ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

БИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ЭВОЛЮЦИИ В КАРДИОЛОГИИ – ПАРАКРИНННЫЕ СООБЩЕСТВА, СОСУДИСТО-СЕРДЕЧНАЯ СИСТЕМА, БИОЛОГИЧЕСКИЕ ФУНКЦИИ И БИОЛОГИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ

Титов В. Н.
ФГУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс Минздравсоцразвития РФ, Москва.

Развитие медицинской науки во второй половине XX века происходило по принципу накопления знаний на основе анализа экспериментального и клинического материала при больших успехах молекулярной биологии и выдающихся достижениях генетики. Несмотря на все это, в медицине пока не ощущается единения патогенеза наиболее распространенных в популяции человека заболеваний, после того как мы разнесли их по разным специальностям: атеросклероз и артериальную гипертонию – в кардиологию, ожирение и диабет – в эндокринологию. В настоящее время мы не готовы справиться с надвигающейся на популяцию homo sapiens "метаболической пандемией", которая инициирована "изнанкой цивилизации" и нашими действиями [15]. Для достижения стратегических целей, для снижения заболеваемости параллельно с совершенствованием здравоохранения необходимо решать иные задачи, выяснить общность и особенности патогенеза каждого из заболеваний и разработать эффективную их профилактику.

За вторую половину XX века усилиями экспериментаторов и клиницистов, в первую очередь молекулярных биологов и генетиков, накоплен столь большой объем фактологической информации [12], осмыслить который нам не удается и по сей день. Основная сложность состоит в том, что мы не отработали принципы систематизации, которая бы устроила всех специалистов и не только медиков, но и биологов, биохимиков, химиков и физиологов, биофизиков и физиков. Для достижения такого согласия мы предлагаем использовать раздел медицинских знаний, который именуют фундаментальной медициной и который, мы полагаем, призван решать вопросы патогенеза наиболее распространенных в популяции homo sapiens заболеваний на основе методологических приемов общей биологии. Мы имеем в виду:

– системный подход – методологическая основа систематизации больших объемов фактического (клинического и экспериментального) материала на основании единого для всего живого филогенеза, последовательности становления структур и функций на его ступенях; рассмотрение его как единого "анамнеза", в том числе и вида homo sapiens;

– единение структуры и функции; каждая из структур in vivo исполняет определенню функцию; при этом механизмы их реализация не всегда оптимальны;

– единение основных этапов филогенеза и онтогенеза, закон Геккеля, если филогенез это анамнез всего живого, то онтогенез – индивидуальный анамнез особи (индивидуума) со всеми достоинствами и недостатками, которые отражены в структуре генома;

– единая технология становления в филогенезе функциональных систем; системы исполнения сходных функций, созданные на разных ступенях филогенеза, имеют много общего [16];

– единые принципы компенсации функций в эмбриогенезе; после выбивания генов при спорадических мутациях формируется компенсация за счет экспрессии иных генов, системы, которая исполняла эти функции на предшествующей ступени филогенеза и всегда менее совершенна [13].

Анализируя становление в филогенезе структур и функций, регуляцию их на уровне реализации биологических функций и биологических реакций, мы полагаем дополнить вышесказанное следующими положениями:

– "преемственность" формирования структур и функций; не создание нового, для полной замены раннего, менее совершенного, а многочисленные варианты улучшения и формирования дополнительных структур с целью совершенствования, что создано на ранних ступенях филогенеза;

– "биологическая субординация", согласно которой в филогенезе более поздно сформированные системы не столь просто могут регулировать функцию более ранних структур, те клетки, которые могут воспринимать действие только филогенетически "древних", гуморальных медиаторов; новые функции "надстраиваются" над более ранними системами регуляции, не нарушая последних и взаимодействуя с ними. Образно говоря, если природа начала создание чего-то более сложного с "одноклеточного велосипеда", в филогенезе может быть сформирован во многом усовершенствованный, но только велосипед, а никак не автомобиль;

– "функциональное тождество": в многоклеточном организме одноклеточные сохранили in vivo все присущие им функции; многоклеточные отработали новые регуляторные соматические функции только

на основе тех способностей, которыми ранее обладали одноклеточные. Нарушение биологических функций, мы полагаем, и составляет основу патогенеза наиболее распространенных заболеваний в популяции homo sapiens.

Клеточная патология и паракринные сообщества клеток

Со времен Р. Вирхова [41] в медицине доминирует целлюлярная теория. Все, что происходит in vivo определяют только клетки; функцию их, мы полагаем, обоснованно разделять на а) функцию жизнеобеспечения, которая, в принципе, едина для всех прокариотов и эукариотов и б) "производственную" функцию, которая у отдельных клеток является существенно разной. Это различие, унаследованное, в принципе, от одноклеточных, явилось в филогенезе прообразом формирования анатомически изолированных органов. Согласно клеточной теории и представлениям о функциональных единицах in vivo, высказанным Дж. Баркорфтом, являются следующими а) за клеткой организационными формами in vivo являются б) "функциональная единица", в) орган как носитель функции и г) функциональная система [7]. Однако пока не ясно, что такое "функциональная единица". Вероятно, что основы термодинамики, гидрофобность плазматических мембран эукариотов и биологическая способность одноклеточных к самоорганизации (формирование колоний) явились основой того, что веками существовавшие в мировом океане одноклеточные стали формировать многоклеточные системы. На самых ранних ступенях филогенеза они "приватизировали" кусочек "натриевого" мирового океана и стали использовать его как межклеточную среду. Когда одна из клеток оказалась изолированной от внешней среды (мирового океана) и ее окружила межклеточная среда, встали вопросы: как теперь эта клетка сможет поглощать все, необходимое для жизни (функция экзотрофии), как будут удалены катаболиты, которые клетка ранее выбрасывала во внешнюю, а теперь – в межклеточную, среду и сохранена ее "чистота" (функция эндоэкологии) и кто будет поддерживать постоянство физико-химических параметров межклеточной среды (функция гомеостаза)? У многоклеточных, да и у homo sapiens, биология клеток не претерпела существенных изменений: все они in vivo продолжают воспринимать пул межклеточной жидкости как внешнюю среду [3].

В филогенезе проблемы были решены на основании свойственных одноклеточным физиологичных функций: ауто- и паракриния и единение функционально разных клеток в паракринном сообществе. Мы полагаем, что такое, гуморально регулируемое сообщество клеток и явилось прообразом, "функциональной единицей" органов. Можно по-лагать, что множество разных паракринных сообществ сформировалось на ступенях фил-огенеза; каждое из них являлось функциональным единением трех видов клеток: а) спе-циализированные клетки, которые определяют функцию органов, б) клетки, которые сф-ормировали локальный насос сообщества и в) клетки с реализацией биологических функций экзотрофии, гомеостаза и эндоэкологии. Гуморальные, гидрофильные паракринные медиаторы достигали клеток сообщества путем пассивной диффузии в межклеточной среде по градиенту концентрации. Поскольку паракринные сообщества не отделены друг от друга для действия медиатора в пределах только одного сообщества, время жизни медиаторов исчислялось долями секунды [17].

С увеличением числа клеток пассивной диффузии медиаторов, нутриентов и катаболитов в межклеточной гидрофильной среде стало явно недостаточно. На этих ступенях филогенеза, мы полагаем, клетки мезотелия (эндотелия) в сообществах стали формировать трубчатые структуры, с наружной поверхностью которых ассоциировались гладкомышечные клетки. Такие первичные насосы, можно полагать, являлись короткими трубками, открытыми с обеих сторон (рис. 1.). Паракринную регуляцию первичных насосов осуществлял эндотелий; клетки начали синтезировать гуморальные медиаторы: дилататор – оксид азота (NO) и констриктор – пептид эндотелин [47]. Синтез эндотелина происходил постоянно и он понижался, когда клетки эндотелия продуцировали NO. NO – эндотелиальный фактор вазодилатации, вызывал расширение стенок первичного насоса, его заполнение, что является первой фазой функции перистальтического насоса. Эндотелиальный фактор вазодилатации (NO) действует на гладкомышечные клетки совместно с фактором гиперполяризации – простагландинами, которые синтезированы в сообществе клетками эндотелия из эссенциальных полиеновых жирных кислот [5].

