

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТОНΙΑ И АЛЬДОСТЕРОН

В. Н. Тутов

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

В медицинских учебниках, в руководствах по физиологии и клиническим дисциплинам можно прочесть, что система ренин → ангиотензин → альдостерон у позвоночных призвана, в первую очередь, регулировать артериальное давление (АД). Это мнение имеет основания; введение животным альдостерона (АЛД) и гиперпродукция эндогенного минералокортикоида при синдроме Конна (аденома клубочковой зоны коры надпочечников) [11] действительно повышает АД и до низкого уровня снижает содержание в плазме K^+ , усиливая экскрецию его с мочой. Все авторы основным в действии АЛД считают повышение АД, а гипокалиемию рассматривают как характерную черту этой специфичной, гормональной по генезу, не очень выраженной артериальной гипертензии (АГ) [16]. Мы же полагаем, что с позиций общей биологии, основным проявлением физиологического действия АЛД является регуляция содержания ионов Na^+ , осмотического давления и объема воды в едином пуле межклеточной среды многоклеточного организма: АЛД инициирует удаление из среды ионов K , сохраняет ионы Na , осмолярность и воду; *АЛД является основным Na -сберегающим фактором*. Нарушение параметров межклеточной среды, которые призван сохранять АЛД с ранних ступеней филогенеза и является причиной его компенсаторного действия, одним из элементов которого является повышение гидродинамического давления в локальном пуле внутрисосудистой межклеточной жидкости — в крови; это явление компенсации, свойственное АЛД, мы и рассматриваем как АГ.

Мы предлагаем по этапам рассмотреть биологическую функцию АЛД с позиций фундаментальной медицины, которую мы определяем как *раздел медицинских знаний, который призван решать вопросы этиологии и патогенеза наиболее распространенных заболеваний человека при использовании методических подходов общей биологии* [13]. По сути мы предлагаем для выяснения этиологии и патогенеза заболеваний использовать данные о разнообразии мира и поэтапном становлении органов и систем в филогенезе. И, хотя все мы называем себя homo sapiens, хотя мы и “цари природы” (только по уровню интеллекта), можно быть уверенными, что ничто общебиологическое нам не чуждо. Для анализа большого клинического и экспериментального материала, посвященного АЛД, мы предлагаем воспользоваться методическим при-

емами общей биологии: единение структуры и функции, сходство основных этапов фило- и онтогенеза, единая технология становления в филогенезе функциональных систем и рассмотрение физической химии как основы биологии. В отличие от нас, многие авторы рассматривают системный биологический подход как оценку вклада генетических мутаций в этиологию и патогенез заболеваний и течение патологических процессов [34].

Миллионы лет одноклеточные жили в гармонии с мировым океаном, получая из него необходимые нутриенты (питательные вещества) и выделяя в него все катаболиты. Можно полагать, что закономерности термодинамики, физической химии и биологии явились основой того, что веками существующие одноклеточные организмы стали формировать в мировом океане многоклеточные системы. В ходе этого уже самые малые и примитивные организмы “приватизировали” кусочек мирового океана, используя его в качестве пула межклеточной среды. Когда одна клетка в организме оказалась изолированной от внешней среды (мирового океана) и ее со всех сторон окружила внутренняя среда, возникла проблема: как теперь она сможет поглощать все необходимое, и каким путем будут удалены катаболиты, которые ранее клетка выбрасывала во внешнюю, а теперь выделяет в межклеточную среду. Находясь в составе многоклеточных организмов, биология клеток не претерпела существенных изменений: клетки продолжают воспринимать пул межклеточной жидкости как внешнюю среду.

Однако если одноклеточные организмы миллионы лет не интересовали такие “праздные” вопросы — каким путем мировой океан поддерживает постоянство состава ионов, в первую очередь Na^+ и K^+ , то сразу после формирования многоклеточных встала проблема сохранения состава ионов в “приватизированном” кусочке мирового океана — пуле межклеточной среды. Сохранение постоянства ионного состава цитозоля есть проблема для каждой из клеток и при нарушении его клетка гибнет; при изменении же состава межклеточной среды гибнет весь организм. Если Na^+ , K^+ -АТФаза призвана в цитозоле клеток поддерживать высокий уровень K^+ и избавляться от ионов Na , то в межклеточной среде, наоборот, необходимо сохранять высокий уровень Na и избавляться от K^+ . Для поддержания ионного состава меж-

клеточной среды необходима такая система, которая функционирует противоположно “клеточной помпе” [6].

Можно только догадываться, как первично была устроена эта система, но функционально она с самого начала выполняет те же “обязанности”, что у млекопитающих, приматов и человека выполняет АД. Используя принцип единения основных этапов филогенеза, мы полагаем, что *основная, наиболее ранняя биологическая функция АД у приматов и человека состоит в поддержании постоянства состава ионов, осмотического давления и объема водной среды в едином межклеточном пуле организма*. АД призван задерживать Na^+ и одновременно избавляться от K^+ , удаляя его с мочой. АД путем сохранения Na^+ призван поддерживать (предотвращать уменьшение) осмотическое давление и объем единого пула межклеточной среды. По сути, две функционально разные системы

— Na^+ , K^+ -АТФаза в плазматической мембране, которую регулирует каждая из клеток (ауторегуляция) и

— система реабсорбции (абсорбция обратно в пул внутрисосудистой среды) ионов Na и секреция из внутрисосудистой среды в первичную мочу ионов K^+ , главным образом, в плазматической мембране эпителия дистальных канальцев нефрона, регулируемая АД на уровне организма, ежеминутно обеспечивают постоянство множества внутриклеточных и единый пул межклеточной среды. У позвоночных и млекопитающих единый пул межклеточной среды составляет 20–25 % объема тела и содержит основную массу Na^+ [5]. На более поздних ступенях филогенеза, после того как из единого (стабильного) пула межклеточной среды выделились несколько локальных, функционально разных пулов, АД стал дополнительно регулировать еще два пула — пул внутрисосудистой жидкости и пул первичной мочи.

1. Становление гомеостаза межклеточной среды организма в филогенезе и альдостерон.

Высокий электрохимический градиент для K^+ и Na^+ по обе стороны плазматической мембраны клеток требует постоянной функции клеточных насосов (помп), которые потребляют энергию в форме аденозинтрифосфата (АТФ); концентрация ионов K в цитозоле животных клеток составляет 110–120 мэкв/л и только 4–5 мэкв/л K^+ содержит межклеточная жидкость. Содержание же Na^+ в цитозоле клеток составляет всего 8–10 мэкв/л, в то время как в мировом океане и в межклеточной среде в организме его уровень во много раз выше — 140–150 мэкв/л. Столь высокую концентрацию K^+ в каждой животной клетке поддерживает клеточная помпа — Na^+ , K^+ -АТФаза, которая, функционируя по принципу котранспортера, закачивает в клетку три иона K и выводит два Na^+

[6]. Каковы те механизмы, которые поддерживали столь высокий электрохимический градиент у ранних одноклеточных организмов (до синтеза АТФ) остается только предполагать. Приходится гипотетично говорить и о тех стимулах, которые инициировали первые этапы становления многоклеточных организмов, хотя с позиций термодинамики ассоциация (в том числе и клеток) энергетически предпочтительна, а диссоциация сопряжена с затратами энергии.

Какой бы не была причина нарушения синтеза АТФ и функции “клеточной помпы” в поддержании стабильного состава ионов цитозоля, из клеток в межклеточную среду по градиенту концентрации “потекут” ионы K , а в клетку начнут заходить Na^+ и водорода (H^+). Заметим, что K^+ начинает выходить из клеток в межклеточную среду даже в условиях физиологической гипоксии [55]. При гибели клеток по типу апоптоза, патологического некроза в межклеточной среде увеличивается концентрация K^+ , который необходимо удалять. Однако мы не можем измерить содержание электролитов в пуле межклеточной среды. К электролитам в клинической биохимии относят только те ионы, вклад которых в формирование осмотического давления в биологических жидкостях является существенным: это катионы — Na^+ и K^+ , анионы — хлор Cl^- и бикарбонат HCO_3^- . Возможности клинической биохимии таковы, что можно определить концентрацию электролитов лишь в

— локальном пуле межклеточной среды, во внутрисосудистой жидкости — плазме крови;

— ориентировочно в цитозоле эритроцитов и

— в конечной моче, которая является частью локального межклеточного пула первичной мочи.

