ до развития патологии и в ходе развития заболевания конкретно для каждого человека. Такой кибернетический подход позволяет иным образом рассматривать адаптационные процессы, в частности, применительно к условиям севера РФ.

Адаптация к увеличенным функциональным нагрузкам пришлого населения высоких широт сопровождается высоким риском нарушения и утраты здоровья. Важно учитывать степень влияния неблагоприятных условий севера на особенности развития патологического процесса [111]. Выявление естественных саногенных механизмов и методов их стимуляции, на платформе основных теоретических представлений компартментно-кластерной теории биосистем (ККТБ) и теории фазатона мозга в частности, кластерный анализ и синтез системных реакций адаптации обеспечивает коррекцию «пропатогенного потенциала». Последний является основой для формирования «дискомфортного синдрома», характеризующегося полимикросимптоматикой и автоматически способствующего образованию хронических (устойчивых) форм патологии. Всё это является актуальнейшей проблемой изучения специфики проживания человека в определённых климатических условиях, в частности, на севере РФ – Югре. Именно эти проблемы составляют основу теоретических и практических исследований в настоящей экспериментально-практической работе.

Актуальной перспективой дальнейших исследований является также изучение допустимого диапазона нормы (N) и псевдонормы (PN) в динамике поведения различных ФСО человека со спецификой его жизни в условиях севера на базе биоклибернетического подхода. А это в первую очередь связано с анализом динамики поведения ВСОЧ в фазовом пространстве состояний.

СА синтоксических и кататоксических механизмов адаптации и системный синтез – СС, позволяющий идентифицировать параметры порядка и русла адаптационных и (или) патологических процессов, и области джокеров, позволит установить интервалы устойчивости изучаемых кластеров ФСО БДС в аттракторах состояний относительной стабильности (саногенезе) и (или) в динамике патологического процесса. При этом наиболее доступный СА и СС основаны на ККП и ККТБ, когда идентифицируются параметры аттракторов поведения ВСОЧ.

Интегративная медицина учитывает исходную целостность человеческого организма, которая не является простой суммой психического и соматического. Целостность предопределяется саногенетическими процессами на основе функциональной структурной гармонии (синергии) различных составных частей целого [97, 108]. Особая роль в этой целостности принадлежит фазатону мозга, как общему регулятору психосоматических реакций организма [64, 70, 68, 110].



Поэтому синергетический подход, разрабатываемый в НИИ биофизики и медицинской кибернетики при СурГУ, уже сейчас позволяет идентифицировать норму и патологию в фазовом пространстве состояний ВСОЧ.

Нормальное состояние организма поддерживается относительно динамическим постоянством как состава и свойств внутренней среды, так и устойчивостью основных физиологических функций организма, т.е. гомеостазом. Для ФМ гомеостаз соответствует движению ВСОЧ в аттракторе «нормотонии».

Гомеостаз с позиций СА и СС – относительное постоянство переменных внутренней среды организма при внешних и внутренних возмущениях, при которых часть переменных внутренней среды в определенных условиях и определенном диапазоне активности инвариантны к возмущениям (или малочувствительны к их действию) [69]. Обычно они образуют параметры порядка для описания динамики поведения ВСОЧ, так как описывают БДС глобально, а не в течение короткого интервала времени.

Гомеостаз обеспечивается скоррелированной работой нейромоторного, нейротрансмиттерного, нейровегетативного системоконплексов. Это в свою очередь обеспечивается фазическим и тоническим (по Г. Селье ката токсическим или синтоксическим) механизмами регуляции всех основных ФСО организма человека (см. рис. 2.2). При этом мы имеем постоянное нейродинамическое балансирование ВСОЧ между тоническим и фазическим состоянием. Однако суточное средневзвешенное (с позиций синергетики это центр аттрактора поведения ВСОЧ) в конечном итоге определяет статус ФСО, всех БДС и организма в целом. Если координаты такого «центра» находятся в тонической области, то это свидетельствует о тоническом состоянии ФМ. В противном случае – это соответствует фазическому состоянию БДС и организма в целом. Классификационное деление на фазический и тонический варианты (динамик поведения центра аттрактора движения ВСОЧ) в конечном итоге определяет статус ФСО, всех БДС и организма в целом. Если координаты такого «центра» находятся в тонической области, то это свидетельствует о тоническом состоянии ФМ. В противном случае – это соответствует фазическому состоянию БДС и организма в целом.

Классификационное деление на фазический и тонический варианты нейродинамического дисбаланса является универсальным физиологическим и патофизиологическим принципом. Этот принцип может быть экстраполирован на многие виды метаболических процессов, которые регулируются фазатонным механизмом. Фазатонный механизм управления имеет единую саногенную направленность регуляторных функций, а коррекция фазатонного дисбаланса обеспечивает нозологически неспецифический универсальный регуляторный а, следовательно, и лечебный эффект от действия казалось бы различных внешних управляющих воздействий [69, 70, 101, 102]. Существование дисбаланса фазатона мозга может приводить к метаболическим нарушениям. В частности, снижение моторных функций автокаталитически усиливает тонический компонент ФМ.

При развитии острой метаболической патологии или декомпенсации при хронических формах метаболических нарушений наблюдается дисбаланс взаимосвязанных фазических и тонических моторных систем. Очевидно, что ослабление допаминергического звена катехоламинергической системы приводит к нарушению равновесия фазического и тонического компонентов двигательной системы в сторону преобладания тонических эффектов. С другой стороны, ослабление гамкергического механизма изменяет такое равновесие в сторону превалирования катехоламинергической системы, что приводит к противоположным фазическим эффектам [69, 70, 98–100, 51–53].

Нарушение в физиологическом равновесии физической и тонической систем должно сопровождаться изменениями и основных показателей гомеостаза (основных параметров углеводного обмена, липидограммы, иммунограммы, газового состава крови и кислотно-основного состояния). Поэтому исследование взаимосвязи этих процессов – актуальная проблема не только физиологии и патофизиологии, но и диабетологии в аспекте единства клинических проявлений таких нарушений. Именно это и составляет основу настоящих исследований. Причем нами это делается в рамках новых развиваемых синергетических подходов в области клинической кибернетики.

Изучение моторно-вегетативного гомеостаза у больных сахарным диабетом 2 типа с различными клиническими вариантами течения, постоянно проживающих в неблагоприятных условиях севера, служит дальнейшему изучению структурно-функциональной организации двигательной, вегетативной систем. Кроме того, это дает новые данные о системах, ответственных за патофизиологические механизмы адаптации при развитии хронических осложнений у этой группы больных. Рассмотрим этот тезис более подробно в рамках теории фазатона мозга и теории хаоса.



### 3. ОСНОВНЫЕ ЗВЕНЬЯ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ В ПАТОГЕНЕЗЕ ХРОНИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ СД-2 ТИПА КАК КЛАСТЕРЕ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА (МС) С ПОЗИЦИЙ КЛИНИЧЕСКОЙ КИБЕРНЕТИКИ

3.1. Синтоксические и кататоксические механизмы адаптации в патогенезе хронических осложнений при СД-2 типа как кластере метаболического синдрома в аспекте единства нейромоторного, нейротрансмиссивного и нейровегетативного системоконплексов.

Сахарный диабет – это группа метаболических (обменных) заболеваний, характеризующихся гипергликемией, которая является результатом дефектов секреции инсулина, действия инсулина или обоих этих факторов [41–47]. На сегодняшний день всемирная организация здравоохранения определяет сахарный диабет как эпидемию неинфекционного заболевания. Основная когорта больных (85–90%) представлена СД 2-го типа [41, 43, 45].

По определению ВОЗ (1999) СД-2 характеризуется преимущественной инсулинорезистентностью и относительной инсулиновой недостаточностью или преимущественным дефектом секреции инсулина с инсулинорезистентностью или без нее [3–7, 11–16, 46, 189–191]. Высокие концентрации глюкозы при диабете вызывают неферментативное гликирование (НФГ) белков. Восстанавливающие сахара ковалентно связываются со свободными аминокгруппами, подвергаются перестройке и сливаются с другими модифицированными глюкозой белками. Разнообразные проявления плеiotропного феномена глюкозотоксичности внутренней среды, при декомпенсации сахарного диабета, вызывают в организме больных ряд неспецифических реакций-изначально компенсаторного (эустресс), а в последующем и дисадаптивного характера (дисстресс) [49]. Такие патологические процессы вызывают особую динамику ВСОЧ и могут в рамках СА и СС быть детально обследованы в фазовом пространстве состояний.

Как было представлено ранее, состояние организма в норме и при патологии описывается точкой в  $m$ -мерном пространстве, координаты которого образуют диагностические признаки  $x$ . Динамика поведения ВСОЧ включает такие диагностические признаки ( $x$ ) как нарушение толерантности к глюкозе или СД-2 типа, абдоминальное ожирение, дислипидотеинемия и повышение уровня «малых» липопротеидов (ЛП (а)), ишемическую болезнь сердца (ИБС), артериальную гипертензию (АД > 140/90 мм. рт.ст.), гиперурикемию, микроальбуминемия и повышение уровня ингибитора-1 активатора плазминогена [54].

Указанные диагностические признаки патологических процессов являются факторами риска развития атеросклероза, который при сочетании нескольких

из них синергично и многократно возрастает. Современная концепция развития атеросклероза определяет, что сочетание вышеуказанных факторов риска атеросклероза является проявлением общего для них метаболического нарушения – повышения резистентности тканей к инсулину и компенсаторная гиперпродукция этого гормона. В настоящее время критерии метаболического синдрома (МС) продолжают интенсивно и углубленно изучаться, что позволяет дополнить характеристику процессов, присущих МС, диагностическими признаками ( $x$ ), имеющими традиционно биологическую трактовку: биологически-активных метаболитов жировой ткани (ФНО- $\alpha$ , интерлейкин-6 и интерлейкин-8), расширенной иммунограммы (Т-лимфоциты (CD3), Т-хелперы (CD4) Т-супрессоры (CD8), соотношение Т-хелперов к Т-супрессорам (CD4/CD8) и др.), параметров оксигенации крови и др. Все это увеличивает размерность ВСОЧ, формируя новые кластеры диагностических признаков. При этом сразу возникает задача оценки значимости этих диагностических признаков и кластеров.

Измеряя непрерывно значения  $x$  при введении исследуемых параметров движения ВСОЧ в фазовом пространстве состояний при МС, в частности, можно получить некоторый клубок, образно состоящий из одной нити. Эта нить образуется движением ВСОЧ в пространстве состояний внутри аттрактора МС. Такое пространство состояний, ограниченное аттрактором, можно ограничить некоторым  $m$ -мерным параллелепипедом, у которого можно измерить координаты и размеры граней, определить координаты центра, определить величину его объема и ряд других параметров, в частности, параметры порядка ВСОЧ. Все это в совокупности даст новый подход, разрабатываемый в НИИ биофизики и медицинской кибернетики при СурГУ, и который активно используется в настоящей работе.

Существенно, что МС постепенно и длительное время протекает без явной клинической симптоматики. То есть объектом исследования в первую очередь должен является контингент условно здоровых лиц, имеющих такие факторы риска как абдоминальное ожирение (окружность талии у мужчин > 102 см., женщин > 88 см.), дислипидемию (превышение уровня триглицеридов > 1,69 ммоль/л., снижение ХС-ЛПВП у мужчин < 1,04 ммоль/л., женщин < 1,29 ммоль/л.), повышение уровня АД > 130/ > 85 мм.рт.ст., уровня глюкозы натощак более 5,5 ммоль/л., согласно критериям диагноза МС АТР III [149].

Имеются различия в критериях МС по американским и европейским представлениям, в частности, в выраженности изменений показателей липидного метаболизма. В 2004 году на заседаниях Международной федерации диабета был достигнут консенсус в определении критериев МС: для постановки диагноза достаточно наличие абдоминального ожирения (окружность талии у мужчин > 94 см., женщин > 80 см., причем оговаривается учет этнической специфики для других групп) в сочетании с любыми двумя факторами риска, приведенными в таблице 3.1.



