

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

ЗНАЧЕНИЕ МЕЖКЛЕТОЧНОЙ СРЕДЫ ОРГАНИЗМА В ПАТОГЕНЕЗЕ КЛИНИЧЕСКИХ ФОРМ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ

Титов В.Н.

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

Литературные данные указывают на активное участие в патогенезе артериальной гипертензии (АГ) многих патофизиологических факторов: гиперактивность симпатoadренальной системы в ответ на физический или эмоциональный стресс, гиперсекреция гуморальных факторов, которые задерживают экскрецию натрия, обладая свойствами вазоконстрикторов; длительное повышенное потребление хлорида Na, увеличение активности системы ренин→ангиотензин II→альдостерон; дефект синтеза вазодилататоров (простациклины, NO и натрийуретические пептиды); изменение экспрессии системы калликреин-кинины, нарушение функции рестриктивных артерий мышечного типа и фильтрационной функции почек, сахарный диабет, резистентность к инсулину и ожирение, усиление инотропной функции сердца и нарушение переноса в цитозоль одновалентных катионов. Эту фразу мы процитировали из работы Opail et al. [36] как свидетельство отсутствия четких представлений о патогенезе АГ, о том, что есть причина и что следствие, что первично и что вторично.

Устоялось мнение, что многие функциональные сенсорные системы в организме предназначены для регуляции артериального давления (АД). Это относится к барорецепторам в артериальном русле, системе ренин→ангиотензин→альдостерон, калликреину и кининам, нейросекретам ядер гипоталамической области мозга [21]. Безусловно, поддержание артериального давления (АД) в рамках физиологических значений важно, однако является ли этот физический параметр «самостоятельным» или регуляция АД есть только универсальное средство для нормализации процессов обмена веществ? Мы полагаем, что *давление, артериальное давление, является физическим фактором регуляции метаболических процессов на уровне организма (in vivo)* [45]. И если путем повышения АД можно нормализовать локально (паракринно) нарушенные процессы обмена на уровне организма, организм всегда это сделает. Заметим также, что системы, которые вовлечены в регуляцию АД, начали функционировать на миллионы лет раньше — на тех ступенях филогенеза, когда первичные многоклеточные организмы еще не сформировали не только сердце, но и замкнутую систему кровообращения; не было еще и крови как ткани [11]. Для более четкого понимания процессов регуляции АД и патогенеза АГ предлагаем рассмотреть их с позиций фундаментальной медицины.

По нашему мнению, *фундаментальная медицина призвана решать вопросы этиологии и патогенеза заболеваний человека путем использования методических подходов, которыми располагает общая биология* [12]. Хотя мы сами и назвали себя homo sapiens, ничто общебиологическое нам не чуждо. Мы предлагаем воспользоваться методическими приемами общей биологии: единения структуры и функции, основных этапов фило- и онтогенеза, единой технология становления в филогенезе функциональных систем и главенствующей роли в биологии физической химии. Мы предлагаем рассматривать филогенез как общий анамнез человечества; он позволяет проследить этап за этапом хронологическую последовательность многоэтапного становления функции клеток, тканей, органов и биологических функциональных систем на

- аутокринном (саморегуляция клетки);
- паракринном (регуляция на уровне сообщества функционально разных клеток — «муниципальная» регуляция);
- региональном уровне (в пределах одного функционального пула межклеточной среды, одного органа — «региональная» регуляция) и
- уровне целостного организма, in vivo — «федеральная» регуляция на уровне единого внутрисосудистого пула межклеточной среды.

Мы предлагаем также уделить внимание рассмотрению роли давления — физического фактора, который задействован в регуляции метаболизма на паракринном, региональном и уровне целостного организма.

Формирование функционально разных пулов межклеточной среды

С начала формирования первичных многоклеточных организмов возникло несколько задач:

- как сохранить постоянство объема и физико-химических параметров межклеточной жидкости, как это веками происходит в мировом океане;
- каким образом сформировать первичные насосы и потоки межклеточной среды, которые стали бы основой дифференцировки клеток и последующего формирования органов;
- какие физические факторы задействовать в регуляции активности формируемых насосов и направленном перемещении межклеточной среды.

Как первично была устроена система, которая регулировала постоянство параметров межклеточной среды многоклеточного организма сказать трудно, но она с самого начала выполняла те же функции, что и система ренин→ангиотензин→альдостерон у приматов и человека; она поддерживала в межклеточной среде высокое содержание ионов Na и низкую концентрацию K⁺. На основании биологического единения основных этапов филогенеза, мы имеем основания говорить, что *основная биологическая роль системы ренин→ангиотензин→альдостерон у приматов и человека состоит, в первую очередь, в сохранении постоянства состава ионов в межклеточной среде организма.*

Миллионы лет назад многоклеточные сформировании первичные трубчатые перистальтические насосы. Они в рамках единого пула межклеточной среды начали перекачивать жидкость вместе с нутриентами и катаболитами из одного места дифференцировки клеток в иную область, где происходило формирование первичных органов [11]. Функциональные «обязанности» между элементами первичного трубчатого насоса распределились, более вероятно, таким образом, что:

- монослой эндотелия сформировал на своей плазматической мембране, обращенной внутрь насоса, специфичные сенсорные системы и стал *инициатором функции* (включения и выключения насоса) путем *синтеза гуморального медиатора, на роль которого физическая химия «выбрала» оксид азота* [25]:

- оксид азота (NO) – циклический, гуморальный газообразный медиатор функциональных сигналов клеток эндотелия; NO, быстро окисляясь и восстанавливаясь (цикл оксида азота) *инициирует волнообразное расслабление и последующее сокращение гладкомышечных клеток* и, наконец

- первичные сократительные гладкомышечные мышечные клетки – *исполнители функции движения жидкости по перистальтическому насосу.*

Можно полагать, что первичные трубчатые насосы в едином пуле межклеточной среды обеспечивали направленные потоки жидкости. Поскольку трубчатые насосы открыты с обоих концов, и перистальтическое сокращение гладкомышечных клеток может происходить в обе стороны, на мембране клеток эндотелия у концов насоса сформировались барорецепторы (рецепторы давления), которые и направляли перистальтическую волну сокращения гладкомышечных клеток [43]. Для предотвращения ретроградного тока межклеточной жидкости, в то время, когда клетки эндотелия не секретировали NO, гладкомышечные клетки находились в состоянии умеренного сокращения. Под влиянием газообразного гуморального медиатора – NO – происходит активное расслабление гладкомышечных клеток; трубчатый насос «засасывает» объем межклеточной жидкости, который далее перистальтическая

волна мышечного сокращения перемещает в направлении, определенном барорецепторами – сенсорами на плазматической мембране клеток эндотелия.

Трудно смоделировать процессы, которые происходили миллионы лет назад, однако рассмотрение циркуляции гемолимфы у животных, которые остановились в развитии на ранних ступенях филогенеза, но живут и в настоящее время, позволяет частично получить объективную информацию [11, 43]. Как показывают данные сравнительной анатомии и физиологии, давление – гидростатическое давление, создаваемое перистальтическими насосами уже на ранних ступенях филогенеза, являлось определяющим фактором в

- регуляции метаболизма на уровне локальных клеточных сообществ,

- становлении органов со специфичными функциями и

- формировании функциональных систем в целостном организме, когда

функции разных тканей и органов природа вовлекает в реализацию единых общебиологических процессов. На всех этапах развития многоклеточных *давление – гидростатическое давление – оставалось важным, неспецифичным регулятором метаболизма, начиная с паракринного уровня сообщества клеток; эта же регуляторная функция давления в форме АД сохранилась у приматов и человека.*

После параметров межклеточной среды неотложной потребностью организма стал отвоз от клеток конечных продуктов метаболизма – катаболитов, которые клетки организма выбрасывали в межклеточную среду. Уже на ранних ступенях филогенеза многоклеточные организмы сформировали первичные структуры, которые стали основой формирования почек. Структурными элементами первичного экскреторного аппарата были

- монослой клеток эндотелия со стороны пула межклеточной среды организма,

- монослой эпителиальных клеток со стороны внешней среды; эпителий формировал мембрану для фильтрации катаболитов, задерживая более крупные белки, и

- перистальтические насосы, которые создавали гидродинамическое давление над первичным фильтром. На последующих ступенях филогенеза эти структуры превратились в базальную мембрану клубочков. Однако через мембрану эпителия происходит фильтрация воды и одновалентных катионов, которые далее клетки первичного экскреторного аппарата реабсорбировали вместе с основным объемом профильтрованной воды.

