

ЗАОЧНАЯ АКАДЕМИЯ ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ

© ТИТОВ В. Н., ДМИТРИЕВ В. А., 2015

УДК 616.12-008.331.1-092:612.015.3

Титов В. Н., Дмитриев В. А.

ГУМОРАЛЬНАЯ, НЕЙРОГОРМОНАЛЬНАЯ, ВЕГЕТАТИВНАЯ И ГИДРАВЛИЧЕСКАЯ РЕГУЛЯЦИЯ МЕТАБОЛИЗМА. ДИСТАЛЬНЫЙ И ПРОКСИМАЛЬНЫЙ ОТДЕЛЫ АРТЕРИАЛЬНОГО РУСЛА. ЖИРНЫЕ КИСЛОТЫ И МЕТАБОЛИЧЕСКАЯ АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТОНИЯ (ЛЕКЦИЯ)

ФГБУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс Минздрава России, 121552, г. Москва

В филогенезе последовательно сформировалась регуляция метаболизма отдельно на трех уровнях: аутокринном – в клетке; в паракринных сообществах клеток (ПС) – структурных и функциональных единиц органов; на уровне организма. Взаимосвязанные варианты регуляции: гуморальная; нейрогуморальная; нейрогормональная; вегетативная – симпатическая, парасимпатическая – и проведение нервного импульса следует оценивать в последовательности становления на ступенях филогенеза. Столь же ранним является становление и гидродинамической регуляции. Воздействие давлением (потоком крови) в ПС осуществляют локальные перистальтические насосы в незамкнутой системе лимфо- и кровообращения. В замкнутой системе циркуляции произошло разделение артериального русла на два функциональных отдела. Филогенетически ранний дистальный – с регуляцией гидродинамического давления артериолами мышечного типа в ПС и компенсацией нарушений биологической реакции метаболизм ↔ микроциркуляция (M ↔ M). В позднем проксимальном отделе, артериях эластического типа артериальное давление (АД) формирует сердце как центральный насос при симпатической иннервации с уровня организма из сосудодвигательного центра. Физический фактор – давление – стал регулятором реакции M ↔ M. Повышение АД в проксимальном отделе системно повышает давление крови в дистальном и во всех ПС, компенсируя нарушение реакции M ↔ M. На системное неоптимальное повышение гидродинамического давления негативно реагируют органы, которые осуществляют контроль за гидродинамикой в локальных пулах межклеточной среды: почки с пулом первичной мочи; головной мозг со спинномозговой жидкостью; легкие с малым кругом и плацента с пулом амниотической среды. Все стремятся понизить кровоток в органах. Активация синтеза ангиотензина-II формирует патологическую компенсацию и вторичное поражение их как органов-мишеней. Симпатическая же стимуляция сердца заставляет его работать на износ. Ни один гуморальный медиатор, ни один из органов не может регулировать АД.

Ключевые слова: артериальная гипертензия; метаболизм; органы-мишени; гуморальная регуляция; гидродинамическая регуляция.

Titov V.N., Dmitriev V.A.

THE HUMORAL, NEUROHORMONAL VEGETATIVE AND HYDRAULIC REGULATION OF METABOLISM. THE DISTAL AND PROXIMAL SECTIONS OF ARTERIAL BLOODSTREAM. THE FATTY ACIDS AND METABOLIC ARTERIAL HYPERTENSION (A LECTURE)

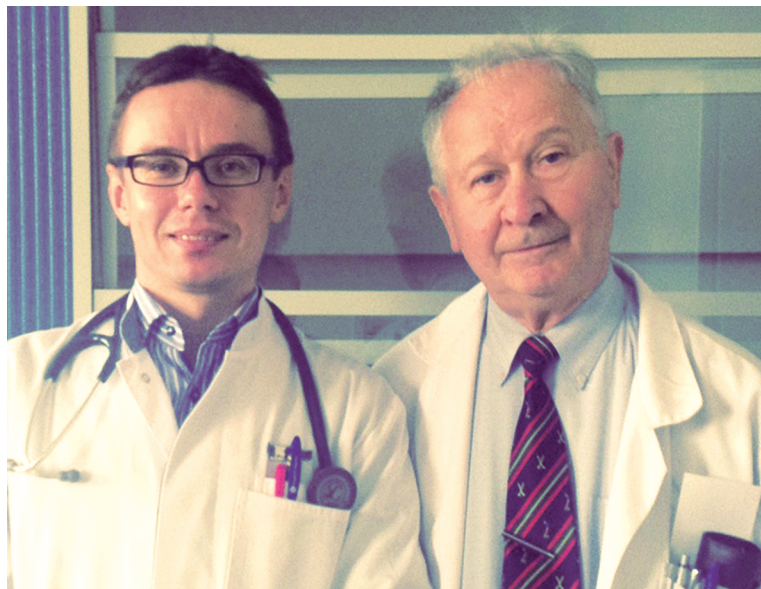
The Russian cardiologic R&D production complex of Minzdrav of Russia, 121552 Moscow, Russia

The regulation of metabolism formed sequentially in phylogenesis at three levels separately: autocrine level - in cell; in paracrin cell cenosis - structural and functional units of organs; at organism level. The interrelated variants of regulation: humoral; neurohumoral; neurohormonal; vegetative-sympathetic; parasympathetic - conduction of nervous impulse is to be evaluated in consequence of becoming of stages of phylogenesis. The becoming of hydrodynamic regulation is early even. The impact by pressure (blood flow) in paracrin cell cenosis is implemented by local peristaltic pumps in open-ended system of lymph and blood circulation. In closed system of circulation occurred separation of arterial flow on two functional sections. Phylogenetically early distal with regulation of hydrodynamic pressure by arterioles of muscular type in paracrin cell cenosis and compensation of disorders of biological reaction metabolism-micro-circulation (M↔M). In later proximal section, arteries of elastic type arterial pressure forms heart as a central pump under sympathetic innervation at level of organism from vasomotor center. The physical factor - pressure - became regulator of reaction M↔M. Increasing of arterial pressure in proximal systemically increases blood pressure in distal and all paracrin cell cenosises compensating alteration of reaction M↔M. The systemic non-optimal increasing of hydrodynamic pressure invoke negative reaction of organs controlling hydrodynamics in local pools of intercellular medium: kidneys with pool of primary urine; brain with spinal fluid; lungs with pulmonary circulation; placenta with pool of amniotic medium. All of them tend to decrease blood flow in organs. The activation of synthesis of angiotensin-II forms pathologic compensation and their secondary damage as organs-targets. The sympathetic stimulation of heart forces it to work at full capacity. No humoral mediator or internal organ can regulate arterial pressure.

Key words: arterial pressure; metabolism; organ-target; humoral regulation; hydrodynamic regulation.

Для корреспонденции:

Титов Владимир Николаевич, д-р мед. наук, проф., рук. лаб. клин. биохимии
Адрес: 121552, Москва, ул. 3-я Черепковская, 15а
E-mail: vn_titov@mail.ru



Как следует из филогенетической теории общей патологии, в филогенезе последовательно произошло формирование регуляции метаболизма отдельно на трех уровнях; аутокринном – в каждой из клеток; на уровне паракринных сообществ (ПС) клеток – структурных и функциональных единиц каждого из органов; на уровне организма. Семь биологических функций *in vivo* (биологическая функция трофологии – питания, функция гомеостаза и эндоекологии, биологическая функция адаптации и функция продолжения вида, функция локомоции и когнитивная функция интеллекта) реализуют многие биологические реакции. Все варианты патологии *in vivo* – это нарушения биологических функций и биологических реакций при едином алгоритме патогенеза заболеваний.

Когда мы обсуждаем становление в филогенезе последовательных, взаимосвязанных вариантов регуляции, которыми являются гуморальная; нейрогуморальная; нейрогормональная; вегетативная – симпатическая, парасимпатическая, а также проведение нервного импульса, обратим внимание на то, что надо расставить их в последовательности становления на ступенях филогенеза и что одновременно с ними столь же рано началось становление и гидродинамической регуляции. Регуляция физико-химических и биохимических реакций метаболизма потоком крови начала функцию в ПС клеток при функции локальных перистальтических насосов еще при незамкнутом лимфо-, гемолимфо- и кровообращении на уровне ПС. В онтогенезе гидродинамическая регуляция метаболизма продолжается столь долго, что становится причиной летального исхода при разных по этиологии заболеваниях. Не столь много реальных причин смерти, и нарушение гидродинамической регуляции метаболизма, функции сердечно-сосудистой (с позиций биологии сосудисто-сердечной) системы является наиболее частой.

На уровне организма регуляция гидродинамики в форме повышения артериального давления (АД) – эффективная биологическая реакция компенсации в первую очередь в биологической функции адаптации. Гидродинамическое давление в дистальном отделе артериального русла дифференцировано, локально, рано в

филогенезе компенсирует нарушения метаболизма, нормализует микроциркуляцию в дистальном отделе и все биологические функции. Если гуморальной и гидродинамической регуляции (компенсации) в ПС и органах оказывается недостаточно, с уровня организма, из сосудодвигательного центра следуют симпатическая иннервация на сердце и повышение АД в проксимальном отделе артериального русла, в филогенетически поздних артериях эластического типа.