**Критерии метаболического синдрома  
по Международной федерации диабета (IDF)**

Таблица 3.1

Показатель	Значение
окружность талии	> 94 см для европеоидов мужчин и > 80 см для женщин с учетом этнической специфики для других групп
триглицериды	> 1,7 ммоль/л или специфическое лечение данного нарушения
ХС ЛПВП	< 1,03 ммоль/л у мужчин < 1,29 ммоль/л у женщин или специфическое лечение данного нарушения
артериальное давление	систолическое АД > 130 или диастолическое > 85 мм.рт.ст., или специфическое лечение данного нарушения
Глюкоза плазмы натощак	> 5,6 ммоль/л, или ранее диагностированный СД-2 При гликемии натощак выше 5,6 ммоль/л рекомендуется проведение перорального глюкозотолерантного теста, не являющегося необходимым для постановки диагноза МС

Таким образом, исследование динамики координат ВСОЧ по критериям метаболического синдрома  $x_i$ , т.е.  $x = (x_1, x_2, x_3, \dots)^T$  в фазовом многомерном пространстве состояний, позволяет определить  $m$ -мерный вектор состояния ВСОЧ  $x=x(t)$  условно здоровых лиц и больных СД-2 в процессе формирования кластеров МС и оценить их значимость. Причем, по определению аттракторы ВСОЧ пациентов, имеющих признаки МС, будут изменяться в эволюции саногенных реакций в патогенные и наоборот. Важно учитывать, что спектр критериев МС (параметров порядка), определяемых по Международной федерации диабета (IDF) может быть расширен в соответствие с результатами исследований в аспекте региональных особенностей, в частности, на севере РФ.

Исследование области движения ВСОЧ в фазовом пространстве по заданным  $x_i$  координатам (кластерам диагностических критериев микрососудистых осложнений у больных СД-2 с различными клиническими вариантами течения) позволит определить параметры аттракторов движения ВСОЧ в  $m$ -мерном пространстве (координаты и размеры граней  $m$ -мерного параллелепипеда, координаты центра, величину его объема) у больных СД-2 в фазе компенсации, субкомпенсации и декомпенсации углеводного обмена в сравнении с группой здоровых лиц. Результаты исследования области движения ВСОЧ в фазовом пространстве по заданным  $x_i$  координатам позволят обосновать научно-доказанное с позиций клинической кибернетики, базирующейся на компартментно-кластерного подходе, дифференцирование групп риска МС, что совпадает с основной целью консенсуса IDF. Существенно, что

с учетом критериев МС, определяемых Международной федерацией диабета (IDF), нами будут представлены ниже результаты исследования возможности формирования основных информационных кластеров признаков, т.е. координат  $x_i$  для ВСОЧ при МС и СД-2.

С позиций современной клинической кибернетики, можно предположить, что у больных СД-2 с различными клиническими вариантами течения изменения исследуемых  $x_i$  (заданных параметров кластеров диагностических критериев микрососудистых осложнений) находятся в таких интервалах (ограниченной области значений, аттракторе фазового пространства), при котором обеспечивается некоторое состояние гомеостаза, характеризующееся равновесным стационарным режимом (СР), т.е. саногенезом.

Небольшие отклонения этих параметров от средних значений могут и не сопровождаться фатальными изменениями динамики исследуемых процессов (т.е. определенные условия среды обеспечивают инвариантность (или малочувствительность) к возмущениям переменных внутренней среды в определенном диапазоне) [97]. Однако устойчивое движение центра хаотического аттрактора ВСОЧ (по мере старения или быстрых нарушений в регуляции гомеостаза) может привести в аттрактор глубокой патологии с летальным исходом.

Степень компенсации углеводного обмена, являющаяся мерой глюкозотоксичности, определяет такие условия среды, при которых интервалы устойчивости организма находятся в стационарных режимах функционирования. При этом они будут разными у больных в стадии компенсации, субкомпенсации и декомпенсации углеводного обмена. Идентификация этих различий в условиях севера РФ является проблемой, составляющей основу настоящих исследований.

Под влиянием внешних факторов или спонтанно границы интервалов устойчивости могут изменяться. Исходное положение стационарного режима ВСОЧ в фазовом пространстве (координаты тонического – Т, нормотонического – N, фазического – F состояния ФМ в фазовом пространстве см. рис.2.1) определяет степень изменения границ устойчивости, при преодолении которых возникают области джokers, а размерность фазового пространства резко меняется ( $k$  переходит в  $m$ , например). Изучение границ устойчивости человека как открытой самоорганизующейся системы показало, что эти границы могут флуктуировать или целенаправленно изменяться под действием экзотакторов, при патологии, а также с возрастом. Старение организма приводит к уменьшению интервалов устойчивости с одновременным изменением и коэффициента синергичности [65]. При этом и движется центр аттрактора в область мортального поведения ВСОЧ (рис. 3.1)[69,70].

С позиций фазового пространства состояний динамика движений ВСОЧ (изменения движения его аттракторов) при МС и, в частности при СД-2 типа, полностью укладывается в известную картину фазового пространства состояний. [59, 69, 70, 97–101].



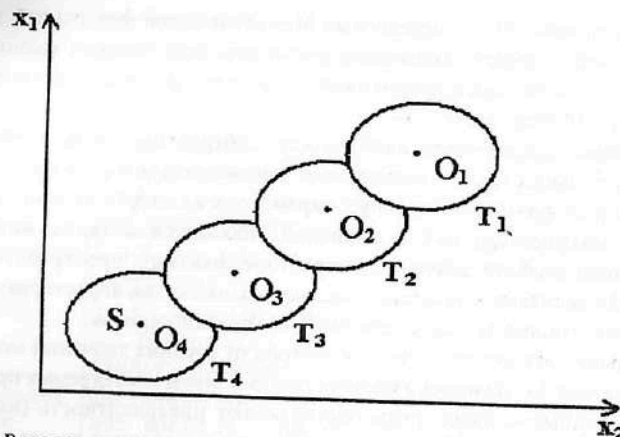


Рис. 3.1. Возрастные изменения в положениях аттракторов для их центров  $O_1 - O_4$  при переходе от возраста  $T_1$  (юность) к возрасту  $T_4$  (старость). Здесь координаты  $x_1$  и  $x_2$  – любые параметры фазического состояния фазотона мозга человека на севере РФ.

Изучение динамики изменения параметров ВСОЧ, интервалов устойчивости стационарных режимов функционирования, идентификация русел и диагностика области джокеров, при которых размерность фазового пространства резко меняется у больных СД-2 с различными клиническими вариантами течения (в зависимости от стадии компенсации углеводного обмена) является принципиально новым научным направлением в клинике метаболических синдромов и клинической кибернетике в целом.

Одним из перспективных направлений развития диабетологии в настоящее время является реальное прогнозирование с высокой степенью точности развития болезни и определение тактики превентивной терапии. При этом особое место отводится разработке рациональных алгоритмов диагностики и мониторинга состояния здоровья у больных диабетом [11–14, 41, 44–49]. Современная КК, базирующаяся на ККП, позволяет дополнить арсенал диабетолога новыми программными продуктами, более точными диагностическими системами, научно обосновать безопасность и высокую эффективность новых лекарственных препаратов и их оптимальное сочетание.

Углубленное изучение процессов, характеризующих синтоксические и катоксические (тонические и фазические в ТФМ) механизмы действия биологических (экологических) факторов адаптации в патогенезе хронических осложнений при СД-2 на стадии эустресса и дистресса у больных сахарным диабетом типа 2 в аспекте единства нейромоторного, нейротрансмиттерного и вегетативного системнокомплексов может обеспечить появление новых представлений о функциональной системе регуляции, открыть новые возможности профилактики и лечения сосудистых осложнений у больных сахарным диабетом.

### 3.2. Немодифицируемые (генетические) факторы риска, реализующие риск развития хронических осложнений при СД-2 типа.

Патогенез и прогрессирование нарушения углеводного обмена при сахарном диабете 2 типа включают участие как наследственных, так и внешних факторов. Генетическая предрасположенность важна для развития нарушенной толерантности к глюкозе, тогда как в развитии сахарного диабета ведущая роль принадлежит внешним факторам, которые на фоне генетической предрасположенности ответственны за развитие клинически явного диабета.

По сообщению многочисленных авторов, до недавнего времени считалось, что у монозиготных близнецов конкордантность диабета 2 типа составляет 90–100%. В последующие годы с использованием новых подходов было показано, что конкордантность однояйцевых (монозиготных) близнецов несколько ниже, хотя остается достаточно высокой – от 69 до 90%. Рядом исследователей [122, 123, 127, 150, 164, 209] показано, что высокая степень конкордантности монозиготных пар по сахарному диабету зависит от длительности наблюдения и возраста, в котором обследуются идентичные близнецы. По данным А.Ф. Амос и др. (1997) сахарный диабет 2 типа определяется степенью нарушенной толерантности к глюкозе, которая является кумулятивной и постоянно увеличивающейся с возрастом. Исходя из этого F. Medici и соавт. (1999) изучали частоту конкордантности диабета типа 2 у одного из 44 недиабетических близнецов, в то время как у второго близнеца манифестация сахарного диабета уже состоялась. Через 1, 5, 10 и 15 лет наблюдения частота конкордантности диабета составляла 17, 33, 57 и 76% соответственно, однако такая высокая степень конкордантности зависит от того, какие близнецовые пары подвергались тщательному исследованию на протяжении длительного времени. Так некоторые исследователи [150, 157, 209, 212] провели углубленное изучение идентичных (монозиготных) и неидентичных (дизиготных) близнецовых пар мужского пола и показали, что конкордантность сахарного диабета типа 2 среди идентичных близнецов составила 58%, а среди неидентичных близнецов – 17%. Имеются данные, что относительный риск развития сахарного диабета типа 2 у родственника идентичного близнеца в 2,1–3,4 раза выше, чем у родственника неидентичного близнеца [209, 213]. Конкордантность диабета увеличивается с возрастом и достигает почти 90 – 100 % на протяжении всей жизни.

Наряду с этим ряд исследователей [184, 209, 212] проводили обследование близнецов, включенных в национальный регистр и на основе данных, полученных с использованием глюкозотолерантного теста (75 г глюкозы), идентифицировали 62 пары близнецов, из которых один или оба имели сахарный диабет типа 2. Для монозиготных близнецов конкордантность для диабета была выше, чем для дизиготных. Для монозиготных близнецов при наличии у одного сахарного диабета вероятность развития сахарного диабета типа 2 у другого близнеца составляла 50%, а для дизиготных – 37%. Различия



между двумя группами было не очень значительно, в то время как нарушенная толерантность к глюкозе между указанными группами была статистически достоверна (63 и 43%, соответственно). Таким образом, наследуемость для сахарного диабета составляла 26%, а для нарушенной толерантности к глюкозе – 61%. Наследуемость инсулиновой резистентности, секреции инсулина, индекса массы тела и отношение талия/бедро [14, 210] при нарушенной толерантности к глюкозе составляла 26, 50, 80 и 6% соответственно [11-15].

Значимость участия гена рецептора к глюкагону в патогенезе сахарного диабета типа 2 зависит от этнической принадлежности (во французской и русской популяции в отличие от индейцев племени Пима вероятность мало-значима) [127]. Глюкагон является одним из контринсулиновых гормонов. Он способствует распаду гликогена печени и повышает скорость образования глюкозы печенью. У некоторых больных сахарным диабетом типа 2 содержание глюкагона в плазме крови повышено, что может иметь определенное значение в патогенезе нарушения углеводного обмена. Рецептор глюкагона при наличии мутации Gly40Ser имеет сниженную (почти в 3 раза) аффинность к глюкагону по сравнению с нормальным рецептором (так называемый «дикий» рецептор) к глюкагону, который имеется у практически здоровых лиц. Это позволяет считать, что мутация Gly40Ser вызывает изменение функциональных свойств рецептора. В пользу такого мнения свидетельствуют исследования G. Tonolo и соавт. (1997), которые у недиабетических гетерозиготных представителей острова Сардинии установили достоверно сниженную реакцию скорости образования глюкозы в ответ на инфузию глюкагона по сравнению с недиабетическими Gly40 гомозиготами, причем содержание инсулина в плазме крови у лиц указанных двух групп было одинаковым [210].

