

БИОХИМИЯ

© ТИТОВ В.Н., 2015

УДК 616.12-008.331.1-092:612.015

Титов В.Н.

ИНВЕРСИЯ ПРЕДСТАВЛЕНИЙ О БИОЛОГИЧЕСКОЙ РОЛИ СИСТЕМЫ РЕНИН → АНГИОТЕНЗИН II → АЛЬДОСТЕРОН И ФУНКЦИИ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ КАК РЕГУЛЯТОРА МЕТАБОЛИЗМА

ФГБУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс Минздрава РФ, 121552, Москва

Филогенетическая теория общей патологии постулирует: представления о биологической роли артериального давления (АД) в физиологии и патологии мы подвергли инверсии. Активация нефроном синтеза компонентов ренин → ангиотензин II (АГ II), усиление секреции альдостерона направлены не на повышение АД, а на сохранение объема приватизированного каждой особью кусочка третьего мирового океана – пула межклеточной среды, в котором, как и миллионы лет ранее, продолжают жить все клетки. Филогенетически ранние органы не могут регулировать действие позднего в филогенезе АД физического фактора регуляции метаболизма. Не почки повышают АД, а сосудодвигательный центр, повышая АД в проксимальном отделе и далее гидродинамическое давление в дистальном отделе артериального русла, стремится реанимировать функцию нефронов, биологическую функцию эндоэкологии и биологическую реакцию экскреции. Кроме основной роли в биологической функции локомоции, АД – физический фактор компенсации нарушений биологических функций гомеостаза, трофологии, эндоэкологии и адаптации. В филогенезе последовательно сформировались три уровня регуляции метаболизма. На аутокринном уровне происходит специфичная регуляция биохимических реакций. В паракринно регулируемых сообществах клеток, в дистальном отделе артериального русла метаболизм регулируют миллионы локальных перистальтических насосов путем компенсации биологической реакции эндотелийзависимой вазодилатации, микроциркуляции, действия гуморальных медиаторов и гормональных начал. In vivo с уровня сосудодвигательного центра метаболизм неспецифично, системно регулирует физический фактор – АД путем симпатической активации сердца; АД в проксимальном отделе артериального русла и дистальном, преодолевая сопротивление, физически "продавливает" артериолы с нарушенной микроциркуляцией. АГ II является вазоконстриктором только в дистальном отделе артериального русла. В патогенезе эссенциальной, метаболической артериальной гипертензией (АГ) паракринные сообщества нефрона и почки вовлечены в реализацию патологической компенсации вторично и часто являются «без вины виноватые», как и иные «органы мишени» – головной мозг, легкие и сердце.

Ключевые слова: *филогенез; межклеточная среда; ангиотензин II; альдостерон; микроциркуляция; артериальное давление.*

Titov V.N.

THE INVERSION OF CONCEPTS ABOUT BIOLOGICAL ROLE OF SYSTEM RENNIN-ANGIOTENSIN II-ALDOSTERONE AND FUNCTIONS OF ARTERIAL TENSION AS A METABOLISM REGULATOR

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

The phylogenetic theory of general pathology postulates that in physiology and pathology the concepts of biological role of arterial tension had been subjected to inversion. The activation by nephron of synthesis of components rennin-angiotensin II and increasing of aldosterone secretion are directed not to increase arterial tension but to preserve volume of piece of third world ocean privatized by each entity as pool of intercellular medium where all cells continue to live as billions years before. In phylogenetic sense, early organs can't regulate effect of physical factor of regulation of metabolism the late one in phylogenesis of arterial tension. The cause of increasing of arterial tension is the vasomotor center but not the kidneys. The vasomotor center increases arterial tension in the proximal section and further hydrodynamic tension in the distal section of arterial stream and tends to resuscitate function of nephrons, biological function of endoecology and biological reaction of excretion. The arterial tension, besides the main role in biological function of locomotion, is a physical factor of compensation of disorders of biological functions of homeostasis, trophology, endoecology and adaptation. In phylogenesis, three levels of metabolism regulation has been developed. The specific regulation of biochemical reactions occurs on autocrine level. In paracrin regulated cell cenosises, at distal section of arterial stream, metabolism is regulated by billions of local peristaltic pumps through compensation of biological reaction of endothelium-depended vasodilatation, micro-circulation, effect of humoral mediators and hormonal principles. In vivo, from the level of vasomotor center, metabolism non-specifically and systemic regulates physical factor-arterial tension through sympathetic activation of heart. The arterial tension in proximal section of arterial stream overcomes resistance and physically "forces through" arterioles with disordered micro-circulation. The angiotensin II is a vasoconstrictor only in distal section of arterial stream. In the process of pathogenesis of essential metabolic arterial hypertension the paracrin cenosises of nephron and kidneys are secondary involved into realization of pathological compensation and very often are "guilty without guilt" as such another "target organs" as brain, lungs and heart as well.

Key words: *phylogenesis; intercellular medium; angiotensin II; aldosterone; micro-circulation; arterial tension*

Для корреспонденции:

Титов Владимир Николаевич, д-р мед. наук, проф., рук. лаб. биохимии обмена липидов

Адрес: 121552, Москва, ул. 3-я Черепковская, 15а

E-mail: vn_titov@mail.ru

Согласно филогенетической теории общей патологии, изложенной нами ранее [1], основой мира животных является реализация *in vivo* семи биологических функций: 1) биологической функции гомеостаза; 2) биологической функции трофологии; 3) функции эндозологии; 4) биологической функции адаптации; 5) функции сохранения вида (размножения); 6) биологической функции локомоции и 7) когнитивной функции, функции интеллекта. Реализация биологических функций осуществляют многие, функционально разные биологические реакции; существование клеток – функциональное взаимодействие биологических функций и биологических реакций при их общении с внешней средой. В филогенезе реализация биологических функций и биологических реакций происходила на трех последовательных уровнях: аутокринном, на уровне клетки; в паракринно регулируемых функционально разных сообществах клеток (ПС) и на уровне организма [2].

Согласно методологическим приемам биологической приемственности и биологической «субординации», филогенетическое развитие *in vivo* происходит путем длительного совершенствования того, что сформировалось на более ранних ступенях филогенеза; выраженные же изменения являются результатом генетических мутаций. Гуморальные, гормональные, нервные регуляторы на более высоком уровне логично надстраиваются над существующими ранее, тесно с ними взаимодействуют, но изменить действие филогенетически ранних гуморальных медиаторов биологически поздние, даже более совершенные регуляторы, не могут. В филогенезе на каждом из уровней регуляции достигнуто состояние относительного «биологического совершенства»; оно и является основанием для формирования следующего уровня регуляции [3].

На ступенях филогенеза количество клеток *in vivo* не превышает оптимального числа, которое регулировано гуморальным и нейрогуморальным путем как на уровне ПС, так и в организме. Объем «кусочка» третьего океана, который приватизировала каждая особь и в котором во внешней (межклеточной) среде, как и миллионы лет ранее, продолжают жить все клетки *in vivo*, необходимо аккуратно сохранять со всеми физико-химическими параметрами. Столь же физиологично регулирован и объем цитозоля каждой из клеток (размеры клеток); происходит это на аутокринном уровне. В равной мере регулирован *in vivo* объем и физико-химические параметры каждого, из функционально разных ПС, структурных и функциональных единиц органов. Размеры ПС определены параметрами диффузии в гидрофильной, межклеточной среде гуморальных медиаторов, которые в ПС секретирует пул клеток рыхлой соединительной ткани (РСТ).

Физиологично регулирован не только объем единого пула межклеточной среды, но и объем локальных пулов межклеточной среды *in vivo*. Они включают: большой и малый круг кровообращения; пул первичной мочи; пул спинномозговой жидкости; пул амниотической жидкости и аэрохимический пул легких и можно полагать пул сбора и утилизации «биологического мусора» в интима артерий эластического (смешанного) типа. Для реализации биологической функции гомеостаза в равной мере важна как регуляция числа клеток *in vivo*, так и поддержание постоянства объема межклеточной среды – «кусочка» третьего океана, в которой в течение всей жизни функционируют все клетки. Для реализации этого, мы полагаем, *in vivo* на трех уровнях относительного «биологического совершенства» отработаны регуляторные системы. Они призваны: отслеживать число клеток в организме; сохранять постоянным, как по объему, так и по физико-химическим параметрам, пул межклеточной среды; выдерживать оптимальное отношение число клеток/объем межклеточной среды. К примеру, физиологичная масса почек, которые в паракринных сообществах нефрона реализуют биологическую функцию эндозологии, биологическую реакцию экскреции, составляет всего 0,4% от массы тела, и возможности ПС нефрона не беспредельны.

