

ЗАОЧНАЯ АКАДЕМИЯ ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ

© В.Н. ТИТОВ, 2013

УДК 616.12-008.331.1-092

В.Н. Титов

ФИЛОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ТЕОРИЯ ПАТОЛОГИИ. АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТОНΙΑ – ТЕСТ НАРУШЕННОГО МЕТАБОЛИЗМА. БИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ПОРАЖЕНИЯ ОРГАНОВ-МИШЕНЕЙ (ЛЕКЦИЯ)

ФГБУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс Минздравсоцразвития РФ, Москва

Повышение артериального давления (АД) является диагностическим тестом нарушения в паракринно регулируемых сообществах клеток биологических функций гомеостаза, трофологии, эндоэкологии и адаптации. Это приводит к нарушению микроциркуляции в дистальном отделе артериального русла и компенсаторному повышению АД в его проксимальном отделе. Повышение АД нарушает функцию паракринных сообществ клеток, которые располагают собственной системой гемо- и гидродинамики: головной мозг с системой спинномозговой жидкости и почки с локальным пулом первичной мочи. Сопrotивляясь повышению АД, они активируют локальную, гуморальную систему ренин-ангиотензин-II, повышая периферическое сопротивление кровотоку; при этом компенсаторное АД становится еще выше. Альдостерон и натрийуретические пептиды – функциональные синергисты; сберегая и экскретируя ионы Na⁺, они сохраняют постоянство единого пула межклеточной среды («внутреннего океана» организма), в котором проживают все клетки. In vivo параметры этого пула лимитированы наиболее строго. Если на уровне нефрона формируются условия, которые способны нарушить параметры единого пула межклеточной среды, сосудодвигательный центр с уровня организма повышает АД, «заставляя» нефроны почек всеми средствами восстановить параметры этого пула, нормализовать биологические функции и биологические реакции. Причины АД при патологии почек – патологическая компенсация на уровне организма, опосредованная вегетативной нервной системой и продиктованная необходимостью сохранить параметры внутренней среды организма.

Ключевые слова: теория общей патологии, артериальная гипертония, межклеточная среда, альдостерон, ангиотензин

V.N. Titov

THE PHYLOGENETIC THEORY OF PATHOLOGY. THE ARTERIAL HYPERTENSION - A TEST OF METABOLIC DISORDER. THE BIOLOGICAL BASIS OF DAMAGE OF TARGET ORGANS (A LECTURE)

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

The increase of blood tension is a diagnostic test of disorders of homeostasis, trophology, endoecology and adaptation in paracrine regulated coenosis of cells. This conditions results in disorder of microcirculation in the distal section of arterial race and in compensatory increase of blood tension in its proximal section. The increase of blood tension disturbs the function of paracrine coenosis of cells which have one's own system of hemo- and hydrodynamics such as brain with system of spinal liquor and kidneys with local pool of primary urine. They counteract the rise of blood tension and activate local, humoral system of renin-angiotensin-II increasing peripheral resistance to blood flow. At that, the compensatory blood tension becomes even higher. The aldosterone and natriuretic peptides are functional synergists. So, they preserve and excrete ions of Na⁺ and support the stability of unified pool of intercellular medium ("Inner Ocean" of organism) where all cells live. The parameters of this pool are limited most strictly in vivo. If at the level of nephron the conditions are formed that can alter the parameters of unified pool of intercellular medium the vasomotor center rises blood tension from the level of organism «forcing» nephrons to re-establish the parameters of this pool and normalize the biological functions and biological reactions. The blood pressure increase under pathology of kidneys is caused because of pathological compensation at the level of organism mediated by vegetal nervous system and dictated by necessity to preserve the parameters of inner medium of organism.

Key words: theory of general pathology, blood tension, intercellular medium, aldosterone, angiotensin

Не в первый раз и всегда реально спросить: «Является ли артериальная гипертония (АГ) заболеванием фатальным?» С момента постановки диагноза АГ лечение становится практически постоянным; разные комбинации антигипертензивных препаратов делают его более эффективным, отчасти ин-

дивидуализированным (персонализированным), но не менее длительным. Прямо на поставленный вопрос пока приходится отвечать: «Да». По данным Европейской ассоциации гипертонии, повышение артериального давления (АД) является причиной летальности 7,6 млн жителей во всех странах мира ежегодно. Среди «метаболических пандемий» (атеросклероз, ожирение, резистентность к инсулину и метаболический синдром) по росту заболеваемости АГ лидирует; развитие новых случаев происходит не только в индустриально развитых странах. Более чем 54% случаев нарушений мозгового кровообращения и 47% случаев ишемической болезни сердца являются следствием повышенного АД. Полагают, что наши представления об обратной стороне Луны более чет-

Для корреспонденции:

Титов Владимир Николаевич, д-р мед наук, проф., руководитель лаб. клин. биохимии липидов
Адрес: 122551 Москва, ул. 3-я Черепковская, 15-а
Телефон: (495) 414-63-10
E-mail: vn_titov@mail.ru



кие, чем понимание патогенеза эссенциальной АГ (ЭС АГ). Вероятно, поэтому во всех странах мира проживают более 60 млн человек с диагнозом АГ. Предложенные ранее теории патогенеза ЭС АГ (необходимой, без видимых причин) не выдержали испытание временем. Достоверно излагая частности патогенеза ЭС АГ, они не могут дать рекомендации, которые остановили бы столь быстрый рост заболеваемости в странах мира. Необходимо искать принципиально новые подходы к решению вопроса терапии не только АГ, но и всех «метаболических пандемий». Вероятно, в патогенезе эти заболевания имеют много общего.

Для более ясного представления о состоянии проблемы приведем фразу из обзора, посвященного патогенезу ЭС АГ. Вот патофизиологические факторы, которые имеют непосредственное отношение к генезу ЭС АГ: 1) активность симпатической нервной системы, социоэмоциональный (психологический) стресс; 2) гиперпродукция вазоспастических и задерживающих Na^+ гуморальных медиаторов; 3) неадекватно высокое содержание в пище ионов Na^+ , недостаток K^+ и Ca^{2+} ; 4) афизиологично высокая секреция ренина и ангиотензина II (Анг-II) в структуре нефрона, а также секреция альдосте-

рона (Алд) в надпочечниках; 5) дефицит синтеза *in vivo* вазодилататоров, таких как простаглицлины, оксид азота (NO) и натрийуретические пептиды (НУП); 6) изменение продукции медиаторов системы калликреин–кинин, нарушение тонуса сосудов и содержания Na^+ и Cl^- в ткани почек; 7) изменение функции резистивных артерий, включая микроциркуляцию в ткани почек; 8) сахарный диабет; 9) синдром резистентности к инсулину; 10) ожирение, повышение активности факторов роста сосудов; 11) изменение активности адренергических рецепторов, которые регулируют функцию миокарда; 12) инотропные влияния на миокард и тонус артерий; 13) активность ионных каналов в клетках, включая Na^+ , K^+ -АТФазу (рис. 1). К этому следует добавить функциональные и структурные изменения в стенке артерий эластического типа, величину эндотелий(поток)зависимой вазодилатации артериол мышечного типа, формирование «окислительного стресса», процесс ремоделирования артерий и снижение резистентности (податливости) стенки артерий эластического типа при повышении скорости кровотока в артериях эластического типа.

Все это соответствует действительности, однако эти факторы, полагаем, необходимо расставить в порядке их функциональной роли в патогенезе ЭС АГ. Необходимо объяснить, какие из них являются причиной повышения АД на уровне организма, а какие, возможно, и следствием. В последнее время мы через полтора века после К. Рокитанского и Р. Вирхова предложили иную филогенетическую теорию патологии, единый алгоритм патогенеза заболевания вне зависимости от этиологических факторов. Полагаем, что параллельно становлению биологических функций и биологических реакций на разных ступенях филогенеза в течение миллионов лет происходило формирование и патологии. С позиций единого алгоритма патогенеза всех заболеваний мы предлагаем рассмотреть ЭС АГ и ответить на следующие вопросы: а) какая функциональная роль повышения гидродинамического АД; б) что такое АГ; в) каковы патогенетические основы ЭС АГ; г) в чем состоит диагностическое значение измерения АД; д) как можно трактовать результат – нормальное АД. Главное понять, в силу каких причин столь быстро повышается

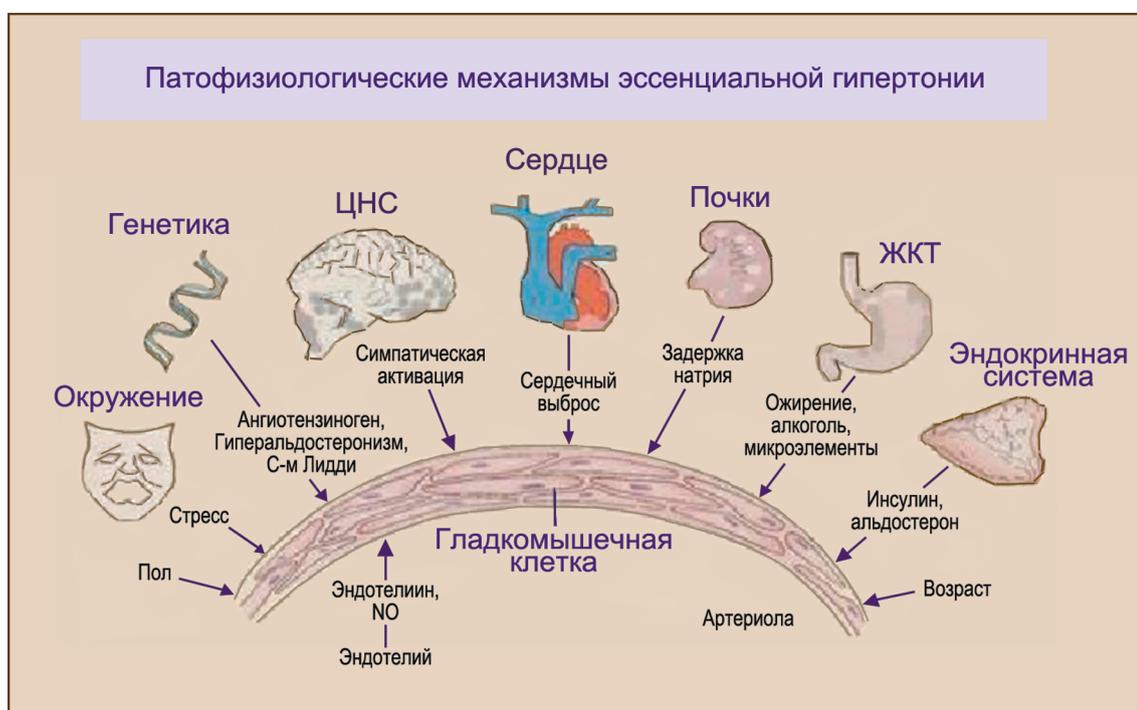


Рис. 1. Обыденные представления о регуляции АД чуть ли не всеми органами.

