

Молекулярные и клеточные механизмы патогенеза первичной артериальной гипертензии

А.Ю.Рунихин¹, Г.В.Порядин², В.И.Савчук³

¹Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова, кафедра эндокринологии и диабетологии ФУВ, Москва (зав. кафедрой – проф. И.Ю.Демидова);

²Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова, кафедра патологической физиологии лечебного факультета, Москва (зав. кафедрой – чл.-кор. РАМН, проф. Г.В.Порядин);

³Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова, НИИ фундаментальных и прикладных биомедицинских исследований, Москва (директор – проф. А.П.Эттингер)

В обзоре литературы изложена концепция патогенеза первичной артериальной гипертензии, построенная на основополагающем значении генетического дефекта строения и функции мембран клеток. Описана роль нервно-психического напряжения, других факторов риска и перестройки работы почек в формировании эссенциальной гипертензии. Рассмотрено значение генетически обусловленных изменений со стороны ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, а также нарушений биосинтеза и эффектов действия эйкозаноидов в патогенезе артериальной гипертензии.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, спонтанно гипертензивные крысы, патология мембран клеток, переключение почек, мутация генов, простаиноиды

Molecular and cellular mechanisms of the pathogenesis of primary hypertension

A.Yu.Runikhin¹, G.V.Poryadin², V.I.Savchuk³

¹N.I.Pirogov Russian National Research Medical University, Department of Endocrinology and Diabetology of DIF, Moscow (Head of the Department – Prof. I.Yu.Demidova);

²N.I.Pirogov Russian National Research Medical University, Department of Pathological Physiology of Medical Faculty, Moscow (Head of the Department – Corr. Member of RAMS, Prof. G.V.Poryadin);

³N.I.Pirogov Russian National Research Medical University, Research Institute of Fundamental and Applied Biomedical Study, Moscow (Director – Prof. A.P.Oettinger)

In the review it is promoted the essential hypertension pathogenesis conception, which is based on the fundamental significance of genetically determinated structural and functional cellular membranes changes. It is described the role of mental stress, other risk factors and renal resetting in the formation of essential hypertension. The value of genetic changes in the renin-angiotensin-aldosterone system, as well as disorders of the biosynthesis and the effects of actions of eicosanoids in the pathogenesis of hypertension is considered.

Key words: essential hypertension, spontaneously hypertensive rats, cellular membranes pathology, renal resetting, gene mutations, prostanoids

Для корреспонденции:

Савчук Вера Игоревна, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник НИИ фундаментальных и прикладных биомедицинских исследований Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова
Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1
Телефон: (495) 434-4400

Статья поступила 13.04.2011 г., принята к печати 26.10.2011 г.

Артериальная гипертензия (АГ) является одной из главных причин сердечно-сосудистой смертности [1]. В 95% случаев АГ обусловлена гипертонической болезнью (ГБ) [2, 3]. Все другие формы АГ вторичные и обычно бывают обусловлены одним из заболеваний, при которых повышается активность прессорных систем. Причинами вторичной АГ могут быть заболевания почек, эндокринная патоло-

гия, поражение сосудов, прием медикаментов, повышающих артериальное давление [2, 3].

Истинная причина развития ГБ до сих пор не установлена. Существует несколько точек зрения на механизмы ее развития. Многие кардиологи считают ГБ гетерогенным заболеванием [1, 2, 4–6]. Тем не менее все ведущие кардиологические научные общества мира официально признают эссенциальную гипертонию в качестве самостоятельной нозологической единицы.

Широкое признание получила теория патогенеза ГБ, предложенная Ю.В.Постновым [7]. В основе этой теории лежит представление о генетически обусловленной патологии мембран клеток. Наибольшее значение имеют дисфункция цитоплазматической мембраны и мембран митохондрий [7–11]. При ГБ происходит наследуемое изменение генома, что приводит к структурным и функциональным особенностям этих мембран. В частности, развивается так называемая «динамическая мутация генов» [12], которая связана с количественными изменениями в геноме клетки. А именно при ГБ увеличивается число копий таких повторяющихся последовательностей (фрагментов) генома, которые не несут конкретной генетической информации. Наличие умеренных повторов фрагментов ДНК приводит к реорганизации кластеров повторяющихся последовательностей генома. Такую реорганизацию называют «процессом перестройки кластеров умеренных повторов геномной ДНК» [12]. Она является физической основой для нарушения функции генов, вовлеченных в эту перестройку, а именно изменяется экспрессия некоторых генов. Этот процесс именуют динамической мутацией генов; она может наследоваться и приводить к нарушению структуры и функции клеточных мембран [7, 9, 10, 13].

