

ОСНОВЫ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ КЛАССИФИКАЦИИ ФОРМ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ

Титов В.Н.

Кардиологический научно-производственный комплекс Росмедтехнологий МЗ и СР РФ, Москва

Резюме

*На определенных ступенях филогенеза при формировании замкнутой системы кровообращения сердце, как центральный насос, было встроено в веками работающую систему периферических перистальтических насосов, которыми являются артериолы мышечного типа. Полагаем также, что гидродинамическое давление (артериальное давление) в пуле внутрисосудистой среды является физическим фактором регуляции метаболизма на уровне организма. При деструкции клеток разной этиологии в паракринно регулируемых сообществах супероксид-анионы инактивируют оксид азота — регулятор функции перистальтических насосов; восстановление перфузии клеток компенсаторно осуществляет сердце путем увеличения гидродинамического давления в пуле внутрисосудистой среды пропорционально периферическому сопротивлению. Продукты деградации клеток нарушают биологическую функцию эндоекологии; восстановление чистоты межклеточной среды происходит путем активации биологической реакции воспаления (транцитоз через монослой эндотелия и утилизация макрофагами биологического «мусора» большой молекулярной массы) и путем усиления гломерулярной фильтрации при удалении эндогенных флогенов малой молекулярной массы. Активация пассивных этапов этих биологических реакций происходит путем повышения гидродинамического давления. Можно полагать, что артериальное давление является одним из составных частей биологической реакции воспаления. Нарушение функции внешнего питания (экзотрофии) также может стать причиной «замусоривания» межклеточной среды, нарушения функции эндоекологии и компенсаторной активации воспаления. Нарушение гомеостаза, пассивного транцитоза в бислойных структурах, которые разделяют *in vivo* локальные пулы (пул спинномозговой жидкости, плацентарный, почечный, легочный) также компенсирует сердце путем увеличения гидродинамического давления в пуле внутрисосудистой среды. Нарушение функции гомеостаза, экзотрофии и эндоекологии приходится восстанавливать путем активации реакции воспаления и повышения функции сердца, гидродинамического давления. Это и есть причина роста заболеваний артериальной гипертонией в развитых странах мира.*

Ключевые слова: гомеостаз, эндоекология, воспаление, пулы межклеточной среды, артериальная гипертония.

Многочисленные работы последнего времени указывают на существенное увеличение числа пациентов, в том числе и молодого возраста, которые имеют повышенное артериальное давление; это явление можно наблюдать во всех индустриально развитых странах мира. Артериальная гипертония (АГ) становится проблемой и юношеского возраста [54]. По прогнозам специалистов США, к середине XXI века около 30% населения США будут иметь АГ [43]. Наиболее высока частота и интенсивность обсуждения такой формы заболевания как эссенциальная АГ, которая наиболее часто встречается в популяциях многих стран мира, однако этиология и патогенез последней остается неясным. Эссенциальную АГ рассматривают как первичную, не связывая ее с патологией какойлибо из морфологически изолированных систем органов [3]. Среди всех клинических форм АГ наследуемые варианты встречаются наиболее редко: это относится к генетически детерминированным вариантам ангиотензин превращающего фермента и к ангиотензиногену [49], а также к такой редкой клинической форме врожденной патологии как болезнь Лиддла [53]; последняя определена нарушением первичной структуры Na^+ каналов в собирательных трубочках нефрона.

Среди морфологически изолированных систем органов, формирование АГ связывают с патологией центральной нервной системы, функцией сердца, повышением активности и патологией выделительной системы (почек) [13], нарушениями функции желудочнокишечного тракта (конфликт организма с его бактериальной средой) [10], нарушенной эндокринной регуляцией, усилением активности симпатической нервной системы, а также накоплением в межклеточной среде метаболитов и катаболитов (мочевая кислота). К патофизиологичным факторам, которые задействованы в патогенезе АГ, относят: повышение активности симпатической нервной системы и частые инциденты эмоционального стресса, усиление секреции Na^+ задерживающих гормонов и длительное повышенное потребление с пищей NaCl при недостаточном поступлении K^+ и Ca^{++} , повышение секреции ренина и последующее усиление продукции альдостерона и ангиотензина II, повышение ригидности стенок артерий, гемодинамики в почках, синдрома резистентности к инсулину, ожирение и активацию секреции сосудистых ростовых факторов, дефекты синтеза вазодилаторов (NO как фактор вазодилатации и простациклины как факторы гиперполяризации артериол мышечного типа),

изменения адренорецепторов, нарушение эндотелий – зависимой вазодилатации и переноса ионов через плазматическую мембрану клеток, активность Na^+ , K^+ АТФазы [14], экспрессию системы калликреинкинины и усиление инотропной функции сердца. Столь большое разнообразие действующих факторов делает необходимым создание классификации форм АГ, которая была бы основана на биологических функциях организма.

Согласно клинической классификации, принятой в РФ, кроме эссенциальной (первичной АГ) основными формами вторичных АГ являются почечные (реноваскулярная АГ, хронический гломерулонефрит, хронический пиелонефрит); эндокринные (первичный альдостеронизм – синдром Кона, синдром или болезнь Кушинга, феохромоцитомы и другие хромаффинные опухоли); гемодинамические АГ (коарктация аорты, недостаточность артериальных клапанов, синдром нарушения дыхания во сне, ятрогенные АГ) и артериальные гипертензии при хроническом поражении нервной системы (денервация барорецепторов) [55]. Основное же значение в столь прогрессирующем развитии АГ в последние десятилетия многие авторы придают факторам внешней среды, среди которых нарушение биологической функции экзотрофии (внешнего питания) является одним из основных.

Принимая во внимание столь большое количество факторов, которые могут быть задействованы в патогенезе АГ, мы **предлагаем сформировать иную, биологическую классификацию** этих нарушений с точки зрения фундаментальной медицины. Ее мы рассматриваем как раздел медицинских знаний, который призван решать вопросы этиологии и патогенеза наиболее распространенных заболеваний человека на основании использования методических подходов общей биологии. Мы предлагаем классифицировать формы артериальной гипертензии на основании изложенных нами ранее положений, согласно которым

– гидродинамическое давление в локальном, внутрисосудистом пуле межклеточной среды (АГ) является физическим фактором регуляции метаболизма на уровне организма;

– в системе кровообращения сочетанно функционируют филогенетически древние периферические перистальтические насосы (артериолы мышечного типа) и центральный, полостной, клапанный насос, которым является сердце [21];

– система кровообращения у приматов и человека есть функциональное единение потока крови, который инициируют периферические перистальтические насосы (локальное гидродинамическое давление) на уровне паракринно регулируемых клеточных сообществ, органов и централизованное усиление потока (гидродинамическое давление) крови – артериального давления во всей замкнутой системе кровообращения,

которое инициирует центральный клапанный насос – сердце.

Мы предлагаем сформировать новую классификацию артериальной гипертензии на основе фундаментальной медицины, рассматривая ее как раздел медицинских знаний, который призван решать вопросы патогенеза атеросклероза, АГ, диабета и метаболического синдрома. Мы полагаем, что рассмотрение патогенеза патологических процессов с иной точки зрения, с позиций реализации *in vivo* биологических реакций и биологических функций (реакция воспаления, биологическая функция экзотрофии, эндоэкологии, функция гомеостаза, локомоции и стресса). Мы полагаем, что рассмотрение наиболее распространенных заболеваний с позиций общей биологии и биологических функций позволит понять общность патогенеза столь, казалось бы, разных по клинической симптоматике патологических процессов.

Становление артериального давления в филогенезе и рассмотрение механической модели кровообращения

Когда функция периферических перистальтических насосов (артериол мышечного типа) оказывается локально нарушенной или их производительности недостаточно для обеспечения оптимальной перфузии и физиологических процессов метаболизма, эти нарушения компенсирует сердце путем повышения гидродинамического давления в замкнутой системе кровообращения. Где бы *in vivo* не происходили локальные нарушения перфузии в местах развития локальных, разных по этиологии патологических процессов в органах и тканях, компенсация их путем увеличения гидравлического давления, к сожалению, не может быть локальной. Сердце как центральный насос способно повысить гидродинамическое давление только во всем круге кровообращения, увеличивая артериальное давление (АД). Повышение АД является унифицированной реакцией компенсации *in vivo*. В этой однообразной реакции можно усмотреть явления гиперкомпенсации, а порой, как это показывают экспериментальные и клинические наблюдения, и феномен патологической компенсации. Это проявляется в условиях когда локальный патологический процесс компенсировать не удается и организм погибает по причине неадекватного действия того фактора (АД), который призван оказать патофизиологическое компенсаторное воздействие и повреждение органов – мишеней.

Согласно положениям общей биологии и теории функциональных систем А.П. Анохина [20], филогенетически более поздние системы организма, как сердце, находятся в функциональном единении и соподчинении с филогенетически более ранними системами, такими как артериолы мышечного типа. Сердце, как филогенетически более поздний орган не в состоянии регулировать функцию периферических перистальтических насосов, однако оно призвано компенсировать

нарушение кровотока на периферии с нормализацией которого не справляются перистальтические насосы на уровне паракринных сообществ клеток, на муниципальном уровне. Периферические перистальтические насосы совместно с сердцем регулируют кровообращение в отдельных анатомически изолированных системах органов и тканей; при этом артериолы мышечного типа исполняют в разных ситуациях не только роль периферических насосов, но и роль клапанов, сфинктеров. Взаимодействие периферических и центрального насосов осуществляет вегетативная симпатическая и парасимпатическая нервная система на основе проприоцептивной обратной связи. С позиций общей биологии и становления потока межклеточной жидкости на разных ступенях филогенеза, в организме функционирует сосудисто-сердечная система; с позиций же клинических дисциплин — сердечно-сосудистая система. В правильности первого нас убеждает сравнительная анатомия и сравнительная физиология животных [15]. В филогенезе первыми движителями в незамкнутой системе гемолимфообращения стали трубчатые, периферические, перистальтические насосы. Многочисленные, разрозненные периферические насосы еще в едином пуле межклеточной среды начали осуществлять передвижение (перистальтическое проталкивание) гемолимфы между отдельными паракринно регулируемые сообществами функционально разных клеток. Это сообщества клеток в дальнейшем явились анатомическими и функциональными единицами разных органов.