В отличие от локальной, гидродинамической, мягкой компенсации, которую инициируют локальные перистальтические насосы, исправляя нарушения метаболизма там, где они происходят, АД с уровня организма действует системно и неспецифично. АД повышает гидродинамическое давление во всем дистальном отделе артериального русла, во всех ПС и органах, в которых компенсация нарушенного метаболизма нарушена, но, к сожалению и в тех, в которых метаболизм не нарушен. В органах, которые имеют локальные системы гидродинамики и регулируют физиологические параметры локальных пулов межклеточной среды, компенсаторное повышение АД в проксимальном, а далее и повышение гидродинамического давления в дистальном отделе артериального русла оказывает афизиологичное действие.

С уровня организма компенсаторное повышение АД в проксимальном отделе и далее в дистальном отделе артериального русла, в которых метаболизм не нарушен, причина вторичной патологии в органах-мишенях. Это почки с локальным пулом первичной мочи; головной мозг с локальным пулом спинномозговой жидкости; легкие с малым кругом кровообращения; плацента с локальным пулом амниотической среды. На постаналитическом этапе клинической биохимии при построении диагноза у молодых пациентов с эссенциальной АД важно решить, какова этиология патологического процесса, который нарушил метаболизм в ПС, органе и микроциркуляцию в дистальном отделе артериального русла; провести топическую диагностику афизиологичного процесса; какова этиология, патогенез и локализация патологического процесса, для компенсации которого не хватило возможностей на уровне ПС, микроциркуляции в дистальном отделе, и необходима ли компенсация с уровня организма, ядер гипоталамуса, сосудодвигательного центра в форме повышения АД в проксимальном отделе артериального русла.

Когда мы говорим об артериальной гипертензии (АГ) как о болезни цивилизации, метаболической пандемии, мы имеем в виду эссенциальную АГ. Основу ее патогенеза составляют, мы полагаем, нарушения биологической реакции метаболизм ↔ микроциркуляция (М ↔ М); нарушение в дистальном отделе артериального русла, на уровне артериол мышечного типа. С позиций филогенетической теории общей патологии эссенциальную АГ (рис. 1.) оправданно называть метаболической. Изменение биологической реакции М ↔ М происходит в результате нарушения нескольких биологических функций: биологической функций гомеостаза; функции трофологии; биологической функции эндоекологии; биологической функции адаптации. Основу биологической реакции М ↔ М *in vivo* составляет эндотелийзависимая вазодилатация: в каждом из ПС клеток, в каждом из ор-

ганах, которые имеют локальные системы гидродинамики и регулируют физиологические параметры локальных пулов межклеточной среды, компенсаторное повышение АД в проксимальном, а далее и повышение гидродинамического давления в дистальном отделе артериального русла оказывает афизиологичное действие.

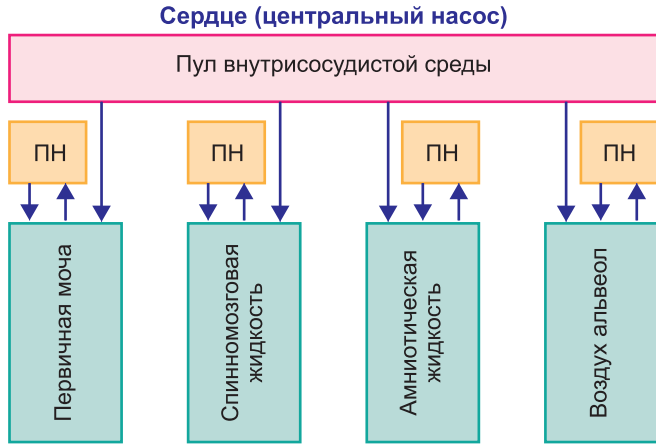


Рис. 1. Локальные пулы межклеточной среды, гидродинамику которых регулируют органы, становящиеся при АД органами-мишенями: почки, головной, мозг, плацента и легкие.

ПН – перистальтические насосы.

ганов. Она раздельно регулирует функцию каждого из миллионов периферических, перистальтических насоса в каждом из ПС при действии гуморальных медиаторов – вазоконстриктора эндотелина и вазодилатора оксида азота (NO). Через миллионы лет на филогенетически более позднем, более высоком уровне регуляции биологической реакции $M \leftrightarrow M$, на уровне организма, гуморальное, химическое и биохимическое действие медиаторов дополнено функцией нейрогуморальной (симпатическая и парасимпатическая) вегетативной иннервации, а также действием физического фактора – гидродинамического давления в замкнутой системе кровотока.

В афизиологичных ситуациях *in vivo* компенсация нарушений биологической реакции $M \leftrightarrow M$ в отдельных ПС и фрагментах дистального отдела артериального русла происходит на филогенетически более позднем уровне – на уровне организма. Эту регуляцию осуществляет афферентная \leftrightarrow эфферентная, симпатическая, вегетативная иннервация из сосудодвигательного центра на сердце (центральный насос). Сердце же нормализует биологическую реакцию $M \leftrightarrow M$ в ПС и органах путем повышения АД в проксимальном отделе артериального русла, артериях эластического типа. Компенсаторное, системное повышение АД происходит при реализации физического фактора – давления. Оно нормализует биологическую реакцию путем повышения АД вначале – в проксимальном отделе артериального русла, артериях эластического типа и далее гидродинамического давления в дистальном отделе, артериях мышечного типа.

Локальные нарушения реакции $M \leftrightarrow M$ могут происходить в каждом ПС; каждое из ПС, каждый из органов *in vivo* сформирует вначале локальную, гуморальную компенсацию медиаторами; если результата нет, афферентная вегетативная сигнализация с локальных интеро- и барорецепторов достигает ядер гипоталамуса и продолговатого мозга. В них афферентная импульсация инициирует эфферентную симпатическую стимуляцию на сердце. Результатом является повышение АД в прокс-

симальном отделе артериального русла вне зависимости от того, в каком ПС и органе нарушена биологическая реакция $M \leftrightarrow M$ и какой орган инициировал первичную афферентную сигнализацию с интеро- и барорецепторов. Расплачиваться же за неоптимальную системную компенсацию локальных нарушения биологической реакции $M \leftrightarrow M$ приходится органам-мишеням.

При метаболической АД органами-мишенями являются почки, головной мозг, легкие, плацента и сердце; длительная симпатическая иннервация с уровня сосудодвигательного вынуждает сердце – центральный насос, работать на износ вплоть до формирования компенсаторной «злокачественной» АД. И в терминальную стадию почечной недостаточности компенсаторная реакция на уровне организма в форме гидродинамической регуляции надеется хотя бы в минимальной степени восстановить (компенсировать) биологическую функцию эндоекологии, биологической реакции экскреции в нефронах путем физиологично запредельного повышения АД. С позиций филогенетической теории общей патологии нет оснований говорить о том, что какой-то из органов регулирует АД; на ступенях филогенеза условий для такой регуляции нет. Напротив, с уровня организма системное повышение АД в проксимальном отделе артериального русла может компенсировать нарушение метаболизма (биологическую реакцию $M \leftrightarrow M$) в каждом ПС, в каждом из органов. Повышение АД – это компенсаторное регуляторное воздействие с уровня организма, направленное на нормализацию нарушенной биологической функции или биологической реакции в ПС или органе.

Иницируют биологическую реакцию $M \leftrightarrow M$ локальные нарушения химических и биохимических реакций метаболизма *in situ* и афизиологичные изменения четырех биологических функций в ПС и органах; нарушение физико-химических параметров локального пула внутрисосудистой среды, снижение гидродинамического давления в дистальном отделе артериального русла, артериях мышечного типа. Физиологично действия локальных гуморальных медиаторов, формирования компенсаторной реакции на уровне ПС и органов (ре-

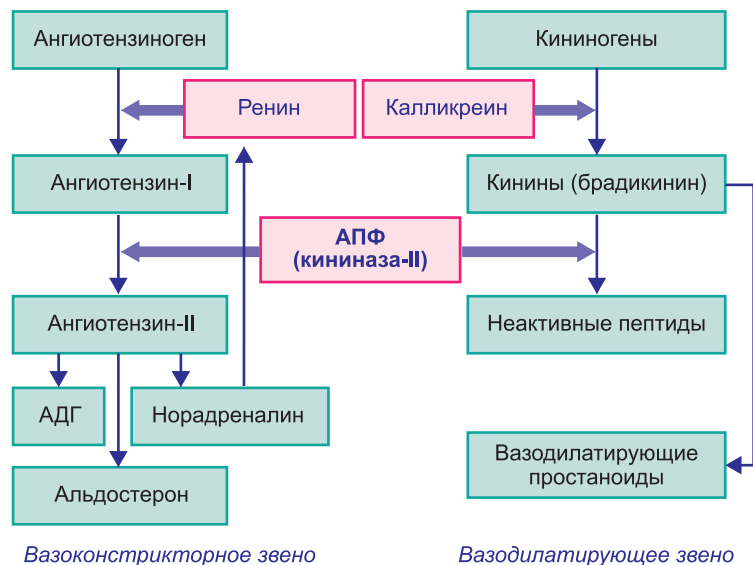


Рис. 2. Гуморальная регуляция биологической реакции $M \leftrightarrow M$ и первичная компенсация нарушений на уровне ПС клеток и органов.