Изменение структуры мембран при первичной АГ в первую очередь проявляется в виде перестройки белков их цитоскелета [7, 14]. В частности, возрастает содержание в мембранах α -спектрина, уменьшается количество периферических регуляторных белков и интегрального анионтранспортного белка 3 [12]. Изменение количественного соотношения основных белков цитоскелета мембран приводит к дезинтеграции перечисленных белков. Нарушается также функциональный статус некоторых белков мембраны – повышается активность протеинкиназы C (PKC) [7], изменяется активность актинсвязывающих протеинов цитоскелета, подвергается модификации работа белков, регулирующих транспорт кальция через поры митохондрий [8, 12]. Все это отражается на функции цитолеммы и мембран различных органелл [10, 13]. Более того, изменение организации мембран влечет за собой появление даже структурных изменений органелл и целых клеток. Например, у больных ГБ эритроциты уменьшаются в объеме и изменяют свою форму по сравнению с эритроцитами здоровых людей – утолщаются их края, а некоторые клетки приобретают чашевидную форму [7, 8, 12, 15].

Митохондрии различных клеток приобретают шаровидную форму вместо овальной, кристы этих органелл изменяют пространственное расположение и формируют ячеистую структуру [12]. В дальнейшем происходит септирование митохондрий, набухает митохондриальный матрикс. После стабилизации АД на высоком уровне появляются мегамитохондрии, которые имеют многокамерное строение

и выраженные дегенеративные изменения внутренней структуры [12].

Мембранные нарушения выявлены в большинстве клеток пациентов ГБ и у спонтанно гипертензивных крыс (SHR) Okamoto-Aoki strain [7, 10, 13, 14].

С точки зрения понимания патогенеза ГБ, наибольшую значимость имеют нарушения структуры и функции мембран гладкомышечных клеток (ГМК) сосудов. Ключевым функциональным дефектом цитоплазматических мембран, приводящим к гипертензии, является снижение их Ca^{++} -связывающей способности [7, 8]. На внутренней поверхности цитолеммы имеются кальциевые депо, которые при высоком содержании ионов Ca^{++} в цитоплазме связывают его. Снижение концентрации цитоплазматического кальция происходит не только за счет его связывания цитолеммой, но также благодаря депонированию Ca^{++} в эндоплазматическом ретикулуме (ЭПР), аккумуляции в митохондриях и выведению во внеклеточное пространство при помощи Ca^{++} -АТФазы [3]. Тем не менее одного лишь нарушения способности цитоплазматических мембран связывать Ca^{++} в депо уже достаточно для увеличения его содержания в цитоплазме [7].

Повышение цитоплазматической концентрации свободного кальция приводит к его усиленному поступлению в митохондрии [9, 11]. У здоровых людей избыток Ca^{++} быстро удаляется из митохондрий. У больных ГБ и у крыс SHR Okamoto-Aoki strain удаление избыточного Ca^{++} из митохондрий нарушено [14]. Это обусловлено генетическим дефектом мембран митохондрий. В частности, изменяется режим работы MPT-пор (митохондриальных проницаемых транспортных пор), по которым избыток Ca^{++} выводится из матрикса митохондрий. При первичной АГ MPT-поры начинают работать в режиме высокой проводимости [9, 12]. Особенности функционирования MPT-пор в таком режиме – увеличение скорости выхода кальция из митохондрий, но при этом значительное снижение продолжительности выведения Ca^{++} . Суммарно эти изменения приводят к 30% снижению способности митохондрий удалять излишки кальция из матрикса по сравнению с нормотензивными крысами [12].

Аккумуляция избытка Ca^{++} в митохондриях нарушает их основную функцию синтеза аденозинтрифосфата (АТФ) [11]. Наружная мембрана митохондрий осуществляет эффективный $\text{Ca}^{++}/\text{H}^{+}$ обмен. По этой причине избыток кальция внутри митохондрий вытесняет протоны (H^{+}) из митохондриального матрикса – происходит рассеивание протонов [9]. Протоны, являясь неотъемлемой частью митохондриального механизма транспорта элементарных частиц и энергии, образуют транспортную цепь, по которой движутся электроны, что приводит к синтезу энергетически емкого вещества – АТФ. Характерное для первичной АГ рассеивание протонов в митохондриях приводит к значительному дефициту АТФ [9, 11]. Кроме того, из-за разрежения протонов в митохондриях электроны, образующиеся при окислении субстрата (глюкозы и жирных кислот), вместо движения по протонной транспортной цепи взаимодействуют с молекулярным кислородом (O_2) с образованием супероксида (O_2^{-}) [12, 15]. Последний стимулирует синтез пероксинитрита и других свободных радикалов, вызывающих вазоконстрикцию и повышение АД [9, 15].

