

33. Liao Y., Takashima S., Maeda N. et al. Exacerbation of heart failure in adiponectin-deficient mice due to impaired regulation of AMPK and glucose metabolism. *Cardiovasc. Res.* 2005; 67 (4): 705–13.
34. Fujita K., Maeda N., Sonoda M. et al. Adiponectin protects against angiotensin II-induced cardiac fibrosis through activation of PPAR- α . *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2008; 28 (5): 863–70.
35. Ouchi N., Kobayashi H., Kihara S. et al. Adiponectin stimulates angiogenesis by promoting cross-talk between AMP-activated protein kinase and Akt signaling in endothelial cells. *J. Biol. Chem.* 2004; 279 (2): 1304–9.
36. Bojic L.A., Burke A.C., Chhoker S.S. et al. Peroxisome proliferator-activated receptor δ agonist GW1516 attenuates diet-induced aortic inflammation, insulin resistance, and atherosclerosis in low-density lipoprotein receptor knockout mice. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2014; 34 (1): 52–60.
37. Kharitonov A. FGF-21 as a novel metabolic regulator. *J. Clin. Invest.* 2005; 115: 1627–35.
38. Stryjecki C., Mutch D.M. Fatty acid-gene interactions, adipokines and obesity. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2011; 65: 285–97.
39. Karpe F., Dickmann J.R., Frayn K.N. Fatty acids, obesity, and insulin resistance: time for a reevaluation. *Diabetes.* 2011; 60: 2441–9.
40. Adams A.C., Coskun T., Cheng C. et al. The breadth of FGF21's metabolic actions are governed by FGFR1 in adipose tissue. *Mol. Metabol.* 2012; 2: 31–7.
41. Tenenbaum A., Fisman E.Z. Balanced pan-PPAR activator bezafibrate in combination with statin: comprehensive lipids control and diabetes prevention? *Cardiovasc. Diabetol.* 2012; 11: 140–7.
42. Fang X., Palanivel R., Cresser J. et al. An APPL1-AMPK signaling axis mediates beneficial metabolic effects of adiponectin in the heart. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2010; 299: E721–9.
43. Foufelle F., Ferre P. Unfolded protein response: its role in physiology and physiopathology. *Med. Sci.* 2007; 23 (3): 291–6.
44. Hanamoto T., Kajita K., Mori I. et al. The role of small proliferative adipocytes in the development of obesity: comparison between Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty (OLETF) rats and non-obese Long-Evans Tokushima Otsuka (LETO) rats. *Endocr. J.* 2013; 60 (8): 1001–11.
45. Titov V.N. *Phylogenetic theory of general pathology. The pathogenesis of the diseases of civilization. Atherosclerosis.* Moscow: INFRA-M; 2014. (in Russian)
46. Tanyanskiy D.A., Denisenko A.D. Molecular forms of adiponectin. Comparative evaluation of the relationship with the parameters of carbohydrate and lipid metabolism. *Biomeditsinskaya khimiya.* 2012; 58 (4): 457–66. (in Russian)
47. Titov V.N. Statins-induced inhibition of cholesterol synthesis in liver and very low density lipoproteins. Statins, fatty acids and insulin resistance. *Pathogenesis.* 2013; 11 (1): 18–26.
48. Rutkowski J.M., Scherer P.E. Isolation and quantitation of adiponectin higher order complexes. *Methods. Enzymol.* 2014; 537: 243–59.
49. Ji S.R., Ma L., Bai C.J. et al. Monomeric C-reactive protein activates endothelial cells via interaction with lipid raft microdomains. *FASEB J.* 2009; 23 (6): 1806–16.
50. Titov V.N., Osipov S.G. *Atherosclerosis. Role of endogenous inflammatory acute phase proteins and fatty acids.* Moscow: Fond «Klinika XXI veka»; 2004. (in Russian)
51. Abdullah A.R., Hasan H.A., Raigangar V.L. Analysis of the relationship of leptin, high-sensitivity C-reactive protein, adiponectin, insulin, and uric acid to metabolic syndrome in lean, overweight, and obese young females. *Metab. Syndr. Relat. Disord.* 2009; 7 (1): 1.

Поступила 24.06.14

Received 24.06.14

© ТИТОВ В.Н., 2015

УДК 616.12-008.331.1-092:612.015

Титов В.Н.

ФИЛОГЕНЕТИЧЕСКОЕ И ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ РАЗЛИЧИЕ БИОЛОГИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ ГИДРОДИНАМИЧЕСКОГО И АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ. ЛОКАЛЬНАЯ БИОЛОГИЧЕСКАЯ РЕАКЦИЯ ВОСПАЛЕНИЯ И СИСТЕМНОЕ ПОВЫШЕНИЕ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ

ФГБУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс Минздрава России, 121552, г. Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15-а

В филогенезе регуляция метаболизма сформировалась отдельно аутокринно, в паракринно регулируемых сообществах клеток (ПС) и на уровне организма. При эссенциальной (метаболической) артериальной гипертензии (АГ) органы-мишени вовлечены в патологический процесс вторично; вторично нарушена и реализация биологических функций гомеостаза, трофики, эндоэкологии и адаптации. Каждый орган-мишень регулирует *in vivo* функцию локальных гидродинамических систем: почки – пул первичной мочи; головной мозг – пул спинномозговой жидкости, легкие – кровь малого круга кровообращения. Не почки повышают артериальное давление (АД), а сосудодвигательный центр, на основе афферентной информации с хеморецепторов о нарушении метаболизма и микроциркуляции, инициирует эфферентную стимуляцию сердца, повышение АД в проксимальном и гидродинамическое давление (ГД) в дистальном отделе артериального русла. Повышение ГД в афферентной артериоле клубочков может увеличить фильтрацию больше, чем проксимальные канальца могут реабсорбировать первичную мочу. Понижать ГД над базальной мембраной призван ангиотензин II; вместе с альдостероном они сохраняют параметры межклеточной среды *in vivo*. Цель сосудодвигательного центра при метаболической АГ: а) улучшить реализацию биологической функции эндоэкологии; б) понизить в межклеточной среде количество биологического “мусора” малых размеров и “уремических токсинов”; в) снизить афферентную, парасимпатическую сигнализацию с хеморецепторов и г) ослабить симпатическую стимуляцию сердца. Формирование в филогенезе трех этапов относительного “биологического совершенства” и не устраненные “регуляторные несоответствия” на аутокринном уровне, в ПС и на уровне организма, составляют патогенетическую основу, единый алгоритм патогенеза всех метаболических пандемий – “болезней цивилизации”, включая метаболическую АГ, метаболический синдром, атеросклероз, резистентность к инсулину и ожирение. Этиологическим фактором метаболических пандемий, наиболее часто являются афизиологические воздействия внешней среды.

Ключевые слова: артериальное давление; гидродинамическое давление; артериальная гипертензия; ангиотензин II; органы-мишени.

Для цитирования: Клиническая лабораторная диагностика. 2015; 60 (7): 14–24.

Для корреспонденции: Титов Владимир Николаевич, vn_titov@mail.ru

For correspondence: Titov V.N., vn_titov@mail.ru

Titov V.N.

THE PHYLOGENETIC AND FUNCTIONAL DIFFERENCE OF BIOLOGICAL REACTIONS OF HYDRO-DYNAMIC AND ARTERIAL PRESSURE. THE LOCAL BIOLOGICAL REACTION OF INFLAMMATION AND SYSTEMIC INCREASE OF ARTERIAL PRESSURE

In phylogenesis, regulation of metabolism formed autocrine separately in paracrin regulated cells cenosises and on the level of organism. Under essential (metabolic) arterial hypertension organs-targets are involved into pathological process for the second time; realization of biological functions of homeostasis, trophology, endoecology and adaptation are disturbed for the second time too. Every organ-target regulates in vivo function of local hydro-dynamic systems: kidneys - pool of primary urine; brain - pool of cerebrospinal fluid; lungs - blood of pulmonary circulation. The arterial pressure is increased not by kidneys but by vasomotor center on the basis of afferent information from chemoreceptors about disorder of metabolism and micro-circulation n and hence initiates efferent stimulation of heart, increase of arterial pressure in proximal and hydro-dynamic pressure in distal section of arterial flow. The increasing of arterial pressure in afferent arteriole of glomeruli can increase filtration more than proximal tubules can reabsorb primary urine. The angiotensin is called to decrease arterial pressure over basal membrane because together with aldosterone they preserve parameters of intercellular medium in vivo. Under metabolic arterial pressure, the purpose of vasomotor center is to ameliorate realization of biological function of endoecology; to decrease amount of biological "garbage" of small sizes and "uremic toxins" in intercellular medium; to decrease afferent, parasympathetic signalization from chemoreceptors; to decrease sympathetic stimulation of heart. The formation of three stages of relative "biological perfection" in phylogenesis and non-eliminated "regulatory inconsistencies" on autocrine level, both in paracrin regulated cells cenosises and on level of organism, constitute pathogenic foundation, united algorithm of pathogenesis of all metabolic pandemic - "civilization diseases", including metabolic syndrome, metabolic arterial pressure, atherosclerosis, insulin resistance and obesity. The aphysiologic impacts of environment are most often the etiological factor of metabolic epidemic.

Key words: arterial pressure; hydro-dynamic pressure; arterial hypertension; angiotensin II; organ-target

Citation: *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*. 2015; 60 (7) : 14–24. (in Russ.)

Если перечислять публикации, посвященные повышению артериального давления (АД), к примеру, при метаболическом синдроме, ожирении, высоком содержании в крови гуморальных медиаторов лептина и адипонектина, мы процитируем сотни статей, которые, однако, не продвинули нас в понимании патогенеза артериальной гипертензии (АГ) [1]. Наши представления о роли двух биологических реакций – реакции гидродинамического давления (ГД) и реакции АД – пока не дифференцированы и далеки от того, что сформировала природа на ступенях филогенеза. С позиций общей биологии и филогенетического становления биологических функций и биологических реакций ГД и АД – это функционально разные биологические реакции: реакция ГД сформирована на ранних ступенях филогенеза, биологическая реакция АД – намного позже; реализуют они разные биологические функции; регуляция биологических реакций ГД и АД также разная [2].