Параллельно увеличению количества клеток и уменьшению единого для ПС пула межклеточной среды *in vivo* происходит накопление биологического «мусора» малых размеров. Он подлежит экскреции с мочой при реализации биологической функции эндозологии («чистоты» межклеточной среды), биологической реакции экскреции. Одновременно увеличивается содержание биологического «мусора» больших размеров, для утилизации которого происходит активация биологической функции эндозологии, биологической реакции воспаления [4]. Для поддержания оптимальной перфузии ПС при функции локальных перистальтических насосов и развиваемого ими гидродинамического давления (ГД) возможно и увеличение объем пула межклеточной среды. Пропорционально изменению объема пула межклеточной среды в ПС происходит и изменение локальных пулов *in vivo*, только вместе они обеспечивают оптимальную реализацию биологических функций и биологических реакций.

С позиций филогенетической теории общей патологии, создается впечатление, что современные представления относительно биологической роли АД *in vivo* в физиологии и патологии подвергнуты нами инверсии; анатомически и физиологично в сознании нашем они являются биологически перевернутыми. Это, вероятно, и есть причина того, что мы до сих пор не прояснили патогенез эссенциальной артериальной гипертензии (АГ). Это «болезнь цивилизации», метаболическая пандемия, частота которой в развитых странах мира приближается к 30% [5, 6]. Не поняли мы и взаимоотношение АД с числом клеток, нарушением метаболизма, в том числе и функциональные взаимоотношения с филогенетически поздним инсулином.

Межклеточная среда – «кусочек» мирового океана; ренин → ангиотензин II → альдостерон в реализации биологической функции гомеостаза

Нередко в голову приходят мысли, почему *in vivo*, в среде окруженной внутренней мембраной митохондрий, доминируют ионы Mg^{2+} [7, 8], в цитоплазме клеток преобладают ионы K^+ , а в едином пуле межклеточной среды и локальных пулах наиболее высоко содержание Na^+ . И только филогенетическая теория общей патологии, рассматривая последовательно становление в филогенезе биологических функций и биологических реакций, может дать ответ на эти вопросы.

Поддержанию стабильного состава ионов в митохондриях, цитоплазме клеток, перемещение электролитов против градиента концентрации (введение в цитоплазму ионов K^+ из межклеточной среды) требует затрат энергии для функции транспортеров, в частности для Na^+ , K^+ -АТФазы [9]; клеточная помпа вводит в клетку 3 иона K^+ в обмен на 2 иона Na^+ (рис. 1). С каждым ионом Na^+ в клетку входит (ее покидает) 7 молекул воды – гидратная оболочка натрия. Эту систему поддержания стабильности ионного состава в митохондриях и цитоплазме реализуют сами клетки; биологические функций гомеостаза, трофологии, эндозологии и адаптации реализует каждая клетка на аутокринном уровне. Нарушение стабильности состава электролитов и Mg^{2+} в митохондриях, а также и осмотического давления в цитоплазме «дорого» обходится клеткам; погибают они по типу некроза.

Каждая из клеток в межклеточной среде, на аутокринном уровне поддерживает стабильный состав ионов в цитоплазме [10]. Путем обмена ионами клетки регулируют объем клеток, в частности монослой эндотелия (мезотелия) артериального русла. При формировании ПС, структурных и функциональных единиц всех органов какие механизмы поддерживают в них постоянство ионного состава и объем межклеточной среды? Как формируются условия, при которых в ПС локальный перистальтический насос (артериола мышечного типа) обеспечивает перфузию постоянного числа клеток постоянным объемом межклеточной среды? Какие биологические реакции в ПС реализуют биологические функции гомеостаза, трофологии, эндозологии и адаптации?

В ПС взаимодействуют три пула функционально разных клеток: а) клетки, которые определяют специфичную функ-

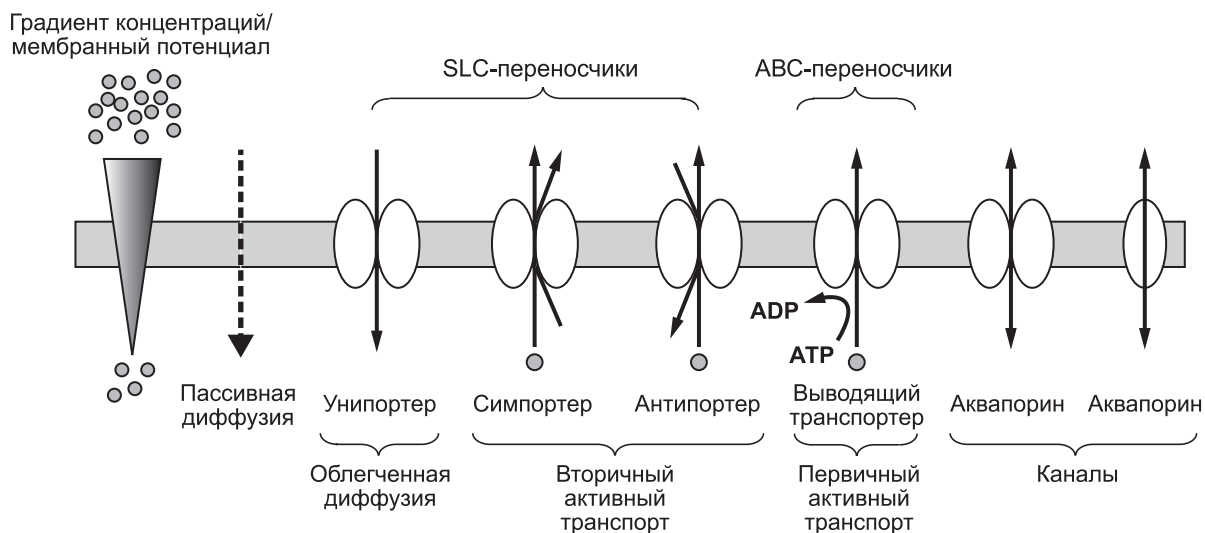


Рис. 1. Классификация ионных каналов в плазматической мембране клеток.

цию ПС; б) локальный перистальтический насос, который осуществляет перфузию всех клеток ПС межклеточной средой и в) клетки РСТ, призванные регулировать параметры ПС. Клетки РСТ секретируют гуморальные медиаторы, которые регулируют объем и стабильный состав электролитов в межклеточной среде, оптимально низкое содержание в ней мелкого и крупного «биологического мусора», как и все параметры биологической функции гомеостаза. Задолго до формирования *in vivo* анатомически очерченной системы эндокринных желез в ПС клетки РСТ синтезируют все гуморальные медиаторы, включая антидиуретический гормон вазопрессин, лептин и адипонектин; не синтезируют клетки РСТ только филогенетически поздний инсулин [11]. Предшественником его является инсулиноподобный фактор; он проявляет анаболическое действие, но свойствами инсулина не обладает. Синтез инсулина начали клетки островков поджелудочной железы в филогенезе поздно при формировании биологической функции локомоции, движения за счет сокращения поперечнополосатых, электровозбудимых миоцитов. В ПС состав электролитов и объем межклеточной среды регулирует *in situ* система гуморальных медиаторов, ренин → ангиотензин II (АТ II) [12].

Через миллионы лет в филогенезе произошло: а) формирование из нефронов в разных ПС *in vivo* единого парного органа – анатомически очерченных почек; б) образование единого пула межклеточной среды *in vivo* и отделенных от него специфичным бислоем клеток специализированных локальных пулов; в) экскреция биологического "мусора" малой молекулярной массы стала происходить только из локального пула первичной мочи; г) ПС нефрона стали наиболее совершенными в почках. Используя разные хеморецепторы, почки регулируют физико-химические параметры единого пула межклеточной среды, оптимальный состав локального пула первичной мочи в реализации биологической реакции экскреции.

"Централизацию" биологической функции эндоэкологии, биологической реакции экскреции, формирование в филогенезе почек из тысяч нефронов в разных ПС можно проследить в филогенезе на основании многих разрозненных фактов. Привлекает внимание сходство физико-химических параметров первичной мочи и спинномозговой жидкости. Вероятно структуры, которые образуют их из единого пула межклеточной среды, сформированы одним филогенетически ранним предшественником нефрона. Регуляторы объема первичной мочи – β-складчатые структуры аквапорины локализованы в конечном отделе нефрона, вблизи собирательных трубочек. Гуморальный же медиатор их активности – антиди-

уретический гормон (вазопрессин) секретируют ядра гипоталамической области головного мозга. В нефроне структуры, которые реализуют биологические функции и биологические реакции, расположены по длине эпителиального капилляра нефрона в «порядке», мы полагаем, становления их функции в филогенезе [13].