уровень заболеваемости АГ в популяции Homo sapiens в промышленных и не очень развитых странах мира.

1. *Филогенетическая теория патологии; биологические функции и биологические реакции.* Основными методологическими приемами общей биологии считают: 1) единение структуры и функции; 2) единение основных этапов филогенеза; 3) единую технологию становления в филогенезе функциональных систем; 4) использование системного подхода для объяснения всего *in vivo*. Мы предлагаем дополнить перечень методологических приемов еще двумя: 5) преемственность становления в филогенезе биологических функций и биологических реакций; 6) методологический прием биологической субординации. Становление биологических функций и биологических реакций в филогенезе происходило главным образом не на путях формирования чего-то принципиально нового, что характерно для мутаций, а путем длительного, последовательного совершенствования того, что сформировано на более ранних ступенях. Согласно же биологическому приему “субординации”, новый уровень регуляция *in vivo* органично надстраивается над ранее существующими, функционально с ними взаимодействует, но изменить регуляторное действие филогенетически более ранних гуморальных медиаторов более поздний медиатор не может. Если частота заболевания в популяции человека превышает 5–7%, полагаем, что основу патогенеза такого заболевания составляет нарушение биологических функций и биологических реакций, и в каждом случае патогенез рационально выстраивать в аспекте филогенеза. Мы предлагаем все, что происходило и происходит *in vivo*, рассматривать с позиций биологических функций и биологических реакций; последние призваны реализовывать биологические функции.

В основу филогенетической теории патологии (единого алгоритма становления заболевания) мы заложили все положения гуморальной и клеточной патологии XIX века: весь опыт медицины XX века и сформированную нами теорию биологических функций и биологических реакций *in vivo*; регуляцию биологических функций и биологических реакций, метаболизма на разных, далеко отстоящих друг от друга ступенях филогенеза: 1) аутокринном – на уровне клетки; 2) паракринном в локально (гуморально, паракринно) регулируемых клеточных сообществах; 3) в целостном организме; представления об одновременном формировании физиологических и афизиологических процессов в филогенезе.

В течение миллионов лет на ступенях филогенеза и далеко не одновременно сформировались биологическая функция трофологии, функция питания; биологическая функция гомеостаза; биологическая функция эндоэкологии (“чистоты” межклеточной среды); биологическая функция адаптации; биологическая функция продолжения вида (размножения); биологическая функция локомоции (движения); биологическая функция интеллекта – когнитивная функция. Становление биологических функций в филогенезе шло неодновременно; между отдельными функциями, проходили многие миллионы лет.

Биологическая функция гомеостаза призвана, полагаем, реализовать одну цель: в межклеточной среде *in vivo* для каждой из клеток всегда всего должно быть достаточно. Функция гомеостаза призвана не допускать снижения концентрации субстратов (физико-химических параметров) в межклеточной среде ниже нижней границы физиологического интервала. Реализуют ее десятки биологических реакций согласно количеству биохимических (физико-химических) аналитов и констант в межклеточной среде.

Биологическую функцию трофологии (питания) реализуют две биологические реакции: биологическая реакция экзотрофии – внешнего питания (всасывание всех компонентов пищи); биологическая реакция эндотрофии – обеспечение клеток необходимыми субстратами в период отсутствия приема пищи, ночью, при зимней спячке (гибернации) и периоды вынужденного голодания.

Биологическая функция эндоэкологии призвана в физиологических (и афизиологических) условиях не допускать превышения верхнего предела физиологического интервала ни одним из аналитов и физико-химическим параметром. Функция эндоэкологии расценивает превышение как нарушение “чистоты” межклеточной среды, ее “замусоривание”. При этом биологическим “мусором” становится глюкоза (Глю) при гипергликемии, ионы Na^+ при гипернатриемии, липопротеины низкой плотности (ЛПНП), которые не сформировали лиганд апоВ-100, все ферменты – органоспецифичные маркеры повреждения мембраны клеток *in vivo*. Реализуют функцию эндоэкологии две неспецифичные биологические реакции: биологическая реакция экскреции; биологическая реакция воспаления. Если мол. масса биологического “мусора” в межклеточной среде не выше 70 кД (мол. масса альбумина (Алб)), его удаление происходит при реализации биологической реакции экскреции. Если же мол. масса эндогенных флогенов (инициаторов воспаления) или экзогенных, инфекционных патогенов превышает эту величину, сбор и утилизация “мусора” происходят *in situ* при реализации биологической реакции воспаления. При этом единственным условием активации *in vivo* биологической функции эндоэкологии, биологической реакции воспаления, является накопление в межклеточной среде биологического “мусора”, мол. масса которого выше мол. массы Алб независимо от его этиологии. Эта определено размером отверстий в мембране гломерул нефрона. Тест микроальбуминурия отражает “замусоривание” межклеточной среды малым биологическим “мусором”: повышение содержания в плазме крови интерлейкинов; активация окисления белков активными формами O_2 (физиологическая денатурация); повышение концентрации С-реактивного белка пентамера отражают «замусоривание» межклеточной среды большим биологическим «мусором» и активацию биологической реакции воспаления.

Биологическим реакциям, которые также реализуют биологическую функцию эндоэкологии, являются биологическая реакция гидродинамического АД; денатурация эндогенных протеинов активными формами O_2 ; биологическая реакция транцитоза; биологическая реакция гипертермии; биологическая реакция апоптоза; биологическая реакция опсонизации компонентами комплемента; биологическая реакция врожденного и приобретенного иммунитета; биологическая реакция системного воспалительного ответа. Для активации биологической реакции экскреции необходимо увеличить гидродинамическое (гидравлическое) давление над базальной мембраной гломерул. Поэтому накопление в межклеточной среде биологического «мусора» малых размеров независимо от этиологии всегда инициирует повышение гидродинамического АД и усиление фильтрации в клубочках нефрона; длительно это может происходить в пределах физиологических величин.

Когда не сформировавшие лиганд апоВ-100 ЛПНП становятся в крови «мусором» большой мол. массы, их утилизирует пул рыхлой соединительной ткани (РСТ), сформированный для реализации биологической функции эндоэкологии, поддержания чистоты межклеточной среды во внутрисосудистом локальном пуле. Этот пул располагается в интима артерий эластического типа. Прежде чем безлигандные ЛПНП из внутрисосудистого пула среды окажутся в интима артерий – в пуле сбора и утилизации биологического «мусора», все эндогенные молекулы белка оказываются в крови: а) физиологично денатурированы путем окисления активными формами O_2 с образованием на поверхности белка патологического эпитопа; биологическую реакцию физиологической денатурации осуществляют нейтрофилы в биологической реакции «респираторного взрыва»; б) опсонизированы компонентами комплемента, которые формируют на белке метку – «подлежит удалению»; в) перенесены в интиму артерий через цитозоль монослоем эндотелия в форме эндосом при реализации биологической реакции транцитоза – эндоцитоз

+ экзотоз; г) связаны на матриксе интимы артерий эластического типа в случае невозможности быть возвращенными в кровотоки. Активация нейтрофилов и секреция ими активных форм O_2 in vivo всегда вторичны; они определены количеством “мусора” (субстрата) во внутрисосудистой среде, который необходимо физиологично денатурировать, перенести в интиму и утилизировать при реализации биологической реакции воспаления. Активные формы O_2 призваны окислять белки, физиологично их денатурируя; окисление же липидов – это побочные, постоянно текущие физико-химические реакции, и выражение «оксидативный стресс» лишено оснований. Физиологичное окисление активными формами O_2 – это субстратзависимая реакция.

В интиму артерий из крови безлигандные ЛПНП переносит монослой эндотелия, реализуя биологическую реакцию транскитоza. Активность этой реакции определена количеством в межклеточной среде эндогенных флогенов или экзогенных, инфекционных патогенов. Активирует филогенетически позднюю реакцию транскитоza на уровне организма столь же поздняя биологическая реакция АД. Ранее не упоминали о биологической функции эндозологии; однако сходное понятие положено К. Рокитанским в основу гуморальной теории патологии, теории «кразов». «Место сосредоточения кразы зависит от особенностей ее отношения к известным органам и тканям при содействии со стороны нервной системы: форма, в которой сосредоточивается кразы, есть гиперемия и застой ...» Вероятно, со времени К. Рокитанского в клинике стал популярным термин «дизрегуляция».