Как становление жизни отдельных клеток предшествовало формированию паракринно регулируемых сообществ, так и становление муниципального гемолимфообращения на уровне паракринных сообществ предшествовало становлению регионального кровообращения на уровне анатомически изолированных систем органов и, естественно, кровообращения в целостном организме (федеральная регуляция) в замкнутой сосудистой системе. На разных ступенях филогенеза вначале произошло формирование кровообращения, которое осуществляют перистальтические периферические насосы на уровне паракринных сообществ клеток и только намного позже становление регуляции кровообращения на уровне органов и систем при наличии у некоторых видов животных многих периферических сердец [15]. Только на более поздних ступенях филогенеза произошло формирование замкнутой системы кровообращения и центрального, полостного, клапанного насоса, которым стало сердце. В филогенезе сердце, как центральный насос, оказалось органично встроенным в веками работающую систему периферических перистальтических насосов *in vivo*; это произошло так же естественно, как миллионами лет ранее живая материя вписалась в уже веками существующую систему неживой природы.

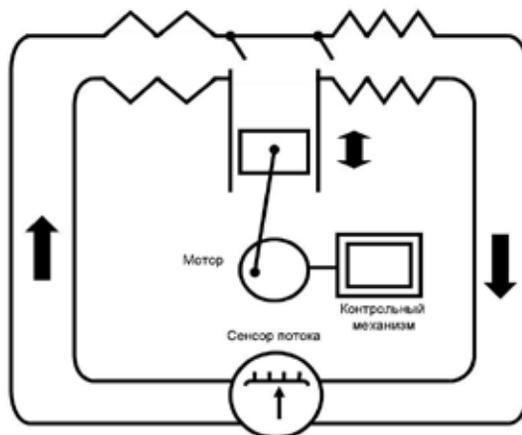


Рис. 1.

Принципиально регуляцию гидродинамического давления в замкнутой системе кровообращения можно представить как механическую модель (рис.1).

В замкнутую систему циркуляции встроен один возвратнопоступательный, клапанный насос и датчик (сенсор) параметров потока жидкости «на периферии». В правой «артериальной» и левой «венозной» части замкнутой системы имеются гофрированные участки, которые позволяют «уменьшить» объем внутреннего пространства при увеличении давления на систему снаружи или «увеличить» его при возрастании объема циркулирующей жидкости и повышения давления ее изнутри. Рассматривая эту модель, можно понять, что при стабильной работе клапанного насоса увеличение гидравлического давления в системе может произойти в силу трех причин:

- увеличения давления на систему снаружи или сокращения стенок «сосудов» при некотором уменьшении объема системы и постоянном объеме циркулирующей в ней жидкости;
- увеличения объема циркулирующей жидкости при «постоянном» объеме системы циркуляции и
- возрастания сопротивления потоку жидкости в системе при постоянном объеме системы и объеме циркулирующей жидкости.

На основании этого, при биологической классификации артериальных гипертоний (АГ) можно говорить, что основой их развития являются:

- уменьшение объема сосудистого (артериального русла) при постоянном объеме внутрисосудистой среды;
- увеличение объема внутрисосудистой жидкости при постоянном объеме сосудистого (артериального) русла;
- увеличение сопротивления потоку жидкости в системе при постоянном объеме сосудистого (артериального) русла и внутрисосудистой жидкости. Величина сопротивления может зависеть как от сопротивления, которое оказывают потоку жид-

кости стенки артерий (формирование турбулентного потока), так и от физикохимических параметров циркулирующей жидкости – крови. Более схематично формы АГ можно классифицировать по трем причинам, которые ее инициируют: (1) уменьшение «объема» сосудистого (артериального) русла; (2) увеличение объема жидкости в артериальном русле и (3) увеличение сопротивления потоку крови (периферическое сопротивление). Становление трех форм длительного повышения АД мы рассматриваем в условиях стабильной работы насоса. Изменение параметров насоса – увеличение ударного объема и частоты сокращений в единицу времени – может стать еще одной причиной увеличения гидродинамического давления в системе, однако это действие как причина повышения АД не является длительной.

Уменьшение объема сосудистого (артериального) русла. Оно становится причиной повышения АД при формировании *in vivo* биологической функции стресса и функции локомоции (интенсивные физические нагрузки); это происходит при активации синтеза и секреции хромаффинной тканью адреналина и повышении активности симпатической нервной системы. Сокращение гладкомышечных клеток в стенках артерий мышечного типа уменьшает объем сосудистого (артериального) русла и увеличивает АД в условиях психоэмоционального стресса и интенсивных физических нагрузок. При этом одновременно происходит изменение и параметров центрального насоса – сердца, которое увеличивает вначале ударный объем, а далее и частоту сердечных сокращений. Чем в большей мере адаптирован человек к высоким физическим нагрузкам, тем в большей степени возрастает ударный объем и не столь высока частота сердечных сокращений [16].

К формам АГ, которые обусловлены уменьшением объема сосудистого (артериального) русла относятся процессы, которые формируются *in vivo* в рамках функциональной ответственности эндокринной системы и которые характеризует длительное и значительное усиление синтеза и секреции катехоламинов (адреналина) и глюкокортикоидов. Среди животных даже борьба за лидерство в стае, тем более в условиях физического стресса (убегание и погоня), избыток в межклеточной среде гуморального медиатора адреналина уменьшает внутрисосудистый объем и повышает АД. Уменьшение этого объема является также реакцией компенсации и в условиях кровопотери соответственно уменьшению объема крови. В этих ситуациях объем внутрисосудистого русла приходится приводить в соответствие с уменьшенным объемом крови с целью повышения гидравлического давления в большом круге кровообращения и сохранения перфузии жизненно важных органов. Уменьшение объема внутрисосудистого русла происходит и при

состоянии шока, в условиях “централизации” кровообращения с целью повысить гидродинамическое давление и усилить перфузию, снабжение всем необходимым жизненно важных органов.

Формирование вторичных АГ, которые обусловлены изменением объема внутрисосудистого русла без изменения объема циркулирующей крови, является АГ при избытке в крови катехоламинов, преимущественно адреналина [44]. При феохромоцитоме – чаще доброкачественной опухоли хромаффинной ткани – гипертонические кризы с очень высокими цифрами АД чередуются с периодами практически нормального АД. Вторым вариантом такой формы патологии с умеренным повышением АД является АГ при синдроме и болезни ИценкоКушинга. Это происходит в условиях длительной эндогенной гиперсекреции глюкокортикоидов корой надпочечников и возможного перmissive действия кортизола, которое проявляется в удлинении обычно кратковременного спастического влияния катехоламинов. Развитие АГ происходит и у детей с нейроblastомами – опухолями паравертебральных симпатических ганглиев, клетки которых секретируют, в первую очередь, существенно увеличенное количество норадреналина. При инъекции адреноректорного гормона клетки надпочечников крыс одновременно с усилением продукции кортикостерона секретируют и много минералокортикоидов и у них изменяется окислительный метаболизм арахидоновой эссенциальной жирной кислоты с продукцией простаглицина. При уменьшении объема сосудистого русла и нормальном объеме в нем пула межклеточной среды повышается АД при действии агонистов α или вадренорекпторов. Нароботка *in vivo* антител, которые, связываясь с α и вадренорекпторами, проявляют свойства агонистов, является причиной повышения АД при кардиомиопатии, болезни Chagan и Кавасаки [34].

Увеличение объема внутрисосудистой жидкости. К вторичным АГ, формирование которых происходит в условиях увеличения объема внутрисосудистой жидкости при постоянном объеме сосудистого (артериального) русла относятся все варианты «соль чувствительных» АГ и синдром Кона. Все они вызваны единым патофизиологичным фактором, которым является повышение осмотического давления (осмолярности) и увеличение объема плазмы крови. Изменения концентрации белков в плазме крови и развиваемое ими онкотическое давление не является тем фактором, который способен повысить АД. Осмотическое давление в плазме крови в значительной степени способны изменить вещества, которые мы именуем электролитами; к ним относятся катионы – натрий и калий (Na^+ и K^+) и анионы – хлор и бикарбонат (Cl^- и HCO_3^-). Содержание в плазме крови Na^+ в 25 раз превышает концентрацию K^+ ,

а уровень хлоридов в 2,5 раза выше чем бикарбоната. Из этих концентраций ясно, что основными электролитами, которые способны изменить осмотическое давление в плазме крови являются ионы Na^+ и Cl^- . Формами АГ, причиной которых становится увеличение осмотического давления крови и объема внутрисосудистой жидкости являются все варианты «соль — чувствительной» АГ. В определенной мере это может быть связано с алиментарным, постоянным увеличением поступления с пищей поваренной соли, что происходит в районах, где люди вынуждены постоянно употреблять соленую воду из колодцев. Патологически увеличение осмолярности внутрисосудистой среды (плазмы крови) определяет:

- алиментарное увеличение содержания NaCl в пище [38];

- усиление реабсорбции ионов Na^+ из первичной мочи в проксимальных канальцах нефрона при действии натрийуретических пептидов [48];

- активация реабсорбции ионов натрия в дистальных канальцах нефрона при действии альдостерона и минералокортикоидов, которые секретирует кора надпочечников;

- нарушение секреции Na^+ в первичную мочу.

Наиболее выяснено формирование вторичной АГ при первичном гиперальдостеронизме (синдроме Кона), при котором доброкачественная аденома коркового слоя надпочечников секретирует повышенное количество альдостерона. Биологическая роль альдостерона состоит в том, что он позволяет животным жить на суше, а всем клеткам организма, как и на всех ступенях филогенеза, жить в воде. Альдостерон призван поддерживать постоянство физикохимических параметров единого пула межклеточной среды организма, в котором все клетки и живут. Несмотря на то, что каждая из клеток отделена от единого пула межклеточной среды плазматическими, бислойными, липидными мембранами, а единый пул отделен от локальных пулов (пул спинномозговой жидкости) гидрофобным гематоэнцефалическим барьером, все мембраны *in vivo* и все барьеры *in vivo* проницаемы для воды, которая диффундирует через все преграды. Однако ни одна из плазматических мембран и ни один из барьеров *in vivo* не так проницаемы для ионов электролитов и самых малых метаболитов и катаболитов, как CO_2 .

Когда альдостерон сохраняет постоянный объем H_2O в едином пуле межклеточной среды организма, он призван поддерживать содержание (не допускать уменьшения) катионов Na^+ и анионов Cl^- . Эти два электролита, формируя осмотическое давление, всегда удерживают вокруг себя в пуле между клетками строго определенное количество воды. Регулируя постоянство объема межклеточной среды, альдостерон, по сути, контролирует содержание в пуле только одного из ионов, а именно Na^+ . Предотвращая умень-

шение его концентрации, альдостерон косвенно контролирует и содержание ионов Cl^- , поскольку при введении из пула одного катиона, его одновременно, с целью сохранения электрохимического равновесия, «должен» покинуть и один из анионов [30]. В соответствии с концентрациями анионов в межклеточной среде им чаще становится Cl^- . Однако альдостерон призван поддерживать постоянство содержания только ионов Na^+ , поскольку транспортные системы выведения из организма ионов натрия и Cl^- являются разными.

