

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

АНАТОМИЧЕСКИЕ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСНОВЫ ЭНДОТЕЛИЙ-ЗАВИСИМОЙ ВАЗОДИЛАТАЦИИ, ОКСИД АЗОТА И ЭНДОТЕЛИН

Титов В.Н.

ФГУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс Росмедтехнологий МЗ и СР РФ, Москва

В XX веке заболевания сердечно-сосудистой системы и диабета в популяции *homo sapiens*, особенно в развитых странах мира, достигли столь большого распространения, что их стали именовать “метаболическими пандемиями”. Для решения подобных популяционных проблем уже недостаточно усилий самых развитых систем здравоохранения и всего арсенала накопленных знаний и медикаментов. Несмотря на высокий уровень здравоохранения в США, американские специалисты прогнозируют, что к середине XXI века более 40 % популяции будут иметь повышенное артериальное давление. Объем накопленной научной информации, особенно в области генетики и молекулярной биологии, позволил нам существенно продвинуться в понимании механизмов регуляции артериального давления и патогенеза артериальной (эссенциальной) гипертензии. Однако для систематизации большого объема накопленной информации необходимы новые точки зрения, новые идеи. Мы полагаем, настало время возвратить в медицину основополагающие принципы общей биологии, особенно системный подход, который в медицине упустили со времени успехов молекулярной биологии и генетики. Нет системного подхода — нет систематизации всего объема накопленной фактической информации.

Мы предлагаем рассматривать фундаментальную медицину как раздел медицинских знаний, который призван использовать основные методические приемы общей биологии для выяснения этиологии и патогенеза наиболее распространенных заболеваний человека, включая атеросклероз, артериальную гипертензию и диабет. Такими методическими приемами являются: единая технология становления в филогенезе функциональных систем, единение структуры и функции, общность фило- и онтогенеза, сохранение в генофонде всех вариантов метаболических превращений, которые сформировались последовательно на разных ступенях филогенеза и на основании этого — компенсация в раннем эмбриогенезе функций, утраченных особями при спорадических мутациях [10]. Крайне необходимо для

медицины понимание принципов регуляции не только на уровне функциональных систем (сердечно-сосудистая, дыхательная, эндокринная) но и на более высоком уровне регуляции биологических функций — таких, как воспаление, поддержание чистоты межклеточной среды многоклеточного организма, локомоции, длительной адаптации к внешним воздействиям и функции стресса.

В последние десятилетия тысячи работ на страницах журналов и книг посвящены функциональным аспектам гуморальной регуляции функции артериол мышечного типа; всех их объединяет единое понятие — эндотелий-зависимая вазодилатация [28, 53]. В настоящее время в клинической и экспериментальной кардиологии нет раздела, в котором бы не рассматривали неясные вопросы функциональной ассоциации эндотелий-зависимой вазодилатации и действия оксида азота (NO) [54]. Это относится и к фармакологической коррекции эндотелий-зависимой вазодилатации при заболеваниях сердечно-сосудистой системы, терапии эстрогенами и синтетическими прогестинами [34]. Общепринятым является мнение, что основной причиной формирования эссенциальной артериальной гипертензии является нарушение функции дилатации артериол мышечного типа и повышение по этой причине периферического сопротивления кровотоку. Это приводит к тому, что сердце, для поддержания оптимальной перфузии тканей и снабжения клеток всеми необходимыми субстратами, вынуждено увеличивать гидравлическое давление в локальном пуле внутрисосудистой жидкости, т. е. повышать АД.

Многие работы детально разбирают

— физиологические параметры специфического монослоя клеток эндотелия (мезотелия) и большое число секретируемых ими гуморальных регуляторов,

— специфичную по физикохимическим параметрам *in vivo* гуморальную регуляторную систему оксида азота (NO) и

— механизмы сочетанной, скоординированной функции эндотелия и сокращения гладкомышечных клеток артерий на аутокринном и паракрин-

ном уровнях. Однако эндотелий-зависимая вазодилатация не является функцией; это только половина функции. Функция регуляции просвета артериол и кровотока через них состоит из вазодилатации и вазоконстрикции и рассматривать действие двух гуморальных факторов сокращения и расслабления гладкомышечных клеток надо вместе; функция эндотелина (вазоконстриктора) является неотъемлемой частью действия NO как вазодилататора. Сформировалось мнение, что артериолы мышечного типа являются функциональными сфинктерами, которые сокращаясь (закрываясь) позволяют *in vivo* перераспределять потоки крови преимущественно к тем органам, функция которых в данный момент является наибольшей, и необходимо усилить перфузию “работающих” тканей. Мы полагаем, что активность сфинктеров и перераспределение кровотока является только одной из функций артериол мышечного типа.

Множество работ посвящено выяснению механизмов эндотелий-зависимой вазодилатации – тому, как функционирует эта система, но не поставлен вопрос на каких принципах и для чего на ранних ступенях филогенеза было сформировано функциональное единение клеток рыхлой соединительной ткани (эндотелий и гладкомышечные клетки) и отработаны филогенетически ранние механизмы их гуморальной ауто- и паракринной регуляции. Необходимо понять для чего и как на ранних ступенях филогенеза произошло формирование той биологической системы, которая включает эндотелий-зависимую вазодилатацию. По мнению Н.В. Тимофеева-Рессовского [9], любое биологическое исследование оправдано только лишь в том случае, если оно имеет близкий или далекий, но обязательно эволюционный выход. Мы предлагаем рассмотреть эндотелий-зависимую вазодилатацию с позиций фундаментальной медицины, которая призвана решать вопросы этиологии и патогенеза наиболее распространенных заболеваний человека при использовании методических подходов общей биологии [11]. Хотя мы и называем себя *homo sapiens*, ничто общебиологическое нам не чуждо; поэтому мы при дальнейшем изложении воспользуемся системным подходом общей биологии. Мы предлагаем рассмотреть наши представления, согласно которым артериолы мышечного типа анатомически и функционально являются филогенетически древними перистальтическими насосами, которые функционируют *in vivo* и по настоящее время.

1. Становление в филогенезе функции перистальтических насосов

Еще с института мы усваиваем важную роль анамнеза в постановке диагноза; мы полагаем, име-

ются все основания считать, что филогенез является общим анамнезом *homo sapiens* и обращение к нему всегда полезно и своевременно. В течение миллионов лет все живое существовало на земле в форме одноклеточных, которые жили в мировом океане и постоянно совершенствовались функциональные системы. В мировом океане все одноклеточные жили в окружении “изначально данной” внеклеточной среды с высокой концентрацией ионов Na^+ и низким содержанием K^+ . Какие же процессы инициировали то, что в цитозоле клеток стал доминировать катион K^+ и относительно малым осталось содержание Na^+ , пока непонятно. Вероятно, это можно понять при детальном рассмотрении физикохимических свойств двух катионов щелочноземельных металлов, которые Д.И. Менделеев в таблице периодических элементов поместил на основании их молекулярной массы (22,99 для Na и 39,01 для K) в первую группу, но в разные – третий и четвертый – периоды. Это обусловлено различием числа орбиталей и общим числом электронов, которые вращаются вокруг ядра атома: 1–8–2 для атома Na и 1–8–8–2 для K. Не вдаваясь в изотопный состав каждого из элементов, можно сказать, что мол. масса K^+ в 2 раза больше, чем у Na^+ , да и сам ион K^+ больше, чем Na^+ . Использование в качестве специфических молекулярных фильтров краундэфиров (сферанов) и антибиотика валиномицина (природное молекулярное сито) дает тому прямые доказательства.

Заметим, что столь высокий электрохимический градиент для K^+ и Na^+ по обе стороны плазматической мембраны требует постоянной функции клеточных насосов, которые потребляют энергию; концентрация K^+ в цитозоле животных клеток составляет 110–120 мэкв/л и только 4–5 мэкв/л – во внеклеточной среде. Содержание же натрия, высокое во внеклеточной среде и мировом океане (140–150 мэкв/л), составляет всего 8–10 мэкв/л в цитозоле клеток. Эту функцию в каждой животной клетке поддерживает клеточная помпа – Na^+ , K^+ АТФ-аза, которая закачивает в клетку три иона K^+ и выводит два иона Na^+ , затрачивая на это молекулу АТФ [5]. Каковы были те механизмы, которые поддерживали столь высокий электрохимический градиент у самых ранних одноклеточных организмов (до синтеза макроэргического АТФ) остается только предполагать. Окружающую животных организмы среду характеризуют, как правило, окислительные условия, внутриклеточное состояние поддерживается в области восстановительных значений [4]. Приходится гипотетично говорить и о тех стимулах, которые инициировали первые этапы становления многоклеточных организмов в филогенезе [2], хотя, с позиций термодинамики,

ассоциация всегда энергетически предпочтительна, а диссоциация — энергетически затратна.