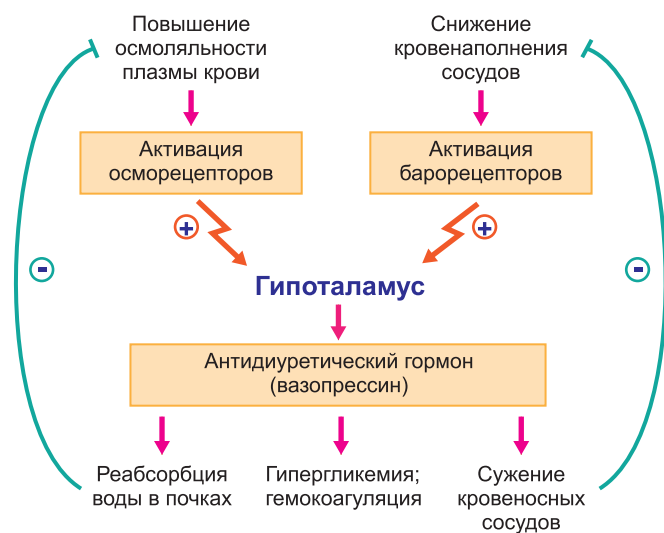


Рис. 3. При неэффективной локальной компенсации биологической реакции $M \leftrightarrow M$ на уровне ПС и органов формируется компенсация уровня организма.

нин \leftrightarrow ангиотензин-II и альдостерон) для компенсации нарушения биологической реакции $M \leftrightarrow M$ оказывается достаточно (рис. 2).

Если компенсировать нарушения в ПС и органах не удается, на более позднем в филогенезе, более высоком уровне организма следуют гуморальная и афферентная сигнализация с интеро- и барорецепторов вегетативной нервной системы (ВНС) – из ПС в нейросекреторные ядра гипоталамуса; гуморальное (нейрогуморальное) воздействие на сосудодвигательный центр продолговатого мозга; эфферентная симпатическая стимуляция на сердце (барорегулятор на уровне организма); системное повышение АД в филогенетически позднем проксимальном отделе артериального русла; компенсация нарушений биологической реакции $M \leftrightarrow M$ в дистальном отделе русла путем повышения гидродинамического давления.

Однако с уровня организма из проксимального отдела артериального русла компенсация нарушения биологической функции $M \leftrightarrow M$ происходит не локально, как это было бы оптимально, а путем системного повышения гидродинамического давления во всем дистальном отделе артериального русла, во всех артериолах мышечного типа. Системная биологическая реакция компенсации с уровня организма не столь редко является не в полной мере физиологичной (рис. 3). Какие же основания имеются для выделения биологической реакции $M \leftrightarrow M$ и прочтения патогенеза метаболической АГ, как это изложено выше?

Неэтерифицированные и свободные жирные кислоты (СЖК) плазмы крови и нарушение биологической реакции $M \leftrightarrow M$.

Нарушение биологической реакции $M \leftrightarrow M$ происходит, в частности, при повышении содержания жирных кислот (ЖК) в плазме крови и межклеточной среде, активации липолиза в филогенетически ранних висцеральных жировых клетках (ВЖК) и поздних подкожных адипоцитах. Длительное повышение в плазме крови содержания ЖК в форме полярных, неэтерифицированных ЖК (НЭЖК), как и накопление ЖК в форме триглицери-

дов (ТГ) в ВЖК брюшной и грудной полостях, являются факторами риска АГ. Активация липолиза (гидролиза) ТГ в ВЖК при действии филогенетически ранних гуморальных, гормональных медиаторов повышает в межклеточной среде содержание НЭЖК. В гидрофильной среде кровотока НЭЖК специфично связывает липидпереносящий белок альбумин.

Повышение содержания НЭЖК в крови отмечено при метаболической АГ и метаболическом синдроме; ожирении; резистентности клеток к инсулину, инсулинрезистентности (ИР), сахарном диабете 1-го и 2-го типов. Высокое содержание НЭЖК при метаболическом синдроме, синдроме Кушинга и приеме глюкокортикоидов, феохромоцитоме, активации синтеза катехоламинов и биологической реакции стресса. У крыс повышение концентрации НЭЖК в воротной вене в условиях локальной инфузии ЖК повышает АД. Если крысам в течение 1 ч переливают олеиновую мононенасыщенную ЖК (МЖК), олеат натрия, С18:1- Na , отдельно в *v. porta* и *v. femoralis*, повышение АД продолжается три дня. При инфузии МЖК в воротную вену, значение АД превышает 30 мм рт. ст.; при вливании в бедренную вену – 13 мм рт. ст. И АД не меняется при введении в вену короткоцепочечной каприловой НЖК (С8:0- Na).

При действии олеиновой МЖК у крыс в плазме крови возросло содержание норадrenalина, адреналина и кортикостерона. Эти изменения сопровождаются активацией ВНС, симпатической нервной системы и компенсаторной реакцией на уровне организма; активность ренина возросла при вливании МЖК в портальную вену. Не изменилась активность ферментов цитолиза – истечение из гепатоцитов АЛТ и АСТ, а также ЛДГ.

В клинике за 4 ч инфузии добровольцам эмульсией «Интралипид» (соевые ТГ + фосфолипиды (ФЛ) яичного желтка + глицерин и гепарин) содержание НЭЖК и ТГ возросло в 5 раз. Концентрация глицерина повысилась в 20 раз за счет его содержания в «Интралипиде»; концентрация глюкозы не изменилась. Столь большое количество в крови НЭЖК не может связать альбумин; содержание же альбумина в крови *in vivo* повысить не получится. Освобожденные при действии постгепариновой липопротеинлипазы и липолизе ЖК формируют фракцию НЭЖК + альбумин и фракцию СЖК; последние спонтанно формируют мицеллярные структуры. При переливании эмульсии содержание в крови лептина достоверно снизилось, уровень инсулина возрос. Концентрация изопропанов (эйкозаноидов) и альдостерона достоверно повысилась; содержание в плазме крови ангиотензина-II не изменилось. У пациентов повысилось АД; достоверных изменений по сравнению с пациентами, которым переливали ту же дозу глицерин + гепарин в изотоническом NaCl (350 мосмоль), не выявлено. Моделирование гипертриглицеридемии и избытка НЭЖК повышает АД и частоту сердечных сокращений; активизирует симпатическую иннервацию; усиливает действие гуморальных медиаторов в ПС, которые стабилизируют параметры единого и внутрисосудистого пулов межклеточной среды; формирует гемодинамический ответ.

Пациенты с висцеральной формой ожирения и повышенным содержанием НЭЖК имеют риск развития АГ; при снижении же массы тела АД снижается. При использовании компьютерной томографии и определе-

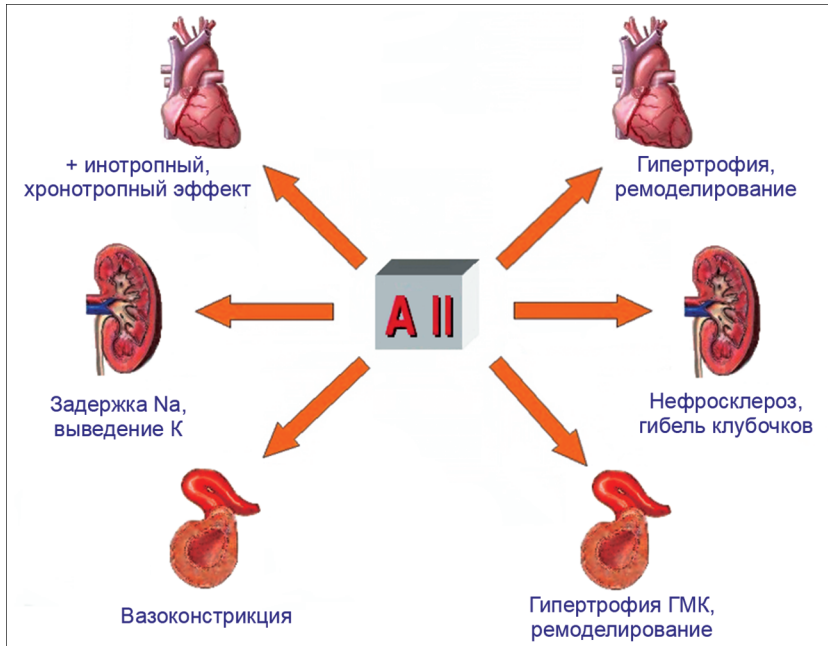


Рис. 4. Функционально разные пулы жировых клеток – висцеральные жировые клетки сальника и подкожные адипоциты; разная активация липолиза в филогенезе.