Наиболее дистально в капилляре нефрона располагаются ранние в филогенезе аквапорины. Они реабсорбируют воду из локального пула первичной мочи, сохраняя, главным образом постоянным объем пула межклеточной среды [14]. Более проксимально располагаются дистальные извитые канальцы – место действия локального гуморального медиатора альдостерона. Позже на ступенях филогенеза гормон стал минералокортикоидом коры надпочечников, активируя в дистальных, извитых канальцах нефрона реабсорбцию Na^+ при одновременной экскреции K^+ . Результатом гиперсекреции альдостерона при синдроме Конна является умеренная гипернатриемия и выраженная гипокалиемия [15, 16]. Среди всех параметров биологической функции гомеостаза в ПС и на уровне организма наиболее «строгим» контролированы два: концентрация ионов Na^+ и ионов водорода (H^+ , протонов) – величина рН [17]. Концентрация ионов натрия в плазме крови колеблется в пределах $\pm 7\%$.

Биологическое предназначение филогенетически раннего гуморального медиатора альдостерона – сохранение постоянного объема единого пула межклеточной среды *in vivo*. Именно альдостерон позволяет животным жить на суше, а всем клеткам *in vivo*, как и миллионы лет ранее, продолжать жить в воде, в гидрофильной, межклеточной среде – в "приватизированном" каждой особью "кусочке" третьего океана. Действие альдостерона первоначально реализовано в каждом ПС наравне с ренином и АТ II [18]. Активируя в дистальных канальцах нефрона реабсорбцию Na^+ , альдостерон предотвращает экскрецию из локального пула первичной мочи 7 молекул воды, которые формируют гидратную оболочку; альдостерон не допускает уменьшения объема «кусочка» третьего океана. Ближе к клубочку нефрона располагается петля Генле; эта структура сохраняет постоянство осмотического давления в локальном пуле первичной мочи, регулируя концентрацию электролитов при равной концентрации катионов и анионов, а через пул первичной мочи и в едином пуле межклеточной среды – *in vivo*.

Проксимальные, извитые канальцы нефрона преобразуют фильтрат плазмы крови, лишенный белков с молекулярной массой более 70 кД, в пул первичной мочи; они реабсорбируют, в частности, протеины с молекулярной массой меньше альбумина. Креатинин – "безпороговое" вещество; почки

экскретируют с мочой все его количество, профильтрованное в клубочках – в первичную мочу. Глюкоза – "пороговое" вещество; клетки эпителия канальцев реабсорбируют ее всю, если содержание глюкозы в плазме крови и первичной моче не более ≈ 9 ммоль/л; если оно больше, часть глюкозы остается в моче, формируя глюкозурию. Весь реабсорбированный в проксимальных канальцах альбумин в кровь не возвращается. Поглотив альбумин через апикальную мембрану, клетки эпителия проксимальных канальцев выводят его через базолатеральную мембрану в пул РСТ, в интерстициальную ткань почек. Оседлые макрофаги поглощают и гидролизуют альбумин до коротких пептидов; они-то и поступают в кровь.

Несмотря на то что мочевиная кислота (МК) является катаболитом нуклеотидов, проксимальные канальцы реабсорбируют ее на 95% [19]. Позже клетки эпителия канальцев секретируют МК в первичную мочу и тем больше, чем выше в крови содержание аскорбиновой кислоты. Если содержание в плазме крови и межклеточной среде аскорбиновой кислоты низкое, проксимальные канальцы нефрона блокируют секрецию МК в первичную мочу, используя ее *in vivo* как акцептор («захватчик») активных форм кислорода (АФК) в гидрофильной среде. При этом в плазме крови выявляется умеренная гиперурикемия; ее можно понизить при приеме *per os* единственного для человека гидрофильного "захватчика" АФК – аскорбиновой кислоты. Эта функциональная особенность МК дает возможность рассматривать умеренную гиперурикемию как неспецифичный тест активации биологической реакции воспаления и формирования метаболической АГ [20]. Проксимальные и дистальные канальцы являются извитыми; определено это тем, что пассивная реабсорбция по градиенту концентрации результативна только при перемешивании первичной мочи у апикальной поверхности эпителия [21].

Более проксимально, сразу за клубочком, располагается фрагмент капилляра, в котором локализованы филогенетически поздние ион-транспортёры, регуляторами их являются натрийуретические пептиды (НУП) [22]. Они инициируют активную секрецию Na^+ в первичную мочу против градиента концентрации при затрате ионными помпами энергии в форме АТФ. В филогенезе первым стал функционировать мозговой (гипоталамический) НУП на этапе формирования локального пула спинномозговой жидкости. При становлении функции локомоции и замкнутого, большого круга кровообращения начал функцию желудочковый НУП. В малом, легочном круге кровообращения реализована функция самого позднего в филогенезе – предсердного НУП.

Формально действие раннего в филогенезе сберегающего Na^+ альдостерона и филогенетически поздних натрийуретических НУП можно расценивать как функциональный антагонизм. На самом деле филогенетически альдостерон, вазопрессин и НУП – функциональные синергисты; действуя разнонаправленно, они реализуют биологическую функцию гомеостаза в приватизированном «кусочке» третьего океана [23]. И если альдостерон призван не допустить уменьшения объема единого пула межклеточной среды, то НУП функционально предотвращает увеличение объема внеклеточной среды раздельно в локальных пулах межклеточной среды в спинномозговой жидкости, в большом, малом кругах кровообращения и в едином пуле межклеточной среды [13].

Различно в филогенезе физиологичное действие, с одной стороны альдостерона + НУП в капилляре нефрона, и антидиуретического гормона в аквапоринах почек. Можно полагать, что ранний в филогенезе гуморальный гипоталамический медиатор вазопрессин определяет пул воды *in vivo*, суммируя внеклеточный и внутриклеточный его объемы. Если на время "забыть" о разном содержании электролитов (катионы Na^+ и K^+ , анионы Cl^- и HCO_3^-) в клетках и межклеточной среде, содержание воды в клетках и вне их *in vivo* одинаково. Плазматические мембраны всех клеток свободно проницаемы для воды; H_2O составляет *in vivo* единый пул. Содержание воды в отдельных клетках и структурах определяют величина осмотического давления электролитов и онкотическое давление

протеинов в межклеточной среде, главным образом альбумина. Диффузия воды постоянно происходит между клетками и межклеточной средой, но большее или меньшее содержание воды в клетках и вне их определяют главным образом ионы Na^+ [24]. Филогенетически в регуляции объема межклеточной среды задействованы антидиуретический гормон [25], альдостерон, мозговой, желудочковый и предсердный НУП [26]. Происходит эта гуморальная регуляция на уровне ПС клеток, позже органов за миллионы лет до замкнутой системы кровообращения и анатомически очерченной системы эндокринных желез.

Становление в филогенезе замкнутой системы кровообращения; ранний дистальный и поздний проксимальный отделы артериального русла

Замкнутая система кровообращения, проксимальный отдел артериального русла, сердце как центральный насос системы кровообращения + артерии эластического типа сформировались на поздних ступенях филогенеза. Проходило это при становлении биологической функции локомоции. Многие миллионы лет функция органов и систем органов реализовалась при незамкнутом кровообращении; поток лимфы, гемолимфы и крови обеспечивали локальные перистальтические насосы – артериолы мышечного типа. Позже произошло формирование замкнутой системы кровообращения; у ланцетника роль центрального насоса исполняет гипертрофированная артериола мышечного типа. Животные с такой системой кровообращения живут и сейчас, не имея полостного, клапанного сердца и артерий эластического типа; регуляция кровообращения основана на биологической реакции эндотелийзависимой вазодилатации [27].

Формирование замкнутой системы кровообращения произошло в процессе становления в филогенезе биологической функции локомоции; она включала: а) формирование поперечнополосатых миоцитов и симпласта кардиомиоцитов; б) формирование системы инсулина и в) инсулинозависимых клеток. Эти клетки включают: 1) скелетные миоциты; 2) кардиомиоциты; 3) адипоциты подкожной жировой ткани; 4) перипортальные гепатоциты и 5) макрофаги Купфера. Становление биологической функции локомоции привело к совершенствованию всех биологических функций и биологических реакций *in vivo* и сформировало современную замкнутую систему кровообращения. 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. Так, на ступенях филогенеза произошло формирование сосудисто-сердечной системы. Замкнутая система кровообращения стала анатомически и функционально состоять: а) из миллионов филогенетически ранних перистальтических насосов – артериол мышечного типа в каждом ПС – дистального отдела артериального русла и б) филогенетически позднего центрального насоса – сердца и артерий эластического типа – проксимального отдела артериального русла.