В течение многих тысяч лет одноклеточные жили в гармонии с мировым океаном, получая из него все необходимое для жизни и выделяя в него катаболиты. Не имея вначале системы пищеварения, одноклеточные секретируют протеолитические ферменты вне клеток и за пределами плазматической мембраны гидролизуют растительные и животные субстраты. Далее они поглощали субстраты путем жидкостного эндоцитоза (пиноцитоза) в составе формируемых мембраной клеток эндосом все органические нутриенты. Со временем система пищеварения переместилась в цитозоль, сформировались лизосомы и иные субклеточные образования, между которыми стали образовываться функциональные пути переноса субстратов и катаболитов. Однако столь древняя система внеклеточного протеолиза продолжает функционировать у приматов и человека; она представлена, в частности, большим семейством металлопротеиназ, которые для внеклеточного протеолиза используют резидентные макрофаги.

Можно полагать, что основные закономерности термодинамики и более высокая гидрофобность плазматической мембраны клеток в гидрофильной среде явились основой того, что веками существующие одноклеточные еще в мировом океане стали формировать многоклеточные системы. В ходе этого процесса даже самые малые и примитивные организмы “приватизировали” кусочек мирового океана, используя его как межклеточную среду для всех животных организмов. Однако, когда одна из клеток многоклеточного организма оказалась изолированной от внешней среды (мирового океана) и ее со всех сторон окружила межклеточная среда, встал вопрос: как теперь клетка сможет поглощать все необходимые для жизни субстраты и как будут удалены те катаболиты (мочевина, холестерин, CO_2) которые она ранее свободно выбрасывала во внешнюю, а теперь — в межклеточную среду. В условиях ранних многоклеточных биология клеток не претерпела существенных изменений: клетки и по настоящее время продолжают воспринимать пул межклеточной жидкости как внешнюю среду.

Однако если одноклеточных миллионы лет не интересовали “праздные” вопросы — какими способами мировой океан поддерживает постоянство ионов, в первую очередь Na^+ и K^+ , Ca^{++} и Mg^{++} , то сразу после формирования многоклеточных встала проблема сохранения ионного состава “приватизированного” ими кусочка мирового океана — межклеточной среды. Постоянство состава ионов цитозоля клеток является “обязанностью” самих клеток и при нарушении ее они гибнут; при изме-

нении содержания ионов в межклеточной среде происходила гибель всего организма. Если Na^+ , K^+ -АТФаза поддерживает высокий уровень ионов K^+ в клетках и избавляется от Na^+ , то в межклеточной среде необходимо сохранять высокий уровень Na^+ и избавляться от K^+ . Для поддержания ионного состава межклеточной среды необходима такая система, которая функционально является противоположной “клеточной помпе”.

Можно только догадываться, как первично была устроена эта система, но функционально она выполняет те же “обязанности”, что у млекопитающих, приматов и человека исполняет система альдостерона. Именно альдостерон исполняет биологическую функцию поддержания состава ионов и объема межклеточной среды; именно альдостерон позволяет животным жить на суше, а клеткам организма как и прежде жить в воде. Используя биологический принцип единения основных этапов филогенеза, мы имеем все основания утверждать, что основная биологическая роль системы ренин-ангиотензин-альдостерон у приматов и человека состоит в поддержании постоянства состава ионов (в первую очередь — ионов Na^+) единого пула межклеточной среды многоклеточного организма. Она призвана поддерживать постоянство объема межклеточной жидкости, задерживать Na^+ и избавляться от K^+ путем экскреции его из многоклеточного организма. По сути, две функционально противоположные системы — Na^+ , K^+ -АТФаза и система регуляции альдостероном ионов K^+ и Na^+ стали в синергизме обеспечивать постоянство двух внутренних сред организма (внутриклеточной и межклеточной).

На ранних ступенях филогенеза природа испробовала разные варианты и были “выбраны” пути дифференцировки клетки, которые, кроме функции собственного жизнеобеспечения, стали исполнять и определенные более или менее специализированные “производственные обязанности”, обеспечивая множественные функции многоклеточного организма. Это привело как к усложнению самих клеток, в которых функции жизнеобеспечения и “производственные”, даже если они являются сходными, всегда структурно разобщены (компартиментализованы). Заметим, что ни у одного одноклеточного организма протоплазма не является единым пулом; цитозоль поделен на отдельные участки — компартменты, субклеточные образования, между которыми постепенно установились функциональные и транспортные связи. На ранних ступенях филогенеза произошла дифференцировка клеток, которые стали поддерживать постоянство межклеточной среды многоклеточных и исполнять первичную функцию системы альдостерона у позвоночных.

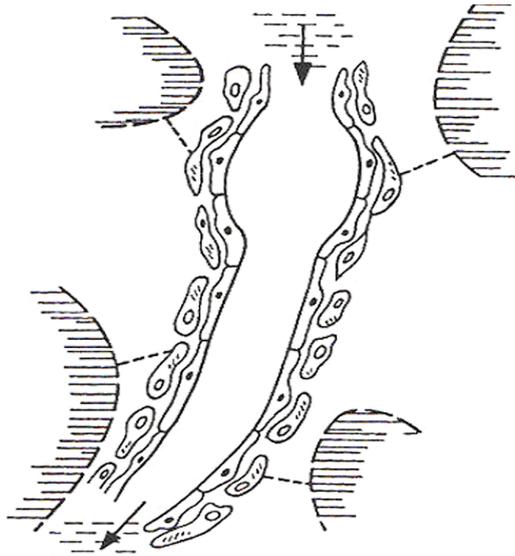


Рис. 1. Схема первичного трубчатого перистальтического насоса в межклеточной среде организма. Внутренний слой – клетки эндотелия; наружный – гладкомышечные клетки. Дилатация гладкомышечных клеток – процесс всасывания, за которым следует перистальтическая волна сокращения и проталкивание жидкости. Фиксация насоса к окружающим клеткам.

Большинство обменных процессов во внеклеточной среде у ранних многоклеточных, перемещение жидкости в межклеточном пространстве, обмен с клетками, происходили путем диффузии по градиенту концентрации или при использовании механизмов “облегченной”, активированной диффузии (клатриновые системы). Однако движение жидкости путем диффузии не является функционально ориентированным и медленным; при низкой температуре мирового океана диффузия происходит наиболее медленно. Необходимость направленного потока жидкости в межклеточном пространстве явилась основой формирования принудительных векторных потоков в рамках единого пула межклеточной среды; это направленное перемещение межклеточной среды, можно полагать, стали осуществлять внеклеточные насосы. Вероятно, это были множественные насосы, которые формировали короткие, направленные потоки в пуле межклеточной жидкости и имели разное назначение. Заметим, эти насосы не разделяли единую среду организма на отдельные пулы; они перемещали среду только в пределах одного межклеточного пула (рис.1). По форме более вероятно это были трубчатые насосы, открытые с обеих сторон, принципом передвижения жидкости в них было синхронное перистальтическое сокращение стенок, возможно спиралеобразно [40].

В системе направленного перекачивания межклеточной жидкости, мы полагаем, что “функциональные обязанности” распределились между элементами трубчатого насоса следующим образом:

– структурообразующий монослой эндотелия формирует внутреннюю трубку и является инициатором функции (включения и выключения насоса)

путем синтеза, секреции и аутокринной регуляции (чередования) гуморальных медиаторов;

– первичные сократительные гладкомышечные клетки, которые покрывают монослой эндотелия снаружи и являются исполнителями функции движения жидкости по трубчатому перистальтическому насосу [35].

– NO – гуморальный медиатор, который инициирует (секретирует) монослой эндотелия и который регулирует вначале дилатацию, а затем синхронное, волнообразное сокращение слоя первичных гладкомышечных клеток по длине сосуда;

– эндотелин, который вслед за дилатацией, вызванной оксидом азота, вызывает умеренное сокращение гладкомышечных клеток первичного перистальтического насоса.

Функция первичных перистальтических насосов у ранних многоклеточных была реализована на принципе паракринной регуляции – локальной регуляции клеток на уровне сообществ функционально разных клеток, которые позже сформировали основные функциональные и структурные единицы всех органов.

Имеются все основания полагать, что синхронно (циклически) чередуя периоды расслабления (дилатация) и последующего сокращения (констрикция) гладкомышечные клетки перистальтического насоса перемещали жидкость из одних мест (компартов) единого пула межклеточной среды в иные – в соответствии с топологией первичной дифференцировки субпопуляций клеток и первичных органов многоклеточных организмов. Синхронное чередование периодов гуморально инициированной дилатации (насосывания жидкости) сопровожда-

лось последующим периодом сокращения и инициировало движение (проталкивание) межклеточной жидкости в первичном трубчатом перистальтическом насосе. Поскольку насосы не имели клапанов для предотвращения обратного тока жидкости по градиенту концентрации, стенки перистальтического насоса по окончании цикла проталкивания жидкости и все остальное время оставались умеренно сокращенными (миогенный базальный тонус сосудов). Инициированная дилатация (насосывание жидкости) и последующее сокращение гладкомышечных клеток стенки перистальтического насоса и формировало ту силу, которая обуславливала ламинарный, пульсирующий направленный поток межклеточной среды [5]. Можно полагать, что систему перистальтических насосов как артериол мышечного типа сохранили приматы и человек [25].