Снижение гликемии, как следствие ее утилизации периферическими тканями (печень и мышечная ткань), обусловлено инсулином, который активирует гликогенсинтазу, ответственную за образование гликогена в указанных тканях-мишенях. Инициация синтеза гликогена обусловлена влиянием инсулина на активирование фосфатазы гликогенсинтазы (протеинфосфатазы 1-го типа), которая путем дефосфорилирования гликогенсинтазы переводит ее в активную форму. Стимуляция инсулином гликогенсинтазы снижается как у больных сахарным диабетом типа 2, так и у лиц с нарушенной толерантностью к глюкозе [217], что позволяет считать значимым участие гликогенсинтазы в патогенезе нарушенной утилизации глюкозы. Это является одним из основных механизмов в развитии СД-2 [47-51].

Мутации гена белка, связывающего жирные кислоты в слизистой оболочке кишечника (FABP2), сопровождаются рядом механизмов, которые с большой вероятностью принимают участие в формировании предрасположенности к сахарному диабету типа 2 и развитию поздних сосудистых осложнений. Белок мутированного гена (Ala54Thr) с высокой аффинностью связывает жирные кислоты в эпителиальных клетках слизистой оболочки кишечника, повышает их абсорбцию из кишечника, что сопровождается повышением их окисления

при одновременном снижении утилизации глюкозы, способствуя хронической гипергликемии. Высокая постпрандиальная гипертриглицеридемия, наблюдаемая при этом, вызывает не только последующее нарушение обмена липидов, но и является высоким фактором риска развития макроангиопатии (ИБС, инфаркт миокарда, инсульт, диабетическая гангрена), наблюдаемой при сахарном диабете типа 2 [7, 20, 23, 41, 43, 48, 49, 123].

Значимость гена протеинфосфатазы 1-го типа (ген PP1) в механизмах предрасположенности к СД-2 зависит от этнической принадлежности. Как указывалось выше, протеинфосфатаза 1-го типа или гликогенсинтаза фосфатаза, активируемая инсулином, дефосфолирует гликогенсинтазу, переводя ее в активную форму. Протеинфосфатаза 1, взаимодействующая с гликогеном (гликогенсвязанная протеинфосфатаза 1, или PP1G), является ключевым ферментом в регуляции синтеза гликогена и распределения неокисленной глюкозы. Ген регуляторной субъединицы протеинфосфатазы 1 (PPP1R3) локализуется на хромосоме 7q31.1 – q31.2 и его мутации сопровождаются инактивацией PP1, приводя к снижению уровня активности гликогенсинтазы, что проявляется снижением утилизации глюкозы и ее включением в гликоген.

Проведенный анализ показал, что у лиц, имеющих делецию, содержание инсулина в плазме крови натощак было повышенным, поглощение инсулин-стимулированной глюкозы – сниженным при повышенной распространенности среди них сахарного диабета типа 2 [174]. В таком процессе принимают участие и гены, контролирующие синтез белков АТФ-чувствительных калиевых каналов. Как известно, АТФ-чувствительные калиевые каналы являются одним из основных компонентов механизма, участвующего в секреции и высвобождении инсулина из  $\beta$ -клетки. Они состоят из двух белков; рецептора к сульфонилмочевине (SUR1) и белка Kir6.2. Синтез белков контролируется генами, локализованными на хромосоме 11p15.1.

Белок SUR1(ABCC8) имеет 13 трансмембранных фрагментов с двумя нуклеотидсвязывающими местами, которые комплексируются с молекулами АТФ. На аминокислотном терминале белка имеется отдельное дополнительное место, связывающее препараты, имеющие сульфонилмочевинные группы. Белок Kir6.2 имеет два трансмембранных фрагмента и путем гомодимеризации участвует в образовании калиевых каналов. Была установлена [175, 199, 207, 210, 221] взаимосвязь маркеров (D11S899, D11S1324), расположенных около гена SUR1, с уровнем содержания глюкозы в плазме крови через 2 ч после нагрузки глюкозой у мексиканцев-американцев. В последующем был идентифицирован полиморфизм 18-го экзона гена рецептора сульфонилмочевины, который сочетался с сахарным диабетом типа 2 в двух кавказоидных популяциях [3-6].

В ряде исследований подтверждено влияние полиморфизма гена ABCC8 (SUR1) на способность  $\beta$ -клеток поджелудочной железы к компенсаторной секреции инсулина при наличии различной чувствительности к инсулину. Хотя ген ABCC8 не относится к наиболее важным генам, определяющим предрасположенность к сахарному диабету типа 2, но его полиморфные



варианты имеют достаточно весомый вклад в семейную предрасположенность к диабету 2 типа.

Исследователями различных стран идентифицирован полиморфизм гена, кодирующего белок Kir6.2, но ассоциации мутаций этого гена с сахарным диабетом типа 2 не установлено. По результатам мета-анализа, проведенного Е. Н. Napi и соавт. [160], полиморфизм гена Kir6.2 часто сочетается с сахарным диабетом типа 2 во французской популяции. Молекулярное скринирование гена Kir6.2 в 72 диабетических семьях показало, что сахарный диабет типа 2 сочетается с тремя замещениями последовательности нуклеотидов (E23K, L 270V и I337V). Из перечисленных трех мутаций гена у больных сахарным диабетом чаще выявлялась мутация E23K, которая встречалась у 27 больных диабетом и лишь у 14% практически здоровых лиц [160]. Представленные данные позволяют считать, что полиморфизм гена Kir6.2 играет определенную роль в полигенной предрасположенности к развитию сахарного диабета типа 2.

Известно что, транспорт глюкозы через мембрану клеток в различных тканях осуществляется с помощью 5 глюкозных транспортеров (ГЛЮТ 1-5), которые являются белками, имеющими 12 трансмембранных фрагментов. Гены указанных глюкозных транспортеров экспрессируются в различных тканях, и одним из значимых транспортеров является ГЛЮТ-4, который экспрессируется в жировой и мышечной тканях, участвующих в утилизации глюкозы. Основной причиной клеточной резистентности к инсулину при ожирении и сахарном диабете типа 2 является претрансляционное угнетение синтеза ГЛЮТ-4 или изменение их функциональной активности. Изменение количества или структурной формы ГЛЮТ-2, который экспрессируется в печени, почках, тонкой кишке, одновременно сопровождается снижением чувствительности к глюкозе [201].

Нарушения липидного обмена на уровне процессов липолиза и термогенеза также генетически обусловлены. Известно, что влияние катехоламинов на липолиз жира и термогенез опосредуется через  $\beta$ -адренорецептор (локус гена 5q32-q34), который экспрессируется в висцеральной жировой ткани. Этот рецептор является белком, имеющим 7 трансмембранных доменов и активируется аденилатциклазой с последующим повышением внутриклеточного содержания цАМФ, что и повышает скорость липолиза и термогенеза. У больных, имеющих мутацию гена  $\beta$ 3-адренорецептора (3AR), отмечались статистически достоверное развитие диабета в более молодом возрасте, а также снижение скорости липолиза в состоянии покоя и повышенный индекс массы тела. Несмотря на противоречивость данных о влиянии полиморфизма гена 3AR на липолиз в жировой ткани, исследования последних лет показывают, что мутация гена  $\beta$ 3-адренорецептора сопровождается снижением функции такого рецептора, как следствие снижения активирования аденилатциклазы, приводя к инсулинорезистентности [214, 221, 224-226].

Лимфоцитарный антиген человека CD38 обладает аденозиндифосфатной (ADP) и рибозциклазной активностью (сAC PR), которая выполняет роль

вторичного мессенджера в секреции инсулина и имеет большое значение в мобилизации кальция, необходимого для его секреторного процесса. Ген cADPR экспрессируется не только в лимфоцитах, но и в других тканях, включая островки поджелудочной железы. Установлено, что мутация (ARG140Trp) гена CD38 имеет достоверную ассоциацию с наличием сахарного диабета типа 2 [221]. Таким образом, мутация гена CD38 является одним из факторов, участвующих в патогенезе сахарного диабета типа 2, и при наличии других генетических дефектов функции  $\beta$ -клеток и действия инсулина может вести к развитию диабета.

В качестве генов-кандидатов сахарного диабета были изучены и другие гены, идентифицированы их мутации, но их значимость в наследовании сахарного диабета типа 2 пока не установлена.

Таким образом, сахарный диабет типа 2 является гетерогенным и полигенным заболеванием, в патогенезе которого участвуют несколько генетических и внешнесредовых компонент. Взаимодействие между собой как генетических, так и внешних компонент является комплексным. Гены, определяющие предрасположенность к сахарному диабету типа 2, оперируют уже на самых ранних (эмбриональных) стадиях развития поджелудочной железы. Они также вовлечены в процессы секреции инсулина и обмена глюкозы в  $\beta$ -клетке, печени и в других тканях организма. Эти гены участвуют в предрасположенности к сахарному диабету в кооперации с генами, играющими роль в развитии ожирения, о чем свидетельствуют выявленные и перечисленные выше мутации генов.

### 3.3. Модифицируемые и потенциально модифицируемые (внешние) факторы риска, реализующие развитие СД-2 и хронических сосудистых осложнений: инсулинорезистентность, феномен глюкозотоксичности, феномен липотоксичности, достижение целевого уровня АД в контексте МС.

Такие факторы риска как повышение уровня гликемии натощак и после нагрузки, ожирение и малоподвижный образ жизни являются обратимыми [132, 203, 191, 192]. В финском исследовании по профилактике диабета был поставлен вопрос, можно ли предотвратить развитие диабета путем изменения образа жизни в популяции пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе (НТГ). В исследовании участвовало 522 пациента, которые были рандомизированы на контрольную группу и группу активного образа жизни. Перед пациентами последней группы были поставлены следующие цели: снизить калорийность рациона, уменьшить потребление насыщенных жиров, повысить потребление клетчатки и усилить интенсивность физической нагрузки. Результаты исследования показали, что после 2-х лет активного образа жизни у пациентов снизилась масса тела, повысились энергетические затраты и на 58% снизилась частота развития диабета в сравнении с группой контроля [212].



Авторы Программы по профилактике диабета выдвинули предположение, что изменение образа жизни или терапия метформином могут обеспечить профилактику или замедлить развитие диабета. В Программе приняли участие 3234 пациента с НТГ, они были рандомизированы на группы терапии плацебо, метформином или активного образа жизни. Перед пациентами всех групп были поставлены следующие цели: снизить массу тела более чем на 7% и проводить физические упражнения не менее 150 минут в неделю. Длительность исследования составила 2,8 лет (2,2–4,5 г.). Результаты показали, что частота развития диабета составила 11,0; 7,8 и 4,8 случаев на 100 человеко-лет в группах терапии плацебо, метформином и активного образа жизни, соответственно. Заболеваемость диабетом снизилась на 58% в группе активного образа жизни и на 31% в группе терапии метформином в сравнении с группой, получавшей плацебо [147]. Таким образом, для профилактики одного случая диабета в течение 3-х лет необходимо внести изменения в образ жизни 6,9 пациентов или назначить терапию метформином 13,9 пациентам.

В исследованиях по применению троглитазона для профилактики диабета (TRIPOD) установлена эффективность терапии троглитазоном среди женщин испанского происхождения с гестационным диабетом в анамнезе. Терапия троглитазоном привела к снижению заболеваемости диабетом на 55%, такой эффект терапии поддерживался в течение 1 года после прекращения терапии. Полученные результаты позволяют предположить, что производные тиазолидиндионов обеспечивают восстановление функции бета-клеток, предотвращая, таким образом, развитие диабета [136].

Таким образом, даже в неоднородной популяции возможно выявлять людей с риском развития диабета. Более того, даже простая коррекция образа жизни в такой группе населения (модификация внешних факторов риска, реализующих развитие СД-2 а в последствие и хронических сосудистых осложнений) обеспечивает снижение заболеваемости диабетом. Также эффективна и профилактическая терапия метформином или препаратами группы тиазолидиндионов.

Общепризнанно, что патогенез развития СД типа 2 почти во всех случаях характеризуется двойным метаболическим дефектом: инсулиновой резистентностью и относительным нарушением инсулиновой секрецией [190,191,223,139]. Инсулиновая резистентность на момент диагностики сахарного диабета обычно устанавливается достаточно хорошо и остается на относительно постоянном остаточном уровне на протяжении периода течения диабета [24–30,18–20, 23, 55, 57].