При синдроме Конна и патологическом усилении эндогенного синтеза АД, можно длительно наблюдать гипокалиемию (до 1,6 мэкв/л) и повышение АД; острое же понижение уровня K^+ ниже 2,5 мэкв/л несовместимо с жизнью. Столь низкое содержание K^+ во внутрисосудистом пуле межклеточной среды при первичном гиперАД определено физиологичным действием афизиологично высокой концентрации АД, усилением секреции K^+ в пул первичной мочи и далее экскрецию в составе конечной мочи. Исходя из сказанного, биологическая роль АД и его предшественников в филогенезе состоит в сохранении в пуле межклеточной среды Na^+ и усилении выведения из межклеточной среды K^+ .

Альдостерон — Na-сберегающий фактор. Напомним, что повышение концентрации K^+ в пуле межклеточной среды происходит в условиях физиологии, патологии и при гибели клеток; это изменяет величину электрического потенциала на мембране и параметры встроенных в мембрану интегральных белков — сенсоров, рецепторов и функционально разных транспортеров.

Афизиологично высокая концентрация АД способна снизить уровень K^+ в едином пуле межклеточной среды и умеренно повысить концентрацию ионов Na . Следствием этого может быть понижение уровня K^+ в цитозоле клеток, что повлечет за собой нарушение синтеза белка, уменьшение секреции инсулина, усиление секреции H^+ в дистальных канальцах нефрона, задержку во внутрисосудистом пуле анионов HCO_3^- . Развитие гипокалиемии и алкалоза может стать причиной появления симптомов пароксизмальной миопатии и нарушения ритма сердца, атонии гладкомышечных клеток кишечника (метеоризм). И хотя мы умеем фиксировать изменения только на ЭКГ или миограмме, можно быть уверенным, что патологические изменения при гипокалиемии происходят во всех клетках в организме. К тому же, в историческом аспекте потребление K человеком всегда было невысоким, в то время как потребление ионов Na в форме поваренной соли ($NaCl$) постоянно увеличивается; это определено присущими поваренной соли свойствами консервации продуктов.

Усиление экскреции с мочой K^+ при избытке АД сопровождается и гипомагниемией, следствием чего является тахикардия и повышение чувствительности гладкомышечных клеток резистивных артерий мышечного типа к прессорным влияниям симпатической нервной системы. Низкая концентрация ионов Mg^{++} в едином пуле межклеточной среды способствует выходу его из клеток по градиенту концентрации; напомним, что содержание магния в цитозоле клеток на несколько порядков меньше, чем K^+ .

Чем больше $NaCl$ содержит пища, тем большее количество ионов Na^+ и Cl^- поступает в локальный внутрисосудистый пул внеклеточной среды, тем в большей мере увеличивается объем плазмы крови, формируя умеренную перегрузку по объему в большом и малом кругах кровообращения. Избавиться от избыточного количества Na^+ и H_2O в пуле циркуляции можно путем выведения их в локальный пул первичной мочи. Если мы хотим что-то усилить, надо где-то что-то усилить. Поэтому для нормализации объема пула внутрисосудистой жидкости и увеличения фильтрации надо поднять гидродинамическое давление над базальной мембраной и “продать” лишний объем в капсулу Боумена, т. е. в пул первичной мочи. Чем больше будет содержание в пище $NaCl$, тем всегда более высоким будет АД, начиная с пределов физиологического интервала.

На ранних ступенях филогенеза многоклеточные организмы имели единый пул межклеточной среды, единую систему поддержания постоянства параметров межклеточной жидкости (обмен ионами и водой), систему поглощения O_2 , субстратов питания и выделения катаболитов; этот единый пул имел непосред-

ственный контакт с внешней средой. По мере развития и начала формирования органов, единый пул межклеточной жидкости для всех клеток перестал быть оптимальным; произошло разделение единого пула с образованием локальных пулов межклеточной среды с разными физико-химическими параметрами. Это относится, в частности, к локальному пулу спинно-мозговой жидкости (СМЖ) и иным локальным пулам межклеточной среды. Поскольку пул СМЖ отделен от единого пула межклеточной среды малопроницаемым гематоэнцефалическим барьером, в нем сформировались параллельные системы поддержания физико-химических параметров и выделения катаболитов. Подобные системы, можно полагать, были сформированы и в иных локальных пулах межклеточной среды в организме.

Согласно единой технологии формирования в филогенезе функциональных систем [15], в пуле межклеточной среды и в локальных пулах состав ионов, объем среды и допустимую концентрацию катаболитов поддерживали сходные по структуре системы; однако гуморальные медиаторы в них оказались разными. Если в едином пуле межклеточной среды ими, можно полагать, были стероиды, подобные (идентичные) АД, то в пуле ликвора ими стали гуморальные пептиды — вазопрессин и окситоцин. Сколь долго в организме сосуществовали параллельные системы поддержания параметров межклеточной среды, сказать трудно; однако формирование централизованной системы поддержания гомеостаза (почек), как и иных органов, началось после образования еще одного локального пула межклеточной среды — пула внутрисосудистой жидкости, вначале — лимфы, позже — гемолимфы, а затем и крови [8].

Формирование пула внутрисосудистой жидкости привело к “централизации” системы поддержания гомеостаза и формированию почек как единого органа. Принципиальным изменением явилось то, что если до этого каждый из пулов межклеточной жидкости самостоятельно контактировал с внешней средой, то после “централизации” общение с внешним миром стало происходить опосредованно только через внутрисосудистый пул: это касается поддержания параметров межклеточной среды, выведения катаболитов, поглощения субстратов питания и O_2 . И, если ранее АД регулировал параметры межклеточной жидкости в прямом контакте с внешней средой, то после централизации избыток K^+ из единого пула межклеточной среды приходится выводить вначале в локальный пул внутрисосудистой жидкости (плазму крови), из него — в межклеточный пул первичной мочи и только из последнего можно удалить K^+ из организма в составе конечной мочи.

К сожалению, оценить действие АД прямо, измеряя концентрацию ионов Na и K в пуле межкле-

точной среды мы не можем, что и затрудняет понимание функциональной роли АД. Если с пищей поступает избыточное количество K^+ , при нормальном содержании его в межклеточной среде, то АД, сохраняя параметры пула межклеточной жидкости, активирует удаление ионов K из пула внутрисосудистой среды (плазмы крови) в пул первичной мочи, предотвращая появление K^+ в едином пуле межклеточной среды. Следовательно, чтобы обеспечить сохранение параметров единого “постоянного” пула межклеточной среды, АД “приходится” регулировать содержание ионов K в двух иных, локальных “переменных” пулах — в пуле внутрисосудистой среды (плазме крови) и пуле первичной мочи.

Как это изложено нами ранее, все пулы межклеточной среды, с одной стороны разделяет, с другой — функционально объединяет монослой клеток эндотелия; последние, обладая функцией жидкостного пиноцитоза (транцитоза) переносят воду, ионы K и Na и иные субстраты между отдельными пулами, в частности между единым пулом межклеточной среды и локальным пулом внутрисосудистой жидкости. В капиллярах, где эти два пула разделяет только *монослой эндотелия*, возможно изменение его “проницаемости” — усиление жидкостного пиноцитоза (транцитоза), однако это касается только межклеточной среды; перемещение же ионов K^+ или Na^+ через *клетки эпителия* осуществляют только специфичные переносчики. В силу различия источников избирательного поступления в пул межклеточной среды ионов K и Na , АД отдельно регулирует их содержание в межклеточной жидкости, используя разные транспортеры для K^+ и Na^+ в эпителии дистальных канальцев нефрона; оказывает АД влияние и на активность Na^+ , K^+ -АТФазы.