Реализована активность биологических реакций ГД и АД в филогенетически и анатомически разных отделах артериального русла – в раннем дистальном и в позднем проксимальном. Дистальная часть артериального русла – миллионы филогенетически ранних перистальтических насосов – артериол мышечного типа в каждом из паракринно регулируемых сообществ (ПС) клеток. Проксимальная часть – в филогенезе сердце, аорта, артерии эластического и смешанного типа. Понять роль и регуляторное различие ГД и АД можно согласно филогенетической теории общей патологии.

Филогенетическая теория общей патологии, биологические функции и биологические реакции

Во второй половине XIX века Р. Вирхов изложил клеточную теорию общей патологии. Он постулировал: все, что происходит *in vivo*, является результатом изменения функции клеток; надо внимательно относиться к увеличению кровотока в органе и всегда стараться понять причину, рассматривая его часто как явление нежелательное, которое не остается без последствий. В дополнение к тому, что сделал Р. Вирхов, мы предложили современную филогенетическую теорию общей патологии; мы полагаем, что развитие патологических процессов происходило на ступенях филогенеза в течение миллионов лет одновременно со становлением каждой из биологических функций и биологических реакций [3].

Нарушения ДНК и далее первичной структуры протеинов являются причиной врожденных нарушений метаболизма; они встречаются не часто и мало связаны с заболеваниями, которые мы называем «болезни цивилизации», «метаболиче-

ские пандемии». Согласно теории общей патологии, основной патогенеза «болезней цивилизации» являются оставшиеся не преодоленными на ступенях филогенеза «регуляторные несоответствия» между тремя уровнями гуморальной и нейрогуморальной регуляции. Иницируют метаболические пандемии афизиологичные факторы, воздействие внешней среды.

Согласно филогенетической теории общей патологии, регуляция метаболизма *in vivo* осуществлена последовательно на трех филогенетически разных уровнях: а) на уровне клеток – аутокринном уровне; б) в паракринно регулируемых сообществах клеток, структурных и функциональных единицах каждого из органов и в) на уровне организма. Между формированием отдельных уровней регуляции проходили миллионы лет. Каждый следующий уровень регуляции формировался при достижении степени относительного «биологического совершенства», когда созревали условия для становления регуляции на более высоком уровне. Проходило это на ступенях филогенеза, в частности, при становлении новых биологических функций и биологических реакций; в афизиологичных условиях – при формировании синдромов и синдромов. Синдромом, мы полагаем, является кластер симптомов, которые объединены единым патогенезом. Все, что происходит *in vivo*, мы предлагаем рассматривать с позиций биологических функций и биологических реакций.

Согласно филогенетической теории, методологическими подходами общей биологии, на основе которых сформированы представления о трех уровнях регуляции метаболизма, являются: а) системный подход; б) биологическая преемственность и в) биологическая субординация. Во-первых, действие разных медиаторов на всех уровнях регуляции мы рассматриваем как единую систему. Во-вторых, развитие организмов в филогенезе происходило путем длительного совершенствования того, что сформировано ранее; образование чего-то нового – удел мутаций и биологической функции адаптации. В-третьих, новые гуморальные (нейрогуморальные, нервные) регуляторы функционально надстраиваются над более ранними, тесно с ними взаимодействуют, однако отменить действие более раннего медиатора более поздний не может. Все это явилось основой того, что система регуляции метаболизма, сформированная в филогенезе на трех уровнях относительного «биологического совершенства» на протяжении сотен миллионов лет и при изменении условий внешней среды, функционирует как единое целое. Однако на ступенях филогенеза не удалось преодолеть все «регулятор-

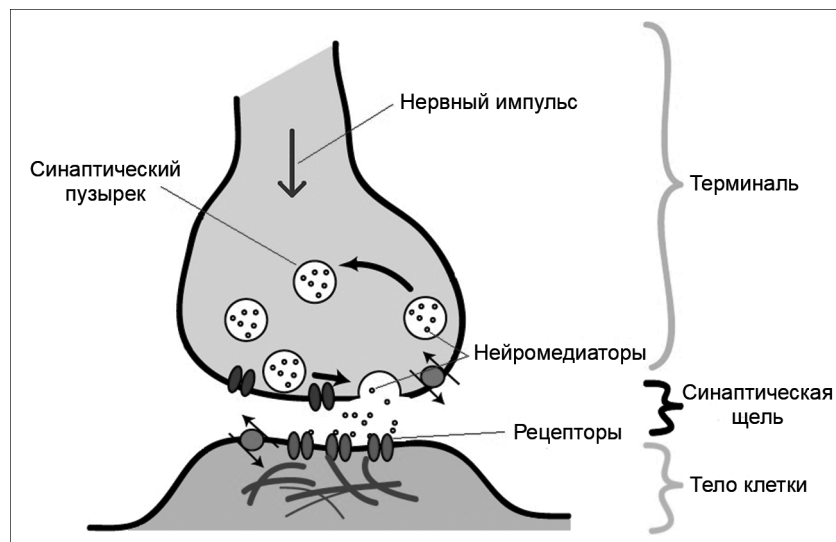


Рис. 1. Преобразование нервного импульса в действие гуморальных медиаторов; воспринимают их рецепторы филогенетически ранних клеток.

ные несоответствия» между тремя уровнями регуляции метаболизма *in vivo*; вот они-то при действии неблагоприятных факторов внешней среды и составляют основу патогенеза всех метаболических пандемий.

Основой регуляции метаболизма на трех филогенетических уровнях является принцип функциональной обратной связи; а) аутокринно его формируют гуморальные медиаторы; б) в ПС – медиаторы и нейрогуморальная активность синапсов и в) на уровне организма – афферентная, интероцептивная, нейрогормональная, эфферентная сигнализация и действие вегетативной нервной системы, парасимпатических и симпатических нервных волокон. На этапе передачи электрического сигнала из нервного волокна на клетки-исполнители в синапсах происходит вынужденное преобразование электрического импульса в действие гуморальных медиаторов. Это определено тем, что филогенетически ранние клетки ПС, воспринимают только филогенетически раннюю, гуморальную регуляцию (рис. 1).

Согласно филогенетической теории общей патологии, каждое из миллионов ПС состоит из трех пулов клеток.

1. Пул специализированных клеток, которые определяют специфическую функцию ПС. Согласно биологической функции гомеостаза, для каждой из клеток в межклеточной среде всегда должно быть достаточно всего. Содержание всех анализов (параметров) в плазме крови не должно быть меньше нижнего физиологического уровня.

2. Локальный перистальтический насос – артериола мышечного типа, монослой клеток эндотелия (мезотелия) + гладкомышечные клетки, которые совместно осуществляют перфузию межклеточной среды в каждом ПС. Артериола мышечного типа в ПС реализует биологические функции гомеостаза, трофологии и эндоэкологии – в межклеточной среде всегда должно быть «чисто».

3. Пул клеток рыхлой соединительной ткани (РСТ); они реализуют биологическую функцию эндоэкологии, утилизируют *in situ* биологический «мусор» большого размера (более 70 кДа) при реализации биологической реакции воспаления. Происходит это потому, что биологический «мусор» больших размеров невозможно вывести из организма при реализации биологической реакции экскреции. Клетки РСТ реализуют регуляцию ПС, биологическую функцию адаптации – биологические реакции стресса и компенсации. Биологическим «мусором» *in vivo* становится каждый из анализов (субстраты, катаболиты, промежуточные продукты метаболизма, ионы), если его концентрация превышает верхний уровень физиологического интервала.

За миллионы лет до формирования анатомически очерченной системы желез внутренней секреции, с ранних ступеней филогенеза, клетки РСТ в СП *in situ* синтезировали все гормоны за исключением инсулина. Миллионы лет они синтезировали только инсулиноподобный фактор роста, который, однако, не обладает регуляторными свойствами инсулина. Согласно единой технологии становления в филогенезе функциональных систем, ПС явились прообразом и гипоталамуса, регуляции метаболизма на уровне организма. В ПС сформированы и специфические нейроны реализации когнитивной биологической функции, функции интеллекта. Пул РСТ явился предшественником и нейроэндокринной функции гипоталамических ядер, центров продолговатого мозга и ретикулярной формации; образовались и астроциты; последние вместе с монослоем эндотелия сформировали гематоэнцефалический барьер. Миллионы лет биологическая функция локальных перистальтических насосов оставалась той же: они реализуют биологические функции гомеостаза, трофологии, эндоэкологии и адаптации, осуществляя перфузию межклеточной среды в ПС.

Выраженное нарушение перфузии в ПС, снижение микроциркуляции и метаболизма порой влекут за собой необратимые последствия при активации биологической функции адаптации; реализована она как в ПС, так и на уровне организма.

Становление в филогенезе биологических реакций гидродинамического и артериального давления

После миллионов лет жизни в межклеточной среде ПС функционально разных клеток с гуморальной, локальной регуляцией стали формировать функциональные ассоциаты – прообразы будущих органов. Структурное объединение ПС в реализации биологической функции явилось, вероятно, результатом синтеза новых гуморальных медиаторов, которые стали регуляторно объединять функционально близкие ПС. К примеру, в ПС энтероцитов эпителиальные клетки всасывали жирные кислоты (ЖК) пищи, этерифицировали их в триглицериды (ТГ). Далее микросомальный белок, переносчик ТГ, в канальцах эндоплазматической сети формировал комплексы из ТГ; депонировать их стали жировые клетки в пуле РСТ. Перенос гидрофобных ТГ от энтероцитов в жировые клетки РСТ проходил в одном ПС, можно полагать, при соединении каналов эндоплазматической сети энтероцитов и жировых клеток РСТ – структурно опосредованный межклеточный перенос; он объединил клетки в функциональную сеть – прообраз лимфатической системы. Произошло это, можно полагать, за миллионы лет до начала образования незамкнутой системы лимфо- и гемолимфообращения. В завершённой форме лимфатическая система, объединяя все ПС *in vivo*, продолжает реализовать и филогенетически раннюю функцию – перенос гидрофобных ТГ. Из лимфы ТГ в форме первичных хиломикронов [4] изливаются в венозное русло, во внутрисосудистой пул межклеточной среды.

В каждом ПС осуществлена самостоятельная система перфузии межклеточной среды; обеспечивает ее локальный перистальтический насос; производительность его меняется в зависимости от функциональной активности ПС. Поскольку короткие перистальтические насосы не имеют клапанов для предупреждения ретроградного потока межклеточной среды, физиологичным состоянием артериол мышечного типа является постоянное умеренное сжатие. Гуморальным медиатором сокращения является эндотелин; синтезируют его клетки эндотелия – артериолы мышечного типа. Гуморальным дилататором гладкомышечных клеток перистальтического насоса является оксид азота (NO); секретируют его тоже клетки эндотелия.

