

## БИОХИМИЯ

© ТИТОВ В.Н., ЩЕКOTOVA А.П., 2018

УДК 616.12-008.331.1-092:612.015.3

Титов В.Н.<sup>1</sup>, Щекотова А.П.<sup>2</sup>.

### ФИЛОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ТЕОРИЯ ОБЩЕЙ ПАТОЛОГИИ. ПЕРИЦИТЫ. ФУНКЦИЯ ДИСТАЛЬНОГО ОТДЕЛА АРТЕРИАЛЬНОГО РУСЛА. МЕТАБОЛИЧЕСКАЯ АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТОНИЯ И ГИПОВОЛЕМИЯ ПРИ ШОКЕ

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава РФ, 121552, Москва, Россия;

<sup>2</sup>ГБОУ ВПО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава РФ, 614090, Пермь, Россия

*В роли сократительных сфинктеров перicyтов, гладкомышечных клеток, монослоя эндотелия, прекапиллярных артериол мышечного типа, обменных, объёмных капилляров, в физиологическом отношении объёма пула крови и объёма дистального отдела артериального русла in vivo предстоит еще разобраться. В то же время, вероятно, что:*

- 1) не существует первичной артериальной гипертензии; компенсаторная биологическая реакция артериального давления (АД) всегда вторична, выявляет наличие у пациентов симптоматической или метаболической формы артериальной гипертензии (АГ);*
- 2) повышение АД в проксимальном отделе артериального русла является компенсаторной реакцией в ответ на нарушения метаболизма, микроциркуляции, биологической реакции метаболизм ↔ микроциркуляция; формируется она локально в дистальном отделе артериального русла (артериолы мышечного типа, функциональные сфинктеры, перicyты);*
- 3) метаболическая АГ – патология раннего в филогенезе дистального отдела артериального русла, функции монослоя эндотелия, гладкомышечных клеток, перicyтов;*
- 4) полагаем, формирование «острой» гиповолемии при шоке – состояние атонии сфинктеров (перicyтов) в прекапиллярных артериолах мышечного типа с формированием афизиологичного по объёму дистального отдела артериального русла; физиологичного объёма крови становится явно недостаточно для заполнения русла;*
- 5) когда локальное нарушение биологической реакции метаболизм ↔ микроциркуляция локально не компенсирует эндотелий зависимая вазодилатация, с уровня организма, из сосудодвигательного центра, следует эфферентная иннервация на сердце, системное повышение АД в проксимальном и далее в дистальном отделе артериального русла;*
- 6) системное повышение АД нарушает функцию органов мишеней – почек, головного мозга, легких; каждый из них регулирует параметры гидродинамики в локальном пуле межклеточной среды, функция их оказывается нарушенной, и теперь органы формируют реакцию компенсации;*
- 7) метаболическая АГ – результат несогласованной системной компенсации локальных нарушений четырёх биологических функций – гомеостаза, эндоэкологии, трофологии и адаптации, которые происходят на уровне паракринно регулируемых сообществ функционально разных клеток – структурных единиц каждого из органов.*

**Ключевые слова:** артериальное давление; артериальная гипертензия; эндотелий; перicyты; гладкомышечные клетки; шок.

**Для цитирования:** Титов В.Н., Щекотова А.П. Филогенетическая теория общей патологии. Перicyты, функция дистального отдела артериального русла, метаболическая артериальная гипертензия и гиповолемия при шоке. Клиническая лабораторная диагностика. 2018; 63(2) 68-78. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2018-63-2-68-78>

Titov V.N.<sup>1</sup>, Schekotova A.P.<sup>2</sup>

PHYLOGENETIC THEORY OF GENERAL PATHOLOGY. PERICYTES, FUNCTION OF THE DISTAL ARTERIAL BED, METABOLIC ARTERIAL HYPERTENSION AND HYPOVOLEMIC SHOCK

<sup>1</sup>National Medical Research Center of Cardiology of the Ministry of Health of Russia, Moscow, 121552;

<sup>2</sup>E.A. Vagner Medical University, Ministry of Health, Perm, 614090

*The in vivo roles of pericyte contractile sphincters, smooth muscle cells, endothelial monolayer, precapillary muscle arterioles, exchange and volume capillaries in the physiological balance between peripheral blood pool and the blood pool volume in the distal arterial bed are not fully understood. However, it is highly probable that:*

- 1. There is no primary arterial hypertension. The compensatory biological reaction of arterial pressure (AP) is always secondary, thus indicating the presence of symptomatic or metabolic arterial hypertension (AH).*
- 2. Elevation of AP in proximal arterial bed is a compensatory response to metabolic disorders and impaired microcirculation and metabolism ↔ microcirculation biological reaction. The response develops locally in the distal arterial bed (muscle arterioles, functional sphincters, pericytes).*
- 3. Metabolic AH is a pathology of the phylogenetically early distal arterial bed, endothelial monolayer, smooth muscle cell and pericyte function.*
- 4. We believe that formation of acute hypovolemic shock is the condition of sphincter (pericyte) atonia in precapillary muscle*

arterioles with formation of a nonphysiological blood volume in the distal arterial bed when physiological volume of peripheral blood is insufficient to fill the bed.

5. When local disorder in the biological reaction metabolism ↔ microcirculation is not compensated by endothelium-dependent vasodilation, an efferent innervation signal from the vasomotor center at the entire organism level is sent to the heart and systemic AP increases first in the proximal then in the distal arterial bed.

6. Systemic AP elevation impairs function of the target organs: kidneys, brain and lungs. Each of these organs regulates hydrodynamics in the local pool of extracellular medium, their dysfunction inducing a compensatory response.

7. Metabolic arterial hypertension results from disordinated systemic compensation of local disorders in the following biological functions: homeostasis, endoecology, trophology and adaptation. This discoordination occurs at the level of paracrine regulated cell communities of functionally different cells which are structural units of each internal organ.

**Key words:** arterial pressure, arterial hypertension, endothelium, pericytes, smooth muscle cells, shock.

**For citation:** Titov V.N., Schekotova A.P. Phylogenetic theory of general pathology. pericytes, function of the distal arterial bed, metabolic arterial hypertension and hypovolemic shock. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2018;63(2): 68-78 (in Russ.) DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2018-63-2-68-78>

**For correspondence:** Titov Vladimir Nikolaevich, doctor of medical sciences, professor; e-mail: [vn\\_titov@mail.ru](mailto:vn_titov@mail.ru)

**Conflict of interests.** The authors declare absence of conflict of interests.

**Acknowledgment.** The study had no sponsor support.

Received 07.04.2017  
Accepted 15.04.2017

Практика медицинской науки последних лет показывает: если мы не в силах разобраться в этиологии и патогенезе клинического состояния, которое часто заканчивается летальным исходом, нам нечего предложить для объяснения происходящего *in vivo*, мы обращаемся к филогенетической теории общей патологии. Со слов Д.И. Менделеева, «нет ничего более практичного, чем хорошая теория»; медицина – часть общей биологии и наука историческая, филогенетическая. Филогенез – единый анамнез всего живого; реализация его продолжается на протяжении 4 млрд лет.