Снижение способности митохондрий к синтезу АТФ приводит к дефициту внутриклеточного циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) [7, 8], поскольку АТФ является субстратом для его образования. В ГМК цАМФ фосфорилирует киназу легких цепей миозина, переводя ее в неактивное состояние. Такая неактивная форма киназы легких цепей миозина не может взаимодействовать с Ca^{++} -кальмодулиновым комплексом и активировать актомиозиновый аппарат ГМК [16]. По этой причине под влиянием цитоплазматического цАМФ снижается сократительная способность сосудистых ГМК. У больных с предрасположенностью к ГБ уменьшение образования цАМФ приводит к сокращению сосудистых ГМК, сужению сосудов и повышению АД. Увеличение содержания свободного Ca^{++} в цитоплазме ГМК также повышает их сократительную активность, благодаря способности Ca^{++} связываться с кальмодулином и киназой, активирующей актомиозиновый аппарат ГМК [3, 7].

Дефицит образования АТФ в митохондриях у пациентов с предрасположенностью к ГБ приводит также к нарушению функции АТФ-зависимых ферментов, контролирующих перемещение одно- и двухвалентных катионов через мембраны клеток [8, 10, 13]. В частности, у таких пациентов (а также у SHR Okamoto-Aoki strain) снижается активность Ca^{++} -АТФазы [7]. В клетках миокарда SHR уменьшается активность Na^+ - K^+ -АТФазы [7], что приводит к снижению трансмембранного потенциала кардиомиоцитов (КМЦ). В результате этого открываются потенциал-зависимые Ca^{++} -каналы и кальций проникает в цитоплазму из межклеточной жидкости, повышая сократительную способность миокарда, сердечный выброс и уровень АД. Низкая активность Ca^{++} -АТФазы нарушает удаление кальция из цитоплазмы в межклеточное пространство и в ЭПР, что приводит к сокращению ГМК и росту сосудистого сопротивления.

Наиболее значимым ферментным дефектом клеточных мембран при ГБ является повышение функциональной активности протеинкиназы C примерно в 2 раза [7]. РКС влияет на белки, как встроенные в цитолемму, так и находящиеся в цитоплазме. В цитоплазме РКС фосфорилирует легкие цепи миозина в клетках мышечного типа, вследствие чего происходит сокращение актомиозинового комплекса и сужение просвета сосуда [7]. В цитолемме РКС активирует Ca^{++} -чувствительные K^+ -каналы, белки-переносчики, регулирующие Na^+/Na^+ и Na^+/H^+ противотранспорт через мембрану, Na^+ - K^+ -котранспорт, а также интенсифицирует работу каналов, по которым Ca^{++} поступает внутрь клетки из межклеточного пространства [7, 10, 13]. Ускорение Na^+/Na^+ противотранспорта [7] отражает повышенное поступление Na^+ в клетку. Это облегчает деполяризацию клеточной мембраны (в том числе ГМК и КМЦ), повышает возбудимость соответствующей клетки, увеличивает сократительную способность сосудистых ГМК и КМЦ. Высокое содержание Na^+ в цитозоле ГМК и эритроцитов, снижение трансмембранного потенциала этих клеток, усиление входа Ca^{++} в цитоплазму выявлены как у SHR Okamoto-Aoki strain, так и у больных ГБ [7].

Результатом ускорения Na^+/H^+ противотранспорта является еще большая аккумуляция Na^+ в цитозоле и увеличение значения pH цитоплазмы [7, 10, 13]. Повышение pH стимулирует синтез ДНК в ядре ГМК и ускоряет их пролиферацию.

Таким путем повышенная активность РКС приводит к гипертрофии сосудистой стенки и усугубляет тяжесть течения ГБ. Активация Ca^{++} -чувствительных K^+ -каналов [7] ускоряет удаление K^+ из цитоплазмы, что часто становится причиной развития относительного дефицита внутриклеточного калия. Дефицит калия способствует апоптозу сосудистых ГМК, которые замещает соединительная ткань с развитием ангиофиброза, что еще больше усугубляет тяжесть АГ.

Указанные выше мембранные нарушения происходят в большинстве клеток организма, включая клетки эпителия почечных канальцев [7, 13]. Активация Na^+ - K^+ -котранспорта в петле Генле приводит к усилению реабсорбции натрия и воды, гиперволемии и дальнейшему повышению АД [7, 10, 16].

Исследования Ю.В.Постнова [7, 10] и зарубежных кардиологов [13] показали, что у спонтанно гипертензивных крыс линии Окамото-Аоки и у больных ГБ нарушения чрезмембранного транспорта электролитов аналогичны [8, 9, 15]. В связи с этим крысы SHR Okamoto-Aoki strain признаны в качестве наиболее приемлемой модели ГБ [7]. У них (как и у больных ГБ) АГ обусловлена динамической мутацией генов, которая передается по наследству и приводит к нарушению структуры и функции мембран клеток [12]. Для других гипертензивных крыс (животные Миланской линии, крысы с DOCA-солевой АГ, с индометацин-индуцированной АГ) характерны совершенно иные нарушения транспорта электролитов через мембраны клеток. Эти формы экспериментальной АГ нельзя рассматривать как адекватную модель ГБ [7].