нии отдельно массы ВЖК и адипоцитов установлено, что фактором риска в первую очередь является количество ТГ в сальнике и забрюшинной клетчатке. Функциональные взаимоотношения между ВЖК, гидродинамическим давлением в дистальном отделе артериального русла, биологической реакцией $M \leftrightarrow M$ нуждаются в конкретизации. Мы полагаем, что длительное повышение в плазме крови содержания НЭЖК нарушает биологические реакции эндотелийзависимой вазодилатации и $M \leftrightarrow M$ на уровне артериол мышечного типа; снижает гидродинамическое давление в дистальном отделе артериального русла; увеличивает периферическое сопротивление потоку крови; нарушает микроциркуляцию в ПС и органах. НЭЖК оказывают прессорное действие и у мини-свиней при инфузий «Интралипида». Переливание повышает содержание НЭЖК в плазме крови; увеличивает периферическое сопротивление кровотоку в дистальном отделе артериального русла; понижает гидродинамическое давление в артериолах мышечного типа (локальных перистальтических насосах). Компенсировать эти нарушения приходится с уровня организма путем повышения АД в проксимальном отделе артериального русла.

Развитие АГ при ожирении является следствием избытка насыщенных ЖК в форме ТГ в цитозоле ВЖК сальника, увеличения размера клеток (гипертрофии) при их постоянном количестве; формирования эндоплазматического стресса с нарушением третичной, четвертичной структуры протеинов, синтезируемых в микросомах; компенсаторного действия лептина, активации липолиза в ВЖК; постоянно повышенного содержания НЭЖК в плазме крови. Напомним, что филогенетически поздний инсулин не ингибирует липолиз в филогенетически ранних ВЖК, но снижает освобождение ими НЭЖК. Филогенетически более ранние ВЖК не имеют рецепторов к инсулину в отличие от более поздних в филогенезе адипоцитов. Как же активация липолиза в ВЖК, повы-

шение в плазме крови содержания НЭЖК инициирует прессорное действие и ИР?

Три уровня регуляции (компенсации) биологической реакции $M \leftrightarrow M$ *in vivo*; система ренин \leftrightarrow ангиотензин-II и альдостерон.

Афизиологичное воздействие системного компенсаторного повышения АД с уровня организма в проксимальном отделе артериального русла и во всем дистальном отделе, в органах мишенях способно вызывать нежелательные последствия. В почках – превышение активной фильтрации в клубочках над пассивной реабсорбцией в проксимальных канальцах с возможностью потери части пула межклеточной среды, того «кусочка третьего мирового океана», который приватизировала каждая из особей и в котором, как и миллионы лет ранее, продолжают в водной среде жить все клетки *in vivo*. В головном мозге – увеличение объема спинномозговой жидкости и повышение внутричерепного давления ликвора с нарушением функции ЦНС. В легких – уменьшение диффузии газов (CO_2 и O_2) при увеличении скорости кровотока на границе воздух–кровь в монослое

пневмоцитов с развитием циркуляторной гипоксии. В плаценте – увеличение объема амниотической жидкости и нарушение биологической реакции $M \leftrightarrow M$ в бислое эндотелий + трофобласты.

В этих ситуациях ПС органов противятся «беспричинному» увеличению гидродинамического давления, в том числе и в ПС, структурной и функциональной единице почек – нефроне. Активное увеличение фильтрации в гломерулах может превысить возможности пассивной реабсорбции в проксимальных канальцах с потерей части единого пула межклеточной среды. Активация тубуло-гломерулярной обратной связи и синтез ангиотензина-II спазмирует афферентную артериолу, приводя в соответствие фильтрацию с возможностями пассивной реабсорбции. Такое же действие проявляет ангиотензин-II во всех ПС и органах *in vivo*; это единый регуляторный процесс противостояния необоснованному повышению гидродинамического давления (рис. 4). При едином алгоритме действия ангиотензина-II во всех ПС и органах конечные результаты являются несколько разными, специфичными для функции органов. Еще Р. Вирхов писал, что увеличение кровенаполнения органа влечет за собой мало позитивного и чревато возможными осложнениями. Многие полагают, что ангиотензин-II – гуморальный медиатор регуляции биологической реакции $M \leftrightarrow M$ только в ПС нефрона; ангиотензин-II действует во всех ПС *in vivo* и по единому алгоритму.

Несоответствия между уровнем регуляции *in vivo* обусловлены тем, что формирование аутокринной, паракринной и регуляции на уровне организме отделяют друг от друга многие миллионы лет. При этом формирование следующего уровня регуляции *in vivo* происходило после того, как предшествующая, филогенетически ранняя регуляция была сформирована. Новая регуляция логично надстраивается над филогенетически более ранней, функционально с ней взаимодействует, но изменить

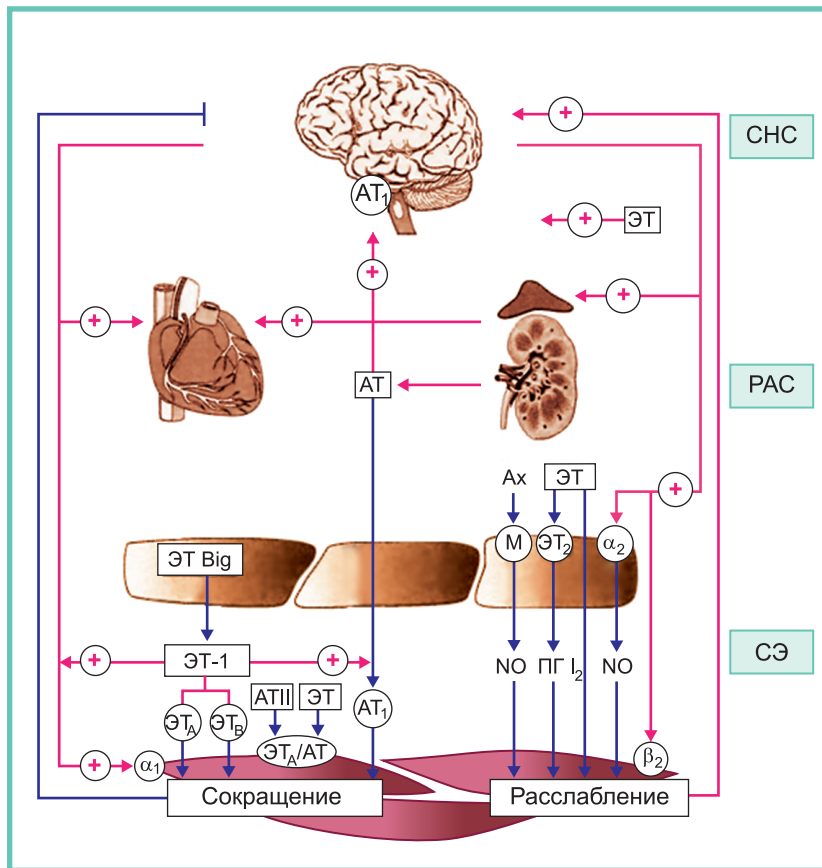


Рис. 5. Три уровня регуляции метаболизма: первый – СЭ (эндотелий сосудов), филогенетически ранний аутокринный; второй – РАС (система ренин – ангиотензин-II) в ПС и органе, третий - СНС (симпатическая нервная система), на уровне организма.

что-либо в реализации действия ранних медиаторов более поздние регуляторы не могут. Это есть реализация методологических подходов общей биологии: биологической субординации, единой технологии становления в филогенезе функциональных систем; биологической преемственности филогенетического развития.

Согласно филогенетической теории общей патологии, на ступенях филогенеза произошло формирование трех, разных уровней регуляции многочисленных физико-химических и биохимических реакций метаболизма. Они различаются сроками становления на ступенях филогенеза; механизмами передачи регуляторного сигнала; характером самих регуляторов; механизмами функциональной компенсации нарушенных функций (рис. 5).

Первый (аутокринный) уровень – регуляция метаболизма. Он объединил многие физико-химические и биохимические реакции, действие активаторов и ингибиторов ферментов и коферменты биохимических реакций, ключевые этапы биохимического синтеза субстратов, аллостерическую регуляцию, стерические, конформационные изменения молекул, реакции гликирования, конкурентные отношения между субстратами, свойства гидрофобности и гидрофильности, реакции цитолиза как основу топической, специфичной, органной диагностики. Аутокринный уровень регуляции – сфера интересов и больших возможностей клинической лабораторной диагностики. На аутокринном (клеточном) уровне реа-

лизованы биохимические и функциональные реакции запрограммированной гибели клеток по типу апоптоза, конкурентные взаимоотношения митохондрий и предпочтения нарабатывать ими ацетил-КоА из кетоновых тел и ЖК в реакции β-окисления по сравнению с синтезом ацетил-КоА из пировиноградной кислоты, образованной в цитоплазме в реакциях гликолиза; все аспекты синтеза аминокислот и построения плазматических мембран клеток.

Второй уровень регуляции сформировался в ПС клеток – структурных и функциональных единицах каждого из органов. ПС состоит из трех видов клеток: клеток, которые реализуют специфичную функцию ПС; локального перистальтического насоса, единого (сходного) во всех ПС; пула рыхлой соединительной ткани (РСТ). Клетки РСТ обеспечивают все потребности ПС, синтезируют гуморальные медиаторы для обеспечения функции и компенсации нарушенного метаболизма. В ПС реализована и ранняя в филогенезе регуляция биологических функций такими медиаторами, как эйкозаноиды: простагландины, простациклины, тромбоксаны и лейкотриены.