Вместе с тем, хотя нарушение функции  $\beta$ -клеток также начинается за некоторое количество лет до того, как у больного выявится диабет, пациенты действительно могут иметь достаточную способность  $\beta$ -клеток к увеличению инсулиновой секреции при попытке компенсировать инсулиновую резистентность в течение нескольких лет [35–38]. Как результат этого, период гиперинсулинемии часто наблюдается именно в первые годы клинического диабета 2 типа [5, 72–76, 225].

Регуляция глюкозы зависит от механизма обратной связи в системе  $\beta$ -клетки поджелудочной железы – печень – периферические ткани. Гипергликемия при сахарном диабете 2 типа развивается в случае нарушений нормальных взаимоотношений между функцией  $\beta$ -клеток поджелудочной железы и чувствительностью к инсулину на уровне периферических тканей или печени [191, 174].

В норме  $\beta$ -клетки адаптируются к снижению чувствительности к инсулину на уровне печени или периферических тканей, повышая секрецию инсулина и предотвращая развитие гипергликемии натощак. Гипергликемия развивается вследствие либо повышения выделения глюкозы в циркулирующую кровь, либо снижения утилизации глюкозы тканями, либо вследствие комбинации этих дефектов [5]. Явное нарушение углеводного обмена приводит к гипергликемии, степень которой со временем может изменяться в зависимости от стадии лежащего в основе патологического процесса [40–41].

Является доказанным, что  $\beta$ -клетки поджелудочной железы находятся в организме в динамическом состоянии [131], структуральные параметры  $\beta$ -клеток позволяют им меняться в течение жизни за счет процессов репликации, неогенеза, изменения объема клеток и, наконец, наступает смерть  $\beta$ -клеток в результате апоптоза или некроза.

Существуют дополнительные компенсаторные возможности, необходимые для поддержания гомеостаза глюкозы. Пул  $\beta$ -клеток способен адаптироваться к потребностям организма в инсулине, что отражает возможность пластичности эндокринной части поджелудочной железы [129]. Так, например, при ожирении изменяется масса  $\beta$ -клеток в связи с необходимостью их гиперактивности в плане увеличения секреции инсулина в ответ на развивающуюся инсулинорезистентность.

В сообщении Международного экспертного комитета подчеркивается, что патологический процесс может присутствовать, не будучи настолько выраженным чтобы вызвать гипергликемию. Тот же патологический процесс может вызвать нарушение гликемии натощак и/или нарушение толерантности к глюкозе без достаточных для диагноза диабета критериев. Но, невзирая на это, НТГ, как и явный сахарный диабет типа 2, является фактором высокого риска развития ангиопатических осложнений [147, 149].

Степень метаболических нарушений может прогрессировать, регрессировать или оставаться неизменной. Известно, что у ряда пациентов с сахарным диабетом адекватная компенсация достигается лишь путем снижения веса и повышения физической активности.

В здоровом организме существует инсулинопосредованный захват глюкозы (ИОЗГ) – в скелетных мышцах, сердце и жировой ткани, и инсулиннепосредованный захват глюкозы (ИНОЗГ) – в головном мозге, нервной ткани, элементах крови, почках, тканях внутренних органов. В базальном состоянии (натощак) преобладает ИНОЗГ, отвечающий практически за 70% общего распределения глюкозы в организме человека.



В норме скорость распределения глюкозы составляет 2 мг/кг/мин. В этом случае ИНОЗГ составит 1,4 мг/кг/мин (70%), а ИОЗГ — 0,6 мг/кг/мин (30%). Таким образом, даже 50% снижение ИОЗГ составит всего 0,3 мг/кг/мин. В этом случае незначительное повышение уровня глюкозы (на 15%) в плазме — это все, что необходимо для восстановления нормального уровня [4].

Баланс между продукцией глюкозы и распределением глюкозы в тканях отражает уровень глюкозы натощак, в связи с чем снижение распределения, как правило, не приводит к значительному повышению уровня глюкозы натощак. В то же время повышение продукции глюкозы печенью является фактором, непосредственно отвечающим за развитие гипергликемии натощак. В случае повышения продукции глюкозы печенью до 2,6 мг/кг/мин требуется увеличение ИОЗГ в 2 раза (до величины 1,2 мг/кг/мин), что позволит контролировать распределение глюкозы в тканях на уровне, равном продукции глюкозы печенью, не изменяя уровень глюкозы натощак [4, 19, 20, 29, 54].

В норме, для того чтобы увеличить в 2 раза ИОЗГ, требуется менее чем двукратное увеличение секреции инсулина. Напротив, при сахарном диабете типа 2 в связи с наличием инсулинорезистентности для повышения ИОЗГ в 2 раза необходимо увеличение уровня инсулина в 5–6 раз.

При сахарном диабете типа 2 неспособность к увеличению ИОЗГ вследствие выраженной инсулинорезистентности или недостаточной секреции инсулина создает метаболический фундамент, который позволяет даже относительно незначительному повышению продукции глюкозы печенью вызывать прямое и пропорциональное повышение уровня глюкозы натощак [4].

В постпрандиальном периоде глюкоза попадает в циркуляцию крови непосредственно из абсорбированных с пищей углеводов, а затем распределяется в основном в скелетные мышцы через многократное увеличение ИОЗГ. В связи с тем, что у пациентов с сахарным диабетом типа 2 возможности к острому увеличению ИОЗГ ограничены, постпрандиальная гликемия будет значительно повышаться. Необходимо подчеркнуть, что постпрандиальная гипергликемия развивается и существует в течение нескольких лет до развития и появления гипергликемии натощак.

Инсулин способствует накоплению запасов глюкозы в виде гликогена. Несмотря на то, что большая часть глюкозы необходима для других тканей, например тканей головного мозга, этот процесс происходит в основном в скелетных мышцах. Накопление запасов глюкозы в первую очередь мышечной тканью частично объясняется тем, что эта ткань способна абсорбировать глюкозу достаточно быстро и в больших количествах, препятствуя развитию постпрандиальной гипергликемии в физиологических условиях. При этом колебания постпрандиального уровня глюкозы являются важной составляющей общей гипергликемии [198].

У здоровых лиц происходит постоянная базальная секреция инсулина, причем даже тогда, когда отсутствуют любые экзогенные стимулы для выделения инсулина. И даже в тех случаях, когда уровень глюкозы плазмы после

ночного голодания низкий, все равно поддерживается базальная секреция инсулина [4].

Особое место в исследованиях занимает информация, касающаяся двухфазности секреции в норме и при патологии. В настоящее время известно, что выделение инсулина происходит двухфазным образом, характеризующимся наличием острых пиков, продолжающихся в среднем в течение 10 мин (первая фаза), с последующим постепенным повышением выделения инсулина (вторая фаза). Существует точка зрения, что эти 2 фазы в секреции фактически представляют 2 различных внутриостровковых пула инсулина. Первый пул, или пул быстрого реагирования, составляет около 5–7% внутриостровкового содержания инсулина. Речь идет о гранулах инсулина, находящихся максимально близко к мембране  $\beta$ -клетки, и считается, что именно этот быстро выделяемый пул обеспечивает первую, раннюю фазу в секреции инсулина. Второй, или резервный, пул инсулина, для выделения которого необходима аденозинтрифосфатзависимая мобилизация инсулинсодержащих гранул, перемещающихся постепенно в первый пул, с последующим экзоцитозом, фактически представляет 93–95% запасов инсулина, содержащихся в  $\beta$ -клетках. Снижение первой фазы инсулиновой секреции является главной детерминантой в «раннем» выделении инсулина в течение первых 30 мин после приема пищи или глюкозы.

При сахарном диабете типа 2, а также у лиц с нарушенной толерантностью к глюкозе и у здоровых лиц, но имеющих родственников I степени родства, болеющих сахарным диабетом типа 2 выявляются нарушения как пульсирующего характера, так и ранней фазы в секреции инсулина.

Нарушения пульсирующего характера и выпадение первой фазы в секреции инсулина коррелируют с нарушениями как ИОЗГ в тканях, так и подавления продукции глюкозы печенью. Молекулярная основа этих нарушений функций  $\beta$ -клеток поджелудочной железы до конца не изучена и можно предположить комбинацию молекулярных дефектов. С одной стороны, рассматриваются варианты нарушений молекулярных механизмов узнавания глюкозы, а с другой — обсуждается роль феномена потери чувствительности  $\beta$ -клеток к более высокому уровню глюкозы в крови [4, 12–15].

Основной дефект при умеренной гипергликемии заключается в снижении чувствительности к инсулину, отмечаемом на уровне периферических тканей, в основном в мышцах. Прогрессирующее увеличение уровня глюкозы натощак объясняется повышением глюконеогенеза и печеночной гиперпродукция глюкозы. Несмотря на то, что ранний ответ инсулина «теряется», когда уровень глюкозы в плазме крови находится в пределах 6,33–6,66 ммоль/л, базальные концентрации инсулина в этих случаях в норме или даже повышены и отражают, таким образом, повышенную скорость секреции инсулина в ответ на сниженную чувствительность и повышенный уровень глюкозы натощак. При уровнях гликемии натощак 6,66–9,99 ммоль/л общий инсулиновый ответ в плазме может быть в норме, повышен или снижен, но обычно обратно



пропорционален гипергликемии натощак. При уровнях глюкозы в плазме 9,99–16,65 ммоль/л обе – ранняя и поздняя – фазы в секреции инсулина становятся ослабленными.

У больных сахарным диабетом типа 2 в течение 4-часового периода после приема пищи увеличение секреции инсулина менее выражено и представлено серией значительно сниженных пульсовых колебаний в сравнении с группой здоровых лиц. Более того, страдает «прандиальная регуляция глюкозы»: после еды пики глюкозы у больных сахарным диабетом типа 2 в 2,4–3 раза выше, чем в контрольной группе. Однако при определении совпадения пиков секреции инсулина с пиками глюкозы установлено, что в контрольной группе они совпадали в 70% случаев, а у больных сахарным диабетом типа 2 – всего в 46% случаев. Нарушение механизмов у больных сахарным диабетом типа 2, осуществляющих координацию функции  $\beta$ -клеток во времени отражает слабая корреляция между пиками в секреции инсулина и колебаниями уровней глюкозы в течение суток.

Дисфункция  $\beta$ -клеток поджелудочной железы у больных сахарным диабетом типа 2 усугубляется 40–60% снижением массы  $\beta$ -клеток. У лиц с ожирением и без диабета наблюдается наибольшая масса  $\beta$ -клеток, у лиц с сахарным диабетом типа 2, но без ожирения – наименьшая масса  $\beta$ -клеток. Нарушение пластичности  $\beta$ -клеток параллельно снижению их массы, часто совпадающей со снижением способности  $\beta$ -клеток к репликации, является краеугольным камнем нарушения секреции инсулина в ответ на нагрузку глюкозой. В то же время инсулиновая секреция в ответ на другие стимулы может быть абсолютно нормальной [172].

Механизмы развития инсулинорезистентности при СД типа 2 гетерогенны и находятся в стадии интенсивного изучения. Одной из причин вторичной инсулинорезистентности является глюкозотоксичность. Хроническая гипергликемия сама по себе вызывает структурные нарушения островков, вследствие десенситизации  $\beta$ -клеток, что проявляется ухудшением их секреторной активности.

Установлено также, что некоторые аминокислоты, в частности глутамин, значительно влияют на действие инсулина, модулируя поглощение глюкозы. Наблюдаемая в этих случаях десенситизация является следствием образования продуктов обмена гексозаминов (гексозаминовый шунт). Глутамин и фермент фруктозо-6-фосфатаминотрансфераза необходимы для конверсии фруктозо-6-фосфата в глюкозамин-6-фосфат и для нормального функционирования этого шунта [14].

Патогенез сахарного диабета 2 типа характеризуется не только снижением секреции инсулина, но и ослаблением активности инсулина на периферии и в печени. У больных с умеренной гипергликемией основной дефект заключается в снижении чувствительности к инсулину на уровне периферических тканей, главным образом в мышцах. А при значительной гипергликемии натощак дополнительным фактором может являться повышенная продукция глюкозы печенью [4–6].