Биологическую функцию адаптации реализуют биологическая реакция стресса, биологическая реакция компенсации, биологическая реакция компенсаторной противовоспалительной защиты, биологическая реакция врожденного иммунитета. Биологическая реакция стресса в филогенезе самая ранняя; она реализована уже на аутокринном уровне путем синтеза клеткой семейства белков-шаперонов. Биологические реакции компенсации in vivo многообразны и реализованы на уровне как клеток, так и организма. В реализации биологической функции адаптации задействован и синдром компенсаторной противовоспалительной защиты; in vivo он контролирует соответствие биологической реакции воспаления действию инициирующих факторов – эндогенных флогенов или экзогенных патогенов. После каждой реакции стресса, даже эмоционального, в межклеточной среде остается шлейф белков-шаперонов, в том числе и большой мол. массы (более 65 кД), которые клетки РСТ утилизируют путем биологической реакции воспаления. Эти данные не могли быть приняты во внимание при формировании нейронной теории АГ.

2. *Становление паракринных сообществ клеток и замкнутой сосудисто-сердечной системы.* На ранних ступенях филогенеза началось формирование ассоциатов клеток – локальных, паракринно, гуморально регулируемых сообществ. Со времен Р. Вирхова в медицине доминирует клеточная теория и все, что происходит in vivo, мы рассматриваем как функцию клеток. Каждая даже специализированная клетка в любом сообществе сохраняет все функции, которые она начала реализовать на аутокринном уровне. Р. Вирхов описывает структуры, “которые составлены из клеточных элементов и представляют собой множественные единицы, состоящие из бесчисленного числа элементарных организмов”. Полагаем, что следующим за аутокринным (клеточным) уровнем регуляции in vivo стало паракринно регулируемое сообщество клеток. В нашем представлении это функциональные ассоциаты трех видов клеток: а) специализированные клетки, которые определяют функцию сообщества; б) клетки перистальтического насоса (эндотелий + гладкомышечные клетки), которые осуществляют локальную гидро-, лимфо-, гемолимфо- и гемодинамику в сообществе; в) клетки РСТ, которые реализуют биологическую функцию эндозологии и регулируют метаболизм на паракринном уровне. Па-

ракринные сообщества не отделены друг от друга; для того чтобы гуморальные медиаторы проявляли активность в пределах одного сообщества, время их действия (диффузия в гидрофильной среде) ограничено долями секунды. In vivo нет ни одного гуморального медиатора, ни одного гормона, кроме инсулина, действие которых не было бы отработано на уровне сообществ. Так, после аутокринной регуляции in vivo сформировалась регуляция на уровне паракринных сообществ; позже эти сообщества сформировали и все органы.

Примером структуры и функции сообщества является нефрон – единение трех видов клеток: функционально дифференцированный по длине капилляр из клеток эпителия; афферентная и эфферентная артериолы – локальный перистальтический насос; паратубулярная, интерстициальная РСТ. Паракринные сообщества – основа структуры и функции всех органов in vivo. Согласно единой технологии становления в филогенезе функциональных систем, принципы гуморальной, локальной регуляции гемодинамики в паракринных сообществах всех органов едины. Это действие вазодилаторов NO (цикл NO, волна перистальтики) и простагландинов, производных ЭС полиеновых жирных кислот (ЖК), вазоконстриктора эндотелина; регуляторная система ренин → Анг-II в каждом из сообществ. Перфузию сообществ обеспечивают локальные перистальтические насосы – артериолы мышечного типа, которые интимы не имеют. Это продолжалось миллионами лет, пока не стала формироваться биологическая функция локомоции, функция движения, и не образовалась замкнутая система кровообращения, сосудисто-сердечная система.

Формирование сосудисто-сердечной системы произошло путем объединения миллионов локальных перистальтических насосов, артериол мышечного типа при формировании de novo артерий эластического типа и в них центрального насоса замкнутой системы – сердца. Как это не покажется странным, но миокард филогенетически является до неизвестности измененной, но все-таки артериолой мышечного типа, да и сокращение его происходит по спирали. В силу такого формирования в филогенезе артериальное русло состоит из двух функционально разных частей: филогенетически позднего, проксимального отдела (артерии эластического типа + сердце), который сформировался для реализации биологической функции локомоции, функции движения; филогенетически раннего – дистального отдела, артериол мышечного типа, локальных перистальтических насосов, которые в течение миллионов лет регулировали функцию всех соматических органов и реакции метаболизма в незамкнутой системе кровообращения (рис. 2).

Дистальный и проксимальный отделы артериального русла характеризуют выраженные функциональные различия. Функцию филогенетически позднего проксимального отдела артериального русла регулируют ядра сосудодвигательного центра продолговатого мозга; тестом его функции является величина АД. Филогенетически ранний, дистальный отдел русла регулируют гуморальные медиаторы паракринных сообществ; оценкой его функции является тест эндотелий(поток)зависимой вазодилатации. В проксимальном отделе артериального русла интерстициальная РСТ для поддержания “чистоты” межклеточной среды в замкнутом пуле – плазме крови локализовалась в интиму артерий эластического типа. Можно, как это существует почти 400 лет, называть систему сердечно-сосудистой; однако как только мы начинаем обсуждать регуляцию, ясно, что система-то сосудисто-сердечная.

В ходе становления биологической функции локомоции (функции движения) сформировалась замкнутая система кровообращения – сердце и артерии эластического типа, скелетные поперечнополосатые миоциты, специализированные адипоциты – клетки РСТ, система инсулина. Вне биологической функции локомоции сердце и артерии эластического типа доводят кровь до дистального отдела, до артериол

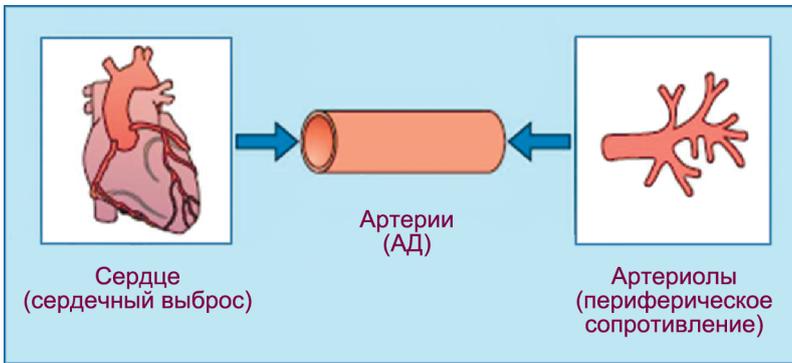


Рис.2. Единение функции филогенетически позднего миокарда проксимального отдела артериального русла и филогенетически раннего дистального отдела -- локальных перистальтических насосов паракринных сообществ.

мышечного типа. Далее локальные перистальтические насосы сами определяют кровоток (перфузию крови) между тканями и органами, формируют объем артериального русла и величину периферического сопротивления кровотоку, а также депонирование и секвестрирование крови. Согласно приему биологической “субординации”, филогенетически позднее сердце, проксимальный отдел артериального русла и сосудодвигательный центр вне реализации функции локомоции и вне патологии не оказывают гуморального влияния на функцию локальных перистальтических насосов. Состояние дистального отдела артериального русла формирует функциональная активность органов и тканей. Физиологичным для перистальтических насосов является состояние сокращения, которое инициирует гуморальный медиатор эндотелия – эндотелин; его действие прерывается на время секреции вазодилаторов NO и действия простаглицина. В силу этого объем дистального отдела артериального русла, равный примерно 20 л, физиологично заполнен в 3–4 раза меньшим объемом крови.

При реализации биологической функции локомоции *in vivo* доминирует функция проксимального отдела артериального русла и миокарда. Когда пульсовая волна достигает артериол мышечного типа, срабатывают механизмы паракринной регуляции, потокзависимая вазодилатация. Используя реакцию сдвига, инициированную пульсовой волной, клетки эндотелия при действии NO (окисление и восстановление NO, цикла NO) формируют волну вазодилатации, которая опережает ударную волну крови вплоть до обменных капилляров. Вне физической активности всю гемодинамику в артериальном русле определяет функция дистального отдела. Локальные перистальтические насосы формируют объем сосудистого русла и периферическое сопротивление кровотоку. При реализации биологической функции локомоции в регуляции артериального русла доминирует проксимальный отдел. Вне биологической функции локомоции в регуляции “базального” метаболизма доминирует дистальный отдел артериального русла; он же, как филогенетически более ранний, определяет и параметры кровообращения в покое.

3. *Нарушения биологических функций гомеостаза, трофологии, эндозологии, адаптации и АГ.* В ткани почки функционируют около 30 000 нефронов – ло-

кальных, паракринно регулируемых сообществ. Артериолы мышечного типа не имеют интимы, и атероматоз в дистальном отделе артериального русла не развивается. В артериолах формируется патологический процесс, который именуют артериолосклерозом. В проксимальном же отделе артериального русла формируется атероматоз как симптом синдрома атеросклероза – дефицита в клетках ЭС поли-ЖК. Причинами дистального артериосклероза являются нарушение метаболизма Глю и ЖК, действие гликотоксинов (метилглиосаль) при локальном нарушении метаболизма, одновременно с белками окисления ЖК активными формами O₂ образованный малоновый диальдегид, а также реакция пальмитиолирования при избыточном содержании *in vivo* C 16:0 пальмитиновой насыщенной ЖК.

При усилении гибели клеток в сообществах, формировании биологической реакции воспаления, увеличивается образование активных форм O₂; они инактивируют синтезированный эндотелием NO, превращая его в ионы нитрозила (OONO⁻). Снижение биодоступности для гладкомышечных клеток вазодилатора NO и постоянное действие физиологичного вазоконстриктора эндотелина приводят артериолы мышечного типа в состояние сокращения при отсутствии периодов дилатации. Это нарушает микроциркуляцию и формирует гипоксию, патологию уже иной биологической функции, функции гомеостаза. При локальных нарушениях биологических функций гомеостаза, трофологии и эндозологии в сообществах формируется биологическая реакция воспаления; она изменяет параметры дистального отдела артериального русла. Уменьшение биодоступности NO для гладкомышечных клеток нарушает реакцию эндотелий(поток)зависимой вазодилатации и увеличивает периферическое сопротивление кровотоку (рис. 3).