Согласно методологическому приему биологической субординации, филогенетически поздние регуляторы (нейрогормональные и нервные, электрические) в филогенетически более поздних структурах не могут оказать влияние на функцию филогенетически ранних гуморальных медиаторов. Вне биологической функции локомоции сердце в проксимальном отделе сосудисто-сердечной системы не может оказать прямое влияние на функцию дистального отдела артериального русла. В то же время изменения в дистальном отделе артериального русла в покое постоянно регулируют функцию сердца и демпферную систему артерий эластического типа. Согласно распространенному мнению [28], функция системы кровообращения состоит в обеспечении всех органов и тканей достаточным количеством кислорода и питательных веществ. Согласно нашему мнению, функцией системы кровообращения является обеспечение жизни организма путем реализации биологических функций (гомеостаз, трофология,

эндоекология, адаптация, продолжение вида, локомоция и функция интеллекта) и функционально разных биологических реакций.

В состоянии покоя в регуляции кровотока доминирует дистальный отдел артериального русла. Основой является биологическая реакция эндотелийзависимой вазодилатации. Действие NO (вазодилататор) и эндотелина (вазоконстриктора) определяет параметры перфузии ПС клеток в дистальном отделе артериального русла [29]. Нарушение биологической реакции эндотелийзависимой вазодилатации проявляется в следующих формах: а) снижение синтеза вазодилататора NO; б) усиление синтеза вазоконстриктора эндотелина и наиболее часто в) инактивации NO при формировании афизиологических процессов – снижении биодоступности NO для гладкомышечных клеток. Физиологичное действие NO зависимо и от одновременного синтеза в РСТ паракринных сообществ ω -3- и ω -6-простаглиндов; они выступают в роли факторов поляризации мембраны. Химически NO инактивируют АФК при патофизиологичном усилении образования их нейтрофилами в локальной биологической реакции воспаления. Происходит это: а) при "замусоривании" межклеточной среды флогогенами (эндогенными инициаторами) биологической реакции воспаления; б) утилизации макрофагами *in situ* биологического "мусора" с молекулярной массой более 70 кД и в) физиологичной гибели клеток по типу апоптоза, аутофагии и некроза. Активация продукции АФК клетками РСТ в ПС происходит при нарушении биологических функций гомеостаза, трофологии, биологической функции эндоекологии и адаптации. Усиление образования АФК нейтрофилами в биологической функции эндоекологии, биологической реакции воспаления является физиологичным при условии, что содержание биологического "мусора" в межклеточной среде соответствует тоже физиологичным параметрам.

В покое, вне физической активности сердце как центральный насос обеспечивает поток крови в проксимальном отделе артериального русла. В дистальном отделе, в ПС, локально регулируемые артериолы мышечного типа распределяют кровотоки между органами, системами органов. ПС формируют величину периферического сопротивления кровотоку в дистальном отделе артериального русла, скоростные 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 примерно 20 л функционально заполняют его всего 5–7 л крови. Сердце, четырехкамерный циклический насос, филогенетически, мы полагаем, это до неузнаваемости измененная артериола мышечного типа; и сокращается-то сердце по спирали. И хотя в филогенезе сформировалась сердечно-сосудистая система, мы 400 лет, со времен У. Гарвея, называем ее сердечно-сосудистая; так и будем продолжать. Однако, когда речь заходит о регуляции кровообращения, следует сразу вспомнить, что *in vivo* функционирует регуляторно иная – сосудисто-сердечная система.

В биологии роль сердца, центрального насоса системы кровообращения, состоит в реализации биологической функции локомоции, в движении организма за счет поперечнополосатых миоцитов. 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: а) биологической реакции сдвига на поверхности монослоя эндотелия [28] и б) биологической реакции потокзависимой вазодилатации. При физической активности артериолы дистального отдела артериального русла формируют как бы "бегущую волну" вазодилатации, которая, опережая ударную порцию крови, "старается" довести ее до самых малых по диаметру артериол. В реализации биологической функции локомоции проксимальный и дистальный отделы артериального русла действуют как синер-

гисты при главенствующей роли проксимального отдела и центрального насоса – сердца. В то же время вне биологической функции локомоции, в патофизиологичных ситуациях, при формировании биологической реакции воспаления взаимоотношение двух отделов артериального русла не является столь же согласованным, взаимоотношение их становится скорее проблематичным.

Уровни регуляции метаболизма in vivo: в клетках, ПС – дистальном отделе и на уровне организма – в проксимальном отделе артериального русла

Все специфичные методы регуляции метаболизма на уровне экспрессии генов, синтеза и активации (ингибирования) ферментов, индукции субстратом и регуляция рецепторного поглощения клетками ионов и субстратов локализованы *in vivo* главным образом на аутокринном уровне. Они-то и сформировали первое состояние относительного "биологического совершенства" на аутокринном уровне. Это явилось основой становления регуляции метаболизма в ПС (второй этап регуляции) и позже в филогенезе на более высоком третьем уровне, на уровне организма. Ни один из филогенетически ранних гуморальных медиаторов с уровня ПС (ни ренин, ни АТ II, ни АТ III [30], ни альдостерон) не могут прямо воздействовать на филогенетически более поздние клетки проксимального отдела артериального русла и миокарда. Это не соответствует методологическим приемам общей биологии *in vivo* и описанному нами методологическому подходу биологической субординации. На ступенях филогенеза *in vivo* последовательно сформировались 3 уровня регуляции метаболизма.

1. На первом (аутокринном) уровне относительного «биологического совершенства», при конкретном взаимодействии и функциональных взаимоотношениях клеток, происходит специфичная регуляция индивидуальных процессов метаболизма. Иницируют биохимические превращения субстратов, действие ингибиторов и активаторов ферментов, коферментов, агонисты и антагонисты рецепторов, индукция субстратом и торможение продуктами реакции, конкурентные взаимоотношения субстратов, действие полиеновых ЖК, физико-химических параметров мембран [31], физиологичных и афизиологичных эйкозаноидов [32], активация функции лизосом и пероксисом, взаимоотношение митохондрий и клеток-хозяина, реализация экспрессии генов [33].

2. На втором филогенетическом уровне относительного «биологического совершенства», при незамкнутой системе кровообращения, гуморальную, паракринную регуляцию в ПС дополнила регуляция вегетативной нервной системы – локальная парасимпатическая, симпатическая электрическая стимуляция [34]. Поскольку филогенетически ранние клетки ПС, миллионы лет регулируемые гуморальными медиаторами, не воспринимают электрические нервные импульсы, на окончании каждого вегетативного нерва сформировались синапсы. Они преобразуют филогенетически более поздний электрический сигнал в филогенетически более раннее действие гуморального медиатора, который воспринимают ранние в филогенезе клетки ПС. Медиатором парасимпатических синапсов является ацетилхолин, активный вазодилататор – активатор синтеза NO и биологической реакции эндотелийзависимой вазодилатации. Медиатором симпатических синапсов является норадреналин; он активизирует спасительное действие эндотелина, блокируя на время биологическую реакцию эндотелийзависимой вазодилатации. Таким образом, действие вегетативной иннервации в дистальном отделе артериального русла реализовано путем не гуморальной, как было до этого, а нервной регуляции биологической реакции эндотелийзависимой вазодилатации в ПС и параметров микроциркуляции.

Сочетанное действие вегетативной нервной системы в ПС, органах и системах органов, нейрогуморальной регуляции биологической реакции эндотелийзависимой вазодилатации при замкнутой системе кровообращения стало регулировать микроциркуляцию в дистальном отделе арте-