Наиболее часто провоцирует активацию синтеза АД формирование сердечной недостаточности, когда выраженная перегрузка внутрисосудистого пула по объему и невозможность “продать” избыток воды через базальную мембрану гломерул, является причиной выхода ее из системы кровообращения в межклеточное пространство. Уменьшение содержания Na^+ в едином пуле межклеточной среды в силу увеличения его объема и является причиной активации секреции АД. В физиологических условиях *Na-сберегающий АД* функционирует в “реципрокном функциональном тандеме” с тремя *Na-уретическими факторами* (Na — выводящими факторами). При сердечной недостаточности, которая “не предусмотрена” в биологии, этот тандем не срабатывает. Повышение потребления с пищей ионов Na реально повышает гидростатическое давление в пуле внутрисосудистой жидкости (АД), но мало изменяет секрецию АД [36]. Однако, чем меньше поступает с пищей ионов Na , тем более активен синтез АД.

2. Альдостерон, механизмы гиперальдостеронизма и взаимодействия с натрийуретическими пептидами.

Биологическая роль АД, которая за миллионы лет отработана в филогенезе, призвана сохранять единый пул межклеточной среды организма, предотвращать потери ионов Na^+ и воды. Этот пул при жизни животных на суше обеспечивает клеткам возможность жить, как и прежде, в водной среде. В условиях физиологии трудно представить (смоделировать) ситуацию, в которой бы произошло существенное увеличение объема водной фазы или концентрации ионов Na , как трудно представить *in vivo* и физиологические условия для развития гиперкалиемии в цитозоле клеток. Если пища животных содержит избыточное количество воды или $NaCl$, то оба ингредиента поступят не прямо в “стабильный” пул межклеточной среды, а вначале в “переменный, регуляторный” локальный внутрисосудистый пул, в плазму крови. Избыток воды и Na^+ вызовет перегрузку внутрисосудистого пула по объему и система интероцепции (хемирецепции) инициирует синтез гуморальных медиаторов и физиологические механизмы, которые выведут избыток Na^+ и воды из внутрисосудистого русла. Участие АД в этом процессе таково, что он не активирует реабсорбцию Na и воды в дистальных канальцах нефрона, позволяя им выйти в собирательные трубочки. Так, путем компенсации на уровне двух локальных “переменных” пулов межклеточной среды (внутрисосудистого пула и пула первичной мочи) АД не допускает изменения параметров единого “стабилизированного” пула межклеточной среды.

Наибольшую опасность для организма представляет уменьшение содержания H_2O и ионов Na в едином пуле межклеточной жидкости. При длительном непоступлении в организм воды, а также и в патологических условиях, в пуле межклеточной среды может произойти и относительное увеличение концентрации Na^+ . Однако АД биологически не предназначен для купирования избыточного количества ионов Na и воды, когда, особенно в афизиологических условиях, произойдет их накопление в одном из пулов межклеточной среды. В этой ситуации иной медиатор — вазопрессин, антидиуретический гормон, ограничит потерю воды со всеми биологическими жидкостями (моча, слюна и пот), регулируя функцию специфичных транспортеров воды — аквапоринов [54]; вазопрессин же одновременно инициирует и ощущение жажды [11].

АД биологически “призван” не допускать потери Na^+ и воды из пула межклеточной среды; АД — *Na-сберегающий* фактор. При этом можно полагать, что в условиях афизиологично высокого содержания АД (эндогенного или экзогенного) в пуле межклеточной среды возможно умеренное увеличение концентрации Na^+ . При первичном гиперальдостеронизме (синдроме

Конна) единственным патогенетическим фактором является усиление секреции АД; это и есть причина понижения уровня K^+ в пуле внутрисосудистой жидкости, возможного увеличения концентрации Na^+ в межклеточной среде и повышения гидростатического давления в пуле внутрисосудистой жидкости, т. е. повышение АД. В этих условиях, для нормализации физико-химических параметров межклеточной среды, снижения концентрации Na^+ и объема воды организм привлекает иные биологические медиаторы — натрийуретические пептиды (НУП).

Натрийуретические пептиды — основные Na -выводящие факторы. Повышение содержания в плазме крови НУП понижает регуляторное действие АД; он не активирует реабсорбцию в дистальных канальцах нефрона того увеличенного количества Na^+ и H_2O , которое не реабсорбировали клетки эпителия проксимальных канальцев при регуляторном действии НУП. Однако при синдроме Конна физиологическая концентрация НУП не может компенсировать действие высокого содержания АД; гормон не позволяет вывести из организма избыточное количество ионов Na^+ . Формируется порочный круг, при котором НУП понижают реабсорбцию из пула первичной мочи ионов Na и воды в проксимальных канальцах, способствуя их выведению с мочой, а избыток АД возвращает весь Na обратно в пул внутрисосудистой жидкости при усилении реабсорбции в дистальных канальцах нефрона. Формирование “порочного круга” при гиперАД вызывает перегрузку внутрисосудистого пула по объему, на что реагируют сенсоры интероцептивной системы, в частности барорецепторы. Последние инициируют повышение гидродинамического давления в пуле внутрисосудистой среды с целью предотвратить перегрузку по объему и вывести часть жидкости в пул первичной мочи. Увеличение гидродинамического давления над базальной мембраной (АД) ускоряет гломерулярную фильтрацию, увеличивает объем первичной мочи и содержание в ней ионов Na . В результате длительного действия повышенного содержания АД, умеренная АГ становится еще и постоянной.

Мнения авторов относительно механизмов патологического влияния высокой концентрации АД при синдроме Конна неоднозначны. При первичном гиперАД усиление синтеза АД действительно является причиной формирования АГ. Однако из доброкачественного, но все-таки опухолевого процесса, не стоит делать заключение о том, что АД призван регулировать АД. Заметим, что при активации симпатической нервной системы, при стрессе и увеличении в плазме крови концентрации адреналина со свойственным ему вазоконстрикторным действием, даже при кратковременном повышении АД, в капиллярах, стенка которых представлена только мо-

нослоем эндотелия, происходит усиление транцитоза и часть воды из пула внутрисосудистой жидкости перемещается в пул межклеточной среды. Инициатором этого перемещения является физический фактор — гидродинамическое давление, которое “выдавливает” часть воды из сосудистого русла в пул межклеточной среды. Это означает, что после каждого повышения АД, в частности при стрессе, происходит хотя и незначительное, но все-таки увеличение объема пула межклеточной среды и возможное разведение в нем Na^+ .

Можно говорить, что после каждого подъема АД развивается также, хотя и незначительная, но гиповолемия, которую надо компенсировать возвращением в кровоток воды, которая вышла в пул межклеточной среды. Сделать это можно только путем “засасывания” воды во внутрисосудистый пул. Напомним, что основной биологической функцией АД является поддержание постоянства параметров единого пула межклеточной среды, которое меняется после каждого инцидента повышения АД. Поэтому *каждый подъем АД влечет за собой повышение секреции АД*, который, увеличивая в плазме крови уровень ионов Na и осмотическое давление, “присасывает” из пула межклеточной среды оптимальное количество жидкости. Естественно, что все эти изменения происходят в рамках физиологического интервала. По сути, величина АД в пределах нормы ($\pm 10\%$ мм рт. ст.) вероятно изменяется “пилообразно”; в таком же порядке с некоторым интервалом (лаг-период) изменяется и секреция АД, содержание в плазме крови Na^+ , осмотическое давление и объем внутрисосудистой жидкости. На существование такой зависимости косвенно указывают и данные большого клинико-биохимического исследования [1].