NO является активным вазодилататором артериол мышечного типа; активизирует синтез NO фермент NO-синтаза

из субстрата – L-аргинина [5]. Активатором синтеза является гуморальный медиатор ПС – ацетилхолин; синтезируют его клетки РСТ. При формировании вегетативной нервной системы ацетилхолин стал гуморальным медиатором синапсов (окончаний) парасимпатических нервов. Быстрое, циклическое превращение NO в его метаболиты – нитриты и нитраты и обратно в NO – формирует цикл NO. Это обуславливает формирование волны перистальтики гладкомышечных клеток по длине артериолы мышечного типа; происходит сокращение спиралеобразно. Во время секреции монослоем эндотелия NO постоянный синтез эндотелина прерывается; синтез эндотелина и NO эндотелий осуществляет реципрокно [6].

Можно полагать, что на ступенях филогенеза вегетативной нервной системы в ассоциатах ПС и органов стали формироваться «с периферии», с ПС, параллельно с формированием лимфотока, в качестве векторной регуляции, гуморальные медиаторы. Медиатором в синапсах эфферентных нервных волокон стал норадреналин. Лимфа, вероятно, первая векторная система для гуморальной регуляции, вегетативная информация – вторая; они локально объединили функционально разные ПС клеток при формировании органов и систем органов. Мы полагаем, что на ступенях филогенеза система незамкнутого лимфо-, гемолимфотока, который определяют миллионы локальных перистальтических насосов (артериол мышечного типа), претерпела три этапа. 1. Функциональное, регуляторное, реципрокное взаимодействие в ПС гуморальных медиаторов – вазодилатора NO и вазоконстриктора эндотелина (рис. 2). 2. Регуляторное взаимодействие реципрокных сигналов парасимпатических и симпатических окончаний в артериолах мышечного типа в ПС и в органах *in vivo*. 3. Регуляция активности миллионов локальных перистальтических насосов и предшественника центрального насоса – гипертрофированной артериолы мышечного типа. Происходило это при формировании биологической функции локомоции, реакции сдвига на клеточной мембране эндотелия и реакции потокзависимой вазодилатации; при становлении компенсаторных реакций; призваны они постоянно нормализовать параметры первичных систем кровообращения как в ПС, так и на уровне организма, когда возможностей нормализовать ГД в ПС оказывается недостаточно.

Через миллионы лет на ступенях филогенеза произошло формирование замкнутого кровообращения; еще позже сформировалось сердце как центральный насос. Согласно методологическому приему биологической преемственности, на ступенях филогенеза и сердце и артерии эластического типа встроились в систему миллионы лет функционирующих локальных перистальтических насосов в ПС – в сосудистую систему. Инициатором столь выраженных анатомических и функциональных изменений в сосудисто-сердечной системе явилось формирование в филогенезе биологической функции локомоции – движения за счет сокращения поперечнополосатых, скелетных миоцитов. При этом сосудисто-сердечная система стала анатомически и функционально состоять из филогенетически ранних перистальтических насосов (артериол мышечного типа, дистального отдела артериального русла) и филогенетически поздних артерий эластического типа (проксимального отдела артериального русла) и сердца как центрального насоса.

Согласно методологическому приему биологической субординации, филогенетически поздние регуляторы (гуморальные, нейрогормональные и нервные электрические импульсы) в филогенетически более поздних структурах не могут оказать влияние на филогенетически ранние гуморальные медиаторы и системы. Исходя из этого, вне реализации биологической функции локомоции физиологичные изменения функции сердца и артерий эластического типа в проксимальном отделе сосудисто-сердечной системы не могут оказать прямое влияние на функцию дистального отдела

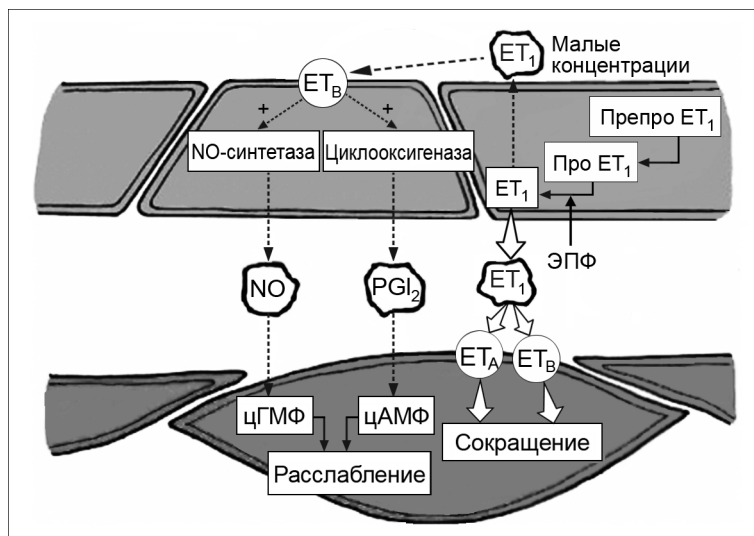


Рис. 2. Синтез эндотелием вазоконстриктора эндотелина, вазодилатора NO, простаглицина (PGI₂) – гуморальных медиаторов биологической реакции эндотелийзависимой вазодилатации.

артериального русла. Локальные же изменения в дистальном отделе артериального русла постоянно оказывают выраженное влияние на функцию сердца и демпферной системы в форме аорты и артерий эластического типа.

В состоянии покоя, сна в регуляции кровотока доминирует дистальный отдел артериального русла. Основой этого является биологическая реакция эндотелийзависимой вазодилатации. Действие NO (вазодилатора) и ингибирование синтеза эндотелина (вазоконстриктора) определяют параметры перфузии в ПС клеток, в дистальном отделе артериального русла. Нарушение реакции эндотелийзависимой вазодилатации проявляется в форме снижения синтеза вазодилатора NO, усиления синтеза вазоконстриктора эндотелина и наиболее часто – в инактивации NO в межклеточной среде ПС – в снижении биодоступности NO для гладкомышечных клеток. Физиологичное действие NO зависит от одновременного синтеза в ПС с ω-3 и ω-6 простаглицлинов; они выступают в роли факторов поляризации клеток. Химически инактивируют NO активные формы кислорода (АФК) при нормальном или патофизиологичном усилении образования их в реализации локальной биологической реакции воспаления, при поддержании «чистоты» межклеточной среды и утилизации макрофагами *in situ* биологического «мусора» больших размеров, более 70 кДа. Активация продукции АФК клетками РСТ в ПС происходит при нарушении биологических функций гомеостаза, трофологии, биологической функции эндоэкологии и адаптации. Усиление образования АФК клетками РСТ и циркулирующими нейтрофилами в биологической функции эндоэкологии, биологической реакции воспаления является физиологичным при условии, что содержание биологического «мусора» в межклеточной среде находится тоже в физиологичных параметрах [7].

В покое, вне физической активности, сердце как центральный насос инициирует поток крови главным образом в проксимальном отделе артериального русла. В дистальном отделе локально регулируемые в ПС артериолы мышечного типа распределяют кровотоки между органами, системами органов. ПС формируют величину периферического сопротивления кровотоку в дистальном отделе артериального русла, скоростные и объемные параметры перфузии, объем артериального русла, сброс крови по артериовенозным шунтам. И если объем проксимального отдела артериального русла меняется мало, объем дистального отдела может увеличиться значительно. При общем объеме дистального отдела артериального русла ≈ 20 л, функционально его заполняют всего 5–7 л крови. Сердце, че-

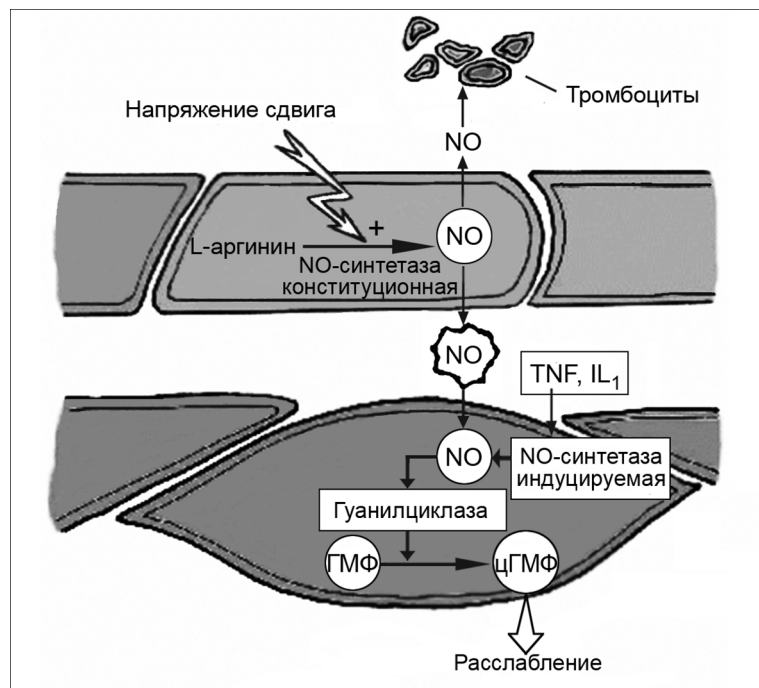


Рис. 3. Регуляция реакции потокзависимой вазодилатации в дистальном отделе артериального русла при действии АД в биологической функции локомоции.

TNF – фактор некроза опухоли α ; IL-1 – интерлейкин-1; цГМФ – циклический гуанидинмонофосфат.

тырехкамерный, циклический насос, филогенетически, мы полагаем, это до неузнаваемости измененная артериола мышечного типа, и сокращается-то оно по спирали. И хотя в филогенезе сформировалась сосудисто-сердечная система, мы 400 лет, со времен У. Гарвея, называем ее сердечно-сосудистой; так и будем продолжать. Однако когда речь заходит о регуляции кровообращения, следует вспомнить, что *in vivo* функционирует сосудисто-сердечная система.