Если компенсировать нарушение микроциркуляции, гипоксию, воспаление и возросшее периферическое сопротивление на уровне дистального отдела артериального русла не удастся, сердце вынуждено повышать АД в проксимальном отделе артериального русла и компенсировать нарушения; эта регуляция происходит уже на уровне организма. Со временем преодоление возросшего периферического сопротив-

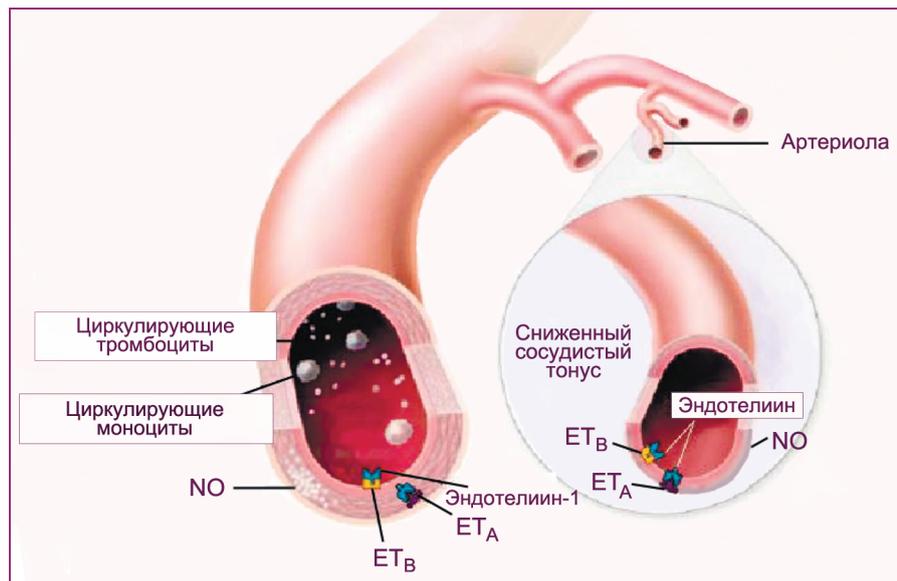


Рис. 3. Регуляция эндотелийзависимой вазодилатации в артериолах мышечного типа в норме и при нарушениях биологических функций: снижении биодоступности NO, биологической реакции воспаления, нарушении микроциркуляции и действии Анг-II.

ления кровотоку и повышение АД в проксимальном отделе артериального русла становятся постоянными. Когда в паракринных сообществах начинаются нарушения микроциркуляции, биологической функции гомеостаза и эндозологии, интероцептивная, эфферентная сигнализация вегетативной нервной системы достигает сосудодвигательного центра. В ответ симпатическая, афферентная иннервация из ядер продолговатого мозга инициирует увеличение ударного объема сердца, частоту сердечных сокращений, активируя биологическую реакцию АД в проксимальном отделе артериального русла. Это повышение АД компенсаторно устраняет нарушения микроциркуляции и биологических функций в дистальном отделе, однако это происходит уже с уровня организма. Биологическая функция адаптации, биологическая реакция компенсации нарушения микроциркуляции и метаболизма (биологических функций гомеостаза, трофологии, эндозологии и адаптации) в сообществах с уровня организма и есть ЭС АГ.

Интероцептивную сигнализацию о биологической функции эндозологии, “замусоривании” межклеточной среды паракринных сообществ, локально инициируют Toll-подобные рецепторы, которые располагаются на мембране оседлых макрофагов в локальных пулах РСТ. Когда компенсаторные возможности локальных насосов исчерпаны, нарушение микроциркуляции и метаболизма в паракринных сообществах компенсирует сердце как центральный насос; это происходит на уровне организма. В то же время миокард, повышая АД в проксимальном отделе, системно повышает гидродинамическое давление в дистальном отделе артериального русла как перед артериолами мышечного типа, которым реально необходима компенсация, так и перед теми, которые в этой компенсации не нуждаются.

Становление параметров перфузии и регуляции метаболизма на уровне сообществ и органов произошло на ранних ступенях филогенеза, задолго до замкнутой системы кровообращения, намного раньше сосудисто-сердечной системы. При этом гемодинамика в сообществах регулирует и функции органов. Компенсаторная же регуляция АД в проксимальном отделе артериального русла происходит уже на ином уровне, на уровне организма. В ответ на гидродинамическое воздействие “сверху” филогенетически ранние паракринные сообщества могут реагировать как позитивно, так и негативно. Повышение АД в проксимальном отделе артериального русла восстанавливает: микроперфузию в сообществах и органах; уменьшает сопротивление кровотоку в дистальном отделе артериального русла. Так, филогенетически более поздние сердце и проксимальный отдел артерий эластического типа, не имея возможности воздействовать на филогенетически ранний дистальный отдел гуморальными медиаторами, воздействуют на его функцию физически; они повышают АД в проксимальном отделе и “продавливают” дистальный отдел артериального русла. По сути, миокард и артерии эластического типа, проксимальный отдел артериального русла, который филогенетически более поздно сформировался для реализации биологической функции локомоции, стали исполнять и компенсаторную функцию на уровне организма и устранять нарушение микроциркуляции в паракринных сообществах и органах, артериолах мышечного типа в дистальном отделе артериального русла.

Регуляция АД в проксимальном отделе артериального русла происходит только на уровне организма при участии эфферентного и афферентного звеньев вегетативной нервной системы. В сообществах клеток паракриния – это диффузия медиатора в гидрофильной межклеточной среде. Подобно этому, но уже в синапсах вегетативной нервной системы проходят те же биохимические реакции, правда, более совершенно; вегетативная нервная система реализует гуморально-нейро-гуморальную регуляцию. При этом скорость проведения сигнала в вегетативной нервной системе несравнимо выше, чем гуморальная регуляция. Поэтому ни

один из органов *in vivo* не может гуморально регулировать гидродинамическое давление в проксимальном отделе артериального русла; лишено реальности и следующее выражение: “Почки регулируют АД”. В нефронах, в сообществах почек могут происходить столь выраженные нарушения метаболизма, биологических функций гомеостаза, трофологии, эндозологии, адаптации и микроциркуляции, что их можно компенсировать только с уровня организма при действии биологической, физической реакции АД. Она формируется в проксимальном отделе артериального русла, и далее ее физическое, гидравлическое действие сказывается в дистальном отделе артериального русла, на микроциркуляции и функции паракринных сообществ. Если регуляция проксимального отдела артериального русла с уровня дистального происходит гуморальным путем, то регуляция дистального отдела с уровня проксимального русла осуществляет только физический фактор – гидравлическое АД.

Если рассмотреть функциональные возможности, которые использованы *in vivo* для регуляции метаболизма на уровне организма и которых нет в сообществах, ими оказываются всего-то: биологическая реакция АД; намного реже биологическая реакция гипертермии. Вероятно, существуют и иные возможности физических воздействий, о которых мы пока не знаем. Мы полагаем, во-первых, АД – биологическая (физическая) реакция, которая регулирует метаболизм и микроциркуляцию в сообществах, в органах и дистальном отделе артериального русла; во-вторых, повышение АД физиологично предназначено для компенсации нарушения биологических функций гомеостаза, биологической функции трофологии, биологической функции эндозологии, биологической функции адаптации на уровне паракринных сообществ и органов; в-третьих, физиологичный (нормальный) уровень АД означает: а) *in vivo* нет нарушений биологической функции гомеостаза; все клетки в полной мере обеспечены субстратами; б) не нарушена биологическая функция трофологии, биологические реакции экзотрофии и эндотрофии; в) в межклеточной среде не накапливается биологический “мусор” малой мол. массы, не нарушена биологическая функция эндозологии и не активирована биологическая реакция экскреции; г) в межклеточной среде *in vivo* не возрастает содержание биологического “мусора” большой мол. массы, не нарушена биологическая функция эндозологии и не активирована биологическая реакция воспаления; д) во всех паракринных сообществах оптимальна биологическая функция адаптации и не надо компенсаторно, с уровня организма повышать АД в проксимальном отделе артериального русла.

По объему получаемой информации АД в первую очередь является тестом оценки метаболизма в паракринных сообществах клеток. Если АД в норме, ни одна из четырех биологических функций не нарушена. Однако, измерив АД, трудно сказать, нарушение какой биологической функции (гомеостаза, трофологии, эндозологии или адаптации) есть основа нарушения метаболизма; какова локализация нарушения микроциркуляции; что требуется сделать для того, чтобы компенсаторное действие АД перестало быть необходимым. Если бы мы умели проводить раннюю диагностику и устранять нарушения биологических функций, компенсаторного повышения АД, вероятно, можно было бы и избежать, как и антигипертензивной терапии. Рассматривая ЭС АГ, мы пока не говорим о симптоматической форме АГ.

Вероятно, при формировании филогенетически поздней регуляции на уровне организма ответственность за процессы метаболизма, биологические функции гомеостаза, трофологии, эндозологии и адаптации оказалась возложена на паракринные сообщества и органы. На уровне организма реализованы только две биологические функции: биологическая функция локомоции; биологическая функция интеллекта. Для регуляции же биологических функций в сообществах с уровня организма осталась главным образом биологическая реакция АД. Мы предлагаем говорить об АД применительно

к замкнутой системе кровообращения и проксимальному отделу артериального русла. Применительно же к микроциркуляции в дистальном отделе артериального русла, филогенетически ранней, незамкнутой системе кровообращения и локальным насосам сообществ рационально говорить о гидродинамическом давлении (рис. 4).