При перегрузке внутрисосудистого пула межклеточной среды (крови) по объему, в частности при сердечной недостаточности, избыток Na^+ и воды можно вывести в пул первичной мочи. Однако для достижения этого избыток воды надо гидродинамически “продавить” через базальную мембрану и далее, не абсорбируя ионы Na ни в проксимальных, ни в дистальных канальцах нефрона, удалить Na^+ и воду с конечной мочой. Если левый желудочек не в силах развить гидродинамическое давление, достаточное для фильтрации пула плазмы через базальную мембрану гломерул, то выведение жидкости в первичную мочу невозможно [2]. В условиях ослабления сократительной функции миокарда избыток воды из внутрисосудистого пула приходится выводить в единый пул межклеточной жидкости. Следствием этого является нарушение всех параметров единого пула — увеличение объема воды и относительное понижение концентрации Na^+ ; результатом этого является формирование отеков.

Если количество Na^+ и объем H_2O , который необходимо вывести из внутрисосудистого пула, становится непомерно большим и может недопустимо нарушить параметры единого пула межклеточной среды, избыток воды депонируют целомические, выстланные эндотелием полости брюшины, перикарда и плевры. Не исключено, что этот процесс происходит при активном вовлечении в депонирование функции монослоя эндотелия серозных полостей. В такой ситуации интероцепция с хеморецепторов — сенсоров, которые фиксируют некоторое понижение уровня натрия в пуле межклеточной среды, инициируют секрецию АД. Последний, исполняя присущую ему функцию Na -сберегающего фактора, стремится восстановить концентрацию Na^+ в едином пуле межклеточной среды. Для этого АД усилит реабсорбцию Na^+ в дистальных канальцах нефрона; он возвращает Na^+ в локальный пул внутрисосудистой жидкости, в кровь, с целью последующего перемещения его в единый пул межклеточной среды. По сути, биологическая функция АД в поддержании гомеостаза пула межклеточной среды при сердечной недостаточности формирует “порочный круг”, “разорвать” который можно

- физиологично — путем усиления сократительной функции левого желудочка или
- афизиологично — путем блокады физиологического действия АД.

В случаях патологического увеличения объема внутрисосудистой жидкости, перегрузке по объему круга кровообращения, физиологичное действие АД и его действие по стабилизации параметров единого пула межклеточной среды, оказывается нежелательным. Если

- восстановить (уменьшить) объем внутрисосудистой жидкости не удастся в силу низкого гидродинамического давления крови над базальной мембраной, недостаточного для фильтрации Na^+ и воды в локальный пул первичной мочи и увеличить его невозможно; если
- выведение жидкости в единый пул межклеточной среды еще в большей степени усиливает секрецию АД, остается одно:
- ускорить ток жидкости в пуле первичной мочи, существенно увеличивая объем путем использования фармакологических препаратов — диуретиков. Если невозможно увеличить гидродинамическое давление над гломерулярным фильтром, можно попробовать понизить гидродинамическое давление под базальной мембраной путем увеличения скорости протекания первичной мочи или
- афизиологично блокировать действие АД. Однако, несмотря на афизиологичность, прием конкурентного антагониста рецепторов для минералокортикоидов — спиронолактона — понижает леталь-

ность и смертность больных с сердечной недостаточностью, поскольку позволяет разорвать сформировавшийся “порочный” круг [47].

При формировании в филогенезе локального пула межклеточной среды — пула СМЖ, в нем также стала функционировать локальная система поддержания концентрации Na^+ и объема воды. Подтверждением этого является наличие рецепторов для минералокортикоидов (АД) в паравентрикулярных ядрах гипоталамуса. Эти рецепторы, сохраняя гомеостаз второго стабильного пула внеклеточной среды — ликвора, задействованы в регуляции двух переменных пулов — пула внутрисосудистой среды и пула первичной мочи. Блокада рецепторов к минералокортикоидам в гипоталамусе в условиях повышенного потребления соли нормализует параметры СМЖ и понижает гидродинамическое давление во внутрисосудистой жидкости, т. е. понижает АД [52]. Введение АД непосредственно в желудочек мозга нарушает параметры этого локального пула среды у крыс с избытком NaCl в пище с компенсаторным увеличением АД [26]. Не исключено, что специфичные рецепторы в гипоталамусе, которые связывают АД, имеют отношение к тем медиаторам, которые регулируют желание (или нежелание) особей поглощать NaCl и пить воду, формируя физиологичное чувство жажды [7, 11].

Биологическая роль АД состоит в том, что он обеспечивает животным возможность жить на суше, сохраняя количественные параметры воды в организме, главным образом, в филогенетически самом раннем едином пуле межклеточной жидкости [29]. Вероятно, у мирового океана АД “научился” принципам и приемам сохранения параметров межклеточной среды, идентичным по составу ионов воде океана. Исходя из этого, первой системой, которую сформировали многоклеточные на ранних ступенях филогенеза, была система поддержания гомеостаза межклеточной среды, которая функционально предшествовала АД. В силу этого АД регулирует все физиологичные процессы в клетках эпителия, которые связаны с возможной потерей воды с конечной мочой, в проксимальных отделах толстого кишечника с калом, со слюной и потом. Действие АД связывают и с его адаптивными реакциями по отношению к влиянию и гравитации [46]. Наиболее существенной является роль АД и в случаях истечения части внутрисосудистой жидкости (крови) при травмах и кровопотерях.

3. Пути реализации регуляторного действия альдостерона.

АД сложным образом оказывает действие на клетки эпителия дистальных отделов кишечника и дистальных канальцев нефрона. Клетки связывают АД минералокортикоидными рецепторами на плазм-

матической мембране; эти рецепторы во многом схожи с рецепторами для глюкокортикоидов [45]. Далее следует перенос АД через цитозоль и связывание его с рецепторами на мембране ядра и переносом в ядро. Далее гормон связывается с молекулами ДНК при помощи “стероид — связывающего элемента”, модулирует экспрессию генов, которые запускают синтез специфичных протеинов; последние перемещаются в цитозоле в эндоплазматический ретикулум и активируют в рибосомах синтез белков — транспортеров ионов Na, которые далее клетки выставляют на плазматическую мембрану в ответ на стимуляцию АД. Это — “геномный” вариант действия АД; для его реализации требуется порядка часа [17]. В результате на апикальную часть мембраны клетки эпителия выставляют большее количество транспортеров, которые активно реабсорбируют Na⁺. Ионы Na формируют большую часть осмотического давления, и в силу этого за ним движется вода.

Многие факторы инициируют секрецию АД; однако все они являются производными от нарушения параметров единого пула межклеточной жидкости и формируемых компенсаторных реакций. К этим факторам относятся ангиотензин-II, сигналы от хеморецепторов, сенсоров концентрации ионов Na и K в межклеточной среде, низкий ударный (минутный) объем левого желудочка — сердечный выброс. Гидродинамическое давление во внутрисосудистой жидкости, ее объем и содержание K⁺ соотносятся с концентрацией в плазме крови ангиотензина-II. Снижение объема единого пула межклеточной и локального пула внутрисосудистой среды инициирует синтез АД с целью задержки Na⁺ и сохранения физико-химических параметров единого пула межклеточной среды организма. Все процессы длительной регуляции при сохранении параметров пула межклеточной среды АД реализует “геномным” путем. Однако стероиды, в том числе АД, могут и без взаимодействия с ядерными рецепторами, активировать транскрипцию и синтез клетками Na-транспортеров [51]. Специфичные рецепторы к АД присутствуют на апикальной части эпителиальных клеток в почках и толстом кишечнике, в слюнных и потовых железах; их именуют рецепторами к минералокортикоидам, но они с низкой аффинностью связывают и глюкокортикоиды [20]. Напомним, что концентрация кортизола в плазме крови у человека в 100 раз выше, чем содержание АД [12].