В биологии роль сердца, центрального насоса системы кровообращения, состоит в реализации биологической функции локомоции, в движении организма за счет поперечно-полосатых миоцитов. Формирование замкнутой системы кровообращения и центрального насоса в биологической функции локомоции способствовало прогрессу *in vivo* всех биологических функций и биологических реакций. При этом первым в регуляции кровообращения становится проксимальный отдел артериального русла. Дистальный отдел адаптируется к главенствующей роли сердца при реализации биологической функции локомоции; происходит это путем биологической реакции сдвига на поверхности монослоя эндотелия [8] и биологической реакции потокзависимой вазодилатации (рис. 3). При физической активности артериолы мышечного типа дистального отдела артериального русла формируют как бы «бегущую волну» вазодилатации, которая, опережая ударную порцию крови, старается довести ее до самых малых по диаметру артериол [9]. В реализации биологической функции локомоции проксимальный и дистальный отделы артериального русла действуют как синергисты при главенствующей роли проксимального отдела и центрального насоса – сердца. В то же время вне биологической функции локомоции, в ситуациях патофизиологии, взаимоотношение двух отделов артериального русла не является столь же синергичным.

Биологическая реакция воспаления, апоптоз, аутофагия, некроз и регуляция ГД в дистальном отделе артериального русла

Какими бы по этиологии не были эндогенные патологические процессы, все они в конечном итоге заканчиваются гибе-

лью клеток. И если причины гибели функциональных клеток являются разными, погибают они по типу: а) запрограммированной в геноме биологической реакции апоптоза; б) патофизиологической аутофагии и в) отработанного в филогенезе алгоритма некроза [10]. В чем же состоит принципиальное различие гибели клеток? Апоптоз – единый для всех клеток последовательный процесс «сворачивания жизни», физиологичная гибель клеток, которые исполнили свою биологическую функцию. Определено это запрограммированным в геноме кратким периодом жизни клеток *in vivo* (длительность жизни нейтрофила в межклеточной среде составляет 4–6 ч) и даже инволюцией органов. Гибель клеток по типу апоптоза требует затрат энергии, особенно для деструкции плазматической мембраны; при апоптозе митохондрии заканчивают функцию последними [11].

Апоптоз – запрограммированное, физиологичное «сворачивание жизни» – превращает клетки в малые тельца апоптоза, в которых активированные каспазы (цистеиновые протеазы) гидролизуют биологически активные пептиды и гуморальные медиаторы; все тельца апоптоза «одеты» плазматической мембраной. Правда, у части телец мембрана вывернута внутренним слоем наружу. При этом аминокислоты внутри мембраны монослоя мембраны, физиологично скрытые компоненты антигенных детерминант, контактируют в межклеточной среде с рецепторами иммунокомпетентных клеток. Это влечет за собой аутоактивацию биологической реакции гуморальной иммунитета, синтез антифосфолипидных аутоантител и развитие антифосфолипидного синдрома.

Аутофагия – набухание митохондрий, цистерн эндоплазматической сети, увеличение аппарата Гольджи, секвестрация органелл клетки аутофагирующими вакуолями, конденсация хроматина и коллапс ядра. Основными исполнителями реакции аутофагии являются лизосомы; они деградируют поглощенные ими клеточные органеллы при действии гидролаз, липаз и нуклеаз. Аутофагия чаще происходит при нейродегенеративных заболеваниях, при гибели нейронов и астроцитов [12]. Полагают, что гибель клеток по типу аутофагии может активировать процессы регенерации и компенсаторной гипертрофии за счет омолаживающего действия аутофагии в клетках [13]. Под аутофагией как биологической реакцией подразумевают и перенос цитоплазматического «мусора» в лизосомы для утилизации, т. е. реализации на аутокринном уровне биологической функции эндозоологии [14]. Аутофагия происходит постоянно; стимулирует ее биологическая функция адаптации, биологическая реакция стресса, локальный синтез всеми клетками при стрессе белков-шаперонов [15].

Некроз характеризует раннее набухание митохондрий эндоплазматической сети, разрушение лизосом и выход лизосомальных ферментов в цитоплазму, деградацию цитоскелетона и ядра. При осмотическом разрыве клеточной мембраны все биологически активное содержимое деградированной клетки оказывается в межклеточной среде. Это – причина более выраженной биологической реакции воспаления при гибели клеток по типу некроза. В пораженной патологическим процессом ткани при действии как эндогенных флогенов, так и экзогенных патогенов можно проследить реализацию всех форм гибели клеток. В ткани миокарда после ишемии и реперфузии преобладает гибель кардиомиоцитов по типу некроза, в перинфарктной зоне, при менее выраженной гипоксии, клетки гибнут по типу апоптоза (рис. 4). В очаге гибели клеток по типу некроза «замусоривание» межклеточной среды эндогенными флогеном, биологическая реакция воспаления, нарушение метаболизма и микроциркуляции в ПС, снижение ГД в дистальном отделе артериального русла выражены в наибольшей мере. Эти нарушения менее выражены при аутофагии [17]; клинические проявления гибели клеток

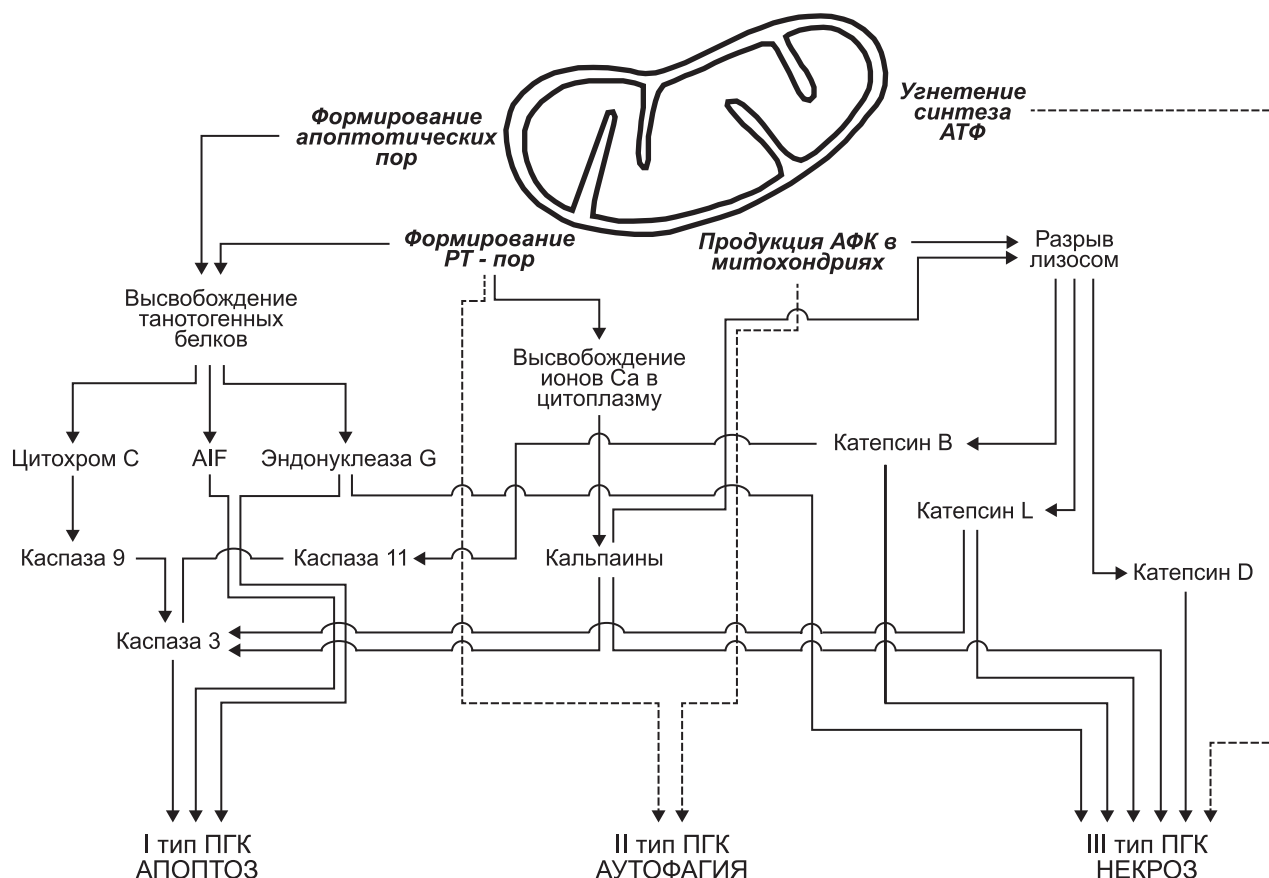


Рис. 4. Роль митохондрий в реализации разных форм запрограммированной гибели клеток (ПГК) [16].

по типу апоптоза могут быть почти стертными. Вероятно, все клетки *in vivo* могли бы погибать по типу апоптоза, однако ранняя патология митохондрий и недостаточная продукция АТФ сделать это не позволяют [18].

По типу некроза погибают жировые клетки при формировании эндоплазматического стресса при перегрузке их ТГ, пенистые клетки – филогенетически ранние макрофаги в интима артерий эластического типа при избыточном накоплении полиеновых ЖК, этерифицированных спиртом холестерина. Чем в большей мере происходит «замусоривание» межклеточной среды эндогенными флогогенами, чем активнее формируется биологическая реакция воспаления, тем в большей мере снижается ГД в артериолах мышечного типа и нарушается перфузия в ПС. В очаге гибели клеток одновременно происходит нарушение биологических функций гомеостаза, трофологии, биологических функций эндэкологии и адаптации.

Независимо от того, какой биологический «мусор» большой молекулярной массы (эндогенный или экзогенный) накапливается в межклеточной среде, утилизация его *in situ* происходит по единому, в филогенезе отработанному алгоритму: а) Толл-подобные рецепторы иммунокомпетентных клеток, идентифицируя белки по типу «свой – не свой», оценивают эндогенные флогогены как «не свои»; б) гуморальные медиаторы макрофагов активируют клетки врожденного иммунитета; они синтезируют семейство первичных (интерлейкины) и вторичных (белки острой фазы) гуморальных инициаторов биологической реакции воспаления; в) циркулирующие нейтрофилы физиологично денатурируют эндогенные макромолекулы белка при окислении их АФК, которые сами и нарабатывают; г) компоненты системы комплемента опсонизируют денатурированные макромолекулы, формируя функциональную метку – «подлежит удалению»; д) специализированные

фагоциты (филогенетически ранние оседлые макрофаги интимы и филогенетически поздние макрофаги Купфера) фагоцитируют опсонизированные флогогены путем неспецифичного сквенджер-эндоцитоза через «рецепторы-мусорщики». В лизосомах филогенетически поздних макрофагов Купфера происходит полная утилизация всех эндогенных флогогенов и экзогенных патогенов. Это трудно сказать в отношении филогенетически ранних, оседлых макрофагов интимы артерий, которые являются более ранними и не столь универсальными [19].