Уровень ПС – первая ступень регуляции функции одних клеток со стороны других; руководящим началом являются гуморальные медиаторы. Они в рамках ограниченной пассивной диффузии в водной среде и короткого времени сохранения медиатором функциональной активности. Все компоненты эндотелийзависимой вазодилатации,

система ренин ↔ ангиотензин-II и альдостерон функционируют на уровне ПС. Взаимодействие функционально разных ПС, формирование ассоциатов ПС в первичных органах, истоки формирования лимфатической системы и совместной функции ПС в едином органе также формируются на этом уровне. В ПС активно функционирует и гидродинамическая (гемодинамическая) регуляция биологической реакции M ↔ M; действие функционально разных гуморальных медиаторов и гормонов. Их действие распространяется, однако, только на дистальный отдел артериального русла и функцию локальных перистальтических насосов. Это определено тем, что замкнутого круга кровообращения, артериального русла с его проксимальным регуляторным отделом еще не было, как не было и сердца с функцией центрального насоса. Не было и АД; ни один из органов на втором уровне в ПС клеток, ни один из гуморальных медиаторов регулировать несуществующие ее органы и АД не может.

Ко второму уровню регуляции можно отнести и регуляторное воздействие на клетки потоков ионов Na⁺ и K⁺, но главным образом ионов Ca⁺⁺, которых в цитоплазме следовые количества, а в межклеточной среде приблизительно на три порядка выше. Вероятно, существуют и филогенетически ранние регуляторные потоки ионов Mg⁺⁺ через внутреннюю мембрану митохондрий. Надо признать, что и функция митохондрий и нарабатываемые ими макроэргические молекулы АТФ имеют регуляторное значение на всех трех уровнях регуляции

метаболизма, поскольку действие, к примеру, клеточных помп требует большого количества энергии, как и синтез ЖК из глюкозы, не говоря уже о функции гладкомышечных и поперечнополосатых миоцитов.

Третий уровень регуляции метаболизма включает образование замкнутой системы кровообращения, сердца как единого центрального насоса, который добавлен к миллионам локальных, перистальтических насосов в ПС, гормональную регуляцию желез внутренней секреции, функция которых централизована нейросекреторной активностью гипоталамических ядер и синтезом тройных начал базофилами аденогипофиза. Нововведением третьего уровня стало формирование нового вида регуляции - вегетативной иннервации с уровня организма, которая достигает даже индивидуальных клеток.

Третий уровень регуляции метаболизма озаботило отсутствие регуляторного воздействия на первый аутокринный уровень регуляции. Результатом этого стало формирование ВНС. Вначале это нейрогуморальное и далее нейрогормональное воздействия на клетки, на первый аутокринный уровень регуляции метаболизма путем проведения электрического импульса по аксонам нервных клеток непосредственно к клеткам исполнителям. Оказалось, что филогенетически ранние клетки не могут воспринять информацию в форме электрического сигнала. Поэтому непосредственно перед передачей электрического сигнала на клетку, на третьем уровне регуляции метаболизма, сформировались синапсы, превращающие электрический сигнал в гуморальный, который могут воспринять ранние в филогенезе клетки.

Для восприятия регуляторного воздействия и объединения информации от клеток к структурам головного мозга и обратно к клеткам на третьем уровне регуляции сформировались афферентные (центростремительные) и эфферентные (центробежные) симпатические и парасимпатические нервные волокна. Одновременно произошло формирование и структур, которые информировали центры о происходящих в ПС нарушениях метаболизма; это интеро-, баро-, термо- и хеморецепторы нервных окончаний и последующая афферентная сигнализация прямо к регуляторным структурам мозга.

Третий уровень регуляции метаболизма на уровне организма озаботило отсутствие регуляторного влияния на второй уровень, на функцию ПС. Оно было реализовано при замкнутой системе кровообращения, объединении филогенетически раннего дистального отдела с поздним проксимальным отделом артериального русла. При этом к локальному регуляторному действию гидродинамического давления в дистальном отделе добавилось регуляторное действие АД из проксимального отдела артериального русла. Взаимоотношение проксимального и дистального отделов артериального русла и сформировало регуляцию (компенсацию нарушенного метаболизма) путем действия физического фактора давления, гидродинамического давления на втором уровне регуляции и АД на третьем.

В ответ на афферентную информацию с хемо- и интерорецепторов о локальных нарушениях метаболизма в ПС, которая достигает гипоталамуса и сосудодвигательного центра, эфферентно следует симпатическая иннервация на центральных насосах. Сердце повышает АД в проксимальном отделе артериального русла;

АД в свою очередь системно, компенсаторно повышает гидродинамическое давление во всем дистальном отделе артериального русла. Однако повышение гидродинамического давления происходит в ПС и органах, в которых метаболизм не нарушен и гидродинамическое давление физиологично; постепенно они становятся органами-мишенями. Можно утверждать, что у подавляющего числа пациентов с метаболической АГ, нарушением биологической реакции $M \leftrightarrow M$ в ПС патология нефронов почек, явления гломерулосклероза развиваются вторично при действии ангиотензина-II в ходе реализации тубуло-гломерулярного механизма обратной связи, при реакции патологической компенсации, которую реализует ангиотензин-II. При этом первичной причиной нарушения биологической функции $M \leftrightarrow M$ остается непознанное по этиологии и топологии нарушение биологической функции эндоекологии, биологической реакции замусоривания межклеточной среды эндогенными флогогенами (патогенами) большой мол. массы. Это действие во многом созвучно теории К. Рокитанского, теории кразов и дискразий – теории общей патологии.

Нарушение биологической реакции $M \leftrightarrow M$ и формирование метаболической АГ при действии НЭЖК.

Запасание ЖК в ВЖК регулируют филогенетически ранние, гуморальные медиаторы; за миллионы лет до желез внутренней секреции их синтезировали клетки РСТ в ПС. Превышение количества ТГ в цитоплазме ВЖК: развитие эндоплазматического стресса; компенсаторный синтез клетками лептина; освобождение НЭЖК – является причиной их высокого содержания в межклеточной среде. НЭЖК повышают АД и тогда, когда метаболическая АГ развивается на фоне ИР. Высокий уровень НЭЖК в плазме крови является достоверным симптомом ИР и составляет основу ее патогенеза. Спастическое действие НЭЖК реализовано на уровне сосуддистого русла и является результатом реакции вазоконстрикции. Возможно, прессорное действие НЭЖК обусловлено ингибированием активности клеточной помпы – Na^+ , K^+ -АТФазы; не исключено ингибирование секреции альдостерона эпителием клубочковой зоны коры надпочечников. Клеточная помпа – Na^+ , K^+ -АТФаза из межклеточной среды закачивает в цитоплазму три иона K^+ в обмен на два иона Na^+ ; снижение функции помпы может стать причиной повышения АД.

Ингибитор Na^+ , K^+ -АТФазы инициирует повышение АД; для коррекции может понадобиться ингибирование секреции альдостерона. Напомним, что биологическая роль системы ренин \leftrightarrow ангиотензин-II и альдостерон состоит в поддержании стабильности параметров единого пула межклеточной среды. Согласно филогенетической теории общей патологии, биологическая роль системы ренин-ангиотензин-II и альдостерон состоит в поддержании параметров приватизированного каждым индивидуумом «кусочка третьего мирового океана», который организм использует в качестве единого пула межклеточной среды. Альдостерон позволяет приматам и *Homo sapiens* жить на суше, а всем их клеткам, как и миллионы лет ранее, жить в воде, сохраняя все гуморальные механизмы ранней в филогенезе регуляции.

Альбумин в переносе и поглощении клетками ЖК.

Концентрация альбумина в плазме крови составляет 0,5 ммоль/л; это более чем на порядок меньше содержания глюкозы. Среди всех протеинов крови альбумин

формирует водные растворы с низкой вязкостью; молекула альбумина состоит из трех идентичных доменов, которые соединены – S–S-дисульфидными связями. Конформация (пространственная форма) загруженных СЖК и свободных от ЖК молекул альбумина разная. Это различие задействовано в переносе ЖК к клеткам, в ассоциации с которыми альбумин и формирует НЭЖК. Казалось бы, в условиях биологической реакции стресса, в случаях освобождения из ВЖК афизиологично большого количества СЖК синтез альбумина гепатоцитами оптимально было бы увеличить.

Повысить же в плазме крови концентрацию альбумина не получится; на более ранних ступенях филогенеза альбумин, который в постнатальном периоде заменяет пренатальный α -фетопроtein, задействован в формировании онкотического давления. Оно вместе с осмотическим давлением, которое формируют электролиты, обеспечивает реализацию биологической функции гомеостаза, воды в едином пуле межклеточной, иницируя равновесие единый пул межклеточной среды \leftrightarrow ее внутрисудистый локальный пул. Лигандов, которые в крови переносит альбумин, много: неконъюгированный билирубин на пути от спленоцитов к гепатоцитам, тиреоидные гормоны, ксенобиотики, лизофосфатидилхолин, гидрофильные гуморальные медиаторы как фактор активации тромбоцитов. Это только *in vitro* в дистиллированной воде альбумин может связать шесть–семь СЖК; это физико-химическое, гидрофобное взаимодействие при отсутствии всех иных лигандов.