Филогенетическая теория уже дала нам возможность: а) охарактеризовать факторы этиологии пространственных в популяции 7 метаболических пандемий, болезней «цивилизации»; б) разобраться в становлении *in vivo* функции лимфатической системы; в) проследить становление гематоэнцефалического барьера и локального пула спинномозговой жидкости; г) изложить единение патогенеза и различия этиологических факторов атеросклероза и атероматоза; д) охарактеризовать патогенез метаболического синдрома как локальную патологию пула инсулиннезависимых, ранних в филогенезе висцеральных жировых клеток сальника и е) охарактеризовать синдром резистентности к инсулину как патологию в первую очередь жирных кислот и во вторую – глюкозы; высказать предположение, что биологическая роль инсулина состоит в превращении на суше ранее плотоядных (рыбоядных) животных в травоядные, включая и вид *Homo sapiens* [1].

При выяснении этиологических факторов регуляции микроциркуляции и патогенеза клинического состояния шока внимание наше привлекает несколько обстоятельств: а) биологическая роль перicyтов – ранних в филогенезе клеток дистального отдела артериального русла, сфинктеров прекапиллярных артериол мышечного типа; они тесно ассоциированы с моносомом эндотелия и биологическая роль их окончательно не определена [2]; б) рассмотрение патофизиологии, патогенеза и клинических форм снижения

(падения) гидродинамического давления в дистальном отделе артериального русла и далее артериального давления (АД) в проксимальном отделе, в артериях эластического типа; в) формирования клинического состояния гипотонии (гиповолемии) во всех её проявлениях, включая: а) состояния обморока (синкопе); б) падение ударного объема сердца и при в) патогенетически разных состояниях шока [3]; г) в какой мере анатомические различия перicyтов и гладкомышечных клеток (ГМК) на ступенях филогенеза стали основой различия их функции в регуляции биологической реакции метаболизм ↔ микроциркуляция (М ↔ М) в дистальном отделе артериального русла [4] и д) хотя патогенетические факторы позволяют различать геморрагический, травматический, дегидратационный, ожоговый, кардиогенный, септический и анафилактический шок, с позиций этиологии биологической реакции шока един [5].

На ступенях филогенеза сложилось так, что: а) повышение АД происходит в проксимальном отделе артериального русла, в артериях эластического типа, а затем возрастает гидродинамическое давление в дистальном отделе артериол мышечного типа, компенсируя нарушения биологической реакции М ↔ М; б) нарушение биологической реакции метаболизм ↔ микроциркуляция и микроциркуляция ↔ метаболизм являются разными; обе они могут быть как физиологическими, так и афизиологическими; последствия нарушения их разные; в) снижение гидродинамического давления (наиболее часто), до состояния обморока (синкопе) и шока, формируется в дистальном отделе артериального русла, в артериолах мышечного типа, и распространяется далее на проксимальный отдел, артерии эластического типа [6].

И если рассматривать взаимоотношение в биологической реакции М ↔ М нарушений метаболизма и микроциркуляции (что первично, что вторично), наиболее частой причиной формирования гипертонии и гипотонии в дистальном отделе артериального русла оказываются нарушения метаболизма, реакций приобретенного иммунитета, а не первичная патология

микроциркуляции. В то же время в проксимальном отделе артерий в биологической реакции  $M \leftrightarrow M$  наиболее часто происходит формирование патологии циркуляции крови (макроциркуляции) при вторичных нарушениях метаболизма [7].

Ответственен за формирование артериальной гипертонии (АГ) в проксимальном отделе артерий эластического типа, за регуляцию сердечно-сосудистой системы – сосудодвигательный центр продолговатого мозга и центральный насос, сердце. Ответственными за формирование гипотонии в дистальном и проксимальном отделе артериального русла являются сфинктеры прекапиллярных артериол мышечного типа, более вероятно, перicyты [8, 9].

*Механистичная модель сердечно-сосудистой системы и патогенетические механизмы формирования гипотонии.* В ранее опубликованных работах, которые посвящены выяснению этиологических факторов и патогенеза эссенциальной, метаболической АГ, для понимания механизмов повышения АД мы использовали механистичную модель сердечно-сосудистой системы (рис. 1). Мы предлагаем воспользоваться ею еще раз для понимания различия формирования *in vivo* клинических состояний циркуляции. Гипотония в системе может развиваться в нескольких ситуациях: 1) в условиях ослабленной функции насоса в системе при сохранении параметров системы циркуляции и объема циркулирующей среды; 2) при уменьшении объема жидкой среды, которая циркулирует в системе постоянной по объему; 3) если локально увеличить объем отдельных участков системы циркуляции и сохранить объем циркулирующей жидкости; 4) при одномоментном увеличении объема дистального отдела внутрисосудистого русла, системы циркуляции при сохранении того же объема циркулирующей среды.

Диагноз «шок» основан на таких симптомах: а) снижение АД и тахикардия (при торпидной фазе); б) беспокойство (эректильная фаза) или затемнение сознания; в) стенозированное дыхание; г) уменьшение объема выделяемой мочи; д) холодная, влажная кожа с бледно-цианотичной или мраморной окраской; замедление наполнения капилляров [10].

В клинической трактовке приведенных моделей первая ситуация отражает клиническую картину кардиогенного шока; формируется он у пациентов с острым коронарным синдромом. Происходит это при инфаркте миокарда, при: а) выраженном снижении ударного объема левого желудочка; б) при сохранении объема циркулирующей крови и объема дистального отдела артериального русла – артериол мышечного типа; в) при ненарушенной биологической реакции эндотелий зависимой вазодилатации и отсутствии нарушений биологической реакции  $M \leftrightarrow M$ .

Мы говорим об объеме дистального отдела артериального русла, об артериолах мышечного типа и прекапиллярном русле, поскольку объем проксимального отдела артериального русла, артерий эластического типа практически не меняется; исключение составляет аневризма аорты. Медикаментозное воздействие при этом направлено на: а) нормализацию метаболизма

миокарда; б) поддержание сократительной функции сердца и в) умеренное уменьшение (оптимизацию) объема системы циркуляции, большого и малого круга кровообращения, не допуская и перегрузки большого и малого кругов кровообращения по объему.

Вторая модель гипотонии обобщает те изменения, которые происходят в клинике при экзогенной или эндогенной кровопотере, при геморрагическом шоке. В этих условиях объем циркулирующей крови явно недостаточен для заполнения физиологического объема системы циркуляции. В этих условиях биологическая функция адаптации, биологическая реакция компенсации формирует афизиологичную, вынужденную реакцию централизации кровообращения. Это требует переливания крови (кровезаменителей) с целью препятствовать реализации реакции централизации и последующей афизиологичной биологической реакции  $M \leftrightarrow M$ ; столь часто она влечет за собой необратимые последствия.