Было показано, что инсулинорезистентность у больных сахарным диабетом типа 2 проявляется не во всех тканях организма. В скелетных мышцах всего организма и в мышцах бедра больных сахарным диабетом типа 2 отмечена выраженная инсулинорезистентность, определяемая по поглощению глюкозы ( $71 \pm 6$  мкмоль/кг в 1 мин, при норме у здоровых лиц  $96 \pm 5$  мкмоль/кг в 1 мин), а в мышцах сердца инсулинорезистентность соответствовала нормальным показателям. Причиной инсулинорезистентности может быть мутация гена инсулинового рецептора [214,216,217,221].

Прогрессирование нарушенной толерантности к глюкозе развивается вследствие усиления инсулинорезистентности без соответствующей компенсации в плане повышения секреции инсулина. И, наконец, нарушенная толерантность к глюкозе превращается в развернутую клинику сахарного диабета 2 типа в результате разрушения  $\beta$ -клеток в связи с имевшей место в течение многих лет гиперинсулинемии.

Современные данные о патогенезе сахарного диабета типа 2 свидетельствуют о том, что он может развиваться как инсулиночувствительный, так и инсулинорезистентный вариант. Для инсулиночувствительного варианта характерна сниженная функция  $\beta$ -клеток поджелудочной железы в отношении секреции инсулина. В то же время действие инсулина на органы и ткани в плане регуляции гомеостаза глюкозы не нарушено. Такой вариант может развиваться на фоне ряда дефектов, связанных с нарушением «узнавания» глюкозы или чувствительности к глюкозе на уровне  $\beta$ -клеток поджелудочной железы, или нарушения ионных каналов, или нарушения синтеза инсулина. Как правило, у пациентов с подобной патологией нормальная или слегка увеличенная масса тела, у них не столь выражены факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний.

Инсулинорезистентный вариант в патогенезе СД типа 2 характеризуется гипергликемией вследствие гиперинсулинемии, усугубляющей имеющийся дефицит секреторного резерва  $\beta$ -клетки, развивающейся в течение многих лет [4].

Обобщая литературные данные проф. М. И. Балаболкин [14] представляет развитие сахарного диабета типа 2 в виде процесса, который проходит пять стадий или фаз:

I фаза – наличие первичной инсулинорезистентности и других генетически обусловленных нарушений, способствующих снижению биологического действия инсулина;

II фаза – хорошая адаптация островкового аппарата поджелудочной железы к повышенной потребности в инсулине, что сопровождается гиперплазией  $\beta$ -клеток островков поджелудочной железы;

III фаза – умеренная декомпенсация островкового аппарата поджелудочной железы, проявляющаяся нарушением гликемии натощак и нарушенной толерантностью к углеводам;

IV фаза – выраженная декомпенсация  $\beta$ -клеток островков поджелудочной железы, сопровождающаяся клинической манифестацией сахарного



диабета (возможность достижения компенсации диабета диетотерапией и применением пероральных сахароснижающих препаратов);

V фаза – декомпенсация, сопровождающаяся структурными изменениями  $\beta$ -клеток и недостаточностью секреции инсулина (терапией пероральными сахароснижающими препаратами сохраняется декомпенсация сахарного диабета, диктующая необходимость применения инсулинотерапии), что клинически проявляется в виде инсулинопотребного подтипа сахарного диабета типа 2.

Гипергликемия приводит к увеличению гликозилирования белков в организме. Конечные продукты неферментативного гликозилирования необратимые и накапливаются в соответствующих тканях, приводя к различным структурным изменениям, влияющих также и на функцию соответствующих белков. Гликозилированию подвергаются коллаген и соединительнотканые элементы сосудов, что влияет на свойства сосудов, способствуя имобилизации липопротеидов низкой плотности в сосудистой стенке. Происходит индукция процессов бляшкообразования на интиме с перемещением в данную область макрофагов и накопление в их цитоплазме липопротеидов, стимуляция местной продукции факторов роста и производных простагландинов, необходимых компонентов сложного каскада механизмов формирования атеросклеротической бляшки.

Гликозилирование прямо коррелирует с возрастом и степенью выраженности атеросклероза. При СД инсулинорезистентность и секреторная дисфункция  $\beta$ -клеток, катализируя синергично взаимодействующие феномены глюкоксичности и липотоксичности, создает условия для преобладания кататоксических программ преждевременного «старения» тканей, одним из показателей которых является атеросклероз.

Атеросклеротическое поражение при СД развивается как результат воздействия нескольких факторов риска, к которым относятся помимо представленных выше также гипертензию, повышенную агрегацию тромбоцитов и свертываемость крови, снижение фибринолиза, эндотелиальную дисфункцию. То, что СД потенцирует атеросклеротическую агрессию подтверждает более раннее (в среднем на 8–10 лет) развитие макроангиопатий. Декомпенсация СД сопровождается закономерными нарушениями липидного обмена.

Т.о. инсулинорезистентность и секреторная дисфункция  $\beta$ -клеток в аспекте МС приводит к кульминации двух одномоментно протекающих процессов: снижение саногенного потенциала вследствие генетически обусловленных факторов, и трансформацию изначально синтоксических саногенных реакций в кататоксические звенья патогенеза инсулинрезистентного варианта патогенеза СД типа 2, который тесно связан с повышением целого ряда факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (синдром X).

В свете МС инсулинрезистентный вариант патогенеза СД типа 2 может выступать как поликластерный потенциально модифицируемый фактор риска сердечно-сосудистых катастроф, гиперинсулинемия – наиболее ранний диагностический критерий генерализованного микрососудистого поражения,

а сопутствующая им хроническая гипергликемия (сопутствующая как инсулиночувствительному, так и инсулинрезистентному варианту) оказывает кататоксическое воздействие на  $\beta$ -клетку (глюкозотоксичность) и опосредованно повышает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, через повышение уровней липопротеидов очень низкой плотности, триглицеридов, стимулируя ускорение процессов гликозилирования различных протеинов и липидов. Таким образом, феномен глюкозотоксичности формирует порочный круг: повышение уровня глюкозы усиливает инсулинорезистентность, что способствует развитию еще большей гипергликемии.

В настоящее время абдоминальный висцеральный жир – специфический фактор риска МС – признается многими исследователями не только как относительно инертное, статическое энергетическое депо, но и как активный эндокринный и паракринный орган [5, 24–29, 15, 157, 164, 212].

Секреторная функция жировых клеток разной локализации является неодинаковой. Наиболее опасным считается висцеральный жир, поскольку он способен вызывать более выраженные метаболические нарушения.

Абдоминальный тип ожирения, характеризующийся преимущественным отложением жировой ткани в большом сальнике и ретроперитонеальном пространстве, сочетается с сахарным диабетом типа 2, сопровождающимся дислипидемией, сердечно-сосудистыми нарушениями, гипертензией. [14, 55, 56, 174].

Избыточное накопление абдоминального висцерального жира при висцеральной форме ожирения синергично с феноменом глюкозотоксичности, оказывая кататоксическое влияние, усугубляет выраженность инсулинорезистентности [208, 174].

Особенностью висцерального жира являются активно протекающие в нем метаболические (преимущественно) липолитические процессы.

Висцеральная жировая ткань, в отличие от жировой ткани другой локализации, богаче иннервирована, имеет более широкую сеть капилляров и непосредственно сообщается с портальной системой. Высокая плотность  $\beta_2$ -адренорецепторов, кортикостероидных и андрогенных рецепторов и относительно низкая плотность  $\alpha_2$ -адренорецепторов и рецепторов к инсулину висцеральных адипоцитов определяет высокую чувствительность висцеральной жировой ткани к липолитическому действию катехоламинов и низкую чувствительность к антилипидическому действию инсулина, особенно в постпрандиальный период [54].

Один из возможных механизмов прямого атерогенного действия ожирения – гипертриглицеридемия, и в меньшей степени гиперхолестеринемия.

Скорость липолиза в абдоминальных жировых депо значительно выше, чем в подкожножировой клетчатке. Интенсивный липолиз в висцеральных адипоцитах приводит к выделению большого количества свободных жирных кислот (СЖК) преимущественно в портальную циркуляцию и печень. В печени СЖК препятствуют связыванию инсулина гепатоцитами, обуславливая развитие инсулинорезистентности, снижение экстракции инсулина печенью



и развитие системной гиперинсулинемии. В свою очередь, гиперинсулинемия через нарушение ауторегуляции инсулиновых рецепторов усиливает периферическую инсулинорезистентность. СЖК подавляют тормозящее действие инсулина на глюконеогенез, способствуя увеличению продукции глюкозы печенью. Попадая в системный кровоток, СЖК способствуют нарушению поглощения глюкозы и ее утилизации в мышечной ткани и, таким образом, усилению периферической инсулинорезистентности. Избыточное содержание СЖК в крови служит источником накопления триглицеридов и продуктов неокислительного метаболизма СЖК в скелетных мышцах, мышце сердца и является причиной нарушения инсулинзависимой утилизации глюкозы в этих тканях. Показано также, что СЖК оказывают прямое токсическое воздействие на  $\beta$ -клетки поджелудочной железы (эффект липотоксичности) [13, 15, 19, 24–30, 44], создавая обратную отрицательную связь.

Повышение уровня триглицеридов плазмы связано с дисбалансом в питании, повышением их продукции печенью и сниженной периферической утилизацией.

Разная эндокринная активность подкожной и висцеральной жировой ткани выражающаяся в продукции биологически активных метаболитов, обладающих разнообразными биологическими действиями и оказывающих влияние на активность метаболических процессов в тканях. Все это определяет высокий проатогенный потенциал внутреннего жира как непосредственно, так и опосредованно, через нейроэндокринную систему, взаимодействуя с гормонами гипоталамуса, катехоламинами, инсулином.

Имеется тесная связь гиперлептинемии и инсулинорезистентности. Предполагается, что уровень инсулина и чувствительность к нему связаны с лептинемией не непосредственно, а через массу жировой ткани.

Лептин является ключевым медиатором между жировой тканью и гипоталамо-гипофизарной системой, который секретируется в основном белой жировой тканью и циркулирует в крови в комплексе с транспортным белком с молекулярной массой 16 кДа. Лептин циркулирует в крови в свободной и связанной форме. На сегодняшний день установлено, что цитокины (ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1, ИЛ-6) снижают уровень лептина.

Лептин влияет прямо и через гипоталамические нейропептиды на многие процессы в организме. Действие лептина основано на активации специфического рецептора, представленного длинной и многочисленными короткими изоформами. Связывание лептина с длинной изоформой рецептора активирует фактор JAK (Janus Kinase), обеспечивающий передачу сигнала и стимулирующий процесс транскрипции, и изменяет экспрессию многих гипоталамических нейропептидов, таких как нейропептид Y, меланокортин-стимулирующий гормон, агути-связанный белок и многие другие.

Короткая изоформа лептинового рецептора присутствует во многих органах и тканях (легкие, почки, печень, яичники, стволовые клетки гемопоэза, скелетные мышцы). Это свидетельствует о том, что лептин не только регулирует

энергетический обмен, но и участвует в регуляции других систем организма. Одной из функций лептина является предотвращение в периоды переизбытка развития липотоксикоза - эктопического отложения липидов в тканях, в норме не депонирующих жир. То есть одна из функций гормона заключается в защите периферических тканей от эктопического накопления липидов. Отсюда становится понятным столь широкая распространенность короткой формы лептинового рецептора. В условиях лептинорезистентности в сочетании с повышенной концентрацией в плазме СЖК, триглицеридов и липопротеидов, богатых триглицеридами (ЛПОНП и хиломикроны), происходит отложение жирных кислот в виде триглицеридов в скелетных мышцах, миокарде, поджелудочной железе и усиление неокислительного пути метаболизма СЖК, влекущие за собой нарушение обмена глюкозы, функций клеток, апоптоза [54].

Имеются данные, что при ожирении количество лептиновых рецепторов обратно пропорционально ИМТ, а при снижении массы тела их количество увеличивается. Таким образом, имеется отрицательная корреляция между уровнем лептина крови и количеством лептиновых рецепторов.

