

Филогенез, структурная гетерогенность артериального русла и патогенез артериальной гипертензии

В.Н. Титов

ФГУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс Росмедтехнологий Минздравсоцразвития РФ, Москва, Россия

Титов В.Н. — доктор медицинских наук, профессор ФГУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс Росмедтехнологий Минздравсоцразвития РФ», руководитель лаборатории клинической биохимии липидного обмена Института клинической кардиологии ФГУ «Российского кардиологического научно-производственного комплекса».

Контактная информация: ФГУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс Росмедтехнологий Минздравсоцразвития РФ», 3-я Черепковская, д. 15а, 122551 Москва, Россия. Тел.: +7 (495) 414-63-10. E-mail: vn_titov@mail.ru (Титов Владимир Николаевич).

Резюме

В раннем филогенезе при образовании паракринно регулируемых сообществ клеток — структурных и функциональных единиц будущих органов, каждое из них включало пул специализированных клеток, элементы интерстициальной ткани и локальный перистальтический насос. Насос в рамках сообщества реализовывал биологические функции гомеостаза и эндэкологии («чистоты» межклеточной среды); гуморальную регуляцию насоса осуществляло само паракринное сообщество. Со временем при формировании биологической функции локомоции (функция движения) произошло образование замкнутого круга кровообращения; при этом сердце и артерии эластического типа объединили веками работающие миллионы локальных перистальтических насосов, которыми, на наш взгляд, являются артериолы мышечного типа; сколько *in vivo* таких артериол, из такого количества паракринных сообществ и состоит организм. Филогенетически артериальное русло состоит из двух отделов: проксимальный (сердце + артерии эластического типа) и дистальный (артериолы мышечного типа). Регуляцию проксимальной части артериального русла осуществляет сосудодвигательный центр путем симпатической и парасимпатической иннервации, а регуляцию дистальной части артериального русла — механизмы на уровне паракринных сообществ. При реализации биологической функции локомоции они функционируют всегда сочетанно, используя для этого феномен «механочувствительности» эндотелия артериол мышечного типа и совместно обеспечивают интенсивную перфузию клеток. При реализации же биологических функций гомеостаза и эндэкологии два уровня регуляции вступают в противоречие, и это несоответствие является важным в патогенезе формирования артериальной гипертензии.

Ключевые слова: филогенез, паракринное сообщество, поток (эндотелий) зависимая вазодилатация, артериальная гипертензия.

Phylogenesis, structure, and functional heterogeneity of arterial bed and pathogenesis of arterial hypertension

V.N. Titov

Russian Cardiology Research-and-Production Center, Moscow, Russia

Corresponding author: 15a, 3rd Cherepkovskaya st., Moscow, Russia, 122551. E-mail: vn_titov@mail.ru (Vladimir N. Titov, MD, PhD, Professor, the Head of the Biochemistry Laboratory of Lipid Metabolism at Russian Research-and-Production Center, Moscow, Russia).

Abstract

During early phylogenesis, each forming paracrine regulated community (future structural and functional units of body organs) included a pool of specialized cells, elements of the interstitial tissue, and local peristaltic pump. In the community the pump performed the biological functions of homeostasis and endoecology (purity of the intercellular medium); the paracrine community regulated the pump via humoral factors. Later on, the development of the biological function of locomotion required a closed circulation system in which the heart and elastic arteries, as a single functional unit, have united millions of much more ancient local peristaltic pumps. We suppose that muscular arterioles are these peristaltic pumps, and the number of paracrine communities equals the number of arterioles in the body. Phylogenetically, arterial bed consists of two segments: proximal (heart and elastic arteries) and distal (muscular arterioles). Proximal segment is regulated by the vasomotor center via sympathetic and parasympathetic innervation, and distal segment (peripheral peristaltic pumps) — by

paracrine communities. When the biological function of locomotion is performed, two levels of regulation are coordinated via the «mechanosensitivity» of the muscular arteriolar endothelium, thus providing intense cell perfusion. In the realization of the biological function of homeostasis two mechanisms of regulation are opposing, which is crucial for the pathogenesis of arterial hypertension.

Key words: phylogenesis, paracrine community, flow (endothelial)-dependent vasodilation, arterial hypertension.

Статья поступила в редакцию: 18.01.10. и принята к печати: 12.03.10.

Среди наиболее широко распространенных заболеваний в популяции человека острой проблемой является рост во всех развитых странах мира частоты встречаемости артериальной гипертонии (АГ). По данным специалистов США, к середине века частота АГ в популяции США может превысить 30 %; происходит это при хорошей системе здравоохранения, развитой фармацевтической промышленности и в условиях эффективной страховой медицины [1]. Это будет продолжаться до тех пор, пока мы не осознали, что столь высокая частота АГ в популяции человека является нарушением биологических закономерностей, биологических функций и не решим стратегическую задачу — не выстроим патогенез АГ; только это позволит сформировать эффективную первичную профилактику. Мы полагаем, что столь большая частота АГ, атеросклероза, диабета и ожирения в популяции *homo sapiens* может быть только следствием нарушения биологических функций и предлагаем использовать для выяснения ее этиологии и патогенеза методологические подходы, которыми располагает общая биология.

Мы предлагаем осуществить поиск «начала» АГ в процессах, которые формируются на самых ранних ступенях филогенеза, на уровне аутокринной регуляции у одноклеточных; понять, что формирование первичных паракринно регулируемых сообществ клеток *in vivo* есть основа структурных и функциональных единиц всех органов; проследить становление функции перфузии в паракринных сообществах при децентрализованной и незамкнутой периферической циркуляции; обсудить возможные функциональные механизмы регуляторного действия гидравлического, гидродинамического давления в замкнутой системе кровообращения при наличии сердца как центрального насоса; прояснить становление анатомических основ АГ на последующих ступенях филогенеза в процессе усложнения структуры и функций организма; обсудить роль гидравлического (гидродинамического) давления в реализации *in vivo* отдельных биологических функций и биологических реакций и обосновать роль артериального давления (АД) как физического фактора регуляции метаболизма на уровне организма; обсудить этапы формирования *in vivo* и реальную роль гидравлического (гидродинамического) давления среди иных форм регуляции метаболизма на уровне организма [2–3]. При этом мы придерживаемся точки зрения, что при различии этиологии и отдельных механизмов развития, биологические основы патогенеза первичной (эссенциальной, «беспричинной») АГ и вторичных (симптоматических), причинно обусловленных форм, являются едиными.