4. *Эссенциальная АГ и механизмы поражения органов-мишеней.* При длительном нарушении метаболизма и микроциркуляции в паракринных сообществах компенсаторная реакция АД с уровня организма со временем превышает физиологические величины и развивается АГ. Повышение АД в проксимальном отделе артериального русла является системным. Повышение гидродинамического АД нормализует метаболизм и микроциркуляцию в тех сообществах дистального отдела артериального русла, в которых она нарушена; но оно оказывает действие и на те сообщества, функция которых не нарушена. Некоторые клеточные сообщества располагают локальными системами с паракринной, гуморальной регуляцией гемо- и гидродинамики. Системное повышение АД в проксимальном отделе и далее гидродинамического давления в дистальном отделе артериального русла может нарушить функцию таких сообществ и органов; это почки, головной мозг и легкие. Нарушение происходит в тех органах, которые мы считаем органами-мишенями при ЭС АГ и в которых сообщества регулируют локальные системы гемо- и гидродинамики.

В филогенезе паракринное сообщество нефрона и почки сформировалось намного раньше большого круга кровообращения; нефрон сам регулирует как гемодинамику в афферентной артериоле, так и гидродинамику локального пула первичной мочи. Повышение гидродинамического давления в артериоле мышечного типа над базальной мембраной гломерул может увеличить фильтрацию в такой мере, что она может превысить возможности реабсорбции субстратов из первичной мочи, которая пассивно происходит в проксимальных канальцах. Это может привести к потере вначале части локального пула первичной мочи, а далее и единого пула межклеточной среды. Для того чтобы этого не произошло, в нефроне гуморально происходит активация тубулогломерулярной обратной связи функции; она инициирует снижение уровня активной фильтрации в гломерулах, приводя ее в соответствие с возможностями пассивной реабсорбции. Реализует тубулогломерулярную связь в нефроне каскад реакций протеолиза: ренин → ангиотензинпревращающий фермент (АПФ) и конечный продукт – вазоконстриктор Анг-II. В соответствии с единой технологией становления в филогенезе функциональных систем Анг-II – локальный гуморальный медиатор всех паракринных сообществ *in vivo* призван понижать гидродинамическое давление перед артериолами мышечного типа на входе в сообщество. Активация секреции Анг-II нормализует гломерулярную фильтрацию в нефроне, но при этом возрастает периферическое сопротивление кровотоку. И миокарду с проксимальным отделом артериального русла приходится его преодолевать. Длительное нарушение метаболизма, биологических функций и микроциркуляции в каких-либо сообществах приводит к дальнейшему повышению АД в проксимальном отделе артериального русла. Вероятно, в сообществах афизиологичные процессы и нарушения микроциркуляции далеко не всегда первично развиваются в нефронах. Однако компенсация с уровня организма реализуется вегетативной нервной системой так, что почки вторично могут быть вовлечены в синдром компенсации. Это-то и послужило основой того, что в клинике почки именуют органами-мишенями при ЭС АГ.

При гиперфильтрации клетки эпителия извитых проксимальных канальцев реабсорбируют большее количество Алб; удаленный белок в кровотоке не возвращается. Эпителий извитых канальцев имеет лизосомы, но они предназначены для утилизации биологического “мусора” самих клеток. Поглощенный из первичной мочи Алб клетки эпителия, реализуя

биологическую реакцию трансцитоза, выводят за базальную мембрану, в интерстициальную ткань нефрона. В нем Алб поглощают клетки РСТ, оседлые макрофаги нефрона. В зависимости от количества Алб, которое надо утилизировать в макрофагах нефрона, формируются активация биологической реакции воспаления и клиническая картина интерстициального нефроза.

Повышение АД в проксимальном отделе артериального русла увеличивает в дистальном отделе скорость кровотока в артериолах мышечного типа и обменных капиллярах легких, стенке альвеол. Параллельно этому снижается диффузия газов O_2 и CO_2 через бислой клеток эндотелий/пневмоциты с развитием гипоксии, гиперкапнии, деструкцией пневмоцитов и формированием биологической реакции воспаления. И опять возникают механизмы обратной связи в паракринных сообществах легких: тот же Анг-II спазмирует легочные артериолы мышечного типа, нормализуя в крови легочных вен парциальное давление O_2 и CO_2 , но повышает АД в легочной артерии. При этом в дистальном отделе легочных вен возрастает периферическое сопротивление кровотоку. За этим следует ожидаемая реакция вегетативной нервной системы, сердца, АД в проксимальном отделе русла – компенсаторная реакция с уровня сосудодвигательного центра. Не исключена возможность и генетически измененного ответа гладкомышечных клеток на действие физиологичных вазодилаторов, в частности простаглицлина группы 1. Основным же фактором, который вместе с NO вызывает состояние эндотелийзависимой вазодилатации, компенсаторное спазмирование артериол мышечного типа, является Анг-II. Вместе с тем в клинике легкие являются органом-мишенью отнюдь не часто. Вероятно, это определено тем, что паракринные сообщества легких сформировались на ступенях филогенеза на миллионы лет позже нефрона и нейронов; в легких нет четко очерченного локального пула межклеточной среды с его гуморальной регуляцией; анатомические, компенсаторные возможности легких в отношении регуляции диффузии газов через бислой эндотелий/пневмоциты являются большими.

Такие же патофизиологичные изменения происходят и в паракринных сообществах нейронов мозга. Системное, компенсаторное повышение АД в проксимальном отделе артериального русла и артериолах мышечного типа повышает АД в локальном пуле межклеточной среды – в спинномозговой жидкости; паракринные же сообщества нейронов и астроцитов головного мозга, система ренин → Анг-II будут этому противостоять. Происходит формирование синдрома Кушинга, который описан в

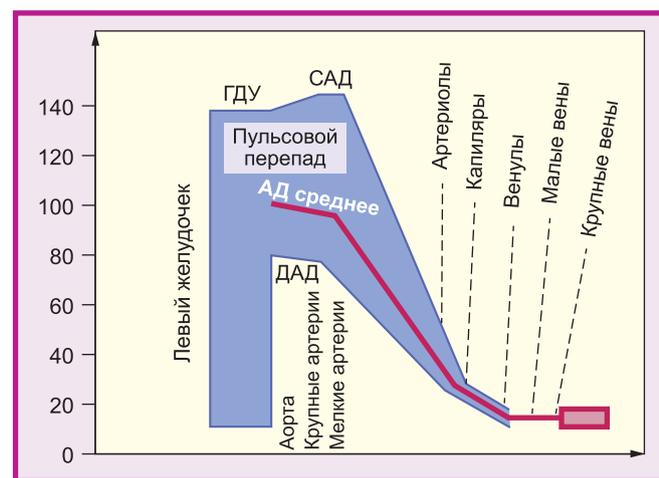


Рис. 4. Гидродинамическое давление (в мм рт. ст.) крови в проксимальном (сердце + артерии эластического типа) отделе, дистальном отделе артериального русла (артериолы мышечного типа), обменных капиллярах и венах.

1903 г.; повышение АД в проксимальном отделе артериального русла понижает скорость кровотока в артериолах паракринных сообществ мозга. Еще Р. Вирхов писал, “что увеличение притока крови или повышение давления крови в сосуде не только не приводит к улучшению питания, но, напротив, может вызвать его глубокие расстройства”. Это характеризует условия компенсации на уровне организма разных биологических функций: биологической функции трофологии, функции гомеостаза, функции эндоэкологии и адаптации, которая не всегда оказывается физиологичной. Согласно единой технологии становления в филогенезе функциональных систем, механизмы компенсации перфузии в паракринных сообществах – это каскад реакций протеолиза ренин→Анг-II. Во всех паракринных сообществах активация механизмов гуморальной регуляции усиливает синтез локальных гуморальных медиаторов – ренина и Анг-II. ЭС АГ – это высокорениновая форма АГ.

Первичные нарушения метаболизма и микроциркуляции могут формироваться в разных паракринных сообществах *in vivo*; позже при становлении компенсации на уровне организма в процесс вовлекаются органы-мишени: почки, головной мозг и сердце. Патогенез ЭС АГ и поражение органов-мишеней, полагаем, происходят в следующей последовательности.

1. Все начинается с этиологически неясного изменения метаболизма, патологии биологических функций гомеостаза, трофологии, эндоэкологии, афизиологичного действия (биодоступности) NO, нарушения микроциркуляции в дистальном отделе артериального русла, паракринных сообществах, органах и системе органов, которое не удается устранить при гуморальной активации локальных ресурсов компенсации *in situ*.

2. Эфферентная интероцептивная сигнализация о нарушении биологических функций в паракринных сообществах и органах по волокнам вегетативной нервной системы достигает сосудодвигательного центра продолговатого мозга; далее следуют афферентная симпатическая сигнализация и формирование компенсации на уровне организма – активация функции сердца как центрального насоса и повышение АД в проксимальном отделе артериального русла.

3. АД, действуя как физический, системный фактор, не устраняет регуляторные нарушения, а гидравлически “продавливает” участки нарушенной микроциркуляции (спазмированные артериолы мышечного типа) и восстанавливает кровотоки в дистальном отделе артериального русла; казалось бы, все хорошо, кровообращение в дистальном отделе артериального русла восстановлено.

4. При системном характере компенсации с уровня организма повышение гидродинамического АД в афферентных

артериолах почек, легких и мозга нарушает собственную гемо- и гидродинамику в этих паракринных сообществах, как это изложено выше; эти паракринные сообщества, используя гуморальную регуляцию и механизмы обратной связи, начинают этому противиться; они компенсаторно спазмируют афферентные артериолы, понижают давление на входе в сообщества и восстанавливают функцию почек и головного мозга.

5. Однако компенсаторное восстановление функции почек и мозга на уровне паракринных сообществ увеличивает периферическое сопротивление кровотоку, опять нарушая микроциркуляцию в дистальном отделе артериального русла.