Для обеспечения последовательного сокращения гладкомышечных клеток по длине трубки и формирования волны перистальтики клетки эндотелия стали использовать ци-клический процесс окисления и восстановления оксида азота по пути: $NO \rightarrow NO_2 \rightarrow NO_3 \rightarrow NO$ [11]. Так, можно полагать, произошло становление функции локальных насосов в каждом из паракринных сообществ. Поскольку насосы не имели клапанов против ретроградного потока межклеточной среды после волны перистальтики, физиологичным состоянием насосов стало умеренное сокращение, инициированное постоянным синтезом и действием эндотелина. В силу такой регуляции, запуск перистальтического насоса происходит путем увеличения эндотелием синтеза NO [25]. Позднее на концах перистальтического насоса сформировались барорецепторы и перемещение среды стало векторным. Если длины насосов было недостаточно, между ними формировались выстланные

мезотелием целомические полости, из которых позже сформировались все серозные полости тела [10]. Функция локальных насосов способствовало совершенствованию паракринных сообществ, структурной и функциональной единицы будущих органов. In vivo нет ни одного медиатора, ни одного гормона, функция которых не была бы отработана на уровне паракринных сообществ [44]. Длительное время паракринные сообщество совершенствовало физиологию каждой из функциональных единиц будущих органов, каждая из которых состояла из а) специализированных клеток, б) локального перистальтического насоса и в) интерстициальной ткани.

Соответственно единой технологии становления в филогенезе функциональных систем, регуляторные (паракринные) клетки во всех сообществах синтезировали одни и те же медиаторы. Для этого многоклеточные использовали субстраты растительного происхождения, в частности, ω-3 полиеновые жирные кислоты бурых водорослей, которые для всех животных стали эссенциальными [14]. Из этих кислот паракринные сообществ синтезировали а) простагландины синергисты NO, б) семейство простациклинов – фактор взаимодействия клеток и в) лейкотриены – ингибиторы биологической реакции воспаления [36]. Сообщества отработали синтез про- и противовоспалительных первичных медиаторов – цитокинов, вторичных медиаторов воспаления – белков острой фазы биологической реакции воспаления, ангиотензиногена, ренина и образование ангиотензина II. По сути, в каждом сообществе произошло формирование "муниципального" уровня регуляции локального перистальтического насоса, всех биологических функций и биологических реакций.

Паракринным сообществом, к примеру, структурной и функциональной единицей почек является нефрон. Он состоит из а) структурно и функционально дифференцированного по длине капилляра из клеток эпителия, открытого с одной стороны, б) перистальтического насоса, мы полагаем, афферентной (и эфферентной) артериолы мышеч-ного типа и в) паратубулярной интерстициальной ткани. По сути, нефрон, как и любое паракринное сообщество in vivo, регулирует параметры собственной гидродинамики. Поскольку синтез ренина и образование ангиотензина II происходит во всех паракринных сообществах, можно полагать, что в каждом из них они осуществляют единую, "муници-пальную" регуляцию локального перистальтического насоса и становление в филогенезе функции лимфо-, гемолимфо- и гемодинамики. Если межклеточную среду сообщества "замусоривают" эндогенные флогогены малой мол. массы (менее 69 кДа), удаление их происходит путем реализации биологической реакции экскреции; если же увеличено содержание больших флогогенов, которые невозможно удалить путем экскреции, утилизацию их осуществляют клетки паратубулярной интерстициальной ткани (оседлые макрофаги) при реализации биологической реакции воспаления. Следовательно, каждое паракринное сообщество является саморегулируемой структурной и функциональной единицей будущих органов. Образование сообществ клеток происходит только в эмбриогенезе. Сколько нефронов сформировано пренатально, столько их и будет; постнатально число нефронов может стать только меньше, поскольку они, как и все сообщества, не регенерируют, а только могут подвергаться компенсаторной гипертрофии [39]. Поскольку отдельные сообщества сформировались на разных ступенях филогенеза, их компоненты, в частности, ангиотензин – превращающий фермент, представлен in vivo несколькими генетически детерминированными изоферментами [22].

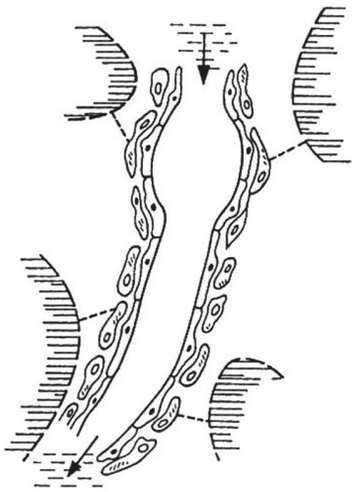

Рис. 1. Схема первичного перистальтического насоса. Внутренний слой – эндотелий, наружный – гладкомышечные клетки. Дилатация гладкомышечных клеток – процесс всасывания, далее следует перистальтическая волна сокращения. Фиксация насоса к окру жающим клеткам.

По мере специализации отдельных клеток, единый пул межклеточной среды in vivo перестал быть оптимальным. Это привело к тому, что отдельные клетки стали формировать локальные пулы, отгораживаться от единого пула среды бислойными малопроницаемыми барьерами. Так, астроциты нейроглии и монослой эндотелия сформировали гематоэнцефалический барьер, трофобласты и эндотелий – плацентарный барьер. Со стороны единого пула межклеточной среды все они сформированы монослоем эндотелия, который формально разъединяет, но по сути – объединяет все пулы межклеточной среды. [21]. Преодолеть барьер общий пул локальный пул среды можно путем трансцитоза, жидкостного макропиноцитоза везикул через цитозоль двух слоев

клеток. Такого процесса у одноклеточных не было, но они широко использовали эндоцитоз и экзоцитоз [6]; только у многоклеточных возникла потребность сформировать трансцитоз de novo, а также механизмы его активации [46]. В силу этого в каждом локальном пуле межклеточной среды сформировались собственные системы реализации биологической функции эндоэкологии, биологических реакций экскреции и воспаления. На этом этапе филогенеза, можно полагать, число локальных почек было равно числу локальных пулов межклеточной среды; при этом каждая из первичных почек функционировала отдельно. В таких условиях механизмы регуляция функции экскреции в локальных пулах оказались разными, что, мы полагаем, определило различие физико-химических параметров межклеточной среды.

Формирование биологической функции локомоции и сосудисто-сердечной системы

Сотни тысяч лет в филогенезе многоклеточные существовали (и существуют сейчас) в условиях децентрализованной системы кровообращения [9]. Так существовало все живое до тех пор, пока в филогенезе на началось становление новой биологической функции – функции локомоции. Эта функция со временем стала необходимой в реализации и иных биологических функций, в частности, функции экзотрофии, функции продолжения рода. Длительное становление в филогенезе функции локомоции в конце концов завершилось тем, что строение многоклеточных в форме "содружества удельных княжеств" было заменено единой структурой с центральной, "федеральной" регуляцией. Федерализм определен тем, что, согласно биологической преемственности и биологической субординации, при формировании в филогенезе централизации кровообращения, все филогенетически более ранние механизмы "муниципальной" регуляции гемодинамики в сообществах, в локальных пулах межклеточной среды и органах были сохранены.

Основным в реализации функции локомоции стало формирование единой и замкнутой системы кровообращения. По сути, произошло а) объединение миллионов длительно работающих локальных насосов в сообществах и б) формирование центрального насоса в системе кровообращения – сердца, предназначенного, в первую очередь, для исполнения функции локомоции. Еще Гарвей указывал на происхождение слова cor от латинского слова currendo – двигаться. На определенной ступени филогенеза сердце оказалось встроенным в веками работающую систему локальных насосов. Можно полагать, что миллионы перистальтических насосов, которыми являются, мы полагаем, артериолы мышечного типа, объединила система артерий эластического типа, которые с миокардом составляют единое целое. Мы полагаем, что по функциональным особенностям (механизмы сокращения, сочетание степени заполнения камеры и производительности насоса, роли NO) сердце является до неузнаваемости измененным, многополостным, клапанным, но все-таки филогенетически перистальтическим насосом. Сокращаясь циклически, сердце выбрасывает в аорту ударный объем крови, из которого аорта и артерии эластического типа, при реализации функции демпфера, формируют ламинарный поток и доводят кровь до артериол мышечного типа, периферических насосов. На этом физиологичная функция сердца в покое, при отсутствии биологической функции локомоции, в принципе, может и закончиться. Далее поток крови регулируют "муниципальные" механизмы раздельно в каждом сообществе в зависимости от функциональной активности. Поскольку физиологичным состоянием всех периферических насосов (артериол мышечного типа) является постоянное умеренное сокращение, сосудистое русло с полностью дилатированным объемом более 20 литров, удается заполнить 6–7 литрами крови. В физиологичных условиях, при а) усилении синтеза эндотелием эндотелина или б) при блокаде синтеза NO, периферические насосы призваны исполнять и роль артериальных сфинктеров [40].