Уровень лептина в крови повышается при увеличении массы жировой ткани, причем его продукция в подкожной жировой клетчатке выше, чем в висцеральных жировых депо. Уровень лептина отражает не только количество накопленного жира, но также изменения энергетического обмена: при голодании он снижается, при переизбытке - повышается. Известно, что за регуляцию метаболизма висцерального и общего жира ответственны различные механизмы: лептинемия отражает количество общего жира в организме, но не висцерального, от которого зависит чувствительность тканей к инсулину.

При СД 2 типа определяется резистентность не только к инсулину, но и к лептину, что способствует поддержанию повышенной массы жировой ткани, то есть ожирение играет главную роль в снижении чувствительности к инсулину у больных СД 2 типа, а секретируемый адипоцитами лептин передает сигнал в гипоталамус о состоянии питания, регулируя тем самым энергетический обмен [14, 15, 54]. Лептин не только воздействует на мозг, снижает аппетит, но и влияет на обмен в мышечных клетках, которые запасаются энергией, когда происходит насыщение организма пищей. Этот путь очень важен для понимания процессов, происходящих при СД 2 типа. У этих больных мышечные клетки не способны эффективно захватывать глюкозу из крови, и это, по всей вероятности, происходит из-за нарушения реакции мышечной ткани на лептин. У пациентов с СД 2 типа и без такового показатели лептинемии сходны и зависят от ИМТ, то есть сам по себе СД 2 типа не влияет на уровень лептина.

На сегодняшний день широко обсуждается возможность селективной лептинорезистентности, которая затрагивает влияние лептина на энергетический обмен. Следует отметить, что при нарушении восприятия лептиновых сигналов нарушается секреция многих нейропептидов, регулирующих пищевое поведение и расход энергии.



При голодании уровень лептина снижается, это является сигналом для адаптации организма к изменившимся условиям существования. Основным аспектом адаптации – это способность переключаться с углеводного на жировой метаболизм при голодании. Это изменение обусловлено преимущественно снижением инсулина и возрастанием глюкагона, адреналина и глюкокортикоидов.

Общим эффектом перечисленных процессов является стимуляция глюконеогенеза для поставки глюкозы для жизненно важных органов. Использование энергии минимизируется за счет супрессии тиреоидного термогенеза, снижения фертильности и роста. Происходит иммунная супрессия, включающая снижение пролиферации лимфоцитов и продукции Т-клеточных цитокинов. Возможно, лептин регулирует перечисленные выше процессы. Таким образом, на сегодняшний день сформулирована теория о том, что лептин является и «гормоном экономии».

Значение гиперлептинемии при метаболическом синдроме больше, чем только участие этого гормона в патогенезе ожирения. Уровень лептина тесно коррелирует не только с ИМТ, но и с уровнем АД, концентрацией атерогенных липопротеидов и индексом инсулинорезистентности. Гиперлептинемия у больных с метаболическим синдромом, как и гиперинсулинемия, связана с инсулинорезистентностью и может служить дополнительным маркером этого состояния. Развитие атеросклеротического поражения сосудов сопряжено со снижением функциональной активности такого гормона жировой ткани как адипонектин. Этот белок оказывает антиатерогенное действие, подавляя адгезию моноцитов к эндотелиальным клеткам сосудов и тормозя обусловленную ростовым фактором пролиферацию гладкомышечных клеток в сосудистой стенке.

Выраженное снижение уровня адипонектина выявляется у пациентов сахарным диабетом 2 типа по сравнению с пациентами без диабета, концентрация адипонектина в плазме крови имеет четкую отрицательную корреляцию с индексом атерогенности (ОХ/Х-ЛПВП), уровнем триглицеридов и аполипопротеинов В и Е, а также положительную корреляцию с Х-ЛПВП и апопротеином А-1 [54]. Уровень адипонектина возможно связан с чувствительностью периферических тканей к инсулину, причинно-следственные связи дефицита адипонектина при инсулинорезистентности изучаются.

Редукция массы тела сопровождается увеличением адипонектина, а это может быть одним из дополнительных условий того, что уменьшение избыточной массы тела является профилактикой атеросклероза. Чувствительность клеток к инсулину увеличивается в эксперименте при введении экзогенного рекомбинантного адипонектина, при его снижении развивается инсулинорезистентность. Репарация инсулинсенситивности при введении адипонектина происходит вследствие воздействия на различные кластеры патокинеза инсулинорезистентности: стимуляции фосфорилирования тирозина рецептора инсулина, снижения поступления жирных кислот в печень и стимуляции их окисления путем активации протеинкиназы, снижения продукции глюкозы печенью и синтеза ЛПОНП. Предполагается, что адипонектин ингибирует

секрецию ФНО- $\alpha$ , тем самым воздействует на системную воспалительную реакцию, то есть на процесс атерогенеза. В мышечной ткани адипонектин стимулирует, подобно лептину, окисление СЖК, уменьшает накопление липидов в клетках и улучшает чувствительность мышечной ткани к инсулину.

Гипоадипонектинемию можно рассматривать как независимый фактор риска атеросклеротических повреждений сосудистой стенки, так как снижение уровня адипонектина ассоциируется с многочисленными факторами атерогенеза, такими как СД-2, дислипидемия, эндотелиальная дисфункция, гипертония и ожирение [54,56,57].

Фактор некроза опухолей- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ) рассматривается как один из маркеров инсулинорезистентности. Этот цитокин образуется в активированных макрофагах, а также в жировой и мышечной ткани. ФНО- $\alpha$  снижает активность тирозинкиназы инсулинового рецептора и фосфорилирования инсулинового рецептора, что сопровождается ослаблением проведения инсулинового сигнала; тормозит экспрессию внутриклеточных переносчиков глюкозы Glut-4 в мышечной и жировой ткани; усиливает инсулинорезистентность путем стимулирования липолиза и повышения уровня СЖК.

Нейтрализация ФНО- $\alpha$  в экспериментальных исследованиях у ожирелых мышей повышает чувствительность к инсулину, экспрессия ФНО- $\alpha$  положительно коррелирует с величинами ОТ/ОБ, ИМТ, систолическим АД.

Ожирение (по аналогии с атеросклерозом) является системным воспалительным заболеванием, сопровождающимся повышением острофазных показателей крови, каким и является ФНО- $\alpha$ . ФНО- $\alpha$  ингибирует дифференцировку адипоцитов путем воздействия на факторы транскрипции; кроме того ФНО- $\alpha$  влияет на метаболизм углеводов и жиров через супрессию адипоцит-специфических генов (ЛПП-липаза, Glut-4, глицерол-фосфатаза-дегидрогеназа) [3–6, 11–15, 18–20, 29–30, 40–45, 54–57, ].

В настоящее время критерии МС не только интенсивно изучаются, но уточняются их диагностическая значимость. Наиболее изученными являются микроальбуминурия, феномены гиперкоагуляции (повышение факторов VIII и VII), нарушенного фибринолиза (увеличение PAI-1, ингибитор активатора плазминогена типа I), дисфункции эндотелия (повышение фактора Виллебранда, молекул адгезии, в частности эндотелина-1, снижение оксида азота, NO), повышение концентрации провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО- $\alpha$ ), повышение острофазных белков (СРБ, фибриноген). В настоящее время показано, что концентрация мочевой кислоты в крови коррелирует с триглицеридемией и степенью выраженности абдоминального ожирения; в основе этого явления лежит тот факт, что усиление синтеза жирных кислот активирует пентозный путь окисления глюкозы, способствуя образованию рибозо 5-фосфата, из которого происходит синтез пуринового ядра.

Системный анализ клинично-лабораторных параллелей, базирующийся на компартментно-кластерном подходе КК, позволит выявить наиболее значимые факторы, влияющие на развитие инсулинорезистентности, их



вклад в формирование феноменов глюко- и липотоксичности, определит возможность их коррекции и стимуляции саногенного потенциала.

Дислипидемия при СД вне зависимости от первоначальной причины (метаболической или экзогенно пищевой) сопровождается повышением уровня ЛПНП, ЛПОНП и хиломикронов, ускорением синтеза триглицеридов печенью, который превосходит тканевую утилизацию богатых триглицеридами ЛПОНП. В финале происходит накопление ЛПНП в организме, в частности в сосудистой стенке. В эпидемиологических исследованиях показано, что уровень ЛПНП четко коррелирует не столько со степенью ожирения, сколько с его висцеральной локализацией [81-82, 84, 90-93, 125, 188, 219].

Ожирение в большей степени связано с гипертриглицеридемией, чем с гиперхолестеринемией. Несмотря на то, что в многочисленных исследованиях показана линейная зависимость между нарастанием массы тела и повышением холестерина и снижением ЛПВП, а потеря веса улучшает эти показатели, четкая корреляция между массой тела и уровнем холестерина выявляется не всегда [71].

Следует особо подчеркнуть, что висцеральное ожирение сопровождается инсулинорезистентностью как самостоятельной причиной дислипидемии (гипертриглицеридемия, увеличение содержания ЛПНП и их модифицированных форм) и появлением других факторов развития атеросклероза. Возникающая при этом компенсаторная гиперинсулинемия в свою очередь является самостоятельным фактором развития ожирения, и этот порочный круг активно усиливает атеросклеротическое поражение [13-16, 124].

Нарушение метаболизма липидов в печени характеризуется повышением синтеза ЛПОНП. Инсулин контролирует активность липопротеидлипазы крови, которая в свою очередь, контролирует элиминацию ЛПОНП. При инсулинорезистентности этот фермент оказывается резистентным к действию инсулина и выведение ЛПОНП замедляется. Нарушение обмена липопротеидов в условиях инсулинорезистентности проявляется уменьшением концентрации ЛПВП, осуществляющих обратный транспорт холестерина в печень [72]. Дислипидемия повышает атерогенность плазмы и потенцирует развитие атеросклероза [200].

Обобщая основные достижения в области фундаментальной липидологии необходимо обозначить несколько ключевых моментов, которые оказали существенное влияние на клиническую практику. Это открытие дефекта рецептора к липопротеинам низкой плотности, объясняющего механизм генетических нарушений при наследственной гиперхолестеринемии [135, 153]. Суть этого открытия заключается в том, что атерогенные липопротеины ЛНП имеют специфические рецепторы для своего катаболизма (ЛНП рецепторы). Дисфункция или недостаток этих рецепторов служит патогенетической основой для развития наследственных гиперлипидемии. К настоящему времени описано более 160 мутаций гена, кодирующего ЛНП рецептор. В мире насчитывается несколько миллионов больных с наследственными

гиперхолестеринемиями (в США - около 516 тысяч, в России - более 300 тысяч и т.д.) [150].

Ключевым звеном в развитии атеросклероза при сахарном диабете является повышение в плазме крови уровня апоБелка апо-Е и мутаций гена липопротеиновой липазы [181, 148, 224].

Аполипопротеин апо-Е - один из ключевых регуляторов уровня липидов плазмы. Активность апо-Е рецепторов печени, в частности, определяет степень катаболизма триглицерид-богатых частиц, или ремнантов липопротеинов очень низкой и промежуточной плотности (ЛОНП и ЛПП). Кроме того, апоБелок апо-Е является модулятором секреции и катаболизма ЛОНП, основного источника эндогенных триглицеридов у человека. Большое клиническое значение в липидном обмене играют различные изоформы апоБелка апо-Е. Изоформа апо-Е<sub>3</sub> считается «нормальной». Наоборот, гомозиготность по аллели апо-Е<sub>2</sub>/апо-Е<sub>3</sub> является причиной развития редкого типа гиперлипидемии - III типа [182]. К настоящему времени окончательно определена роль липопротеина апо-Е<sub>4</sub> в возникновении и развитии атеросклероза [216], однако пока не ясно, приводит ли его снижение в плазме к остановке развития атеросклероза. Липопротеин по физико-химическим свойствам похож на ЛПНП, но в дополнение имеет апоБелок апо (а), который, в свою очередь, имеет структурное сродство с молекулой плазминогена. Липопротеин (Лп) имеет атерогенные и тромбогенные свойства. Повышение его уровня в плазме крови свыше 30 мг/дл тесно коррелирует с развитием и прогрессированием атеросклероза в коронарных и каротидных артериях. Большинство гиполлипидемических средств, диета и физические упражнения не влияют на уровни Лп, тем не менее, есть точка зрения, что в условиях пониженного уровня ХС-ЛПНП Лп становится «неопасным» [209].