Изложенная концепция патогенеза эссенциальной гипертензии не противоречит данным о том, что в развитии ГБ важную роль играют некоторые провоцирующие факторы – повторяющиеся стрессорные влияния, малоподвижный образ жизни, избыточное питание, ожирение, курение, злоупотребление поваренной солью и др. [1, 2]. Они также способствуют повышению содержания свободного Ca^{++} и нарушают баланс Na^+ и K^+ в цитоплазме клеток [2]. Факторы риска АГ потенцируют генетически обусловленную предрасположенность пациентов к аккумуляции избытка Ca^{++} в цитоплазме [12]. За счет этого факторы риска провоцируют возникновение АГ, к которой пациент имел наследственную предрасположенность.

С этой точки зрения, приобретает экспериментальную основу нейрогенная теория патогенеза ГБ, предложенная Г.Ф.Лангом [7]. Нервно-психическое напряжение, о котором Г.Ф.Ланг говорил как о пусковом факторе ГБ, активирует симпатическую нервную систему, усугубляет генетически обусловленную способность цитоплазмы клеток чрезмерно накапливать свободный кальций и инициирует процесс избыточного накопления Ca^{++} в митохондриях. Описанные изменения приводят к увеличению сосудистого тонуса, но повышение АД сначала является транзиторным. Формирование стабильной АГ происходит только после вовлечения в патологический процесс почек [2].

Следует остановиться подробнее на механизме формирования стабильной АГ у больных ГБ. Отправным моментом формирования ГБ служит патология клеточных мембран. Она приводит к тотальному дефициту АТФ в большинстве клеток [11]. Пытаясь восполнить запасы АТФ, организм мобилизует эндогенные энергоемкие субстраты, наиболее

ценный из которых – жир. Происходит активация симпатической нервной системы для мобилизации жира из адипоцитов [7, 15], что приводит к гидролизу содержащихся в них триглицеридов [2]. В результате высвобождаются свободные жирные кислоты, используемые клетками для синтеза АТФ. В целом данный процесс имеет компенсаторный характер, но он приводит к нежелательному последствию – под влиянием катехоламинов повышается АД.

В ответ на повышение АД почка увеличивает натрийурез и диурез [2, 3, 7]. Такая ситуация может привести к дегидратации и критической гипонатриемии, но в организме происходят адаптивные изменения, главное из которых – изменение работы почек [2, 3, 8, 16]. В условиях повысившегося АД почка перестраивает свою эндокринную функцию – происходит умеренная активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), а также уменьшается биосинтез кининов и простагландина E_2 ($ПГЕ_2$), которые обладают способностью снижать системное АД, увеличивать почечный кровоток, скорость клубочковой фильтрации, уменьшать реабсорбцию натрия и воды в канальцах нефрона и собирательных трубках [2, 17–19]. Перечисленные гормональные почечные изменения приводят к стабилизации АД на высоком уровне, снижению диуреза и натрийуреза, а почки обеспечивают адекватный диурез и натрийурез только при наличии АГ [2, 7, 16]. Следовательно, эндокринная функция почек при ГБ изменяется, чтобы поддерживать стабильную системную гипертензию. Выявленная A.Guyton [16] перестройка работы почек в процессе формирования стабильной АГ названа «переключением почек» [7].

Дополнительную роль в патогенезе ГБ могут играть истинные мутации генов, которые приводят к изменению функциональной активности РААС. В отличие от описанной выше динамической мутации генов они не приводят к изменению свойств мембран клеток и нарушению синтеза АТФ. Тем не менее, у больных ГБ (по сравнению с нормотониками) достоверно чаще выявляют 174Т-аллель гена ангиотензиногена, 1166С-аллель гена рецепторов 1-го типа к ангиотензину II, 4582С-аллель гена минералокортикоидных рецепторов, 344Т-аллель гена альдостеронсинтетазы [4, 5, 20–22]. С одной стороны, эти мутации есть не у всех больных ГБ, с другой – их выявляют у некоторых пациентов с симптоматическими АГ (фибромускулярной дисплазией почечных артерий, первичным гиперальдостеронизмом) [23]. У больных ГБ, являющихся носителями этих мутаций, отмечают более тяжелую АГ, которая часто имеет рефрактерное и злокачественное течение [4].