Становление артериального русла на разных ступенях филогенеза дает, мы полагаем, основание разделить его на две функциональные части: филогенетически раннюю дистальную часть и филогенетически позднюю – проксимальную. Границу между ними составляют артериолы мышечного типа. Состояние дистального отдела артериального русла – артериол мышечного типа – определяют параметры "муниципальной" регуляции в сообществах. Функциональное состояние проксимального отдела – сердца и артерий эластического типа – определяет "федеральная" регуляция с уровня сосудодвигательного центра. Тестом оценки состояния проксимальной части артериального русла является измерение артериального давления (АД); состояние дистального отдела артериального русла отражает тест нарушения эндотелий (поток) зависимой вазодилатации [24]. При физиологичном состоянии проксимального и дистального отделов артерий при реализации функции локомоции, повышение АД в проксимальной части артерий приводит к усилению на эндотелий артериол реакции сдвига [18]. Эта физическая реакция запускает синтез эндотелием NO и дилатированные локальные насосы начинают сокращение синхронно с пульсовой волной и реакцией сдвига, продолжая движение крови по артериолам до исполнительных клеток. В процессе реализации биологической функции локомоции "федеральная" и "муниципальная" регуляция кровотока в артериях функционируют синергично. При

этом "муниципальная" регуляция дифференцированно направляет поток крови к тем паракринным сообществам и органам, которые, более активно функционируя, нуждаются в эффективном снабжении субстратами для получения энергии (АТФ) и O_2 для окисления и которые активно синтезируют NO. При реализации функции локомоции, активация "федеральной" регуляции кровотока в проксимальном отделе приводит к "муниципальному" повышению функции дистальных отделов и, таким образом, всего артериального русла.

Становление функции локомоции привело не только к образованию замкнутой системы кровообращения, но и к иным преобразованиям in vivo; оно изменило гуморальную, гормональную регуляцию и стало стимулом образования новых видов клеток и тканей. На разных ступенях филогенеза произошло формирование двух новых видов клеток: а) поперечно-полосатых миоцитов и б) адипоцитов. В это же время произошло и становление гуморальной функции инсулина; до формирования функции локомоции потребности в инсулине in vivo не было, и в поджелудочной железе -клетки синтезировали только глюкагон. Мы полагаем, что биологическая роль инсулина состоит в энергетическом обеспечении биологической функции локомоции. Инсулин инициирует in vivo формирование запасов субстратов энергии (глюкозы и жирных кислот) для обеспечения интенсивных физических нагрузок. Инсулин явился инициатором формирования адипоцитов и жировой ткани; реакций липогенеза – превращения гидрофильных – глюкозы и гликогена – в гидрофобные – пальмитиновую жирную кислоту и триглицериды с целью отложения в жировых депо [33]. Инсулин инициировал синтез аполипопротеина Е и активное, рецепторное поглощение скелетными миоцитами жирных кислот в форме триглицеридов в составе липопротеинов очень низкой плотности путем апоЕ/В-100 рецепторного эндоцитоза [14]. Инсулин реципрокно регулирует окисление в митохондриях глюкозы и жирных кислот и, вместе с адреналином, определяет соотношение активного рецепторного и пассивного (диффузия через плазматическую мембрану) поглощения миоцитами жирных кислот с развитием синдрома резистентности к инсулину. Основу этого синдрома, мы полагаем, составляет активация поглощения миоцитами жирных кислот путем пассивной диффузии через плазматическую мембрану клеток по градиенту концентрации. Поскольку пассивное поглощение клетками жирных кислот является филогенетически более ранним процессом, чем активный рецепторный эндоцитоз, и на основании принципа "биологической субординации" пассивное поглощение жирных кислот инсулин, как филогенетически более поздний медиатор, регулировать не может. В любой патофизиологичной ситуации, преобладание пассивного поглощения клетками

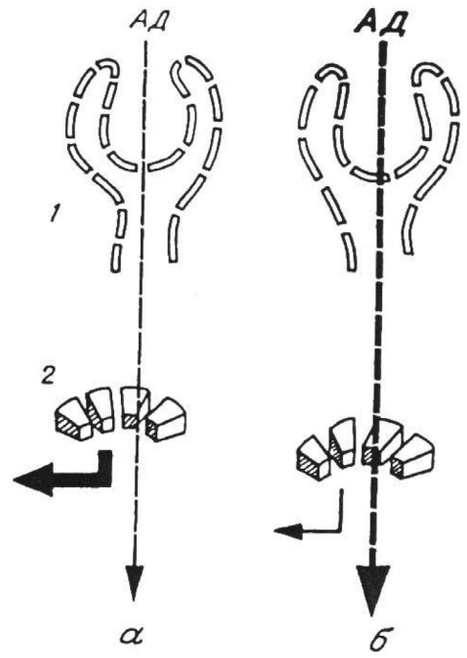

Рис. 2. Повышение гидравлического давления над мембраной клубочков (1) увеличивает активную фильтрацию и понижает активированную реабсорбцию флогогенов эпителием проксимальных канальцев (2); а- нормальное АД; б- повышенное АД.

жирных кислот при затруднении их рецепторного поглощения, становится причиной формирования резистентности к инсулину.

Активная перистальтика сосудов мышечного типа описана у многих видов животных, которые не имеют сердца (annelids); перистальтические сокращения сосудистых образований являются у них единственным стимулом движения крови. У высших животных также выявлены спонтанные, ритмичные сокращения сосудов. Еще С. П. Боткин писал о роли ритмичных сокращений сосудов, которые, по его мнению, как и функция сердца, имеют нейрогенную, центральную регуляцию [9].

Развивая эти идеи, М. В. Яновский определял периферическое сердце как "ритмические изменения артериального тонуса перистальтической природы, распространяющиеся к периферии и помогающие сердцу в его пропульсивной работе". В течение прошлого века было показано, что периферическое (дистальное) артериальное русло обладает автономной активностью перистальтического сокращения; при сужении артерий проксимального артериального русла происходит усиление перистальтики в дистальном отделе, в артериолах мышечного типа. Позже появились данные относительно роли эндотелия в функции дистального отдела артериального русла и нарушения эндотелий (поток) – зависимой вазодилатации. В физиологичных условиях кровоток

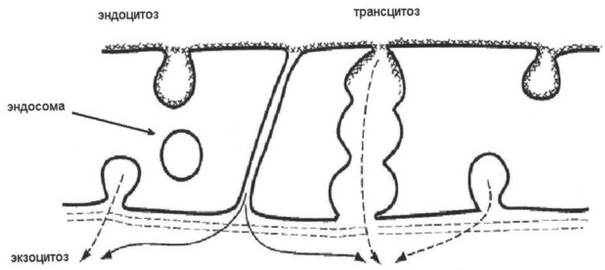

Рис. 3. Сопоставление биологических процессов эндоцитоза (экзоцитоза) и трансцитоза у многоклеточных.

в дистальном отделе имеет пульсирующий характер (несколько антеградных и ретроградных волн), а после кратковременной ишемии диастолическая фаза кровотока увеличивается с формированием только антеградного продвижения крови к клеткам [19]. В этих и иных наблюдениях, эндотелий и гуморальные медиаторы на "муниципальном" уровне регулируют функцию не только дистального отдела артерий, но во многом оказывают влияние на функцию миокарда и проксимального отдела артерий.

В последнее время показано, что пульсовая волна в артериальном русле распространяется от сердца к периферии и не угасает благодаря механизмам эндотелий – зависимой вазодилатации и циклическому синтезу NO. Это обеспечивает перистальтическое, предшествующее потоку, расширение стенок дистального артериального русла, создавая волну пониженного давления, которая опережает поток крови, вызванный сокращением миокарда и демпферной активностью эластических артерий проксимального отдела. Полагают, что регулятором механической и электрической активности перистальтической волны, которая предваряет сосудистый ударный объем, является синусовый узел [4]. Возможно, на более поздних ступенях филогенеза это и стало так, однако локальные перистальтические насосы, синтез мезотелием NO и эндотелина в паракринных сообществах функционировали, можно полагать, многие тысячи лет до формирования сердца, правого предсердия и синусового узла. Это действие первично определено гуморальной регуляцией на "муниципальном" уровне, функцией локальных перистальтических насосов, над которыми на более поздних ступенях филогенеза надстроились элементы нервно-гуморальной, вегетативной, симпатической "федеральной" регуляции. Однако неоправданно именовать локальные перистальтические насосы в паракринных сообществах помощниками сердца, они являются его филогенетическими предшественниками. Центральный и локальные насосы функционируют сочетанно при реализации биологической функции локомоции; однако если полостной, центральный насос только проталкивает кровь по артериальному руслу, то периферические насосы его, можно сказать, просасывают ее, повышая гидродинамическое давление за порцией перистальтически перемещаемой по артерии крови и понижая давление в артерии перед ней.