Одними из самых интересных достижений в области фундаментальной липидологии последних лет явилось открытие пероксомальных пролифератор-активируемых нуклеарных рецепторов альфа, бета и гамма (PPAR $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ) [193]. В работах французских ученых под руководством профессора J.-C. Fruchart была показана важная роль PPARS рецепторов в обмене жирных кислот, эфиров холестерина, в регуляции факторов воспаления, стимуляции липопротеиновой липазы и многих других важных метаболических процессах. В частности, установлено, что активаторы PPAR $\alpha$  рецепторов являются ключевым звеном в механизме действия фибратов и обладают стимулирующим эффектом на продукцию апоБелка апо-A-1 (основного белка липопротеинов высокой плотности, «хорошего холестерина»). Особого внимания заслуживают экспериментальные работы по открытию рецепторов к ЛПВП (скэвенджер рецептор SR-BI (Scavenger Receptor class B type I) и трансмембранного белка ABC-1 (Adenosine triphosphate Binding Cassette transporter I) [193, 179].

Морфологически атеросклеротическая бляшка представляет собой клеточный инфильтрат, состоящий из комплекса липидов, иммунокомпетентных клеток - Т-лимфоцитов, макрофагов, модифицированных моноцитов (пенистые



клетки) и окруженный фиброзной капсулой. В этот комплекс из интимы мигрируют фибробласты, гладкомышечные клетки, способствующие формированию соединительнотканного матрикса бляшки. Липидам принадлежит одна из ведущих ролей в инициации и развитии атеросклеротической бляшки [56, 78, 95, 116, 117].

Наиболее важные липиды – жирные кислоты, триглицериды, стероиды, сложные липиды (фосфолипиды и гликолипиды) и простагландины. Триглицериды, фосфолипиды и эфиры холестерина представляют собой эфиры длинноцепочечных жирных кислот и вместе со свободными (неэстерифицированными) жирными кислотами являются основными липидами крови. ТГ и ХС находятся в плазме в виде макромолекулярных комплексов – липопroteидов. Липопroteиды – это растворимые в воде комплексы с высоким молекулярным весом, состоящие из липидов и одного или нескольких специфических белков – аполипoteидов. Функция липопroteидов – обеспечение энергетических затрат организма путем транспорта ТГ. Все липопroteиды образуются в печени и кишечнике.

Процессы образования липопroteидов в печени и кишечнике происходят одинаково. В состав богатых триглицеридами липопroteидов входят гидрофобные липиды (ТГ и эфиры ХС), относительно гидрофильные липиды (фосфолипиды и свободный ХС) и молекула АпоВ. Для адекватной секреции хиломикронов и ЛПОНП необходима связь АпоВ с липидами внутри клетки и синтез АпоВ нормальной длины [71].

В настоящее время выделяют 5 основных классов липопroteидов. Помимо молекулы АпоВ в состав богатых триглицеридами липопroteидов входят и низкомолекулярные аполипoteиды различных семейств – группа А, группа С и группа Е. Каждая из них играет важную роль в дальнейших превращениях липидов.

Аполипoteиды регулируют реакции с ферментами (липаза, липопroteидлипаза, лецитин-холестерин ацилтрансфераза и др.), связываются с рецепторами на клеточной поверхности, регулируют взаимоотношения, связи липидов внутри частицы. Аполипoteидам принадлежит важная роль в развитии дислипидемий, в первую очередь наследственно обусловленных. Однако лишь некоторые виды апо-белков коррелируют с дислипидемией, а возможно, иницируют нарушения липидного обмена [71, 119].

Одна группа – это Апо(а). Данный аполипoteид является плазминогеноподобным ингибитором фибринолиза. В исследованиях *in vitro* его структура представлена рядом изоформ с различной молекулярной массой. В настоящий момент доказана обратная зависимость между размерами Апо(а) и их концентрацией в плазме. Высокая концентрация Апо(а) в комплексе с липидами в виде липопroteида (а) – ЛП(а) – тесно коррелирует с риском развития атеросклеротической агрессии [162]. ЛП(а) являются дополнительным, шестым, классом липопroteидов. Их особенность – высокая способность к окислению. Будучи антагонистами плазминогена, они имеют очень высокую

связь с риском атеросклероза и тромбоза коронарных артерий, а по липидному составу сходны с ЛПНП.

Апопротейд – АпоЕ – синтезируется в печени. Полиморфный белок, представляет собой поверхностный компонент богатых триглицеридами липопroteидов и ЛПВП, является ключевым лигандом рецепторов, захватывающих липопroteиды. Дефицит АпоЕ приводит к замедлению катаболизма и захвата богатых триглицеридами липопroteидов. При этом образуются ремнанты (остатки), богатые также холестерином, что лежит в патогенезе редкого заболевания – семейной дисбеталипопротейдемии. Существуют три аллеля, кодирующие изоформы данного белка – Е2, Е3 и Е4. Наличие АпоЕ2 и АпоЕ4 в составе липопroteидов возможно коррелирует с более высоким риском атеросклеротического поражения в сравнении с АпоЕ3 [95].

АпоА-1 – основной структурный белок ЛПВП, который активирует процесс этерификации холестерина. Описан ряд мутаций гена АпоА-1, приводящих к появлению различных изоформ белка. Некоторые из них способствуют усилению катаболизма липопroteидов.

Дефицит АпоА-1 приводит к снижению ЛПВП в плазме. В условиях эксперимента увеличение экспрессии АпоА-1 приводит к нарастанию ЛПВП и сопровождается защитным действием против индуцированного атеросклероза [152, 194].

АпоВ-100 – основной аполипoteид во всех вновь синтезируемых ЛПОНП и их ремнантах (прежде всего ЛПНП). Снижение синтеза АпоВ приводит к уменьшению холестерина, ЛПНП плазмы из-за нарушения образования ЛПОНП печенью. Повышение синтеза АпоВ приводит, наоборот, к повышению продукции ЛПОНП и развитию семейной комбинированной гиперлипидемии [222].

Обобщая представленные данные, следует отметить, что, несмотря на различие в структуре липопroteидов по содержанию липидов и аполипoteидов, выявлена закономерность между размером и их плотностью: по мере уменьшения размера частиц увеличивается их плотность и их насыщенность холестерином, а количество триглицеридов уменьшается.

Жирные кислоты и их производные являются липидами крови. Жирные кислоты депонируются в жировой ткани, а утилизируются в печени и мышцах, куда они попадают в свободном виде. Жирные кислоты депонируются в жировой ткани в виде триглицеридов, скорость их мобилизации контролируется гормончувствительной липазой. Недостаток инсулина, избыток глюкокортикоидов и норадреналина активирует липолиз.

Триглицериды являются эфирами жирных кислот и трехатомного спирта глицерина, их синтез в жировой ткани и печени происходит по глицерофосфатному пути. По энергетической ценности ТГ существенно превосходят глюкозу, являются важным источником энергии для мышечной ткани. Триглицериды могут образовываться в кишечнике после приема пищи. В тонком кишечнике они образуются из всасывающихся моноглицеридов.



Там же синтезируется незначительное количество эндогенных ТГ. После приема пищи образовавшиеся триглицериды транспортируются в составе хиломикронов в ткани.

Хиломикроны – богатые триглицеридами липопротеиды, образующиеся в кишечнике. Основной функцией хиломикронов является перенос пищевых триглицеридов из места их всасывания. Помимо входящих в состав хиломикронов триглицеридов, они содержат холестерин и его эфиры, фосфолипиды и белок. После попадания в кровоток ХМ при помощи липопротеидовой липазы печени и мышц в течение нескольких минут распадаются до ремнантных частиц, которые захватываются печенью. В физиологическом состоянии ХМ присутствуют в крови только после приема пищи, содержащей жиры [71].

Как было представлено ранее печень секретирует триглицериды в виде липопротеидов очень низкой плотности. ЛПОНП (пре- $\beta$ -липопротеиды) по структурным свойствам и составу схожи с хиломикронами, отличаются меньшим размером, более высоким содержанием ХС, фосфолипидов и белка. ЛПОНП образуются преимущественно в печени, являются транспортерами эндогенных ТГ. Скорость образования ЛПОНП растет пропорционально поступлению в печень СЖК или синтезу эндогенных жирных кислот.

Частицы ЛПОНП варьируют по размерам, при гипертриглицеридемии и снижении ЛПНП отмечается увеличение их количества и размеров. Большинство ЛПОНП в кровотоке под действием липопротеидовой липазы переходят в липопротеиды промежуточной плотности (ЛППП) – предшественники ЛПНП. Под влиянием липопротеидовой липазы (эндотелиального фермента), ЛПОНП и хиломикроны конвертируются в ЛПОНП и ЛПНП. В ряде случаев ремнанты ЛПОНП и ЛППП накапливаются в кровотоке, и это наряду с обоюдным потенцированием феноменов липо- и глюкотоксичности в условиях инсулинорезистентности многократно усиливает риск развития атеросклероза [71, 72].

Основным источником фосфолипидов является печень. Фосфолипиды присутствуют в кровотоке в составе липопротеидов, поддерживая в растворимом состоянии триглицериды и эфиры холестерина.

Холестерин является пластическим материалом для клеточных мембран, источником синтеза желчных кислот и предшественником стероидных гормонов. Свободный холестерин – компонент клеточных мембран, присутствует в большинстве органов и тканей. В плазме, коре надпочечников, в атеросклеротической бляшке холестерин имеется в основном в виде эфиров. Источником экзогенного холестерина служат продукты животного происхождения, однако главным образом холестерин синтезируется в печени. Одним из ключевых ферментов синтеза холестерина является гидроксигидрокси-метилглутарил-КоА редуктаза (ГМГ-КоА редуктаза), превращающая 3-гидрокси-3-метил-глутарил-коэнзимА редуктазу в мевалоновую кислоту. Синтезируемый печенью холестерин служит для построения мембран гепа-тоцитов. Относительно небольшая его часть поступает в кровь, большая же часть ХС трансформи-

руется в желчные кислоты. Ключевым ферментом этого процесса служит холестерин-7- $\alpha$  гидроксилаза. Желчные кислоты поступают в кишечник, и 95-98 % из них подвергаются абсорбции в толстом кишечнике.

Как уже отмечалось, ХС и ТГ попадают в кровь в форме макромолекулярных комплексов – липопротеидов [71, 81, 82].

Уровни липопротеидов низкой и высокой плотности наиболее значимы для прогнозирования атерогенеза.

Липопротеиды низкой плотности синтезируются в печени, представляют собой основной транспортер холестерина в печень, надпочечники, другие эндокринные органы и ткани. На долю ЛПНП приходится до 60-70 % всего транспортируемого холестерина плазмы [71, 76.105-107,114].

Длительная циркуляция в кровотоке, легкая окисляемость, связывание с протеогликанами артериальной стенки, хорошая способность к проникновению через эндотелиальный барьер обуславливают высокую атерогенность ЛНП. [130, 177].

Содержание в плазме крови мелких частиц ЛНП положительно коррелирует с уровнем ТГ и липопротеидов очень низкой плотности (ЛОНП) и отрицательно – с уровнем антиатерогенных липопротеидов высокой плотности (ЛВП) [105]. Повышение продукции мелких плотных частиц ЛНП происходит вследствие сниженного липопротеид-липолиза обогащенных триглицеридами ЛОНП с участием фермента периферической липопротеидлипазы (ЛПЛ). Этот процесс сопряжен с уменьшением отщепления от поверхностного слоя частиц ЛОНП фрагментов, подобных ЛВП и состоящих из фосфолипидов, неэтерифицированного (свободного) холестерина (ХС), белков, а также с образованием липопротеидов промежуточной плотности (ЛПП), содержащих повышенное количество ТГ. Такие ЛПП являются хорошим субстратом для фермента печеночной липазы, катализирующей процесс распада большей части оставшихся в их ядре ТГ, поэтому частицы становятся меньше и плотнее, т.е. превращаются в мелкие плотные частицы класса ЛНП. Повышенная активность печеночной липазы ведет также к снижению уровня ЛВП, чем, вероятно, объясняется взаимосвязь между мелкими плотными частицами ЛНП и низкой концентрацией ЛВП [195].