В силу этого за базальной мембраной у многоклеточных произошло формирование изолированного пула межклеточной жидкости – *пула первичной мочи*, который с одной стороны ограничен базальной мемб-

раной, а с другой сообщается с внешней средой. В этот пул клетки эпителия профильтровывали большой объем межклеточной жидкости; из этого же пула иные клетки эпителия, в последующем проксимальные канальцы нефрона, реабсорбировали воду, одновалентные катионы и анионы, глюкозу, аминокислоты и т.д. И в этом функционально изолированном пуле межклеточной среды задействованы первичные трубчатые насосы; они создают гидродинамическое давление над фильтром. И в пуле первичной мочи природа использовала давление как физический фактор регуляции, в данном случае — экскреции катаболитов. При этом величину давления на региональном уровне (локальном пуле межклеточной среды) регулируют клетки эндотелия, которые, используя барорецепторы на плазматической мембране, синтез и секрецию гуморального медиатора — NO, инициируют сокращение гладкомышечных клеток трубчатых насосов.

Когда в пул первичной мочи одни клетки эпителия фильтровали воду и одновалентные катионы, иные клетки реабсорбировали воду, ионы K и Na, возвращая их в пул межклеточной жидкости, третьи клетки секретируют в первичную мочу избыток ионов K. Вероятно поэтому эти клетки эпителия, сохранив функциональные различия, сформировали единые структуры для экскреции катаболитов и поддержания состава ионов межклеточной среды; эти клетки на более поздних ступенях филогенеза и явились основой формирования такого многофункционального органа как почки.

По мере развития многоклеточных организмов дифференцировка клеток достигла такой степени, что единый пул межклеточной жидкости перестал для всех быть оптимальным. Такими клетками, в частности, стали нейроны — клетки нервной ткани, которые в филогенезе постепенно сформировали головной и спинной мозг. Какие императивные стимулы вызвали дифференцировку нейронов, сказать трудно, однако по физико-химическим свойствам, гидрофобности, количеству липидов, по составу жирных кислот клетки нервной системы существенно отличаются от иных клеток *in vivo*. Это привело к выделению из единого пула межклеточной среды пула спинно-мозговой (церебро-спинальной) жидкости (СМЖ).

Постепенно на границе двух пулов межклеточной среды сформировался функциональный барьер клеток. Со стороны межклеточной жидкости его сформировал *монослой эндотелия*; со стороны СМЖ — *монослой астроцитов* (звездчатых клеток), клеток ретикуло-эндотелиальной системы нервной ткани. Функциональное и структурное совершенствование этого барьера привело со временем к образованию *гемато-энцефалического барьера*, который фактически разобщил два пула — общий пул межклеточной среды и локальный пул СМЖ [3]. Специфические функциональные

свойства нейронов привели к тому, что параметры церебро-спинальной жидкости стали отличаться от пула межклеточной среды. В силу структурного разобщения пулов, вероятно сформировались системы, которые раздельно регулировали одни и те же параметры в едином пуле межклеточной среды и СМЖ. Параллельные структуры двух пулов, поддерживая одни и те же параметры, раздельно контактировали с внешней средой. В пуле клеток, омываемых СМЖ, такая система располагается в ядрах гипоталамуса.

Клетки гипоталамуса реализуют паракринную и региональную (в одном пуле межклеточной среды) регуляцию, используя гуморальные медиаторы — пептиды: вазопрессин (антидиуретический гормон) и окситоцин [46]. Вероятно, что изначально *гипоталамические ядра синтезировали нейросекреты и медиаторы (серотонин) для регуляции только регионального пула СМЖ*, реализовывали нейро-гуморальные стимулы в пуле спинно-мозговой жидкости:

- функционально дифференцированные нейроны,
- клетки ретикуло-эндотелиальной системы — астроциты (нейроглия), а также
- перистальтические насосы, которые формировали направленные потоки межклеточной среды, обеспечивая условия для нормального метаболизма клеток мозга. При этом уже на ранних ступенях филогенеза, на уровне паракринной и региональной регуляции (в изолированном пуле среды), давление — гидродинамическое давление, которое создавали разрозненные перистальтические насосы, обеспечивало направленные потоки СМЖ и формирование гидратированных структур мозга.

Постоянство параметров общего пула межклеточной среды, от которого отделился пул СМЖ, осуществляли предшественники системы ренин→ангиотензин→альдостерон в форме первичных структур экскреции катаболитов и поддержания состава межклеточной среды. Согласно единой технологии становления в филогенезе функциональных систем, пул СМЖ «унаследовал» структуру системы ренин→ангиотензин→альдостерон, но сформировал специфические механизмы ее регуляции нейросекретами. Сколько долго регуляция параметров в пулах межклеточной среды проходила раздельно, сказать трудно. Структурой же, которая объединяет все пулы межклеточной среды является *монослой эндотелия*. Несмотря на существенные различия пулов межклеточной среды, ограниченные обменные процессы между ними все-таки происходят [24].

У самок млекопитающих при беременности формируется еще один пул межклеточной среды. Это — *пул крови, межклеточной среды плода, и пул амниотической жидкости*, который от общего пула отделяет функциональный барьер клеток — *плацентарный барьер*: со стороны межклеточной жидкости матери его формирует *монослой клеток эндотелия*, со стороны плода

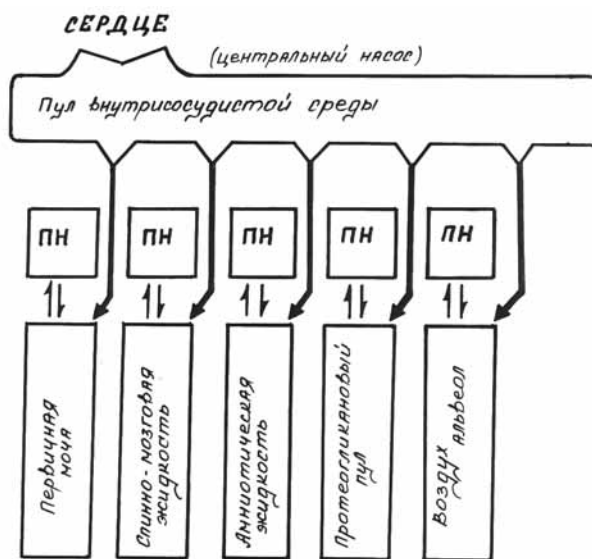


Рис. 1. Взаимоотношение каждого из пулов межклеточной среды с локальными периферическими насосами и действие центрального насоса (сердца) при повышении давления внутрисосудистой жидкости одновременно на все пулы.

— слой трофобластов, клеток плаценты. Все процессы формирования и поддержания параметров этого пула регулирует плацента [7]. Несмотря на временный характер пула и специфичные механизмы его регуляции, с общим пулом межклеточной среды его объединяет монослой эндотелия, а где клетки эндотелия, там и трубчатые насосы. Можно полагать, что именно клетки эндотелия с их функциональной сенсорной асимметрией, когда одна сторона «собирает информацию» о состоянии одного пула, а вторая — о нарушениях в ином пуле межклеточной среды, первыми включаются в компенсацию нарушения обменных процессов, используя для этого перистальтические насосы и давление как физический фактор регуляции. Первоначально это происходит на уровне сообщества клеток.