Гуморальные стимулы при паракринной регуляции вызывают активное расслабление стенки перистальтического насоса и последующее спонтанное сокращение гладкомышечных клеток формирует перистальтическую волну. Если нет первой фазы расслабления умеренно спазмированных гладкомышечных клеток трубчатого насоса, не происходит последующего сокращения и формирования перистальтической волны. Активное сокращение гладкомышечных клеток трубчатого насоса происходит только после того, как они будут дилатированы при действии гуморального фактора, секретированного монослоем эндотелия. Чем более глубоким будет расслабление (дилатация) гладкомышечных клеток насоса, тем более значительным будет и их последующее сокращение. Следовательно, монослой эндотелия регулирует все параметры перистальтического насоса: длительность периода расслабления, степень заполнения трубчатого насоса жидкостью и, в конечном счете, его производительность.

Эндотелий — регулятор всех параметров трубчатых насосов. Видимо на ранних ступенях филогенеза по неясным пока причинам, часть клеток многоклеточных стала дифференцироваться в плоские клетки первичного эндотелия, точнее мезотелия [35]. Эти клетки сформировали первичную структуру перистальтического насоса. Можно полагать, что когда длины одного насоса оказывалось недостаточно для направленного перемещения катаболитов или метаболиты потоком межклеточной среды надо было доставить одновременно в несколько мест, организм задействовал последовательно несколько перистальтических насосов. Между отдельными насосами в цепи (на перекрестках перистальтических насосов), можно полагать, располагались полости, выстланные также эндотелием — целомические полости. Полагают, что позже, при формировании органов, они явились прообразами серозных полостей,

которые, вероятно, сохранили древнюю функцию депонирования межклеточной среды. Эту функцию серозные полости, вероятно, продолжают исполнять и у человека при перегрузке внутрисосудистого пула межклеточной среды по объему. Возможно, накопление жидкости в серозных полостях, выстланных эндотелием (мезотелием), является проявлением древней функции временного депонирования части перемещаемой межклеточной среды, к примеру, между перистальтическими насосами с разной производительностью [5]. Как показали сравнительные данные биологии, физиологии и использование методического единения структуры и функции, именно клетки монослоя эндотелия стали координаторами функции перистальтических насосов; не исключено, что они являются руководящими и в серозных полостях [40].

Можно полагать, что на плазматической мембране эндотелиальных клеток, которые выстлали внутреннюю поверхность перистальтического насоса, в начале и конце трубки произошло формирование первичных барорецепторов или иных сенсоров, возможно чувствительных к концентрации катаболитов. Сопоставление информации с этих сенсоров, более вероятно, и инициировало механизмы включения или выключения перистальтических насосов. В качестве примера преемственности в филогенезе укажем, что первичная структура Toll-рецепторов, которые локализованы на мембране клеток эндотелия и призваны *in vivo* дифференцировать молекулы белка по принципу “свой—не свой” идентична (гомологична) у мухи дрозофилы и человека. Именно клетки первичного эндотелия и стали генератором тех гуморальных медиаторов, которые паракринно (на уровне клеточных сообществ) регулировали функцию первичных перистальтических насосов [15].

Более вероятно, что рецепторы эндотелиальных клеток регулировали синтез и секрецию NO в соответствии с механочувствительностью эндотелия в ответ на такой параметр сенсоров как “напряжение сдвига”, который на поверхности мембраны, обращенной в полость насоса, вызывает ускорение (пульсацию) потока межклеточной жидкости, лимфы, гемолимфы и позже — крови. Можно полагать, что “ощущение” эндотелием напряжения сдвига явилось первичной сенсорной информацией с мембраны эндотелия, которая обращена в полость сосуда [21]. В дальнейшем различие рецепторных сенсорных полей на двух сторонах монослоя эндотелия стали основой функциональной роли этих клеток, во многом предопределяя особенности формирования разных пулов внеклеточной среды организма и обменных процессов между ними [25]. Можно полагать, что именно монослой первичного

эндотелия стал сенсорными клетками в системе направления передвижения межклеточной жидкости [42]. Эндотелий, вероятно, мог также определять гемодинамические параметры потока, которые различались на концах перистальтического насоса. Заметим, что более сложно устроенный и с большим числом функций эндотелий остались основными сенсорными клетками — регуляторами не только периферического, но и большого круга кровообращения у приматов и человека [53].

Получая информацию о состоянии межклеточной среды в пределах паракринных функциональных сообществ клеток, клетки эндотелия формируют адекватную ответную реакцию — запускают или изменяют параметры перистальтических насосов и кровообращения. Перистальтические насосы, используя информацию о метаболизме (концентрации субстратов — O_2 и катаболитов) регулируют локальную гемодинамику в пределах каждого паракринного сообщества клеток, формируя “муниципальный” уровень кровообращения. Эти локальные уровни гемодинамики сотни тысяч лет обеспечивали (и обеспечивают сейчас) протекание у многоклеточных организмов всех процессов жизни, функцию всех органов. Периферические перистальтические насосы являются основными в ежеминутной базальной, периферической регуляции всех органов и систем и у человека, и при наличии столь совершенного центрального насоса как сердце. Поэтому первым уровнем регуляции кровообращения и коррекции возникающих нарушений метаболизма на уровне паракринных сообществ клеток является адаптация периферической гемодинамики. Можно с уверенностью полагать, что система периферической гемодинамики в полном объеме функционирует у позвоночных, приматов и у человека.

В филогенезе более вероятно, что эндотелий в едином пуле межклеточной жидкости сформировал направление и протяженность первичных перистальтических насосов, которых, вероятно, в межклеточной среде многоклеточного организма одновременно было много. Далее с трубками из эндотелия с внешней стороны происходила ассоциация иных клеток, функциональной специализацией которых стало формирование сократительных миофибрилл. Напоминали ли миофибриллы первичных гладкомышечных клеток те, которые в настоящее время имеют тромбоциты, сказать трудно, но со временем эти первично слабо-дифференцированные предшественники сформировали те гладкомышечные клетки рыхлой соединительной ткани, которые функционируют в ассоциации с эндотелием и интимой в составе артерий мышечного типа.

Однако трубчатый насос любой длины и произ-

водительности может работать только в том случае, если гладкомышечные клетки на всем его протяжении будут сокращаться синхронно, чередуя периоды активно инициированного расслабления, заполнения и последующего сокращения, формируя перистальтические волны. Для функции перистальтического насоса необходим циклический процессор — осциллятор с такими параметрами, при которых

- инициирующие импульсы (медиаторы) были бы гуморальными;
- медиатор обладал бы способностью быстро проникать из клетки в клетку и действовать в условиях паракринной реализации импульса (регуляция на уровне клеточных сообществ эндотелий + гладкомышечные клетки) и

- частота генерирования импульсов в циклическом процессоре должна быть достаточно высокой. Последнее определено тем, что именно частота импульсов осциллятора при стабильном числе гладкомышечных клеток определяет производительность (мощность) перистальтического трубчатого насоса. Гуморальные импульсы должны следовать с такой частотой, чтобы они могли обеспечивать заполнение перистальтического насоса, что, в конечном итоге, определяет его производительность [37]. Частота импульсов осциллятора должна соотноситься и с параметрами возобновления и чередования самих гуморальных медиаторов и рефрактерности, которыми обладают гладкомышечные клетки. Можно сказать, что в физической химии перечень циклических процессов достаточно велик. Однако для регуляции перистальтических насосов природа предпочла цикл образования и разрушения окислов азота — цикл NO [59].

2. Оксид азота —

гуморальный медиатор перистальтических насосов

Молекула азота N_2 , который является основным газом в атмосфере земли, является крайне инертной. Это определено наличием тройной ковалентной связи между двумя атомами азота $N \equiv N$. В силу этого сложно, используя химические реакции, включить атом N в состав органических соединений; легче это исполняют азотофиксирующие бактерии. Они реализуют ферментативные, биохимические реакции, при которых фермент нитрогеназа катализирует восстановление атмосферного N_2 в аммиак NH_3 . В отличие от молекулярного N_2 скорость циклических превращений (окисление и восстановление) окислов азота происходит с высокими константами скорости реакций, которые превосходят окислы многих элементов в таблице Д.И. Менделеева. Эти параметры химических превращений окислов азота использовала биология и много позже — космическая технология; ракетное топливо содержит нитрогидразины. В какой же ме-

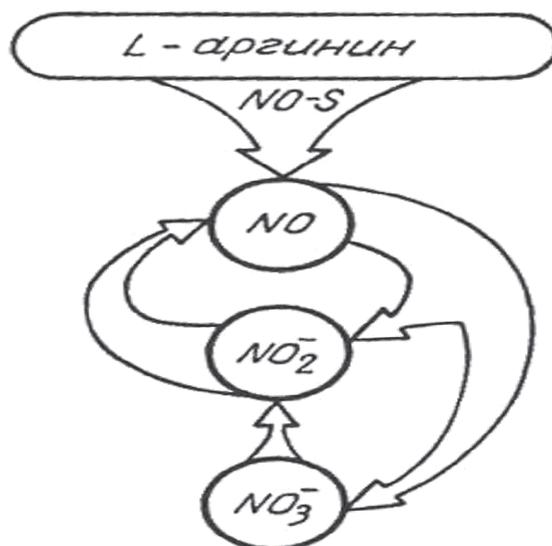


Рис. 2. Схематичное изображение цикла оксида азота: синтез NO из аргинина при действии NO-синтазы, окислительное превращение NO в нитриты и далее в нитраты и восстановление нитритов в оксид азота [7].