6. Эфферентная нервная сигнализация о нарушении микроциркуляции повторяется; в результате АД в проксимальном отделе артериального русла возрастает в большей мере, однако гуморальные медиаторы в паракринных сообществах спазмируют афферентные артериолы почек и головного мозга в еще большей степени (рис. 5).

7. Повышению АД в дистальном отделе артериального русла, паракринных сообществах противостоит гуморально регулируемая, филогенетически ранняя система обратной связи ренин→Анг-II; биологически Анг-II призван не допустить повышения гидродинамического давления на входе в паракринное сообщество (орган), которое может нарушить функцию почек и головного мозга.

8. В течение длительного времени *in vivo* системной компенсации с уровня организма – повышению АД в проксимальном отделе артериального русла – противостоит локальная компенсация в сообществах почек и головного мозга, которые снижают гидродинамическое давление, все больше сокращая артериолы мышечного типа; Анг-II не может нарушить делегированную ему природой биологическую функцию, за нарушением локальной регуляции гемо- и гидродинамики в сообществах нефрона и нейронов следует гибель особи.

9. Разнонаправленность компенсаторных реакций на уровне организма и сообществ почек, головного мозга и легких есть функциональная основа формирования патологии органов-мишеней.

10. Со временем активация синтеза Анг-II в паракринных сообществах принимает характер патологической компенсации; за ремоделированием артериол мышечного типа в почках и головном мозге, гипертрофией гладкомышечных клеток следуют гибель клеток, формирование биологической реакции воспаления, резорбция, пролиферация фибробластов и формирование гломерулосклероза с уменьшением количества невозобновляемых постнатально нефронов.

11. Функциональное противостояние локальных перистальтических насосов (артериол мышечного типа) и центрального насоса (сердца) заканчивается *in vivo* поражением обоих; афферентные артериолы паракринных сообществ почек, головного мозга гибнут по типу апоптоза и некроза с формированием в почках гломерулосклероза, а сердце, его левый желудочек, подвергается выраженной гипертрофии, происходят дистрофические изменения миокарда вплоть до развития сердечной недостаточности. Таковы структурные и функциональные основы поражения органов-мишеней при ЭС АГ. Первичные нарушения метаболизма в клеточных сообществах, биологических функций гомеостаза, трофологии, эндоэкологии и адаптации и афизиологичная компенсация микроциркуляции с уровня организма составляют основу патогенеза реально “метаболической пандемии” как ЭС АГ.

5. Биологическая роль альдостерона и системы ренин→Анг-II в паракринных сообществах *in vivo*. Ранее сообщалось о том, что экстракты ткани почки кролика вызывают повышение АД при введении другим животным. Это наблюдение через 50 лет привело к выяснению роли гормональных медиаторов ренина, Анг-II и далее функции системы протеолиза ренин→Анг-II; сделано заключение о том, что система имеет важное значение в регуляции АГ. Такие же эксперименты проведены и с Алд. Когда экстракты из ткани коры надпочечников ввели контрольным крысам, отметили выраженное повышение АД,

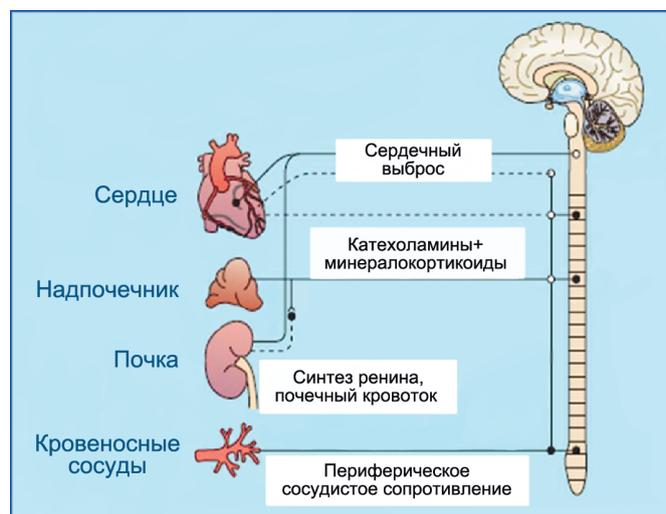


Рис.5. Афферентная вегетативная регуляция АД на уровне организма.

некоторое повышение концентрации в плазме крови Na^+ и понижение содержания K^+ . Упрощенное восприятие результатов биологических экспериментов до сих пор доминирует в сознании врачей; основную биологическую роль системы ренин→Анг-II и Алд они оценивают как регуляцию АД. В то же время, согласно филогенетической теории общей патологии, биологии и эмбриологии, действие Алд реализовано уже на самых ранних ступенях филогенеза, при образовании ранних паракринно регулируемых сообществ клеток. И миллионы лет, до формирования замкнутой системы кровообращения, в которой и стал реальным физический параметр АД, Алд и Анг-II реализовали (и реализуют) вместе иную биологическую функцию. Единное биологическое предназначение системы состоит в том, что все ее гуморальные медиаторы оказывают натрийсберегающее действие. Близость в нефроне места локализации действия Алд (дистальные извитые канальцы), филогенетически более ранних аквапоринов (проксимальный отдел собирательных трубочек) и более проксимальное расположение места действия ренина и Анг-II (проксимальные извитые канальцы) дают основание полагать, что становление функции последних произошло на миллионы лет позже, чем Алд. Это филогенетическое различие в структуре нефрона подтверждает и то, что функция гуморального регулятора Алд, вероятно, сформировалась на аутокринном уровне, еще при регуляции объема клеток; система ренин→Анг-II начала функцию намного позже, в сформированных сообществах клеток.

Анг-II – олигопептид, наиболее активный вазоконстриктор артериол мышечного типа. Он образуется из предшественника ангиотензиногена; синтез этого белка происходит во всех сообществах; его синтез активируют глюкокортикоиды, тиреоидные гормоны и эстрогены. При действии протеазы ренина из ангиотензиногена образуется Анг-I; ренин синтезируют все сообщества *in vivo*; в нефроне ренин синтезируют клетки юкстагломерулярного аппарата. В нефроне это происходит в ответ на изменение гидродинамического давления в афферентной артериоле и параметров гломерулярной фильтрации в клубочках. Далее Анг-I, при действии АПФ и отщеплении дипептида с С-конца молекулы, превращается в октапептид из 8 остатков аминокислот, в Анг-II. Реализация вазоспастической активности Анг-II происходит путем связывания с рецепторами; далее комплекс лиганд–рецептор активирует НАДН-оксидазу с образованием активных форм O_2 ; последние инактивируют NO, превращая его в ионы нитрозила, и потенцируют действие эндотелина (рис. 6).

Уменьшение биодоступности NO для гладкомышечных клеток *in situ* инициирует нарушение эндотелийзависимой вазодилатации и является причиной патологии метаболизма, биологических функций гомеостаза, трофологии, эндозологии, биологической функции адаптации и нарушения микроциркуляции в сообществах. Такие изменения в принципе могут развиваться в каждом из функционально разных сообществ, и это происходило за миллионы лет до становления замкнутой системы кровообращения. Если мы вернемся к тому, что написано выше, то увидим, что нарушения функции эндотелийзависимой вазодилатации при физиологическом действии Анг-II и локальном нарушении биологической функции эндозологии, биологической реакции воспаления, происходят по единому алгоритму. Гуморальная система ренин→Анг-II регулирует локальную гидродинамику и активность во всех функционально разных паракринных сообществах. В силу этого в клинике применение ингибиторов АПФ может оказать разнообразное позитивное воздействие. Это определено тем, что мы не знаем, функцию каких паракринных сообществ удастся препарату нормализовать. Тормозя активность кининазы II, ингибиторы АПФ уменьшают инактивацию брадикинина и иных кининов, повышая их содержание в паракринных сообществах. Кинины самостоятельно или путем высвобождения простагландинов вызывают вазодилатацию артериол мышечного типа и проявляют натрийуретическое

действие. Уменьшая превращение Анг-I в Анг-II, ингибиторы АПФ повышают содержание первого в крови и тканях. Как следствие накопленный в межклеточной среде Анг-I формирует метаболиты, которые проявляют действие вазодилаторов и натрийуретическую активность.

В клинике применение ингибиторов АПФ уменьшает гиперлипидемию, активирует апоВ-100-рецепторное поглощение ЛПНП клетками, проявляет антиатероматозное действие. В экспериментах с миоцитами *in vitro* Анг-II индуцирует экспрессию генов транслоказы ЖК, пальмитоил-КоА-трансферазы и дегидрогеназы ЖК со средней длиной ЖК. У линейных крыс с ожирением ингибиторы АПФ достоверно понижают микроальбуминурию. Позитивные результаты можно наблюдать и у пациентов с ожирением. У трансгенных крыс с экспрессией гена ренина развиваются ожирение, увеличение массы тела и синдром резистентности к инсулину. Эти нарушения можно купировать введением не ингибиторов АПФ, а ингибитора ренина или блокаторов рецепторов к ренину. Ангиотензиноген в кардиомиоцитах регулирует окисление ЖК и продукцию энергии в форме АТФ, а также биологическую реакцию воспаления. В этом вопросе надо еще разбираться, однако это показывает, что физиологию системы ангиотензиноген→ренин→Анг-II мы знаем явно недостаточно хорошо.

Возможно, будут выявлены и иные аспекты позитивного действия ингибиторов АПФ и ренина. Однако с позиций филогенетической теории общей патологии маловероятно, чтобы филогенетически поздний Анг-II смог повлиять на функцию филогенетически раннего Алд. Функциональная связь между ними, естественно, существует и является гуморальной, но прямого действия Анг-II на синтез Алд и его функцию оказать не может; это лишено биологического обоснования. Биологическое предназначение Алд состоит в том, что он дает возможность животным жить на суше, а всем клеткам, как и миллионы лет ранее, жить в водной среде. Филогенетически ранний Алд сформировал единый пул межклеточной среды, а ренин→Анг-II является той системой, которая позволяет этот пул сохранять в каждом паракринном сообществе. Однако все-таки формирование единого (единственного ранее) пула межклеточной среды при действии Алд филогенетически является более ранним, чем начало функции системы ренин→Анг-II.