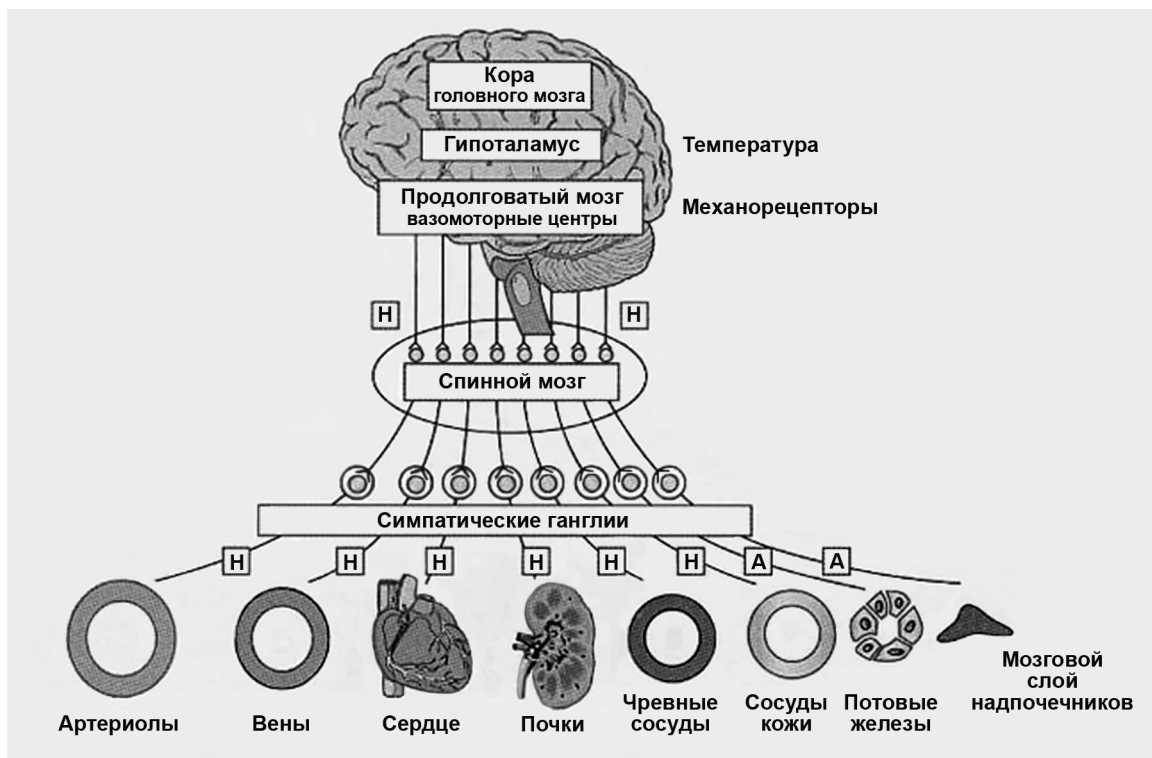


Рис. 2. Системная, неспецифичная симпатическая компенсация нарушений метаболизма одновременно в разных органах с уровня организма, сосудодвигательного центра и проксимального отдела артериального русла.

риального русла [35]. Это дало новые регуляторные возможности: перераспределять кровоток в дистальном отделе артериального русла в зависимости от интенсивности функции органов и систем; регулировать оптимальный, динамичный объем дистального отдела артериального русла, депонирование и секвестрирование крови и величину периферического сопротивления потоку крови из проксимального отдела артериального русла в дистальный.

Эффективная вегетативная нейрогормональная регуляция-иннервация позволила дистальному отделу артериального русла направленно компенсировать нарушения микроциркуляции в ПС при формировании локальных афизиологичных процессов. Ими может быть активация биологической реакции апоптоза, аутофагии, биологической реакции воспаления, когда усиление локальной продукции нейтрофилами АФК в биологической реакции воспаления химически инактивирует NO с образованием ионов нитрозила. Это снижает (блокирует) биодоступность NO для гладкомышечных клеток перистальтических насосов в ПС. Длительное афизиологичное отсутствие биологической реакции вазодилатации при инактивации NO нарушает в очаге воспаления реализацию биологических функций гомеостаза, трофологии, эндозкологии и адаптации – практически это прекращение микроциркуляции – и формирует выраженное нарушение метаболизма, гибель клеток и формирование локального очага биологической реакции воспаления [36, 37].

Вегетативная нейрогуморальная регуляция в дистальном отделе артериального русла компенсирует нарушения и патогенетически восстанавливает микроциркуляцию в тех ПС, в которых произошло формирование биологической реакции воспаления. На втором уровне относительного "биологического совершенства" происходит локальная, векторная, патофизиологичная компенсация нарушения четырех биологических функций в дистальном отделе артериального русла при активности вегетативной нейрогуморальной регуляции. И если биологическую функцию адаптации, биологическую реакцию компенсации метаболизма на первом (аутокринном)

уровне обоснованно именовать биохимической, физико-химической, то на втором уровне (в дистальном отделе артериального русла) биологическая реакция компенсации нарушенного метаболизма является локальной, патогенетической, гидродинамической и микроциркуляторной.

3. На третьем уровне относительного «биологического совершенства» – в организме регуляция нарушенного метаболизма в органах и тканях происходит путем не векторного, не дифференцированного, а системного воздействия физического фактора – АД. Компенсация на уровне организма исходит из сосудодвигательного центра продолговатого мозга и реализуется в повышении АД в филогенетически позднем проксимальном отделе артериального русла. И если компенсировать нарушение микроциркуляции и метаболизма в дистальном отделе артериального русла удастся локально, векторно, патофизиологично, то регуляторное воздействие в проксимальном отделе артериального русла с уровня организма, из сосудодвигательного центра является системным, недифференцированным и порой афизиологичным.

Наиболее часто локальный очаг активации биологической реакции воспаления, нарушения метаболизма, биологических функций гомеостаза, трофологии, эндозкологии и адаптации удается устранить на биохимическом, аутокринном, первом уровне регуляции *in vivo*. В большинстве случаев биологическую реакцию "замусоривания" межклеточной среды ПС эндогенными флогогенами большой молекулярной массы, последующую биологическую реакцию воспаления, локальные нарушения метаболизма удастся компенсировать на уровне дистального отдела артериального русла на втором уровне регуляции. Если же не удастся восстановить микроциркуляцию, перфузию ПС, нормализовать биологические реакции воспаления и эндотелийзависимой вазодилатации на втором уровне регуляции, то биологическая реакция компенсации нарушенного метаболизма и биологических функций формируется *in vivo* на уровне организма, на третьем уровне регуляции метаболизма (рис. 2).

Компенсация нарушенного метаболизма в ПС с уровня

организма начинается с активации афферентной вегетативной сигнализации с баро- и хеморецепторов, интероцептивной сигнализации о нарушениях ГД и метаболизма, которые не удалось устранить на уровне дистального отдела артериального русла. Афферентная сигнализация поступает в сосудодвигательный центр. С третьего уровня регуляции биологическая реакция компенсации нарушенного метаболизма в ПС, органах и системах органов является унифицированной. Происходит она по пути: активация эфферентной симпатической сигнализации на сердце → увеличение ударного и минутного объема крови → повышение АД в проксимальном отделе артериального русла → повышение ГД системно, во всем дистальном отделе артериального русла → «продавливание» артериол с афизиологичной биологической реакцией вазодилатации и нарушением микроциркуляции → компенсация нарушенного метаболизма. При такой компенсации АД в проксимальном отделе является повышенным, как и ГД в дистальном отделе артериального русла.

Когда на втором уровне компенсации метаболизма в ПС происходит патогенетически обоснованное, локальное восстановление эндотелийзависимой вазодилатации, микроциркуляции и метаболизма, ГД в дистальном отделе артериального русла остается на физиологичном уровне. При компенсации метаболизма с уровня организма повышение АД в проксимальном отделе и далее ГД в дистальном отделе артериального русла является повышенным, системным, длительным, часто постоянным. Пусть увеличение ГД в дистальном отделе и не является значительным, происходит оно не патогенетически, не локально в месте нарушения эндотелийзависимой вазодилатации и микроциркуляции, а системно во всем дистальном отделе артериального русла.

На ступенях филогенеза последовательно сформировались 3 уровня регуляции метаболизма. На аутокринном (клеточном) уровне происходит специфичная регуляция сотен разнообразных биохимических реакций. В паракринно регулируемых сообществах клеток, в дистальном отделе артериального русла процессы метаболизма регулируют миллионы локальных перистальтических насосов путем компенсации нарушения биологической реакции эндотелийзависимой вазодилатации, микроциркуляции, действия гуморальных медиаторов и гормональных начал. *In vivo* с уровня сосудодвигательного центра метаболизм неспецифично, системно регулирует физический фактор – АД путем симпатической активации сердца; АД в проксимальном отделе артериального русла и в дистальном отделе, преодолевая сопротивление, физически "продавливает" артериолы с нарушенной микроциркуляцией.

Филогенетические основы единого патогенеза специфичного поражения органов-мишеней при АГ

Биологическая роль АД (вне реализации ее основной функции в биологической функции локомоции) заключается и в компенсации *in vivo* нарушения биологических функций: биологической функции гомеостаза, трофологии, биологической функции эндозологии и адаптации. Происходит это путем повышения АД в проксимальном и ГД в дистальном отделе артериального русла, системно и неспецифично. ГД повышается не только в тех ПС, где это необходимо, но и в ПС, в которых необходимости нет. Согласно филогенетической теории общей патологии, на ступенях филогенеза при последовательном формировании состояний относительного "биологического совершенства" не были преодолены некоторые "несоответствия" регуляции метаболизма и физиологичных процессов, в частности в ПС и на уровне организма. Эти регуляторные "несоответствия" при неблагоприятном воздействии факторов внешней среды и формируют филогенетическую основу единого алгоритма патогенеза всех метаболических пандемий, в том числе и эссенциальной, метаболической АГ. Это состояние именуют дисрегуляцией [38].