Мы предлагаем использовать в выяснении патогенеза наиболее распространенных заболеваний человека основные методологические подходы, которыми рас-

полагает общая биология, а именно системный, филогенетический подход, рассматривая филогенез как единый «анамнез» всех животных, в том числе и вида *homo sapiens*, а онтогенез — индивидуальный анамнез особи (индивидуума) со всеми присущими ему достоинствами и недостатками, которые в хронологическом порядке отражены в структуре генома [4–5].

Анализируя становление в филогенезе структуры и функции сердечно-сосудистой системы, регуляцию ее на уровне биологических функций и биологических реакций, мы полагаем, что вышесказанное можно дополнить несколькими принципами — принципом «преемственности», «биологической субординации», «функционального тождества», описанными нами ранее [6].

Можно полагать, что 1) основы термодинамики, 2) гидрофобность плазматических мембран клеток и 3) биологическая способность к самовоспроизведению явились основой того, что веками существующие одноклеточные еще в мировом океане стали формировать многоклеточные системы и использовать мировой океан как межклеточную среду. Когда одна из клеток многоклеточного организма оказалась изолированной от внешней среды (мирового океана) и ее окружила внутренняя среда, встал вопрос: как теперь она может поглощать все необходимое (биологическая функция экзотрофии) и как будут удалены те катаболиты, которые она ранее выбрасывала во внешнюю (биологическая функция эндоэкологии), а теперь в межклеточную среду? У ранних многоклеточных, да и у *homo sapiens*, биология клеток не претерпела существенных изменений: они продолжают воспринимать пул межклеточной жидкости как внешнюю среду.

Если одноклеточных миллионы лет не интересовали «праздные» вопросы: каким путем мировой океан поддерживает постоянство ионов Na^+ и K^+ , — то сразу после формирования многоклеточных встала проблема сохранения ионного состава «приватизированного» кусочка мирового океана — межклеточной среды. Если Na^+ , K^+ -АТФаза плазматической мембраны поддерживает высокий уровень ионов K^+ в клетках и избавляется от Na^+ , то в межклеточной среде необходимо сохранять высокий уровень Na^+ и избавляться от ионов K^+ . Для поддержания ионного состава межклеточной среды необходима система, которая функционирует противоположно «клеточной помпе». Можно только догадываться, как первично была устроена эта система, но функционально она выполняет те же «обязанности», что у приматов и человека — система альдостерона. Так, две функционально противоположные системы — Na^+ , K^+ -АТФаза и система регуляции ионов K^+ и Na^+ в дистальных канальцах нефрона альдостероном — стали обеспечивать постоянство двух внутренних сред (внутриклеточной и межклеточной).

Со временем в процессе функциональной дифференцировки клеток были отработаны механизмы аутокринной регуляции. Некоторые из клеток стали секретировать гуморальные медиаторы, которые воспринимали рядом расположенные клетки. Это явилось основой формирования паракринной регуляции и образования паракринно регулируемых сообществ клеток. В клеточной теории Р. Вирхова о таких первичных структурах ничего не сказано. Мы полагаем, что паракринно регулируемые сообщества явились прообразом формирования в последующем всех органов, являясь промежуточной стадией их образования; паракринные сообщества, располагаясь между клеткой и органом, стали структурной и функциональной единицей каждого из органов. Формирование паракринных сообществ привело к усложнению самих клеток, в которых функции жизнеобеспечения и новые, «производственные» функции всегда структурно разобщены (компартиментализированы). Ни у одного одноклеточного протоплазма не является единым пулом; цитозоль всегда поделен на отдельные компартменты, между которыми установлены регуляторные и транспортные связи. На ранних ступенях филогенеза в составе паракринных сообществ произошла дифференцировка и таких клеток, функцией которых стало поддержание постоянства физико-химических параметров параметров межклеточной среды (биологическая функция гомеостаза) и биологической функции эндэкологии — поддержания «чистоты» межклеточной среды организма [7].

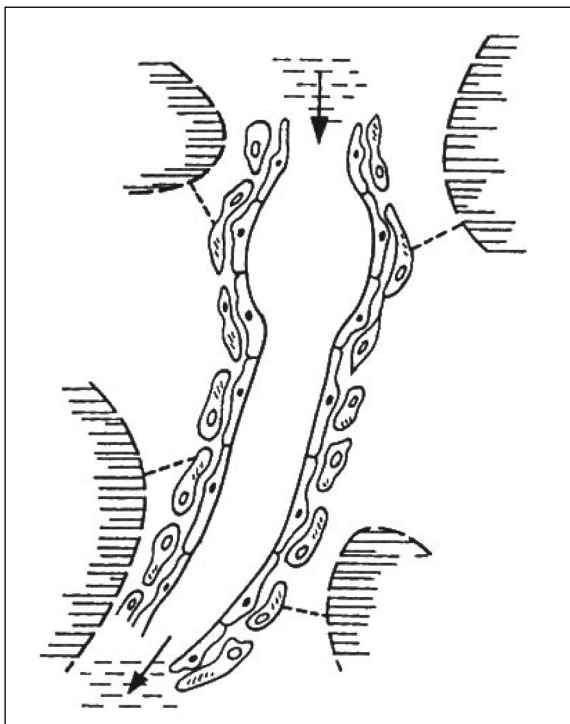
Имеются основания полагать, что первым функциональным единением клеток стали паракринно регулируемые сообщества. Формирование этих сообществ из функционально разных клеток произошло, более вероятно, на основе: 1) законов термодинамики, 2) принципа «биологической самоорганизации», характерного для всего живого и 3) изначально неодинаковых функциональных особенностей одноклеточных. В рамках сообщества некоторые клетки начали выступать в качестве регуляторов путем синтеза, секреции и диффузии гуморальных медиаторов с постепенным формированием паракринно регулируемых сообществ. В них веками происходило совершенствование взаимоотношения клеток, которые на более поздних ступенях филогенеза стали основой формирования регуляторных систем на уровне организма. *In vivo* нет ни одного гуморального медиатора, нейросекрета или гормона, первичного или вторичного медиатора биологической реакции воспаления, синтез которого не был бы вначале «отработан» в паракринных сообществах и который в минимальных количествах не синтезировали бы периферические клетки [8]. Можно обоснованно говорить, что в филогенезе развитие происходило по пути клетка → паракринное сообщество → орган → система анатомически изолированных органов и далее мы полагаем, по пути → биологические реакции и → биологические функции.