Субфракции мелких плотных частиц ЛНП образуются и в процессе переноса этерифицированного ХС (ЭХС) в обмен на ТГ белком – переносчиком ЭХС (ВПЭХС). При большой концентрации обогащенных триглицеридами ЛОНП ВПЭХС переносит ЭХС от ЛВП к частицам ЛОНП, ЛПП и ЛНП, а в обмен на них молекулы ТГ переносятся из ЛОНП, ЛПП и ЛНП к частицам ЛВП. В то же время происходит перенос ТГ из более богатых ими частиц ЛОНП к образующимся частицам ЛПП и ЛНП, что делает их хорошим субстратом печеночной липазы, действие которой на эти частицы ведет к образованию мелких плотных частиц ЛНП [106].

Мелкие плотные частицы ЛНП имеют сниженное сродство к ЛНП-рецепторам, поэтому длительное время находятся в кровотоке и легко окисляются [105,



106, 146]. Они проникают через эндотелий и взаимодействуют с протеогликанами матрикса артериальной стенки, что способствует их накоплению. Мелкие плотные ЛНП нерастворимо захватываются так называемыми сквенджер-рецепторами макрофагов, так как представляют собой окисленные, т.е. химически модифицированные, частицы [106, 146, 168]. В результате этого образуются нагруженные ЭХС пенные клетки. Макрофаги и пенные клетки являются главной особенностью обогащенных липидами, легко извлекающихся нестабильных атеросклеротических бляшек. Они продуцируют ряд биологически активных веществ, оказывающих проатерогенное действие [168].

Повышенный уровень в плазме крови обогащенных белком (апопротеином В - АпоВ) мелких плотных частиц ЛНП сопряжен с повышенным риском сосудистых осложнений. Атерогенность мелких плотных частиц ЛНП объясняют разными факторами. Одним из таких факторов является их способность связываться с компонентами артериальной стенки в большей степени, чем обычные ЛНП, другим - их подверженность окислению [4, 9, 25, 30, 38]. Повышенную концентрацию мелких плотных частиц ЛНП считают даже генетическим маркером риска ИБС [57]. При распределении случайной выборки из популяции по размеру частиц ЛНП было показано, что у людей из нижнего квартиля с более мелкими частицами выше такие показатели атерогенности ЛНП/ХС ЛНП, как уровень АпоВ, отношение общий ХС/ХС ЛВП и АпоВ ЛНП/ХС ЛНП, по сравнению с людьми из верхнего квартиля размеров ЛНП, т.е. имеющих больший размер частиц [180].

Имеются многочисленные данные о том, что мелкие плотные частицы обладают большей атерогенностью, чем средние и крупные частицы ЛНП, но это положение может быть и оспорено. И крупные, и мелкие частицы ЛНП по сравнению со средними имеют сниженное сродство к рецепторам, которые удаляют ЛНП из плазмы крови [140-141]. Это ведет к увеличению захвата и трансваскулярного проникновения *in vivo* у людей от размера частиц ЛНП [173]. Эти исследования показывают, что крупные частицы ЛНП проникают в артериальную стенку с той же скоростью, что и мелкие плотные ЛНП. Существует мнение, что крупные частицы ЛНП несут больше ЭХС, чем мелкие, и тем более что крупные и мелкие частицы ЛНП одинаково связываются с протеогликами сосудистой стенки [195].

Эпидемиологические исследования показали сопряженность окисленных ЛНП, циркулирующих в кровотоке, с высоким риском прогрессирования атеросклероза [165]. Мелкие плотные частицы ЛНП содержат мало антиоксиданта (витамина Е), легче окисляются *in vitro*, что делает их более атерогенными [211]. Однако в клиническом исследовании введение витамина Е, снижающего окисление ЛНП, не уменьшало прогрессирования утолщения интимы-медии в коронарных артериях [163]. В больших клинических исследованиях не было обнаружено снижения прогрессирования атеросклероза и ИБС, в частности, под

множением витамина Е и других антиоксидантов. В более ранних исследованиях (Kavelin G.M., 1993) не установлено, являются ли мелкие плотные частицы ЛНП высокоатерогенными сами по себе или как часть атерогенного синдрома, включающего наряду с ожирением и инсулинорезистентностью повышенный уровень ТГ и низкий уровень ХСЛВП, с которыми субфракции мелких плотных частиц тесно коррелируют [189].

При анализе результатов 12 эпидемиологических исследований было показано, что средний размер частиц ЛНП был значительно меньше у больных ИБС, чем в контроле [137]. Но при множественном регрессионном анализе с учетом уровня липидов и других факторов риска значимость мелких плотных частиц снижалась. В некоторых исследованиях при мультивариантном анализе была найдена ассоциация субфракции крупных частиц ЛНП с наличием ИБС, а в странах с более высокой распространенностью ИБС (Шотландия, США) наличие в ЛНП субфракций с крупными частицами встречалось чаще, чем в странах с меньшей распространенностью ИБС (Корея, Коста Рика) [94, 105, 106]. В проспективных эпидемиологических исследованиях выявлена тесная связь между мелкими плотными ЛНП и предсказанием инфаркта миокарда, коронарной смерти. Но при введении в мультивариантный анализ классических факторов риска и АпоВ значимость мелких плотных частиц ЛНП снижалась, особенно когда поправка делалась на уровень ТГ и ХСЛВП. При этом возрастала роль крупных частиц ЛНП как предиктора смерти от ИБС и повторного инфаркта миокарда [140].

Таким образом, по вопросу об атерогенности субфракций мелких или крупных частиц ЛНП в последние годы имеются противоречивые данные. Свидетельствует, что атерогенная роль мелких плотных частиц тесно взаимосвязана с атерогенностью совокупности метаболических факторов: гипертриглицеридемией, низким уровнем ХС ЛВП, увеличенной концентрацией ЛНП, повышенным атерогенным и неатерогенным классом ЛП, уровнем АпоВ.

Современные исследования акцентируют внимание на важности оценки концентрации мелких плотных частиц ЛНП при постприанальной липемии [106]. Впервые D. Zilversmit предположил, что изменения метаболизма липопротеидов после приема пищи могут вносить значительный вклад в развитие атеросклероза [226]. Особенно это выражено при абдоминальном отложении жира, когда снижен клиренс липопротеидов, обогащенных ТГ, в том числе в постприанальный (после приема пищи) период [143].

У людей с мелкими плотными ЛНП после приема пищи в большей степени повышается уровень ТГ и снижен уровень ХСЛВП, чем у людей, имеющих крупные, менее плотные частицы ЛНП [180]. При этом в большей степени нарастают и задерживаются в кровотоке липопротеиды, обогащенные ТГ [170].

ЛНП и печеночная липаза вовлечены в ремоделирование липопротеидов плазмы крови, в том числе при постприанальной липемии, а повышение уровня мелких плотных частиц ЛНП натощак может рассматриваться как



маркером нарушенного удаления (клиренса) липопротеидов, обогащенных ТГ, в постпрандиальном состоянии [156].

Мелкие плотные частицы составляют часть атерогенных метаболических факторов риска, включающих высокий уровень ТГ, низкий уровень ХС ЛВП, повышенный уровень АпоВ, резистентность к инсулину, ожирение [195, 137, 126].

Синдром инсулиновой резистентности основоопределяющий при метаболическом синдроме и/или сахарном диабете 2-го типа характеризуется повышением доли мелких плотных частиц ЛНП, что характерно для атерогенной дислипидемии (ДЛП) [207].

Наличие сахарного диабета сопряжено с многократным увеличением риска ССЗ, обусловленных атеросклерозом [187]. Значительная часть риска ССЗ у больных сахарным диабетом зависела от наличия указанного сочетания факторов метаболического синдрома. Лица с мелкими плотными частицами ЛНП характеризовались гиперинсулинемией натощак и сахарным диабетом 2-го типа [205]. У больных сахарным диабетом 2-го типа часто встречаются измененный состав частиц ЛНП и преобладание мелких плотных частиц ЛНП диаметром менее 25 нм – профиль В [197].

Было обнаружено, что лица с ЛНП, имеющие профиль В, чаще являются инсулинорезистентными, у них повышен уровень глюкозы, инсулина, ТГ, снижен уровень ХСЛВП и повышено АД по сравнению с лицами, имеющими профиль А ЛНП [189]. Сформировалось представление, что ГЛП с повышенным уровнем ТГ и ХС, сниженным уровнем ХСЛВП является фактором, предсказывающим высокую смертность от ИБС больных сахарным диабетом, и что гипертриглицеридемия сопряжена с нарастанием субфракций мелких плотных частиц ЛНП [199].

Современные исследования по лечению сахарного диабета (UK Prospective Diabetes Study) неоднократно акцентируют внимание на то, что достижение хорошего контроля гликемии явно недостаточно для долгосрочной профилактики атеросклеротической агрессии, вследствие многокластерного метаболического синдрома как совокупности нарушений, связанных с резистентностью к опосредованной инсулином утилизации глюкозы, который включается в ускорение атерогенеза. Одним из компонентов метаболического синдрома являются ЛНП, представленные в основном аномальными мелкими и плотными частицами. Дислипидемия, сопряженная с гиперинсулинемией, вызывает экспрессию ингибитора плазминогена-1, ответственного за протромботическое состояние. Кроме того, формирование атеросклеротической бляшки ускоряется при увеличении адгезии моноцитов к эндотелиальным клеткам [106].

Таким образом, современная липидология располагает достаточными данными, позволяющих полагать, что не только повышенная концентрация и химическая модификация частиц ЛНП определяют их атерогенные свойства. Гетерогенность системы частиц ЛНП по их диаметру и плотности у разных людей имеет различную конфигурацию в зависимости от субфракционного

спектра. Оптимальным предполагается спектр, представляющий собой один симметричный пик, либо основной пик с двумя равноценными минорными пиками, расположенными по обе стороны от основного пика, с размером частиц преобладающего пика более 25,5 нм (профиль А). Однако на практике у людей встречаются разные типы спектров ЛНП со сдвигом основного пика в сторону мелких частиц или выраженными дополнительными пиками в области мелких и/или крупных частиц ЛНП.

В этих случаях средние размеры частиц ЛНП сдвинуты в сторону мелких плотных или крупных частиц. Атерогенные свойства мелких плотных частиц доказаны как в экспериментальных, так и в клинических и эпидемиологических исследованиях. Появились данные и об атерогенных характеристиках крупных частиц ЛНП. Очевидно, отклонения от средних физико-химических параметров частиц ЛНП нарушают их взаимодействия с тканями артериальной стенки. Накоплены сведения о патогенетической роли мелких плотных частиц в развитии заболеваний, связанных с атеросклерозом [105–106].

Вне зависимости от этиологии повышения концентрации ЛПНП в крови: экзогенное и / или метаболическое, вызванное избыточным синтезом или сниженным катаболизмом, оно непосредственно связано с атеросклерозом. Метаболизм ЛПНП составляет ключевой кластер атеросклероза. Приоритетная способность задерживаться в интима артерий присуща в первую очередь окисленным ЛПНП, формирующимся в процессе транспорта через эндотелий в условиях каскадно нарастающих метаболических нарушений при СД. В настоящее время ЛПНП являются основным атерогенным классом липопротеидов, их нормализация является основным целевым показателем лечения и профилактики атерогенеза, как неспецифического маркера старения.

Современная липидология определяет ЛПВП как единственный класс антиатерогенных липопротеидов. Липопротеиды высокой плотности являются самыми маленькими частицами, богаты фосфолипидами и белком. Синтез ЛПВП происходит преимущественно в печени, основная функция – эвакуация избытков холестерина из сосудистой стенки, тканей. ЛПВП транспортируют 20–30% холестерина. ЛПВП снижают скорость окисления ЛПНП, и, повышая саногенный потенциал, уменьшают проявления эндотелиальной дисфункции. Функционируя в качестве поставщиков антиоксидантов, ЛПВП снижают подверженность окислению ЛПНП как на поверхности, так и внутри эндотелиальных клеток. Добавление ЛПВП к культуре клеток противодействуют атеросклеротической агрессии: увеличивается скорость окисления ХС и начальных процессов так называемого «обратного транспорта» холестерина [78].