ре NO удовлетворяет тем условиям, которые необходимы химическому осциллятору, чтобы он стал гуморальным медиатором функции перистальтического насоса?

Оксид азота (NO) — нейтральная молекула газа. Малые размеры и отсутствие заряда обеспечивают высокую проникаемость через плазматические мембраны клеток и субклеточных структур. Эти параметры позволяют NO осуществлять паракринную регуляцию клеток (эндотелиальных и гладкомышечных) и сформированного ими перистальтического насоса [26]. Коэффициент диффузии для NO в гидрофильной (водной) среде при температуре тела в 1,4 раза выше, чем у O₂ [6]. Молекула NO обладает парамагнитными свойствами: она содержит нечетное число электронов, один из которых имеет “неспаренный спин”. Это придает молекуле NO высокую реакционную способность и уменьшает число механизмов, которые могут отвечать за образование и инактивацию NO [1]. Это позволяет достичь тех наномольных концентраций NO, которые и являются гуморальным медиатором. NO как межклеточный и внутриклеточный медиатор, быстро вступает в окислительно-восстановительные превращения, при которых происходит окисление NO (инактивация медиатора) и *in vitro* образуются оксиды азота, которые имеют иные физикохимические параметры [3].

Для NO среднее время жизни в тканях составляет 5,6 сек., в ткани почек — 6,4 сек., в миокарде — 0,1 сек., в изотоническом растворе NaCl — от 6 до 30 сек, а в воде без кислорода NO можно сохранить несколько суток. При метаболизме NO образуются азотсодержащие соединения, в которых валентность атома N может быть разной. Наличие

в NO неспаренного электрона определяет его взаимодействие с активными формами O₂ при формировании пероксинитритов (ONOO⁻), что может быть одним из способов нарушения биодоступности NO *in vivo* [46]. Оксид азота активно взаимодействует с гемсодержащими белками, а также с низкомолекулярными соединениями Fe [1]. Способность NO к быстрым окислительно-восстановительным реакциям с образованием нитро- и нитрозосоединений обуславливает цикличность его формирования и деструкции [67], рис. 2.

Если цикл NO выбран природой в качестве оптимального осциллятора, используя который *in vivo* синхронизированы биохимические реакции гладкомышечных клеток, то синтез NO должен происходить постоянно и из эндогенных предшественников. Основным предшественником синтеза NO является аминокислота L-аргинин; она участвует в синтезе иных аминокислот и в цикле образования мочевины. Для взрослых млекопитающих, приматов и человека L-аргинин не является незаменимой аминокислотой и синтез его происходит *in vivo* в цикле мочевины. В цикле задействованы две аминокислоты, которые у млекопитающих не участвуют в построении первичной структуры полипептидов — орнитин и цитруллин и две аминокислоты — аргинин и аспартат. Атомы C и N в цикле мочевины переносит орнитин, а L-аргинин является непосредственным предшественником синтеза NO [7].

Синтаза NO — это комплекс ферментов, которые активируют образование NO из L-аргинина; фермент имеет три изофермента, синтез которых кодируют разные гены: NO-синтаза эндотелия, нейрональная синтаза оксида азота и индуцибельная синтаза. Изоферменты имеют единую функцию,

но разные каталитические параметры. Фермент именуют синтазой (не синтетазой), поскольку для синтеза NO не требуется АТФ. Вероятно, формирование гуморального медиатора без макроэргов явилось основой того, что NO природа задействовала на самых ранних ступенях филогенеза. Три изоформы NO-синтазы функционируют *in vivo*: из них нейрональная и эндотелиальная экспрессированы постоянно, а индуцибельную синтазу активируют первичные гуморальные медиаторы биологической реакции воспаления. Нейрональную и эндотелиальную NO-синтазу именуют также конститутивной; для ее активации необходимо повышение в цитозоле клеток Ca^{++} . Фермент постоянно синтезирует NO для поддержания базальных реакций перфузии тканей и снабжения клеток всем необходимым; концентрация NO в тканях составляет несколько мкМоль.

Эндокринная система и гипоталамус не оказывают влияния на активность конститутивной синтазы. Врожденная или приобретенная недостаточность ее может быть причиной формирования АГ, а ее гипофункция — артериальной гипотонии. Помимо конститутивной, Ca-зависимой синтазы выделяют индуцибельную, Ca-независимую NO-синтазу. Она функционирует в макрофагах, гепатоцитах, фибробластах, гладкомышечных клетках артерий и иных органах. Индуцибельная NO-синтаза является составной частью синдрома системного воспалительного ответа. Ее экспрессируют в межклеточной среде инфекционные патогены (липополисахариды) и эндогенные флогены (инициаторы воспаления) — белки большой мол. массы, удалить которые из межклеточной среды можно только путем фагоцитоза функциональными фагоцитами, т. е. путем воспаления. Инициировать экспрессию индуцибельной NO-синтазы способны первичные медиаторы воспаления — провоспалительные цитокины [1].

В клетках эндотелия в покое активность индуцибельной NO-синтазы не определяется. Активность ее при воспалении повышается на порядок больше, по сравнению с конститутивной. Продуктируемый NO предназначен для защиты организма хозяина; он способствует гибели внутриклеточных микроорганизмов и паразитов, торможению агрегации тромбоцитов и улучшает локальный кровоток [55]. В почках одновременно функционируют три NO-синтазы — эндотелиальная, конститутивная и индуцибельная. Они, синтезируя NO, отдельно регулируют (1) кровоток в почках и гидродинамическое давление над базальной мембраной (2) реабсорбцию белков и ионов в проксимальных канальцах нефрона; (3) реабсорбцию и секрецию ионов в дистальных канальцах и, наконец, реабсорбцию

воды в собирательных трубочках. Функция в одном органе трех разных NO-синтаз, становление которых происходило на разных ступенях филогенеза, можно рассматривать как особенности становления почек как органа. Вероятно, почки (точнее — нефрон) сформирован из разных предшественников со сходной функцией (первичных, структурных единиц), которые образовали вначале многоклеточные в разных локальных пулах организма и на разных ступенях филогенеза, а позже, при формировании замкнутой системы кровообращения, объединили в один орган.

В гладкомышечных и иных исполнительных клетках NO активирует растворимую гуанилатциклазу, которая в цитозоле катализирует превращение гуанидинтрифосфата в циклический гуанидинмонофосфат (цГМФ). Последний активирует ц-ГМФ-зависимую протеинкиназу, которая и обуславливает феномен расслабления миофибрилл и функцию вазодилатации. Когда действие медиатора в гладкомышечных клетках заканчивается, NO превращается в ионы NO_2^- (нитриты) и далее в ионы нитраты NO_3^- : нитриты при недостатке O_2 вновь могут превращаться (восстанавливаться) в NO [8]. Так,

- NO-синтаза, используя аргинин, обеспечивает высокую скорость эндогенного синтеза NO, который по окончании действия его как медиатора
- превращается (окисляется) в ионы нитратов и нитритов, а затем
- быстрое восстановление нитритов в нитраты и далее в NO создает условия,
- чтобы эта последовательность реакций формировала цикл; его и именуют *циклом NO*.

Циклические реакции характеризует то, что прямые и обратные процессы разделены во времени. Основным же в циклическом процессе является то, чтобы образование продуктов реакции и их ресинтез происходили при использовании разных реакций. Это основное отличие циклического процесса от обратимого; последний осуществляет одна и та же прямая и обратная реакция. Специфичность цикла NO определяет еще и то, что ферментативный синтез NO происходит в определенных клетках, восстановление же исполнившего свою роль NO осуществляют все клетки при участии иных протеинов. При этом NO-синтазная реакция в цикле оксида азота является окислительной, а нитрит редуцирующие реакции — восстановительными [7]. Можно полагать, что в цикле NO природа реализовала принцип естественной самоорганизации. Не исключено и наличие множественных форм гуморального медиатора. NO и его метаболиты — нитраты и нитриты являются стабильными только короткое время; однако они могут превращаться

в S-нитрозотиолы с более длительным периодом полужизни [1,39]. Длительно же существующие динитрозильные комплексы железа авторы рассматривают как депонированные формы NO [36]. Возможно, что комплекс химических превращений *in vivo* является собой медиаторы, способные вызвать разное по длительности сокращение гладкомышечных клеток [52].