Большинство обменных процессов во внеклеточной среде у ранних многоклеточных и перемещение жидкости между клетками происходили путем диффузии по градиенту концентрации согласно механизмам «облегченной», активированной диффузии. Поскольку паракринные со-

общества не были структурно изолированными между собой, все гуморальные медиаторы в сообществах характеризует короткий период жизни, в течение которого они способны диффундировать только в пределах одного сообщества. Однако движение жидкости путем диффузии не является функционально ориентированным (векторным) и всегда медленное; при низкой температуре мирового океана диффузия является наиболее длительной. Необходимость активного передвижения межклеточной жидкости и гуморальных медиаторов между паракринными сообществами с разной функцией и явилась, по нашему мнению, основой формирования векторных, принудительных потоков в едином пуле межклеточной среды, которую стали осуществлять первичные локальные насосы. Вероятно, это были множественные насосы, которые формировали короткие, направленные потоки среды в паракринных сообществах в рамках единого пула межклеточной жидкости, промежуточными емкостями в этом переносе могли быть целомические полости [7]. Эти насосы, можно полагать, перемещали среду вначале в пределах паракринного сообщества, а позже, вероятно, и между сообществами в едином пуле межклеточной среды. По форме, более вероятно, это были трубчатые насосы, открытые с обеих сторон, принципом передвижения жидкости в которых было синхронное, перистальтическое сокращение их стенок.

В таком насосе, мы полагаем, «функциональные обязанности» распределились между внутренним монослоем клеток мезотелия (эндотелия) и ассоциированными снаружи гладкомышечными клетками [8]. Инициатором включения-выключения насоса в рамках паракринной регуляции стал оксид азота (NO) — гуморальный медиатор, который секретируют клетки эндотелия. Оксид азота инициирует реакцию эндотелий-зависимой вазодилатации гладкомышечных клеток — первую фазу перистальтического насоса, фазу его заполнения, и быстрое чередование окисления и восстановления NO (цикл оксида азота) формирует синхронное сокращение слоя гладкомышечных клеток по типу «бегущей волны» [9]. Имеются все основания полагать, что, синхронно чередуя периоды расслабления (дилатации) гладкомышечных клеток при действии NO и последующего сокращения (констрикции) под влиянием эндотелина-1, гладкомышечные клетки перистальтического насоса перемещали жидкость из одних мест единого пула межклеточной среды в иные места соответственно топологии дифференцировки паракринных сообществ в будущие органы. Поскольку насосы не имели клапанов, для предотвращения обратного тока жидкости по градиенту давления, стенки их в физиологическом состоянии (вне синтеза NO) оставались умеренно сокращенными (миогенный тонус); его инициировало постоянное действие вазоконстриктора эндотелина-1 [10]. Вызванная NO дилатация (насыщение жидкости) и последующее сокращение гладкомышечных клеток трубчатого насоса (проталкивание) формировали направленный поток межклеточной среды (рис. 1), который с ранних ступеней филогенеза использован для реализации биологической функции гомеостаза (поддержание постоянства физико-химических параметров

Рисунок 1. Схема первичного трубчатого перистальтического насоса. Внутренний слой — клетки эндотелия; наружный — гладкомышечные клетки. Дилатация клеток — процесс всасывания, за которым следует перистальтическая волна сокращения и «проталкивание» жидкости. Фиксация насоса к окружающим клеткам



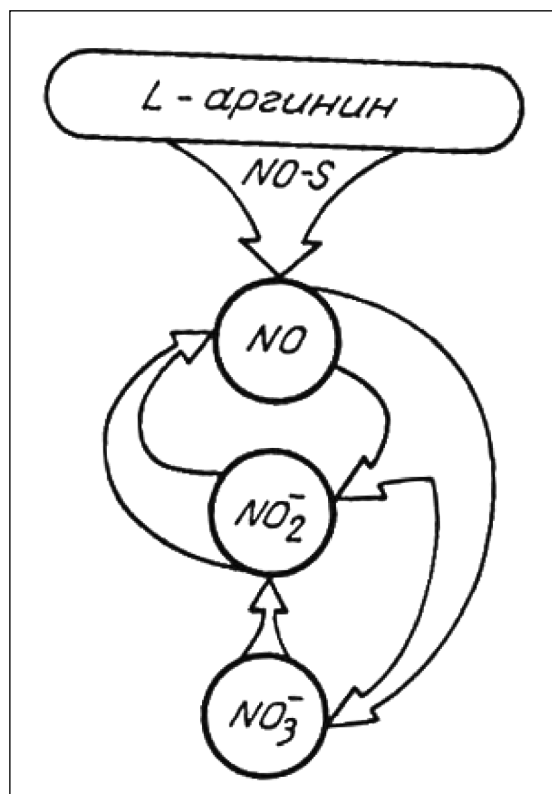
межклеточной среды) и эндоекологии — поддержание «чистоты» межклеточной среды *in vivo*.

Физиологическим состоянием локальных перистальтических насосов паракринных сообществ *in vivo* является их умеренное сокращение, вызванное эндотелином-1. Активация синтеза эндотелием NO совместно с фактором гиперполяризации (простагландины) вызывает дилатацию гладкомышечных клеток и формирование первой фазы перистальтического насоса — фазы насыщения. Чем больше NO дилатирует стенки артериолы мышечного типа и чем большим будет заполнение, тем выше производительность насоса. За фазой наполнения следует фаза перистальтического сокращения, которую инициирует циклический процесс окисления и восстановления NO с формированием «бегущей волны» [9]. Перистальтические насосы обеспечивают локальную перфузию в каждом из многочисленных паракринных сообществ, при этом в каждом из сообществ локальный перистальтический насос (артериола мышечного типа) является неотъемлемой его частью; каждое сообщество способно регулировать активность перистальтического насоса на основании паракринных механизмов, формируя «муниципальный» уровень регуляции перфузии и метаболизма в клетках *in vivo*. Можно полагать, что на плазматической мембране клеток эндотелия, в начале и конце трубки произошло формирование первичных барорецепторов или иных сенсоров, возможно, чувствительных к концентрации субстратов или катаболитов. Сопоставление информации с этих сенсоров, вероятно, и инициирует первичные механизмы включения/выключения

насосов. В дальнейшем, различие рецепторных, сенсорных полей на двух сторонах монослоя эндотелия стало основой функциональной роли этих клеток, формирования локальных пулов межклеточной среды *in vivo* и обменных процессов между ними.