Альбумин в кровотоке специфично связывает две ЖК с длиной цепи не более С18 (С16:0-пальмитиновая насыщенная ЖК (НЖК), ω -6 и ω -9 С18:1-цис-олеиновая мононенасыщенная ЖК (МЖК), реже ω -6 С18:2-линолевая ненасыщенная ЖК (ННЖК); переносит в водной среде кровотока НЭЖК одновременно со многими, специфичными для альбумина лигандами; передает СЖК из ассоциатов с альбумином на скевенджерподобные рецепторы CD36 клеточной мембраны. Хотя мы пока не знаем, как CD36 поглощают полярные СЖК, происходит это за доли секунды. Вероятно, клетки формируют системы для поглощения полярных СЖК по механизму флип-флоп; это реально, поскольку содержание в цитозоле кардиомиоцитов белков, которые связывают ЖК с большей аффинностью, чем в скелетных миоцитах.

Мы полагаем, при симбиотическом взаимодействии на ранних ступенях филогенеза более поздние бактерии приватизировали из более ранних одноклеточных животных Архей митохондрии с дыхательной цепью, окислительным фосфорилированием и собственным геномом. Одновременно они приватизировали из Архей гидрофильные рафты (плоты) – выраженно гидрофобные участки плазматической мембраны с локализованными в них скевенджер-рецепторами CD36. Приватизировали бактериальные клетки и белки цитоплазмы, которые быстро и эффективно переносят ЖК разной длины (от С2 до С18) от мембраны клеток к митохондриям.

Запасание ЖК в ТГ и освобождение НЭЖК из ВЖК регулировано более ранними гуморальными медиаторами, чем в адипоцитах. Освобождение НЭЖК из ВЖК является более универсальным; адипоциты же обеспечивают субстратами для наработки энергии только одну биологическую функцию – функцию локомоции. Повы-

шение содержания пальмитиновой НЖК в ТГ и ВЖК ускоряет формирование эндоплазматического стресса, усиливает синтез лептина и формирует постоянно высокий уровень НЭЖК в плазме крови. Именно НЭЖК являются причиной формирования метаболической АГ, а не гиперинсулинемия, как это принято считать. Действительно при активации инсулином поглощения клетками глюкозы через глюкозные транспортеры-4 для образования глюкозо-6-фосфата требуется O_2 . Для этого инсулин действительно увеличивает кровенаполнение органов и тканей, но это происходит не за счет повышения АД, а из-за увеличения количества дилатированных артериол мышечного типа, что повышенный уровень оксигенации.

Встраивание СЖК в плазматическую мембрану эндотелия, липидные поры и патогенез метаболической АГ.

Полярные НЭЖК могут оказать физико-химическое действие ранее, чем они будут этерифицированы в ТГ или окислены в митохондриях путем β -окисления. НЭЖК – детергент; они могут изменять физико-химические параметры мембраны, монослоя эндотелия, модифицировать сурфактант пневмоцитов, изменять физико-химические особенности плазматической мембраны клеток островков Лангерганса, которые синтезируют и депонируют проинсулин (инсулин + С-пептид). К окончанию инфузии олеиновой МЖК крысам введенная доза не превышает 15% пула всех НЭЖК. Наиболее высокое содержание олеиновой МЖК в плазме крови крыс после инфузии составило 140 мкмоль/л.

После переливания олеиновой МЖК в плазме крови повышается содержание НЭЖК; для связывания ЖК альбумином оказывается явно недостаточно; несвязанное количество ЖК – это СЖК. При использовании формулы расчета концентрации НЭЖК определено, что физиологично содержание НЭЖК + альбумин не бывает более 1,2 ммоль/л при физиологичной концентрации альбумина 0,5 ммоль/л. В течение короткого времени в воротной вене количество СЖК увеличивается в несколько раз. В этих условиях реально полагать формирование в плазме крови прямых гомо- (только СЖК) и гетерогенных (СЖК + спирт холестерина, ХС) мицелл; альбумин не связывает СЖК в форме мицелл. Результаты экспериментов показали, что действие НЭЖК реализовано в дистальном отделе артериального русла и результатом этого является повышение периферического сопротивления кровотоку; оно сходно с усилением вазоконстрикторного действия эндотелина при нарушенной секреции вазодилатора NO. Прессорное действие НЭЖК может быть обусловлено ингибированием активности клеточной помпы – Na^+ , K^+ -АТФазы, а также блокадой секреции альдостерона.

После инфузии гуморальное действие олеиновой МЖК *in vivo* проявляется в повышении АД; повышение в плазме крови активности ренина отмечено у половины крыс. Возможно, это вызвано изменением объема циркулирующей крови. Повышение симпатической активности *in vivo* сопровождается повышением АД, повышением активности системы ренин \leftrightarrow ангиотензин в ПС. Увеличение секреции кортикостерона надпочечниками крыс может и прямо повлиять на секрецию адренокортикотропного гормона базофилами аденогипофиза.

Пребывание в плазме крови мицелл из СЖК не

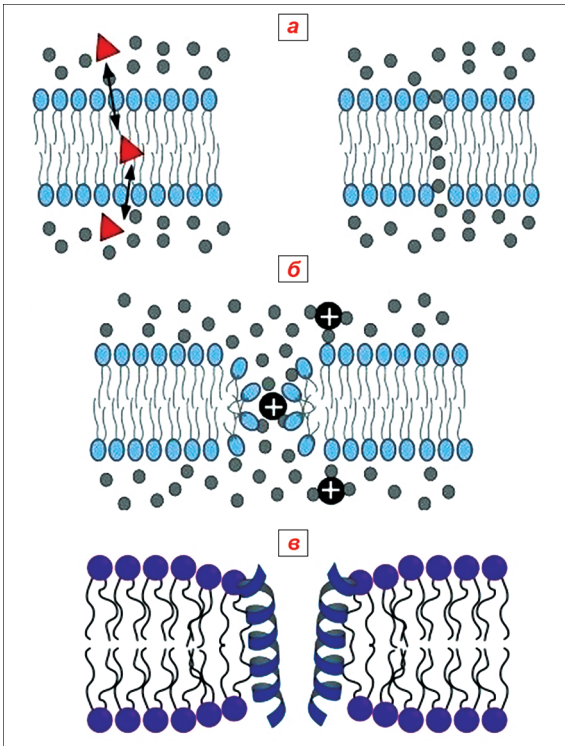


Рис. 6. Гидрофобные, гидрофильные и белковые поры в клеточной мембране.

а – флип-флоп поглощение НЭЖК, диффузия воды и молекул через гидрофобные поры; *б* – гидрофильные липидные поры из СЖК; *в* – поры, образованные специфичными белками-дефензинами.

может быть длительным; мицеллы встраиваются в плазматическую мембрану эндотелия и формируют гидрофильные, липидные поры. Одновременно усиленное поглощение клетками печени НЭЖК снижает поглощение эндотелиоцитами и гепатоцитами глюкозы. Как бы гипергликемия не активировала поглощение клетками глюкозы, она не снижает поглощение ЖК и β-окисление в митохондриях. На ступенях филогенеза клетки активно связывают и поглощают, а митохондрии активно окисляют кетонные тела; короткоцепочечные и среднецепочечные ЖК; олеиновую МЖК; пальмитиновую НЖК; ННЖК. В последнюю очередь митохондрии окисляют ацетил-КоА, который они образуют из пирувата, из глюкозы. Приведены данные и о высокой скорости окисления митохондриями С18:2-линолевой ННЖК с двумя двойными связями.

Несмотря на гидрофобную структуру клеточной мембраны – бислоем полярных ФЛ с конденсированным спиртом ХС, она проницаема для воды и малых гидрофильных молекул наподобие мочевины. Это определено наличием в мембране гидрофобных пор; они образуются между молекулами полярных ФЛ, особенно в кластерах менее гидрофобных аминокислотных фосфолипидов; в клеточной мембране они окружают все интегральные белки. В мембране образуются и гидрофильные поры; это происходит при встраивании в мембрану специфичных белков-дефензинов – дезинфектантов, и формировании гидрофильных пор из СЖК.

Мицеллы из СЖК встраиваются в мембрану эндотелиоцитов, формируя гидрофильные поры, стенки которых сформированы СЖК (рис. 6). Через неконтролируемые на

аутокринном уровне поры из клеток по градиенту концентрации выходят ионы K^+ , и заходят Na^+ . В гидратной оболочке ион Na^+ содержит семь молекул H_2O ; в результате гипергидратации увеличивается объем клеток эндотелия. Из плоского он приближается к кубическому; просвет артериол мышечного типа суживается, повышая периферическое сопротивление кровотоку в дистальном отделе артериального русла. В результате возрастает гидродинамическое давление в проксимальном отделе с целью компенсации, преодоления возросшего периферического сопротивления. Так происходит становление АД при высокой концентрации в плазме крови НЭЖК; это характерно для пациентов с метаболическим синдромом. Все изложенное в полной мере соответствует мембранной теории АГ.