Соединения азота в биологии участвовали в окислительно-восстановительных реакциях и до того, как в качестве окислителя начато применение O_2 . В цикле мочевины для синтеза NO использован молекулярный O_2 воздуха. Следовательно NO-синтазный путь образования оксида азота происходит в присутствии O_2 . При дефиците кислорода в тканях, при гипоксии и ишемии синтез NO может быть нарушен. Одновременно при гипоксии происходит активация иных нитрит- и нитрат-редуцирующих систем, которые осуществляют гемсодержащие протеины. Так, гемоглобин, миоглобин и система цитохрома P-450 микросом могут восстанавливать ионы нитритов и нитратов в NO и замыкать все химические превращения в его цикле. NO обладает широким биологическим действием; он является мессенджером (медиатором) вне- и внутриклеточных процессов. NO вызывает релаксацию артерий мышечного типа, ингибирует агрегацию тромбоцитов и адгезию нейтрофилов на поверхности эндотелия. Механизмы перистальтики кишечника, желчных протоков, мочеточников и эрекция также являются NO-зависимыми [50]. Клетки-киллеры используют NO для уничтожения бактерий и неопластических клеток. Одновременно с ростом числа биологических функций стал увеличиваться и перечень заболеваний, основу которых составляло нарушение синтеза NO и реализации его действия как медиатора. Этот список включает артериальную гипертонию, ишемическую болезнь сердца, инфаркт миокарда, первичную легочную гипертензию, бронхиальную астму, сахарный диабет и эмоциональный стресс [38].

Пристальное внимание кардиологов и физиологов привлечено к NO в связи с тем, что оксид азота это гуморальный медиатор, “endothelium-derived relaxing factor” [28], синтезируя и секретируя который эндотелий регулирует параметры трубчатых насосов. Именно NO используют клетки эндотелия приматов и человека с целью расслабления гладкомышечных клеток и дилатации артерий мышечного типа [27]. Фармакологические вазодилататоры проявляют свое действие путем активации синтеза NO клетками эндотелия: так действуют нитроглицерин и нитраты как антиангинальные препараты, нитропруссид Na; все они вызывают дилатацию коронарных артерий [30]. Введение *per os* L-аргинина

(несколько граммов) вызывает эндотелий-зависимую вазодилатацию и увеличение диаметра артерий мышечного типа. Введение конкурентного ингибитора NO-синтазы — асимметричного нитро-L-аргинина приводит к спастическому состоянию артерий мышечного типа, в том числе и коронарных [41]. Столь выраженная реакция коронарных артерий на действие NO проявляется и у рыб. На фрагменте удаленной при операции артерии щитовидной железы Ortega et al. [43] показали, что преинкубация с конкурентным ингибитором NO-синтазы уменьшает реакцию на ацетилхолин.

Наиболее активно инициирует синтез NO и реакцию вазодилатации гладкомышечных клеток ацетилхолин, действие которого проявляется в дозах — 10^{-8} моля. При более высоких концентрациях проявляет действие дилататор серотонин — 10^{-6} – 10^{-4} М. Введение метиленового синего — ингибитора гуанилатциклазы приводит к сокращению артерий мышечного типа и коронарных артерий у позвоночных [31]. В то же время действие ацетилхолина можно заблокировать путем предварительного введения с пищей конкурентного ингибитора NO-синтазы — нитро-L-аргинина в дозе 10^{-8} – 10^{-4} моля. В последнее время поставлен вопрос, не может ли увеличение поступления с пищей конкурентных ингибиторов NO-синтазы вызвать понижение NO и развитие функциональных нарушений артерий мышечного типа. Показано, что содержание в плазме крови асимметричного диметил-L-аргинина может быть причиной нарушения мозгового кровообращения [56]. Уровень в плазме крови асимметричного диметил-L-аргинина позитивно коррелирует с первичными и вторичными маркерами воспаления, апо (а) и нарушением эрекции [57]. Для проявления *in vivo* регуляторного действия эндотелия и реакции эндотелий-зависимой вазодилатации необходимо

— сохранение всех этапов реакции, начиная от наличия субстрата для синтеза NO, активности синтеза оксида азота в эндотелиальных клетках,

— осуществление паракринной регуляции — секреция NO клетками эндотелия и поглощение оксида азота гладкомышечными клетками и

— функция всех вторичных посредников (мессенджеров) передачи гуморального сигнала, вплоть до реализации его в форме расслабления миофибрилл гладкомышечных клеток.

Атропин способен редуцировать активность ацетилхолина как вазодилататора. ON активирует растворимую гуанилатциклазу и в тромбоцитах, ингибируя агрегацию тромбоцитов. Активированные клетки рыхлой соединительной ткани — нейтрофилы и оседлые (резидентные) макрофаги также синтезируют и секретируют оксид азота. Избыточное

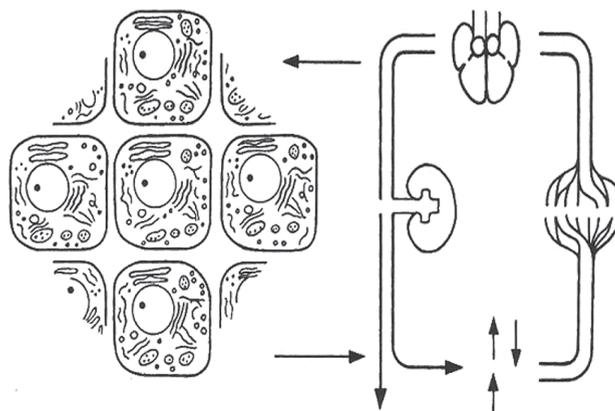


Рис. 3. Функциональное единение трубчатых насосов межклеточной среды многоклеточных организмов и сердечно-сосудистой системы человека.

количество NO, которое синтезируют клетки рыхлой соединительной ткани, может быть причиной потери тонуса артерий — атония стенки артерий мышечного типа. Это может привести к формированию выраженной гипоксии тканей и некротическим изменениям в миокарде и ткани мозга. На грани патологии является усиление синтеза NO клетками рыхлой соединительной ткани при шоковых состояниях разной этиологии — септический, кардиогенный, анафилактический и геморрагический шок [17].

Интерес к химической природе фактора дилатации артерий мышечного типа возник при описании рабочей или функциональной гиперемии. Сохранение эндотелия является необходимым для того, чтобы ацетилхолин мог вызвать релаксацию артерий. И только в восьмидесятых годах XX века стало ясно, что таким медиатором является NO или NO-содержащие соединения. Физиологичное действие NO проявляется в наномольных концентрациях, которые значительно ниже токсичных. Синтез NO в эндотелии стимулирует ацетилхолин, брадикинин, гистамин, норадреналин, серотонин и лейкотриены. Базальный уровень синтеза NO в артериях мышечного типа существенно выше, чем в венах [22].

Ингибирование NO-синтазы аналогами аргинина на 40 % повышает артериальное давление в эксперименте; вероятно, усиление синтеза NO клетками эндотелия может быть условием понижения артериального давления [45]. При отсутствии NO артерии мышечного типа возвращаются в физиологичное для них спастическое состояние. Способность расслаблять гладкую мускулатуру является универсальным свойством NO; оксид азота регулирует моторику кишечника, вызывает релаксацию круговых мышц прямой кишки и привратника желудка, уретры и пищевода [23]. Медиаторами релаксации артерий мышечного и мышечно-эластического типа могут быть (1) непосредственно NO, (2)

S-нитрозотриолы или (3) динитрозильные комплексы железа. Большинство авторов считают, что медиатором релаксации гладкомышечных клеток является NO. Известно, что не только NO, но и ионы нитратов и нитритов присутствуют в биологических жидкостях *in vivo* и тканях млекопитающих. Содержание ионов NO_2^- (нитратов) и NO_3^- (нитритов) может достигать соответственно 10^{-6} и 10^{-5} моля. В этих же концентрациях содержатся нитриты и вода океана.

Каким же образом организм млекопитающих сдерживает содержание *in vivo* NO, нитритов и нитратов? Источником образования оксида азота является аргинин, содержание которого в плазме крови составляет примерно 500 мкМ. Уровень NO, синтезированного всеми синтазами, не превышает 10^{-7} или 10^{-8} М. Некоторый вклад в содержание NO может вносить микрофлора кишечника, восстанавливая ионы нитратов в нитриты и оксид азота, несколько увеличивая при этом уровень NO. Однако и в этих условиях содержание NO в плазме крови не превышает 10^{-7} М. Начиная с концентрации нитратов 10^{-4} , развивается интоксикация. NO и метаболиты его способны окислять SH-группы аминокислоты цистеина в первичной структуре белков, разрывать ковалентную связь —S-S—, изменять третичную структуру протеинов и их функциональные свойства.