Два пула — единый пул межклеточной среды и локальный пул внутрисосудистой жидкости (плазмы крови) обмениваются между собой жидкими средами: межклеточная среда со всеми катаболитами оказывается в плазме крови, а плазма крови со всеми экзогенными субстратами питания и гуморальными (гормональными медиаторами) переходит в межклеточную среду. Реализует перемещение жидких фаз между одним общим и каждым из локальных пулов межклеточной среды монослой клеток эндотелия. Происходит это путем трансцитоза — жидкостного эндоэктоцитоза, путем пиноцитоза (пинос — погречески пузырек) и не между клетками эндотелия, а непосредственно через цитозоль эндотелия. Если в едином пуле межклеточной среды произошло снижение содержания ионов Na^+ то часть этого пула путем трансцитоза окажется в пуле внутрисосудистой среды, понижая и в ней концентрацию ионов натрия в пределах физиологических значений. В этих условиях альдостерон активирует реабсорбцию натрия из пула первичной мочи в дистальных канальцах нефрона, возвращая Na^+ в пул внутрисосудистой жидкости. Одновременно антидиуретический гормон, регулируя функцию аквапоринов (транспортных только H_2O) в собирательных трубочках нефрона, выведет путем экскреции с окончательной мочой из пула первичной мочи и плазмы крови определенное количество воды. Совместное действие альдостерона и антидиуретического гормона приведет к повышению содержания Na^+ в плазме крови и далее путем выведения ее в пул межклеточной среды трансцитозом клетками эндотелия, произойдет нормализация содержания Na^+ в едином пуле межклеточной среды.

Взаимоотношение единого пула межклеточной среды и локальных пулов (пул внутрисосудистой среды и пул первичной мочи) организовано так, что поддержание постоянства параметров единого пула среды, альдостерон осуществляет путем изменения концентрации ионов Na^+ в иных, локальных пулах первичной мочи и внутрисосудистой среды — в плазме крови. Каковы бы ни были причины повышения содержания альдостерона *in vivo*, гормон, проявляя присущую ему биологическую активность по стабилизации параметров единого пула межклеточной среды организма, увеличивает реабсорбцию Na^+

из первичной мочи, возвращая его в пул внутрисосудистой жидкости. При этом умеренное увеличение осмолярности плазмы крови является причиной повышения объема внутрисосудистой жидкости при неизменном объеме внутрисосудистого (артериального) русла. Согласно приведенной нами модели, это является причиной повышения АД и умеренной АГ. В тоже время, выраженного увеличения объема внутрисосудистой жидкости при действии альдостерона не происходит; этому противодействуют желудочковый и предсердный натрийуретические пептиды [35].

Если алиментарное повышение в плазме крови ионов Na^+ и подобное же действие альдостерона увеличивает объем внутрисосудистой жидкости, то натрийуретические пептиды противодействуют этому, регулируя (уменьшая) объема только локального пула внутрисосудистой среды [11]. Оба пептида, в отличие от альдостерона, не имеют прямого отношения к параметрам единого пула межклеточной среды, поскольку становление их функция в филогенезе произошло на поздних ступенях филогенеза. Синтез пептида секреторными миоцитами левого желудочка сформировался после образования замкнутого большого круга кровообращения при жизни животных в воде; секреция предсердного пептида началась в филогенезе намного позже при выходе животных на сушу, во время формирования легких как органа газообмена и соответственно малого круга кровообращения. Формирование же гуморального медиатора с функциональными обязанностями альдостерона произошло на самых ранних ступенях филогенеза, на уровне самых простых многоклеточных организмов. Можно отметить, что действие альдостерона направлено на сохранение (предотвращение уменьшения) ионов Na^+ в едином пуле межклеточной среды, в то время как натрийуретические пептиды постоянно стремятся удалить избыточно количество ионов Na^+ из локальных пулов межклеточной среды.

Несмотря на кажущееся противодействие, альдостерон и натрийуретические пептиды являются функциональными синергистами. Становление функции альдостерона произошло при жизни всего живого в водах мирового океана, когда не было возможностей сформироваться гипернатриемии; ионы Na^+ можно было только утратить. Поэтому альдостерон эффективно сохраняет ионы натрия, но не может оказать нормализующего влияния в условиях гипернатриемии. В противоположность этому, биологическое предназначение трех натрийуретических пептидов в порядке становления их функции в филогенезе (мозгового, желудочкового и предсердного пептидов) состоит в том, чтобы не допустить перегрузки по объему тех локальных пулов межклеточной среды, в которые происходит циркуляция межклеточной среды. Реализуют они эту функцию путем тормо-

жении реабсорбции ионов Na^+ в извитых, проксимальных канальцах нефрона; в пуле первичной мочи вместе с неабсорбированными ионами натрия остается и определенный объем воды, реабсорбция которой также не происходит. Однако все три пептида не могут предотвращать возможную потерю ионов Na^+ .

Объективные данные дают основания полагать, что альдостерон и натрийуретические пептиды являются синергистами в сохранении строго определенного содержания ионов Na^+ в пуле внутрисосудистой среды, в плазме крови. При этом альдостерон предотвращает возможное понижение содержания ионов Na^+ , а натрийуретические пептиды предотвращают накопление излишнего количества ионов и соответственно воды. Согласно единой технологии становления в филогенезе функциональных систем [26], регуляция содержания ионов Na^+ в пуле внутрисосудистой среды организм регулирует также как и концентрацию глюкозы: действие глюкагона подпирает интервал эугликемии снизу, а функция инсулина ограничивает его сверху. Заметим, что только концентрацию ионов Na^+ и содержание ионов водорода (рН крови) организм поддерживает в пуле внутрисосудистой среды, а видимо и в едином пуле межклеточной среды в столь узком интервале биологических вариаций.

В увеличении объема жидкости в артериальном русле и формировании АГ патогенетическое значение имеет не только повышенное содержание катиона Na^+ , но и соотношение разных анионов. В клиническом эксперименте на сольчувствительных негроидных американцах показано, что при приеме с пищей одинаковых количеств ионов натрия (250 ммоль/день натрия) в форме NaCl и NaHCO_3 , повышение АД в первом случае оказалось почти вдвое большим [61]. Нагрузка ионами Na^+ привела к увеличению объема внутрисосудистой жидкости (величина гематокрита) за счет диффузии воды по градиенту осмолярности из единого пула межклеточной среды. Это сопровождается уменьшением кровотока в почках и повышением периферического сопротивления артериол почек. Авторы затрудняются в трактовке полученных результатов. Мы же обращаем внимание на то, что осмотическое давление в пуле внутрисосудистой среды в равной мере увеличивают как ионы натрия, так и Cl , однако пути выведения из организма катиона и индивидуальных анионов являются разными. К тому же при введении с пищей 250 ммоль однозамещенного карбоната натрия могло привести к некоторому смещению кислотноосновного равновесия в крови, формированию умеренного алкалоза и становлению реакций компенсации.

Полученные авторами результаты можно объяснить таким образом, что в обоих вариантах клинического эксперимента катионы Na^+ в пуле внутрисо-

судистой среды увеличивали осмолярность плазмы крови, ее объем и далее реабсорбция профильтрованных в первичную мочу катионов натрия происходила в равной степени. Допустим, что анионы Cl и HCO₃ сразу после введения увеличивают осмолярность внутрисудистой среды в равной мере, однако действие ионов хлора будет продолжительным. Они будут профильтрованы в первичную мочу, а затем реабсорбированы специфичными транспортерами на мембране эпителия проксимальных канальцев нефрона и вновь поступят в кровь. В отличие от этого анионы угольной кислоты в процессе сохранения кислотно-основного равновесия и предупреждения формирования алкалоза могут быть выведены из организма не в пул первичной мочи, а через легкие согласно превращениям: $\text{HCO}_3 + \text{H}^+ \rightarrow \text{H}_2\text{CO}_3 \rightarrow \text{H}_2\text{O} + \text{CO}_2$. В этом процессе из внутрисудистого пула не только «улетучивается» половина ионов, но эквивалентно анионам увеличивается пул воды.

Можно заключить, что не только нарушение (усиление) реабсорбции катионов через натриевые транспортеры может стать причиной увеличения объема внутрисудистой жидкости, но и изолированная патология транспортеров анионов Cl также может быть такой причиной. Можно полагать, что разные варианты моделей сольчувствительных АГ у крыс, да и у человека, могут быть определены вариантами совместной или изолированной реабсорбции из первичной мочи отдельно Na⁺ и Cl. Если в проксимальных канальцах усилена реабсорбция анионов Cl, можно полагать, что одновременно будет увеличена и реабсорбция Na⁺. В иной работе показано, что увеличение в пище сольчувствительных пациентов NaCl приводит к увеличению АД, в то время как эквивалентная по Na⁺ нагрузка цитратом натрия повышения АД не вызывает. Это определено тем, что анионы цитрата, как и анионы угольной кислоты, быстро покинут пул внутрисудистой жидкости и будут метаболизированы в цикле трикарбоновых кислот до CO₂ и H₂O. Однако когда в плазме крови происходит увеличение содержания анионов органических кислот и формирование метаболического ацидоза, причиной которого становятся нарушения метаболизма глюкозы и жирных кислот (к примеру, при гипоксии), то понижению концентрации ионов Cl (анионная брешь) соответствует повышенное АД [62].

Повышение периферического сопротивления потоку жидкости. Наиболее частой причиной повышения гидравлического давления в замкнутом внутрисудистом пуле межклеточной среды является увеличение периферического сопротивления потоку. Именно к этой групп принадлежат разнообразные по этиологии формы АГ, которые именуют эссенциальными. Для преодоления сопротивления кровотоку сердце как центральный насос, вынуждено развивать боль-

шую производительность (мощность). Это, естественно, влечет за собой увеличение гидравлического (гидродинамического) давления во внутрисудистом (артериальном) русле, т. е. повышение АД. Среди трех указанных нами причин увеличения гидравлического давления, повышение сопротивления потоку жидкости (реже центральное, чаще периферическое) встречается наиболее часто. В целях классификации и понимания патогенеза происходящих нарушений, среди причин повышение периферического сопротивления кровотоку, мы полагаем, рационально дифференцировать анатомические и функциональные.