Формирование биологической реакции воспаления происходит на уровне ПС, и первые компенсаторные реакции в ответ на возникающие нарушения формируются также в ПС. В ответ на «замусоривание» межклеточной среды клетки РСТ в ПС формируют синдром системного воспалительного ответа. Гуморальные медиаторы РСТ понуждают нейтрофилы нарабатывать АФК [20]; происходит это физиологично, но в большем количестве, чем необходимо для денатурации флогогенов (с запасом); чем больше в межклеточной среде биологического «мусора», тем выше продукция АФК. В межклеточной среде избыточное количество АФК реагирует с NO, образуя ионы нитрозила (OON); это не дает NO реализовать биологическую реакцию эндотелийзависимой вазодилатации, расслаблять артериолы мышечного типа и усиливать перфузию ПС [21]. В местах биологической реакции воспаления биодоступность NO для гладкомышечных клеток артериол мышечного типа, локальных перистальтических насосов, становится низкой.

Синдром компенсаторной противовоспалительной защиты, гуморальная компенсация нарушенной микроциркуляции и сниженного ГД в ПС заключается в увеличении синтеза NO и нормализации реакции эндотелийзависимой вазодилатации; а также в коррекции реакций метаболизма, которые

привели к гибели клеток по типу некроза. Усиление синтеза NO в ПС активировано путем секреции клетками РСТ ацетилхолина, увеличения чувствительности гладкомышечных клеток к NO при усилении синтеза ω -3 простаглиндов и достаточное количество субстрата – L-аргинина. Оптимизации продукции нейтрофилами АФК в реакции «респираторного взрыва» способствует активация в клетках РСТ в ПС синтеза глюкокортикоидов, простаглиндов, противовоспалительных ω -3 лейкотриенов и резольвинов [33]. Так реализовано и противовоспалительное действие на уровне ПС и ω -3 полиеновых ЖК [23].

Устранение нарушений метаболизма и биологической реакции воспаления в ПС способствует нормализации биологических функций гомеостаза, трофологии, эндозологии и адаптации. Это восстанавливает кровоток и повышает ГД в спазмированных артериолах мышечного типа. Компенсаторные возможности ПС в нормализации эндотелийзависимой вазодилатации невелики; функционально важно то, что компенсация нарушений микроциркуляции в артериолах мышечного типа происходит локально – только в очаге биологической реакции воспаления, а не во всем дистальном отделе. Пропорционально уменьшению ГД в артериолах мышечного типа ПС возрастает периферическое сопротивление кровотоку.

Каковы гуморальные медиаторы, инициаторы компенсации реакции эндотелийзависимой вазодилатации в ПС, пока неясно. Ясно одно: афизиологичное снижение ГД в артериолах ПС всегда приводит к повышению периферического сопротивления и далее к компенсаторному повышению АД в проксимальном отделе артериального русла. Цель повышения АД – «преодолеть, продавить» дистальный отдел артериального русла, нормализовать локальные нарушения микроциркуляции и ГД, устранить нарушения метаболизма. Если гуморальные медиаторы в ПС «стараяются» нормализовать функцию артериол мышечного типа повысить ГД, то нормализация ГД в дистальном отделе путем «продавливания» повышенным АД крови из проксимального отдела артериального русла, регулировано с уровня организма. Компенсаторное повышение АД – физический способ регуляции метаболизма и величины ГД, который регулирован на уровне организма, действует системно и неспецифично, повышая ГД во всем дистальном отделе артериального русла.

Гидродинамическое давление, артериальное давление и нормализация нарушенных биологических функций

В учебниках по физиологии, в разделе о регуляции АД, изложены механизмы «стабилизации АД разными органами». С позиций филогенетической теории общей патологии действия такого быть не может. АД – это физическая, по сути, компенсаторная реакция; формирует ее сердце в проксимальном отделе артериального русла при регуляции с уровня организма – гипоталамуса, сосудодвигательного центра и ретикулярной формации. Высокое АД в проксимальном отделе призвано компенсировать в дистальном отделе, в ПС, нарушения метаболизма, снижение ГД, устранить блокаду биологической реакции эндотелийзависимой вазодилатации и нормализовать биологическую реакцию воспаления. Эта реакция вызвана локальным патологическим процессом в ПС, гибелью клеток по типу апоптоза, аутолиза, более часто некроза и нарушением биологической функции эндозологии, биологической реакции воспаления. Формирование органов, гуморальная их регуляция на ступенях филогенеза произошли на миллионы лет раньше образования замкнутой системы кровообращения. Поэтому гуморальные медиаторы всех органов не могут прямо оказать влияние на величину АД. Ни один из органов в гуморальной регуляции АД не участвует; все компенсаторные возможности гуморальных медиаторов ПС и органов реализованы только на уровне ПС.

Биологическая реакция АД призвана с уровня организма компенсировать нарушения метаболизма и перфузии в ПС и органах. Вынесенное из практики выражение «почки регулируют АД» требует дополнительного разъяснения; не почки регулируют АД, а повышение АД в проксимальном отделе

артериального русла призвано с уровня организма компенсировать нарушенную функцию органов, в том числе и почек. Почки и ПС почек – нефрон путем секреции гуморальных медиаторов регулируют только ГД и только на уровне нефрона. Монослой эндотелия и гладкомышечные клетки проксимального отдела артериального русла являются филогенетически поздними; они не имеют рецепторов для восприятия филогенетически ранних гуморальных медиаторов. Действие гуморальных медиаторов нефрона (и всех иных органов) реализовано только в дистальном отделе артериального русла, в ПС [24].

Гуморальные медиаторы, которые секретируют клетки РСТ на уровне ПС, органов и систем органов, предназначены для регуляции: а) только ГД; б) только в дистальном отделе артериального русла; в) только при реализации биологической функции адаптации, биологической реакции компенсации. Синтез в ПС нефрона ацетилхолина, NO, простаглиндов, резольвинов, ренина, ангиотензиногена, ангиотензина I, эндотелина – это регуляция локальной микроциркуляции в дистальном отделе, регуляция ГД. Гуморальные медиаторы, секретированные юкстагломерулярными клетками РСТ, регулируют в нефроне параметры реализации биологической функции эндозологии, биологической реакции экскреции. Гуморальные медиаторы нефрона в ПС могут биологическую реакцию экскреции как усилить, так и понизить. При первичной патологии почек все гуморальные медиаторы регулируют параметры перфузии, ГД, фильтрацию в гломерулах ПС нефрона, в почках как органе и не более. Представление о том, что ангиотензин II может проявлять действие вазоконстриктора за пределами дистального отдела артериального русла, не соответствует становлению биологических функций на ступенях филогенеза.

При разной по этиологии гибели клеток в ПС формируются очаг биологической реакции воспаления, нарушение реакции эндотелийзависимой вазодилатации, микроциркуляции и снижения ГД в артериолах мышечного типа. И если компенсаторных возможностей ПС для нормализации локальных нарушений *in situ* основных биологических функций гомеостаза, трофологии, эндозологии и адаптации недостаточно, присоединяется компенсаторная реакция с уровня организма. Поскольку в филогенезе развитие подобных нарушений происходило часто, на поздних ступенях, при формировании сердца и замкнутой системы кровообращения, в организме сформировалась компенсаторная реакция – повышение АД.

Биологическая роль АД (вне реализации биологической функции локомоции) состоит в компенсации с уровня организма нарушенной метаболизма в ПС четырех биологических функций. Происходит это, к сожалению, неспецифично, не только в местах нарушенной микроциркуляции и снижения ГД, где это действительно необходимо, а системно во всех артериолах дистального отдела. Повышение ГД компенсаторно происходит и в ПС, в которых необходимости в этом нет. На ступенях филогенеза при последовательном формировании ГД и АД не устранены «регуляторные несоответствия» между уровнями ПС и организма; они и являются патогенетической основой эссенциальной, метаболической АГ:

а) нейтрофилы, которые в биологической реакции воспаления физиологично нарабатывают АФК для физиологичной денатурации эндогенных флогенов, одновременно *in situ* химически инактивируют NO, нарушают реакцию эндотелийзависимой вазодилатации, снижают ГД и нарушают микроциркуляцию в ПС [25];

б) при локальном снижении ГД в дистальном отделе артериального русла, возможно, всего-то в нескольких ПС, компенсаторное повышение АД в проксимальном отделе повышает ГД не локально, что было бы физиологично, а системно, афизиологично во всем дистальном отделе;

в) АД повышает ГД в ПС дистального отдела, где это необходимо, и в ПС, которым это не нужно; в некоторых ПС компенсаторное повышение ГД при действии АД становится афизиологичным. Системное повышение ГД в дистальном

отделе при возрастании АД в проксимальном отделе артериального русла, вызывает афизиологичные изменения в ПС почек, головного мозга и легких. Для сохранения физиологичной функции локальная регуляция в ПС этих органов вынуждена повышаться при действии АД гидродинамическое давление даже понижать.

Компенсаторное сужение артериол мышечного типа гуморальными медиаторами на уровне ПС нормализует нарушения, вызванные действием АД. При этом повышается периферическое сопротивление кровотоку. Затем происходит следующее компенсаторное повышение АД в проксимальном отделе и ГД в дистальном отделе артериального русла опять возрастает. Не устраненные в филогенезе «регуляторные несоответствия» на уровне ПС и организма являются основой патогенеза метаболической АГ, формирования синдрома патологической компенсации. Формируемый при метаболической АГ порочный круг взаимовлияния ГД и АД является основой поражения органов- мишеней – почек, головного мозга и легких [26].