3. Становление в филогенезе замкнутого круга кровообращения и сердца

В физиологии изложение сердечно-сосудистой системы начинают с сердца, далее рассматривают аорту, сосуды эластического, мышечно-эластического и мышечного типов, артериолы, прекапилляры и капилляры; изложение функционально и последовательно. Все хорошо, кроме одного: в таком изложении сердце мы рассматриваем как “начало” кровообращения, в то время как для природы в филогенезе сердце — это “финал” формирования сер-

дечно-сосудистой системы, рис. 3. Создается впечатление, что каждое “музыкальное произведение”, посвященное кардиологии, мы начинаем прослушивать с финального аккорда. В течение миллионов лет передвижение в едином пуле межклеточной среды многоклеточного организма осуществляли перистальтические насосы, которые направленно перекачивали межклеточную жидкость из одного места дифференцировки клеток в иное место, где происходило формирование иного органа.

Много трубчатых насосов *in vivo* функционировали отдельно при локальной паракринной регуляции; в едином многоклеточном организме постепенно формировались паракринные сообщества клеток — структурная и функциональная основа каждого из органов и, наконец, сами органы. Для этого требовалось направленное, не всегда локальное, перемещение межклеточной жидкости. Уже на этапе ранних многоклеточных началось формирование региональных потоков, которые со временем сформировали локальные пулы межклеточной среды: пул спинномозговой жидкости, пул амниотической среды, пул первичной мочи и т. д. Первичные перистальтические насосы конструктивно просты, с низкой производительностью, постоянно открыты с обоих концов. Они не имели клапанов и, чтобы не было обратного тока жидкости по градиенту давления после перистальтической волны, стенки насоса вне дилатации постоянно находились в базальноспазмированном состоянии, открыты с обоих концов. Создается впечатление, что клетки эндотелия постоянно синтезируют эндотелин, который поддерживает гладкомышечные клетки перистальтического насоса постоянно в состоянии умеренного сокращения. Это физиологичное их сокращение прерывается только на время синтеза и секреции клетками эндотелия NO и состояния вазодилатации, которое преодолевает постоянное вазоспастическое действие эндотелина. Перистальтические насосы не имеют проблем с перегрузкой по давлению и объему. Каждый насос перекачивал межклеточную среду из одного места в другое; когда возникала потребность перемещать межклеточную среду одновременно в несколько мест, можно полагать, сформировались выстланные эндотелием целомические полости, в которые один насос закачивал межклеточную среду, а несколько других перекачивали ее из целого *in vivo* в разные стороны.

Уже на этом этапе возникла необходимость координировать действие перистальтических насосов; со временем это привело к формированию более сложной первичной системы гемо-лимфо-кровообращения, скоординированной функции перистальтических насосов и формированию замкнутой системы кровообращения. Можно полагать, что ре-

гуляцию такой системы насосов могли совместно начать гуморальные факторы муниципальной (паракринной) регуляции и дополнительные гуморальные медиаторы — гормоны региональной регуляции. Пока система гемодинамики не была замкнутой, единого насоса в ней не было. На более поздних этапах филогенеза целомические полости *in vivo* были редуцированы; из них, вероятно, сформировались серозные полости: полость брюшины, плевральные, полость перикарда и тестикул. Все они выстланы эндотелием (мезотелием) и, можно полагать, что клетки эндотелия *in vivo* оставались (остаются) ассоциированными с функцией перистальтических насосов и могут депонировать избыток межклеточной среды, а позднее и жидкой части гемолимфы и крови из внутрисосудистого пула.

Можно говорить, что миллионы лет многоклеточные жили с функцией перистальтических насосов, которые в полной мере обеспечивали все потребности организмов в плане

- сохранения ионного состава внутриклеточной среды,

- поддержания состава ионов межклеточной среды,

- осуществления функции внешнего питания (экзотрофии) и

- поддержания “чистоты” межклеточной среды путем реализации биологической реакции воспаления, фильтрации через базальную мембрану и экскреции. После того как перистальтические насосы длительно обеспечивали все функциональные потребности многоклеточных организмов в рамках незамкнутой системы кровообращения, из предшественников артериол мышечного типа произошло формирование и первичных полостных, клапанных насосов, каким является сердце. На разных ступенях филогенеза у животных таких сердец было несколько — “периферические” сердца. Все они генерировали электрические импульсы. Заметим, что на столь ранних ступенях филогенеза о функции локомоции — активного движения — речи вообще не шло. Со временем произошло образование замкнутой системы кровообращения и сформировалось сердце.

Гладкомышечные сократительные клетки артериол и артерий мышечного типа не имеют поперечной исчерченности, которая характерна для поперечнополосатых мышечных волокон, которые в миокарде ассоциированы в синцитий. Со временем, клетки стали многослойными и сокращались как единое целое по длине перистальтического насоса. Расположенные по спирали вокруг трубки из эндотелия гладкомышечные клетки при действии гуморального NO стали чередовать расслабление и сокращение, формируя волну перистальтики. Со вре-

менем при действии системного гуморального медиатора (как адреналин), все мышечные сосуды приобрели способность сокращаться вместе, изменяя объем пула внутрисосудистой жидкости, при этом образовался еще один, последний из локальных пулов межклеточной среды — пул внутрисосудистой жидкости, пул крови. При сокращении первичных гладкомышечных клеток монослой эндотелия также подвергался деформации; возможно, это и стало одной из причин того, что между клетками эндотелия и слоем гладкомышечных клеток сформировался гелеобразный гидрофильный слой протеогликанового матрикса.

Волнообразное сокращение гладкомышечных клеток может произойти только при условии, что эта система (эндотелий + протеогликановый матрикс + слой гладкомышечных клеток) будет фиксирована снаружи и сокращение не обернется скручиванием трубчатого насоса. Поэтому первичные перистальтические насосы были фиксированы к окружающим образованиям. Эта фиксация является основой того, что при расслаблении и последующем сокращении гладкомышечных клеток и изменении просвета, перистальтический насос сдвигается незначительно. В дальнейшем перистальтические насосы оказались плотно фиксированными в тканях за счет формирования адвентиции — наружного слоя стенки сосудов. Вазодилатацию артериол мышечного типа (да и артерий мышечного типа — таких, как коронарные) вызывает NO в ответ на введение ацетилхолина, и это происходит у всех позвоночных от форели до приматов и человека [29].

На более поздних ступенях филогенеза сформировалось и активированное сокращение гладкомышечных клеток уже более совершенных перистальтических насосов. Это произошло не на уровне локальной паракринной регуляции, а на этапе системной регуляции, хотя тоже гуморальными медиаторами — гормонами, в частности адреналином [18]. Гормоны как филогенетически более поздняя система централизованной гуморальной регуляции надстроена над филогенетически более рано сформированной паракринной гуморальной регуляцией. Гормоны сформировали свою систему сенсоров, рецепторов, посредников передачи гормонального сигнала в цитозоль и транспортных протеинов цитозоля [33]. Гормоны первыми стали регулировать не расслабление, а сокращение гладкомышечных клеток артериол и артерий мышечного типа. Можно полагать, что одной из функций адреналина при стрессе является быстрая адаптивная реакция в ответ на возможную потерю крови; эта жизненно важная реакция состоит в возможности быстро уменьшить объем сосудистого русла в случае кровопотери и сохранить в системе кровообращения гидравли-

ческое давление, достаточное для перфузии жизненно важных органов [19, 20].

Когда филогенетически более поздняя регуляция оказывает влияние на филогенетически более ранние процессы, она использует механизмы более ранней гуморальной регуляции. Так, если адреналин намерен инициировать вазоконстрикцию перистальтических артериол мышечного типа, они активируют синтез монослоем эндотелия более значительные количества эндотелина (иные изоформы пептида?) или повышает чувствительность гладкомышечных клеток к его действию. Можно полагать, что перистальтические насосы из физиологического состояния умеренного сокращения в состояние вазодилатации переводит фактор релаксации — NO, а в состоянии полного сокращения — усиление секреции эндотелина эндотелием при действии адреналина. Можно полагать, что сочетанное физиологическое действие эндотелина и NO регулируют артериолы как перистальтический насос, а спазмированные артериолы при активации синтеза эндотелина адреналином формируют иную функцию артериол — функцию артериального сфинктера. Организм использует эту функцию на более поздних ступенях филогенеза с целью в условиях стресса и физических нагрузок перераспределить потоки крови между отдельными тканями и органами.

На более поздних ступенях филогенеза сформировалась вегетативная нервная система — вначале парасимпатическая и позже — симпатическая [49], которая в отличие от гуморальной (эндокринной) стала регулировать те же перистальтические насосы, но уже с целью формирования региональных потоков гемолимфы и позже — крови для целей компенсации и адаптации целостного организма [6]. При этом на плазматической мембране гладкомышечных клеток сформировались специфичные системы восприятия нервного сигнала. Таким образом, на разных ступенях филогенеза природа сформировала три последовательные функционально разные системы регуляции перистальтических насосов — артериол (артерий) мышечного типа: локальную паракринную гуморальную регуляцию NO и эндотелином, системную гуморальную регуляцию *in vivo* гормонами и действие вегетативной нервной системы [32]. Все три системы функционируют сочетанно, но каждая из них надстроена над предыдущей и исполняет те функции, которые предписаны ей природой на разных ступенях филогенеза [44]. Это, несомненно, является отражением биологического принципа единой технологии становления в филогенезе функциональных систем [8].