К анатомически обусловленным причинам повышения сопротивления потоку крови (и не периферическим) мы относим

- коарктацию аорты, врожденное, значительное сужение просвета аорты,

- спонтанное формирование стеноза почечных артерий (реновакулярная АГ) и

- поражение стенок аорты, артерий эластического и мышечного типа при атеросклерозе по причине формирования в интима артерий специфического, воспалительного и деструктивного процесса по типу атероматоза или атеротромбоза [23]. Причиной увеличения сопротивления потоку крови в замкнутой системе составляет и повышение такого физикохимического параметра как вязкость крови. У пациентов с АГ изменение вязкости крови практического значения не имеет; в то же время у пациентов, которым по причине гипохромной анемии вводили Эритропоэтин [65], отмечено выраженное увеличение числа эритроцитов в периферической крови, которые вышли из костного мозга. В этих условиях у пациентов с величиной гематокрита 55–62, повышение АД является обычным явлением [46]. Повышение АД происходит и у пациентов после введения им гранулоцитарного колонии стимулирующего фактора. При увеличении на следующий день числа лейкоцитов с 8 тыс. в куб мм до 78 000 сопровождается увеличением АД. В экспериментах на крысах при лейкоцитозе в 11–14 тысяч, по сравнению с нормой (7 тыс. клеток в мм³), скорость кровотока в сосудах мозга понизилась с 1260 до 710 мкм /сек. [7] при увеличении периферического сопротивления в 1,5 раза. Кроме повышения вязкости крови подобные изменения можно трактовать и как уменьшение объема внутрисудистого русла при постоянном объеме внутрисудистой жидкости.

Наиболее же часто причиной повышения АД в популяции человека, которая формирует основу патогенеза всех разных по этиологии форм эссенциальных АГ, является повышение периферического сопротивления кровотоку на уровне резистивных артерий, артериол мышечного типа, мы полагаем, на уровне периферических перистальтических насосов. И здесь, по нашему мнению, рационально совер-

шить небольшой экскурс в филогенез (общий «анамнез» всего живого), погружение на самые ранние ступени филогенеза. Необходимо понять каким образом сердце – центральный насос замкнутой системы кровообращения оказалось в филогенезе встроенным в веками работающую систему кровообращения, движение крови в которой в условиях незамкнутой системы осуществляли (и осуществляют в настоящее время) периферические, трубчатые, перистальтические насосы. Этими периферическими, перистальтическими насосами являются артериолы мышечного типа. Именно их патология при действии разных этиологических факторов формирует единый патогенез той формы АГ, которую мы иносказательно именуем эссенциальной.

Эндотелий, перистальтические насосы, оксид азота, эндотелин и реакция воспаления – основная причина эссенциальной АГ

Большинство обменных процессов во внеклеточной среде у ранних многоклеточных, перемещение жидкости в межклеточном пространстве происходило путем перемещения по градиенту концентрации или при использовании «облегченной», активированной диффузии. Однако передвижение таким образом не является функционально ориентированным и медленным. Необходимость направленного потока жидкости в межклеточном пространстве явилась основой формирования принудительных потоков в рамках единого пула межклеточной среды; это направленное перемещение межклеточной среды, можно обоснованно полагать, стали осуществлять межклеточные насосы. Вероятно, это были множественные насосы, которые формировали короткие потоки в пуле межклеточной жидкости. Они не разделяли единую межклеточную среду на отдельные пулы; они перемещали ее в пределах единого пула. По форме это были трубчатые насосы, открытые с обеих сторон, принципом передвижения жидкости в них было синхронное, перистальтическое сокращение стенок, возможно спиралеобразное [57].

В системе направленного переноса межклеточной жидкости, мы полагаем «функциональные обязанности» распределились между элементами трубчатого насоса так:

– структурообразующий монослой эндотелия – формирует внутреннюю трубку и является инициатором функции (включения и выключения насоса) путем синтеза, секреции и аутокринной регуляции (чередования) действия гуморальных медиаторов;

– первичные сократительные гладкомышечные клетки, которые окружают монослой эндотелия снаружи и инициируют движение жидкости по длине перистальтического насоса [52].

– NO – гуморальный медиатор, который синтезирует, секретирует эндотелий и регулирует вазоди-

латацию, а затем, используя цикл оксида азота (окисление и восстановление окислов азота), инициирует синхронное, волнообразное сокращение первичных гладкомышечных клеток по длине сосуда;

– эндотелин, который при отсутствии дилатации, инициированной NO, постоянно вызывает умеренное сокращение гладкомышечных клеток, что является физиологичным состоянием перистальтического насоса. Первичные насосы у многоклеточных реализовали свою функцию на принципе аутокринной и паракринной регуляции. Это локальная регуляция на уровне сообществ функционально разных клеток; первичные перистальтические насосы обеспечивали короткие, направленные потоки межклеточной среды между первичными сообществами функционально разных клеток, которые позже превратились в функциональные и структурные единицы всех органов.

Имеются все основания полагать, что синхронно (циклически) чередуя периоды расслабления (дилатация) и последующего сокращения (констрикция) гладкомышечные клетки перистальтического насоса перемещали жидкость из одних мест единого пула межклеточной среды в иные в соответствии с топологии первичной дифференцировки субпопуляций клеток и первичных органов многоклеточных организмов. Синхронное чередование периодов гуморально инициированной дилатации (насосывания жидкости) сопровождалось последующим периодом сокращения и осуществляло движение (проталкивание) межклеточной жидкости в первичном трубчатом перистальтическом насосе. Поскольку насосы не имели клапанов для предотвращения обратного тока жидкости по градиенту давления, стенки перистальтического насоса по окончании цикла проталкивания и все остальное время оставались умеренно сокращенными (миогенный, базальный тонус сосудов). Инициированная дилатация (насосывание жидкости) и последующее сокращение гладкомышечных клеток перистальтического насоса и формировало ту силу, которая обуславливала ламинарный, пульсирующий, направленный поток межклеточной среды [17]. Систему перистальтических насосов в форме артериол мышечного типа (да и артерий) сохранили все животные, в том числе приматы и человек.

Гуморальные стимулы при паракринной регуляции вызывают активное расслабление стенки перистальтического насоса и последующее инициированное эндотелином сокращение гладкомышечных клеток, формируя при этом перистальтическую волну. Если не формируется первая фаза – расслабление (дилатация) постоянно умеренно сокращенных гладкомышечных клеток насоса, не происходит последующее сокращение и формирование перистальтической волны. Активное сокращение гладкомышечных клеток насоса происходит только после того, как они будут дилатированы при действии гуморального

эндотелиального фактора релаксации. Чем больше дилатированы гладкомышечные клетки насоса, тем более значительным будет их последующее сокращение. Таким образом, монослой эндотелия гуморально, путем синтеза и секреции эндотелиального фактора релаксации — NO и фактора гиперполяризации [12], которым являются простаглицлины, регулирует все параметры перистальтического насоса: длительность периода расслабления, степень заполнения трубчатого насоса жидкостью, параметры перистальтической волны и, в конечном счете, его производительность.

Можно полагать, что на плазматической мембране эндотелиальных клеток, которые выстилали внутреннюю поверхность перистальтического насоса, в начале и конце трубки произошло формирование первичных барорецепторов или иных сенсоров, возможно чувствительных к концентрации катаболитов. Сопоставление информации с этих сенсоров, более вероятно, и инициировало механизмы включения или выключения насосов. В качестве примера преемственности в филогенезе укажем, что первичная структура Tollрецепторов, которые локализованы на мембране клеток эндотелия и призваны *in vivo* дифференцировать молекулы белка по принципу “свой—не свой” идентична (гомологична) как у мухи дрозофилы, так и у человека [51]. Именно филогенетически древние клетки первичного эндотелия от дрозофилы до человека являются генератором гуморальных медиаторов, которые паракринно (на уровне клеточных сообществ) регулируют и сейчас функцию перистальтических насосов [33].

Пристальное внимание кардиологов и физиологов привлечено к NO в связи с тем, что оксид азота это гуморальный медиатор, “endothelium—derived relaxing factor” [41], синтезируя и секретируя который эндотелий регулирует параметры перистальтических насосов. NO секретирует и эндотелий приматов и человека с целью расслабления гладкомышечных клеток и дилатации артериол мышечного типа [39]. Фармакологические вазодилататоры проявляют свое действие путем активации синтеза NO клетками эндотелия: так действуют нитроглицерин и нитраты как антиангинальные препараты и нитропруссид Na. Введение *per os* Lаргина вызывает эндотелий зависимую вазодилатацию и увеличение диаметра артериол мышечного типа. Введение конкурентного ингибитора NOсинтазы — асимметричного нитроLаргина [36] инициирует спастическое состояние артерий мышечного типа, в том числе и коронарных [58]. Такую же реакцию коронарных артерий на действие NO проявляют и рыбы [60].

Для проявления *in vivo* регуляторного действия эндотелия и реакции эндотелий зависимой вазодилатации необходимо

— сохранение всех этапов реакции, начиная от наличия субстрата для синтеза NO, активности синтеза оксида азота в клетках эндотелия [47],

— паракринная регуляция — секреция NO клетками эндотелия и поглощение оксида азота гладкомышечными клетками и

— функция всех вторичных посредников (месенджеров) передачи гуморального сигнала, вплоть до реализации его в форме расслабления миофибрилл гладкомышечных клеток. Ингибирование NOсинтазы аналогами аргинина на 40% повышает АД в эксперименте; вероятно усиление синтеза NO клетками эндотелия может быть условием понижения артериального давления [63]. При отсутствии NO артерии мышечного типа находятся в физиологичном для них состоянии умеренного сокращения. Гиперпродукция NO, что происходит при шоковых состояниях, приводит к атонии стенки артериол и неконтролируемой гипотонии. Чтобы нарушить регуляторную активность эндотелия и функцию перистальтических насосов достаточно:

— изменить активность многочисленных рецепторов на мембране эндотелия, в том числе и барорецепторов, той системы механочувствительности эндотелия, которая воспринимает гидравлическое воздействие потока жидкости в артериальном русле внутрисосудистого пула межклеточной среды;

— ингибировать синтез NOсинтазы и секрецию оксида азота как эндотелиального фактора релаксации гладкомышечных клеток, а также синтез простаглицлинов (фактора гиперполяризации) из их предшественников, которыми являются эссенциальные полиеновые жирные кислоты [6];

— уменьшить, в рамках паракринной регуляции, доступность синтезированного эндотелием NO, инактивировать его ранее, чем его смогут поглотить гладкомышечные клетки (снижение биодоступности NO);

— усилить синтез, секрецию, изменить фенотип и чувствительность рецепторов гладкомышечных клеток к эндотелину; эндотелин — гуморальный медиатор постоянного сокращения клеток, которое только на время секреции “отменяет” вазодилаторное действие NO [50].