Как же при таком различии в концентрации стероидов возможно специфичное связывание АД с рецепторами к минералокортикоидам? Специфичность этих рецепторов обеспечивает:

— наличие в плазме крови высокого содержания транскортина (глюкокортикоид-связывающего белка); при этом свободным, способным взаимодей-

вать с рецепторами, остается не более 10 % кортизола [4], но главным образом;

— функциональная ассоциация с рецепторами для минералокортикоидов фермента 11-β-гидроксистероиддегидрогеназы, который, структурно изменяя глюкокортикоиды (кортизол), лишает их способности высокоаффинно связываться с минералокортикоидными рецепторами [25]. Эту возможность подтверждают и иммуноморфологические данные, которые показали совместную локализацию рецептора к минералокортикоидам и ферментам в тканях [24]. Спонтанную мутацию 11-β-гидроксистероиддегидрогеназы-нуль в клинике можно рассматривать как особую форму гиперальдостеронизма. Ингибирование активности дегидрогеназы можно вызвать и приемом с пищей растения лакрицы, компоненты которого избирательно ингибируют активность 11-β-гидроксистероиддегидрогеназы. Вместе с тем возможны и иные механизмы обеспечения специфичности связывания АД.

Кроме активации синтеза Na-транспортеров при реализации геномного механизма действия, АД оказывает и “негеномное” регуляторное действие. Это показано на эритроцитах, которые не имеют ядер [60]. Реализация действия АД включает: (1) рецептор, который пронизывает плазматическую мембрану; (2) систему передач сигнала в клетке и (3) действующий фактор. Этот рецептор отличается от классических стероидных рецепторов, поскольку на него не оказывают влияния конкурентные ингибиторы стероидных рецепторов, в частности, спиронолактон [45]. Разобраться в физиологии рецепции помогли эксперименты с трансгенными животными, у которых выбит ген этого рецептора. В цитозоле фибробластов этих мышей через 3 мин действия АД возросла концентрация Ca⁺⁺ и циклического аденозинмонофосфата (ц-АМФ) [31]. Вероятно, формирование этого механизма действия произошло на ранних ступенях филогенеза; это и явилось причиной того, что в реализацию действия АД вовлечено много вторичных внутриклеточных посредников: продукты гидролиза фосфоинозитола, диацилглицерол, инозитолтрифосфат и протеинкиназа. В частности, инактивация протеинкиназы блокирует активность Na⁺, H⁺ котранспортера (антипортера) — непосредственного исполнителя регуляторного действия АД [23]. Этим механизмом опосредовано действие АД на активность переносчиков ионов Na в эпителии толстого кишечника и в миоцитах [53].

В добавление к изменению в клетках содержания Ca⁺⁺ и активности протеинкиназы, при “негеномном” действии АД в цитозоле гладкомышечных клеток повышается содержание и ц-АМФ. В физиологических условиях повышение в цитозоле миоцитов содержания двух первых медиаторов сопряжено с со-

крашением миофибрилл, а увеличение концентрации цАМФ — с их расслаблением. АД способен активировать как реакцию вазоконстрикции гладкомышечных артерий, так и реакцию вазодилатации гладкомышечных резистивных сосудов. Вероятно, АД еще на ранних ступенях филогенеза сформировал способность инициировать как сокращение, так и расслабление гладкомышечных клеток в первичных перистальтических насосах в зависимости от конкретной ситуации. Вероятно, эта функция отработана на тех ступенях филогенеза, когда множественные периферические перистальтические насосы были единственными и обеспечивали движение жидкости еще в незамкнутой системе циркуляции. В дальнейшем “не-геномный” вариант действия АД сформировался в филогенезе на более ранних ступенях, чем “геномный” — сложный и многоэтапный механизм [17].

Все больше фактов указывает, что в острых ситуациях “негеномное” действие АД может происходить при локальном синтезе гормона в разных тканях. Синтез АД отмечен и в экстраренальных тканях. АД можно выявить в лейкоцитах, нейронах и глияльных клетках мозга, миоцитах и фибробластах миокарда, эндотелии, гладкомышечных клетках и в адипоцитах. Полагают, что действие АД в кардиомиоцитах играет существенную роль в формировании вначале функциональных, а затем и анатомических физиологических изменений — умеренная гипертрофия и фиброз миокарда в условиях гиперальдостеронизма [64]. Описаны рецепторы для минералокортикоидов и в неэпителиальных тканях; гипофиз, гиппокамп, клетки аорты и кардиомиоциты. Врожденные нарушения механизмов поддержания параметров пула межклеточной среды (нарушение передачи сигнала АД в клетки) компенсирует комплекс реакций, в состав которых входит и увеличение гидродинамического давления в локальном пуле внутрисосудистой жидкости, т. е. повышение АД [41].

Классической мишенью действия АД является эпителий почек, который ограничивает локальный пул межклеточной жидкости — пул первичной мочи. Будучи, казалось бы, небольшим по объему, через этот пул в сутки проходят десятки литров первичной мочи. Монослой эпителия в почках, в структуре нефронов ограничивает пул первичной мочи, который не имеет непосредственной связи с единым межклеточным пулом, поэтому абсорбированные из него Na^+ возвращаются во внутрисосудистый пул жидкости. Плазматическая мембрана эпителия не позволяет воде выходить из пула первичной мочи путем диффузии. Функциональную же активность транспортеров — переносчиков K^+ и Na^+ регулирует АД, а активность аквапоринов — неосмотических транспортеров воды — регулирует вазопрессин.

Трансэпителиальный перенос ионов зависит от величины электрического заряда на мембране и активности Na^+/K^+ -АТФ-азы, которая формирует электрохимический потенциал, необходимый для одновременного выхода Na^+ из клетки и вхождения в нее K^+ . Лимитирующим этапом реабсорбции Na^+ являются амилорид-чувствительные Na -каналы. Вода следует за Na^+ и Cl^- через монослой эпителия и только в малой степени — между клетками. Одновременно АД повышает активность Na^+ , H^+ -котранспортера в проксимальной части толстого кишечника и тиазидчувствительных Na^+ , Cl^- -котранспортеров в дистальных канальцах нефрона. Активация АД переносчиков Na^+ в дистальных канальцах “негеномным” путем происходит за счет повышения их производительности — степени открытия. Далее, реализуя “геномный” вариант, АД увеличивает синтез и выставление на мембрану дополнительного количества ионных транспортеров.

Каким же путем можно снизить концентрацию Na^+ в едином пуле межклеточной среды, если увеличение содержания Na^+ является следствием высокой концентрации АД? Это можно осуществить только путем выведения избытка Na^+ в пул внутрисосудистой жидкости, далее в пул первичной мочи и затем в окончательную мочу. Сделать это могут клетки эндотелия путем активации жидкостного пиноцитоза — транцитоза; в каждой эндосоме, которую эндотелий переносит из внеклеточной среды в пул внутрисосудистой жидкости, содержание Na более высоко, чем в такой же эндосоме, которую эндотелий переносит в обратном направлении. Однако какие же механизмы активируют клетки эндотелия? С позиций фундаментальной медицины повышение Na^+ можно рассматривать как “замусоривание” пула межклеточной среды. Хеморецепторы воспринимают избыток Na^+ как эндогенные флогены, понизить уровень которых можно только путем инициирования синдрома системного воспалительного ответа.

Одной из характерных черт синдрома воспаления является вовлечение в процесс монослоя эндотелия на границе единого пула межклеточной среды и локального пула внутрисосудистой жидкости [14]. Именно монослой эндотелия путем транцитоза осуществляет функциональное единение всех пулов межклеточной среды организма. С позиций фундаментальной медицины можно понять, почему при избытке АД в плазме крови увеличивается содержание первичных и вторичных медиаторов воспаления и активность мононуклеарных клеток. Авторы приписывают формирование провоспалительной реакции непосредственно действию АД, именуя его провоспалительным стероидом [25]. Реальным же инициатором эндогенной воспалительной реакции является не сам АД, а вызванное им “замусоривание”

единого пула межклеточной среды избытком Na^+ . С гипотезой об иницировании АД воспаления сочетается то, что введение антагонистов АД при моделировании сердечной недостаточности в эксперименте понижает в плазме крови уровень фрагментов коллагена, первичных и вторичных маркеров синдрома системного воспалительного ответа [33].