Третье моделирование ситуации отражает состояние гипотонии, которое может быть длительным, если не постоянным. Это, мы полагаем, следствие полифункциональных нарушений сердечно-сосудистой системы, патология биологической реакции эндотелий-зависимой вазодилатации, функции периферического сердца – перистальтических артериол мышечного типа. Причинами гипотонии становятся: а) умеренная (алиментарная) гипонатриемия в локальном пуле внутрисосудистой межклеточной среды; б) снижение функции клеточной помпы ( $Na^+$ ,  $K^+$ , АТФазы); в) низкая эффективность наработки митохондриями АТФ при нарушениях их функции; г) пальмитиновый вариант метаболизма *in vivo* жирных кислот; г) сниженная активность симпатической нервной системы, продукция катехоламинов. При этом снижении систолического и диастолического АД не столь выражено; барорецепторы *in vivo* локально не инициируют афферентную сигнализацию в мозг, нет и эфферентной сигнализации с уровня организма.

Вариант 4-й модели гипотонии характеризует быстрое понижение (падение) АД в течение часов с развитием картины анафилактического шока и формированием: а) выраженной гипотонии через краткое время после введения противостолбнячной сыворотки; б) специфичной картины, свойственной анафилактическому шоку; в) галопирующего течения патологического процесса и г) отсутствия реакции на медикаментозные воздействия. Это дает основание говорить о быстром увеличении объема циркуляции (артериального русла) при явно недостаточном, физиологичном объеме циркулирующей крови. Атония прекапиллярных сфинктеров артериол мышечного типа дистальной части артериального русла афизиологично увеличивает объем русла до таких размеров, что физиологичного объема циркулирующей крови становится явно недостаточно.

Объем циркулирующей крови, объем сосудистого русла и величина периферического сопротивления кровотоку – факторы, которые определяют параметры функции миокарда. Основу анафилактического

шока составляет выброс в кровоток большого количества активных гуморальных медиаторов, которые синтезируют филогенетически ранние клетки рыхлой соединительной ткани (PCT) в каждом из паракринно регулируемых сообществ (ПС) клеток *in vivo*.

Эти гуморальные медиаторы вызывают афизиологичную релаксацию (атонию) прекапиллярных сфинктеров в прекапиллярном отделе артериол мышечного типа, в системе микроциркуляции. В результате при малом периферическом сопротивлении кровотоку объём циркулирующей крови становится явно недостаточным по отношению к резко возросшему объёму дистального отдела артериального русла [11]. Условно этот процесс можно охарактеризовать как децентрализацию кровотока, быстрое формирование афизиологичной гиповолемии без уменьшения нормального объёма циркулирующей крови [12]. И если кардиогенный шок – это в первую очередь патология центрального насоса системы кровообращения, нарушение проксимального отдела артериального русла, падение сократительной способности миокарда, то анафилактический шок – патология, артериол мышечного типа и прекапиллярных сфинктеров.

Согласно схеме патогенеза анафилактического шока, внимание сконцентрировано на следующем.

Основу патогенеза анафилактического шока составляет острая, функциональная атония сфинктеров, локализованных в артериолах мышечного типа перед обменными капиллярами. Острое формирование функциональной гиповолемии происходит при увеличении объёма дистального отдела артериального русла, артериол мышечного типа, капиллярного и начальных отделов венозного русла [13].

Эндогенные инициаторы анафилактического шока – гиперсекреция клетками PCT в ПС гуморальных медиаторов (гистамин, серотонин, провоспалительные цитокины и такие же лейкотриены). Происходит это как следствие афизиологичной биологической функции адаптации, биологической реакции компенсации, гиперреактивности приобретенного иммунитета в ответ на повторное воздействие *in vivo* экзогенного, инфекционного аллергена.

Анафилактический шок – афизиологичная гиперреакция, патологический вариант реализации *in vivo* синдрома биологической реакции воспаления на фоне отсутствия активности синдрома компенсаторной противовоспалительной защиты.

Физиологичный объём циркулирующей крови в течение часа (часов) оказывается в 2–3 раза меньше возросшего объёма дистального отдела артериального русла. Это формирует гиповолемию, сердечную, легочную недостаточность, гипоксию и гиперкапнию, выраженное нарушение метаболизма в клетках, тканях и органах с развитием метаболического ацидоза.

Афизиологичная дилатация артериол мышечного типа провоцирует утрату тонуса более проксимально расположенными объёмными сосудами (обменными капиллярами) в начале венозного отдела с увеличением пула крови, который афизиологично локализуется в венозном русле.

Кровь с трудом доходит до правого желудочка; при низкой скорости кровотока и скоплении крови в обменных капиллярах и в начале венозного отдела [14]; это в ещё большей мере увеличивает дефицит циркулирующего объёма крови.

Гиповолемия выражено уменьшает приток венозный кровотока к сердцу, уменьшает давление заполнения правого и левого желудочков; ударный объём сердца становится существенно меньшим. Это нарушает сократительную способность миокарда; при снижении производительности сердца как центрального насоса в системе кровообращения, происходит дальнейшее уменьшение объёма циркулирующей крови.

При действии активных гуморальных медиаторов с локальным действием возрастает проницаемость плазматических мембран клеток с развитием интерстициальных отеков в тканях головного мозга, легких с явлениями ларинго- и бронхоспазма, спастическим состоянием капилляров кожных покровов [15, 16]. Клинически проявляются симптомы легочной и сердечной недостаточности, гипоксии, гиперкапнии с формированием в первую очередь дыхательного и циркуляторного ацидоза, падением парциального давления  $pO_2$  и афизиологичным возрастанием  $pCO_2$ .

Активации биологической функции адаптации, биологической реакции компенсации, усиления симпатoadrenalовой активности при анафилактическом шоке не происходит. Определено это тем, что сфинктеры, которые физиологично реализуют компенсаторную реакцию в дистальном отделе артериального русла (артериол мышечного типа), пребывают в состоянии атонии; возобновить сокращение атоничные сфинктеры в сохранении афизиологичных условий не в состоянии.

По мере формирования анафилактического шока во всех ПС клеток развивается гипоксическое нарушение метаболизма *in vivo* с накоплением кислых продуктов биохимических реакций окисления субстратов. Усилено, в частности, образование молочной кислоты (лактата) в биохимических реакциях гликолиза, активация синтеза гепатоцитами кетонных тел при гипоксии и гипогликемии в пуле спинномозговой жидкости, в ликворе при гликопении, в цитоплазме нейронов и астроцитов.

Это приводит к дилатации прекапиллярных сфинктеров в дистальном отделе артериального русла, в то время как более проксимально расположенные сосуды остаются недилатированными. В это время кровь из дилатированных артериол мышечного типа переходит в обменные капилляры; происходит это в условиях, когда отток крови из обменных капилляров в венозное русло затруднен. При повышении гидродинамического давления в обменных капиллярах гидрофильная среда плазмы крови, преодолевая градиент невысокого онкотического давления альбумина, диффундирует в интерстициальную ткань, выходя из сосудистого русла. Во внесосудистой среде жидкая часть крови формирует внутритканевые отеки, как это происходит при возникновении «крапивницы» в поверхностных слоях кожи.