Предложенная Ю.В.Постновым теория патогенеза ГБ позволяет понять роль простагландинов (ПГ) в формировании системной гипертензии при ГБ. А именно, снижение биосинтеза депрессорных простаноидов – $ПГЕ_2$ и простаглицлина ($ПГI_2$) – уменьшает содержание цАМФ в сосудистых ГМК. Усиление биосинтеза прессорных простаноидов – тромбксана A_2 ($ТХА_2$) и простагландина $F_{2\alpha}$ ($ПГF_{2\alpha}$) – увеличивает содержание свободного Ca^{++} в цитоплазме этих клеток [18]. Следовательно, дисбаланс синтеза простаноидов, сопровождаемый увеличением коэффициентов F/E ($ПГF_{2\alpha}/ПГЕ_2$) и $ТХА_2/ПГI_2$, усугубляет генетически обусловленные дефекты – низкий уровень цАМФ и высокий уровень Ca^{++} в цитоплазме ГМК. Это способствует усугублению тяжести течения АГ у больных ГБ [2].

Необходимо подчеркнуть, что на разных этапах формирования ГБ баланс между прессорными и депрессорными ПГ изменяется разнонаправленно. По этой причине влияние ПГ на течение ГБ бывает различным. На начальных этапах формирования ГБ, когда сосудистые изменения отсутствуют, а повышение АД бывает транзиторным, биосинтез $ПГЕ_2$ усилен, $ПГF_{2\alpha}$ – не изменяется, а коэффициент F/E снижен в 1,4 раза по сравнению со здоровыми людьми [17]. Эти изменения имеют компенсаторно-приспособительную направленность, препятствуя прогрессированию АГ. У больных ГБ с более устойчивым повышением АД и начальными ангиопатическими изменениями биосинтез $ПГЕ_2$, $ПГF_{2\alpha}$ и коэффициент F/E не отличались от здоровых людей [17]. То есть у данных пациентов система ПГ утрачивала адаптационное (антигипертензивное) влияние. У больных ГБ, протекающей со стабильно высоким АД и выраженным поражением органов-мишеней, отмечено патологическое нарушение биосинтеза ПГ: биосинтез $ПГЕ_2$ снижен относительно нормы, $ПГF_{2\alpha}$ – увеличен относительно нормы, а коэффициент F/E повышен в 3,2 раза по сравнению со здоровыми людьми [2, 24]. Таким образом, у больных ГБ со стабильным течением АГ возникают неблагоприятные изменения синтеза ПГ, которые способствуют дальнейшему нарастанию уровня АД.

Нами выявлены аналогичные особенности биосинтеза $ПГЕ_2$ и $ПГF_{2\alpha}$ у пациентов с лабильным и стабильным течением АГ. Произведена оценка суточной экскреции ПГ с мочой не только у больных ГБ, но и у пациентов с симптоматической АГ, развившейся на фоне хронического диффузного гломерулонефрита. Установлено, что по сравнению со здоровыми пациентами у больных как с первичной АГ, так и со вторичной (почечной) АГ коэффициент F/E при лабильном течении гипертензии был таким же, а при стабильной АГ он достоверно вырос – в 2,8 раза у больных ГБ и в 3,2 раза у больных симптоматической АГ. Эти данные свидетельствуют, что нарушение биосинтеза ПГ не может быть этиологической причиной возникновения ГБ, но дисбаланс $ПГЕ_2$ и $ПГF_{2\alpha}$ способствует стабилизации АД на высоком уровне при первичной и вторичной АГ.

Наибольший интерес вызывают выявленными нами нарушения биосинтеза ПГ у больных со злокачественной АГ. У них коэффициент F/E увеличен в 4,4 раза при ГБ и в 5,4 раза – при почечной АГ. Можно предположить, что столь выраженный дисбаланс биосинтеза эндогенных ПГ является одной из причин трансформации доброкачественной АГ в злокачественную форму.

У больных ГБ, протекающей со стабильной АГ, увеличен также биосинтез $ТХА_2$ и в 3,7 раза снижен биосинтез $ПГI_2$ [2, 25]. Увеличение при этом коэффициента $ТХА_2/ПГI_2$ способствует усугублению тяжести гипертензии.

У крыс с генетически наследуемой первичной АГ (SHR) выявлены изменения метаболизма простаноидов, сходные с теми, которые возникают у больных ГБ IIБ стадии. У этих животных увеличена продукция $ПГF_{2\alpha}$, $ТХА_2$, снижен биосинтез $ПГЕ_2$, увеличены коэффициенты F/E и $ТХА_2/ПГI_2$ [26–30].