Формируется ли при беременности еще один параллельный механизм регуляции — пула амниотической жидкости — сказать трудно, хотя плацента располагает для этого всеми регуляторными механизмами [42]. Можно сказать, что монослой эндотелия структурно отделяет несколько пулов межклеточной среды: пул первичной мочи, СМЖ и амниотической жидкости; он же их и функционально объединяет. Трудно представить, сколь долго несколько параллельных систем, используя функцию трубчатых насосов, поддерживали стабильность параметров в разных пулах межклеточной среды. Это касается содержания ионов K , Na и H^+ , парциального давления O_2 , уровня катаболитов (CO_2 , мочевины, креатинина, мочевая кислота, гомоцистеин, холестерин), содержания флогенов — эндогенных продуктов (биологического «мусора»), которые клетки выделяют в межклеточную среду при физиологической и патологической гибели.

Более 30 лет назад высказано предположение о возможной самостоятельной роли интимы. Мы же предлагаем рассматривать *протеогликановый гидрофильный гель* интимы как *отдельный пул межклеточной среды*, который формируют клетки эндотелия из внутрисосудистого пула жидкости, из плазмы крови и который исполняет биологическую функцию специализированного «мусоросборника». Формируют протеогликановый пул межклеточной среды организма клетки ретикуло-эндотелиальной системы во многих местах *in vivo* — в частности, и в интима артерий [32]. Этот пул межклеточной жидкости задействован в реализации биологической функции поддержания «чистоты» межклеточной среды многоклеточного организма, *функции эндозеологии*. Такая функция интимы как «депонирование» биологического «мусора» является, мы полагаем, частью реакции воспаления, синдрома системного воспалительного ответа [12].

Напомним, что клетки эндотелия во всех межклеточных пулах, используя Toll-рецепторы, выявляют присутствие эндогенных флогенов (биологического мусора) и путем транцитоза переносят эндогенный мусор во внутрисосудистый пул [28]. В крови нейтрофилы физиологично денатурируют флогены путем перекисного окисления, после чего опять-таки клетки эндотелия выносят денатурированный «мусор» из плазмы крови в интиму [29], в специализированный протеогликановый пул межклеточной среды — функциональный «мусоросборник». В этом процессе активация нейтрофилами в крови перекисного окисления флогенов и экзогенных патогенов есть физиологичный процесс удаления биологического «мусора». Чем больше в межклеточной среде скопится флогенов, тем более интенсивным становится перекисное окисление белков; процесс физиологичной денатурации эндогенных макромолекул белка путем перекисного окисления является субстрат-зависимым [18].

Местами сбора эндогенного биологического, экзогенного «мусора» и ксенобиотиков являются структуры ретикуло-эндотелиальной системы во многих органах: клетки Купфера в печени, оседлые макрофаги в селезенке и иных органах — в том числе, и в интима артерий [32]. Сходную функцию реализуют и лимфатические узлы в системе лимфотока. Гидрофильный гель своими заряженными группами прочно удерживает в пуле межклеточной среды флогены и патогены. Протеогликановый пул межклеточной среды более вероятно предназначен для сбора биологического мусора для того, чтобы его «утилизировали» оседлые макрофаги интимы путем фагоцитоза через сквенджер-рецепторы (рецепторы-мусорщики) и последующего протеолиза в лизосомах. Объем протеогликанового пула межклеточной жидкости становится большим, если необходимо депонировать большое количество «мусора», который в

интиму артерий транскитозом доставляют клетки эндотелия [38].

Если количество биологического «мусора» в пуле внутрисосудистой жидкости увеличивается, и места в интимае недостаточно, клетки эндотелия на уровне паракринной регуляции инициируют выход в интиму из меди дополнительного количества гладкомышечных клеток. Последние, изменяя свой фенотип, и из сократительных становясь секреторными, усиливают синтез компонентов матрикса интимы и увеличивают емкость протеогликанового пула межклеточной среды. Когда же массу накопленного в интимае «мусора» уже не в состоянии переработать оседлые макрофаги, эндотелиальные клетки опять-таки путем паракринной регуляции усиливают поступление в интиму *per diaporesis* функциональных фагоцитов гематогенного происхождения (нейтрофилов и моноцитов) из плазмы крови, формируя инфильтрацию интимы лейкоцитами. Вероятно, выраженное локальное увеличение количества биологического «мусора» в условиях баллонной ангиопластики и является причиной локальной гиперплазии интимы [40].

Пул внутрисосудистой жидкости и регуляция обменных процессов на уровне регионов и организма

Иерархия параллельных структур единого назначения в пулах межклеточной среды, которые поддерживали постоянство физико-химических параметров, со временем кончилась. Она уступила место единым централизованным органам, в формировании которых приняли участие все ранее существующие структуры. Это явилось основой того, что почки сохранили возможность дифференцированно корректировать обменные процессы в отдельных пулах межклеточной среды и в органах. До формирования пула внутрисосудистой среды, организмы использовали два уровня регуляции — паракринный и региональный; формирование внутрисосудистого пула стало основой третьего уровня регуляции — во всем организме. На каждом из уровней в поддержании обменных процессов задействован физический фактор регуляции — давление, гидростатическое давление, и инициированное им изменение интенсивности направленного перемещения потоков межклеточной среды, перфузии органов и тканей.

Объединение разрозненных трубчатых насосов и формирование единого внутрисосудистого пула межклеточной среды создало замкнутую систему кровообращения, однако многие тысячи лет эта система функционировала за счет скоординированной функции периферических «децентрализованных» насосов [43]. Ими являются артерии мышечного типа (резистивные артерии), которые в замкнутой системе кровообращения стали функциональными фрагментами. В условиях «децентрализованного» кровообращения в филогенезе произошло формирование всех органов, включая

и соматическую поперечно-полосатую мускулатуру. Обоснованно полагать, что *децентрализованную систему кровообращения сформировали филогенетически древние, перистальтические, множественные гуморально регулируемые насосы, которые позже стали артериями мышечного типа.*

Сердце — полостной, клапанный, электрически управляемый насос, который начал функционировать в рамках замкнутой системы кровообращения. Сердце — центральный насос, регулятор кровообращения во внутрисосудистом пуле межклеточной среды *in vivo*. Образование его произошло путем длительных превращений артерий мышечного типа. Сердце — насос с широкими параметрами регуляции и компенсаторными возможностями — явилось ключевым этапом развития функции локомоции, для которой оно, по большому счету, природой и предназначено. Формирование сердца произошло на тех ступенях филогенеза, перед которыми уже тысячи лет функционировала система «децентрализованного» кровообращения, которую осуществляла скоординированная функция артерий мышечного типа. В силу этого сердце как «центральный» насос стал функционировать совместно с «децентрализованными» насосами, обеспечивая разные уровни регуляции обменных процессов (рис. 1).

Сердце регулирует процессы обмена на уровне целостного организма путем изменения гидродинамических параметров в пуле внутрисосудистой жидкости — крови; этот параметр, измеренный непрямым методом в артериальном звене системы кровообращения, и есть АД. Процессы же метаболизма вне внутрисосудистого пула, в клеточных сообществах, в рамках отдельных регионов (пулов межклеточной среды) и органов регулируют периферические «децентрализованные» насосы — артерии мышечного типа. Они также повышают гидродинамическое давление в сосудах, усиливают потоки межклеточной среды (крови), увеличивая перфузию органов и тканей. Когда же регуляторного действия периферических насосов оказывается недостаточно, когда патологический процесс выходит за рамки пула межклеточной среды, *сердце включается в регуляцию обмена на уровне организма.* Если периферические насосы путем увеличения гидродинамического давления и усиления перфузии регулируют обменные процессы в рамках отдельных пулов межклеточной среды и органов, то сердце как централизованный насос, увеличивая АД в пределах пула внутрисосудистой среды, одновременно оказывает действие на все пулы межклеточной среды, органы и сообщества клеток.