Трубчатый насос может работать только в том случае, если гладкомышечные клетки на всем его протяжении будут сокращаться синхронно и формировать перистальтическую волну. Для функции насоса необходим циклический процессор с такими параметрами, при которых: 1) инициирующие импульсы были бы гуморальными; 2) медиатор мог бы быстро проникать в клетку в рамках паракринной реализации его действия (эндотелий + гладкомышечные клетки) и 3) частота импульсов должна быть достаточно высокой. Для функции перистальтического насоса природа предпочла цикл окисления ↔ восстановления окислов азота — цикл NO. Оксид азота (NO) — нейтральная молекула газа; малые размеры и отсутствие заряда обеспечивают его высокую проникаемость через плазматические мембраны. NO быстро вступает в окислительно-восстановительные превращения с образованием иных окислов азота, которые имеют другие физико-химические свойства. NO превращается в NO_2^- (нитриты) и далее в ионы нитраты NO_3^- ; нитриты и вновь восстанавливаются в NO (рис. 2). Перистальтное внимание привлечено к NO в связи с тем, что это гуморальный медиатор, «endothelium-derived relaxing factor», синтезируя и секретируя который, эндотелий регулирует, с нашей точки зрения, параметры перистальтических локальных насосов [11]. Ингибировать NO и функцию

Рисунок 2. Схема цикла оксида азота: синтез NO из аргинина при действии NO-синтазы, окислительное превращение NO в нитриты и далее в нитраты и восстановление нитритов в оксид азота [8]



перистальтического насоса в паракринных сообществах способны супероксид анионы (O_2^-), которые превращают NO в ионы нитрозила ($ONOO^-$).

Все гуморальные медиаторы, которые действуют в паракринных сообществах, обладают коротким периодом жизни [12–13]. Кроме NO и эндотелина этими регуляторами при жизни в океане и низкой температуре стали производные ω -3 C 20:5 эйкозапентаеновой эссенциальной полиеновой жирной кислоты [14]. Синтез периферическими клетками тромбоксанов с функцией агрегации клеток, простаглиндов с активностью вазодилатора и лейкотриенов с противовоспалительным действием дает основание полагать, что в паракринных сообществах начали функционировать перистальтические насосы и клетки рыхлой соединительной ткани, которые реализовывали биологическую функцию эндоекологии и биологическую реакцию воспаления [15]. Функционально все паракринные сообщества состоят из пула клеток со специфичной функцией, локального перистальтического насоса и клеток интерстициальной ткани. Мы полагаем, что у приматов и людей артериолы мышечного типа и есть филогенетически ранние, локальные, перистальтические насосы. Сколько *in vivo* артериол мышечного типа, из такого количества паракринных сообществ и состоит организм. К примеру, в почках насчитывают 7 миллионов паракринных сообществ, которыми являются нефроны; они состоят из почечного капилляра, афферентной артериолы как локального перистальтического насоса и паратубулярной интерстициальной ткани. Локальный насос, мы полагаем, осуществляет активную перфузию нефрона, формируя оптимальное гидродинамическое давление над фильтром в клубочках. Нефрон механизмами муниципальной регуляции постоянно приводит в соответствие активный процесс фильтрации в клубочках и возможности пассивного процесса реабсорбции в проксимальных канальцах. Регулируют афферентную артериолу как локальный перистальтический насос механизмы прямой гломеруло-тубулярной и обратной тубуло-гломерулярной связей. Нефрон является автономно регулируемой системой, которая осуществляет реализацию биологических функций гомеостаза и эндоекологии на уровне паракринной, «муниципальной», регуляции. Функция нефрона как паракринного сообщества с локальным перистальтическим насосом началась за миллионы лет до формирования сердца и сердечно-сосудистой системы.

В течение миллионов лет все паракринно регулируемые сообщества развивались в окружении единого пула межклеточной среды. Со временем единый пул перестал для всех сообществ быть оптимальным и началось образование локальных пулов с разными физико-химическими параметрами межклеточной среды. Первым локальным пулом стала спинномозговая жидкость; пул отгородился от единого пула среды бислойной малопроницаемой структурой. Ее сформировали монослой эндотелия со стороны единого пула межклеточной среды и монослой астроцитов (глиальные нервные клетки) со стороны спинномозговой жидкости; вместе они образовали гематоэнцефалический барьер [9, 13].

Одновременно произошло формирование и локального плацентарного пула межклеточной среды и, можно полагать, локального пула первичной мочи. Выделение локальных пулов межклеточной среды повлекло за собой формирование нового уровня регуляции — гуморальной регуляции паракринных сообществ в рамках локального пула межклеточной среды и над локальным уровнем регуляции надстроился «региональный».

Через сотни тысяч лет, при формировании новой биологической функции локомоции (функции движения) незамкнутой системы из локальных насосов стало явно недостаточно и на более поздних ступенях филогенеза произошло формирование замкнутой системы кровообращения. Образование ее привело к совершенствованию всех систем *in vivo*, поскольку биологическая функция локомоции сформирована для движения, для совершения длительной и тяжелой физической активности, для перелетов и миграций и так далее. Функция локомоции потребовала от всех паракринных сообществ, органов и систем органов сочетанной активации. Постепенно произошло образование единого круга кровообращения и еще одного локального, внутрисосудистого пула межклеточной среды [16]. Двигателем в нем стало сердце, которое филогенетически является, мы полагаем, до неузнаваемости измененным, но все-таки перистальтическим насосом. При формировании замкнутой системы кровообращения, сердце как центральный насос встроилось в веками работающую систему периферических перистальтических насосов, не нарушая существующих принципов автономной «муниципальной» и «региональной» филогенетически более ранней регуляции. При этом для исполнения биологической функции локомоции произошло становление (надстройка) еще одного уровня — «федеральной» регуляции функции «сосудисто-сердечной» системы, которую стал координировать сосудодвигательный центр продолговатого мозга. При этом произошло не образование *de novo* системы кровообращения, а замыкание в единый круг тысячелетиями существующей децентрализованной системы перфузии в паракринных сообществах, которую обеспечивают миллионы локальных, перистальтических насосов. В условиях формирования замкнутой системы кровообращения произошло образование сердца, аорты, артерий эластического типа проксимально (перед) артериолами мышечного типа и пула сбора и утилизации биологического «мусора» (пул оседлых макрофагов) из внутрисосудистого локального пула межклеточной среды, который расположился в интиме артерий эластического типа. Оседлые макрофаги призваны поддерживать «чистоту» (биологическую функцию эндоекологии) во вновь образованном локальном, внутрисосудистом пуле межклеточной среды, в плазме крови. Поскольку аорта и артерии эластического типа сформировались позже артериол мышечного типа, их дистальные части, согласно принципу единой технологии становления в филогенезе функциональных систем [4], сохранили функции свойственные NO, цикл окисления ↔ восстановления оксида азота, нитритов и нитратов и способность формировать перистальтическую волну.