При первичной АГ нарушен не только метаболизм простаноидов, но и эффекты их действия. В частности, у SHR и больных ГБ снижена чувствительность простаглицлиновых рецепторов и рецепторов 4-го типа к $ПГЕ$ [6, 19, 27, 31], стимуляция которых расширяет сосуды и увеличивает ди-

урез [18]. У SHR повышена чувствительность рецепторов 1-го типа [19], при воздействии на которые ПГЕ, напротив, вызывает вазоконстрикцию и уменьшение диуреза [18]. Эти изменения способствуют повышению АД. Исследования, проведенные на SHR, показали, что у них ПГЕ₂ утрачивает расслабляющее действие на ГМК аорты [32]. Наряду с этим у SHR происходит патологическое увеличение силы воздействия ПГ₂ на тромбоксановые рецепторы [27, 31]. В связи с этим ПГ₂ вызывает сужение артерий [31, 33, 34], в то время как у нормотензивных крыс он расслабляет сосуды.

Данные литературных источников говорят о вовлеченности в развитие патологических процессов при первичной АГ не только простаноидов, но и других эйкозаноидов, включая изопростаны [30, 35]. Негативное влияние изопростанов на течение АГ подтверждено тем, что вещества, предотвращающие их синтез, достоверно снижают АД, увеличивают клубочковую фильтрацию, нормализуют мочевую экскрецию изопростанов у SHR [30].

Таким образом, придерживаясь в целом мембранной теории патогенеза ГБ, мы полагаем, что нарушение биосинтеза и эффектов действия эйкозаноидов привносит свой вклад в развитие заболевания и может усугублять тяжесть течения ГБ.