Необходимость подключения сердца и регуляции обменных процессов на уровне организма обусловлено тем, что ранее в филогенезе каждый из пулов межклеточной среды имел свои выходы во внешнюю среду и в один этап осуществлял регуляцию обменных

процессов в регионе. При формировании же внутрисосудистого пула крови он стал единственным, который имеет сообщение с внешней средой и способен осуществлять, в частности, экскрецию. Если раньше катаболиты из пула СМЖ, используя экскреторные структуры, можно было «вывести» непосредственно во внешнюю среду, то теперь из пула СМЖ их надо перенести в иной — внутрисосудистый пул крови и только затем (вторым этапом) профильтровать в пул первичной мочи в почках. При

— физиологичной или умеренно повышенной концентрации катаболитов в СМЖ,

— ненарушенной структуре и функции гемато-энцефалического барьера,

— нормальной функции клеток эндотелия и процесса транцитоза,

— нормальной функции нефрона почек

оба этапа экскреции катаболитов регулируют те же гуморальные факторы — нейросекреты гипоталамуса, которые многие тысячи лет регулировали эти процессы локально в пределах пула спинно-мозговой жидкости.

Если афизиологичный процесс не выходит за границы «региона», нормализацию его путем увеличения перфузии осуществляет система периферических насосов — резистивных артерий мышечного типа. Когда же патология выходит за рамки пула СМЖ и нарушает функцию гематоэнцефалического барьера, то для нормализации, к примеру, диффузии O_2 из крови через бислойный барьер необходимо подключить центральный насос — сердце. Оно обеспечит повышение гидродинамического давления (АД) в пуле внутрисосудистой среды и осуществит регуляцию обменных процессов одновременно во всех пулах межклеточной среды, органах и сообществах клеток. Какие гуморальные, гормональные, нервные или физические факторы обеспечивают функциональное взаимодействие периферических трубчатых насосов — резистивных артерий мышечного типа и центрального полостного, клапанного насоса, предстоит еще выяснить.

В результате формирования промежуточного, внутрисосудистого пула произошла реорганизация структуры каждого из пулов межклеточной среды и объединение в органы всех систем, которые в отдельных пулах межклеточной жидкости обеспечивали

— регуляцию параметров межклеточной среды,

— функцию внешнего питания,

— экскрецию катаболитов и

— насыщение среды кислородом.

При этом гуморальные стимулы, которые ранее реализовали свое действие в пределах пула межклеточной среды, стали оказывать столь же дифференцированное влияние и на единый орган. Вместо одноэтапной регуляции обменных процессов в регионе, сформировалась двухэтапная регуляция, в которой еще бо-

лее возросла функциональная роль клеток эндотелия, а, следовательно, и относительная частота нарушения их функции [8]. Так, почки регулируют физико-химические параметры внутренней среды сначала в пуле внутрисосудистой жидкости и через него — в иных пулах межклеточной среды. В этой регуляции продолжают участвовать секреты гипоталамических ядер — вазопрессин и окситоцин, система ренин→ангиотензин→альдостерон, кинины и калликреины [23]. К тому же, теперь почки, в дополнение к регуляции параметров всех пулов межклеточной среды, регулируют и параметры внутрисосудистого пула, пула плазмы крови. Вероятно, что нефрон состоит из многих сегментов по длине и для каждого гуморального медиатора из разных пулов межклеточной среды, имеется свой функциональный сегмент, даже в том случае, если эти медиаторы регулируют одни и те же параметры.

В нормализации обменных процессов на паракринном уровне сообщества клеток — муниципальном — основная роль принадлежит клеткам эндотелия. Они нормализуют местные нарушения обменных процессов и проявление синдрома системного воспалительного ответа путем активации

— синтеза NO, усиления функции перистальтических насосов путем повышения давления, гидродинамического давления и ускорения локальных потоков межклеточной жидкости;

— транцитоза эндогенных флогогенов (экзогенных патогенов) из всех пулов межклеточной среды во внутрисосудистый пул крови с целью их физиологичной денатурации нейтрофилами и далее

— транцитоза денатурированных флогогенов (патогенов) из крови в протеогликановый пул межклеточной среды, в том числе и в интиму артерий;

— синтеза молекул клеточной адгезии, эндотелинов, селектинов и миграция в интиму из крови функциональных фагоцитов гематогенного происхождения — моноцитов и нейтрофилов *per diapedesis* с развитием инфильтрации интимы [35];

— синтеза из эссенциальных полиеновых жирных кислот про- или противовоспалительных эйкозаноидов (простаглицлины, простагландины, тромбоксаны) и лейкотриенов;

— образование липоксинов и резольвинов с про- или противовоспалительными свойствами в зависимости от наличия в эндотелии предшественников их синтеза — ω -3, ω -6 или ω -9 жирных кислот [27].

Основной же функцией клеток эндотелия, которые, несмотря на структурные разграничения, объединяют все функционально разные пулы межклеточной среды организма, является функция транцитоза — перенос биологически значимых веществ (нутриентов, газов крови, гормонов, медиаторов и катаболитов) в форме эндосом через цитозоль. Клетки эндотелия одновременно осуществляют эндоцитоз и ретро-эндоци-

тоз (транцитоз) в двух направлениях: из каждого из пулов межклеточной среды в пул внутрисосудистой жидкости и в обратном направлении [38]. Осуществляют ли эти противоположные процессы транцитоза одни и те же или разные клетки эндотелия, предстоит еще выяснить.

В регуляции обменных процессов на региональном уровне (пулах межклеточной среды) и органов важную роль исполняют также клетки эндотелия, которые, используя первичные баро — и хеморецепторы, выявляют нарушения метаболизма и регионального кровообращения. Сопоставляя эту «сенсорную» информацию, клетки эндотелия усиливают синтез, секрецию NO, инициируют активность периферических насосов — артерий мышечного типа и, усиливая процессы перфузии в регионе, нормализуют нарушенные процессы обмена. Можно говорить, что не только хеморецепторы «осуществляют метаболическую регуляцию периферического кровообращения», но и усиление локального кровотока способно нормализовать обменные процессы. Симптомами нарушения метаболизма на региональном уровне являются и тесты клинической биохимии, которые выявляют увеличение содержания аналитов и катаболитов. Однако их концентрацию можно определить только в пуле внутрисосудистой среды (сыворотке или плазме крови), в моче и реже — в пуле спинно-мозговой жидкости. Нарушение же функции периферических, гуморально регулируемых насосов (артерий мышечного типа) можно оценить на основании снижения количества синтезируемого клетками эндотелия оксида азота. Поскольку время жизни NO короткое, косвенно на нарушение синтеза его клетками эндотелия указывает снижение в плазме крови и моче содержания нитритов и нитратов (NO₂ и NO₃) и изменение параметров функционального теста — нарушение эндотелий-зависимой вазодилатации [22].