«Стыковка» филогенетически более древнего, дистального отдела артериального русла, и более нового проксимального произошла на уровне артериол мышечного типа. Все артериолы по-прежнему остались периферическими перистальтическими насосами, частью структуры каждого из паракринного сообщества; одновременно они стали дистальной частью единого, замкнутого круга кровообращения. При этом проксимальную часть — сердце и сосуды эластического типа — можно рассматривать как единую систему, в которой сердце толчками повышает гидродинамическое давление, а аорта и артерии эластического типа являются демпферной системой, которая по возможности «сглаживает», продлевает циклическую работу миокарда и к артериолам мышечного типа подходит почти ламинарный поток крови. Формирование единого круга привело к тому, что функцию артериол мышечного типа стали одновременно регулировать на «муниципальном» уровне филогенетически ранние гуморальные, паракринные медиаторы (NO + простагландины, эндотелин-1), к которым позже присоединился ренин и ангиотензин II), а на «федеральном» уровне — филогенетически более поздние нейрогуморальные факторы симпатической и парасимпатической нервной системы (норадреналин и ацетилхолин). На артериолы мышечного типа они оказывают действие только путем активации синтеза NO и эндотелина, поскольку филогенетически ранние гладкомышечные клетки артериол мышечного типа способны воспринять действие только этих филогенетически древних медиаторов в паракринном сообществе. И если одно из звеньев регуляции перистальтического насоса (продукция NO) оказывается нарушенной, то реализации и второго механизма также не происходит. Два уровня регуляции функционально скоординированы при реализации биологической функции локомоции, однако при исполнении биологических функций гомеостаза и эндэкологии местная регуляция осталась самостоятельной. В условиях же патологии биологических функций гомеостаза и эндэкологии уровни регуляции периферических перистальтических насосов (артериол мышечного типа) не всегда оказываются скоординированными.

Филогенетически, анатомически и функционально артериальное русло в едином круге кровообращения, по нашему мнению, состоит из двух частей с разной регуляцией: 1) проксимальный отдел (сердце, артерии эластического типа и интима как пул интерстициальной ткани), который регулирует «федеральная» нейрогуморальная, симпатическая и парасимпатическая иннервация, которая исходит из сосудодвигательного центра продолговатого мозга, и 2) дистальный отдел артериального русла — артериолы мышечного типа, перистальтические локальные насосы паракринных сообществ с «муниципальной» регуляцией на уровне паракринных сообществ. Если рассмотреть филогенетически позднюю, проксимальную часть артериального русла, то она, как и каждое паракринное сообщество, состоит из специализированных клеток — синцитий поперечно-полосатых кардиомиоцитов — миокард, который выполняет функцию насоса и пула рыхлой соединительной, интерстициальной ткани

в интиме артерий эластического типа. Созданные на разных ступенях филогенеза для осуществления разных биологических функций две части артериального русла, два уровня регуляции потока артериальной крови стали работать совместно, физиологично при реализации филогенетически поздней биологической функции локомоции. Механизмами реализации этого единения является реакция механочувствительности монослоя эндотелия артерий [11], реакция потока крови, максимальный синтез NO и фактора гиперполяризации гладкомышечных клеток — простаглицлинов, максимальная дилатация артериол мышечного типа в ответ на инициированный левым желудочком поток артериальной крови по эластическим артериям (flow mediated vasodilatation) [16]. Подчиняясь «муниципальной» регуляции, большая часть артериол мышечного типа, локальных перистальтических насосов основное время пребывают в физиологичном состоянии умеренного сокращения [10]. Такой активности насосов и уровня перфузии в паракринных сообществах оказывается достаточно для поддержания биологических функций гомеостаза, эндэкологии и метаболизма в клетках на «базальном» уровне. В умеренно сокращенном, физиологичном состоянии постоянно пребывают до 4/5 всех локальных перистальтических насосов, что и обеспечивает возможность перфузии сосудистого русла таким объемом крови, который в несколько раз меньше объема русла. На этом основании некоторые авторы артериолы мышечного типа именуют сосудистыми «сфинктерами» [17]. При анафилактическом шоке и гиперпродукции NO клетками эндотелия одновременно происходит вазодилатация большинства артериол мышечного типа, приводя к увеличению объема сосудистого русла до 20 литров.

Однако при реализации биологических функций гомеостаза и эндэкологии такое функциональное сотрудничество фомируется, к сожалению, не всегда. Заметим, что гидродинамическое (гидравлическое) давление, которое развивает центральный насос при «федеральной» регуляции перфузии клеток и тканей, существенно больше, чем производительность локальных периферических насосов при их «муниципальной» регуляции. Усиление «федеральной» регуляции потока артериальной крови может нарушить физиологичные параметры перфузии в паракринных сообществах, которые устанавливает «муниципальная» регуляция, а в ряде ситуаций повышение гидродинамического давления в проксимальной части артериального русла просто нарушает функцию паракринных сообществ. Несоответствие уровней регуляции в паракринных сообществах с нарушением филогенетически более древней местной и является, мы полагаем, основной причиной формирования той формы АГ, которую мы именуем эссенциальной. Движение крови в артериальном русле происходит как бы в два этапа: 1) сердце как центральный насос в проксимальной части артериального русла «подкачивает» кровь к артериолам мышечного типа («федеральный» этап регуляции потока крови в артериях); далее 2) «муниципальная» регуляция определяет величину кровотока, которая оптимальна для перфузии клеток в паракринных сообществах. На осно-

вании филогенетических представлений о формировании артериального русла можно понять, почему интима — пул сбора и утилизации биологического «мусора» из локального пула внутрисосудистой среды располагается только в проксимальной части артериального русла, почему атероматоз и атеротромбоз при атеросклерозе не поражает артериолы мышечного типа [5] и чем атероматоз в проксимальной части артериального русла отличается от артериосклероза в его дистальной части.

Несмотря на выраженные филогенетические различия, «проксимальная» и «дистальная» части круга кровообращения работают сочетанно. При реализации биологической функции локомоции два уровня регуляции кровотока в артериях работают синхронно. В ответ на увеличение гидродинамического давления в локальном пуле внутрисосудистой среды происходит максимальная дилатация артериол мышечного типа (перистальтических насосов), которые увеличивают гидравлическую пропускную способность [16]. В артериолах мышечного типа поток крови формирует реакцию сдвига (shear reaction), в ответ на которую, используя свойство «механочувствительности» клеток эндотелия, происходит активация синтеза NO + фактора гиперполяризации гладкомышечных клеток [11]. Синхронная активация обоих уровней регуляции обеспечивает во всех тканях *in vivo* реализацию биологической функции локомоции [6, 13].