Поражение органов-мишеней при метаболической АГ происходит вторично, в процессе много лет протекающей патологической компенсации. Иницирована она с уровня организма, гипоталамической области, продолговатого мозга, сосудодвигательного центра. Длительное время при симптоматической терапии метаболической АГ мы блокируем: а) реакции физиологичной компенсации на уровне ПС нефрона, в дистальном отделе; б) информирование сердечно-сосудистого центра о происходящих в ПС нарушениях и этим понижая АД в проксимальном отделе артериального русла. Однако локальные нарушения метаболизма *in vivo*, очаги гибели клеток по типу некроза и апоптоза, «замусоривание» межклеточной среды эндогенными флогогенами, как и формирование биологической реакции воспаления остаются нераспознанными [27]; развитие патологического процесса продолжается [28]. Существенно улучшая качество жизни пациентов, мы патогенетически обоснованного лечения метаболической АГ пока не проводим [29, 30]. Среди этиологических факторов, которые запускают патогенез метаболической АГ, большую роль играют афизиологичные воздействия внешней среды, вирусы, синдром приобретенного иммунодефицита [31], биологическая реакция воспаления [32] и, возможно, действие афизиологичных компонентов пищи, биологической реакции экзотрофии.

Компенсация биологических функций в ПС с уровня организма при действии физического фактора – АД

Регуляция биологических функций аутокринно в ПС и на уровне организма сформировалась на ступенях филогенеза последовательно. С уровня организма следует системная регуляция путем действия главным образом физических факторов, а также системных гуморальных медиаторов в форме тропных гормонов адено-, нейрогипофиза и эпифиза. Наиболее действенными системными регуляторами метаболизма с уровня организма являются повышение АД в проксимальном отделе артериального русла и биологическая реакция гипертермии. АД компенсаторно повышает ГД, «продавливая», преодолевая длительно спазмированные артериолы мышечного типа в ПС органов и тканей; гипертермия повышает проницаемость бислойных структур на границе локальных пулов межклеточной среды: гематоэнцефалический барьер, гломерулярный, плацентарный барьер, интимальный и легочный барьеры.

Из каких же звеньев составлена реализация компенсаторной реакции АД с уровня организма? Это: а) парасимпатическая, афферентная, интероцептивная, нейрогуморальная

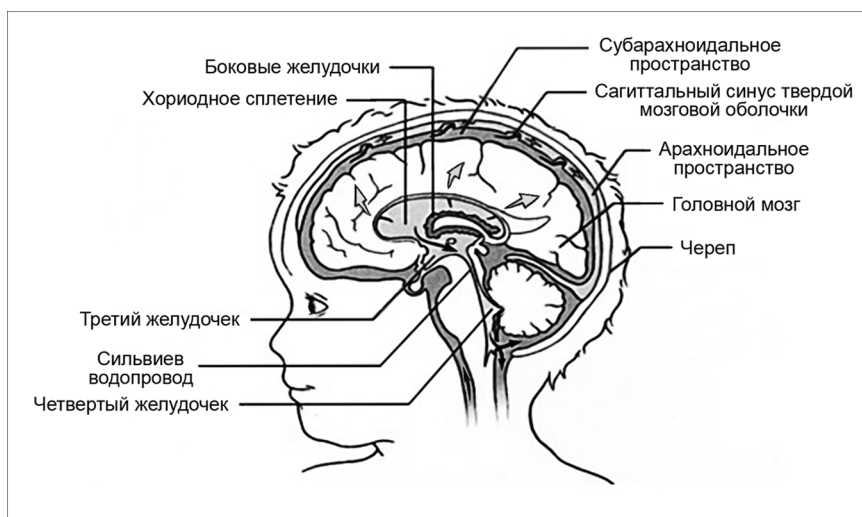


Рис. 5. Локальный пул гидродинамики в головном мозге – система спинно-мозговой жидкости.

информация с хеморецепторов о нарушениях метаболизма в ПС органов и тканей; она достигает сосудодвигательного центра продолговатого мозга и ядер гипоталамуса; б) симпатическая, эфферентная, нервная сигнализация на сердце, которая инициирует повышение АД в проксимальном отделе артериального русла с целью компенсировать, восстановить микроциркуляцию, повысить ГД системно во всех ПС дистального отдела артериального русла и нормализовать биологические функции гомеостаза, трофологии, биологические функции эндоекологии и адаптации, особенно биологическую реакцию воспаления.

Нарушение перфузии в ПС дистального отдела артериального русла, в органах приводит к гипоксии, гиперкапнии, гипогликемии и метаболическому ацидозу. Интероцептивные хеморецепторы фиксируют нарушения параметров межклеточной среды; по волокнам парасимпатической нервной системы они посылают афферентную информацию, которая достигает сосудодвигательного центра. Одновременно филогенетически ранняя гуморальная регуляция с уровня ПС при действии локальных, гуморальных, модифицированных медиаторов достигает рецепторов на мембране нейросекреторных клеток гипоталамических ядер головного мозга. Нормализуя нарушения биологических функций в ПС *in vivo*, сосудодвигательный центр повышает АД в проксимальном и ГД в дистальном отделе артериального русла и восстанавливает нарушенную перфузию. Происходит это путем активации симпатической, эфферентной, вегетативной, электрической сигнализации на сердце, повышения ударного и минутного объема крови и возрастания АД в проксимальном отделе артериального русла.

«Несогласованность» регуляции, которая не преодолена в филогенезе, состоит в том, что повышенное АД в проксимальном отделе компенсирует нарушение ГД в дистальном отделе артериального русла при условии, что биологическая реакция воспаления в ПС и органах, нарушения метаболизма продолжают недолго. При хронической гибели клеток процессы компенсации метаболизма с уровня организма при повышении АД сопряжены с нежелательными последствиями. При метаболической АГ происходит медленное, прогрессирующее поражение органов-мишеней – почек, головного мозга (рис. 5), легких и сердца. Единственными тестами, которые при метаболической АГ неспецифично указывают на формирование *in vivo* синдрома системного воспалительного ответа, являются: а) С-реактивный белок в субклиническом интервале при определении его высокочувствительным методом [33, 34]; б) тест микроальбуминурии [35] и в) умеренное повышение содержания в плазме крови мочевой кислоты

как эндогенного акцептора АФК [36, 37]. Как же это происходит?

Особенность функции органов-мишеней (почки, головной мозг, легкие) состоит в том, что каждый из них формирует и регулирует функцию локальных пулов межклеточной среды с локальной (на уровне ПС) регуляцией их гидродинамики. Для почек это локальный пул первичной мочи, для головного мозга – локальный пул спинномозговой жидкости, для легких – малый круг кровообращения. И когда повышение АД в проксимальном и ГД в дистальном отделе артериального русла становится длительным, это нарушает локальную гидродинамику в паракринных сообществах нефрона, гидродинамику пула спинномозговой жидкости головного мозга и параметры диффузии газов в малом круге кровообращения. Согласно единой технологии становления в филогенезе функциональных систем, клетки РСТ в нефроне, в ПС нейронов и в ПС пневмоцитов активируют синтез единого гуморального медиатора ангиотензина II и реализуют биологическую систему обратной связи. При этом на уровне ПС (локально) при действии ангиотензина II приходится компенсировать излишне активную компенсаторную реакцию АД с уровня организма. В этом и состоит неустранимое в филогенезе «регуляторное несоответствие» реакций компенсации – регуляция в ПС ↔ регуляция на уровне организма и опять в ПС.

При повышении ГД над базальной мембраной клубочков нефрона активно увеличенная гломерулярная фильтрация может превысить возможности пассивной реабсорбции первичной мочи в канальцах. Это может привести к потере части пула межклеточной среды; активно противостоять этому сочетанное действие ангиотензина II и альдостерона. Биологическая роль альдостерона – неукоснительно сохранять параметры пула межклеточной среды, приватизированного каждым организмом «кусочка» третьего мирового океана. В нем, как и многими миллионами лет ранее в воде, продолжают жить все клетки [38]. Ангиотензин II понижает фильтрацию в клубочках путем спазмирования афферентной артериолы, приводя в соответствие биологические реакции фильтрации и реабсорбции [39]. Однако при этом возрастает периферическое сопротивление кровотоку, следует повторное снижение микроциркуляции в очаге нарушенного метаболизма и, согласно изложенным выше механизмам, АД в проксимальном отделе артериального русла компенсаторно повышается вновь. В ответ нефрон опять повышает секрецию ангиотензина II и все многократно, годами повторяется. Длительное противостояние заканчивается одинаково плачевно как для почек, так и для сердца. В почках развивается гломерулосклероз и почечная недостаточность, в сердце – симпатическая гиперстимуляция [40] с уровня сосудодвигательного центра приводит к гипертрофической кардиомиопатии и сердечной недостаточности.

Системное компенсаторное повышение ГД в артериолах мышечного типа, в том числе и головного мозга, приводит к повышению давления в пуле спинномозговой жидкости [41]. За этим следуют активация секреции единого для всех ПС *in vivo* гуморального медиатора системы обратной связи – ангиотензина II и развитие патологических изменений как в ткани головного мозга [42], так и в миокарде. Повышение ГД и увеличение скорости кровотока в венозных артериолах мышечного типа в легких является причиной падения диффузии газов (O_2 и CO_2) через бислой пневмоцитов – эндотелий; в крови развивается гипоксия и гиперкапния. В ответ клетки РСТ в ПС пневмоцитов активируют секрецию гуморального медиатора обратной связи – ангиотензина II и спазмируют артериолы мышечного типа в легких, понижая скорость кровотока. Исход противостояния регуляторных процессов на уровне организма и ПС является тем же. На основании изложения того, что происходит *in vivo*, можно понять, сколь дорого для *Ното сариенс* обходится не устранимые на ступенях филогенеза «регуляторные несоответствия» на уровне ПС и организма.

Можно понять, что при метаболической АГ почки и все органы-мишени вовлекаются в патологический процесс вторично [43, 44]; вторично происходит нарушение и биологических функций гомеостаза, трофологии, эндоэкологии и биологической функции адаптации. Не почки повышают АД, а сосудодвигательный центр при начальных явлениях почечной недостаточности, руководствуясь афферентной информацией с хеморецепторов в ПС, инициирует эфферентную стимуляцию сердца, афизиологичное повышение АД в проксимальном и ГД в дистальном отделе артериального русла, нарушение функции органов-мишеней. Цель – даже при рефрактерной форме АГ и гломерулосклерозе хотя бы в малой мере «заставить» почки усилить реализацию биологической функции эндоэкологии. Надежда – улучшить реализацию биологической функции эндоэкологии, понизить в межклеточной среде количество малого биологического «мусора» и содержание «уремических токсинов», снизить афферентную, парасимпатическую сигнализацию с хеморецепторов и ослабить афизиологичную симпатическую «стимуляцию отчаяния» из сосудодвигательного центра на сердце.