Становление функции локомоции, формирование замкнутой системы кровообращения коснулось, мы полагаем, также а) числа локальных пулов межклеточной среды б) анатомии почек и в) реализации биологической функции эндоэкологии. Если в условиях децентрализации кровообращения каждый локальный пул межклеточной среды in vivo располагал, надо полагать, своей почкой и капилляры нефронов выделяли мочу во внешнюю среду, то в условиях замкнутой системы кровообращения все катаболиты из пула, к примеру, спинномозговой жидкости необходимо вначале а) перенести во внутрисосудистый локальный пул, далее – б) в локальный пул первичной мочи и только из него, при формировании пула окончательной мочи, в) катаболиты можно экскретировать. Формирование замкнутой системы кровообращения привело к образованию двух новых пулов межклеточной среды: а) локального внутрисосудистого пула и б) пула первичной мочи. При этом с внешней средой сообщается только локальный пул первичной мочи, а в него можно перейти только из локального пула внутрисосудистой среды. Мы предлагаем рассматривать первичную мочу как локальный пул межклеточной среды, поскольку: а) через мембрану клубочков в первичную мочу поступает, по сути, фильтрат плазмы крови; б) объем динамичного пула первичной мочи за сутки превышает 100 л; в) в канальцах происходит постоянный обмен аналитами между первичной мочой и плазмой крови и г) большая часть первичной мочи поступает обратно в пул внутрисосудистой среды.

Одновременно произошла и структурная организация почек, при которой, вероятно, из нескольких первичных, локальных почек (протонефридиев) произошло формирование парного органа. При этом, можно полагать, сегменты локальных почек оказались стру-ктурированы в едином почечном капилляре; при этом они сохранили не только свою функцию, но и филогенетические механизмы регуляции. При этом, мы полагаем, что сегменты капилляра нефрона с филогенетически ранними функциями расположились у его окончания, а филогенетически поздние сегменты расположились сразу за капсулой Боумена. Это

определено последовательностью физико–химических превращений в отдельных сегментах капилляра нефрона. Последними в капилляре нефрона перед собирательными трубочками располагаются филогенетически ранние аквапорины, β-складчатые структуры, регуляцию которых осуществляют гуморальные медиаторы гипоталамической области мозга [27]. Более проксимально, в дистальных извитых канальцах, располагаются транспортеры ионов Na^+ и K^+, которые курирует филогенетически древний альдостерон. Для совершенствования его функции на более поздних степенях филогенеза сформировалось структура плотного пятна – macula densa. Биологическая роль альдостерона состоит в реализации биологических функций гомеостаза и адаптации, недопущении уменьшения объема единого пула межклеточной среды in vivo; именно альдостерон позволяет животным жить на суше, а всем клеткам организма, как и миллионы лет ранее, жить в воде. В то же время, транспортеры йонов Na^+ и K^+, которые предотвращают перегрузку по объему локального внутрисосудистого пула межклеточной среды и которые регулирует филогенетически наиболее поздний предсердный натрийуретический пептид, располагаются близко за капсулой Боумена.

Правое предсердие в филогенезе образовалось наиболее поздно; видимо, поэтому оно сформировало столь прогрессивный электрический осциллятор – атриовентрикулярный узел для координации сокращения отделов сердца. Одновременно фенотипически измененные миоциты правого предсердия реализовали и филогенетически ранний способ гуморальной регуляции путем синтеза предсердного натрийуретического пептида. Почему же в столь филогенетически позднем органе одновременно с прогрессивным осциллятором формируется и филогенетически столь архаичный способ гуморальной регуляции? Действительно, становление функции мозгового, желудочкового и предсердного натрийуретических пептидов произошло на разных ступенях филогенеза. Однако, согласно преемственности и единой технологии становления в филогенезе функциональных систем, формирование новых ионных транспортеров в эпителии канальцев нефрона произошло по образу и подобию филогенетически более ранних, которые начали функцию еще в локальном пуле спинномозговой жидкости. Естественно, в первичной структуре их произошли некоторые изменения, однако эти ионные транспортеры, как и поздние, в филогенезе сформированные варианты, могут воспринимать действие только гуморальных медиаторов. Реализация в филогенезе принципов преемственности и единой технологии становления функциональных систем и заставило миоциты правого предсердия реализовать филогенетически древнюю гуморальную регуляцию.

С позиций биологии, альдостерон и натрийуретические пептиды, сформированные на разных ступенях филогенеза, являются синергистами в реализации in vivo функции гомеостаза. Формирование альдостерона (функции, подобной действию альдостерона) произошло на ранних ступенях филогенеза, в мировом океане в условиях изосомолярности, когда формирование гипернатриемии in vivo было маловероятно. В силу этого, альдостерон физиологично предназначен для предотвращения только уменьшения объема межклеточной среды путем недопущения снижения в ней ионов Na^+ и удаления ионов K^+, которые постоянно вытекают из клеток. При этом альдостерон не может корригировать гипернатриемию в едином пуле межклеточной среды. Когда же на более поздних ступенях филогенеза образование гипернатриемии стало возможным [20], тогда на уровне первичных почек произошло формирование системы ограничения гипер-натриемии в локальных пулах межклеточной среды путем синтеза натрийуретических пептидов. Мы полагаем, что в реализации функции гомеостаза, альдостерон и натрийуретические пептиды действуют как синергисты; альдостерон не допускает снижения содержания ионов Na^+ в межклеточной среде, а, следовательно, и воды, а натрийуретические пептиды – повышения концентрации ионов Na^+.

Почему же только в трех локальных пулах межклеточный объем жидкости регулируют натрийуретические пептиды и какова их биологическая роль? Мы полагаем, что с позиций физиологии, натрийуретические пептиды предотвращают перегрузку по объему тех пулов, в которых происходит принудительная циркуляция межклеточной среды. Каждый насос имеет определенную производительность и может обеспечить эффективную циркуляцию только определенного объема; если жидкости станет больше, кратность обмена сразу снизится. Филогенетически первым пулом с принудительной циркуляцией in vivo стал пул спинномозговой жидкости и синтезируемый в гипоталамусе мозговой натрийуретический пептид. Вторым на последующих ступенях сформировался локальный внутрисосудистый пул – большой круг кровообращения – и желудочковый пептид стал определять оптимальную кратность прогона крови по сосудам и перфузию тканей. Последним пулом с принудительной циркуляцией среды явился малый круг кровообращения и его предсердный натрийуретический пептид.

При формировании паракринных сообществ миокарда специфичными клетками становятся кардиомиоциты, периферическими перистальтическими насосами – артериолы мышечного типа, а пул интерстициальной ткани представлен скоплениями оседлых (резидентных) макрофагов в миокарде. Одновременно встал вопрос об интерстициальной

ткани для аорты и артерий эластического типа и о реализации функции эндоэкологии во вновь образованном пуле межклеточной среды – в проксимальном отделе артериального русла. Эта проблема была решена таким образом, что слабо развитый пул рыхлой соединительной ткани в интиме артерий стал интерстициальной тканью как для стенки сосудов, так и для локального пула межклеточной среды [14]. Какой бы эндогенный или экзогенный "мусор" с молекулярной массой более 69 кДа не скапливался в плазме крови, клетки эндотелия трансцитозом переносят его в интиму артерий эластического типа, в пул сбора и утилизации, где "мусор" фагоцитируют оседлые макрофаги (функциональные фагоциты) при связывании его скевенджер-рецепторами, рецепторами-мусорщиками [38]. Когда "мусором" в плазме крови становятся липопротеины низкой плотности, которые не сформировали апоВ-100 лиганд, эндотелий переносит их в интиму артерий эластического типа, где их фагоцитируют макрофаги, формируя пенистые клетки. Однако полностью гидролизовать липиды липопротеинов низкой плотности макрофаги не могут и гибель клеток по типу некроза запускает деструктивный, воспалительный процесс в интиме артерий эластического типа, который мы именуем атероматозом и атеротромбозом [45].

Гетерогенность артериального русла, взаимодействие "федеральной" и "муниципальной" регуляции кровотока

Формирование артериального русла на двух ступенях филогенеза, которые разделя-ют сотни тысяч лет, явилось основой функционального различия проксимального и дис-тального его отделов. Филогенетически ранний дистальный отдел формируют миллионы артериол мышечного типа (локальные перистальтические насосы) с "муниципальной" регуляцией на уровне сообществ. Филогенетически более поздний проксимальный отдел представлен сердцем и артериями эластического типа, "федеральную" регуляцию которых осуществляет сосудодвигательный центр продолговатого мозга. В процессе реализации функции локомоции проксимальный и дистальный отделы артериального русла функционируют сочетанно. В то же время, филогенетически более поздний сосудодвига-тельный центр, в силу "биологической субординации", не может непосредственно регу-лировать функцию дистального отдела, локальные перистальтические насосы. При реализации биологической функции локомоции усиление скорости потока крови в проксимальном отделе артерий активирует функцию дистального отдела путем реализации физического фактора, которым является "реакция сдвига" в монослое эндотелия [5]. Это гидродинамическое, физическое воздействие активирует в эндотелии синтез NO – эндотелиального фактора релаксации гладкомышечных клеток артериол. При реализации функции локомоции и сочетанной активности проксимального и дистального отделов артерий, инициатором усиления кровотока всегда является "федеральная" гуморально-нервно-гуморальная симпатическая иннервация с уровня сосудодвигательного центра продолговатого мозга на сердце как центральный насос. Однако, вне функции локомоции, при реализации функций гомеостаза и эндоэкологии, взаимоотношения "федеральной" и "муниципальной" регуляции кровотока не всегда являются столь сочетанными. В условиях патофизиологии различие центральной и периферической регуляции кровотока становится фактором патогенеза наиболее распространенных в популяции человека заболеваний.