Длительное состояние эндогенного (экзогенного) гиперАД приводит к фиброзным изменениям в миокарде и нарушает сократительную функцию левого желудочка. Авторы объясняют это следствием эндогенного воспаления, которое инициирует провоспалительное действие АД. Мы же полагаем, что причиной активации роста фибробластов и замещение ими кардиомицитов является длительное повышение концентрации Na^+ в едином пуле межклеточной среды. Длительное повышение функции кардиомиоцитов при гиперАД в силу умеренной перегрузки пула внутрисосудистой жидкости по объему может быть причиной вначале функциональных, а далее и дегенеративных изменений в клетках, гибели их по типу апоптоза и замещения соединительной тканью [39]. Так, кратковременная инкубация кардиомиоцитов морской свинки в условиях умеренной гипернатриемии нарушает функцию K^+ каналов [36]. Показано негативное влияние повышения содержания Na^+ в инкубационной среде на величину поверхностного заряда мембраны кардиомиоцитов. Гистохимически отмечены негативные изменения в структуре цитоскелетона кардиомиоцитов при инкубации в условиях повышенного содержания Na^+ [40]. В опытах на культуре ткани даже незначительная гипернатриемия среды (как и гипокалиемия) может стать причиной ингибирования функции нейтрофилов и Т-лимфоцитов [37]. Инфузия больным с миомой матки 7,5 % раствора NaCl в дозе 4 мл/кг массы тела повышала в крови число эритроцитов и лейкоцитов и активность эластазы как маркера дегрануляции нейтрофилов. Одновременно не изменилось содержание в плазме крови первичных и вторичных медиаторов синдрома системного воспалительного ответа.

Функциональная роль АД биологически настолько важна и столь рано филогенетически сформирована, что АД вовлекается в патологические процессы почти всегда вторично. *При всех патологических процессах АД преследует одну цель — сохранить параметры пула межклеточной среды;* с этой точки зрения повышение гидродинамического давления в локальном пуле внутрисосудистой жидкости — АД — есть один из способов исполнения этой биологической функции. Гиперплазия эпителия клубочковой зоны коры надпочечников и гиперпродукция АД является причиной синдрома Конна — первичного гиперАД [9]. Спонтанная мутация 11-β-гидроксистероиддегидрогеназа — нуль составляет этиологию

вторичного гиперальдостеронизма при утере минералокортикоидными рецепторами специфичности для АД [18]. Повышение АД при стрессе и активации симпатической нервной системы также активирует секрецию АД в рамках физиологичных параметров. Действие АД происходит, главным образом, в рамках физиологичных параметров или умеренного повышения АД. Это определено тем, что функция АД отработана на столь ранних ступенях филогенеза, когда сердца не было, а движение жидкости в замкнутой системе единого пула межклеточной среды, а позже гемолимфы обеспечивали трубчатые перистальтические насосы. В дальнейшем при формировании замкнутой системы кровообращения они превратились в артерии мышечного типа, сформировав перистальтический насос в системе кровообращения, который представлен резистивными артериями мышечного типа.

В последнее время внимание исследователей привлекает действие АД, не связанное с регуляцией реабсорбции Na^+ в эпителии дистальных отделов нефрона. В миокарде АД может вызвать гипертрофию с последующими явлениями фиброза [19], оказывать влияние на функциональную активность резистивных артерий мышечного типа. Рецепторы к АД у кроликов присутствуют в кардиомиоцитах, эндокарде, в эндотелии и гладкомышечных клетках артерий; эти рецепторы идентичны тем, которые функционируют на мембране эпителия дистальных канальцев нефрона [43]. В биоптатах миокарда человека выявлены рецепторы к минералокортикоидам, которые локализованы совместно с 11-β-гидроксистероиддегидрогеназой. Это действие АД не опосредовано взаимодействием с рецепторами [63]; для проявления “негеномного” действия достаточно нескольких минут и на него не влияют специфичные антагонисты рецепторов к минералокортикоидам. Двойное слепое плацебо-контролируемое исследование на добровольцах показало, что после однократного внутривенного введения высокой дозы АД (0,5 мг) выражено возрастает периферическое сопротивление кровотоку с повышением сердечного выброса и сердечного индекса, по сравнению с группой плацебо. Действие АД начиналось через 3 мин. после введения и продолжалось 10 мин. [57].

АД вызывает сокращение гладкомышечных клеток резистивных артерий и повышает периферическое сопротивление (резистентность) току крови при реализации “негеномного” варианта действия. Авторы определяли параметры приводящей артерии почек у кролика методом микродиссекции. АД в дозе до 10^{-5} моль/л не изменял внутренний диаметр артерии, но устранял способность KCl в дозе 100 ммоль/л вызывать ее сокращение. Ингибирование АД действия KCl заканчивается через 20 мин; введение акти-

номицина пролонгирует действие АД. Введение антагониста рецепторов минералокортикоидов — спиронолактона — устраняло действие АД, что определено при использовании полимеразной цепной реакции. Ингибирование синтеза NO и введение ингибитора гуанилилциклазы восстанавливало способность K^+ индуцировать сокращение афферентной артерии в присутствии АД. Как и АД, введение доноров NO (нитропруссид Na) ингибировало способность ионов K вызывать сокращение артерий мышечного типа в почках. Авторы заключили, что АД способен ингибировать вазоконстрикторное действие K^+ , и это опосредовано активацией синтеза NO [44]. Способность АД активировать синтез оксида азота является фактом, который подтверждает его формирование на ранних ступенях филогенеза. Это еще раз подтверждает, что АД использовал фрагментированные трубчатые перистальтические насосы (децентрализованный насос) для поддержания физико-химических параметров единого пула межклеточной среды и до того, как была сформирована замкнутая система кровообращения и стал функционировать центральный насос — сердце.

Диуретики можно использовать для оценки становления функции отдельных отделов нефрона в постнатальном периоде. Помимо «онтогенетического» интереса диуретики позволяют устранить перегрузку локального пула внутрисосудистой среды по объему. Существующие препараты рационально разделить на группы, которые:

- увеличивают гидродинамическое давление над базальной мембраной — положительные инотропные средства (сердечные гликозиды, эуфиллин, допамин);
- изменяют физико-химические условия реабсорбции воды в нефроне — осмотические диуретики (маннитол);
- влияют на активность транспортеров отдельных катионов и анионов в эпителии канальцев нефрона (фуросемид, этакриновая кислота, ацетозоламид);
- регулируют действие АД на специфические транспортеры ионов в дистальных сегментах нефрона (спиронолактоны, диметилксантины).

Маннитол действует из просвета канальцев; повышая осмолярность первичной мочи, он уменьшает реабсорбцию H_2O и Na^+ в проксимальном сегменте нефрона. Амилорид и триамтерен уменьшают перенос катионов Na^+ через клетки эпителия в дистальных сегментах нефрона и начальной части собирающих трубочек. Транспортеры анионов Cl^- блокируют фуросемид и этакриновую кислоту в восходящем толстом сегменте петли Генле. Ингибиторы карбоангидразы уменьшают секрецию катионов H^+ и таким образом блокируют активность Na^+ , H^+ -транспортеров. Тиазидные диуретики также блокируют ак-

тивность Na^+ , Cl^- — котранспортеров. Действие последней группы препаратов изменяет реакцию клеток на АД и иные физиологические медиаторы [3]. Напомним, что выделить с мочой можно только равное количество катионов и анионов; и, если диуретик блокирует реабсорбцию аниона Cl^- , то в просвете канальца останется и катион Na^+ , и вода.