В условиях хронической почечной недостаточности, когда сосудодвигательный центр формирует рефрактерную АГ [45], в клинике принимают решение применить метод денервации почек. Это симптоматическое воздействие блокирует в первую очередь афферентную, парасимпатическую информацию в сосудодвигательном центре; ответом является снижение эфферентной, симпатической стимуляции со стороны сосудодвигательного центра на сердце, что способствует некоторому понижению АД. Несколько десятилетий назад для этой же цели проводили двустороннюю, поясничную симпатэктомию, операцию Лериша.

Филогенетическая теория общей патологии позволяет составить последовательность событий *in vivo* при гибели клеток, афизиологичном метаболизме на уровне клеток, в ПС и на уровне организма. Согласно теории, пул пациентов с диагнозом метаболическая (эссенциальная) АГ с позиций патогенеза можно разделить в зависимости от преимущественного нарушения *in vivo* биологической функции гомеостаза или трофологии, биологической функции эндоэкологии или адаптации. Провести дифференциальную диагностику можно попробовать на основании современных методов клинической биохимии, используя в первую очередь современные методы метабомики. Однако для этого необходимо объединить усилия и творческий потенциал научных учреждений, исследователей [47] и понять, что иного подхода к дифференциальной диагностике и патогенетической терапии метаболической гипертензии пока нет. Формирование на ступенях филогенеза трех этапов относительного «биологического совершенства» и не устранимые в филогенезе «регуляторные несоответствия» на аутокринном уровне, в ПС и при регуляции на уровне организма составляют патогенетическую основу, единый алгоритм патогенеза всех метаболических пандемий – «болезней цивилизации», включая метаболическую АГ, метаболический синдром, атеросклероз, резистентность к инсулину и ожирение. Этиологическим же фактором метаболических пандемий наиболее часто являются афизиологичные воздействия факторов внешней среды.

ЛИТЕРАТУРА

1. Титов В.Н. Первичная артериальная гипертензия как патология клеточных мембран. Реализация ее при метаболическом синдроме – синдроме переядания. *Кардиологический вестник*. 2013; 8 (2): 49–56.
2. Титов В.Н. Теория «периферического сердца» и становление в филогенезе сердечно-сосудистой (сосудисто-сердечной) системы. *Вестник Санкт-Петербургского университета*. 2010; 11 (2): 5–22.
3. Титов В.Н. Теория гуморальной патологии К. Рокитанского, целлюлярная патология Р. Вирхова и новая филогенетическая теория становления болезни. Этиология и патогенез «метаболических пандемий». *Клиническая медицина*. 2013; 4: 4–11.

4. Peretti N., Sassolas A., Roy C.C. et al. Guidelines for the diagnosis and management of chylomicron retention disease based on a review of the literature and the experience of two centers. *Orphanet. J. Rare. Dis.* 2010; 29 (5): 24–9.
5. Li R., Liu Y., Li Z. et al. Failures in mitochondrial tRNAMet and tRNAGln metabolism caused by the novel 4401A>G mutation are involved in essential hypertension in a Han Chinese Family. *Hypertension.* 2009; 54 (2): 329–37.
6. Титов В.Н. Анатомические и функциональные основы эндотелий-зависимой вазодилатации, оксид азота и эндотелин. Артериолы мышечного типа как перистальтические насосы. *Успехи современной биологии.* 2010; 130 (4): 360–80.
7. Титов В.Н. Биологическая функция стресса, врожденный иммунитет, реакция воспаления и артериальная гипертония. *Клиническая лабораторная диагностика.* 2008; 12: 3–16.
8. Zhang X., Cheng R., Rowe D. et al. Shear-sensitive regulation of neutrophil flow behavior and its potential impact on microvascular blood flow dysregulation in hypercholesterolemia. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2014; 34: 587–93.
9. Хаютин В.М., Лукошкова Е.В., Рогоза А.Н., Никольский В.П. Отрицательные обратные связи в патогенезе первичной артериальной гипертонии: механочувствительность эндотелия. *Физиологический журнал.* 1993; 79 (8): 1–13.
10. Владимиров Ю.А. *Дизрегуляция проницаемости мембран митохондрий, некроз и апоптоз. Дизрегуляторная патология.* М.: Медицина; 2002.
11. Бра М., Квинан Б., Сузин С.А. Митохондрии в программированной гибели клетки: различные механизмы гибели. *Биохимия.* 2005; 70 (2): 284–93.
12. Huang J., Klionsky D.J. Autophagy and human disease. *Cell. Cycle.* 2007; 6 (15): 1837–49.
13. Вишнякова Х.С., Попов К.В., Воротеляк Е.А. и др. Возможная роль активации аутофагии в стимуляции регенерации. *Молекулярная биология.* 2013; 47 (5): 796–805.
14. Ravikumar B., Sarkar S., Davies J. E. et al. Regulation of mammalian autophagy in physiology and pathophysiology. *Physiol. Rev.* 2010; 90: 1383–435.
15. Mizushima N., Levine B., Cuervo A.M., Klionsky D.J. Autophagy fights disease through cellular self-digestion. *Nature.* 2008; 451: 1069–75.
16. Судаков Н.Н., Никифоров С.Б., Константинов Ю.М., Лепехова С.А. Роль митохондрий в реализации механизмов программированной гибели клеток. *Бюллетень ВШЦ СО РАМН.* 2007; 1 (53): 103–7.
17. Shintani T., Klionsky D.J. Autophagy in health and disease: a double-edged sword. *Science.* 2004; 306 (5698): 990–5.
18. Кондратьева Е.Н. *Автотрофные прокариоты.* М.: Изд-во МГУ; 1996.
19. Ghosh S., Clair R., Rudel L.L. Mobilization of cytoplasmic CE droplets by overexpression of human macrophage cholesteryl ester hydrolase. *J. Lipid. Res.* 2003; 44: 1833–40.
20. Kratnov A.E. Activity of intracellular metabolism at neutrophils in patients with metabolic syndrome. *Res. Endocrin.* 2014.
21. Титов В.Ю., Болдырихин В.С., Иванова А.В., Осипов А.Н. Возможный механизм образования нитрита и нитиолатных нитрозосоединений в плазме крови при воспалительных процессах. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* 2014; 157 (4): 479–82.
22. Bannenberg G.L., Chiang N., Ariel A. et al. Molecular circuits of resolution: formation and actions of resolvins and protectins. *J. Immunol.* 2005; 174: 4345–55.
23. Титов В.Н. Сочетанные нарушения эссенциальных жирных кислот и эндотеолийзависимой вазодилатации в патогенезе артериальной гипертонии и атеросклероза. *Клиническая лабораторная диагностика.* 2008; 10: 3–14.
24. Титов В.Н. Филогенез, структурная гетерогенность артериального русла и патогенез артериальной гипертонии. *Артериальная гипертония.* 2010; 3: 333–42.
25. Шупик М.А., Ванин А.Ф., Алексенко А.В. Взаимодействие сигнальной системы оксида азота со сфингомиелиновым циклом и пероксидазным окислением при проведении токсического сигнала фактора некроза опухоли α в условиях ишемии – реперфузии. *Биохимия.* 2011; 76 (11): 1489–504.
26. Титов В.Н. Современная филогенетическая теория общей патологии. Патогенез эссенциальной артериальной гипертонии и единый алгоритм поражения органов-мишеней. *Системные гипертензии.* 2013; 2: 75–82.
27. Гогин Е.Е. Микроциркуляция при ишемической болезни сердца и артериальной гипертонии. *Терапевтический архив.* 2006; 4: 5–9.
28. Oparil S., Zaman M.A., Calhoun D.A. Pathogenesis of hypertension. *Ann. Intern. Med.* 2003; 139: 761–76.
29. Чазова И.Е., Мычка В.Б. *Метаболический синдром.* М.: Медиа Медика; 2004.
30. Карпов Р.С., Кошельская О.А., Чернов В.И. и др. Клиническая эффективность комбинированной терапии триметазидином и ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента у больных артериальной гипертонией и ишемической болезнью сердца, ассоциированных с сахарным диабетом 2-го типа. *Кардиология.* 2004; 5: 43–51.
31. Schiffrin E.L. The immune system: role in hypertension. *Can. J. Cardiol.* 2013; 29 (5): 543–8.
32. Hendre A.S., Shariff A.K., Patil S.R. et al. Evaluation of oxidative stress and anti-oxidant status in essential hypertension. *J. Indian. Med. Assoc.* 2013; 111 (6): 377–81.
33. Титов В.Н. С-реактивный белок – вектор переноса жирных кислот, тест эндогенного воспаления при артериальной гипертонии. *Системные гипертензии.* 2007; 2: 44–7.
34. Дмитриев В.А., Ощепкова Е.В., Титов В.Н. С-реактивный белок и артериальная гипертония: существует ли связь? *Терапевтический архив.* 2006; 5: 86–9.
35. Титов В.Н. Микроальбуминурия – тест «замусоривания» межклеточной среды организма «биологическим мусором» малой молекулярной массы. *Клиническая лабораторная диагностика.* 2007; 12: 3–15.
36. Дмитриев В.А., Ощепкова Е.В., Титов В.Н. и др. Неспецифическое воспаление и структурные изменения артерий у мужчин с гипертонической болезнью среднего и высокого риска развития сердечно-сосудистых осложнений. *Терапевтический архив.* 2012; 9: 53–7.
37. Ofori S.N., Odia O.J. Serum uric acid and target organ damage in essential hypertension. *Vasc. Health. Risk. Manag.* 2014; 10: 253–61.
38. Титов В.Н. Артериальная гипертония и альдостерон. *Российский кардиологический журнал.* 2007; 6 (68): 76–87.
39. Fox M., Gutierrez E.B. Role of the glomerular-tubular imbalance with tubular predominance in the arterial hypertension pathophysiology. *Med. Hypertenses.* 2013; 81: 397–9.
40. Fisher J.P., Fadel P.J. Therapeutic strategies for targeting excessive central sympathetic activation in human hypertension. *Exp. Physiol.* 2010; 95 (5): 572–80.
41. Toyama K., Koibuchi N., Uekawa K. et al. Apoptosis signal-regulating kinase 1 is a novel target molecule for cognitive impairment induced by chronic cerebral hypoperfusion. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2014; 34: 616–25.
42. Tasker R.C. Brain vascular and hydrodynamic physiology. *Semin. Pediatr. Surg.* 2013; 22 (4): 168–73.
43. Mancia G., Grassi G. The Autonomic Nervous System and Hypertension. *Circ. Res.* 2014; 114 (11): 1804–14.
44. Дмитриев В.А., Ощепкова Е.В., Титов В.Н. и др. Есть ли связь уровня мочевого кислоты с доклиническим поражением органов-мишеней у больных гипертонической болезнью среднего и высокого риска? *Терапевтический архив.* 2013; 9: 52–7.
45. Seidowsky A., Massy Z.A., Metzger M., Stengel B. Resistant hypertension and chronic kidney disease: Epidemiology and prognosis. *Nephrol. Ther.* 2014; 10 (3): 137–44.
46. Один В.И. Личность врача как краугольный камень в храме геронтологии. *Успехи геронтологии.* 2014; 27 (1): 18–29.