Депонирование в ВЖК и адипоцитах афизиологично большого количества экзогенных и эндогенных ЖК в форме ТГ физиологичным быть не может. Избыточная индукция субстратом как в форме ЖК, так и глюкозы (углеводов) физиологичной реакцией не является. Изменения в ВЖК начинаются с эндоплазматического стресса, продолжают в форме биологической реакции воспаления и заканчиваются гибелью клеток по типу апоптоза. При преобладании в НЭЖК С16:0-пальмитиновой или ω-6 С18:1-олеиновой МЖК, наличии ω-6 С18:2-линолевой экзогенной ННЖК. У пациентов с АГ только три ЖК позитивно, достоверно коррелируют с АД, это С18:0-стеариновая НЖК; ω-7 С16:1-пальмитолеиновая, афизиологичная МЖК и ω-9 С20:2-эйкозатриеновая, дигомо-γ-линоленовая ННЖК.

Формирование гидрофильных пор в плазматической мембране клеток после нагрузки гепатоцитов ЖК может создать условия для реализации синдрома цитолиза. Это истечение через поры содержимого цитоплазмы и свободно локализованной в ней АЛТ. Повышение содержания НЭЖК и активности АЛТ в плазме крови при липоидозе гепатоцитов чаще расценивают как начало неалкогольной жировой болезни печени и стеатоза. Через 24 ч после инфузии олеиновой МЖК в плазме крови крыс достоверно увеличивается активность АЛТ; морфологических изменений в гепатоцитах при световой микроскопии не выявлено.

Единение гуморальной системы ренин → альдостерон, вегетативной иннервации и гидродинамической регуляции метаболизма.

В патофизиологичных условиях повышение АД в проксимальном отделе артериального русла есть результат компенсаторной, эфферентной, симпатической активации центрального насоса с уровня организма. Это реакция сосудодвигательного центра в ответ на снижение гидродинамического давления в дистальном отделе артериального русла и нарушение в ПС отношения содержания докозагексаеновой/эйкозапентаеновой ПНЖК; это позитивно коррелирует с ИР, массой ВЖК и повышением АД. АГ формируется при нарушении метаболизма и афизиологичном действии гуморальных медиаторов – вазодилатора NO и вазоконстриктора эндотелина. Действие гуморальных медиаторов реализовано в ПС, эндотелии и гладкомышечных клетках артериол мышечного типа – локальных перистальтических насосах.

Инфузия глюкозы в воротную вену инициирует активность ВНС, афферентную сигнализацию, реакцию ядер нейросекреции гипоталамуса и симпатической

иннервации с уровня сосудодвигательного центра продолговатого мозга. Освобождение НЭЖК из ВЖК и адипоцитов – результат активации симпатической нервной системы, эфферентной сигнализации и действия гуморальных медиаторов в синапсах нервных волокон. Активация симпатической активности ПС нефронов в почках выявлена у крыс с ожирением линии Zucker. Органами *in vivo*, регуляция которых реализована путем активации нейрогуморальной, симпатической иннервации, являются адипоциты, скелетные инсулинзависимые миоциты. Денервация почек предотвращает повышение АД при висцеральном ожирении у собак; это можно расценивать как ослабление афферентной симпатической сигнализации. Введение в воротную вену крыс олеиновой МЖК инициирует активацию афферентной импульсации по волокнам ВНС. Подтверждена позитивная корреляция между массой ВЖК; выраженностью ИР; повышением АД; секрецией инсулина β-клетками островков.

Различие гуморальной, нейрогуморальной и гормональной регуляции.

Рассматривая (рис. 7) схему регуляции биологической реакции $M \leftrightarrow M$ на уровне организма, можно понять, чем отличается филогенетически более поздняя нейрогуморальная регуляция от более ранней регуляции гуморальными медиаторами. Эти два вида регуляции биологических реакций реализованы на аутокринном (клеточном) уровне; в ПС, органах; на уровне организма. Паракринная регуляция – реализация действия гидрофильного, гуморального медиатора, который диффундирует в межклеточной среде в рамках физико-химических свойств медиатора и среды. Ареол ее действия *in vivo* определяют концентрация синтезированного клетками РСТ медиатора и параметры его диффузии в гидрофильной среде.

Поскольку филогенетически ранние, функционально разные ПС в едином пуле межклеточной среды длительное время не были отделены друг от друга, синтезируемые паракринные гуморальные медиаторы проявляют активность в течение короткого времени и диффундируют в пределах одного ПС. Если гуморальные медиаторы физиологично действуют в течение нескольких секунд, долей секунды – это медиаторы из ПС. Гуморальные медиаторы в ПС регулируют физико-химическое воздействие, химические и биохимические реакции, включая экспрессию генов, синтез гуморальных (гормональных) функционально активных молекул, активаторов и ингибиторов, агонистов и антагонистов.

Нейрогуморальная ре-

гуляция – более поздний на ступенях филогенеза вариант регуляции метаболизма *in vivo*, «при которой нервные импульсы и переносимые кровью и лимфой вещества совместно принимают участие в едином процессе регуляции». С позиций филогенетической теории общей патологии в полной мере согласиться с приведенной фразой мы не можем. Филогенетически раннюю гуморальную регуляцию можно считать оптимальной для аутокринного уровня и ПС, да и то с оговорками. Уже монослойные мембраны внутриклеточных органелл на аутокринном уровне являются препятствием для диффузии гуморальных медиаторов. На уровне организма особенно при формировании *in vivo* локальных пулов межклеточной среды и структур бислоя клеток, которые отделяют их от единого пула межклеточной среды (гематоэнцефалический, плацентарный барьер), возможности диффузии оказались ограниченными. Гуморальная регуляция не является векторной; ее реализацию (проведение сигнала) замедляют многие структуры.

Формирование вегетативной нервной регуляции на ступенях филогенеза является биологически закономерной: преодоление бислойных барьеров локальных пулов межклеточной среды трудностей для нервных волокон не представляет. Нервная регуляция электрическими импульсами векторная и быстрая; почему бы не заместить ею с уровня организма всю гуморальную регуляцию. Однако возникла естественная сложность: клетки, которые сформировались на ранних ступенях филогенеза, не

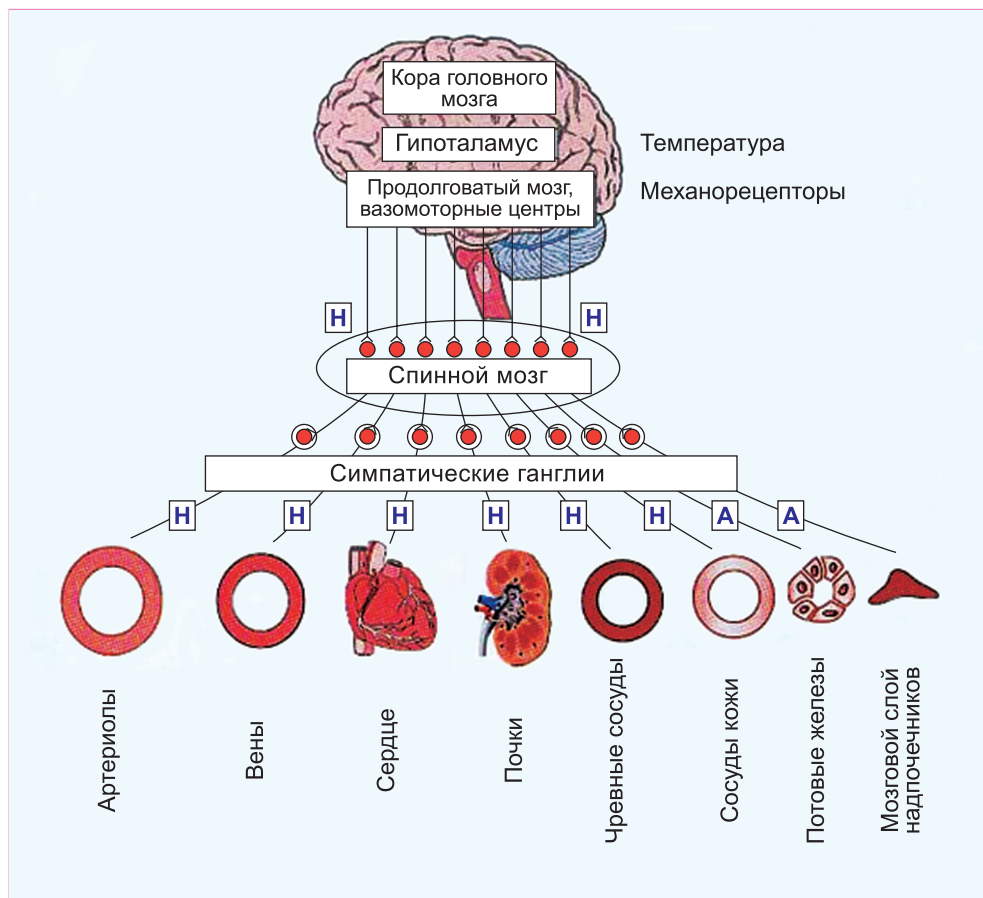


Рис. 7. Вегетативная, нейрогуморальная и гидродинамическая регуляция (компенсация) биологической реакции $M \leftrightarrow M$ в органах, тканях и с уровня организма.