Изменение потока крови раздельно в дистальном и проксимальном отделах артерий инициирует разные патофизиологичные проявления и разные виды патологии. Для иллюстрации воспользуемся анализом функции такого сообщества как нефрон, который на "муниципальном" уровне осуществляет регуляцию локальной гидродинамики первичной мочи и параметры кровотока в афферентной артериоле. Если в почке формируется биологическая реакция воспаления, вызванная экзогенными патогенами (пиелонефрит), в патологический процесс вовлекается и нефрон. В очаге воспаления локально образованные активные формы O_2 (супероксид анионы O_2^-) инактивируют синтез монослоем эндотелия NO с образованием пероксинитритов ($ONOO^-$). Снижение биодоступности NO для гладкомышечных клеток артериол нарушает функцию локальных насосов. Это приводит: а) к уменьшению гидродинамического давления над клубочковым фильтром, б) снижению гломерулярной фильтрации, в) нарушению функции эндоэкологии, накоплению в плазме крови катаболитов, эндогенных флогогенов малой молекулярной массы, г) нарушению биологической функции гомеостаза в нефронах и д) теста эндотелий – зависимой вазодилатации, который отражает нарушение потока крови в дистальном отделе артериального русла [31]. В этих условиях итероцептивная информация о нарушении функций гомеостаза от паракринного сообщества нефрона по эфферентным вегетативным нервам достигает сосудодвигательного центра. Взаимоотношение "федеральной" и "муниципальной" регуляции кровотока в артериальном русле выстроено в филогенезе таким образом, что центральный насос призван компенсировать нарушение функции периферических насосов. Происходит это путем увеличения гидродинамического давления в проксимальном отделе артериального русла, т. е. путем повышения АД.

Повышение АД в проксимальном отделе артерий "продавливает" локальные насосы, которые при недостатке NO постоянно пребывают в состоянии

умеренного сокращения; при этом сердцу приходится преодолевать высокое периферическое сопротивление кровотоку. В условиях центральной компенсации гидродинамическое давление над фильтром оказывается все-таки выше того, которое физиологично создают локальные насосы. Нарушение их функции лишает "муниципальную" регуляцию нефрона возможности понизить давление крови над фильтром клубочков до оптимального, поэтому гломерулярная фильтрация остается повышенной в течение всего времени воспаления в ткани почек. При усилении активной фильтрации количество белков и субстратов, которые необходимо реабсорбировать из пула первичной мочи, увеличивается (рис. 2). Реабсорбцию белков и субстратов в проксимальных канальцах усиливает "муниципальная" гломеруло – тубулярная связь путем: а) увеличения гидравлического давления первичной мочи на стенку канальца, б) повышения синтеза эпителием белков мегалина и кубитина, которые связывают альбумин на апикальной поверхности клетки и в) умеренной гипертрофии канальцев капилляра нефрона [35]. Однако этот процесс не может быть длительным, поскольку поверхность канальца при его гипертрофии увеличивается в квадрате, а площадь сечения – в кубе. В результате усиления реабсорбции эпителий канальцев оказывается перегруженным белками; однако эпителий – это не фагоциты и его лизосомы призваны обеспечить только функцию жизнеобеспечения клетки. Поэтому эпителий путем ретроэндоцитоза выводит белок за базолатеральную мембрану в паратубулярную интерстициальную ткань, где его поглощают оседлые макрофаги – функциональные фагоциты. При этом клетки, естественно, формируют асептичное тубуло-интерстициальное воспаление. И чем дольше будут "отключены" локальные насосы, тем более длительно фильтрацию компенсаторно будет обеспечивать сердце, тем большим будет тубуло-интерстициальное воспаление.

Однако намного чаще локальная деструкция клеток, нарушение функции эндоэкологии, реализация реакции воспаления происходят не в почках, а в иных органах и тканях, вызывая нарушения функции гомеостаза in situ. При этом эфферентная интероцептивная информация достигает сосудодвигательного центра; далее афферентная симпатическая иннервация донесет до миокарда "распоряжение" – увеличить АД в проксимальных артериях, усилить перфузию клеток с целью компенсации нарушения где-то in vivo биологической функции гомеостаза. Однако центральный насос не может усилить перфузию локально; сердце повышает гидродинамическое давление, АД, системно во всем проксимальном отделе артериального русла. При этом повышение АД и усиление кровотока начинает "продавливать" и физиологично работающие периферические насосы. При нарушении in vivo филогенетически ранних биологических функций гомеостаза и эндоэкологии, "муниципальная" регуляция в некоторых паракринных сообществах начинает конфликтовать с "федеральной". Какие же это паракринные сообщества?

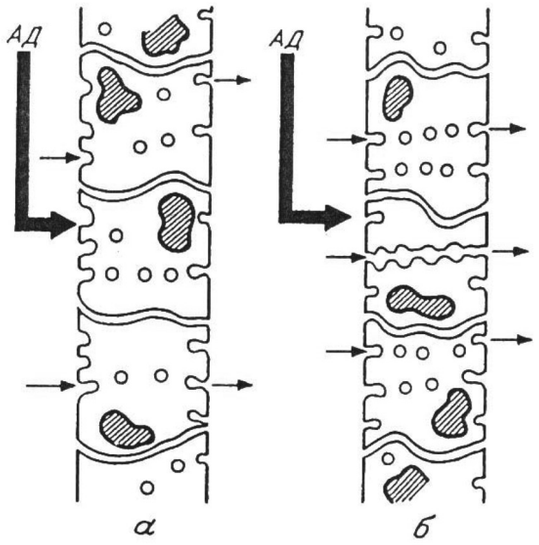

Рис. 4. Повышение гидравлического давления усиливает выведение из пула внутрисосудистой среды в интиму флогогенов путем активации трансцитоза клетками монослоя эндотелия: а-нормальное АД, б- повышенное АД.

Становление функции нефрона и "муниципальной" регуляции в филогенезе произошло намного раньше, чем началось формирование функции локомоции и замкнутой системы кровообращения. "Муниципальная" регуляция способна как повысить (усиление синтеза NO в эндотелии, так и понизить функцию локального насоса в целях поддержания соответствия активной фильтрации и только активированной реабсорбции, предотвращения истечения межклеточной среды через открытый наружу капилляр нефрона. Компенсаторное повышение АД в проксимальных артериях приводит к неоправданному повышению гидродинамического давления в дистальной части артерий и усилению гломерулярной фильтрации. Как только величина активной фильтрации превысит возможности активированной (неактивной) реабсорбции, в моче увеличится количество экскретируемого альбумина (тест микроальбуминурии) и возникнет потенциальная возможность потери с мочой всех компонентов межклеточной среды. В этих условиях "муниципальная" регуляция путем активации тубуло-гломерулярной связи уменьшает давление над фильтром клубочков путем спазмирования афферентной артериолы нефрона и понижает гломерулярную фильтрацию [27].

В соответствии с единой технологией становления в филогенезе, механизмы "муниципальной" обратной связи во всех сообществах функционируют оди-

наково. Основу регуляции составляет каскад реакций, началом которых в сообществах является синтез клетками пептида ангиотензиногена. В межклеточной среде при действии протеазы ренина ангиотензиноген превращается в ангиотензин I, а далее при действии иной пептидазы – ангиотензин- превращающего фермента, ангиотензин I становится ангиотензинном II (АН II). При высоком гидродинамическом давления над фильтром, которое инициировало сердце, АН II приводит фильтрацию в соответствие с возможностями реабсорбции. Чем в большей мере увеличена гломерулярная фильтрация, тем выше содержание АН II в плазме крови. Параллельно секреции АН II а) повышается периферическое сопротивле-ние кровотоку в дистальном отделе; б) снижается перфузия клеток нефрона; в) происходит нарушение функции гомеостаза – гипоксия; в) и, как результат этого, – нарушение функции эндоэкологии. По сути, при "муниципальной" регуляции гидродинамики первичной мочи в нефроне развивается гипоксия. Не по этой ли причине синтез эритропоэтина – стимулятора эритропоэза в костном мозге – осуществляют клетки нефрона? Если противостояние в системе регуляции нефрона продолжается длительно, формируется хроническая гипоксия и интероцептивная информация от клеток нефрона в сосудодвигательный центр, вместе с увеличением периферического сопротивления кровотоку в дистальном отделе артерий, приводят к дальнейшему повышению АД.