В клинике до сих пор не решен вопрос о механизме действия селективных блокаторов рецепторов к АД. С одной стороны, препараты изменяют объем внутрисосудистой жидкости и экскрецию Na^+ . Однако и действие АД вне почек может иметь не меньшее значение. При моделировании воспалительной патологии миокарда на животных блокада рецепторов к АД уменьшает проявления синдрома системного воспалительного ответа, поражение интимы артерий и риск формирования фиброза [50]. Применение препаратов уменьшает выраженность симптомов синдрома воспаления, включая нарушение функции клеток эндотелия, агрегации тромбоцитов, активности семейства металлопротеиназ в стенке коронарных артерий. Кроме того, блокада АД снижает активность симпатической нервной системы у крыс [48]. Столь же важно выведение из межклеточной среды и избытка ионов K^+ , которые, выходя из клеток, существенно изменяют электрический потенциал на их поверхности. Одновременно из клеток выходят K^+ , взамен которых в клетки заходят ионы H^+ , формируя внутриклеточный ацидоз и межклеточный алкалоз.

Введение АД вызывает гипертрофию миокарда с последующими явлениями фиброза. Сама гипертрофия не является причиной фиброза, если нет повышенного содержания АД. Гемолитическая анемия, дефект межжелудочковой перегородки и незакрытие боталлового протока также приводят к гипертрофии, но при этом не образуется фиброз миокарда. В экспериментах на крысах при использовании мини-насоса для введения АД и увеличении потребления животными соли показано, что повышение уровня ангиотензина-II не приводит к развитию фиброза; он развивается только при повышении содержания АД [19]. Только АД является причиной усиления синтеза коллагена и формирования фиброза миокарда и адвентиции коронарных артерий. Применение антагониста АД — спиронолактона — не приводит к понижению АД, но предотвращает развитие фиброза. Методом сонографии в клинике установлена позитивная корреляционная зависимость между содержанием АД в плазме крови и массой левого желудочка [56].

АД вызывает сокращение и расслабление резистивных артерий мышечного типа. Механизмами этого могут быть: нарушение эндотелий — зависимой вазодилатации в ответ на действие ацетилхоли-

на, изменение регуляции β -адренорецепторов, рецепторов к ангиотензину-II и прямое “негеномное” действие АД. Гормон может регулировать функцию резистивных артерий при связывании с минералокортикоидными рецепторами, которые имеются во многих органах и тканях; при этом АД изменяет активность Na^+ , K^+ -АТФазы и усиливает поглощение гладкомышечными клетками лейцина и последующую их гипертрофию [32]. Кроме АД, который обеспечивает сохранение единого пула межклеточной среды, происходит и локальный синтез АД клетками органов, в которых АД осуществляет физиологическую (патофизиологическую) паракринную регуляцию.

Содержание АД в миокарде является более высоким, чем в плазме крови; авторы объясняют это его локальным синтезом и местным действием. Синтез АД в миокарде изменяется при скормливания животным диеты с высоким содержанием K^+ и низким Na^+ и его, как и в эпителии надпочечников, активирует ангиотензин-II. Действие АД реализует не только эпителий дистальных канальцев нефрона [62], но и лимфоциты, монослой эндотелия и гладкомышечные клетки артерий (резистивные артерии) [21]. Реализация действия АД в клетках происходит тремя способами: (1) “геномный” — связывание с минералокортикоидными рецепторами на плазматической мембране, ядре и экспрессия генов; (2) “негеномный” — связывание с рецепторами мембраны и активизация синтеза транспортеров для катионов и анионов в рибосомах и (3) паракринная, филогенетически ранняя регуляция путем увеличения в цитозоле концентрации Ca^{++} [30]. В эпителии дистальных сегментов нефрона АД проявляет как медленное “геномное” действие, так и быстрое “негеномное”; инфузия АД анестезированным крысам вызывает выраженное изменение экскреции Na^+ уже через 15 мин [49].

Когда еще мы не имели данных об эндотелий — зависимой вазодилатации и системе резистивных артерий мышечного типа, в Институте кардиологии было установлено, что повышение тонуса артериол, вызванное нарушением соотношения электролитов и задержкой во внеклеточных пулах Na^+ , является тем механизмом, которым АД формирует АГ [9]. Согласно современным представлениям, “негеномное” действие АД на активность гладкомышечных клеток резистивных артерий составляет механизм, которым гормон вызывает повышение АД [22]. На переживающих мононуклеарных лейкоцитах АД через 4 мин. активирует Na^+ , H^+ -котранспортер и входение в клетки ^{22}Na . Это действие можно заблокировать специфичным ингибитором этого ко-транспортера — производным амилорида. Гидрокор-

тизон вызывает только слабую активацию, и не отмечено действия специфичных ингибиторов действия АД “геномным” путем. Подобным же образом быстрое “негеномное” действие проявляет АД и в эпителии дистальных отделов нефрона [28].

Современные методы ультразвуковой диагностики и окклюзионной плетизмографии позволили показать, что АД, введенный в а. brachialis повышал тонус гладкомышечных клеток артерий мышечного типа. Это происходит путем влияния АД на синтез активатора дилатации гладкомышечных клеток — NO [58, 59]. АД регулирует синтез NO путем реализации филогенетически ранних механизмов — синтеза фосфатидилинозитолов [42]. Повышение сокращения гладкомышечных клеток резистивных артерий (периферического двигателя в системе циркуляции) приводит к увеличению периферического сопротивления и уменьшению перфузии органов и тканей. В этих условиях, с целью восстановления нарушений, центральному насосу системы кровообращения — сердцу — приходится для преодоления сопротивления сосудистого русла повышать гидродинамическое давление во внутрисосудистом пуле внеклеточной среды, что мы определяем как повышение АД. Несомненно, повышение АД и развитие АГ является основным в действии избытка АД, однако надо принимать во внимание и афизиологическое состояние гипокалиемии, которое формируется в едином пуле межклеточной среды и локальном пуле внутрисосудистой жидкости и сопутствующий гипокалиемический алкалоз, который вызван усилением выведения с мочой катиона H^+ и увеличением концентрации аниона бикарбоната HCO_3^- [55].

В течение десятилетий исследователи оценивал функциональную активность единой регуляторной системы (каскада) последовательного протеолиза ренин→ангиотензин-I→ангиотензин-II. В последние годы в эту регуляторную систему последним участником включили АД. В то же время большой клинический и экспериментальный материал дает основание говорить, что активация ангиотензином-II синтеза АД является только одной из сторон его многофакторного физиологического или патофизиологического действия. Ангиотензин -II является самостоятельным гуморальным медиатором с широким спектром действия. Одновременно накоплен большой клинический и экспериментальный материал относительно физиологического, но кажущегося реципрокным действия *единого Na-сберегающего фактора — АД и трех Na-выводящих факторов — натрийуретических пептидов (мозгового, желудочкового и предсердного)*. Выяснение же их функциональных взаимоотношений заслуживает отдельного детального обсуждения.