При замедлении скорости кровотока, увеличении микровязкости крови, при выраженном метаболическом ацидозе, изменении жидкокристаллических свойств мембраны эритроцитов клетки утрачивают отрицательный заряд, формируемый аминокислотами, и агрегируют с образованием структур – «монетных столбиков»; с ними ассоциируются агрегаты тромбоцитов.

Когда вязкость крови становится столь высокой, что формируется трудно преодолимое периферическое сопротивление кровотоку, замедление его, повышение параметров свертывания крови, начинается диссеминированное, внутрисосудистое свертывание крови.

При анафилактическом шоке патологические изменения из мест первичного формирования патологии в атоничных прекапиллярных сфинктерах артериол мышечного типа в дистальном отделе артериального русла захватывают и проксимальный отдел – артерии эластического типа.

Начальные этапы кардиогенного шока формируются в проксимальном отделе артериального русла, в артериях эластического и смешанного типа, с развитием инфаркта миокарда и недостаточностью центрального насоса кровообращения. Анафилактический шок, напротив, формируется в филогенетически раннем, дистальном отделе артериального русла, в артериолах мышечного типа. Все их, начиная с работ М.В. Яновского [17], мы расцениваем как функционально единое, раннее в филогенезе «периферическое сердце», миллионы локальных перистальтических насосов в каждом ПС клеток.

Одновременно децентрализованные, филогенетически ранние насосы в ПС являются и основными регуляторами параметров кровообращения при отсутствии активности биологической функции локомоции, путем реализации биологической реакции эндотелий зависимой вазодилатации. При активации же биологической функции локомоции, движения за счет сокращения поперечнополосатых, скелетных миоцитов, первенство в регуляции кровотока тут же переходит к сердцу, центральному насосу в системе кровообращения. И физиологичная «реакция сдвига» [18] на мембране монослоя эндотелия артериол мышечного типа синхронизирует биологическую реакцию эндотелий зависимой вазодилатации с ударным объемом левого желудочка и пульсовой волной.

Клиническая картина обморока (синкопе) – внезапная, непродолжительная потеря сознания при проходящей ишемии головного мозга, изменении параметров спинномозговой жидкости [19]. Выделяют следующие факторы формирования синкопе: а) быстрое, выраженное уменьшение периферического сопротивления кровотоку при дилатации части прекапиллярных артериол мышечного типа (в брюшной полости) в дистальном отделе артериального русла [20]; б) понижение объема циркулирующей крови, с увеличением её микровязкости, снижением скорости кровотока и объема циркулирующей крови, с увеличением её микровязкости, снижением скорости кровото-

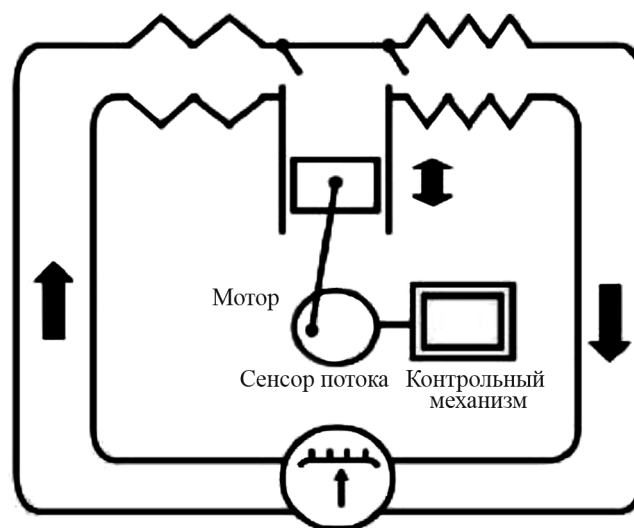


Рис. 1. Механистическая модель сердечно-сосудистой системы, приведённая для понимания условий изменения гидродинамического давления в циркулирующей среде.

ка и объема циркулирующей крови. Физиологическое действие нашатырного спирта (10% водный раствор аммиака  $\text{NH}_4$ ) обусловлено его местным, раздражающим действием: он возбуждает чувствительные окончания (хемотрепторы) нервных окончаний верхних дыхательных путей – тройничного нерва. Это афферентно стимулирует дыхательный и сосудодвигательный центры продолговатого мозга, вызывает учащение дыхания и повышение АД в проксимальном отделе артериального русла. Но анафилактический шок – это не синкопе; взаимодействие многих факторов нарушения функции кровообращения – причина того, что купирование анафилактического шока является проблемой неотложной диагностики в отделении реанимации и неотложной терапии.

*Единение в филогенезе биосла клеток: ранний эндотелий + подоциты и более поздний эндотелий + гладкомышечные клетки.* Согласно филогенетической теории общей патологии, каждое ПС *in vivo* состоит из 3 пулов функционально разных клеток: а) специализированные клетки определяют специфичную функцию ПС; б) локальный перистальтический насос осуществляет перфузию межклеточной среды в ПС и в) пул полифункциональных клеток РСТ; реализуют они биологические функции трофологии и гомеостаза, биологическую функцию адаптации и эндозологии («чистоты» межклеточной среды) с биологическими реакциями экскреции и воспаления.

Согласно нашим представлениям, локальный перистальтический насос – это функциональный биологический насос: гладкомышечные клетки. Клапанов сосуд не имеет; функцию его регулируют гуморальные медиаторы; их *in situ* синтезируют и локально (паракринно) секретируют клетки монослоя эндотелия. Вазодилатацию перистальтического насоса, фазу насыщения межклеточной среды и формирование волны перистальтики, обеспечивает синтез и секре-

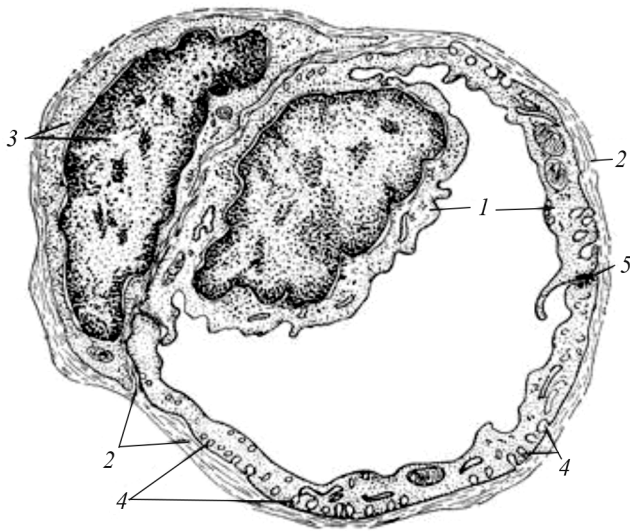


Рис. 2. Морфологическое и функциональное единение клеток эндотелия и сократительного перипита.

1 – эндотелиоцит; 2 – базальная мембрана; 3 – перипит; 4 – пиноцитозные микропузырьки – биологическая реакция трансцитоза; 5 – зона контакта между клетками эндотелия.