Длительная компенсация нефроном избыточного давления над фильтром превращается в синдром патологической компенсации; в ответ на нарушение функции эндоэкологии формируется синдром биологической реакции воспаления. Вызванное АН II длительное спастическое состояние афферентных артериол, приводит к дегенеративным изменениям в локальных насосах, в дистальном отделе артериального русла, которое именуют артериосклерозом. Артериосклероз – это поражение дистального отдела артерий; оно патогенетически отличается от атеросклероза – деструктивного, воспалительного поражения проксимального отдела артерий, от симптомов атеросклероза. За артериосклерозом следуют явления гломерулосклероза и гибель клубочков – можно полагать, по типу апоптоза. Нарушение биологической функции эндоэкологии становится причиной формирования синдрома системного воспалительного ответа на уровне паракринных сообществ нефрона [26] и одновременно – синдрома компенсаторной противовоспалительной защиты. Когда же оседлые макрофаги паратубулярной ткани не справляются с поглощением и утилизацией большого количества биологического "мусора" большой молекулярной массы, клетки синтезируют хемиатрактанты и "зазывают" в очаги воспаления рекрутов – нейтрофилы и моноциты крови с формированием лимфоидной инфильтрации. При деструкции мембраны клубочков, селективную микроальбуминурию сменяет неселективная протеинурия, которая приводит к увеличению не активной, а только активированной реабсорбции белков в проксимальных канальцах с последующим развитием тубуло-интерстициального нефроза [29]. Следовательно, за нарушением биологической функции гомеостаза in vivo всего-то в нескольких паракринных сообществах следует развитие системной реакции патологической компенсации, которая является причиной повышения АД и вторичного поражения функции нефронов.

Согласно единой технологии, в паракринных сообществах нейронов и пневмоцитов, в ткани головного мозга и легких АН II исполняет ту же функцию, что и в нефроне; в "муниципальной" регуляции он осуществляет механизмы обратной связи. Повышение АД увеличит гидродинамическое давление и в дистальном отделе артерий и повысит вну-тричерепное давление. Чтобы не допустить этого, АН II препятствует такому процессу путем сокращения артериолы мышечного типа. Эти механизмы выявляет синдром Кушинга, когда в эксперименте кратковременное повышение АД приводит к кратковременному понижению внутричерепного давления в результате спазмирования артериол мышечного типа [37]. То же самое происходит и в легких: повышение АД в проксимальном отделе легочной артерии является причиной повышения скорости кровотока и в дистальных отделах, в паракринных сообществах пневмоцитов. Однако с повышением скорости кровотока пропорционально происходит уменьшение диффузии газов – O_2 и CO_2 в пневмоцитах на границе газообразной и жидкой фазы и начинается формирование легочной формы гипоксии [30]. Поэтому АН II, образованный в паракринных сообществах легких, призван противостоять ускорению кровотока и понижению диффузии газов; это действие реализуется путем сокращения локального насоса, который частично выступает в роли артериального сфинктера [18].

Биологическая роль АН II состоит в том, что во всех сообществах он призван под-держивать функциональные параметры метаболизма, реализацию функций гомеостаза и эндоэкологии. Действие АН II, мы полагаем, является биологической реакцией в реализации функции адаптации, когда паракринные сообщества приспосабливаются к постоянному повышению АД в проксимальных артериях, которое формирует центральный насос – сердце. Однако возможности каждого локального насоса ниже производительности центрального насоса, и в жизненно важном противостоянии "федеральной" регуляции "до конца", по-сути реакции компенсации, АН II сам становится причиной сначала гипертрофии гладко-

мышечных клеток артериол мышечного типа, а далее – деструкции в условиях функциональной перегрузки [23]. Это приводит к нарушению функций гомеостаза и эндоэкологии, повышению периферического сопротивления кровотоку, формированию синдрома нарушения эндотелий- зависимой вазодилатации, дальнейшему повышению АД и поражению органов мишеней, среди которых оказывается и миокард. Можно полагать, что "мишенями" действия повышенного АД являются те органы, в которых адаптивная реакция АН II выражена в большей степени. В первую очередь, это относится к почкам, головному мозгу и сердцу. С одной стороны, сердце само является причиной системного повышения АД, которое вызвано активацией симпатической иннервации со стороны сосудодвигательного центра. С другой стороны, перегрузка кардиомиоцитов при длительном действии афферентной "федеральной" стимуляции является причиной гипертрофии кардиомиоцитов. Далее, можно полагать, "муниципальная" регуляция в форме ренина и АН II начинает ограничивать невыполнимые требования "федеральной" регуляции, что, возможно, и приводит к формированию тех же процессов, которые развиваются и в паракринных сообществах почек и мозга. Вероятно, они вызваны, как и в иных паракринных сообществах, действием ренина и АН II. Результатом этого являются далее процессы деструкции и активация биологической реакции воспаления, которая протекает как по типу апоптоза, так и некроза, и формирование сердечной недостаточности. Можно обоснованно полагать, что реализация биологической функции адаптации и роль АН II является столь же значительной и во всех иных паракринных сообществах.

Биологические функции гомеостаза и эндоэкологии, биологические реакции экскреции, воспаления, трансцитоза и артериального давления

В филогенезе, мы полагаем, становление многоклеточных происходило по пути: одноклеточные→ паракринное сообщество клеток → орган → анатомическая система органов и далее → формирование биологических реакций и биологических функций. Биологические существа созданы природой для осуществления биологических функций: гомеостаза, экзотрофии, эндоэкологии, адаптации, локомоции, функции продолжения вида и функции интеллекта. Для реализации каждой из биологических функций природа отработала биологические реакции. Для функции гомеостаза это – а) многочисленные реакции метаболизма, синтез субстратов, б) продуктивное поддержание физико-химических параметров межклеточной среды на уровне выше физиологично допустимого предела, а также в) образование катаболитов, г) биологическая реакция АД и д) биологическая реакция трансцитоза [43]. Для осуществления биологической функции эндоэкологии многоклеточные реализуют: а) биологическую реакцию экскреции; б) биологическую реакцию воспаления; в) реакцию врожденного и приобретенного иммунитета; г) биологическую реакцию АД и д) реакцию трансцитоза. Каковы же различия и единение биологических функций гомеостаза и эндоэкологии, которые, по нашему мнению, формируют патогенез не беспричинной эссенциальной артериальной гипертонии?

Функция гомеостаза (специфичные, продуктивные биологические реакции) и функция эндоэкологии (неспецифичные реакции экскреции, фагоцитоза, воспаления, ути-лизации и депонирования) действуют как синергисты и предназначены для поддержания постоянства межклеточной среды. При этом биологическая функция гомеостаза призвана не допустить снижения содержания в межклеточной среде каждого из аналитов ниже физиологично допустимого. Одновременно функция эндоэкологии призвана не допустить превышения содержания в межклеточной среде катаболитов, эндогенных флогогенов и экзогенных патогенов как биологического "мусора", а также каждого из метаболитов. "Мусором" в межклеточной среде являются также глюкоза при гипергликемии, ионы Na^+ при гипернатриемии, ионы K^+ при гиперкалиемии и т.д. Если в функции гомеостаза задействованы десятки специфичных реакций, то функцию эндоэкологии реализуют две неспецифичные реакции – реакция экскреции для "мусора", размеры которого не превышают 69 кДа и реакции воспаления, когда молекулярная масса мусора более 69 кДа. Объединяет функции гомеостаза и эндоэкологии и то, что в их реализации задействованы биологическая реакция АД и реакция трансцитоза.

Нарушение трех биологических функций, мы полагаем, является основой патогенеза наиболее распространенных заболеваний в популяции человека; это биологическая функция экзотрофии (внешнего питания), биологическая функция гомеостаза и функция эндоэкологии. Так, нарушение биологической функции эндоэкологии, "замусоривание" (превышение физиологичных значений) межклеточной среды глюкозой составляет основу диабета, гипернатриемия приводит к формированию артериальной гипертонии. Накопление в межклеточной среде и плазме крови такого "мусора" как липопротеины низкой плотности, которые не сформировали апоВ-100 лиганд, есть основа патогенеза атеросклероза и его симптомов – атероматоза и атеротромбоза. Избыточный синтез в гепатоцитах пальмитиновой жирной кислоты и высокое содержание ее в липопротеинах очень низкой плотности является, мы полагаем, основой патогенеза метаболического синдрома. Диагностическими тестами, которые характеризуют нарушение функции эндоэкологии, "замусо-

ривание" межклеточной среды эндогенными флогогенами малой молекулярной массы является микроальбуминурия – экскреция с мочой альбумина. Тест неспецифичен и отражает, в первую очередь, тот уровень активной гломерулярной фильтрации, который в физиологично работающих почках начинает превышать возможности реабсорбции в проксимальных канальцах.