Экспериментальные и клинические наблюдения позволили уяснить, что основной причиной нарушения функции периферических перистальтических насосов у всех животных и человека является уменьшение (блокада) биодоступности NO. В пределах паракринно регулируемых сообществ клеток, синтезированный эндотелием оксид азота оказывается инактивированным раньше, чем он окажет действие на гладкомышечные клетки. В таких условиях перистальтические насосы функцию свою не выполняют и постоянно находятся в состоянии умеренного сокращения. Инициатором инактивации NO является формирование в паракринной регулируемых сообществах разного по этиологии нарушения целостности клеток и выход из цитозоля молекул белка. В межклеточной среде они становятся биологическим

“мусором”, нарушают функции поддержания “чистоты” межклеточной среды организма (биологическую функцию эндоэкологии). Далее Tollрецепторы определяют наличие в межклеточной среде мусора и запускают биологическую реакцию воспаления.

Основной ролью биологической реакции воспаления является поддержание чистоты межклеточной среды, функции эндоэкологии, путем сбора и утилизации функциональными фагоцитами (оседлыми макрофагами) многочисленных, разнообразных флогенов (эндогенных инициаторов воспаления), а также экзогенных инфекционных патогенов и ксенобиотиков. Однако прежде чем оседлые макрофаги смогут фагоцитировать многочисленные и разнообразные эндогенные флогены, их надо физиологично денатурировать. С этой целью нейтрофилы в паракринных сообществах клеток, в рамках синдрома системного воспалительного ответа, синтезируют и секретируют в межклеточную среду (в плазму крови) активные формы O_2 , в частности супероксид анионы (O_2^-), призванные денатурировать белки путем перекисного окисления [19]. При этом одновременно с флогенами супероксид анионы инактивируют и NO с образованием нитрозосоединений.

При каждом инциденте эндогенно инициированной деструкции клеток разной этиологии и формировании локального очага воспаления нарушается функция периферических перистальтических насосов с прекращением локального кровообращения, нарушается биологическая функция не только эндоэкологии, но и гомеостаза – снабжение клеток экзогенными субстратами (в том числе O_2) и отвоз катаболитов. Сколь бы многообразными не были этиологические факторы, формирование единого патогенеза синдрома системного воспалительного ответа в паракринно регулируемых сообществах клеток всегда нарушает функцию периферических перистальтических насосов, снижает перфузию тканей, вызывает гипоксию и изменения реакций метаболизма. По сути, эти длительно существующие, в настоящее время недиагностируемые локальные, деструктивные и воспалительные процессы разной этиологии и являются основой формирования наиболее распространенных форм АГ. Если возможностей перистальтических насосов оказывается недостаточно для нормализации кровообращения в регионе, проприоцептивная информация «с мест» о нарушениях метаболизма «вынуждает» сердце как центральный насос в системе кровообращения подключиться к нормализации нарушенной перфузии и метаболизма [22].

АД как физический фактор регуляции метаболизма на уровне организма и составная часть биологической реакции воспаления

В условиях незамкнутой системы кровообращения и отсутствия центрального насоса (существова-

ния многих сердец) периферические перистальтические насосы в локальных очагах воспаления оставались с патологическим процессом «один на один». Возможно поэтому все животные с незамкнутой системой кровообращения постепенно вымерли. С точки зрения обеспечения базального уровня метаболизма в тканях и органах сердце не является основным насосом. Напомним, что на определенной ступени филогенеза сердце встроилось в веками работающую систему кровообращения, которое обеспечивали многочисленные периферические перистальтические насосы. Формирование замкнутой системы кровообращения и сердца как центрального насоса не предполагало замену эффективно работающих перистальтических насосов. Сердце как центральный насос было дополнительно надстроено над системой периферических насосов, вероятно, с целью компенсации возникающих трудностей с перфузией в очагах воспаления. Основное же предназначение сердца состоит в обеспечении такой функции, которой у животных ранее не было – биологической функции локомоции, функции движения и длительной, интенсивной физической активности, столь необходимой при миграциях и перелетах. Еще Гарвей связывал происхождение латинского слова *cor* (сердце) с словом *currendo* (двигаюсь) [5].

В каком бы из паракринно регулируемых сообществ не произошла бы деструкция клеток, нарушение “чистоты” межклеточной среды и формирование синдрома системного воспалительного ответа, эти события всегда будут сопровождать нарушение функции периферических перистальтических насосов, перфузии тканей и метаболизма. Где бы не были расположены локальные, базальные нарушения метаболизма, физиологично спазмированные перистальтические насосы (артериолы мышечного типа) всегда увеличат периферическое сопротивление кровотоку. В этих условиях сердце для восстановления локального кровоснабжения будет увеличивать гидродинамическое давление, но не в местах активированного воспаления и нарушенного кровообращения, что было бы логично, а во всем внутрисосудистом пуле межклеточной среды. Природа не предназначала сердце для регуляции базального уровня функции органов и коррекции метаболизма, для этого постоянно функционирует система периферических перистальтических насосов. Однако когда их функция нарушается, сердце как центральный, но надстроенный насос, берет на себя роль компенсации перфузии, используя гидродинамическое давление как физический фактор регуляции метаболизма.

В подтверждение этого можно привести клинические работы, в которых у пациентов с повышенным АД отмечены многочисленные изменения биохимических параметров и иммунных тестов, которые характеризуют нарушение биологической функции “чистоты”

межклеточной среды и компенсаторное формирование синдрома системного воспалительного ответа [25]. Биологическая реакция воспаления призвана природой поддерживать *in vivo* функцию эндоекологии, нарушение которой инициирует как гибель клеток *in vivo*, инвазия экзогенных патогенов, так и дефекты внешнего питания (функции экзотрофии). Это, к примеру, касается высокого содержания в пище и в составе липопротеинов насыщенных ЖК; такие липопротеины в крови не формируют лиганд и становятся в межклеточной среде биологическим “мусором” [24]. Такими тестами являются первичные и вторичные медиаторы синдрома воспаления (провоспалительные цитокины, белки острой фазы, особенно Среактивный белок) [42], микроальбуминурия, активация перекисного окисления белков [66] (физиологичная их денатурация), синтез хемокинов макрофагами и молекул адгезии клетками эндотелия [9]. Столь тесные взаимоотношения повышенного АД с маркерами воспаления дают основания утверждать, что повышение гидродинамического давления в пуле внутрисосудистой среды является одним из симптомов синдрома системного воспалительного ответа.

Можно составить логическую цепочку биологических событий *in vivo*, в которой нарушение метаболизма неясной (возможно вирусной) этиологии в какихто клетках активирует их гибель по типу некроза или апоптоза, формирует биологический “мусор” и нарушает “чистоту” межклеточной среды организма, функцию эндоекологии. Биологическим “мусором” могут стать флогогены (инициаторы воспаления) большой мол. массы (ферменты цитозоля, иммунные комплексы, экзогенные патогены), а также катаболиты (метаболиты) малой мол. массы (креатинин, мочева кислота, гомоцистеин, кетоновые тела, глюкоза). В рамках функции эндоекологии и удаления “мусора” *in vivo* происходит активация неспецифичной биологической реакции воспаления с целью удаления флогогенов большой мол. массы путем фагоцитоза оседлыми макрофагамимусорщиками и путем фильтрации флогогенов малой мол. массы через базальную мембрану клубочков в пул первичной мочи для последующей экскреции.

В иной цепочке событий, нарушение функции питания, высокое содержание в пище и липопротеинах (липидпереносящих макромолекулах белка) насыщенных жирных кислот не позволяет им сформировать лиганд, используя который клетки поглощают их рецепторным путем. Безлигандные липопротеины становятся в межклеточной среде биологическим “мусором” и подлежат утилизации путем фагоцитоза оседлыми макрофагамимусорщиками [40]. Так нарушение функции экзотрофии является причиной последующего нарушения функции эндоекологии, которая в свою очередь активирует биологическую реакцию воспаления. Одновременно для

восстановления функции эндоекологии, удаления из межклеточной среды флогогенов малой мол массы происходит увеличение гломерулярной фильтрации. Можно заключить, что *in vivo* биологическая реакция воспаления, реализуемая оседлыми макрофагамимусорщиками в пулах сбора и утилизации биологического мусора (в интерстициальной ткани) происходит столь же непрерывно, как и фильтрация через мембрану клубочков нефрона.

Основная, сформированная в филогенезе, функция сердца как центрального насоса в замкнутой системе кровообращения предназначена для реализации биологической функции локомоции, движения и интенсивных физических нагрузок. Однако гидродинамическое давление в пуле внутрисосудистой жидкости задействовано и в компенсации нарушенного метаболизма на базальном уровне, с нормализацией которого не справляются периферические перистальтические насосы. Совершая очередной экскурс в физическую химию и филогенез можно понять, что гидродинамическое давление, вместе с температурой и фазовыми переходами в липидах плазматической мембраны клеток является физическим фактором регуляции метаболизма и обеспечения жизни не только организма, но и каждой из клеток. Гидродинамическое давление, как показывают эксперименты [59] на разных видах животных является физическим фактором, который призван активировать пассивные биологические процессы, которые иным способом усилены быть не могут. К этим процессам относится активация пассивного транцитоза (жидкостного пиноцитоза) по градиенту гидравлического давления, пассивное перемещение ионов Na^+ при пиноцитозе и стимуляция активного переноса ионов через мембраны при действии специфичных транспортеров.

При гибели клеток *in vivo* независимо от этиологии и замусоривании межклеточной среды флогогенами большой мол. массы, удаление их произойдет путем фагоцитоза оседлыми макрофагамимусорщиками. Однако флогогены находятся в пуле внутрисосудистой жидкости, а оседлые (резидентные) макрофаги располагаются в ткани и их разделяет монослой эндотелия; покрытый гликокаликсом и между клетками нет промежутков. Перенос флогогенов из плазмы крови в единый пул межклеточной среды может быть совершен только через цитозоль эндотелия путем жидкостного пиноцитоза, транцитоза. В каждом паракринно регулируемом функциональном сообществе клеток, в каждом из органов имеется пул ретикулоэндотелиальной ткани (интерстициальной ткани), клетки которого исполняют роль сборщиков биологического “мусора”. Для внутрисосудистой межклеточной среды такой пул макрофагов располагается в клетках Купфера печени, в пространствах Диссе и в селезенке; такой же пул сбора и утилизации биологического “мусора” из внутрисосудистой среды

формируют и оседлые макрофаги в интиму артерий эластического и мышечного типа.