Системное повышение ГД в дистальном отделе артериального русла вызывает афизиологичные изменения в ПС почек, головного мозга [39], легких и сердца [40], в органах-мишенях при АГ. Эти ПС на ступенях филогенеза сформировали и регу-

лируют локальные пулы межклеточной среды: а) пул первичной мочи; б) пул спинномозговой жидкости и в) пул малого круга кровообращения. Повышение ГД над мембраной гломерул может столь активно увеличить активную фильтрацию первичной мочи, что она превысит возможности пассивной реабсорбции в проксимальных канальцах. Это может привести к потере пула межклеточной среды приватизированного "кусочка" третьего океана. Это жизненно недопустимо; поэтому клетки нефрона, используя биологические механизмы тубулогломерулярной обратной связи, активируют синтез вазоконстриктора АТ II и, спазмируя афферентную артерию, приводят активную фильтрацию в соответствии с возможностями пассивной реабсорбции в проксимальных канальцах. Соответствие достигнуто, однако ГД в дистальном отделе снизилось и афферентная сигнализация из ПС о нарушении метаболизма возобновилась. В ответ сосудодвигательный центр вновь повышает АД; нефрон вновь синтезирует АТ II и спазмирует афферентную артериолу. При опасности потери единого пула межклеточной среды, при повышении экскреции ионов Na^+ *in vivo* происходит активация секреции альдостерона. Противостояние сосудодвигательный центр : почки по типу патологической компенсации, действие "порочного круга" продолжатся длительно, до тех пор пока в почках не сформируется гломерулосклероз, почечная недостаточность, а в миокарде – гипертрофия левого желудочка и сердечная недостаточность. Активация нефроном синтеза всех компонентов протеолитического каскада ренин → АТ II и усиление секреции альдостерона является афизиологично усиленной, но физиологичной реакцией. Направлена она на сохранение объема приватизированного "кусочка" третьего океана, в котором, как и миллионы лет ранее, продолжают жить все клетки.

Неустраненные 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. Системное повышение ГД в дистальном отделе артериального русла в ПС головного мозга приведет к повышению давления спинномозговой жидкости. Поэтому ПС нейронов, как и ПС нефронов, будут спазмировать артериолы, активируя синтез АТ II. То же будет происходить и в ПС пневмоцитов; увеличение ГД в дистальном пуле артериального русла приведет к возрастанию скорости кровотока и снижению диффузии O_2 и CO_2 через бислой эндотелий : пневмоциты [41], развитию гипоксии и гиперкапнии [42]. В этой ситуации клетки ПС пневмоцитов также начнут активировать синтез АТ II. При метаболической АГ поражение почек происходит вторично; лекарственную блокаду любого из компонентов протеолитического каскада ренин → АТ II рассматривают как приближение к патогенетически обоснованной терапии [43]; пока что это симптоматическое лечение. Вынесенное из практики выражение "почки регулируют АД" требует дополнительного разъяснения [44]; ни почки, ни иной из филогенетически ранних органов *in vivo* не может прямо оказать влияние на филогенетически более поздний физический регулятор – АД. ПС почек – нефроны, секретируя гуморальные медиаторы, регулируют только ГД в дистальном отделе артериального русла, функцию миллионов локальных перистальтических насосов.

Синтез в ПС нефрона ацетилхолина, NO, простаглицлинов, резольвинов, ренина, АТ II, эндотелина – это регуляция локальной микроциркуляции в дистальном отделе артериального русла, регуляция ГД. Гуморальные медиаторы, секретированные юкстагломерулярными клетками РСТ, регулируют в нефроне параметры реализации биологической функции эндозологии, биологической реакции экскреции [45]. Гуморальные медиаторы нефрона в ПС могут биологическую реакцию экскреции как усилить, так и ослабить. 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 АТ II может проявлять

действие вазоконстриктора за пределами ПС и дистального отдела артериального русла не соответствует становлению биологических функций на ступенях филогенеза. АД, кроме основополагающей роли в реализации биологической функции локомоции, *in vivo* на уровне организма является физическим фактором регуляции (компенсации) нарушений биологических функций и биологических реакций. Метаболическая АГ формируется в ситуациях, когда с самого высокого *in vivo* уровня, с сосудодвигательного центра, приходится системно, не дифференцированно, компенсировать в ПС, в дистальном отделе артериального русла, нарушение четырех биологических функций: функции гомеостаза, биологической функции трофологии (питания), биологической функции эндоэкологии («чистоты» межклеточной среды) и функции адаптации.