ция эндотелием гуморального вазодилататора – оксида азота (NO). Во избежание ретроградного потока по окончании волны перистальтики насос спазмирует действие вазоконстриктора эндотелина. При отсутствии синтеза NO эндотелин постоянно секретирует эндотелий; физиологичное состояние перистальтического насоса – сокращение гладкомышечных клеток. NO и эндотелин-реципрокные гуморальные медиаторы, синтезируемые *in situ* эндотелием.

Согласно тому, что было предложено ранее, волну перистальтики монослоя гладкомышечных клеток насоса формирует: а) синтез NO и б) химические превращения его  $NO \rightarrow NO_2 \rightarrow NO_3 \rightarrow$  и опять NO; это цикл оксида азота. Многочисленные на ступенях филогенеза предшественники сосудисто-сердечной системы были незамкнутыми. Порой, можно полагать, первичные насосы перекачивали межклеточную среду между ПС в несколько этапов. В наследство от такой гидродинамики, остались *in vivo* целомические, серозные полости. Они, как и все структуры сосудистого русла, выстланы монослоем эндотелия, мезотелия. В них происходило (происходит) афизиологичное депонирование межклеточной среды при образовании избыточного её количества в кровотоке. Происходит это в условиях перегрузки по объёму большого, малого круга кровообращения; регулируют эту физиологичную реакцию натрийуретические пептиды.

Пристальное внимание к начальным этапам формирования сосудисто-сердечной системы, включая патогенез острой, афизиологичной гиповолемии при анафилактическом шоке, даёт основание полагать, что, вероятно, при формировании локального перистальтического насоса в ПС функциональный бислой эндотелий: гладкомышечные клетки был не первым. Со времен У. Гарвея (1627) и длительное время мы

будем говорить «сердечно-сосудистая система». Однако, как только мы приступаем к обсуждению регуляции кровообращения, необходимо помнить, что на ступенях филогенеза миллионами лет формировалась сосудисто-сердечная система. И первым её вариантом, который оставил *in vivo* морфологические доказательства и функциональные особенности, стал, мы полагаем, функциональный бислой эндотелий: перипиты. И только миллионы лет позже сформировались расположенные рядом же, в дистальном отделе артериального русла, но функционально иные перистальтические насосы на основе ГМК [21].

*Анатомия структур артериол: эндотелий, подоциты, ГМК и дистальный отдел микроциркуляции in vivo.* В месте ветвления артериолы на капилляры, часть из них окружены клетками, которые образуют прекапиллярные сфинктеры. Вследствие изменения тонуса функциональных сфинктеров *in vivo* в обменных капиллярах происходит регуляция локального кровотока. Между мышечными клетками имеются эластические волокна. Обменные капилляры – элементы микроциркуляторного русла; они, реализуя биологическую реакцию трансцитоза (пиноцитоза) через цитоплазму эндотелия, осуществляют диффузию газов, обмен субстратов и катаболитов между внутрисосудистым, локальным и единым пулом межклеточной среды *in vivo*. Плотность сети капилляров в тканях различна; чем интенсивнее обмен веществ и функция органа, тем более плотная сеть капилляров.

В органах и тканях большинство капилляров *in vivo* постоянно не функционируют. За счёт постоянной функции сфинктеров, полный объём дистального отдела артериального русла, который равен около 20 л, уменьшается до физиологичного объёма, который заполняют всего-то 6–7 л крови. Количество открытых капилляров увеличивается при активации функции; наиболее эффективно это происходит при реализации биологической функции локомоции, движения при реципрокном сокращении скелетных миоцитов.

Капиллярные сети образуются и между одноименными сосудами; сети, образованные только венулами, формируют в печени портальную систему, венозные капиллярные сети в аденогипофизе, артериальные капиллярные сети в почечных клубочках. Капилляры – наиболее узкие кровеносные сосуды; диаметр их 7–8 мкм; в зависимости от функционального состояния и специфичности органа диаметр их может быть разным. Стенка кровеносных капилляров состоит из нескольких структурных элементов; внутреннюю выстилку сосудов формирует монослой эндотелия; располагается он на базальной мембране в тесном контакте с перипитами [Makita].

Если внимательно рассмотреть морфологию клеток эндотелия и перипитов (рис. 2), можно видеть много общего. Перипит (греч. *περι* – вокруг и *κύτος* – клетка), клетка Руже, клетки РСТ с множеством отростков. Перипиты локализованы в стенке прекапиллярных артериол мышечного типа, в том числе и в стенке капилляров; предшественниками перипитов являются клетки адвентиции; первым их описал

Ш. Руже в 1874 г. Перициты реализуют функцию и в структуре гематоэнцефалического барьера [22]. В цитоплазме перициты имеют сократительные волокна; одновременно они реализуют и биологические свойства оседлых макрофагов. Последние призваны реализовать биологическую функцию эндоекологии, поддержания «чистоты» межклеточной среды *in vivo*. И до сих пор биологическая роль перицитов остаётся неясной. Перицит считают малодифференцированной клеткой, которая задействована в структуре сосудов и в регуляции кровотока; при дифференцировании перицит может стать фибробластом, макрофагом [23]. В цитоплазме перициты имеют миофибриллярные элементы, используя которые, они, вероятно, регулируют параметры кровообращения в дистальном отделе артериального русла.

Перициты – удлиненные клетки со многими отростками; все они расположены поперек (перпендикулярно) оси капилляра. Перициты регулируют функцию обменных капилляров в тканях и в организме. Перициты регулируют: а) ёмкость обменных капилляров и гидродинамическое давление в дистальном отделе артериального русла; б) в цитоплазме они содержат волокна актина и миозина; в) регулируют они кровотоков в обменных капиллярах и в прекапиллярных артериолах мышечного типа; г) объём дистального отдела артериального русла и д) величину периферического сопротивления кровотоку. Это позволяет охарактеризовать функцию тандема эндотелий : перициты как сократительную.

Перициты исполняют одновременно и функцию оседлых макрофагов; в цитоплазме они имеют много лизосом для реализации биологической функции эндоекологии. В культуре тканей перициты реализуют биологическую функцию фагоцитоза, презентации антигенов. Это один из ключевых процессов, в ходе которого компоненты системы врождённого иммунитета (оседлые макрофаги, дендритные клетки) стимулируют иммунный ответ системы приобретённого иммунитета путём представления (презентации) захваченного антигена Т-лимфоцитам. Способностью презентации антигена и активации реакций приобретённого иммунитета обладает *in vivo* многие клетки РСТ. Кроме того, функционируют специализированные клетки иммунной системы, для которых презентация антигена является одной из основных функций: макрофаги, В-лимфоциты и дендритные клетки. Они экспрессируют синтез специфических рецепторов, которые активируют функцию Т-лимфоцитов [24].