Механизмы «муниципальной» регуляции в паракринных сообществах могут инициировать как эндотелий-зависимую вазодилатацию и усиление, так и более выраженное сокращение артериол и понижение перфузии клеток [18]. В физиологических условиях эндотелий-зависимая вазодилатация не происходит одновременно во всех артериолах мышечного типа. «Федеральная» иннервация действует избирательно и часть артериол мышечного типа всегда остаются в физиологичном сокращенном состоянии. В свою очередь периферические перистальтические насосы оказывают влияние на сердце как центральный насос; происходит это путем активации синтеза NO в паракринных сообществах, ослабления сокращения сосудистых «сфинктеров» и увеличения объема внутрисосудистого русла или путем большего сокращения артериол мышечного типа, уменьшения объема внутрисосудистого русла и увеличения периферического сопротивления кровотоку.

Если патологический процесс в паракринном сообществе изменяет синтез NO или уменьшает его доступность для гладкомышечных клеток артериол, нарушается фаза вазодилатации — заполнение перистальтического насоса (эндотелий зависимая вазодилатация), уменьшается перфузия клеток в сообществе, формируются нарушения биологических функций гомеостаза, эндоекологии и возрастает периферическое сопротивление кровотоку. Можно полагать, что в ответ на эти нарушения и нейрогуморальную центростремительную сигнализацию о гипоксии (нарушение синтеза АТФ в митохондриях) [19] с уровня паракринного сообщества прямо в сосудодвигательный центр, симпатическая центробежная иннервация сердца компенсаторно увеличит ударный объем, частоту сердечных сокращений и гидродинамическое давление

в локальном внутрисосудистом пуле межклеточной среды, то есть повысит артериальное давление. При реализации биологических функций гомеостаза и эндоекологии, компенсаторное усиление перфузии происходит вначале на «муниципальном» уровне за счет усиления функции локальных насосов. Если сделать это не удастся, то компенсаторно подключается «федеральная» регуляция и восстановление перфузии в паракринном сообществе происходит за счет центрального насоса. При реализации биологической функции локомоции первой срабатывает «федеральная» регуляция и усиление кровообращения инициированное миокардом, к которому подключается «муниципальная» регуляция и усиление функции локального насоса; оба насоса — центральный и периферические — срабатывают синхронно. При нарушении биологических функций гомеостаза и эндоекологии в паракринном сообществе первой срабатывает «муниципальная» регуляция, и, если она оказывается неэффективной, ее компенсаторно дополняет «федеральная» регуляция путем повышения АД в локальном пуле внутрисосудистой среды. При этом происходит увеличение АД, которое оказывается пропорциональным уменьшению синтеза NO или доступности его для гладкомышечных клеток, нарушению теста поток-зависимой вазодилатации и увеличению периферического сопротивления кровотоку на уровне артериол мышечного типа и выраженности гипоксии (нарушение биологической функции гомеостаза), которая развивается в паракринных сообществах [20].

Если гипоксия (нарушение биологической функции гомеостаза) разовьется всего-то в одном паракринном сообществе *in vivo* и эфферентная, нейрогуморальная информация об этом достигнет сосудодвигательного центра, локальная гипоксия будет компенсирована путем усиления симпатической, афферентной стимуляции сердца и повышения АД во всем артериальном русле. Таким образом, в случае нарушения гомеостаза в одном паракринном сообществе и дисфункции всего одного локального насоса, компенсация всегда происходит на «федеральном» уровне путем повышения гидродинамического давления во всем локальном пуле внутрисосудистой среды по типу гиперкомпенсации. Повышение гидродинамического давления в проксимальной части артериального русла оказывает влияние на функцию нормально работающих перистальтических насосов в дистальной части и, к сожалению, не всегда позитивно. В некоторых паракринных сообществах повышение АД формирует явные противоречия между двумя уровнями регуляции.

Одним из паракринных сообществ *in vivo* является нефрон, становление которого произошло за многие тысячи лет до формирования функции локомоции, замкнутой системы кровообращения и сердца. Располагая собственным насосом, прообразом афферентной артериолы мышечного типа, нефрон на уровне муниципальной регуляции отработал механизмы прямой гломеруло-тубулярной и обратной тубуло-гломерулярной связи. В нефроне функционально объединены процессы активной фильтрации через гломерулярный фильтр и

пассивной реабсорбции эпителием в проксимальных канальцах. Координация прямой и обратной связи в нефроне и определяет функциональную активность локальной биологической реакции экскреции; в нефроне чем выше уровень фильтрации, тем ниже уровень реабсорбции. Заметим, что *in vivo* природа неоднократно использовала такой способ регуляции, как функциональное объединение активного и пассивного процессов. Однако какой бы ни была ситуация в нефроне, активная фильтрация в гломерулах «не должна» превышать способности пассивной реабсорбции в канальцах, иначе может возникнуть реальная возможность потерять с мочой весь пул межклеточной среды. Когда на входе в афферентную артериолу при нормально работающем нефроне создается избыточное гидродинамическое давление и «федеральная» регуляция инициирует увеличение гломерулярной фильтрации выше возможностей пассивной реабсорбции, в проксимальных канальцах «муниципальная» регуляция будет стремиться снизить фильтрацию путем усиления сокращения артериолы мышечного типа. Медиатором тубуло-гломерулярной обратной связи в нефроне выступает ангиотензин II [21]. Этот медиатор муниципальной регуляции, с одной стороны, усиливает синтез эндотелием эндотелина-1 и одновременно блокирует биодоступность NO для гладкомышечных клеток локального насоса путем синтеза в клетках интерстициальной ткани нефрона активных форм O_2 -супероксид анионов. Сколь долго такое противостояние может продолжаться, сказать трудно, однако возможности сердца несравненно больше, чем локального насоса в нефроне как паракринном сообществе.

Длительное избыточное гидродинамическое давление в проксимальном отделе артериального русла путем синтеза ангиотензина II приводит к развитию: дегенеративных изменений в стенке афферентных артериол, деструкции гладкомышечных клеток, образованию очагов асептического воспаления, активации перекисного окисления белков, формированию синдрома системного воспалительного ответа и лимфоидной инфильтрации. Длительное воздействие повышенного гидродинамического давления в клубочках постепенно приводит к гломерулосклерозу и выраженной протеинурии. При действии гломерулярно-тубулярных механизмов эпителий проксимальных канальцев, сколь возможно, усиливает реабсорбцию белков, однако эпителий — это не функциональный фагоцит, и в своих лизосомах он не может гидролизовать большое количество поглощенных из первичной мочи белков. Поэтому эпителий проксимальных канальцев выводит белки за базолатеральную мембрану в пул интерстициальной ткани нефрона [22], в которой оседлые макрофаги утилизируют белки путем реализации биологической реакции воспаления. И чем выше АД на входе в афферентную артериолу, тем более активно развивается тубуло-интерстициальное воспаление в нефроне.