Если клетки эндотелия в ответ на инъекцию ацетилхолина или локальную гипоксию тканей не активируют синтез NO, и этот медиатор не вызывает расслабление гладкомышечных клеток и не усиливает перфузию тканей, следовательно афизиологичные процессы нарушили функцию «децентрализованных» насосов и кровообращение на уровне регионов. При вовлечении в патологический процесс клеток эндотелия артерии мышечного типа постоянно пребывают в состоянии умеренного сокращения; это и является причиной нарушения перфузии на уровне регионов и сообщества клеток. Необходимо разобраться, какой же патологический процесс нарушил одну из важнейших функций клеток эндотелия — синтез NO? Наиболее часто это происходит при вовлечении эндотелия в реализацию синдрома системного воспалительного ответа — воспаления [44]. При умеренном нарушении обмена в пределах региона или сообщества клеток, когда функции эндотелия и периферических насосов

способны их устранить (компенсировать), вовлечения сердца и увеличения гидродинамического давления в пуле внутрисосудистой жидкости и увеличения АД может и не происходить.

Сколь длительно локальные нарушения обменных процессов могут быть компенсированы функцией периферических насосов, с учетом того, что на уровне организма их поддерживают гуморальные и гормональные медиаторы, которые являются компонентами синдрома компенсаторной противовоспалительной защиты, в частности глюкокортикоиды, сказать трудно. Напомним, что *синдром компенсаторной противовоспалительной защиты in vivo* развивается параллельно *синдрому системного воспалительного ответа (воспаления)* с той целью, чтобы неспецифичная реакция организма на действие эндогенных инициаторов воспаления — флогогенов или экзогенных инфекционных патогенов не выходила за рамки оптимальной. Однако если в регионе ресурсов периферических насосов и противовоспалительной стимуляции гормонами оказалось недостаточно для купирования (компенсации) патологии, следующим шагом в нормализации обмена станет гипертензивная реакция в пуле внутрисосудистой жидкости (крови) и повышение АД. Мы полагаем, что на всех уровнях — паракринном, региональном и всего организма, *повышение гидродинамического давления, которое развивают последовательно вначале периферические «децентрализованные» насосы — артерии мышечного типа, а затем и центральный насос — сердце — формирование АГ является составной частью синдрома системного воспалительного ответа* [45].

Регуляцию обменных процессов на уровне организма (системном уровне) осуществляет центральный насос. Сердце, изменяя параметры гидродинамического давления в пуле внутрисосудистой жидкости и повышая АД, одновременно оказывает влияние на перфузию во всех сообществах клеток, пулах межклеточной среды и во всем организме. В филогенезе «модернизация» организма многоклеточных свела на нет всю функциональную самостоятельность отдельных пулов межклеточной среды и привела к формированию еще одного, промежуточного, пула внутрисосудистой жидкости. После этого пул крови стал единственным, который, сообщаясь с внешней средой выполняет роль посредника при (1) поглощении экзогенных субстратов пищи и (2) поглощении O₂, (3) поддержании постоянств физико-химических параметров всех пулов внутренней среды, (4) экскреции катаболитов и (5) сохранении чистоты межклеточной среды организма — *эндоэкологии*. Все централизованные гуморальные медиаторы и субстраты, которые разные органы и клетки секретируют во внутрисосудистый пул межклеточной среды

(гормоны, первичные и вторичные медиаторы воспаления, белки острой фазы, альбумин, холинэстераза и т. д.) предназначены для клеток в разных пулах межклеточной среды, с которыми пул внутрисосудистой жидкости непосредственных контактов не имеет.

При поглощении организмом питательных веществ, O_2 , гормонов и медиаторов все они вначале поступают в пул внутрисосудистой среды (плазму крови); от всех пулов межклеточной жидкости пул крови отделяют бислойные малопроницаемые структуры, наружным монослоем которых является эндотелий. Клетки эндотелия постоянно осуществляют транцитоз — перенос через цитозоль всего необходимого для жизни клеток — и удаляют катаболиты. Путем диффузии через монослой эндотелия может проходить только вода. Если функция транцитоза нарушена, бислойные структуры становятся малопроницаемыми; это и есть одна из причин нарушения обмена (обмена катаболитов и субстратов) в регионе. При нарушении транцитоза в пулах межклеточной жидкости развивается гипоксия и дефицит субстратов питания. В этих условиях сердце, руководствуясь сенсорными баро- и хеморецепторами, повышает гидродинамическое давление в пуле внутрисосудистой жидкости и компенсаторно усиливает транцитоз, формируя высокий градиент гидростатического давления по обе стороны бислойной структуры. В условиях патологии эндотелия сердце, используя давление как физический фактор регуляции обменных процессов, по-сути «продавливает» бислойную структуру между пулами межклеточной среды, поддерживая условия для жизни клеток [38].

Если в пуле межклеточной жидкости накапливается мочевиная кислота (эндогенный флоген с малой молекулярной массой), то вывести ее можно только во внутрисосудистый пул путем транцитоза клетками эндотелия по градиенту концентрации. Удалить мочевую кислоту из плазмы крови можно путем фильтрации через мембрану клубочков. Для этого надо увеличить гидродинамическое давление над гломерулярным фильтром хотя бы в пределах нормальных значений АД. Если же в пуле внутрисосудистой среды возрастет содержание больших по молекулярной массе флогенов (ЛДГ или афизиологичные ЛП низкой плотности), то удаление их из крови происходит путем транцитоза клетками эндотелия в протеогликановый пул межклеточной среды, в частности, в интиму артерий — «функциональный мусоросборник». Из интимы оседлые макрофаги — клетки-мусорщики — «удаляют» большие флогены путем фагоцитоза и последующего протеолиза в лизосомах, обеспечивая чистоту межклеточной среды. Однако, при высокой концентрации в крови больших флогенов их также приходится «продавливать» через монослой функционально нарушенного эндотелия, создавая для этого градиент гидроста-

тического давления между внутрисосудистой жидкостью и протеогликановым пулом межклеточной среды [14]. Поэтому при каждом нарушении функции эндотелия и активности периферических насосов — артерий мышечного типа — за низким гидродинамическим давлением и перфузией тканей следует нарушение обменных процессов, купировать которые приходится центральному насосу — сердцу — путем увеличения гидродинамического давления во внутрисосудистой жидкости и повышения АД.

Анатомические и функциональные основы биологической классификации форм артериальной гипертонии

Мы полагаем, что стабильное повышение гидродинамического давления в пуле внутрисосудистой среды и клинические проявления АГ развиваются тогда, когда патологический процесс нарушает функцию тех анатомических структур, которые отделяют региональные пулы межклеточной среды от пула внутрисосудистой жидкости. Напомним, что на границе внутрисосудистого пула крови с каждым из пулов межклеточной жидкости природа сформировала специфичные бислойные структуры:

- эндотелий + астроциты; *гемато-энцефалический барьер* и пул спинно-мозговой жидкости);
- эндотелий + трофобласты; *плацентарный барьер* и межклеточный пул среды плода и амниотической жидкости;
- эндотелий + клетки гломерул; *водный барьер* и пул первичной мочи;
- эндотелий + секреторный фенотип гладкомышечных клеток; *интимальный барьер* и протеогликановый пул межклеточной среды и
- эндотелий + пневмоциты легких; *газовый барьер* и пул альвеолярного воздуха.

Филогенетически ранним в этих структурах является монослой многофункционального эндотелия, который анатомически разделяет, но функционально объединяет все пулы межклеточной среды. Одновременно второй монослой уже специфичных клеток (астроциты, трофобласты, эпителий клубочков почек, секреторный фенотип гладкомышечных клеток, эпителий легких) обуславливает функциональную гетерогенность, специфичность и все параметры разных пулов межклеточной среды. Напомним, что компенсацию нарушений обмена в пулах межклеточной среды осуществляют филогенетически ранние «децентрализованные» насосы (артерии мышечного типа), и эта функция оказывается нарушенной, если в патологический процесс вовлекается эндотелий. В этих условиях восстановление проницаемости бислойных структур и само существование клеток в каждом из пулов становится зависимым от функции центрального насоса, функции сердца. Исходя из этого, мы полагаем, что

сколько специфичных, бислойных структур отделяют единый пул внутрисосудистой среды от функционально разных межклеточных пулов, столько же можно дифференцировать и форм АГ. Такая анатомическая и функциональная дифференцировка соответствует и клинической классификации форм артериальной гипертензии.