Жидкостный пиноцитоз — процесс пассивный; когда же в плазм крови скапливается много флогогенов большой мол. массы и необходимо активировать транцитоз, с целью “выдавить” флогогены в интиму артерий, в пул сбора и утилизации биологического мусора, сердцу приходится увеличивать гидростатическое давление во внутрисосудистой жидкости, т. е. повышать АД. Когда же в плазме крови скапливаются флогогены малой мол массы, удалить их из внутрисосудистого пула можно только путем увеличения гломерулярной фильтрации и для этого также необходимо повысить гидравлическое давление, т. е. АД. Мы полагаем, что именуемая нами почти сто лет эссенциальная АГ [3, 33] является проявлением биологической реакции воспаления, основными этапами формирования которой являются последовательно следующие факторы:

— разная по этиологии, недиагностируемая, локальная патология на уровне паракринно регулируемых сообществ с гибелью клеток, их деструкцией, накоплением эндогенных флогогенов (биологического “мусора”) и нарушение биологической функции “чистоты” межклеточной среды организма, функции эндоекологии;

— восстановление “чистоты” межклеточной среды путем активация биологической функции воспаления, осуществления сбора и утилизации биологического “мусора” (флогогенов большой мол. массы) оседлыми макрофагами—мусорщиками, удаление малых по мол. массе флогогенов путем увеличения гломерулярной фильтрации;

— физиологичная денатурация флогогенов большой мол. массы путем синтеза и секреции нейтрофилами в очагах деструкции активных формы O_2 , супероксид анионов; после денатурации поглощение их оседлыми макрофагами мусорщиками;

— инактивация в очагах воспаления NO — эндотелиального фактора релаксации гладкомышечных избытком синтезированных нейтрофилами супероксид анионов в очагах патологии; снижение активных форм NO, нарушение функции периферических перистальгических насосов, понижение перфузии клеток и тканей и повышение периферического сопротивления кровотоку при физиологичном сокращении перистальгических насосов (артериол мышечного типа) в условиях отсутствия NO;

— нарушение метаболизма в зоне гипоперфузии, активация локальных баро или хеморецепторов, активация проприоцептивной сигнализации и вовлечение сердце в компенсацию локально сниженной перфузии;

— увеличение сердцем гидравлическое давление не локально, а во всем внутрисосудистом пуле межклеточной среды, т. е. системное повышает АД.

Не только эндогенные флогогены, но и экзогенные инфекционные патогены могут стать причиной замусоривания межклеточной среды организма; присутствие их определяют Tollрецепторы на мембране эндотелия [64]; они же запускают синдром системного воспалительного ответа, патогенетическим фактором которого является повышение гидродинамического давления в пуле внутрисосудистой среды. Это происходит при нарушении системы сдерживания микрофлоры в рамках содержимого кишечника [27], развития дисбактериоза и транслокации факультативно анаэробной флоры в лимфатические узлы. Размножаясь Грамотрицательные бактерии синтезируют токсины — липополисахариды [29], которые попадая с лимфой в кровь становятся причиной формирования синдрома системного воспалительного ответа с повышением гидродинамического давления в пуле внутрисосудистой среды и АД.

Нарушение биологической функции эндоекологии и компенсаторная активация реакции воспаления происходит после каждого инцидента выраженной реакции стресса, в том числе и психоэмоционального. В экспериментах на крысах при моделировании теплового шока в плазме крови найдены специфические белки с мол. массой 35–135 кДа; их назвали белками теплового шока, белками шаперонами [31]. Функциональное предназначение протеинов состоит в сохранении в условиях стресса третичной структуры функционально наиболее важных внутриклеточных белков. Шапероны как “скрепки” фиксируют конформацию макромолекул белков; реакция отработана еще на ранних ступенях филогенеза. После окончания стресса белки шапероны оказываются во внеклеточной среде, они нарушают функцию эндоекологии и активируют реакцию воспаления с увеличением гидравлического давления для активации транцитоза через эндотелий в интиму [28] повышения гломерулярной фильтрации. Следовательно, за каждым инцидентом эмоционального стресса тянется длительный шлейф активированного воспаления и повышенного АД.

Биологическая функция гомеостаза, взаимоотношение единого и локального пулов межклеточной среды, сердца и гидравлического давления

Нормальная функция многоклеточного организма возможна только при условии, что *in vivo* постоянно реализуется биологическая функция гомеостаза, которая, согласно У. Кеннону, состоит в непрерывном подвозе к каждой из клеток необходимых субстратов и отвозе всех образованных катаболитов [4]. На поздних ступенях филогенеза, к исполнению биологической функции гомеостаза подключилось и сердце. Ранее [21], мы уже изложили наши представления о том, каким образом на разных ступенях филогенеза происходила дифференцирование единого пула

межклеточной среды с образованием локальных, функционально разных пулов, а также механизмов реализации в этих условиях биологической функции гомеостаза. С формированием в филогенезе замкнутой системы кровообращения, на границе пула внутрисосудистой среды с каждым из локальных пулов произошло формирование специфичных, бислойных структур:

— эндотелий+астроциты (гематоэнцефалический барьер) отделяет от внутрисосудистого пула пул спинномозговой жидкости),

— эндотелий+трофобласты (плацентарный барьер) отделяет пул плазмы крови от пула амниотической жидкости,

— эндотелий+подоциты (почечный барьер) отделяет пул внутрисосудистой жидкости от внутривисочечного пула первичной мочи,

— эндотелий+протеогликановый матрикс, секреторный фенотип гладкомышечных клеток (интимальный барьер) разделяет внутрисосудистый пул и пул интимы артерий и

— эндотелий+пневмоциты (легочный барьер) отделяет пул внутрисосудистой среды от пула альвеолярного воздуха.

Филогенетически ранним в этих структурах является монослой многофункционального эндотелия, который анатомически разделяет, но функционально объединяет все пулы межклеточной среды. Одновременно второй монослой уже специфичных клеток (астроциты, трофобласты, подоциты, секреторный фенотип гладкомышечных клеток, пневмоциты) обуславливает функциональную специфичность и все параметры локальных пулов межклеточной среды. Все бислойные структуры проницаемы только для воды путем пассивной диффузии, но не для ионов, тем более для катаболитов и субстратов. Перемещение субстратов из пула внутрисосудистой среды в локальные пулы межклеточной жидкости происходит только путем жидкостного пиноцитоза, транцитоза через цитозоль монослоя эндотелия. В обратном направлении эти же механизмы выводят из локальных пулов катаболиты. Транцитоз через бислой клеток на границе пулов межклеточной жидкости является хотя и активированным [28], но все-таки пассивным. В условиях патологических изменений в структуре бислоя, вовлечения в патологический процесс монослоя эндотелия происходит изменение его проницаемости (транцитоза) с нарушением биологической функции гомеостаза. В этих условиях единственной возможностью компенсировать гомеостаз является использование физического фактора активации пассивных биологических процессов. В ответ на проприоцептивную сигнализацию от баро или хемосенсоров, сердце повышает гидравлическое давление в пуле внутрисосудистой среды с целью преодолеть сниженную проницаемость пограничных

бислойных структур (“продавить” бислой клеток) и восстановить биологическую функцию гомеостаза. В этих условиях степень проницаемости и само существование клеток в каждом из пулов становится зависимыми от функции сердца и формируемого им гидродинамического давления. Мы полагаем, что сколько специфичных, бислойных структур отделяют единый пул внутрисосудистой среды от функционально разных межклеточных пулов, столько же можно дифференцировать и форм вторичных АГ. Такая анатомическая и функциональная дифференцировка и является основой клинической классификации вторичных форм АГ.

1. Базальная мембрана клубочков нефрона и почечная форма АГ. Затруднение фильтрации плазмы крови через базальную мембрану клубочков нарушает экскрецию катаболитов и уменьшает локальный пул первичной мочи. Если удаление конечных продуктов метаболизма не происходит из внутрисосудистого пула крови, катаболиты накапливаются во всех пулах межклеточной среды, нарушая функцию всех клеток. Усиление протеолиза в крови при действии эндопептидаз приводит к формированию «уремических токсинов». С позиций клинической биохимии почечную форму АГ можно характеризовать как АД с гиперкреатинемией.

2. Плацентарный барьер и АГ беременных. Какие бы причины не привели к нарушению физиологии функционального бислоя клеток эндотелий+трофобласты, транцитоз через эндотелий, нарушение проницаемости бислоя для O_2 , субстратов питания и гормонов, развитие гипоксии плода, организм матери будет компенсировать это путем повышения гидравлического давления во внутрисосудистом пуле среды с целью «продавливать» все субстраты через плацентарный барьер. На основании данных иммунохимии, АГ у беременных можно именовать как АГ с хорионическим гонадотропином.

3. Гематоэнцефалический барьер и АГ в форме энцефалопатии. Хотя термином гипертоническая энцефалопатия чаще именуют функциональные и структурные изменения, которые вторично развиваются в нейронах мозга и пуле спинномозговой жидкости как осложнение АГ, первичные, в том числе и возрастные нарушения проницаемости гематоэнцефалического барьера также могут быть причиной АГ. В условиях, когда постепенно снижается проницаемость гематоэнцефалического барьера и функция гомеостаза, нейроны мозга оказываются в условиях гипоксии и гипогликемии [8].

4. Интимальный барьер и АГ при атеросклерозе. Мы рассматриваем протеогликановый гидрофильный гель интимы как пул межклеточной среды, который природа сформировала для реализации биологической функции поддержания «чистоты» межклеточной

среды, функции эндоекологии во внутрисосудистом пуле межклеточной среды. Местами сбора биологического «мусора» являются гидрофильные структуры, которые клетки ретикулоэндотелиальной системы сформировали в разных органах: клетки Купфера печени, оседлые макрофаги селезенке и иные органы, в том числе и интима артерий. Этот пул межклеточной среды депонирует биологический «мусор» прежде чем его «утилизируют» оседлые макрофаги интимы, клетки —»мусорщики» путем фагоцитоза. Напомним, что со времен И.И. Мечникова фагоцитоз функциональными фагоцитами чеголибо *in vivo* мы рассматриваем как биологическую реакцию воспаления.