Перициты синтезируют вазоактивные вещества, которые регулируют ангиогенез *de novo*. Перициты структурно связаны с монослоем эндотелия 3 типами контактов: а) щелевые контакты; б) фокальные адгезивные контакты и в) инвагинаты мембраны клеток. Щелевые контакты прямо связывают цитоплазму 2 клеток, они проницаемы для ионов и небольших молекул. С помощью фокальных адгезивных контактов осуществляется прочная связь 2 клеток. Инвагинации участков мембраны одной клетки в другую обеспечивают как механическое связывание, так и межклеточный обмен

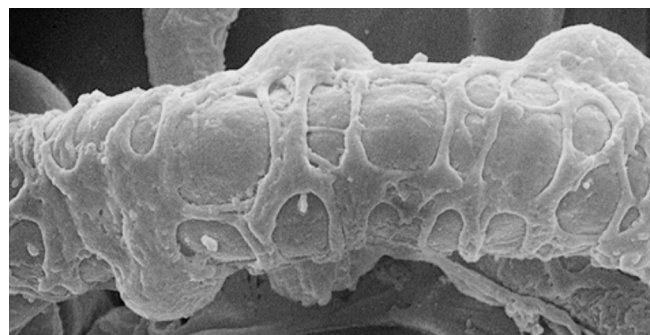


Рис. 3. Вероятная роль перицитов в формировании наиболее ранней волны перистальтики в паракринно регулируемых сообществах клеток.

субстратами и гуморальными медиаторами.

Благодаря тесным контактам клетки опосредованно влияют на митотическую активность, экспрессию генов и, соответственно, фенотип друг друга. Каждая вторая–четвертая клетка эндотелия контактирует с перицитом. Перициты чаще располагаются в местах контакта эндотелиальных клеток; перициты локализованы во всех прекапиллярных артериолах *in vivo*. В филогенетически же поздних обменных капиллярах скелетной мускулатуры, отношение перициты : эндотелиоциты составляет лишь 1 : 100. Перициты имеют вытянутую форму, длина их близка к 200 мкм, толщина – 0,5 мкм. Их многочисленные отростки циркуляторно охватывают сосуд [25].

В культуре тканей перициты реализуют биологическую реакцию фагоцитоза и презентацию антигенов. Благодаря сходству с оседлыми макрофагами, перициты образуют вторую линию защиты *in vivo* от токсичных молекул, которые могут преодолеть барьер эндотелия. Ранние в филогенезе перициты – составная часть врожденной иммунной системы *in vivo*. Перициты ассоциированы также с изменениями монослоя эндотелия, делением клеток, с формированием системы сосудов (ангиогенез), а также с распространением *in vivo* биологической реакции апоптоза.

Перициты обладают пластичностью и могут превращаться в ГМК, фибробласты и клетки мезенхимы. Такая универсальность благоприятствует тому, что перициты регулируют формирование кровеносных сосудов *in vivo* [26, 27]. Перициты могут также защищать клетки путём активации биологической реакции апоптоза в ответ на действии экзогенных, цитотоксичных веществ. *In vivo* показано, если культура ткани содержит все клетки дистального отдела артериального русла и гуморальные медиаторы, за исключением перицитов, клетки эндотелия будут подвержены апоптозу. Перициты инициируют выживание клеток эндотелия, поскольку они секретируют белок, который обеспечивает экспрессию фактора роста эндотелия, подавляющего апоптоз. При афизиологических процессах (воспаление, репарация по типу фиброза) перициты активируют синтез факторов роста эндотелия [28].

Шок впервые описан еще Гиппократом. В конце XIX в. предложены варианты патогенеза шока: а)



Рис. 4. Перicyты в регуляции микроциркуляции в сократительных артериолах мышечного типа и в обменных капиллярах; отсутствие сокращения перicyтов вверх и при сокращении (внизу).

остро формируемая атония сфинктеров артериол мышечного типа; б) нарушение функции вазомоторного центра продолговатого мозга и компенсаторного повышения АД в проксимальном отделе артериального русла; в) активация перicyтов, которые в условиях экзогенной токсемии (анафилактического шока) реализуют биологическую реакцию приобретенного иммунитета, одновременно понижая функцию сокращения; г) относительное уменьшение объема циркулирующей крови при быстром увеличении ёмкости дистального отдела артериального русла и е) стаз крови в обменных капиллярах, увеличение их проницаемости и выход части межклеточной среды из локального внутрисосудистого (циркуляторного пула).

*Становление в филогенезе функции перicyтов и гладкомышечных клеток.* Специфичная функция перicyтов, как сфинктеров прекапиллярных артериол мышечного типа, основана на косвенных доказательствах. В экспериментах *in vivo* отмечено изменение объема русла обменных (объемных) капилляров, которое инициируют перicyты при действии вазоактивных препаратов и нейропротекторов. Хотя эти наблюдения действительно могут быть результатом сокращения перicyтов, о роли клеток в регуляции кровотока имеется много несоответствий. Во-первых, убедительных доказательств контроля кровотока, который реализуют перicyты *in vivo*, не приведено. Во-вторых, в то время как идентифицировать даже нативные перicyты трудно, в гистологически фиксированных образцах доказать идентичность их много сложнее. Да и в нативной ткани *in vivo* не столь просто различить перicyты [29].

Способны ли отростки перicyтов развить усилие, достаточное для спазмирования (остановки кровото-

ка) в прекапиллярных артериолах мышечного типа? Возможно, функция перicyтов и гладкомышечных клеток (ГМК) реализована совместно, поскольку в филогенезе ГМК более ранние. Выяснение сократительной функции перicyтов в регуляции кровотока, микроциркуляции в дистальном отделе артериального русла в физиологических, афизиологических условиях еще продолжается. Уже признано, что перicyты относят к тем же клеткам, что и ГМК, но пока не найдено единого молекулярного маркера, который можно было бы использовать для специфичного дифференцирования перicyтов и ГМК и отличия их от иных клеток мезенхимы [30].

Мы полагаем, для понимания функционального различия перicyтов и ГМК в регуляции кровообращения в дистальном отделе артериального русла, в организации процесса микроциркуляции важно проследить (представить) функцию их на ступенях филогенеза, принимая во внимание следующее. Становление микроциркуляции произошло в условиях незамкнутой системы кровообращения; ещё длительное время не было сердца – центрального насоса; сокращались только множество первичных перистальтических насосов в ПС, многие артериолы мышечного типа, «периферические сердца». Регулировать поток межклеточной среды в этих условиях реально сложнее, чем при замкнутой системе кровообращения [31]. В порядке формирования структуры первичного перистальтического насоса в ПС первыми задействованы клетки мезенхимы – монослой эндотелия, вторыми, мы полагаем, стали перicyты, существенно более поздними в филогенезе являются ГМК [32].

Анатомически действие перicyтов и ГМК не может быть одинаковым: а) функционально значимые отростки перicyтов располагаются в первичных перистальтических насосах, в артериолах мышечного типа перпендикулярно потоку межклеточной среды (крови); б) в первичных перистальтических насосах, в артериолах мышечного типа ГМК расположены параллельно потоку среды; в) мышечные волокна перicyтов, расположенных поверх монослоя эндотелия, сокращаются циркуляторно, пережимая (спазмируя) первичный перистальтический насос, артериолу мышечного типа наподобие сфинктера; г) ГМК сокращаются по спирали; они регулируют (уменьшают, увеличивают) поток межклеточной среды, позже крови, не приостанавливая его; д) ГМК реализуют и биологическую реакцию сдвига на эндотелии в ответ на ударную волну сокращения левого желудочка; остановить поток крови ГМК не в состоянии; е) перicyты исполняют роль сфинктеров, реализуя сократительную функцию; они непрерывно перераспределяют микроциркуляцию крови в дистальном отделе артериального русла между тканями с разной активностью соматических функций в тканях и органах *in vivo* и особенно биологической функции локомоции, которую реализуют поперечнополосатые миоциты в ПС, в тканях и органах *in vivo* [33].