Базальная мембрана клубочков нефрона и почечная форма артериальной гипертензии. Затруднение фильтрации жидкой части крови через базальную мембрану клубочков нарушает экскрецию всех катаболитов и уменьшает межклеточный пул первичной мочи. Если удаление конечных продуктов метаболизма не происходит из внутрисосудистого пула крови, катаболиты накапливаются во всех пулах межклеточной среды, нарушая функцию всех клеток. Усиление протеолиза в крови полипептидов при действии эндопептидаз приводит к формированию «уремических токсинов». Уменьшение объема пула первичной мочи нарушает все функции, которые обеспечивают постоянство физико-химических параметров межклеточной среды. В условиях функционального или даже анатомического нарушения барьера эндотелий + эпителий клубочков почек, патология эндотелия блокирует функцию периферических насосов (артерий мышечного типа). В этих условиях повышенное гидродинамическое давление в крови с целью «продавить» первичную мочу через гломерулярную мембрану вынуждено развивать сердце как центральный насос во внутриклеточной среде. Мы полагаем, что выделенный нами межклеточный пул первичной мочи определяет основные физико-химические параметры последовательно: вначале в пуле внутрисосудистой жидкости, далее — вторично во всех пулах межклеточной среды вплоть до внутриклеточных пулов цитозоля. По данным клинической биохимии, почечную форму АГ можно характеризовать как АД с гиперкреатининемией.

Плацентарный барьер и артериальная гипертензия беременных.

Какие бы причины не привели к нарушению физиологии функционального бислоя клеток эндотелий + трофобласты, транцитоз через эндотелий, нарушение проницаемости бислоя для O_2 , субстратов питания и гормонов, развитие гипоксии плаценты и плода, организм матери будет компенсировать это путем повышения гидростатического давления во внутрисосудистом пуле среды и «продавливать» все субстраты через плацентарный барьер. На основании данных иммунохимии, АГ у беременных сопровождается высоким уровнем хорионического гонадотропина.

Гемато-энцефалический барьер и артериальная гипертензия в форме энцефалопатии. Хотя термином гипертензионная энцефалопатия чаще именуют функциональные и структурные изменения, которые вторично развиваются в нейронах мозга и пуле СМЖ как осложнение АГ [4], первичное нарушение функции гемато-эн-

цефалического барьера также может быть причиной АГ. Монослой эндотелия в структуре гематоэнцефалического барьера, обладая баро- и хеморецепторами на двух сторонах клетки, имеет одновременно информацию о физико-химическом состоянии двух пулов — внутрисосудистой среды и СМЖ. Синтезируя NO [47] и гуморально стимулируя расслабление гладко-мышечных клеток артерий мышечного типа, эндотелий регулирует функцию периферических насосов — артерий мышечного типа, усиливая перфузию мозга и компенсируя нарушения обменных процессов в пуле СМЖ.

Когда же в патологический процесс вовлечены клетки гемато-энцефалического барьера и монослой эндотелия, компенсаторная функция артерий мышечного типа оказывается нарушенной. Функционально измененные клетки эндотелия синтезируют факторы клеточной адгезии, блокируют синтез NO и уменьшают активность транцитоза, который требует затрат энергии [26]. Уменьшение транцитоза через гематоэнцефалический барьер, развитие гипоксии и АД [9]. Ультраструктура бислоя клеток на границе СМЖ, особенно монослоя эндотелия, нарушена при и нарушение поступления субстратов питания могут быть факторами, которые инициируют транцитоз путем создания более высокого градиента гидродинамического давления во внутрисосудистой среде по отношению к пулу СМЖ. Это происходит, можно полагать, когда сердце увеличивает гидродинамическое давление в пуле крови и повышающих патологических процессах, включая «прорыв» гематоэнцефалического барьера [3]. Это происходит при травмах и сотрясении мозга, воспалительных заболеваниях оболочек мозга, профессиональных воздействиях ртути и свинца, инфекционных процессах [30], токсичном действии спиртов, желчных кислот, липополисахаридов кишечной палочки, пенициллина, змеиного яда, чрезмерной физической активности и частых стрессах, принимая во внимание стрессорные белки — шапероны [34]. Не говоря о «прорыве» гематоэнцефалического барьера, нарушение функции бислоя эндотелий + астроциты и подвластных им периферических насосов — артерий мышечного типа, возможно смогут заменить нейрогенную теорию, которую много лет назад предложил Г.Ф. Ланг [6].

Интимальный барьер и артериальная гипертензия при атеросклерозе.

Мы рассматриваем протеогликановый гидрофильный гель интимы как часть пула межклеточной среды, который природа сформировала для реализации биологической функции поддержания «чистоты» межклеточной среды, функции эндоекологии. Местами сбора биологического «мусора» являются гидрофильные структуры, которые клетки ретикуло-эндотелиальной системы сформировали в разных органах: клетки Купфера печени, оседлые макрофаги селезенки и иные органы, в том числе и интима артерий [38]. Этот пул межклеточной среды

депонирует биологический «мусор», прежде чем его «утилизируют» оседлые макрофаги интимы, клетками — «мусорщиками» путем фагоцитоза. Напомним, что со времен И.И. Мечникова фагоцитоз функциональными фагоцитами чего-либо *in vivo* мы рассматриваем как биологическую реакцию воспаления.

В протеогликановом пуле межклеточной среды интимы происходит временное депонирование физиологично денатурированных больших эндогенных флогогенов (макромолекулы белка — ферменты, органоспецифичные маркеры — АСТ, АЛТ, ЛДГ, ЩФ, липопротеины низкой плотности, иммунные комплексы антиген-антитело, белки острой фазы воспаления (гаптоглобин+гемоглобин плазмы крови), а также экзогенные инфекционные патогены (бактерии, риккетсии и вирусы). Напомним, что весь этот «мусор» из внутрисосудистого пула крови в протеогликановый пул интимы переносят клетки эндотелия путем энергозависимого трансцитоза. Если количество флогогенов в крови увеличивается, клетки эндотелия, секретировав NO и иницируя функцию децентрализованных насосов (артерий мышечного типа), повышают гидродинамическое давление локально в отдельных регионах пула внутрисосудистой среды и усиливают трансцитоз патогенов в интиму.

Если же функция монослоя эндотелия нарушена, а с ней и функция периферических насосов, восстановить трансцитоз биологического «мусора» в интиму может только сердце, как центральный насос, путем повышения гидродинамического давления во внутрисосудистом пуле, однако при этом развивается АГ. Когда мы, используя ультразвуковую локацию, измеряем такой неспецифичный параметр как толщина интима + медиа артерий, по нашему мнению, мы оцениваем:

- размеры протеогликанового (интимального) пула межклеточной среды,
- степень замусоривания организма — чаще эндогенными флогогенами и
- активность воспалительного процесса *in vivo*, который призван удалять биологический «мусор» и поддерживать чистоту межклеточной среды. Эти процессы и составляют основу позитивной коррелятивной зависимости между толщиной интима+медиа и тестами нарушения функциональной активности клеток эндотелия, содержанием в плазме крови жирных кислот, липидов и липопротеинов (ЛП), первичных и вторичных медиаторов воспаления, в частности, С-реактивного белка.