5. Газовый барьер и легочная форма АГ. Изменение проницаемости бислоя эндотелий+ пневмоциты и нарушение диффузии O_2 составляет основу легочной гипертензии. При отдельных формах ее, нарушение проницаемости бислоя может зависеть как от патологических процессов в пневмоцитах, в интерстициальной ткани при неблагоприятных условиях экологии или особенностей профессии, так и патологии монослоя эндотелия. Редкой причиной легочной АГ является врожденная патология клеток эндотелия, которые постоянно синтезируют повышенное количество вазоконстриктора эндотелина [37]. При этом, несмотря на нормальную секрецию NO, гладкомышечные клетки периферических перистальтических насосов постоянно находятся в сокращенно состоянии; это нарушает перфузию легких и повышает периферическое сопротивление, вынуждая сердце увеличивать гидродинамическое давление в пуле внутрисосудистой среды, т. е. АД. Столь же редкой причиной легочной АГ является доброкачественная пролиферации и формирование многослойного «эндотелия»; это выражено нарушает диффузию в кровь O_2 и CO_2 в обратном направлении. При хорионэпителиоме, при попадании в кровоток во время родов клеток хориона плаценты, последние начинают доброкачественно пролиферировать и формировать второй слой эндотелия (мезотелия) на поверхности бислоя эндотелий+пневмоциты; это в короткие сроки приводит к развитию легочной АГ.

Возвращаясь к механической модели на рис. 1, можно объяснить патогенез мягкой АГ, которая развивается при высоком содержании в плазме крови триглицеридов, гиперинсулинемии, резистентности к инсулину, умеренном повышении массы тела и у пациентов с метаболическим синдромом. Поскольку функции эндотелия (в частности трансцитоз) требуют затрат энергии [56], клетки постоянно поглощают насыщенные жирные кислоты в форме триглицеридов в состав липопротеинов очень низкой плотности путем апоЕ/В100 рецепторного эндоцитоза [24]. Каждый поглощенный клеткой липопротеин содержит около 9 000. жирных Кислот. Если апоЕ/

В100 эндоцитоз нарушен, катехоламины активируют липолиз в адипоцитах и увеличивают в плазме крови содержание неэтерифицированных жирных кислот, которые к клеткам доставляет альбумин. В этих условиях эндотелий «вынужден» поглощать жирные кислоты путем пассивной (активированной) диффузии через липидный бислой плазматической мембраны. Когда столь большое количество кислот эндотелий поглощает пассивно, часть их остается в мембране. Напомним, что при становлении живого первые мембраны, более вероятно, состояли не из фосфолипидов, а из бислоя жирных кислот.

Если нарушение поглощения клетками ЛП является длительным, жирные кислоты путем латеральной диффузии собираются в кластеры и спонтанно формируют поры [1], через которые из эндотелия неконтролируемо истекают ионы K^+ и в клетку поступают ионы Na^+ . По мере увеличения в клетках содержания Na^+ , а следовательно и воды, увеличивается объем эндотелия и его толщина (высота) [45], изменяется электрический потенциал на мембране, происходит сужение просвета артериол мышечного типа и увеличивается периферическое сопротивление потоку крови. В этих условиях клетки эндотелия усиливают активность Na^+ , K^+ АТФазы с целью вывести ионы Na^+ и нормализовать объем клеток [56]. Делая мембрану менее проницаемой, клетки эндотелия используя функцию краткосрочной адаптации, активируют синтез и вставляют в наружный монослой мембраны большее число молекул холестерина. Внутриклеточная гипоксия является причиной нарушения активности NOсинтазы и синтеза NO. Увеличение периферического сопротивления кровотоку компенсирует сердце как центральный насос путем повышения гидродинамического давления в пуле внутрисосудистой жидкости, умеренно увеличивая АД. При этой форме АГ клинические биохимики определяют в плазме крови повышенное содержание неэтерифицированных жирных кислот.

Согласно теории функциональных систем П.К. Анохина [20], на разных ступенях филогенеза сформировался приоритет функциональных систем (функция экзотрофии, эндоекологии [18], функция гомеостаза, локомоции, функция стресса и реакции воспаления) над всеми морфологически изолированными системами, в том числе и системой кровообращения. В филогенезе более рано сформированные системы обладают преимуществами и на них не могут оказать прямое воздействие более поздно сформированные системы. С позиций общей биологии *in vivo* функционирует сосудистосердечная система; при этом сформированные на ранних ступенях филогенеза периферические перистальтические насосы, в определенной степени, могут (вынуждены) определять функциональные параметры сердца. Это относится к нарушенному метаболизму, когда периферичес-

кие перистальтические насосы не могут обеспечить оптимальную перфузию в очагах деструкции клеток, воспаления и сенсоры происходящих на периферии нарушений путем обратной связи привлекают сердце к компенсации нарушенной перфузии. Однако сердце не может компенсировать перфузию локально и увеличивает гидродинамическое давление во всем пуле внутрисосудистой среды, повышая системное АД. Так, мы полагаем, и формируется действительно эссенциальная (необходимая) АГ.

Мы полагаем, что гидравлическое давление, которое развивает сердце как центральный насос во внутрисосудистом пуле межклеточной среды, является физическим фактором регуляции метаболизма; оно участвует в реализации биологической функции гомеостаза (оптимальное содержание всех экзогенных субстратов в межклеточной среде, в том числе и O_2) и биологической функции поддержания чистоты межклеточной среды — функции эндозекологии. Повышение АД в пределах физиологического интервала и выше является компонентом (симптомом) биологической реакции воспаления, синдрома системного воспалительного ответа; его то мы и называем эссенциальной АГ. Причиной формирования этой АГ при увеличенном содержании в плазме крови Среактивного белка в субклиническом интервале, можно расценивать как результат нарушения функции эндозекологии и «замусоривания» межклеточной среды флогогенами большой мол. массы. Параллельно величине Среактивного белка будет возрастать толщина интима+медия артерий и формироваться нарушение реакции эндотелий зависимой вазодилатации. Причиной развития эссенциальной АГ с микроальбуминурии является нарушение функции эндозекологии и «замусоривание» межклеточной среды флогогенами малой мол. массы. Параллельно уровню гломерулярной фильтрации возрастает и экскреция с мочой микроколичеств альбумина, формируется микроальбуминурия.

Столь тесные взаимоотношения повышенного АД с маркерами воспаления дают основания утверждать, что повышение гидродинамического давления в пуле внутрисосудистой среды является одним из симптомов синдром системного воспалительного ответа. По сути, в подавляющем числе наблюдений, эссенциальная АГ (реально необходимая) является неспецифичным тестом недиагностированной локальной деструкции тканей, нарушения функции эндозекологии и симптомом синдрома системного воспалительного ответа. Этиологической причиной становления АГ является и нарушение биологической функции экзотрофии, при которой «замусоривание» межклеточной среды флогогенами, в частности липопротеинами не имеющими лиганд, также нарушает функцию эндозекологии [24]. Для восстановления «чистоты» межклеточной среды всегда *in*

vivo происходит активация биологической реакции воспаления.

Мы полагаем, что единение нарушения биологических функций экзотрофии, функции эндозекологии и компенсаторная активация биологической реакции воспаления, составной частью которой является повышение гидродинамического давления в пуле внутрисосудистой среды, и является основной причиной столь большой частоты АГ в популяции человека. Мы полагаем, что формированию АГ длительное время предшествует нарушение такого диагностического теста как эндотелий зависимая вазодилатация. Эта функциональная проба, по нашему мнению, является достоверным тестом оценки функции периферических перистальтических насосов. Когда сдавливание манжетой плечевой артерии прекращает в ней кровоток, нормально функционирующие перистальтические насосы готовы компенсировать нарушенную перфузию усилением своей функции. Первым этапом их функции является фаза насыщения жидкости, фаза дилатации, которую активирует эндотелиальный фактор релаксации — NO + фактор гиперполяризации — простаглицлин [2, 12]. В момент ослабления манжеты все периферические насосы активно дилатированы, периферического сопротивления «нет» и скорость кровотока в артерии оказывается высокой. При наличии воспаления на уровне паракринно регулируемых сообществ клеток, секретированные нейтрофилами супероксид анионы инактивируют NO, блокируют его действие как фактора дилатации гладкомышечных клеток. В этих условиях перистальтические насосы остаются в физиологическом для них состоянии умеренного сокращения, постоянно инициированного эндотелином. При ослаблении манжеты, при умеренно спазмированных перистальтических насосах, при прежнем, что и до наложения манжеты, высоком периферическом сопротивлении, никакого усиления скорости кровотока не происходит.

Рационально одновременно с поиском новых лекарственных средств для антигипертензивной терапии, улучшения качества жизни и уменьшения летальности пациентов [32], совершенствовать и диагностические методы идентификации флогогенов большой и малой мол. массы, которые нарушая функцию эндозекологии, первыми инициируют формирование патологического процесса на уровне паракринно регулируемых сообществ клеток и периферических перистальтических насосов. Необходимо совершенствовать методы идентификации тех флогогенов малой и большой мол. массы, которые «замусоривают» межклеточную среду, используя для этого принципы и методы персонализированной диагностики, методы протеомики для идентификации флогогенов большой мол. масс и методы метаболомики для поисков новых специфичных флогогенов малой мол. массы.

Нет более трудной задачи, чем менять сложившиеся представления людей, даже в том случае, когда они неверны. В любом учебнике можно прочесть, что почки регулируют АД, используя для этого систему ренин-ангиотензин II. Мы полагаем, что более правильно говорить, что почки не регулируют АД, а используют развиваемое сердцем гидродинамическое давление в пуле внутрисосудистой среды с целью нормализовать свою функцию – функцию фильтрации через базальную мембрану клубочков. Если давления, развиваемого периферическими, перистальтическими насосами в почках при воспалении оказывается недостаточно для фильтрации и она останавливается, восстановить фильтрацию может только центральный насос – сердце – путем повышения гидродинамического давления над фильтром и одновременно во всем пуле внутрисосудистой среды, т. е. путем повышения АД. Напомним, что система ренин-ангиотензин II функционирует в каждом паракринно регулируемом сообществе клеток, в каждом органе и анатомически изолированной системе органов [9]. Поэтому, в каком бы органе не произошло нарушение функции периферических перистальтических насосов, везде будет активирована система ренин-ангиотензин II и компенсаторно будет задействована способность сердца увеличивать гидродинамическое давление во всем

большом круге кровообращения, т. е. повышать АД. Паракринно регулируемых сообществ клеток, органов и систем органов, в которых могут развиваться деструктивные и воспалительные процессы также много, а сердце как орган компенсации всех нарушений – только один.