Нарушение четырех биологических функций и есть причина столь частого развития метаболической АГ. Выраженная гуморальная активность нефрона, активация синтеза всех компонентов каскада протеолиза ренин → АТ II направлена в первую очередь на сохранение «кусочка» приватизированного мирового океана, в котором, как и миллионы лет ранее, продолжают жить все клетки. Ни один из филогенетически ранних органов не может регулировать действие столь позднего в филогенезе физического фактора регуляции, как АД. И не почки регулируют АД, а сосудодвигательный центр делает все возможное и компенсаторно невозможное, афизиологичное. Он постоянно стимулирует функцию почек путем повышения АД в надежде хотя бы в малой мере восстановить активность нефронов, реализацию биологической функции эндоэкологии, биологической реакции экскреции. Эфферентная, симпатическая, запредельная стимуляция стремится хоть как-то понизить «замусоривание» межклеточной среды малым биологическим «мусором», уменьшить выраженную почечную недостаточность, понизить высокую концентрацию в межклеточной среде «уремических токсинов». И в стремлении возродить функцию ПС нефрона сосудодвигательный центр «идет до конца», до патологической компенсации в форме злокачественной гипертонии. И иного варианта понимания происходящего биология для медицины пока не дает. Важно, однако, что изначально в патогенезе эссенциальной, метаболической, АГ паракринные сообщества нефрона, почки вовлечены в реализацию патологической компенсации вторично и часто являются «без вины виноватыми». Достижения клинической биохимии в дифференциальной диагностике нарушения биологических функций, эффективная профилактика и специализированное лечение позволяют сохранить физиологичное состояние всех органов-мишеней в течение длительного времени и уменьшить частоту эссенциальной, метаболической, АГ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Титов В.Н. Филогенетическая теория общей патологии. Патогенез медицинских пандемий. *Артериальная гипертония*. М.: Инфра-М; 2014.
2. Титов В.Н. Через полтора века после гуморальной теории К. Рокитанского и целлюлярной теории Р. Вирхова – филогенетическая теория патологии. *Нефрология*. 2012; 16 (4): 11–27.
3. 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.
4. Ощепкова Е.В., Дмитриев В.А., Титов В.Н. и др. Показатели неспецифичного воспаления у больных гипертонической болезнью. *Терапевтический архив*. 2007; 12: 18–25.
5. Gu Q., Burt V.L., Dillon C.F., Yoon S. Trends in antihypertensive medication use and blood pressure control among United States adults with hypertension: the National Health And Nutrition Examination Survey, 2001 to 2010. *Circulation*. 2012; 126: 2105–14.
6. Hanninen M., Niiranen T.J., Puukka P.J., Jula F.V. Metabolic risk factors and masked hypertension in the general population: the Finn-Home study. *J. Human Hypertens*. 2014; 28: 421–6.
7. Громова О.А. Магnezияльная терапия в поликлинической практике. *Consilium Medicum*. 2006; 4 (1): 26–35.
8. Кондаков А.В., Кобылянский А.Г., Тищенко В.Г., Титов В.Н. Функциональный тест клинической диагностической лаборатории: определение дефицита магния в тесте с нагрузкой. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2012; 6: 16–20.
9. Abramochkin D.V., Vornanen M. Inhibition of the cardiac ATP-dependent potassium current by KB-R7943. *Comp. Biochem. Physiol. A Mol. Integr. Physiol.* 2014; 175: 38–45.
10. Grgic I., Kaistha B.P., Hoyer J., Kohler R. Endothelial Ca⁺-activated K⁺ channels in normal and impaired EDHF-dilator responses—relevance to cardiovascular pathologies and drug discovery. *Br. J. Pharmacol.* 2009; 157: 509–26.
11. Lindner G., Exadaktylos A.K. Disorders of serum sodium in emergency patients : salt in the soup of emergency medicine. *Anaesthetist*. 2013; 62 (4): 296–303.
12. Zhuo J.L., Ferrao F.M., Zheng Y., Li X.C. New frontiers in the intrarenal renin-angiotensin system: a critical review of classical and new paradigms. *Front. Endocrinol.* 2013; 4: 166–75.
13. Титов В.Н. *Биологические функции (экзотрофия, воспаление, транцитоз) и патогенез артериальной гипертонии*. Тверь: Триада; 2009.
14. Bassi E., Park M., Azevedo L. Therapeutic strategies for high-dose vasopressor-dependent shock. *Crit. Care. Res. Pract.* 2013; 2013: 654708.
15. Шхвацбея И.К., Чихладзе Н. *Первичный альдостеронизм*. М.: Медицина; 1984.
16. Song A.L., Zeng Z.P., Tong A.L. et al. Differences of blood plasma renin activity, angiotensin II and aldosterone levels in essential or secondary hypertension. *Zhonghua. Nei. Ke. Za. Zhi.* 2012; 51 (4): 294–8.
17. Алан Г.Б. Ву. *Клиническое руководство Тица по лабораторным тестам*. М.: Лаборя; 2013.
18. Moon J.Y. Recent Update of Renin-angiotensin-aldosterone System in the Pathogenesis of Hypertension. *Electrolyte Blood Press.* 2013; 11: 41–5.
19. Титов В.Н., Дмитриев В.А., Ощепкова Е.В. Мочевая кислота. Биология, биохимия и диагностическое значение в роли интегрального теста. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2009; 1: 23–34.
20. Smink P.A., Bakker S.J., Laverman G.D. et al. An initial reduction in serum uric acid during angiotensin receptor blocker treatment is associated with cardiovascular protection: a post-hoc analysis of the RENAAL and IDNT trials. *J. Hypertens.* 2012; 30 (5): 1022–8.
21. Nakamura M., Sasai N., Hisatome I., Ichida K. Effects of irbesartan on serum uric acid levels in patients with hypertension and diabetes. *Clin. Pharmacol.* 2014; 6: 79–86.
22. Savoia C., Volpe M., Alonzo A. et al. Natriuretic peptides and cardiovascular damage in the metabolic syndrome: molecular mechanisms and clinical implications. *Clin. Sci.* 2009; 118 (4): 231–40.
23. Sparks M.A., Crowley S.D., Gurley S.B. et al. Classical renin-angiotensin system in kidney physiology. *Compr. Physiol.* 2014; 4 (3): 1201–28.
24. Cowen L.E., Hodak S.P., Verbalis J.G. Age-associated abnormalities of water homeostasis. *Endocrinol. Metab. Clin. North. Am.* 2013; 42 (2): 349–70.
25. Ring R.H. The central vasopressinergic system: examining the opportunities for psychiatric drug development. *Curr. Pharm. Des.* 2005; 11: 205–25.
26. Hauck C., Frishman W.H. Systemic hypertension: the roles of salt, vascular Na⁺/K⁺ ATPase and the endogenous glycosides, ouabain and marinobufagenin. *Cardiol. Rev.* 2012; 20 (3): 130–8.
27. Иорданский Н.Н. *Развитие жизни на земле*. М.: Просвещение; 1981.
28. Мелькумянц А.М., Капелько В.И. *Руководство по кардиологии / Под ред. И.Е. Чазовой*. М.: Практика; 2014.
29. Реутов В.П., Сорокина Е.Г., Швалев В.Н. Возможная роль диоксида азота, образующегося в местах бифуркации сосудов, в процессах их повреждения при геморрагических инсультах и образовании атеросклеротических бляшек. *Успехи физиологических наук*. 2012; 43 (4): 73–93.
30. Yugandhar V.G., Clark M.A. Angiotensin III: a physiological relevant peptide of the renin angiotensin system. *Peptides*. 2013; 46: 26–32.
31. Dmitriev L.F. Biological membranes are nanostructures that require internal heat and imaginary temperature as new, unique physiological parameters related to biological catalysts. *Cell. Biochem. Biophys.* 2011; 59 (3): 133–46.

32. Reinders I., Virtanen J.K., Brouwer I.A., Tuomainen T.P. Association of serum n-3 polyunsaturated fatty acids with C-reactive protein in men. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2012; 66: 736–41.
33. Пшенникова М.Г. Роль генетических особенностей организма в устойчивости к повреждающим воздействиям и в защитных эффектах адаптации. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2011; 4: 7–16.
34. Швалева В.Н., Реутов В.П., Рогоза А.Н. и др. Развитие современных представлений нейрогенной природе кардиологических заболеваний. *Тихоокеанский медицинский журнал.* 2014; 1: 10–4.
35. Kohler R., Ruth P. Endothelial dysfunction and blood pressure alterations in K⁺-channel transgenic mice. *Pflugers. Arch.* 2010; 459 (6): 969–76.
36. Титов В.Н., Ощепкова Е.В., Дмитриев В.А. *C-реактивный белок, микроальбуминурия, эндогенное воспаление и артериальная гипертензия.* М.; 2009.
37. Hage F.G. C-reactive protein and hypertension. *J. Hum. Hypertens.* 2014; 28: 410–5.
38. Чазов Е.И. Дизрегуляция и гиперреактивность организма как факторы формирования болезни. *Кардиологический вестник.* 2006; 1 (3): 5–9.
39. Gironacci M.M., Cerniello F.M., Longo Carbajosa N.A. et al. Protective axis of the renin-angiotensin system in the brain. *Clin. Sci.* 2014; 127 (5): 295–306.
40. Dahlöf B. Effect of angiotensin II blockade on cardiac hypertrophy and remodeling: a review. *J. Hum. Hypertens.* 1995; 5: S37–44.
41. Barst R.J. A review of pulmonary arterial hypertension: role of ambrisentan. *Vasc. Health. Risk. Management.* 2007; 3 (1): 11–22.
42. Гришин О.В. Адаптивный гипометаболизм у человека. *Вестник РАМН.* 2011; 8: 33–41.
43. Чазова И.Е., Ратова Л.Г. Гипертоническая болезнь и вторичные артериальные гипертензии. В кн.: *Гипертоническая болезнь.* М.: Медиа медука; 2011: 54–98.
44. Pao A.C. Update on the Guytonian view of hypertension. *Curr. Opin Nephrol.* 2014; 23 (4): 391–398.
45. Derhaschnig U., Testori C., Riedmüller E. et al. Decreased renal function in hypertensive emergencies. *J. Human. Hypertens.* 2014; 28: 427–31.
- agency patients : salt in the soup of emergency medicine. *Anaesthetist.* 2013; 62 (4): 296–303.
12. Zhuo J.L., Ferrao F.M., Zheng Y., Li X.C. New frontiers in the intrarenal renin-angiotensin system: a critical review of classical and new paradigms. *Front. Endocrinol.* 2013; 4: 166–75.
13. Titov V.N. *Biological functions (exotrophy, inflammation, transcytosis) and the pathogenesis of hypertension.* Tver: Triada; 2009. (in Russian)
14. Bassi E., Park M., Azevedo L. Therapeutic strategies for high-dose vasopressor-dependent shock. *Crit. Care. Res. Pract.* 2013; 2013: 654708.
15. Schvazebaya I.K., Chihladze N. *Primary aldosteronism.* Moscow: Meditsina; 1984. (in Russian)
16. Song A.L., Zeng Z.P., Tong A.L. et al. Differences of blood plasma renin activity, angiotensin II and aldosterone levels in essential or secondary hypertension. *Zhonghua. Nei. Ke. Za. Zhi.* 2012; 51 (4): 294–8.
17. Alan G.B. Vu. Tietz clinical guide to laboratory tests. Moscow: Lab-ora; 2013. (in Russian)
18. Moon J.Y. Recent Update of Renin-angiotensin-aldosterone System in the Pathogenesis of Hypertension. *Electrolyte Blood Press.* 2013; 11: 41–5.
19. Titov V.N., Dmitriev V.A., Oschepkova E.V. Uric acid. Biology, biochemistry and diagnostic value as an integral test. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika.* 2009; 1: 23–34. (in Russian)
20. Smink P.A., Bakker S.J., Laverman G.D. et al. An initial reduction in serum uric acid during angiotensin receptor blocker treatment is associated with cardiovascular protection: a post-hoc analysis of the RENAAL and IDNT trials. *J. Hypertens.* 2012; 30 (5): 1022–8.
21. Nakamura M., Sasai N., Hisatome I., Ichida K. Effects of irbesartan on serum uric acid levels in patients with hypertension and diabetes. *Clin. Pharmacol.* 2014; 6: 79–86.
22. Savoia C., Volpe M., Alonzo A. et al. Natriuretic peptides and cardiovascular damage in the metabolic syndrome: molecular mechanisms and clinical implications. *Clin. Sci.* 2009; 118 (4): 231–40.
23. Sparks M.A., Crowley S.D., Gurley S.B. et al. Classical renin-angiotensin system in kidney physiology. *Compr. Physiol.* 2014; 4 (3): 1201–28.
24. Cowen L.E., Hodak S.P., Verbalis J.G. Age-associated abnormalities of water homeostasis. *Endocrinol. Metab. Clin. North. Am.* 2013; 42 (2): 349–70.
25. Ring R.H. The central vasopressinergic system: examining the opportunities for psychiatric drug development. *Curr. Pharm. Des.* 2005; 11: 205–25.
26. Hauck C., Frishman W.H. Systemic hypertension: the roles of salt, vascular Na⁺/K⁺ ATPase and the endogenous glycosides, ouabain and marinobufagenin. *Cardiol. Rev.* 2012; 20 (3): 130–8.
27. Iordanskiy N.N. *Razvitie zhizni na zemle.* Moscow: Prosveshchenie; 1981. (in Russian)
28. Melkumyants A.M., Kapelko V.I. *Manual Cardiology / Ed. by IE PEA.* Moscow: Praktika; 2014. (in Russian)
29. Reutov V.P., Sorokina E.G., Schwalev V.N. The possible role of nitrogen dioxide formed at the bifurcation of vessels in the process of their damage during hemorrhagic stroke and the formation of atherosclerotic plaques. *Uspekhi fiziologicheskikh nauk.* 2012; 43 (4): 73–93. (in Russian)
30. Yugandhar V.G., Clark M.A. Angiotensin III: a physiological relevant peptide of the renin angiotensin system. *Peptides.* 2013; 46: 26–32.
31. Dmitriev L.F. Biological membranes are nanostructures that require internal heat and imaginary temperature as new, unique physiological parameters related to biological catalysts. *Cell. Biochem. Biophys.* 2011; 59 (3): 133–46.
32. Reinders I., Virtanen J.K., Brouwer I.A., Tuomainen T.P. Association of serum n-3 polyunsaturated fatty acids with C-reactive protein in men. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2012; 66: 736–41.
33. Pshennikova M.G. The role of genetic factors in the resistance to the damaging effects and protective effects of adaptation. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya.* 2011; 4: 7–16. (in Russian)
34. Schwalev V.N., Reutov V.P., Rogozha A.N. i drugie. The development of modern concepts of neurogenic nature of cardiac diseases. *Tikhookeanskiy meditsinskiy zhurnal.* 2014; 1: 10–4. (in Russian)
35. Kohler R., Ruth P. Endothelial dysfunction and blood pressure altera-