Эндогенными флогогенами, которые в большей степени увеличивают объем протеогликанового пула межклеточной среды, являются ЛП низкой плотности [48] с измененным составом жирных кислот. Если согласиться с мнением, что протеогликановый матрикс

интимы является частью межклеточного пула, который предназначен депонировать биологический «мусор», можно обоснованно говорить, что развитие атероматоза артерий определяют:

- поступление в кровь афизиологичных по составу жирных кислот ЛП, которые нейтрофилы путем перекисного окисления превращают в эндогенные флогогены — факторы воспаления;
- функция интимы как пула межклеточной среды для биологического «мусора» и последующей утилизации его оседлыми макрофагами и
- особенности лизосомального аппарата оседлых макрофагов, которые не могут «утилизировать» такой компонент ЛП как полиеновые эфиры холестерина [12]. С позиций клинической биохимии, интимальную АГ при атеросклерозе характеризует ее сочетание с гиперхолестеринемией.

Газовый барьер и легочная форма артериальной гипертонии.

Изменение проницаемости бислой эндотелий + пневмоциты и нарушение диффузии O₂ составляет основу легочной гипертонии [2]. Эндотелий артерий и капилляров легких, как и везде *in vivo*, имеет системы синтеза NO — гуморального медиатора, который регулирует расслабление гладкомышечных клеток артерий мышечного типа. Используя децентрализованные насосы, эндотелий регулирует обменные процессы на уровне региона. Через бислой клеток идет диффузия газов: CO₂ из крови активно выходит в альвеолы по градиенту концентрации; поступление же O₂ из воздуха в кровь происходит медленно при низком коэффициенте диффузии газов на границе с жидкостью; гипоксия является причиной вазоконстрикции сосудов легких [33]. Чем более широки легочные вены и медленнее движется кровь, тем более эффективно проходит диффузия кислорода. Периферические насосы (артерии мышечного типа) включаются в региональную перфузию легких как при первичной патологии монослоя эндотелия, так и при неспецифичных поражениях легочной ткани с формированием первичной и вторичной легочной гипертонии [19]. Это однако происходит в несколько меньшей степени, чем в органах большого круга внутрисосудистой жидкости.

При отдельных формах легочной гипертонии, этиология которой может быть разной, в плазме крови в клинике и эксперименте повышается содержание молекул клеточной адгезии, эндотелина и селектинов [17], что отражает дисфункцию эндотелия. Клетки эндотелия останавливают синтез NO, не иницируют расслабление артерий мышечного типа, не активируют функцию периферических насосов — артерий мышечного типа. Результатом этого является снижение перфузии легких венозной кровью из легочных артерий, увеличивая периферическое сопротивление току крови в регионе легких [39]. Это нарушает диффузию в

кровь O_2 , уменьшает насыщение гемоглобина кислородом, понижает уровень оксигемоглобина и парциальное давление O_2 в легочных венах. При существенном возрастании периферического сопротивления кровотоку в артериях легких, сердце, как центральный насос, за счет функции правого желудочка увеличивает гидродинамическое давление крови в малом круге пула внутрисосудистой жидкости — крови. Однако более частой причиной легочной АГ являются не функциональные нарушения эндотелия, а процесс доброкачественной пролиферации и формирование, вместо монослоя, многослойного «эндотелия» [31]; это выражено нарушает диффузию в кровь O_2 . При хорионэпителиоме, при попадании в кровоток во время родов клеток хориона плаценты, последние начинают доброкачественно пролиферировать и формировать второй слой мезотелия на поверхности бислой эндотелий + пневмоциты; такой процесс в короткие сроки приводит к формированию легочной формы АГ.

Функция эндотелия и патогенез АГ при метаболическом синдроме

Поскольку многие функции эндотелия требуют затрат энергии, клетки активно поглощают ЛП очень низкой плотности (ЛПОНП) через апоЕ/В-100 рецепторы. С каждым поглощенным ЛП клетка получает около 9 тысяч молекул жирных кислот в форме триглицеридов, окисляя которые эндотелиоциты и синтезируют АТФ. Если апоЕ/В-100 эндоцитоз (активное поглощение) оказывается блокированным, катехоламины активируют липолиз в адипоцитах и в несколько раз увеличивают в плазме крови содержание неэтерифицированных жирных кислот; их-то теперь вместо триглицеридов ЛП и вынуждены поглощать клетки эндотелия. Когда столь большое количество жирных кислот клетки поглощают путем пассивной диффузии, через мембрану, часть кислот остается в мембране.

Если нарушение поглощения клетками ЛП является длительным, жирные кислоты собираются в мембране вместе и спонтанно формируют поры, через которые из эндотелия истекают ионы K и в клетку поступают ионы Na . По мере увеличения в клетках содержания ионов Na , а следовательно и воды, увеличивается объем эндотелия, его толщина, происходит сужение просвета артериол и увеличивается периферическое сопротивление току крови [13]. В этих условиях клетки эндотелия усиливают активность Na^+ , K^+ -АТФазы с целью вывести ионы Na и нормализовать объем клеток. С целью сделать мембрану более плотной клетки эндотелия усиливают и синтез ХС. Увеличение сопротивления кровотоку вначале компенсирует периферические насосы под управлением эндотелия. Когда же действие их оказывается недостаточным, преодолевать возросшее периферическое сопротивление продолжа-

ет сердце, как центральный насос, путем повышения гидродинамического давления в пуле внутрисосудистой жидкости, умеренно повышая при этом и АД. Артериальная гипертония, ассоциированная с ожирением [37], имеет сходный патогенез. С позиций клинической биохимии, АГ при метаболическом синдроме сопровождается гипертриглицеридемией и постоянно высокий уровень в плазме крови неэтерифицированных жирных кислот.

По мнению Ю.В. Постнова и С.Н. Орлова [10], врожденное нарушение переноса ионов через полупроницаемую мембрану и повышение активности клеточной помпы — Na^+ , K^+ -АТФазы — способствует избыточному накоплению Ca^{++} в цитозоле мышечных волокон и их сокращению. Это является еще одной причиной повышения периферического сопротивления кровотоку и повышению гидростатического давления во внутрисосудистом пуле, отражением чего и является увеличение АД.

Иные этиологические и патогенетические факторы, а также особенности тех вторичных форм АГ, которые вызваны гиперсекрецией гормонов (феохромоцитомы, синдром Кона [15] и гиперкортицизм, а также рено-васкулярная гипертония [1]) уже неоднократно изложены в литературе [16] и обсуждать их мы не будем.

По мнению Е.Е. Гогиной [5], в большинстве случаев АГ первым этапом патогенеза является нарушение функции эндотелия. К этому, мы полагаем, можно добавить и невозможность для периферических насосов (артерий мышечного типа) нормализовать процессы обмена на региональном уровне [22]. Определяя нарушение эндотелий — зависимой вазодилатации при введении ацетилхолина или на модели локальной гипоксии мы получаем информацию о функциональном состоянии системы децентрализованных, периферических насосов, которое гуморальным путем регулируют клетки эндотелия и реализуют фрагменты замкнутой системы сосудов — артерии мышечного типа. Напомним, что в филогенезе система периферического (децентрализованного) кровообращения сформировалась за сотни тысяч лет и при ней произошло образование всех органов [11]; сердце, как центральный насос в региональном пуле внутрисосудистой среды, природа образовала позже и, мы полагаем, по образу и подобию артерий мышечного типа.

Развитие патологического процесса, в который вовлекается монослой эндотелия на паракринном, региональном уровне и невозможность компенсировать нарушения на уровне периферических насосов, является причиной вовлечения в нормализацию обмена веществ центрального насоса — сердца [8]. Сердце компенсирует нарушения обменных процессов на уровне организма путем увеличения гидродинами-

ческого давления в пуле внутрисосудистой жидкости; последнее и оказывает действие на все иные пулы межклеточной среды. *Нормальное АД можно рассматривать как диагностический тест отсутствия in vivo патологии, при которой нарушения обменных процессов требуют компенсации на уровне организма с привлечением центрального насоса — сердца.* Однако и при нормальном АД использование функционального теста эндотелий — зависимой вазодилатации может выявить локальные и региональные нарушения метаболизма, для компенсации которых пока что достаточно регуляторной активности эндотелия и функции

децентрализованных, периферических насосов — артерий мышечного типа [14].