Можно с достаточным основанием полагать, что «стыковка» проксимального и дистального отделов большого круга кровообращения произошла в том месте, где

оканчивается интима, перед артериолой мышечного типа. Поэтому деструктивное, воспалительное поражение интимы (интерстициальной ткани) в проксимальном отделе большого круга кровообращения при атеросклерозе является атероматозом или атеротромбозом и следствием «замусоривания» локального пула интрасосудистой среды. Дегенеративные же изменения в стенке артериол в результате функционального перенапряжения клеток локальных перистальтических насосов именуют артериосклерозом [23]. Артериосклероз, мы полагаем, является патологией артериального русла с преобладанием деструктивных изменений в структуре артериол паракринных сообществ клеток, которые вызваны длительной функциональной перегрузкой высоким гидродинамическим давлением. В морфологической картине артериосклероза нет элементов липоидоза, поскольку нет интимы и нет пула сбора и утилизации биологического «мусора» [5].

Столь же негативные взаимоотношения между уровнями регуляции перфузии развиваются и в паракринных сообществах легких. Если правый желудочек повышает гидродинамическое давление в проксимальной части артериального русла малого круга, то афферентные артериолы паракринных сообществ легких будут препятствовать увеличению гидравлического давления в дистальной его части. Это определено тем, что с ускорением потока крови через артериальные капилляры альвеол не будет успевать проходить пассивная диффузия O_2 и CO_2 между содержимым альвеол и кровью; скорость диффузии газов на границе газ: жидкость обратно пропорциональна скорости потока крови. В условиях единой технологии становления в филогенезе функциональных систем механизмы противостояния «федеральной» регуляции в легких являются теми же, что и в филогенетически намного более ранних почках. Клетки паракринного сообщества легких также синтезируют ангиотензин II; последний инициирует синтез клетками эндотелия гуморального медиатора эндотелина-1 и длительное спастическое состояние артериол мышечного типа. Все последствия этого сходны с тем, что происходит в почках: 1) развитие деструктивных изменений в артериолах мышечного типа, 2) формирование очагов асептического воспаления, 3) потеря способности к поток-зависимой вазодилатации, 3) нарушение функции локального перистальтического насоса и 4) возрастание периферического сопротивления кровотоку с развитием синдрома легочной гипертензии. Это объясняет единение патогенеза почечной и легочной АГ при неадекватном усилении «федеральной» регуляции и активном сопротивлении «муниципальной» регуляции изменению потока артериальной крови в паракринных сообществах.

В единой системе замкнутого кровообращения гидродинамические параметры проксимальной части артериального русла регулирует сосудодвигательный центр путем вегетативной (симпатической и парасимпатической) иннервации сердца. Гидродинамические параметры дистальной части артериального русла, за артериолами мышечного типа, определяют локальные механизмы каждого из паракринных сообществ. Именно

на уровне артериол мышечного типа происходит единение периферической «муниципальной» и центральной «федеральной» регуляции кровообращения. Однако если функция локального насоса оказывается нарушенной, это влечет за собой нарушение биологической функции гомеостаза (гипоксия или гипогликемия) и биологической функции эндозкологии — «замусоривание» межклеточной среды катаболитами, эндогенными флогогенами или экзогенными патогенами [24]. Нарушение перфузии в паракринных сообществах восстанавливает сердце путем увеличения сердечного выброса и повышения гидродинамического давления во всем локальном пуле внутрисосудистой межклеточной среды, то есть путем повышения АД.

Мы полагаем, понимание того, что функционально и структурно артериальная часть большого и малого кругов кровообращения являются гетерогенными, артериолы мышечного типа являются периферическими, перистальтическими насосами и частью структуры каждого паракринного сообщества, осознание наличия функциональных противоречий между разными уровнями регуляции перфузии в паракринных сообществах позволяет оценить разнообразие этиологических факторов и составить представление о едином патогенезе столь частой патологии у *homo sapiens*, как эссенциальная АГ.

На разных ступенях филогенеза природа задействовала в регуляции физиологических процессов *in vivo* химические, биохимические и физические факторы. К химической можно отнести регуляцию функции локальных перистальтических насосов NO, который обеспечивает регуляцию перфузии в паракринных сообществах и так называемую реакцию поток-зависимой (эндотелий-зависимой) вазодилатации. В последнее время появляется информация о возможной биологической роли *in vivo* и иного газообразного гуморального медиатора — сероводорода H_2S . Биохимическим методом регуляции метаболизма можно считать активацию многих энергозависимых реакций *in vivo* путем усиления клетками синтеза АТФ [20]; нарушение этого процесса в митохондриях считают одним из этапов становления патогенеза АГ. Физическими факторами регуляции функциональных физиологических процессов *in vivo* являются температура и гидравлическое, гидродинамическое давление, которые мы определяем как АД. Вероятно, к физическим факторам, которые оказывают влияние на течение физиологических процессов *in vivo*, можно отнести и силы гравитации и влияние излучения солнца (поток нейтронов), однако мы пока не имеем специфических детекторов, которые способны объективно оценить подобное влияние.

АД, по нашему мнению, является физическим фактором регуляции метаболизма на уровне организма. И если повышением гидродинамического давления в локальном пуле внутрисосудистой среды можно компенсировать последствия нарушения функции локального перистальтического насоса, организм всегда это (рефлекторно) сделает. Однако при нарушении перфузии в одном или нескольких паракринных сообществах повышение гидродинамического давления во всем локальном пуле

внутрисосудистой среды, несомненно, можно расценивать как проявление реакции гиперкомпенсации и даже патологической компенсации. Поскольку каждое паракринное сообщество использует свой периферический насос как средство осуществления оптимальной перфузии, используя для этого «муниципальные» гуморальные регуляторы, избыточное давление крови на входе в артериолу мышечного типа оказывает выраженное негативное влияние на их функцию, вплоть до развития дегенеративных изменений в структуре локального насоса, клеток паракринного сообщества и утраты ими функции.