Повышение экскреции с мочой альбумина отражает то состояние нефрона, при котором "муниципальная" регуляция начинает активировать тубулогломерулярную обратную связь. При повышении АД в проксимальном отделе артериального русла паракринные сообщества нефрона, с целью предотвращения потери межклеточной среды с мочой, вынуждены начать образование АН II с целью а) уменьшить кровоток в афферентной артериоле, б) понизить гидродинамическое давление над гломерулярным фильтром, в) превратить локальный насос почти что в артериальный сфинктер, г) снизить уровень гломерулярной фильтрации до значений, при которых произойдет полная реабсорбция альбумина в канальцах и д) исчезнет микроальбуминурия. Если микроальбуминурия продолжается долго, последует активация образования АН II, спазмирование афферентной артериолы нефрона, повышение периферического сопротивления кровотоку. Дальнейшее повышение АД в проксимальном отделе артериального русла приведет к развитию осложнений: вначале гипертрофия, а затем деструкция от перегрузки гладкомышечных клеток афферентной артериолы (локального насоса), формирование артериосклероза, далее – развитие гломерулосклероза, неселективной протеинурии и формирования тубуло-интерстициального нефроза. Все эти осложнения в паракринном сообществе нефрона развиваются, по сути, с одной целью – не допустить потери с мочой межклеточной среды. Возможно, что именно потеря альбумина с мочой и запускает механизмы обратной связи в "муниципальной" регуляции нефрона и локальное усиление образования АН II. Рассмотрение компенсаторной функции нефрона, синдрома гипер- и патологической компенсации дает возможность понять механизмы действия ингибиторов ангиотензин – превращающего фермента и антагонистов рецепторов для АН II.

Если микроальбуминурия отражает "замусоривание" межклеточной среды флогогенами малой молекулярной массы, то С-реактивный белок, в рамках субклинического интервала, является тестом накопления в межклеточной среде эндогенных флогогенов большой молекулярной массы. Если малые флогогены можно удалить путем неспецифичной биологической реакции экскреции, то большие флогогены можно вывести только путем неспецифичного фагоцитоза их функциональными фагоцитами – оседлыми макрофагами при связывании их со скевенджер-рецепторами, рецепторами – мусорщиками. Со времен И. М. Мечникова, фагоцитоз функциональными фагоцитами рассматривают как биологическую реакцию воспаления [34]. С-реактивный белок неспецифично отражает процесс сбора и утилизации биологического "мусора" больших размеров в локальных пулах интерстициальной ткани, который для внутрисосудистого пула плазмы крови локализован в интиме проксимального отдела артериального русла, в артериях эластического типа. Мы полагаем, что функционально С-реактивный белок является интегральным активатором биологической реакции воспаления; он активирует все клетки ретикуло-эндотелиальной системы, исполняя роль белка-вектора направленного переноса субстратов для получения энергии (насыщенных и ненасыщенных жирных кислот) в форме триглицеридов в составе липопротеинов очень низкой плотности ко всем клеткам, которые реализуют биологическую реакцию воспаления. При этом миоциты, которые в реакции воспаления не участвуют, оказываются на "голодном пайке". Поскольку интерстициальная ткань в интиме артерий эластического типа отделена от "обслуживаемого" ею пула внутрисосудистой среды монослоем эндотелия и редко расположенными в интиме соединительнотканными перицитами, формально, мы полагаем, его можно именовать интимальным, локальным пулом межклеточной среды. Следовательно, реализуя биологическую функцию эндоэкологии, биологическая реакция воспаления in vivo происходит так же ежеминутно, как и реакция экскреции. Если в плазме крови при артериальной гипертонии, атеросклерозе, диабете и ожирении повышено содержание С-реактивного белка в субклиническом интервале и выявлена микроальбуминурия, можно говорить о нарушении биологической функции эндоэкологии и "замусоривании" межклеточной среды эндогенными флогогенами большой и малой молекулярной массы. Идентифицировать эндогенный "мусор" можно при использовании методических приемов протеомики и метаболомики, однако, к сожалению, эффективные методы диагностики пока не стали практикой клинической биохимии.

Биологические функции гомеостаза и эндоэкологии объединяет и то, что в их реализации задействована биологическая реакция трансцитоза [32]. Такой реакции как трансцитоз – перенос субстратов, медиаторов и катаболитов путем макропиницитоза через цитозоль монослоя клеток, тем более, бислоя на границе между локальными пулами межк-леточной среды, у одноклеточных быть не могло. Если не было биологической реакции трансцитоза, не было и методов его активации, поэтому не только сам процесс, но и методы его функциональной регуляции много-

клеточным пришлось отрабатывать de novo. Основой трансцитоза стали присущие одноклеточным реакции эндо- и экзоцитоза, которые многоклеточные объединили в единый процесс (рис. 3) [28]. Однако можно полагать, что для активации биологической реакции трансцитоза потребовалось сформировать такие методы, которыми одноклеточные вообще не располагали. Для того чтобы молекулу глюкозы поглотил нейрон, ее надо вначале путем трансцитоза перенести через гемато-энцефалический барьер – бислой эндотелий + астроциты; для того чтобы вывести молекулу креатинина из локального пула внутрисосудистой среды в локальный пул первичной мочи, ее надо провести через гломерулярную мембрану – бислой эндотелий + подоциты. Для того чтобы липидприносящую макромолекулу – липопротеин низкой плотности, который не сформировал лиганд и стал в плазме крови биологическим "мусором", перенести в локальный пул сбора и утилизации, в интиму артерий, необходимо при действии биологической реакции трансцитоза преодолеть монослой эндотелия (рис. 4) [42].

Мы полагаем, что для активации биологической реакции трансцитоза многокле-точные сформировали еще одну биологическую реакцию – реакцию гидравлического, гидродинамического, артериального давления. Мы полагаем, что АД есть физический фактор регуляции метаболизма in vivo; и, если путем повышения АД можно компенс-ировать гипоксию (гипогликемию) в паракринных сообществах, in vivo это всегда будет сделано. Нарушение функции гомеостаза путем активации интероцептивной эфферентной сигнализации и далее симпатической вегетативной иннервации с уровня сосудодвигательного центра на сердце приведет к увеличению ударного объема и "федеральной" компенсации гипоксии. Можно полагать, что при нарушении функций эндоэкологии, "замусоривании" межклеточной среды, для активации реакции трансцитоза в реализации реакций экскреции и воспаления участвует биологическая реакция АД и, возможно, синдром гипертермии [2]. Конкретные механизмы подключения реакции АД при нарушении функции эндоэкологии предстоит еще установить, однако ясно, что в этом процессе задействованы филогенетически древние толл-рецепторы, которые исполняют роль сенсоров нарушения "чистоты" межклеточной среды [1].

В чем же заключается диагностическое значение нормального АД у млекопитающих, каково более подробное понимание получаемой при измерении сфигманометром информации? Мы полагаем, что физиологичный уровень АД указывает, что in vivo: 1) нет паракринных сообществ, клетки которых находятся в состоянии гипоксии, гипогликемии и иных гипо- и нет нарушений биологической функции гомеостаза; 2) не происходит "замусоривания" межклеточной среды in vivo флогогенами малой и большой молекулярной массы и нет нарушения биологической функции эндоэкологии; 3) не активирована биологическая реакция экскреции и 4) нет активации биологической реакции воспаления, синдрома системного воспалительного ответа и синдрома компенсаторной противовоспалительной защиты и, наконец, 5) все бислойные барьеры между локальными пулами межклеточной среды являются физиологично преодолимыми при физиологичной реализации биологической реакции трансцитоза. В противном случае, каждое из "пяти нет" становится частью патогенеза отдельных форм артериальной гипертонии (почечной, гематоэнцефалической, плацентарной, легочной и интимальной). Мы полагаем, что нарушение биологических функции гомеостаза и эндоэкологии являются основными патогенетическими факторами формирования эссенциальной артериальной гипертонии. Рассмотрение патогенеза наиболее распространенных в популяции человека заболеваний с позиций нарушения биологических функций и биологических реакций дает возможность ощутить общность тех причин, которые приводят к их развитию.

Одной из наиболее обоснованных причин патологии биологических функций гомеостаза и эндоэкологии является нарушение иной биологической функции – функции экзотрофии. Избыточное (выше физиологических потребностей) потребление с пищей насыщенных жирных кислот, легко усвояемых углеводов, поваренной соли и, возможно, геномодифицированных продуктов, низкий уровень физической активности – биологической функции локомоции, для исполнения которой в филогенезе и сформирована замкнутая система кровообращения и регуляторное действие инсулина, являются основными причинами формирования метаболической пандемии, которая реально угрожает homo sapiens.

Мы полагаем, что каждое неинфекционное заболевание, частота которого в популяции превышает 5–7% является следствием нарушения in vivo биологических функций, биологических реакций и попытки фармакологической коррекции этих заболеваний не могут быть успешными. Именно поэтому рассмотрение проблем патологии человека с позиций биологических функций, по нашему мнению, является единственно продуктивным. Если мы выясним, какова роль гуморальных медиаторов обратной связи ренина и ангиотензина II в паракринных сообществах кардиомиоцитов и адипоцитов, мы сможем продвинуться в понимании патофизиологии дилатационной кардиомиопатии, миокардитов, ожирения и продолжить эволюцию эволюционной физиологии [8]. Изложенные представления, мы полагаем, принесут пользу и медицине XXI века.