Неясными остаются вопросы и о тех ступенях филогенеза, на которых начал синтез НУП в разных тканях, и их функциональное предназначение. НУП синтезируют и секретируют клетки гипоталамических ядер мозга – мозговой НУП; фенотипически измененные (секреторные) поперечнополосатые миоциты желудочка сердца – желудочковый НУП; ставшие секреторными клетки правого предсердия – предсердный НУП. В литературе нет данных о функциональном, специфичном действии членов семейства НУП и о том, в какой последовательности три пепти-



Рис. 6. Регуляция ангиотензином-II спазмирования всех локальных перистальтических насосов.

да стали действовать на далеко отстоящих ступенях филогенеза. Не выяснено, почему в клинике в локальном пуле межклеточной среды (плазме крови) одновременно возрастает содержание нескольких НУП. Важно одно: все НУП являются соль(NaCl) выводящими, гуморальными медиаторами; все они способствуют выведению из организма Na^+ . В филогенезе между началом синтеза клетками Алд и НУП – дистанция огромного размера. Казалось бы, в своем действии по отношению к ионам Na^+ Алд и НУП являются антагонистами, однако это не так. Они *in vivo* строго функциональные синергисты.

Филогенетически ранний Алд и поздний в филогенезе НУП – это два гуморальных медиатора, которые, действуя как синергисты, сохраняют *in vivo* постоянный объем единого пула межклеточной среды, неприкосновенный пул Na^+ и величину осмотического давления. Из всех физико-химических констант *in vivo* наиболее стабильными являются два: концентрация ионов Na^+ в едином пуле межклеточной среды; концентрация ионов H^+ , водорода (протонов) – величина рН. Концентрация Na^+ в едином пуле «дозволено» колебаться в пределах $\pm 7\%$. Содержание Na^+ в большом едином пуле межклеточной среды изменяется существенно меньше, чем те колебания, которые мы определяем в локальном, внутрисосудистом пуле межклеточной среды, плазме крови. Это же можно сказать и о третьем, высокостабильном физико-химическом параметре, которым в межклеточной среде является осмотическое давление. Параметры физиологичного интервала рН в едином пуле еще уже: 7,35–7,45. Алд не допускает снижения *in vivo* содержания Na^+ и воды в едином пуле межклеточной среды, предотвращая нарушение биологической функции гомеостаза. НУП в свою очередь не позволяет нарушить биологическую функцию эндэкологии и повысить содержание ионов Na^+ не только в едином пуле межклеточной среды, но одновременно и в ее трех локальных пулах. Следовательно, будучи функциональными синергистами, Алд и НУП к тому же реализуют *in vivo* разные биологические функции: Алд – биологическую функцию гомеостаза, а НУП – биологическую функцию эндэкологии. Что же это за локальные пулы, в которых столь строго надо поддерживать концентрацию Na^+ и воды?

Все плазматические бислойные мембраны клеток свободно проницаемы для воды, но не для ионов; любые ионы клетки поглощают или выделяют при использовании специфичных транспортеров, которые встроены в клеточную (плазматическую) мембрану. Основным водоудерживающим ионом является Na^+ ; сколько в клетке ионов Na^+ , столько в ней и H_2O . Поэтому с уровня аутокринной регуляции все животные клетки отработали механизмы поддержания постоянства объема; клетки достигают этого за счет стабильного содержания в цитозоле ионов главным образом Na^+ . Это в полной мере справедливо и для паракринного сообщества клеток, которые поддерживают постоянство межклеточной среды для каждого из органа и организма в целом. С единым пулом межклеточной среды сообщаются функционально разные локальные пулы, основными из которых являются пул спинномозговой жидкости, пул амниотической жидкости, пул внутрисосудистой межклеточной среды, пул первичной мочи в нефроне (в почках), а в онтогенезе – пул большого и малого круга кровообращения. НУП функционируют в трех локальных пулах межклеточной среды, которые располагают системой принудительной циркуляции и в которых при повышении концентрации ионов Na^+ может развиваться нарушенные функции при перегрузке по объему.

Филогенетически наиболее ранним является пул спинномозговой жидкости с принудительной циркуляцией; повышение концентрации Na^+ приводит к перегрузке по объему, повышению гидродинамического давления в спинномозговой жидкости и опасности развития отека мозга. Усиление секреции мозгового НУП предотвращает перегрузку по объему пула спинномозговой жидкости и повышение гидравлического давления. Филогенетически следующим локальным пулом межклеточной среды с принудительной циркуляцией

является большой круг кровообращения плода в пренатальном периоде; гипернатриемия и перегрузку по объему предотвращает секреция желудочкового НУП. Третьим в филогенезе и онтогенезе локальным пулом межклеточной среды является большой круг кровообращения совместно с малым кругом в течение всего постнатального периода. Перегрузка его по объему при ретенции ионов Na^+ в плазме крови и повышение АД предотвращают активацию секреции предсердного НУП. Перегрузка большого круга кровообращения по объему в условиях экзогенной гипернатриемии всегда приведет к повышению АД и далее к АГ.

Если по многочисленным причинам экзогенного или эндогенного генеза функциональные взаимоотношения между Алд и НУП в сообществах клеток, в частности в нефроне, нарушены и возникает опасность изменения объема единого пула межклеточной среды *in vivo*, происходит активация механизмов локальной, гуморальной регуляции в паракринных сообществах. Они мобилизуют все возможности локальной компенсации, которые включают регуляцию гломерулярной фильтрации; прямую гломеролотубулярную и обратную тубулогломерулярную связи и функции, филогенетически более позднюю гуморальную систему ренин → Анг-II, функцию филогенетически раннего Алд. Компенсаторные изменения затрагивают и петлю Генле с ее нисходящим и восходящим коленами. Все регуляторные взаимоотношения гуморальных медиаторов в паракринных сообществах отработаны миллионами лет до замкнутого кровообращения и сосудисто-сердечной системы. Создается впечатление, что компоненты системы ангиотензиноген → ренин → Анг-II регулируют в сообществах и те аспекты метаболизма субстратов, которые участвуют в патогенезе других «метаболических пандемий», таких как ожирение, метаболический синдром и резистентность к инсулину.

Если в результате врожденных нарушений первичной структуры гуморальных медиаторов, неоптимального сочетания полиморфных генов, генетических дефектов АПФ сохранить стабильность объема пула межклеточной среды не удастся, паракринные сообщества погибают; погибает и организм. И гипо-, и гипернатриемия в едином пуле межклеточной среды, уменьшение или увеличение его объема приводят одновременно к нарушению всех биологических функций. При этом в сообществах произойдут выраженные нарушения эндотелий(поток)зависимой вазодилатации и микроциркуляции, но повышения гидродинамического давления в незамкнутой системе кровотока, естественно, быть не может.

Если же подобные нарушения метаболизма и биологических функций происходят в паракринных сообществах *in vivo*, при замкнутой системе кровообращения в организме, в дистальном отделе артериального русла, то здесь и начинается компенсация нарушенного метаболизма. Она происходит с уровня организма при вовлечении в процесс вегетативной нервной системы; здесь и происходит формирование АГ. Это начинается, как изложено выше, с нарушения метаболизма и микроциркуляции в сообществах, в дистальном отделе артериального русла, с интероцептивной, эфферентной, вегетативной сигнализации из сообществ об опасности изменения параметров единого пула межклеточной среды. Далее следуют реакция сосудодвигательного центра, симпатическая вегетативная сигнализация на центральный насос системы кровообращения (сердце) и компенсаторное повышение АД в проксимальном отделе артериального русла. Повышение АД физически устраняет («продавливает») нарушения микроциркуляции. Все перипетии последующих взаимоотношений гуморальной регуляции в паракринных сообществах и вегетативной регуляции на уровне организма изложены выше.

Ради чего же происходят *in vivo* столь сложные и порой опасные взаимоотношения гуморальной и вегетативной регуляции, сердца и локальных перистальтических насосов, дистального и проксимального отделов артериального русла, гуморальных медиаторов NO, эндотелина, ренина, Анг-II и Алд? Все ради сохранения параметров единого пула меж-



Схема патогенеза метаболической (эссенциальной) артериальной гипертонии на уровне паракринных сообществ клеток и организма.

клеточной среды, в котором проживают все клетки; который соответствует параметрам водной среды третьего Мирового океана; в котором прошли все ступени реализации филогенеза животных и сформировались все биологические функции и реакции. Все для сохранения условий жизни каждой из клеток и организма в целом. Используя все механизмы гуморальной регуляции, организм тщательно оберегает свой

“внутренний океан”. Поскольку основным паракринным сообществом, которое определяет параметры Na^+ и объем единого пула межклеточной среды, является нефрон, большая часть случаев АГ вторично или первично ассоциирована с патологией почек. Обязательными условиями поддержания стабильности «внутреннего океана» являются физиологичное состояние биологической функции трофологии и поступление с пищей не более чем оптимального количества Na^+ .

Кто же на самом деле и с какой целью повышает АД в проксимальном отделе артериального русла при ЭС АГ? Несмотря на то что написано и часто произносят в клинике, ни филогенетически ранний Алд, ни более поздние НУП и Анг-II, ни еще более филогенетически поздние почки не могут регулировать АД; с позиций биологии это нереально. Все они участники гуморальной регуляции в сообществах, органах и системах органов; формирование же АГ происходит на уровне организма. С нервных окончаний эфферентных волокон, из паракринных сообществ почек проходит информация о нарушениях метаболизма и микроциркуляции, которые не могут быть устранены *in situ*, необходима компенсация с уровня организма. В ответ симпатическая иннервация с центральных ядер на миокард вызовет компенсаторное повышение АД в проксимальном отделе артериального русла, и АД начнет физически (гидравлически) нормализовать микроциркуляцию в дистальном отделе артериального русла.