Диагностическое значение определения нарушения поток-зависимой (эндотелий-зависимой) вазодилатации состоит в том, что патологические процессы могут развиваться на уровне паракринных сообществ, происходить это может намного раньше, чем формируется нарушение функции органов и в плазме крови появляются органоспецифичные маркеры, многие локальные препараты оказывают свое действие на уровне паракринных сообществ, и патологические процессы могут начинаться и заканчиваться на уровне паракринного сообщества. В рамках сообществ действуют ЭС поли-ЖК и все эйкозаноиды, аспирин, нестероидные и стероидные противовоспалительные вещества, препараты, которые активируют секрецию NO, ингибируют гиперсекрецию или понижают биодоступность эндотелина-1 для гладкомышечных клеток у пациентов с легочной формой АГ, ингибиторы рецепторов к ангиотензину II. Если тест поток-зависимой вазодилатации нарушен и усиление потока крови из проксимального отдела артериального русла не вызывает реакции механочувствительности эндотелия артериол в дистальном отделе русла — артериолах мышечного типа, это значит, что в сообществе произошло развитие патологического (воспалительного) процесса, который ингибирует локальный синтез NO или блокирует его доступность для гладкомышечных клеток [21].

Тест нарушения поток-зависимой вазодилатации определяет кровоток в дистальном отделе артериального русла *in vivo*; он является неспецифичным и не может указывать ни на локализацию, ни на этиологию происходящих афизиологических нарушений. Можно полагать, что, определяя АД, мы получаем информацию о состоянии кровотока в проксимальной части артериального русла (от левого желудочка до артериол мышечного типа) и о регуляции кровообращения на «федеральном» уровне; о состоянии кровотока в дистальном отделе артериального русла, за артериолами мышечного типа и о регуляции кровообращения на «муниципальном» уровне. При этом, чем в большей мере нарушено кровообращение в дистальной части артериального русла, тем в большей степени приходится компенсаторно увеличивать гидродинамическое давление в проксимальной части артериального русла. Поэтому, чем в большей мере будет нарушен тест эндотелий-зависимой вазодилатации и механизмы «муниципальной» регуляции кровотока, тем в большей степени компенсаторно, механизмы «федеральной» регуляции увеличат гидродинамическое

давление в проксимальной части артериального русла, то есть АД. Нарушение поток-зависимой вазодилатации является отражением доклинической стадии ухудшения процессов метаболизма, которые происходят в паракринных сообществах клеток и следствием которых является нарушение «муниципальной» регуляции потока крови в артериальном русле.

Литература

1. Гогин Е.Е., Гогин Г.Е. Гипертоническая болезнь и ассоциированные болезни системы кровообращения: основы патогенеза, диагностика и выбор лечения. — М.: Изд-во «Ньюдиамед», 2006. — С. 5–45.
2. Титов В.Н. Анатомические и функциональные основы эндотелий-зависимой вазодилатации, оксид азота и эндотелин // Рос. кардиол. журн. — 2008. — № 1. — С. 71–85.
3. Тимофеев-Рессовский Н.В. Философия и теория эволюции. — М.: «Наука», 1974. — С. 114–120.
4. Уголев А.М. Естественные технологии биологических систем. — Л.: «Наука», 1987. — С. 3–29.
5. Титов В.Н. Первичный и вторичный атеросклероз. Атероматоз и атеротромбоз. — Тверь: Изд-во «Триада», 2008. — С. 309–341.
6. Титов В.Н. Филогенетические, структурные и патогенетические основы классификации форм артериальной гипертонии // Артериальная гипертензия. — 2009. — Т. 15, № 3. — С. 389–399.
7. Проссер Л. Сравнительная физиология животных. М.: Изд-во «Мир», 1978. — С. 286–319.
8. Mutsaers S.E. The mesothelial cell // Intern. J. Biochim. Cell. Biol. — 2004. — Vol. 36, № 1. — P. 9–16.
9. Реутов В.П., Сорокина Е.Г., Охотин В.Е., Косицын Н.С. Циклические превращения оксида азота в организме млекопитающих. — М.: Изд-во «Наука», 1998. — С. 3–156.
10. Cleason R.L., Humphrey J.D. A mixture model of arterial growth and remodeling in hypertension: altered muscle tone and tissue turnover // J. Vasc. Res. — 2004. — Vol. 41. — P. 352–363.
11. Мелькумянц Ф.М., Балашов С.А. Механочувствительность артериального эндотелия. — Тверь: Изд-во «Триада», 2005. — С. 41–57.
12. Шноль С.Э. Физико-химические факторы биологической эволюции. — М.: «Наука», 1979. — С. 3–61.
13. Титов В.Н., Лисицын Д.М. Жирные кислоты. Физическая химия, биология и медицина. — Тверь: Изд-во «Триада», 2006. — С. 559–580.
14. Carpenter R.H.S. Homeostasis: a plea for a unified approach // Adv. Physiol. Educ. — 2004. — Vol. 28, № 1–4. — P. 180–187.
15. Рашмер Р. Динамика сердечно-сосудистой системы. — М.: «Медицина», 1981. — С. 13–50.
16. Хаяутин М., Рогоза А.Н. Регуляция кровеносных сосудов, порождаемая приложенными к ним механическими силами. Физиология кровообращения. Регуляция кровообращения. — Л.: «Наука», 1987. — С. 37–66.
17. Dodic M., Moritz K., Koukoulas I., Wintour M. Programmed hypertension: kidney, brain or both? // Trends Endocr. Metab. — 2002. — Vol. 13, № 9. — P. 403–408.
18. Постнов Ю.В. О роли недостаточности митохондриального образования в развитии первичной гипертензии: нейрогенная составляющая патогенеза гипертензии // Кардиология. — 2004. — Т. 6. — С. 52–58.
19. Постнов Ю.В., Орлов С.Н., Будников Е.Ю., Дорошук А.Д., Постнов А.Ю. Нарушение преобразования энергии в митохондриях клеток с уменьшением синтеза АТФ как причина стационарного повышения уровня системного артериального давления. — 2008. — Т. 8. — С. 49–59.
20. Ikonomidis I., Stamatelopoulou K., Lekakis J. et al. Inflammatory and non-invasive vascular markers: the Multimarker approach for risk stratification in coronary artery disease // Atherosclerosis. — 2008. — Vol. 199. — P. 3–11.
21. Agarraberes F.A., Dice J.F. Protein translocation across membranes // Biochim. Biophys. Acta. — 2001. — Vol. 1513, № 1. — P. 1–24.
22. Cottone S., Vadala A., Mangano M.T. et al. Endothelium-derived factors in microalbuminuric and nonmicroalbuminuric essential hypertensives // Am. J. Hypertens. — 2000. — Vol. 13, № 2. — P. 172–176.
25. Мясников А.Л. Гипертоническая болезнь и атеросклероз. — М.: Медгиз, 1965. — С. 68–89.
26. Fischer P.A., Dominguez G.N., Cuniberti L.A. et al. Hyperhomocysteinemia induces renal hemodynamic dysfunction: is nitric oxide involved? // J. Am. Soc. Nephrol. — 2003. — Vol. 14, № 3. — P. 653–660.