Литература

1. Байракова А. Л., Воропаева Е. А., Афанасьев С. С. и соавт. Роль и биологическое значение толл-подобных рецепторов в антиинфекционной резистентности организма. Вестник РАМН. (1): 45–54. 2008.
2. Выборнова И. И., Епифанов С. Ю., Каданцев В. Н. и др. Исследование механизмов влияния температурного и химических факторов на функционирование биологических мембран. Физиология человека. 23 (1): 70–80. 1997.
3. Гинецинский А. Г. Об эволюции функций и функциональной эволюции. Л. Изд-во АН СССР. 1961.
4. Иванова В. Д., Кошев В. И., Пирогов В. Л. Гемодинамическая функция сосудистого русла в норме и эксперименте. Самара. 10. 2002.
5. Мелькумянц А. М., Балашов С. А. Механочувствительность артериального эндо-телия. Изд-во Триада. Тверь. 39. 2005.
6. Мынкина Г. И., Короленко Т. А. Рецепторный и жидкофазный эндоцитоз. Успехи совр. биол. 112 (2): 252–264. 1992.
7. Наточин Ю. В. Архитектура физиологических функций: тот же фундамент, новые грани. Росс. физиол. журнал. 88 (2): 129–143. 2002.
8. Наточин Ю. В. Эволюция эволюционной физиологии. Росс. физиол. журнал. 94 (9): 977–988. 2008.
9. Обрезан А. Г., Шункевич Т. Н. Теория «периферического» сердца профессора М. В. Яновского; классические и современные представления. Вест. Санкт-Петербург-ского университета. 11 (3). 14–22. 2008.
10. Проссер Л. Сравнительная физиология животных М. Мир. том 2. 278. 1987.
11. Реутов В. П., Сорокина Е. Г., Косицын Н. С. Проблемы оксида азота и цикличности в биологии и медицине. Успехи совр. биол.125 (1): 41–65. 2005.
12. Судаков К. В. Теория функциональных систем: новый подход к проблеме интеграции физиологических процессов в организме. Росс. физиол. фурнал. 88 (12):1590–1599. 2002.
13. Титов В. Н. Биологические функции (экзотрофия, гомеостаз и эндоэкология), би-ологические реакции (экскреция, воспаление и трансцитоз) и артериальная гипер-тония. Изд-во «Триада», Тверь. 382 с. 2009.
14. Титов В. Н. Первичный и вторичный атеросклероз, атероматоз и атеротромбоз. М. Изд-во «Триада». Тверь. 344 с. 2008.
15. Титов В. Н. Теория биологических функций и ее применение при выяснении патогенеза распространенных заболеваний человека. Успехи совр. биол. 128 (5): 435–452. 2008.
16. Уголев А. М. Естественные технологии биологических систем. Л. Наука. 28. 1987.
17. Хавинсон В. Х., Кветной И. М., Ашмарин И. П. Пептидэргическая стимуляция гомеостаза. Успехи совр. биол. 122 (2): 190–203. 2002.
18. Хаютин В. М., Лукошкова Е. В., Рогоза А. Н. и др. Отрицательные обратные связи в патогенезе первичной артериальной гипертонии: механочувстви-тельность эндотелия. Физиол. журнал. 79 (8): 1–13. 1993.
19. Beyenbach K. W. Kidneys sans glomeruli. Am. J. Physiol. Renal. Physiol. 286: 811–827. 2004.
20. Bie P. Blood volume, blood pressure and total body sodium: internal signaling and output control. Acta Physiol. 195: 187–196. 2009.
21. Choi Y. K., Kim K. W. Blood-neural barrier: its diversity and coordinated cell-to-cell communication. BMB reports. 41 (5): 345–352. 2008.
22. Cohuet G., Struijker-Boudier H. Mechanisms of target organ damage caused by hyper-tension: therapeutic potential. Pharmacol. Therapeut. 111: 81–98. 2006.
23. Daniels D., Yee D. K., Fluharty S. J. Angiotensin II receptor signaling. Exp. Physiol. 93 (3): 523–527. 2009.
24. Dhaun N., Goddard J., Kohan D. E. et al. Role of endothelin-1 in clinical hypertension 20 Years on. Hypertension. 52: 452–459. 2008.
25. Feletou M., Vanhoutte P. M. Endothelial dysfunction: a multifaceted disorder. Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol. 291: 985–1002. 2006.
26. Methe H., Weis M. Atherogenesis and inflammation – was virchow right? Nephrol. Dial. Transplant. 22. 1823–1827. 2007.
27. Haberle D. A., Shiigai T. T., Maier G. et al. Dependency of proximal tubular fluid transport on the load of glomerular filtrate. Kidney. Int. 20: 18–28. 1981.
28. D'Hondt K., Heese-Peck A., Riezman H. Protein and lipid requirements for endocytosis. Annu. Rev. Genet. 34: 255–295. 2000.
29. Kaissling B., Hir M. L. The renal cortical interstitium: morphological and functional aspects. Histochem. Cell. Biol. 130: 247–262. 2008.
30. Kim K. J., Malik A. B. Protein transport across the lung epithelial barrier. Am. J. Physiol. Lung. Cell. Mol. Physiol. 284: 247–259. 2003.
31. Ma X. L., Gao F., Nelson A. H. et al. Oxidative inactivation of nitric oxide and endothelial dysfunction in stroke-phone spo-ntaneous hypertensive rats. Phatmacology. 298: 879–885. 2001.
32. Minshall R. D., Malik A. B. Transport across the endothelium: regulation of endothelial permeability. Heart. Exp. Pharnacol. 176 (1): 107–144. 2006.
33. Moro C., Bajpeyi S., Smith S. R. Determinants of intramyocellular triglyceride furnover: implications for insulin sensitivity. Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. 294: 203–213. 2008.
34. O'Neill L. A. J. TLRs: Professor Mechnikov, sit on your hat. Trends in Immunol. 25 (12): 687–693. 2004.
35. Nistala R., Whaley-Connell A., James R. Redox control of renal function and hypertens-ion. Antioxid. Redox. Signal. 10 (12): 2047–2089. 2008.
36. Noble D. Mind over molecule: activating biological demons. Ann. N. Y. Acad. Sci. 1123. 11–19. 2008.
37. Paton J., Dickinson C. J., Mitchell G. Harvey cushing and the regulation of blood pressure in giraffe, rat and man: introducing 'Cushing's mechanism. Exp Physiol. 94 (1): 11–17. 2009.
38. Predescu D., Vogel S. M., Malik A. B. Functional and morphological studies of protein transcytosis in continuous endothelia. Am. J. Physiol. Lung. Cell. Mol. Physiol. 287: 895–901. 2004.
39. Quaggin S. E., Kreidberg J. A. Development of the renal glomerulus: good neighbors and good fences. Development. 135 (4): 609–620. 2008.
40. Racasan S., Braam B., Koomans H. A. et al. Programming blood pressure in adult SHR by shifting perinatal balance of NO and reactive oxygen species toward NO: the inverted Baker phenomenon. Am. J. Physiol. Renal. Physiol. 288: 626–636. 2005.
41. Reese D. M. Fundamentals – Rudolf virchow and modern medicine. West. J. Med. 169: 105–108. 1998.
42. Rosengren B. I., Rippe A., Rippe C. et al. Transvascular protein transport in mice lacking endothelial caveolae. Am. J. Physiol. Heart. Circ. Phy-siol. 291: 1371–1377. 2006.
43. Simionescu M., Antohe F. Functional ultrastructure of the vascular endothelium: changes various pathologies. Heart. Exp. Pharmacol. 176 (1): 41–69. 2006.
44. Stoka A. M. Phylogeny and evolution of chemical communication: an endocrine appr-oach. J. Mol. Endocrinol. 22: 207–225. 1999.
45. Sun N., Wood N. B., Hughes A. D., et al. Effects of transmural pressure and wall shear stress on LDL accumulation in the arterial wall: a numerical study using a multiayered model. Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol. 292: 3148–3157. 2007.
46. Tieleman D. P. Computer simulations of transport through membranes: passive diffusion, pores, channels and transporters. Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. 33: 893–903. 2006.
47. Toda N., Ayajiki K., Okamura N. Interaction of endothelial nitric oxide and angiogen-esis in the circulations. Pharmacol. Rev. 59. 54–87. 2007.

Поступила 03/07 – 2010

В конце статьи -
© Титов В. Н., 2011
E-mail: vn_titov@mail.ru

[Титов В. Н. – д. м. н., профессор, руководитель лаборатории клинической биохимии липидного обмена].