Литература

1. Б. Ю. Альгшулер, А. П. Ройтман, А. В. Соколов // Клини. лаб. диагн. — 2006. — № 3. — С. 9 — 16.
2. А. А. Антонов // Сердце. — 2006. — Т. 5. — № 4. — С. 210 — 215.
3. Ю. Н. Беленков, Е. И. Чазов Первичная легочная гипертензия. М. Изд. "Нолидж", 1999.
4. П. П. Голиков Рецепторные механизмы антиглюкокортикоидного эффекта при неотложных состояниях. М. Медицина. 2002.
5. Длоуга Г., Кречек И., Наточин Ю. Онтогенез почки. Л. Наука. 1981.
6. Ю. В. Постнов, С. Н. Орлов Первичная гипертензия как патология клеточных мембран. М. Медицина. 1987.
7. Н. Н. Пронина, Т. С. Сулаквелидзе Гормоны в регуляции водно-солевого обмена. Антидиуретический гормон. Изд. "Наука". Л. 1969.
8. Проссер Л. Сравнительная физиология животных. Москва. Изд-во "Мир". 1978.
9. Н. А. Ратнер, Е. Н. Герасимова, П. П. Герасименко Гиперальдостеронизм. "Медицина" М. 1968.
10. Ролс Д.Дж., Э. Т. Ролс Жажда. Медицина. М. 1984.
11. Росс Е.Дж. Альдостерон в клинической и экспериментальной медицине. Медгиз. 1962.
12. Теппермен Дж., Теппермен Х. Физиология обмена веществ и эндокринной системы. Издательство "Мир". М. 1989.
13. В. Н. Титов // Клини. лаб. диагност. — 2005. — № 1. — С. 3 - 7.
14. В. Н. Титов, С. Г. Осипов. Атеросклероз. Роль эндогенного воспаления, белков острой фазы и жирных кислот. М. Изд. Клиника XXI века. 2004.
15. А. М. Уголев Естественные технологии биологических систем. Л. Наука. 1987.
16. И. К. Шхвацабая, Н. М. Чихладзе Гиперальдостеронизм и артериальная гипертензия. М.: Медицина, 1981.
17. Booth R.E., Johnson J.P., Stockand J.D. // Advan. Ohsiol. Edu. — 2002. — Vol. 26. — P. 8 — 20.
18. Bridgham J.T., Carroll S.M., Thornton J.W. // Science. — 2006. — Vol. 312. — P. 97 — 101.
19. Brila C.G., Pick R., Tan L.B. et al. // Circ. Res. — 1990. — Vol. 67. — P. 1355 — 1364.
20. Capurro C., Coutry N., Bonvalet J.P. et al. // Am. J. Physiol. Cell. Physiol. — 1996. — Vol. 271. — P. 753 — 762.
21. Christ M., Douwes K., Eisen C. et al. // Hypertension. — 1995 — Vol. 25. — P. 117 — 123.
22. Christ M., Wehling M. // Steroids. — 1999. — Vol. 64. — P. 35 — 41.
23. Ebata S., Muto S., Okada K. et al. // Kidney. Int. — 1999. — Vol. 56. — P. 1400 — 1412.
24. Farman N., Rafestin-Oblin M.E. // Am. J. Physiol. Renal. Physiol. — 2001. — Vol. 280. — P. 181 — 192.
25. Fuller P.J., Young M.J. // Hypertension. — 2005. — Vol. 46. — P. 1227.
26. Funder J.W. // Annu. Rev. Med. — 1997. — Vol. 48. — P. 231 — 240.
27. Funder J.W. // Clin. Exp. Hypertens. — 1997. — Vol. 19. — P. 885 — 899.
28. Good D.W., George T., Watts B.A. // Am. J. Physiol. Cell. Physiol. — 2006. — Vol. 290 — P. 757 — 763.
29. Goodfriend T.L. // J. Clin. Hypertension. — 2006. — Vol. 8. — P. 133 — 139.
30. Grossmann C., Benesic A., Krug A.W. et al. // Mol. Endocrinol. — 2005. — Vol. 19. — P. 1697 — 1710.
31. Haseroth K., Gerdes D., Berger S. et al. // Biochem. Biophys. Res. Commun. — 1999. — Vol. 266. — P. 257 — 261.
32. Hatakeyama H., Miyamori I., Fujita T. et al. // J. Biol. Chem. — 1994. — Vol. 269. — P. 24316 — 24320.
33. Hayashi M., Tsutamoto T., Wada A. et al. // Circulation. — 2003. — Vol. 107. — P. 2559 — 2565.
34. Hood L., Heath J.R., Phelps M.E., Lin B. // Science. — 2004. — VI. 306. — P. 640 — 643.
35. Iwamoto T., Kita S., Katsuragi T. // Trends. Cardiovasc. Med. — 2005. — Vol. 15. — P. 273 — 277.
36. Kocic I., Hirano Y., Hiraoka M. // Pol. J. Pharmacol. — 2003. — Vol. 55. — P. 1159 — 1162.
37. Kolsen-Petersen J.A. // Acta. Anaesthesiol. Scand. — 2004. — Vol. 48. — P. 667 — 678.
38. Kolsen-Petersen J.A., Nielsen J.O., Bendtzen K. et al. // Acta. Anaesthesiol. Scand. — 2004. — Vol. 48. — P. 224 — 233.
39. Lai A., Veinot J.P., Leenen F.H. // Am. J. Hypertens. — 2003. — Vol. 16. — P. 319 — 323.
40. Larsen T.H., Dalen H., Boyle R. et al. // Histochem. Cell. Biol. — 2000. — Vol. 113. — P. 479 — 488.
41. Lifton R.P., Gharavi A.G., Geller D.S. // Cell. — 2001. — Vol. 104. — P. 545 — 556.
42. Liu S.L., Schmuck S., Chorazczyewski J.Z. et al. // Circulation. — 2003. — Vol. 108. — P. 2400 — 2406.
43. Lombes M., Oblin M.E., Gasc J.M. et al. // Circ. Res. — 1992. — Vol. 71. — P. 503 — 510.
44. Nagata D., Takahashi M., Sawai K. et al. // Hypertension. — 2006. — Vol. 48. — P. 165 — 171.
45. Ngarmukos C., Grekin R.J. // Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. — 2001. — Vol. 281. — P. 1122 — 1127.
46. Pekarski S.E. // Med. Sci. Monit. — 2004. — Vol. 10. — P. 27 — 32.
47. Pitt B., Zannad F., Remme W.J., et al. // N. Engl. J. Med. — 1999. — Vol. 341. — P. 709 — 717.
48. Pitt B., Remme W., Zannad F. et al. // N. Engl. J. Med. — 2003. — Vol. 348. — P. 1309 — 1321.
49. Rad A.K., Balment R.J., Ashton N. // J. Appl. Physiol. — 2005. — Vol. 98. — P. 423 — 428.
50. Rajagopalan S., Duguaine D., King S. et al. // Circulation. — 2002. — Vol. 105. — P. 2212 — 2216.
51. Reichardt H.M., Kaestner K.H., Tuckermann J. et al. // Cell. — 1998. — Vol. 93. — P. 531 — 541.
52. Sakai R.R., McEwen B.S., Fluharty S.J. et al. // Kidney. Int. — 2000. — Vol. 57. — P. 1337 — 1345.
53. Sato A., Lin J.P., Funder J.W. // Endocrinology. — 1997. — Vol. 138. — P. 3410 — 3416.
54. Saito T., Higashiyama M., Nagasaka S. et al. // Kidney. Int. — 2001. — Vol. 60. — P. 1266 — 1276.
55. Schiffrin E.L. // Hypertension. — 2006. — Vol. 47. — P. 312 — 318.
56. Schlaich M.P., Schobel H.P., Hilgers K. et al. // Am. J., Cardiol. — 2000. — Vol. 1199 — 1206.
57. Schmidt B.M.W., Montealegre A., Janson C.P. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1999. — Vol. 84. — P. 3528 — 3533.
58. Schmidt B.M.W., Oehmer S., Delles C. et al. // Hypertension. — 2003. — Vol. 42. — P. 156 — 160.
59. Schmidt B.M.W., Sammer U., Fleischmann I. et al. // Hypertension. — 2006. — VI. 47. — P. 650.
60. Spach C., Streeten D.H. // J. Clin. Invest. — 1964. — Vol. 43. — P. 217 — 227.
61. Uhrenholt T.R., Schjerning J., Hansen P.B. et al. // Circulation. Res. — 2003. — Vol. 93. — P. 1258.
62. Verrey F. // Curr. Opin. Nephrol. Hypertens. — 2001. — Vol. 10. — P. 39 — 47.
63. Wehling M., Spes C.H., Win N. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1998. — Vol. 83. — P. 3517 — 3522.

Поступила 02/11-2007