Компенсаторная симпатическая стимуляция центрального насоса, сердца, с уровня сосудодвигательного центра происходит по единому алгоритму. Она прекратится только тогда, когда эфферентная сигнализация с нервных окончаний в ткани почек станет физиологичной, подтверждая восстановление микроциркуляции и метаболизма *in vivo* во всех сообществах. Если этого не происходит и эфферентная интероцептивная информация остается негативной, системное повышение АД в проксимальном отделе артериального русла будет только постоянно нарастать пропорционально увеличению периферического сопротивления кровотоку. Часто же нормализовать афизиологичные процессы в сообществах невозможно; опять встает вопрос: является ли ЭС АГ фатальным заболеванием? В необратимой стадии ЭС АГ одновременно происходят деструктивные изменения в структуре как нефрона с развитием гломерулосклероза и почечной недостаточности, так и поперечнополосатых кардиомиоцитов, которые при постоянной стимуляции из сосудодвигательного центра вынуждены осуществлять ремоделирование миокарда и далее работать на износ с развитием гипертрофической сердечной недостаточности.

Какие же механизмы задействованы *in vivo*, когда мы добиваемся улучшения качества жизни пациентов с ЭС АГ при применении гипотензивных препаратов? Применение кровопускания и назначение диуретиков направлены на уменьшение пула внутрисосудистой среды; это снижает АД в проксимальном отделе артериального русла. Конкурентные ингибиторы Алд понижают реабсорбцию Na^+ в дистальных канальцах, снижают его содержание в едином пуле межклеточной среды, а далее и содержание воды. Ингибиторы АПФ, как и блокаторы рецепторов Анг-II, уменьшают в нефроне активность тубулогломерулярной обратной связи. При этом Анг-II в меньшей мере спазмирует афферентную артериолу, возрастает уровень гломерулярной фильтрации и увеличивается диурез, снижается периферическое сопротивление кровотоку в дистальном отделе артериального русла. Все взаимоотношения между гуморальными регуляторами в паракринных сообществах, нефроне, в том числе и соотношение Анг-II и Алд, регулируются концентрацией ионов Na^+ в первичной моче, локальном внутрисосудистом и едином пуле межклеточной среды.

Критериями оценки улучшения функции всех сообществ и нефрона, восстановления микроциркуляции для сосудодвигательного центра являются: уменьшение негативной эфферентной интероцептивной информации, которая достигает продолговатого мозга по волокнам вегетативной нервной системы; нормализация периферического сопротивления в дистальном

отделе артериального русла. В зависимости от этих двух тестов изменяется (уменьшается или увеличивается) компенсаторная реакция с уровня организма, понижается или повышается АД в проксимальном отделе артериального русла. При нарушении функции нефронов не почки повышают АД, а ортодоксальная регуляция с уровня организма императивно, по единому алгоритму требует от почек восстановить их функцию, компенсаторно повышая АД в проксимальном отделе. Давление со стороны центра ослабевает, если эфферентная интероцептивная информация с периферии окажется позитивной. Если же такой информации ждать не приходится, ее можно механически прервать путем денервации, повреждением вегетативных нервных волокон при внутрисосудистой, высокочастотной коагуляции, десимпатизации почек. Представления о том, что органы способны регулировать АД, не соответствуют общей биологии и филогенетической теории общей патологии. Нарушение метаболизма и микроциркуляции в любом из функционально разных паракринных сообществ, которое не удается компенсировать гуморально *in situ*, будет компенсировано с уровня организма по единому алгоритму путем повышения АД в проксимальном отделе артериального русла и физического воздействия. Иного не дано (см. схему).

6. *Методологические и методические подходы к диагностике ЭС АГ.* Причиной формирования ЭС АГ, нарушения функции перистальтических насосов в паракринных сообществах и микроциркуляции в дистальном отделе артериального русла является, полагаем, нарушение биологических функций гомеостаза, трофологии, эндоэкологии и адаптации. Это позволяет предполагать определенные различия в этиологии и особенности патогенеза ЭС АГ. Можно надеяться на то, что, разобравшись в диагностике нарушений четырех биологических функций, мы сможем дифференцировать и варианты терапевтического, патогенетического, персонализированного воздействия. Однако даже результаты тщательного клинического обследования довольно молодых мужчин и женщин с умеренным повышением АД не есть основание для проведения такой диагностики. Мы полагаем, что для этих целей необходимо использовать достижения клинической биохимии – лабораторные диагностические методы протеомики, метаболомики и липидомики.

Протеомика оценивает белки и их функциональное взаимодействие *in vivo*. В сыворотке крови, в локальном пуле межклеточной среды, можно определить содержание 150 протеинов; прямо (или косвенно) оценить их взаимодействие в цитозоле и превращение протеинов в межклеточной среде. При патологическом синдроме цитолиза и нарушении целостности клеточной (плазматической) мембраны в крови оказываются многие сотни белков, которые можно оценить и количественно. Наиболее часто основой нарушения функции эндотелий(поток)зависимой вазодилатации в паракринных сообществах и микроциркуляции являются локальные изменения метаболизма. Метаболомика – совокупность всех метаболитов (катаболитов), которые являются продуктами метаболических превращений. Метаболомика позволяет проводить оценку метаболизма в органеллах и цитозоле функционально разных клеток; в паракринных сообществах – структурных и функциональных единицах органов; в функционально разных локальных и едином пуле межклеточной среды. Наиболее часто методы метаболомики используют применительно к моче; в столь диагностически благодатной биологической среде можно выявить несколько сотен веществ. Метаболомика в полной мере оценивает нарушение биологической функции эндоэкологии, “замусоривание” межклеточной среды и условия активации биологических реакций экскреции, воспаление и АД.

Для оценки нарушения биологической функции трофологии, биологической реакции экзотрофии (внешнего питания) и эндотрофии (внутреннего питания) диагностическими возможностями отличается липидомика. Она отображает: спектр ЖК и спиртов (глицерин и холестерин), которые образуют ли-

пиды; выявляет особенности плазматических и внутриклеточных мембран органелл, а также апобели, которые переносят липиды (жиры) в водной среде межклеточной среды и цитозоля, формирование липопротеинов как липидпереносящих макромолекул белка; показывает процессы активного поглощения их клетками. Липидомика может представить для диагностики более 200 ЖК, липидов и их метаболитов.

Филогенетически ранняя биологическая функция адаптации с аутокринного уровня реализована путем синтеза большого семейства специфических белков – шаперонов (белков теплового шока мол. массой 65–135 кД). Они призваны в условиях биологической реакции стресса сохранить стерическую (пространственную) форму и активность функционально наиболее важных белков цитозоля. По окончании стресса шапероны становятся в крови эндогенными флогогенами, нарушают биологическую функцию эндоэкологии и инициируют биологическую реакцию воспаления. Используя современные физико-химические методы клинической биохимии, филогенетическую теорию общей патологии и когнитивную биологическую функцию (функцию интеллекта), можно пытаться составить кластеры специфических протеинов и метаболитов, которые, будем надеяться, позволят дифференцировать нарушения отдельных биологических функций.

Подобный протокол потребует высокого уровня профессионализма, тесного сотрудничества научных учреждений, не столь обременительного финансирования расходов на одноразовые материалы и техническое содержание оборудования. Подобные исследования наиболее перспективны; они имеют четкую профилактическую направленность. Однако *tertium non datur*. И если для нас сбалансированная, персонализированная антигипертензивная, неспецифичная терапия, улучшение качества жизни больных являются оптимальным методом лечения ЭС АГ, то это только сегодня. Завтра этого может быть недостаточно.

Вопросы для самоконтроля

1. Что нового вносит филогенетическая теория патологии в понимание единого алгоритма патогенеза заболеваний; что такое неспецифичные диагностические тесты?
2. Нарушение каких биологических функций – основа патогенеза ЭС АГ?
3. Какие методы клинической биохимии позволяют дифференцировать ЭС АГ от ее симптоматических форм?
4. Каковы функциональные отличия и диагностика нарушений дистального и проксимального отделов артериального русла?
5. Какова биологическая роль и диагностическое значение определения в биологических средах содержания Алд, ренина и Анг-II?

РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Гогин Е.Е., Гогин Г.Е. Гипертоническая болезнь и ассоциированные болезни системы кровообращения (основы патогенеза, диагностики и выбора лечения). М.: Ньюдиамед; 2006.
2. Титов В.Н. Биологические функции (экзотрофия, гомеостаз, эндоэкология, биологические реакции экскреции, воспаление, транзитоз) и патогенез артериальной гипертонии. М.: Триада-Х; 2009.
3. Титов В.Н., Дугин С.Ф., Крылин В.В. Протеомика, метаболомика и будущее клинической лабораторной диагностики. Клиническая лабораторная диагностика. 2007; 1: 23–34.
4. Титов В.Н., Крылин В.В. Стресс, белки-шапероны, нарушение биологической функции эндоэкологии и биологических реакций экскреции, воспаления и артериального давления. Клиническая лабораторная диагностика. 2010; 5: 20–36.
5. Титов В.Н., Дмитриев В.А., Гуцина О.В., Ощепкова Е.В., Яшин А.А. Физико-химическая активность мочевой кислоты, гиперурикемия – нарушение биологических функций эндоэкологии и адаптации, биологических реакций экскреции, воспаления и гидродинамического артериального давления. Успехи современной биологии. 2011; 131(5): 494–513.

Поступила 28.11.12