Вероятно, артериальную гипертонию можно рассматривать и как синдром и трактовать шире, чем только как патологию сердечно-сосудистой системы. Однако это требует детального обсуждения [6] — такого же, как это происходит в отношении диагноза «эссенциальная гипертония» и «гипертоническая болезнь» [20, 41]. Какими будут следующие шаги в понимании патогенеза артериальной гипертонии и позитивные последствия [48], возможно станет более ясно после обсуждения всего изложенного.

Литература

1. Арабидзе Г.Г. Симптоматические артериальные гипертонии. В кн.: Болезни сердца и сосудов/Под ред. Е.И. Чазова. М. Медицина, 1992. Т. 3. — С. 196 — 226.
2. Беленков Ю.Н., Чазова И.Е. Первичная легочная гипертензия. М. Изд. «Нолидж», 1999, 141 с.
3. Бредбери М. Концепция гематозенцефалического барьера. М. Медицина, 1983, С. 194 — 334.
4. Ганнушкина И.В., Лебедева Н.В. Гипертоническая энцефалопатия. М. Медицина, 1987.
5. Гогин Е.Е. Гипертоническая болезнь. Москва. 1997. С. 55 — 93.
6. Гогин Е.Е., Мартынов И.В. // Тер. архив. — 2000. — № 4. — С. 5 — 8.
7. Елисеев О.М. Артериальная гипертония и беременность. В кн.: Руководство по артериальной гипертонии / Под ред. Е.И.Чазова. М. 2005. С. 535 — 558.
8. Малая Л.Т., Корж А.Н., Балковая Л.Б. Эндотелиальная дисфункция при патологии сердечно-сосудистой системы. Харьков. 2000, 432 с.
9. Ощепкова Е.В. «Мягкая» артериальная гипертония и патология магистральных артерий головы. Автореф. дисс. докт. мед. наук Москва, 1995.
10. Постнов Ю.В., Орлов С.Н. Первичная гипертензия как патология клеточных мембран. М.: Медицина. 1987, 177 с.
11. Проссер Л. Сравнительная физиология животных. Москва. Изд-во «Мир». 1978. 640 с.
12. Титов В.Н. Лабораторная диагностика и диетотерапия гиперлипотеинемий (биологические основы) 2006. М. Медпрактика М.
13. Титов В.Н. // Росс. кардиол. журнал. — 1998. — № 6. — С. 35 — 42.
14. Титов В.Н., Ощепкова Е.В., Дмитриев В.А. // Клин. лаб. диагност. — 2005. — № 5. — С. 3 — 10.
15. Шхвацабая И.К., Чихладзе Н.М. Гиперальдостеронизм и артериальная гипертония. М.: Медицина, 1981, 136 с.
16. Чихладзе Н.М. Артериальные гипертонии эндокринного генеза. В кн.: Руководство по артериальной гипертонии. М./ Под ред. Е.И.Чазова. 2005. С. 135 — 158.
17. Ambalavanan N., Bilger A., Murphy-Ullrich J. et al. // Pediatr. Res. — 2005. — Vol. 57. — P. 631 — 636.
18. Bhatt D.L., Topol E.J. // Circulation. — 2002. — Vol. 106. — P. 136 — 140.
19. Carbone R., Bossone E., Bottino G., et al. // Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. — 2005. — Vol. 9. — P. 331 — 342.
20. Carretero O.A., Oparil S. // Circulation. — 2000. — Vol. 101. — P. 329 — 335.
21. Chobanian A.V., Bakris G.L., Black H.R. et al. // JAMA. — 2003. — Vol. 289. — P. 2560 — 2571.
22. Corretti M.C., Anderson T.J., Benjamin E.J. et al. // J. Am. Coll. Cardiol. — 2002. — Vol. 39. — P. 257 — 265.
23. Crowley S.D., Gurley S.B., Oliverio M.I. et al. // J. Clin. Invest. — 2003 — Vol. 115. — P. 1092 — 1099.
24. Evora P.R.B. // Intern. J. Cardiol. — 2000. — Vol. 73. — P. 289 — 292.
25. Gensert J.M., Ratan R.R. // Antioxid. Redox. Signal. — 2006. — Vol. 8. — P. 915 — 928.
26. Haegeli L., Quitzau K., Luscher T.F. // Eur. Heart. J. Suppl. — 2001. — Vol. 3. — P. 12 — 19.
27. Kantart A., van Dyke T.E. // Crit. Rev. Oral. Biol. Med. — 2003 — Vol. 14. — P. 4 — 12.
28. de Kleijn D., Pasterkamp G. // Cardiovasc. Res. — 2003. — Vol. 60. — P. 58 — 67.
29. Liao J.K. // Clin. Chem. — 1998. — Vol. 44. — P. 1799 — 1808.
30. Machado F.S., Desruisseaux M.S., Nagajothi R.P. et al. // Exp. Biol. Med. — 2006. — Vol. 231. — P. 1176 — 1181.
31. Maradny E., Kanayama N., Halim A. et al. // Gynecol. Obstet. Invest. — 1995. — Vol. 40. — P. 14 — 18.
32. Markiewski M.M., de Angelis R.A., Lambris J.D. // Mol. Immunol. — 2006. — Vol. 43. — P. 45 — 56.
33. Moudgil R., Michelakis E.D., Archer S.L. // J. Apl. Physiol. — 2005. — Vol. 98. — P. 390 — 403.
34. Nyklicek I., Bosch J.A., Amerongen A.V. // Biol. Psychology. — 2005. — Vol. 70. — P. 44 — 51.
35. van Oostrom A., Sijmonsma T.P., Verseyden C. et al. // J. Lipid. Res. — 2003. — Vol. 44. — P. 576 — 583.
36. Oparil S., Zaman A., Calhoun D.A. // Ann. Intern. Med. — 2003. — Vol. 139. — P. 761 — 776.
37. Rahmouni K., Correia M.L.G., Haynes W.G. et al. // Hypertension. — 2005. — Vol. 45. — P. 9 — 14.
38. Rippe B., Rosengren B.I., Carlson D. et al. // J. Vasc. Res. — 2002. — Vol. 39. — P. 375 — 390.
39. Rubin L.J. // N. Eng. J. Med. — 1997. — Vol. 336. — P. 111 — 117.
40. Schiffrin E.L. // Am. J. Hypertens. — 2002. — Vol. 15. — P. 1155 — 1225.
41. Staessen J.A., Wang J., Bianchi G., Birkenhager W.H. // Lancet. — 2003. — Vol. 361. — P. 1629 — 1641.
42. Stennett A.K., Khalil R.A. // Curr. Neurovasc. Res. — 2006. — Vol. 3. — P. 131 — 148.
43. Sys S.U., Pellegrino D., Mazza R. et al. // J. Exp/ Biol. 197. — Vol. 200. — P. 3109 — 3118.
44. Szmítok P.E., Wang C.H., Weisel R.D. et al. // Circulation. — 2003. — Vol. 108. — P. 2041 — 2048.
45. Titov V.N. // Intern. Congress «Hypertension- from Korotkov to present days» Septem-ber 15-17. 2005. Saint-Peterburg. Russia. P. — 136. Abstract.
46. Ventura R.R., Gomes D.A., Reis W.L. et al. // Braz. J. Med. Biol. Res. — 2002 — Vol. 35. — P. 1101 — 1109.
47. Verma S., Anderson T.J. // Circulation. — 2002. — Vol. 105. — P. 546 — 549.
48. Working Group on Future Directions in Hypertension // Hypertension. — 2005. — Vol. 46. — P. 1 — 6.

Поступила 30/06-2007