Мы полагаем, что рядом расположенные перicyты, сокращаясь наподобие клавиш у рояля при проигрывании гаммы (рис. 3), сформировали и первую



волну перистальтики в насосе при перфузии межклеточной средой еще клеток в ПС клеток за миллионы лет до формирования первых кровеносных сосудов.

Позже в филогенезе, в условиях замкнутой системы кровообращения, перициты сформировали механизмы, которые на основе величины периферического сопротивления кровотоку динамично, постоянно распознавали *in vivo* оптимальные направления перераспределения объема крови, который явно недостаточен для заполнения (перфузии) всего внутрисосудистого русла, суммарно артериального и венозного его отделов. При этом объем крови для перфузии постоянно в несколько раз меньше объема внутрисосудистого русла, которое требуется ежеминутно заполнять кровью.

Для заполнения русла всех сосудов *in vivo* объем которого приближается к 20 л, физиологично достаточным оказывается всего-то 5–7 л крови. Подобное функциональное действие без участия перицитов (циркуляторных сфинктеров) совершено быть не может. Выпадение сократительной функции перицитов, атония их в условиях анафилактической реакции на повторное внедрение *in vivo* экзогенного антигена, когда перициты не реализуют функцию сфинктеров артериол мышечного типа, а функционируют сродни оседлым макрофагам, заканчивается порой формированием в полной мере невосполнимым, некомпенсируемым гиповолемическим, анафилактическим шоком [34].

Возможно, желание осуществить перфузию как можно большего числа клеток *in vivo* как можно меньшим объемом крови «стояло на повестке дня» с ранних ступеней филогенеза. Для этого и были сформированы перициты. Не исключено и то, что физиологичная, сократительная функция перицитов, изменяя величину периферического сопротивления кровотока, формирует *in vivo* направления к тем тканям и органам, к которым кровотоки в дистальном отделе артериального русла с активированной функцией необходимо усилить. Происходить это может только за счёт перераспределения потоков крови при условии, что объем крови в внутрисосудистом пуле во всех физиологично изменчивых условиях остается постоянным.

Изменяя величину периферического сопротивления кровотоку, перициты определяют направления перераспределения потоков крови *in vivo*. Можно полагать, что перициты определяют такие параметры микроциркуляции, как объем сосудистого русла, объем циркулирующей крови, имея в виду: а) депонирование и секвестрирование крови; б) общее периферическое сопротивление кровотоку и в) объем активно перфузируемого сосудистого русла. В условиях покоя, вне реализации биологической функции локомоции, основные параметры кровообращения определены (регулируемы) условиями микроциркуляции. Этот определено: а) функцией биологической реакции эндотелий зависимой вазодилатации (эндотелий и ГМК) в реализации биологической реакции метаболизм ↔ микроциркуляция и б) активностью перицитов в определении направлений, по которым

микроциркуляторное кровообращение необходимо (в зависимости от функции) физиологично активировать, а где его можно оптимально понизить; это не означает, что остановить (рис. 4).

Вне физической активности сокращение левого желудочка доводит ударный объем крови до артериол мышечного типа в дистальном отделе артериального русла. Далее они сами регулируют параметры микроциркуляции по определенным направлениям активированного или нарушенного метаболизма. Биологическая реакция эндотелий зависимой вазодилатации регулирует скоростные параметры микроциркуляции, её усиление, биологическую реакцию сдвига на поверхности эндотелия. Эндотелий координирует ударный объем крови и функцию гладкомышечных артериол, реакцию эндотелий зависимой вазодилатации для оптимальной перфузии всего дистального отдела артериального русла, включая и обменные капилляры.

*Биологическая реакция метаболизм ↔ микроциркуляция, метаболическая артериальная гипертензия и поражение органов-мишеней.* Этиологическая основа метаболической артериальной гипертензии – функциональное несоответствие локального нарушения биологической функции  $M \leftrightarrow M$  на уровне ПС клеток, органов, тканей и системной биологической реакции компенсации с уровня организма, из сосудодвигательного центра головного мозга. Реализована эта компенсация в форме эфферентной, симпатической иннервации на сердце как центральный насос с повышением АД в проксимальном отделе артериального русла.

Повышение АД в проксимальном отделе артерий эластического типа происходит в ситуациях, когда нарушения метаболизма не дают возможности локально компенсировать нарушение микроциркуляции при действии локальной биологической реакции эндотелий зависимой вазодилатации. Системная же компенсация локального нарушения биологической реакции  $M \leftrightarrow M$  происходит путем повышения АД в проксимальном отделе артериального русла. Компенсация с уровня организма реально компенсирует *in vivo* где-то локальное нарушение биологической реакции  $M \leftrightarrow M$ .

Напомним, что все органы, которые мы именуем органами-мишенями, имеют локальные пулы межклеточной среды: а) пул первичной мочи в нефронах почек; б) пул спинномозговой жидкости в желудочках мозга; в) аэрогемический пул в альвеолах легких. Органы мишени сами регулируют и все параметры гидродинамики этих локальных пулов. Функцию 3 локальных пулов гидродинамики, включая еще пул амниотической жидкости в матке и пул внутренней среды глазного яблока, одновременно, выраженно, сочетанно нарушает системное, компенсаторное повышение АД в проксимальном отделе артерий. Подробно становление эндогенных афизиологичных процессов описано нами ранее [35, 36].

Постепенно при действии системной компенсации путем повышения АД в проксимальном отделе артериального русла формируется поражение органов-мишеней. Все они до нарушения где-то локально биологической реакции  $M \leftrightarrow M$  и компенсаторного,

системного повышения АД, функционировали физиологично. Нарушение функции всех органов-мишеней при метаболической АГ является вторичными; это результат афизиологичной, системной компенсации локальных нарушений биологической реакции метаболизм ↔ микроциркуляция в ПС клеток. Сколь часто локальные нарушения биологической реакции М ↔ М на втором уровне относительного биологического совершенства (в ПС клеток и органах), системно компенсированы с уровня организма, столь высока и частота распространения в популяции метаболической АГ. Однако компенсация путем активации биологической реакции АД с уровня организма может быть только системной. Иного в филогенезе не сформировано.