Что же означает тест – нормальное артериальное давление? Оно, мы полагаем, означает, что в организме

– не нарушена перфузия ни в одном из паракринно регулируемых сообществах клеток (структурных и функциональных единицах всех органов);

– не нарушена проницаемость ни одной из бислойных структур на границе между пулами межклеточной среды и

– все периферические перистальтические насосы функционируют нормально. Первым тестом деструкции клеток в рамках паракринно регулируемых сообществ является “замусоривание” межклеточной среды, далее следует компенсаторная активация биологической реакции воспаления, выключение периферических перистальтических насосов и нарушение биологической функции гомеостаза. Для компенсации функции перистальтических насосов, восстановления перфузии и функции гомеостаза, сердце, как центральный насос, компенсаторно увеличивает гидродинамическое давление во всем локальном пуле внутрисосудистой среды, т. е. повышает АД.

Литература

1. Антонов В.Ф., Шевченко Е.В. // Вестник РАМН. 1995. № 10. С. 48 – 55.
2. Ванин А.Ф. // Биохимия. 1998. Т. 63. Вып. 7. С. 867 – 869.
3. Гогин Е.Е., Гогин Г.Е. Гипертоническая болезнь и ассоциированные болезни системы кровообращения: основы патогенеза, диагностика и выбор лечения. М. 2006.
4. Дильман В.М. Четыре модели медицины. Л.: Медицина. 1987, 288 с.
5. Длигач Д.Л., Кулаев Б.С. Жизнь и сосуды. Знание. М. 1989.
6. Дроздова Г.Ф. Патол. физиология и эксп. терапия. 2000. № 3. С. 26 – 30.
7. Иванов К.П. // Успехи физиол. наук. 1999. Т. 30. С. 73 – 89.
8. Исаев Н.К., Стельмашук Е.В., Зоров Д.Б. // Биохимия. 2007. Т. 72. Вып. 5. С. 586 – 595.
9. Кулинский В.И. // Биохимия. 2007. Т. 72. № 6. С. 595 – 607.
10. Лебедев К.А., Понякина И.Д. // Физиол. человека. 2007. Т. 33. № 3. С. 100 – 107.
11. Медведев А.Е. // Биомед. химия. 2007. Т. 53. Вып. 5. С. 476 – 487.
12. Мелькумянц А.М., Балашов С.А. Механочувствительность артериального эндо-телия. Тверь. 2005.
13. Мухин Н.А., Фомин В.В., Сагинова Е.А. и др. // Вестник РАМН. 2006. № 12. С. 25 – 31.
14. Постнов Ю.В. // Кардиология. 1998. № 12. С. 11 – 48.
15. Проссер Л. Сравнительная физиология животных. Изд-во “Мир, Москва. 1978. С. 286– 319.
16. Рашиер З. Динамика сердечно-сосудистой системы. М. “Медицина”. 1981.
17. Реутов В.П., Сорокина Е.Г., Охотин В.Е. и др. Циклические превращения оксида азота в организме млекопитающих. М. 1998. С. 156.
18. Розенберг Г.С. // Успехи совр. биологии. 2005. Т. 125. № 1. С. 14 – 27.
19. Сазонтова Т.Т., Архипенко Ю.В. // Патол. физиология и эксп. терапия. 2007. № 3. С. 2 – 18.
20. Судаков К.В. // Патол. физиология и эксп. терапия. 2007. № 4. С. 2 – 7.
21. Титов В.Н. // Клин. лаб. диагност. 2007. № 2. С. 23– 39.
22. Титов В.Н. // Клин. лаб. диагност. 2007. № 7. С. 7 – 18.
23. Титов В.Н. // Первичный и вторичный атеросклероз, атероматоз и атеротромбоз. 2008. Тверь
24. Титов В.Н. // Клиническая биохимия жирных кислот, липидов и липопротеинов. 2008. Тверь.
25. Титов В.Н., Ощепкова Е.В., Дмитриев В.А. // Клин. лаб. диагност. 2005. № 5. С. 3 – 10.
26. Уголев А.М. // Естественные технологии биологических систем. Л. Наука. 1987.
27. Чижиков Н.В., Аниховская И.А., Лиходел В.Г. и др. // Успехи совр. биол. 2001. Т. 121. № 3. С. 266 – 274.
28. Шестова О.Е., Власов В.В., Якубов Л.А. // Успехи совр. биол. 2001. Т. 121. № 5. С. 475 – 487.
29. Яковлев М.Ю. // Успехи совр. биол. 2003. Т. 123. № 1. С. 31 – 40.
30. Adler G.K., Williams G.H. // Hypertension. 2007. V. 50. P. 31 – 32.
31. Brocchieri L., de Macario E.C., Macario A.J.L. // Ageing. Development. 2007. V. 128. P. 125 – 136.
32. Carretero O.A., Oparil A. // Circulation. 2000. V. 101. P. 329 – 335.
33. Castellano M., Rizoni D., Beschi M. et al. // J. Hypertens. 1995. V. 13. P. 1153 – 1161.
34. Cunningham M.W., Meissner H.C., Heuser J.S. et al. // J. Immunol. 1999. V. 163. P. 1060 – 1065.
35. Curry F.R.E. // J. Clin. Invest. 2005. V. 115. P. 1458 – 1461.
36. Duckelamn C., Mittermayer F., Haider D.G. et al. // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2007. V. 27. P. 2037 – 2042.

37. Goto K., Hama H., Kasuya Y. // Jpn. J. Pharmacol. 1996. V. 72. P. 261 – 290.
38. Guyton A.C. // Science. 1991. V. 252. P. 1813 – 1816.
39. Hansen J., Jacobsen T.N., Victor R.G. // Hypertension. 1994. V. 24. P. 439 – 444.
40. Hilgers K.F. // J. Hypertens. 2002. V. 20. P. 593 – 596.
41. Hood L., Heath J.R., Phelps M.E., Lin B. // Science. 2004. V. 306. P. 640 – 643.
42. Jager A., van Hinsbergh V.W.M., Kostense P.J. et al. // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2002. V. 22. P. 593 – 598.
43. Johnson R.J., Segal M.S., Srinivas T. et al. // J. Am. Soc. Nephrol. 2005. V. 16. P. 1909 – 1919.
44. Kem D.C., Yu X., Petterson E. et al. // Hypertension. 2007. V. 50. P. 829 – 834.
45. Lang F., Busch G.L., Ritter M. et al. // Physiol. Rev. 1998. V. 78. P. 247 – 306.
46. Lee M.S., Lee J.S., Lee J.Y. // Hypertension. 2007. V. 50. P. 439 – 445.
47. Lindberg J.O., Weitzberg E., Cladwin M.T. // Nature. 2008. V. 7. P. 156 – 167.
48. Manunta P., Burnier M., D'Amico M et al. // Hypertension. 1999. V. 33. P. 694 – 697.
49. Mein C.A., Caulfield M.J., Dobson R.J. // Hum. Mol. Genet. 2004. V. 13. P. 169 – 175.
50. Moncada S., Higgs E.A. // Br. J. Pharmacol. 2006. V. 147. P. 193 – 201.
51. Mullick A.E., Soldau K., Kiosses W.B. et al. // J. exp. Med. 2008. V. 205. N 2. P. 373 – 383.
52. Munoz-Chapuli R., Carmona R., Guadix J.A. et al. // Evol. Dev. 2005. V. 7. P. 351 – 354.
53. Oparil S., Zaman M.A., Calhoun D.A. // Ann. Intern. Med. 2003. V. 139. P. 761 – 776.
54. Perkovic V., Huxley R., Wu Y. et al. // Hypertension. 2007. V. 50. P. 991 – 997.
55. Persson P.B. // Hypertension. 2005. V. 46. P. 1095 – 1096.
56. Postnov V.V., Orlov S.N., Budnicov Y.Y. et al. // Pathophysiology. 2007. V. 14. P. 195 – 204.
57. Rees D.D., Palmer R.M., Moncada S. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1989. V. 86. P. 3375 – 3378.
58. Ricciardolo F.L.M., Sterk P.J., Gaston B. et al. // Physiol. Rev. 2003. V. 84. P. 731 – 736.
59. Roer R.D., Shelton M.G. // Comp. Biochem. Physiol. 1982. V. 71. P. 271 – 276.
60. Saruta T. // Hypertens. Res. 1996. V. 19. P. 1 – 8.
61. Schmidlin O., Forman A., Sebastian A. et al. // Hypertension. 2007. V. 50. P. 1085 – 1092.
62. Taylor E.N., Forman J.P., Farwell W.R. // Hypertension. 2007. V. 50. P. 320 – 324.
63. Teng B., Murthy K.S., Kuemmerle J.F. et al. // Am. J. Physiol. 1998. V. 275. P. 342 – 351.
64. Vink A., Schoneveld A.H., van der Meer J.J. et al. // Circulation. 2002. V. 106. P. 1985 – 1989.
65. Wang X.Q., Vaziri N.D. // Hypertension. 1999. V. 33. P. 894 – 899.
66. Ward M.C., Croft K.D. // Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. 2006. V. 33. P. 872 – 876.

Abstract

At certain phylogenesis stages, during closed circulatory system formation, the heart as a central pump was included into the peripheral peristaltic pump system of muscular type arterioles, which had been functioning for centuries. Hydrodynamic pressure, or blood pressure, could be a physical factor regulating metabolism in the body as a whole.

Cell destruction in paracrine-regulated complexes is associated with superoxide anion inactivation of NO – the regulator of peristaltic pump function. The heart compensates cell perfusion by increasing hydrodynamic pressure in intravascular pool, proportionally to peripheral resistance. Cell degradation products disturb biological endoecology, which could be restored by inflammation activation (endothelium monolayer trans-cytosis and macrophage utilisation of biological “debris” with high molecular mass), as well as by increased glomerular filtration eliminating endogenous pro-inflammatory agents of low molecular mass.

Passive stages of these biological reactions are activated by hydrodynamic pressure increase. Blood pressure could be considered, therefore, as a part of the complex biological reaction of inflammation. Exotrophy disturbances could also lead to intercellular «debris» accumulation, disturbed endoecology, and compensatory inflammation. Disturbed homeostasis and passive trans-cytosis in bio-layers separating local pools in vivo (liquor, placenta, renal, and pulmonary pools) are also compensated by the heart, by increased hydrodynamic pressure in intravascular pool. Homeostasis, exotrophy, and endoecology disturbances need to be compensated by activated inflammatory reaction, heart hyper-function, and increased hydrodynamic pressure. This is the main course of increasing arterial hypertension incidence in developed countries.

Key words: Homeostasis, endoecology, inflammation, intercellular pools, arterial hypertension.

Поступила 25/12-2008

© Титов В.Н., 2009

Тел.: (499) 140–93–36, 149–17–08

[Титов В.Н. – профессор, руководитель отдела клинической химии].