Литература

1. Руководство по медицинской профилактике / Под ред. Р.Г.Оганова, Р.А.Хальфина. М.: ГЭОТАР Медиа, 2007. 464 с.
2. Алмазов В.А., Шляхто Е.В. Гипертоническая болезнь // Кардиология для врача общей практики / Под ред. В.А.Алмазова. СПб.: Издательство СПбГМУ, 2001. Т.1. С.5–127.
3. Victor R.S., Kaplan N.M. Systemic hypertension: mechanisms and diagnosis // Braunwald's heart disease / Ed. by P.Libby, R.O.Banow, D.L.Mann, D.P.Zipes. 8th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2008. P.1027–1048.
4. Freitas S.R., Cabello P.H., Moura-Neto R.S. et al. Analysis of renin-angiotensin-aldosterone system gene polymorphisms in resistant hypertension // Braz. J. Med. Biol. Res. 2007. V.40. №3. P.309–316.
5. Greenwood T.A., Libiger O., Schork N.J. et al. Comprehensive linkage and linkage heterogeneity analysis of 4344 sibling pairs affected with hypertension from the Family Blood Pressure Program // Genet. Epidemiol. 2007. V.31. P.195–210.
6. Sato M., Nakayama F., Soma M. et al. Association between prostaglandin E₂ receptor gene and essential hypertension // Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids. 2007. V.77. №1. P.15–20.
7. Постнов Ю.В., Орлов С.Н. Первичная гипертензия как патология клеточных мембран. М.: Медицина, 1987. 192 с.
8. Постнов Ю.В. О роли кальциевой перегрузки митохондрий и энергетического дефицита в патогенезе артериальной гипертензии // Арх. патол. 2001. Т.63. №3. С.3–10.
9. Постнов Ю.В., Орлов С.Н., Будников Е.Ю. и др. Нарушение преобразования энергии в митохондриях клеток с уменьшением синтеза АТФ как причина стационарного повышения уровня системного артериального давления // Кардиология. 2008. Т.48. №8. С.49–59.
10. Orlov S.N., Adarichev V.A., Devlin A.M. Increased Na⁺/H⁺ exchanger isoform 1 activity in spontaneously hypertensive rats: lack of mutations within the coding region of NHE 1 // Biochim. Biophys. Acta. 2000. V.1500. №2. P.169–180.
11. Postnov Y.V., Orlov S.N., Budnikov E.Y. et al. Mitochondrial energy conversion disturbance with decrease in ATP production as a source of systemic arterial hypertension // Pathophysiology. 2007. V.14. №3–4. P.195–204.
12. Постнов А.Ю. Некоторые молекулярные и клеточно-тканевые характеристики патогенеза артериальной гипертензии: особенности наследования и клеточной энергетики (экспериментальное исследование): Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 2005. 48 с.
13. LaPointe M.C., Sahai A., Batlle D. Na⁺/H⁺ exchange activity and NHE-3 expression in renal tubules from the SHR // Kidney Int. 2002. V.62. №1. P.157–165.
14. Будников Е.Ю., Постнов А.Ю., Афанасьева Г.В. и др. Особенности кальций-индуцируемого выхода кальция из митохондрий печени спонтанно-гипертензивных крыс // Кардиология. 2005. Т.45. №7. С.49–53.
15. Постнов Ю.В. О роли недостаточности митохондриального энергообразования в развитии первичной гипертензии: нейрогенная составляющая патогенеза гипертензии // Кардиология. 2004. Т.44. №6. С.52–58.
16. Guyton A.C., Hall J.E. Textbook of medical physiology / 12th ed. Philadelphia: International Edition, 2011. 1041 p.
17. Некрасова А.А. Перестройка эндокринной функции почек у больных гипертонической болезнью // Кардиология. 1981. Т.21. №7. С.13–20.
18. Nasrallah R., Clark J., Hebert R.L. Prostaglandins in the kidney: developments since Y2K // Clin. Sci. 2007. V.113. №7. P.297–311.
19. Suganami T., Mori K., Tanaka I. et al. Role of prostaglandin E receptor EP₁ subtype in the development of renal injury in genetically hypertensive rats // Hypertension. 2003. V.42. P.1183–1190.
20. Padmanabhan S., Wallace C., Munroe P.B. et al. Chromosome 2p shows significant linkage to antihypertensive response in the British Genetics of Hypertension Study // Hypertension. 2006. V.47. P.603–608.
21. Wallace C., Xue M.Z., Munroe P.B. et al. Linkage analysis using cophenotypes in the BRIGHT study reveals novel potential susceptibility loci for hypertension // Am. J. Hum. Genet. 2006. V.79. P.323–331.
22. Yagil Y., Yagil C. The search for the genetic basis of hypertension // Curr. Opin. Nephrol. Hypertens. 2005. V.14. P.141–147.
23. Чихладзе Н.М., Самедова Х.Ф., Судомоина М.А. и др. Анализ вклада генов CYP11B2, REN и AGT в генетическую предрасположенность к артериальной гипертензии, протекающей с гиперальдостеронизмом // Кардиология. 2008. Т.48. №1. С.37–42.
24. Некрасова А.А., Джусипов А.К., Чернова Н.А. и др. Изменение эндокринной функции почек у больных гипертонической болезнью со стабильной гипертензией под влиянием инфузий простагландинов серии E // Тер. архив. 1984. Т.66. №7. С.89–93.
25. Kuklinska A.M., Mroczko B., Musial W.J. et al. Diagnostic biomarkers of essential arterial hypertension. The value of prostacyclin, nitric oxide oxidized-LDL, and peroxide measurements // Int Heart J. 2009. V.50. №3. P.341–351.
26. Alvarez Y., Perez-Giron J.V., Hernanz R. et al. Losartan reduces the increased participation of cyclooxygenase2-derived products in vascular responses of hypertensive rats // J. Pharmacol. Exp. Ther. 2007. V.321. №1. P.381–388.
27. Feletou M., Verbeuren T.J., Vanhoutte P.M. Endothelium-dependent contractions in SHR: a tale of prostanoid TP and IP receptors // Br. J. Pharmacol. 2009. V.156. №4. P.563–574.
28. Garcia-Redondo A.B., Briones A.M., Beltran A.E. et al. Hypertension increases contractile responses to hydrogen peroxide in resistance arteries through increased thromboxane A₂, Ca²⁺, and superoxide anion levels // J. Pharmacol. Exp. Ther. 2009. V.328. №1. P.19–27.
29. Jia Z., Guo X., Zhang H. et al. Microsomal prostaglandin synthase-1-derived prostaglandin E₂ protects against angiotensin II-induced hypertension via inhibition of oxidative stress // Hypertension. 2008. V.52. №5. P.952–959.
30. Schnackenberg C.G., Wilcox C.S. Two-week administration of tempol attenuates both hypertension and renal excretion of 8-iso prostaglandin F_{2α} // Hypertension. 1999. V.33. P.424–428.
31. Gomez E., Schwendemann C., Roger S. et al. Aging and prostacyclin responses in aorta and platelets from WKY and SHR rats // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. 2008. V.295. №5. P.H2198–H2211.

32. Tang E.H., Jensen B.L., Scott O. et al. The role of prostaglandin E and thromboxane-prostanoid receptors in the response to prostaglandin E₂ in the aorta of Wistar Kyoto rats and SHR // *Cardiovasc. Res.* 2008. V.78. №1. P.130–138.
33. Gluais P., Lonchamps M., Morrow J.D. et al. Acetylcholine-induced endothelium-dependent contractions in the SHR aorta: the Janus face of prostacyclin // *Br. J. Pharmacol.* 2005. V.146. P.834–845.
34. Gluais P., Paysant J., Badier-Commanche C. et al. In SHR aorta calcium ionophore A-23187 releases prostacyclin and thromboxane as endothelium-derived contracting factors // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2006. V.291. №5. P.2255–2264.
35. Tang E.H. Prostanoid and reactive oxygen species: team players in endothelium-dependent contractions // *Pharmacol. Ther.* 2009. V.122. №2. P.140–149.