Со временем все три системы стали функционировать сочетанно, и в регуляции перистальтических насосов с разными целями могут быть одновремен-

но задействованы как паракринные гуморальные медиаторы NO и эндотелин, так и системный гуморальный медиатор — адреналин [58]. При этом базальная регуляция метаболических процессов на уровне паракринных сообществ клеток, которые являются структурными и функциональными единицами всех органов, и которую осуществляют NO и эндотелин, более вероятно не подвержена влиянию ни эндокринной, ни вегетативной нервной системы [24]. Все механизмы прямой и обратной регуляции замыкаются в пределах паракринно регулируемого функционального сообщества клеток как структурной единицы будущих разных органов. Локальный характер этой гуморальной регуляции определяет и то, что все медиаторы, которые функционируют в рамках паракринно регулируемых сообществ клеток, имеют очень короткий период жизни и малое время проявления активности [47]. Это относится к NO, эндотелину, простаглицлину, тромбоксану, лейкотриену, гидроксид- и эпокси-производным арахидоновой эссенциальной жирной кислоты [13]. Гормональная регуляция может вовлекать перистальтические насосы в формирование патофизиологических состояний, в частности артериальной гипертензии, но она не в силах вмешаться в филогенетически ранее сформированную регуляцию и функцию. Так, в патогенезе артериальной гипертензии, инициированной глюкокортикоидами, наряду с изменением активности системы ренин-ангиотензин-альдостерон, понижается и секреция клетками эндотелия и NO — фактора релаксации гладкомышечных клеток, однако эту реакцию осуществляют не физиологические, а патофизиологические или патологические факторы [48].

Дальнейшие исследования показали, что ослабление гладкомышечных клеток перистальтических насосов вызывает действие не одного фактора релаксации — NO, а его совместное действие с фактором гиперполяризации мышечных клеток, которым является простаглицлин, синтезированный из эссенциальной полиеновой жирной кислоты [58]. Имеются основания говорить, что филогенетически древняя система перистальтических насосов в форме артериол (артерий) мышечного типа функционирует у всех позвоночных, приматов и человека, осуществляя регуляцию метаболизма на уровне отдельных органов, регионов целостного организма *in vivo* и изменяя соотношение внутрисосудистого и внесосудистого пулов межклеточной среды [51]. Можно полагать, что перистальтические насосы — это гуморально регулируемые помпы, которые со временем превратились в артериолы мышечного типа и сформировали децентрализованную периферическую систему кровообращения. Именно периферическая регуляция кровообра-

щения призвана компенсировать все преходящие нарушения метаболизма и локальные очаги патологии, которые часто формируются в сообществах клеток, местных очагов воспаления (ворота инфекции) и начальных стадиях патологии отдельных органов [16]. Нарушение функции перистальтических насосов и компенсаторную реакцию артериол мышечного типа при локальных патологических процессах и выявляет функциональная проба, которую мы именуем эндотелий-зависимой вазодилатацией.

На более поздних ступенях филогенеза сформировался замкнутый круг кровообращения и произошло образование центрального многополостного, клапанного, электрически управляемого насоса — сердца. Если хорошо приглядеться, создается впечатление, что сердце — это до неузнаваемости измененный в филогенезе перистальтический насос. Какой была образована трехслойная структура артерий мышечного типа, такой на более поздних ступенях филогенеза сформировалась и структура миокарда. Каковыми в филогенезе были механизм спиралеобразного сокращения стенки мышечных артерий, таким же стали и механизмы сокращения миокарда. При этом сердце (центральный насос) оказалось встроенным в веками работающую систему кровообращения, сформированную многочисленными периферическими насосами. Естественно, что сердце оказалось “зависимым” от принципов регуляции той системы, членом которой оно стало и на принципах которой оно и было сформировано. Поэтому регуляция функций перистальтических насосов оксидом азота и эндотелином действует и в отношении артерий сердца. Сердце как филогенетически молодой орган кровообращения не в силах изменить функцию филогенетически более ранних перистальтических насосов; сердце призвано компенсировать периферическое кровообращение, когда для коррекции локально нарушенного метаболизма возможностей перистальтических насосов оказывается явно недостаточно. Можно обоснованно полагать, что в организме позвоночных, приматов и человека одновременно функционируют два насоса: (1) филогенетически более ранний, децентрализованный гуморальный периферический перистальтический насос в форме артериол (артерий) мышечного типа и (2) филогенетически более поздний, наиболее совершенный центральный, электрически управляемый полостной, клапанный насос — сердце.

Основная роль децентрализованных гуморальных перистальтических насосов состоит в том, что они, используя гидравлическое давление как физический фактор, обеспечивают основные процессы жизнедеятельности и функцию всех органов на ба-

зальном уровне. Кроме того, повышая гидравлическое перфузионное давление, перистальтические насосы регулируют (компенсируют) локальные нарушения метаболизма *in vivo* на ранних сроках их развития, начиная с процессов, локализованных в отдельных паракринно регулируемых сообществах клеток и далее — в отдельных органах. Когда усиления локальной гемодинамики оказывается недостаточно и компенсировать нарушение перфузии и метаболические нарушения не удастся, организм использует возможности центрального насоса, “рассматривая” повышение гидравлического давления как физический фактор компенсации нарушенного метаболизма. Однако в отличие от перистальтических насосов, сердце не может регулировать кровообращение локально, в одном месте, в одном органе и для нормализации местной перфузии оно увеличивает гидравлическое давление во всем локальном пуле внутрисосудистой жидкости, т. е. путем повышения артериального давления. В каком органе нарушены процессы метаболизма по причине локального развития гипоксии, для сердца не столь важно, и возникает вопрос, патология каких органов может инициировать повышение АД и к какому разделу клинической медицины более целесообразно отнести артериальную гипертонию. Мы полагаем, что артериальное давление является физическим фактором регуляции нарушенного метаболизма. Физическими факторами регуляции метаболизма *in vivo* являются: температура, гидравлическое давление, вероятно, гравитация и магнитные поля; определять последние факторы мы пока не умеем, однако метеочувствительность пациентов в клинической практике является объективно установленной.

За исключением спорадических мутаций и врожденных ошибок метаболизма, основной причиной нарушения функции периферических насосов является разное по этиологии нарушение такой биологической функции как “чистота” межклеточной среды многоклеточного организма. Это происходит в результате накопления в среде эндогенных флогенов (инициаторов воспаления), макромолекул белка, которые при гибели клеток выходят в межклеточную среду и становятся биологическим “мусором”. Удалить “мусор” можно путем реализации неспецифичной, биологической реакции воспаления, формирования синдрома системного воспалительного ответа и последующего фагоцитоза флогенов оседлыми фагоцитами, макрофагами-мусорщиками [12]. На первых этапах воспаления флогены надо физиологично денатурировать; эту функцию совершают нейтрофилы путем секреции в межклеточную среду активных форм O_2^- главным образом, супероксида анионов (O_2^-). Однако физиологично денатурируя флогены, супероксид ани-

онов в межклеточной среде, в паракринно регулируемых сообществах клеток химически взаимодействуют с NO, образуя ионы пероксинитрита ($ONOO^-$), и не остается оксида азота, как фактора релаксации для инициирования вазодилатации гладкомышечных клеток артериол — перистальтических насосов. При отсутствии фактора релаксации артериолы мышечного типа принимают функциональное для них состояние умеренной вазоконстрикции. И чем число таких неработающих перистальтических насосов будет больше, тем выше станет периферическое сопротивление кровотоку. В этих условиях, руководствуясь проприоцептивной информацией с сенсоров метаболических процессов в тканях, сердце будет увеличивать гидравлическое давление в локальном пуле внутрисосудистой жидкости, т. е. повышать артериальное давление.

Когда мы, используя метод коронарографии или феномен постишемической вазодилатации плечевой артерии методом сонографии, определяем тест эндотелий-зависимой вазодилатации, мы оцениваем функцию периферических перистальтических насосов, функцию артериол мышечного типа. И часто, в случаях формирования в организме неясного по этиологии синдрома системного воспалительного ответа, эндотелий-зависимая вазодилатация, функция периферических насосов оказывается нарушенной и при пока неповышенных цифрах артериального давления. Однако независимо от локализации пока небольшого хронического, деструктивного, воспалительного процесса, нарушение функции периферических насосов является предшественником того, что далее в компенсаторный процесс будет вовлечен и центральный насос — сердце, которое будет повышать артериальное давление с целью компенсировать функцию периферических перистальтических насосов. Мы полагаем, что перистальтическими, периферическими насосами являются артериолы мышечного типа. Однако в тесте эндотелий-зависимой вазодилатации мы измеряем изменение просвета отнюдь не артериол, а брахиальной и коронарной артерий, при втором методе — в ответ на активацию ацетилхолином синтеза эндотелием NO как фактора релаксации. Это дает основание полагать, что свойствами перистальтических насосов обладают все артерии мышечного типа, и что систолу левого желудочка сопровождает волна перистальтики, которая продолжается на всем протяжении сосудистого русла, образованного артериями мышечного типа. Все наши представления мы выносим на обсуждение биологов, физиологов и кардиологов, ибо только в спорах рождается истина.