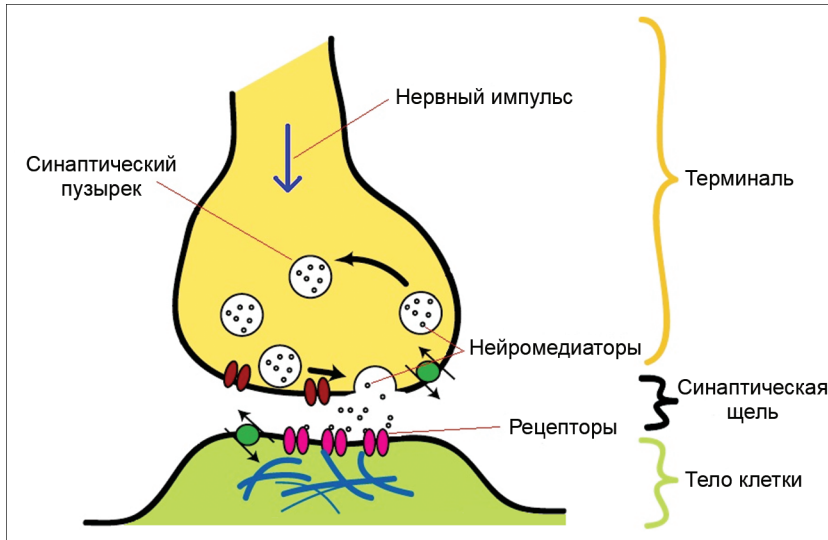


Рис. 8. Нейрогуморальная передача сигнала с филогенетически более позднего в филогенезе нервного волокна на филогенетически более ранние клетки-исполнители.

могут воспринимать электрические сигналы; миллионы лет они реагировали только на действие гуморальных медиаторов. Согласно методологическому принципу биологической субординации, изменить это невозможно. Поэтому в отработанном на ступенях филогенеза компромиссном варианте нейрогуморальной (нейро + гуморальной) регуляции модулирование нервного сигнала и его проведение по нервному волокну осуществлены в форме электрического импульса, восприятие же сигнала, как и миллионы лет ранее, происходит при действии гуморального медиатора. Для этого в синапсах вегетативных нервных волокон приходится преобразовывать электрический импульс в сигнал гуморального медиатора, который только и могут воспринять клетки (рис. 8).

И лишь филогенетически поздние скелетные миоциты, кардиомициты стали воспринимать электрические импульсы. Так на ступенях филогенеза последовательно сформировалась гуморальная (гормональная), позже промежуточная нейрогуморальная и затем при становлении биологической функции локомоции, нервная регуляция. Одновременно на поздних ступенях филогенеза, при формировании замкнутой системы кровообращения, биологическая функция адаптации стала наравне с филогенетически ранним биологическим реакциям компенсации и стресса использовать при регуляции (компенсации) биологической реакции $M \leftrightarrow M$ и гидродинамическое давление. В филогенезе, можно полагать, физические факторы – гидродинамическое давление и гиперпирексия (температура тела выше физиологических значений) – стали эффективными регуляторами метаболизма с уровня организма.

Можно полагать, что компенсация нарушенной биологической реакции $M \leftrightarrow M$ на уровне организма реализована последовательно на несколько этапах.

1. Филогенетически ранняя, локальная, гуморальная регуляция в ПС при действии биологической реакции ренин → ангиотензин-II и альдостерон. В большинстве случаев отклонений от физиологии достаточным оказывается компенсаторное действие локальных гумораль-

ных и гормональных медиаторов на уровне ПС клеток.

2. Если компенсировать нарушения биологической реакции $M \leftrightarrow M$ на уровне ПС и органов не удается, биологическая реакция компенсации формируется на более высоком уровне, с уровня организма. На более ранних ступенях филогенеза гуморальная информация о нарушении биологической реакции $M \leftrightarrow M$ достигает ядер гипоталамуса. Нейросекреторные ядра гипоталамической области головного мозга путем локальной направленной нейросекреции активируют синтез базофилами аденогипофиза тропных медиаторов гормонов. На уровне организма они филогенетически ранним гуморальным путем формируют компенсаторную реакцию желез внутренней секреции. Так миллионы лет *in vivo* происходит регуляция медленных висцеральных процессов и метаболизма

3. Более поздно в филогенезе сформирована и нейрогормональная регуляция.

При этом афферентная сигнализация с интеро- и хеморецепторов в ПС нейрогуморальным путем достигает гипоталамических ядер и сосудодвигательного центра. Как реакцией компенсации сосудодвигательный центр формирует эфферентную, симпатическую активацию сердца – центрального насоса в замкнутой системе кровообращения.

4. Активация сократительной функции миокарда за счет увеличения ударного объема и частоты сердечных сокращений повышает АД в филогенетически позднем проксимальном отделе артериального русла, артериях эластического типа.

5. Повышение АД в проксимальном отделе артериального русла, артериях эластического типа, инициирует системное повышение гидродинамического давления и в дистальном отделе, артериолах мышечного типа, афизиологично спазмированных локальных перистальтических насосах. Гидравлическая компенсация продавливает артериолы мышечного типа в ПС дистального отдела артериального русла, в которых нарушена биологическая реакция $M \leftrightarrow M$, восстанавливая микроциркуляцию. Так, по нашему мнению, на ступенях филогенеза за гуморальным и нейрогуморальным вариантами компенсации метаболизма на уровне организма последовало становление еще одного варианта – гидравлической регуляции, регуляции метаболизма путем повышения АД.

И, если у молодого пациента повышается АД, первый вопрос, на который следует ответить, какие нарушения метаболизма *in vivo* оно призвано компенсировать; нарушение каких биологических функций при этом происходит, как эти нарушения метаболизма выявить и пытаться нормализовать. Первичные нарушения биологической реакции $M \leftrightarrow M$ могут развиваться в каждом ПС, органе и системе органов. И, если локальная регуляция (компенсация) на уровне ПС при действии гуморальных медиаторов окажется неэффективной, компенсация сформируется с уровня организма при реализации гидравлической и гидродинамической регуляции; оптимальной эту регуляцию

можно назвать только отчасти. В силу системного действия гидродинамической регуляции метаболизма в каком бы из множества ПС *in vivo* не произошло формирование афизиологичной биологической реакции $M \leftrightarrow M$, в патологический процесс со временем вовлекаются органы-мишени – почки, головной мозг, легкие и позже сердце.

Вопросы для самоконтроля

1. Каковы основные различия между структурой и функцией дистального и проксимального отделами артериального русла?

2. Что послужило основанием для выделения биологической реакции $M \leftrightarrow M$ и какова роль *in vivo* биологической функции эндоэкологии, биологических реакций экскреции и воспаления?

3. Почему регуляцию дистального отдела артериального русла осуществляют гуморальные медиаторы, а проксимального отдела – вегетативная, симпатическая и парасимпатическая нейрогуморальная иннервация? По какой причине все волокна ВНС оканчиваются синапсами?

4. Почему эссенциальная АГ названа метаболической, и изменения каких биологических функций и биологических реакций формируют локальные нарушения метаболизма?

5. Почему при нарушении в периферических тканях биологической реакции $M \leftrightarrow M$ столь часто формируется поражение органов-мишеней: почек, головного мозга, легких, а также сердца?

РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. И. Е. Чазов, Е. И. Чазова. Руководство по артериальной гипертензии, ред. М.; Медика. 2005. 784 с.
2. Титов В. Н. Филогенетическая теория общей патологии. Патогенез метаболических пандемий. Артериальная гипертензия. М.; ИНФРА-М. 2014.
3. Титов В. Н., Ощепкова Е. В., Дмитриев В. А. С-реактивный белок, микроальбуминурия, эндогенное воспаление и артериальная гипертензия. М.; 2009.
4. Чазова И. Е., Данилов Н. М., Литвин А. Ю. Рефрактерная артериальная гипертензия. М.; Атмосфера. 2014.
5. Гогин Е. Е., Гогин Г. Е. Гипертоническая болезнь и ассоциированные болезни кровообращения. М.; Ньюдиамед. 2006.

REFERENCES

1. E. I. Chazov, I. E. Chazova. Rukovodstvo po arterialnoy gipertonii, ed. Moscow; Media Medika. 2005. (in Russian)
2. Titov V. N. Phylogenetic theory of general pathology. Pathogenesis of metabolic pandemics. Hypertension. Moscow; INFRA-M. 2014. (in Russian)
3. Titov V. N., Oschepkova E. V., Dmitriev V. A. Coreactive protein, microalbuminuria, endogenous inflammation and hypertension. Moscow; 2009. (in Russian)
4. Chazova I. E., Danilov N. M., Litvin A. Yu. Refractory hypertension. Moscow: Izdatelstvo "Atmosfera". 2014. (in Russian)
5. Gogin E. E., Gogin E. E. Hypertensive heart disease and associated diseases of blood circulation. Moscow; Nyudiamed. 2006. (in Russian)

Поступила 21.10.14
Received 21.10.14

Вниманию авторов!

Начинается подписка на журнал
«Клиническая лабораторная диагностика»
на II полугодие 2015 г.
Индекс журнала – **71442**
в Каталоге Агентства «Роспечать».