Информация об авторах:

Порядин Геннадий Васильевич, член-корреспондент РАМН, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патологической физиологии лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова
Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1
Телефон: (495) 434-4574
E-mail: gen@rsmu.ru

Рунихин Александр Юрьевич, кандидат медицинских наук, доцент кафедры эндокринологии и диабетологии ФУВ Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова
Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1
Телефон: (495) 483-9444
E-mail: runikhinau@mail.ru

ИЗ ЖИЗНИ УНИВЕРСИТЕТА

Кафедре факультетской педиатрии – 80 лет

В 1931 г. на факультете охраны материнства и младенчества (впоследствии – педиатрическом факультете) нашего университета была открыта кафедра патологии детей старшего возраста, в 1937 г. переименованная в кафедру факультетской педиатрии.

В 1931–1938 гг. кафедру возглавлял профессор **Александр Алексеевич Колтыпин** (1883–1942), который издал первый в СССР учебник по детским болезням для студентов-педиатров.

В 1938–1952 гг. руководителем кафедры был заслуженный деятель науки, профессор **Дмитрий Дмитриевич Лебедев** (1884–1976), основные научные исследования которого были посвящены роли стрептококковой инфекции в развитии ревматизма и хронического тонзиллита.

В 1952–1966 гг. кафедрой заведовала профессор **Полина Афанасьевна Пономарева** (1899–1986), в сферу научных интересов которой входила разработка методов диагностики сердечно-сосудистой системы у детей, вопросы профилактики различных заболеваний.

В 1966–1994 гг. заведующей кафедрой была член-корреспондент Академии медицинских наук СССР, профессор **Наталья Сергеевна Кисляк** (1926–2008). Работы Н.С.Кисляк и ее многочисленных учеников были посвящены проблемам гематологии детского возраста и лейкологии. По инициативе Натальи Сергеевны в СССР были созданы первое детское гематологическое отделение и научно-клиническая цитологическая лаборатория, открыт амбулаторный прием пациентов с заболеваниями крови. Кафедра во главе с Н.С.Кисляк стала родоначальником детской гематологии в нашей стране. Среди учеников Натальи Сергеевны – целая плеяда талантливых российских ученых: академик РАМН Л.А.Дурнов, член-корреспондент РАМН А.Г.Румянцев, профессора Л.А.Махонина, С.А.Маякова, Н.А.Белоконов, А.И.Кузнецов, Л.Г.Кузьменко, В.М.Чернов, Е.А.Самочатова и многие другие.

В 1987 г. кафедра была переименована в кафедру детских болезней №1 и получила статус выпускающей кафедры педиатрического факультета.

С 1994 по 2010 г. кафедру возглавляла заслуженный врач РФ, профессор **Галина Андреевна Самсыгина**. Основные направления ее научных исследований – проблемы неонатологии и болезни детей раннего возраста, эффективная антибиотикотерапия инфекционно-воспалительных заболеваний, вопросы кардиологии, железодефицитные состояния, факторы риска и предикторы метаболического синдрома, рациональное вскармливание, а также ряд других актуальных проблем педиатрии. Под руководством Галины Андреевны огромное внимание сотрудники кафедры уделяли совершенствованию педагогического процесса: регулярно перерабатывали и обновляли лекции и практические занятия, создавали новые методические разработки. Г.А.Самсыгина воспитала немало талантливых ученых: профессоров Г.Н.Буслаеву, О.Ф.Выхристюк, О.В.Зайцеву, Т.В.Казюкову, В.С.Минасяна, Е.В.Мурашко, М.Ю.Щербакову и многих других.

В 2010 г. кафедре было возвращено прежнее наименование – кафедры факультетской педиатрии.

С сентября 2010 г. кафедру возглавляет профессор **Лейла Сеймуровна Намазова-Баранова**. Продолжая лучшие традиции кафедры, она вносит собственные новаторские идеи в развитие коллектива. Нарботанный десятилетиями бесценный педагогический опыт сотрудники кафедры перекладывают на новую технологическую платформу. За короткое время были обновлены методические материалы, внедрены новаторские электронные девайсы, созданы новые образовательные модели. Научная деятельность сотрудников кафедры продолжает развиваться как по традиционным направлениям, так и по вновь появившимся векторам; расширилась клиническая база за счет Научного центра здоровья детей РАМН.

Коллектив кафедры факультетской педиатрии РНИМУ им. Н.И.Пирогова с уверенностью смотрит в завтрашний день, потому что знает: охрана здоровья детей и подготовка педиатрических кадров лежат в плоскости ответственности государства. Так было и при создании кафедры, и особенно в современной России.

Празднование юбилея кафедры факультетской педиатрии состоится в рамках Конгресса педиатров России в Москве 24–27 февраля 2012 г. (pediatr-russia.ru; www.nczd.ru).