REFERENCES

1. Titov V.N. Essential hypertension as a pathology of cell membranes. Its implementation in the metabolic syndrome – syndrome overeating. *Kardiologicheskii vestnik.* 2013; 8 (2): 49–56. (in Russian)
2. Titov V.N. The theory of “peripheral heart» and becoming in the phylogeny of cardiovascular (heart-vascular) system. *Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta.* 2010; 11 (2): 5–22. (in Russian)
3. Titov V.N. Theory of humoral pathology K. Rokitansky, cellular pathology Rudolf Virchow and new phylogenetic theory of formation of the disease. Etiology and pathogenesis of «metabolic pandemics.» *Klinicheskaya meditsina.* 2013; 4: 4–11. (in Russian)
4. Peretti N., Sassolas A., Roy C.C. et al. Guidelines for the diagnosis and management of chylomicron retention disease based on a review of the literature and the experience of two centers. *Orphanet. J. Rare. Dis.* 2010; 29 (5): 24–9.

5. Li R., Liu Y., Li Z. et al. Failures in mitochondrial tRNAMet and tRNAGln metabolism caused by the novel 4401A>G mutation are involved in essential hypertension in a Han Chinese Family. *Hypertension*. 2009; 54 (2): 329–37.
6. Titov V.N. Anatomical and functional basis of endothelium-dependent vasodilation, nitric oxide and endothelin. Muscular arterioles as peristaltic pumps. *Uspekhi sovremennoy biologii*. 2010; 130 (4): 360–80. (in Russian)
7. Titov V.N. The biological function of stress, innate immunity, inflammation and arterial response gipretoniya. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2008; 12: 3–16. (in Russian)
8. Zhang X., Cheng R., Rowe D. et al. Shear-sensitive regulation of neutrophil flow behavior and its potential impact on microvascular blood flow dysregulation in hypercholesterolemia. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol*. 2014; 34: 587–93.
9. Khayutin V.M., Lukashova E.V., Rogoza A.N., Nikol'skiy V.P. Negative feedbacks in the pathogenesis of primary hypertension: endothelial mechanosensing. *Fiziologicheskii zhurnal*. 1993. 79 (8): 1–13. (in Russian)
10. Vladimirov Yu.A. *Dysregulation of mitochondrial membrane permeability, necrosis and apoptosis. Dizregulyatsionnaya patologiya*. M.: Meditsina; 2002. (in Russian)
11. Bra M., Kvinan B., Suzin S.A. Mitochondria in programmed cell death: multiple mechanisms of death. *Biokhimiya*. 2005; 70 (2): 284–93. (in Russian)
12. Huang J., Klionsky D.J. Autophagy and human disease. *Cell. Cycle*. 2007; 6 (15): 1837–49.
13. Vishnyakova H.S., Popov K.V., Vorotelyak E.A. I drugie. The possible role of the activation of autophagy in promoting regeneration. *Molekulyarnaya biologiya*. 2013; 47 (5): 796–805. (in Russian)
14. Ravikumar B., Sarkar S., Davies J. E. et al. Regulation of mammalian autophagy in physiology and pathophysiology. *Physiol. Rev*. 2010; 90: 1383–435.
15. Mizushima N., Levine B., Cuervo A.M., Klionsky D.J. Autophagy fights disease through cellular self-digestion. *Nature*. 2008; 451: 1069–75.
16. Sudakov N.N., Nikiforov S.B., Konstantinov Yu.M., Lepekhova S.A. Role of mitochondria in the realization of programmed cell death mechanisms. *Byulleten' VSNTS SO RAMN*. 2007; 1 (53): 103–7. (in Russian)
17. Shintani T., Klionsky D.J. Autophagy in health and disease: a double-edged sword. *Science*. 2004; 306 (5698): 990–5.
18. Kondrat'eva E.N. *Autotrophic prokaryotes*. Moscow: Izdatel'stvo Moskovskogo gosudarstvennogo universiteta; 1996. (in Russian)
19. Ghosh S., Clair R., Rudel L.L. Mobilization of cytoplasmic CE droplets by overexpression of human macrophage cholesteryl ester hydrolase. *J. Lipid. Res*. 2003; 44: 1833–40.
20. Kratnov A.E. Activity of intracellular metabolism at neutrophils in patients with metabolic syndrome. *Res. Endocrin*. 2014.
21. Titov V.Yu., Boldyrikhin V.S., Ivanova A.V., Osipov A.N. A possible mechanism for the formation of nitrite and nitroso netiolatnyh plasma inflammatory processes. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny*. 2014; 157 (4): 479–82. (in Russian)
22. Bannenberg G.L., Chiang N., Ariel A. et al. Molecular circuits of resolution: formation and actions of resolvins and protectins. *J. Immunol*. 2005; 174: 4345–55.
23. Titov V.N. Combined disturbance of essential fatty acids and endothelium-dependent vasodilation in the pathogenesis of hypertension and atherosclerosis. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2008; 10: 3–14. (in Russian)
24. Titov V.N. Phylogeny, structural heterogeneity of the arterial bed and pathogenesis of hypertension. *Arterial'naya gipertenziya*. 2010; 3: 333–42. (in Russian)
25. Shupik M.A., Vanin A.F., Alekseenko A.V. The interaction of nitric oxide signaling system with peroxidase and sphingomyelin cycle during oxidation signal toxic tumor necrosis factor α in ischemia – reperfusion injury. *Biokhimiya*. 2011; 76 (11): 1489–504. (in Russian)
26. Titov V.N. Modern phylogenetic theory of general pathology. The pathogenesis of essential hypertension and one algorithm of target organ damage. *Sistemnye gipertenzii*. 2013; 2: 75–82. (in Russian)
27. Gogin E.E. Microcirculation in ischemic heart disease and hypertension. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2006; 4: 5–9. (in Russian)
28. Oparil S., Zaman M.A., Calhoun D.A. Pathogenesis of hypertension. *Ann. Intern. Med*. 2003; 139: 761–76.
29. Chazova I.E., Mychka V.B. *Metabolic syndrome*. Moscow: Media Medika; 2004. (in Russian)
30. Karpov R.S., Koshel'skaya O.A., Chernov V.I. et al. Clinical efficacy of combination therapy with trimetazidine and angiotensin converting enzyme inhibitors in patients with arterial hypertension and ischemic heart disease associated with diabetes mellitus type 2. *Kardiologiya*. 2004; 5: 43–51. (in Russian)
31. Schiffrin E.L. The immune system: role in hypertension. *Can. J. Cardiol*. 2013; 29 (5): 543–8.
32. Hendre A.S., Shariff A.K., Patil S.R. et al. Evaluation of oxidative stress and anti-oxidant status in essential hypertension. *J. Indian. Med. Assoc*. 2013; 111 (6): 377–81.
33. Titov V.N. C-reactive protein – a transfer vector fatty acids endogenous inflammation test in hypertension. *Sistemnye gipertenzii*. 2007; 2: 44–7. (in Russian)
34. Dmitriev V.A., Oshchepkova E.V., Titov V.N. C-reactive protein and arterial hypertension: is there a connection? *Terapevticheskiy arkhiv*. 2006; 5: 86–9. (in Russian)
35. Titov V.N. Microalbuminuria – test «zamusirovaniya» intercellular medium body «biological garbage» low molecular weight. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2007; 12: 3–15. (in Russian)
36. Dmitriev V.A., Oshchepkova E.V., Titov V.N. et al. Nonspecific inflammation and structural changes of the arteries in men with hypertension moderate to high risk of developing cardiovascular complications. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2012; 9: 53–7. (in Russian)
37. Ofori S.N., Odia O.J. Serum uric acid and target organ damage in essential hypertension. *Vasc. Health. Risk. Manag*. 2014; 10: 253–61.
38. Titov V.N. Hypertension and aldosterone. *Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal*. 2007; 6 (68): 76–87. (in Russian)
39. Fox M., Gutierrez E.B. Role of the glomerular-tubular imbalance with tubular predominance in the arterial hypertension pathophysiology. *Med. Hypertenses*. 2013; 81: 397–9.
40. Fisher J.P., Fadel P.J. Therapeutic strategies for targeting excessive central sympathetic activation in human hypertension. *Exp. Physiol*. 2010; 95 (5): 572–80.
41. Toyama K., Koibuchi N., Uekawa K. et al. Apoptosis signal-regulating kinase 1 is a novel target molecule for cognitive impairment induced by chronic cerebral hypoperfusion. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol*. 2014; 34: 616–25.
42. Tasker R.C. Brain vascular and hydrodynamic physiology. *Semin. Pediatr. Surg*. 2013; 22 (4): 168–73.
43. Mancia G., Grassi G. The Autonomic Nervous System and Hypertension. *Circ. Res*. 2014; 114 (11): 1804–14.
44. Dmitriev V.A., Oshchepkova E.V., Titov V.N. et al. Is there a connection with uric acid levels preclinical target organ damage in hypertensive patients, medium and high risk? *Terapevticheskiy arkhiv*. 2013; 9: 52–7. (in Russian)
45. Seidowsky A., Massy Z.A., Metzger M., Stengel B. Resistant hypertension and chronic kidney disease: Epidemiology and prognosis. *Nephrol. Ther*. 2014; 10 (3): 137–44.
46. Odin V.I. Personality of the physician as the cornerstone in the temple of Gerontology. *Uspekhi gerontologii*. 2014; 27 (1): 18–29. (in Russian)

Поступила 26.10.14

Received 26.10.14