REFERENCES

- tions in K⁺-channel transgenic mice. *Pflugers. Arch.* 2010; 459 (6): 969–76.
36. Titov V.N., Oschepkova E.V., Dmitriev V.A. *C-reactive protein, microalbuminuria, endogenous inflammation and hypertension*. Moscow; 2009. (in Russian)
37. Hage F.G. C-reactive protein and hypertension. *J. Hum. Hypertens.* 2014; 28: 410–5.
38. Chazov E.I. Dysregulation and hyperactivity of the body as factors of disease. *Kardiologicheskiy vestnik.* 2006; 1 (3): 5–9. (in Russian)
39. Gironacci M.M., Cerniello F.M., Longo Carbajosa N.A. et al. Protective axis of the renin-angiotensin system in the brain. *Clin. Sci.* London; 2014; 127 (5): 295–306.
40. Dahlof B. Effect of angiotensin II blockade on cardiac hypertrophy and remodeling: a review. *J. Hum. Hypertens.* 1995; 5: S37–44.
41. Barst R.J. A review of pulmonary arterial hypertension: role of ambrisentan. *Vasc. Health. Risk. Management.* 2007; 3 (1): 11–22.
42. Grischin O.V. Adaptive hypometabolism in humans. *Vestnik Rossiyskoy akademii meditsinskih nauk.* 2011; 8: 33–41. (in Russian)
43. Chazova I.E., Ratova L.G. Hypertension and secondary hypertension. In: *Hypertensive heart disease*. Moscow: Media medika; 2011. (in Russian)
44. Pao A.C. Update on the Guytonian view of hypertension. *Curr. Opin Nephrol.* 2014; 23 (4): 391–398.
45. Derhaschnig U., Testori C., Riedmueler E. et al. Decreased renal function in hypertensive emergencies. *J. Human. Hypertens.* 2014; 28: 427–31.

Поступила 26.06.14

Received 26.06.14

© ДМИТРИЕВ Л.Ф., 2015

УДК 616.153.455-008.61-092

Дмитриев Л.Ф.

С3-АЛЬДЕГИДЫ И НАРУШЕНИЕ КЛЕТОЧНОГО МЕТАБОЛИЗМА: ВОЗМОЖНЫЕ СПОСОБЫ НОРМАЛИЗАЦИИ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА

Лаборатория клинической биохимии липидного обмена, Институт клинической кардиологии ФГБУ РКНПК Минздрава РФ

Контроль клеточного метаболизма присутствует во многих органах и тканях и его потеря означает появление гипо- или гипергликемии. Высокий уровень глюкозы ведет к гликированию белков и росту в клетках концентрации кетоальдегида, метилглиоксала (МГ). Повышение уровня этого кетоальдегида и D-лактата в органах и тканях может быть также следствием образования МГ в некоторых ферментативных реакциях, включая распад одного из субстратов гликолиза, а также превращение аминокетона, катализируемое семикарбазидчувствительной аминоксидазой эндотелиальных клеток. МГ атакует аргининовые остатки белков, и с этим альдегидом связаны нарушение передачи инсулинового сигнала, нарушение про-, антиоксидантного равновесия, ингибирование ферментов гликолиза и др. Предложена модель клеточного метаболизма, в которой МГ играет ключевую роль в развитии инсулинорезистентности и гипергликемии, а также гипокалиемии и гипертензии. Рассмотрены способы усиления потребления глюкозы в условиях низкой активности про-теинтирозинкиназы и возможное участие токоферола (его производных) в активации фосфодиэстеразы в печени и регуляции углеводного обмена. Обсуждается роль токоферолпереносящих белков (ТТР) и влияние токоферола на работу β-клеток. Пока неясно, есть ли прямая связь между низким уровнем ТТР и диабетом либо гипертензией, но низкий уровень ТТР ведет к "затяжному окислительному стрессу".

Ключевые слова: гипергликемия; метилглиоксаль; диабет 2-го типа; гипертензия.

Dmitriev L.F.

THE C3-ALDEHYDES AND DISORDER OF CELLULAR METABOLISM: POSSIBLE MODES OF NORMALIZATION OF CARBOHYDRATE METABOLISM

The laboratory of clinical biochemistry of lipid metabolism of the institute of clinical cardiology of the Russian cardiologic R&D production complex of Minzdrav of Russia, 121552 Moscow, Russia

The control of cellular metabolism is present in many organs and tissues and its loss means development of hypo- and hyperglycemia. The high level of glucose results in glycation of proteins and increase of concentration of ketoaldehyde and methyl glyoxal in cells. The increase of level of this ketoaldehyde and D-lactate in organs and tissues also can be a result of formation of methyl glyoxal in particular enzymatic reactions including decomposition of one of substrates of glycolysis and conversion of aminoacetone catalyzed by semicarbazide-sensitive amine oxydase of endothelium cells.

The methyl glyoxal attacks arginine residuals of proteins. This aldehyde is related to interruption in transmission of insulin signal, disorder of pro-antioxidant balance, inhibition of enzymes of glycolysis, etc. The model of cellular metabolism is proposed where methyl glyoxal plays a key role in development of resistance to insulin, hyperglycemia, hypokalemia and hypertension. The modes of increase of consumption of glucose in conditions of low activity of protein tyrosine kinase are considered. The possible involvement of tokopherol (its derivatives) in activation of phosphodiesterase in liver and regulation of carbohydrate metabolism is considered too. The role of tokopherol-carrier proteins and effect of tokopherol on functioning of OI-cells is discussed. It is still unclear if there is a direct relationship between low level of tokopherol-carrier proteins and diabetes or hypertension. However, low level of tokopherol-carrier proteins results in "prolonged oxidative stress".

Key words: hyperglycemia; methyl glyoxal; diabetes type II; hypertension

Для корреспонденции:

Дмитриев Л.Ф., науч. сотр.

Адрес: 121552, Москва, ул. 3-я Черепковская, 15а

E-mail: leon.d@mail.ru