Литература

1. Ванин А.Ф. // Биохимия. — 1998. — Т. 63. — Вып. 7. — С. 867 — 869.
2. Гродницкий Д.Л. // Успехи совр. биологии. — 2000. — Т. 120. — № 4. — С. 323 — 328.
3. Меньшикова Е.Б., Зенков Н.К., Реутов В.П. // Биохимия. — 2000. — Т. 65. — Вып. 4. — С. 485 — 503.
4. Октябрьский О.Н., Смирнова Г.В. // Биохимия. — 2007. — Т. 72. — Вып. 2. — С. 158 — 174.
5. Проссер Л. Сравнительная физиология животных. Изд-во "Мир", Москва. 1978. С. 286—319.
6. Реутов В.П., Сорокина Е.Г., Косицын Н.С. // Успехи совр. биологии. — 2005. — Т. 25. — № 1. — С. 41 — 65.
7. Реутов В.П., Сорокина Е.Г., Охотин В.Е., Косицын Н.С. Циклические превращения оксида азота в организме млекопитающих. Москва. "Наука". 1998. С. 3 — 156.
8. Салтыков А.Б. // Успехи совр. биологии. — 2007. — Т. 127 — № 5. С. 435 — 444.
9. Тимофеев-Рессовский Н.В. // Философия и теория эволюции. М. "Наука", 1974. С. 114 — 120.
10. Титов В.Н. // Клин. лаб. диагностика. — 2007. — № 2. — С. 23 — 39.
11. Титов В.Н. // Первичный и вторичный атеросклероз. Атероматоз и атеротромбоз. 2008. Тверь. "Триада". — С. 19 — 38
12. Титов В.Н. // Клиническая биохимия жирных кислот, липидов и липопротеинов. 2008. Тверь. "Триада".
13. Титов В.Н., Лисицын // Жирные кислоты. Физическая химия, биология и медицина. Тверь. "Триада". 2006. — С. 559 — 580.
14. Уголев А.М. // Естественные технологии биологических систем. Л. Наука. 1987.
15. Allen T., Iftinca M., Cole W.C. et al. // J. Physiol. — 2002. — Vol. 545. — P. 975 — 986.
16. Alves J.D., Clapp B.R., Stidwill R. et al. // Atherosclerosis. — 2006. — Vol. 185. — P. 246 — 253.
17. Barth E., Rademacher P., Thiemeermann C. et al. // Crit. Care Med. — 2006. — Vol. 34. — P. 307 — 313.
18. Bridgham J.T., Carroll S.M., Thornton J.W. // Science. — 2006. — Vol. 312. — P. 97 — 101.
19. Castellano M., Rizoni D., Beschi M. et al. // J. Hypertens. — 1995. — Vol. 13. — P. 1153 — 1161.
20. Chen J.X., Ma S.X. // J. Altern. Complement. Med. — 2005. Vol. 11. — P. 423 — 431.
21. Cheng C., van Haperen R., de Waard M. et al. // Blood. — 2005. — Vol. 106. — P. 3691 — 3698.
22. Collier J., Vallance P. // Brit. J. Pharmacol. — 1989. — Vol. 97. — P. 639 — 641.
23. Conklin J.L., Christensen J. // Annu. Rev. Med. — 1994. — Vol. 45. — P. 13 — 22.
24. Cui J., Zhang R., Wilson T.E. et al. // Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol. — 2003. — Vol. 285. — P. 2105 — 2110.
25. Esper R.J., Nordaby R.A., Vilarino J.O. et al. // Cardiovasc. Diabetol. — 2006. — Vol. 5. — P. 4.
26. Feletou M., Busse R., Edwards G. et al. // Med. Sci. — 2003. — Vol. 19. — P. 1242 — 1250.
27. Furchgott R.F., Khan M.T., Jothianandan D. // Thromb. Res. — 1987. — Vol. 7. — P. 5.
28. Furchgott R.F., Zawadzky J.V. // Nature. — 1980. — Vol. 288. — P. 373 — 376.
29. Gamperl A.K., Pinder A.E., Grant R.R. // J. Exp. Biol. — 1994. — Vol. 193. — P. 209 — 232.
30. Gruetter C.A., Gruetter D.Y., Lyon J.E. et al. // J. Pharmacol. Exp. Ther. — 1981. — Vol. 219. — P. 181 — 186.
31. Gruetter C.A., Kadowitz P.J., Ignarro L.J. // Can. J. Physiol. Pharmacol. — 1981. — Vol. 59. — P. 150 — 156.
32. Hansen J., Jacobsen T.N., Victor R.G. // Hypertension. — 1994. — Vol. 24. — P. 439 — 444.
33. Hood L., Heath J.R., Phelps M.E. et al. // Science. — 2004. — Vol. 306. — P. 640 — 643.
34. Hu P., Greendale C.A., Palla S.L. et al. // Atherosclerosis. — 2006. — Vol. 185. — P. 347 — 352.
35. Kuprijanov V.V. // Gegenbaurs. Morphol. Jahrb. — 1990. — Vol. 136. — P. 201 — 217.
36. Kytzia A., Korth H.G., de Groot H. et al. // Org. Biomol. Chem. — 2006 — Vol. 4. — P. 257 — 267.
37. Leffer A.M., Murohara T. // Intern. J. Cardiol. — 1995. — Vol. 50. — P. 239 — 242.
38. Lindqvist M., Melcher A., Hjemdahl P. // Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol. — 2004. — Vol. 287. — P. 2309 — 2315.
39. Lippton H.L., Gruetter C.A., Ignarro L.J. et al. // Can. J. Physiol. Pharmacol. — 1982. — Vol. 60. — P. 68 — 75.
40. Munoz-Chapuli R., Carmona R., Guadix J.A. et al. // Evol. Dev. — 2005. — Vol. 7. — P. 351 — 354.
41. Mustafa T., Agnisola C., Hansen J.K. // J. Comp. Physiol. — 1997. — Vol. 167. — P. 98 — 104.
42. Noris M., Morigi M., Donadelli R. et al. // Circ. Res. — 1995. — Vol. 76. — P. 536 — 543.
43. Ortega J., Vila J.M., Mauricio M.D. et al. // Eur. J. Endocrinol. — 2005. — Vol. 152. — P. 551 — 556.
44. Rascado R.R., Bendhack L.M. // Vascul. Pharmacol. — 2005. — Vol. 42. — P. 63 — 68.
45. Rees D.D., Palmer R.M., Moncada S. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 1989. — Vol. 86. — P. 3375 — 3378.
46. Ricciardolo F.L.M., Sterk P. J. et al. // Physiol. Rev. — 2003. — Vol. 84. — P. 731 — 965.
47. Sander M., Hansen J., Victor R.G. // Hypertension. — 1997. — Vol. 30. — P. 64 — 70.
48. Saruta T. // Hypertens. Res. — 1996. — Vol. 19. — P. 1 — 8.
49. Shigei T., Tsuru H., Ishikawa N. et al. // J. Pharmacol. — 2001. — Vol. 87. — P. 253 — 260.
50. Teng B., Murthy K.S., Kummerle J.F. et al. // Am. J. Physiol. — 1998. — Vol. 275. — P. 342 — 351.
51. Toda N., Okamura T. // Pharmacl. Rev. — 2003. — Vol. 55. — P. 271 — 324.
52. d'Uscio L.V., Baker T.A., Mantilla C.B. et al. // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. — 2001. — Vol. 21. — P. 1017 — 1022.
53. Vapaatalo H., Mervaala E. // Med. Sci. Monit. — 2001. — Vol. 7. — P. 1075 — 1085.
54. Verma S., Anderson T.J. // Circulation. — 2002. — Vol. 105. — P. 546.
55. Vila E., Salices M. // Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol. — 2005. — Vol. 288. — P. 1016 — 1021.
56. Wanby P., Teerlink T., Brudin L. et al. // Atherosclerosis. — 2006. — Vol. 185. — P. 271 — 277.
57. Wierzbicki A.S., Solomon H., Lumb P.J. et al. // Atherosclerosis. — 2006. — Vol. 185. — P. 421 — 425.
58. Xu S., Guo S., Jiang X. et al. // Neurosci. Lett. — 2005. — Vol. 383. — P. 231 — 235.
59. Yamazaki J., Kitamura K. // J. Physiol. — 2001. — Vol. 536. — P. 67 — 78.

Поступила 30/01-2008