Причиной столь частого развития метаболической АГ в популяции, нарушения биологической реакции М ↔ М является то, что биологическая реакция АД, согласно филогенетической теории общей патологии, задействована в компенсации *in vivo* нарушения 4 биологических функций: а) гомеостаза; б) трофологии; в) эндозкологии и г) адаптации. Можно обоснованно полагать, что при компенсации *in vivo* разных функций в ответ на повышение периферического сопротивления кровотоку повышение гидродинамического давления в дистальном отделе артериального русла происходит при реализации разных механизмов. Во всех ситуациях, когда возможностей локальных систем регуляции (компенсации) биологической реакции М ↔ М и сократительной функции перicyтов оказывается недостаточно, логично, но абиологично следует системная компенсация с уровня организма, из проксимального отдела, ведомая эфферентной симпатической иннервацией из сосудодвигательного центра продолговатого мозга.

Метод лазерной доплеровской флуорометрии с амплитудно-частотным анализом осцилляций артериол мышечного типа дает возможность оценить варианты формирования кровотока, которые инициируют изменения величины периферического сопротивления кровотоку. Выделяют 3 варианта тонуса артериол мышечного типа: эндотелиальный, нейрогенный и миогенный [37]. Определено это как на основании увеличения потенциала дилатации артериол мышечного типа, так и изменением состояния сократительных клеток, возможно перicyтов, которые также активно формируют величину периферического сопротивления кровотоку [38, 39]. Ясно одно: диапазоны частот осцилляций (эндотелиальный, нейрогенный, миогенный и веноулярный) и различие амплитуды могут быть обусловлены разными по функции клетками.

В роли сократительных сфинктеров перicyтов, гладкомышечных клеток, монослоя эндотелия, прекапиллярных артериол мышечного типа, обменных, объёмных капилляров, в физиологичном отношении объёма пула крови и объёма дистального отдела артериального русла *in vivo* предстоит еще разобратся. В то же время, вероятно, что: не существует первичной АГ; компенсаторная биологическая реакция АД всегда вторична, она выявляет наличие у пациентов симптоматической или метаболической АГ; повышение АД в проксимальном

отделе артериального русла является компенсаторной реакцией в ответ на нарушения метаболизма, микроциркуляции, биологической реакции метаболизм ↔ микроциркуляция; формируются они локально в дистальном отделе артериального русла (артериолы мышечного типа, функциональные сфинктеры, перicyты); метаболическая АГ – патология раннего в филогенезе дистального отдела артериального русла, функции монослоя эндотелия, гладкомышечных клеток, перicyтов; полагаем, формирование «острой» гиповолемии при шоке является состоянием атонии сфинктеров (pericyтов) в прекапиллярных артериолах мышечного типа с формированием афизиологичного по объёму дистального отдела артериального русла; физиологичного объёма крови становится явно недостаточно для заполнения русла; когда локальное нарушение биологической реакции метаболизм ↔ микроциркуляция локально не компенсирует функция эндотелий зависимой вазодилатации, с уровня организма, с сосудодвигательного центра, следует эфферентная иннервация на сердце, системное повышение АД в проксимальном и далее в дистальном отделе артериального русла; системное повышение АД нарушает функцию органов мишеней – почек, головного мозга, легких; каждый из них регулирует параметры гидродинамики в локальном пуле межклеточной среды; функция их оказывается нарушенной и органы – мишени в свою очередь, формируют реакцию компенсации; метаболическая АГ – результат несогласованной системной компенсации локальных нарушений 4 биологических функций – гомеостаза, эндозкологии, трофологии и адаптации; происходит это на уровне паракринно регулируемых сообществ функционально разных клеток – структурных единиц каждого из органов.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА (пп. 2–11, 15, 16, 19–21, 23–25, 28–30, 32, 33, 38, 39 см. REFERENCES)

1. Титов В.Н. *Клиническая биохимия. Курс лекций*. М. ИНФРА-М. 2017.
12. Шустер Х.П., Шенборн Х., Лауэр Х. *Шок. Возникновение. Распознавание. Контроль. Лечение*. М.: «Медицина»; 1981.
13. Туев А.В., Хлынова О.В., Щекотов В.В. *Артериальная гипертензия и венозная система*. М.: Медицинская книга; 2004.
14. Федорович А.А., Гориева Ш.Б., Рогоза А.Н., Чихладзе Н.М. Функциональное состояние артериоларных и веноулярных микрососудов кожи у пациентов с гипертонической болезнью. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. 2014; 3(51): 45 – 60.
17. Титов В.Н. Теория «периферического сердца» и становление в филогенезе сердечно-сосудистой (сосудисто-сердечной) системы. *Вестник Санкт-Петербургского университета*. 2010; 11(2): 5 – 22.
18. Мелькумянц А.М., Балашов С.А. *Механочувствительность артериального эндотелия*. Тверь: ООО «Издательство «Триада». 2005.
22. Чехонин В.П., Баклашев В.П., Юсубалиева Г.М., Волгина Н.Е., Гурина О.И. Фундаментальные и прикладные аспекты изучения гематоэнцефалического барьера. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2012; 8: 66 – 73.
26. Живень М.К., Захарова И.С., Шевченко А.И., Покушалов Е.А.,

- Закяин С.М. Гетерогенность клеток эндотелия. *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2015; 19(4-2): 104 – 12.
27. Романов Ю.А. Структурно-функциональные особенности эндотелия человека в норме и при атеросклерозе. Дисс. ... канд. мед. наук. Москва; 2003.
31. Титов В.Н. *Филогенетическая теория общей патологии. Патогенез метаболических пандемий. Артериальная гипертензия*. М.: ИНФРА-М; 2014.
34. Шойхет Я.Н., Момот А.П. О роли и взаимосвязи гемостатических и воспалительных реакций в формировании очагов гнойной деструкции органов и тканей. *Проблемы клинической медицины*. 2008; 16(4): 102 – 16.
35. Титов В.Н. *Филогенетическая теория общей патологии. Патогенез болезней цивилизации. Атеросклероз*. М.: ИНФРА-М; 2014.
36. Титов В.Н. *Филогенетическая теория общей патологии. Патогенез метаболических пандемий. Сахарный диабет*. М.: ИНФРА-М; 2014.
37. Федорович А.А., Соболева Г.Н. Состояние системы микроциркуляции у больных с артериальной гипертензией в сочетании с ишемической болезнью сердца и нарушениями когнитивных функций на терапии актовегином. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. 2015; 3(55): 40 – 51.
- the phylogeny of the cardiovascular (cardiovascular) system. *Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta*. 2010; 11(2): 5 – 22. (in Russian)
18. Mel'kumyanz A.M., Balashov S.A. *Mechanosensitive arterial endothelium. [Mehano chuvstvitel'nost' arterial'nogo endotelija]*. Tver': OOO «Izdatel'stvo «Triada»; 2005. (in Russian)
19. Rustenhoven J., Jansson D., Smyth L.C., Dragunow M. Brain pericytes as mediators of neuroinflammation. *Trends. Pharmacol. Sci.* 2017; 38(3): 291 - 304.
20. Gaxatte C., Faraj E., Lathuillier O., Salleron J., Deramecourt V., Pardessus V. Alcohol and psychotropic drugs: risk factors for orthostatic hypotension in elderly fallers. *J. Hum. Hypertens.* 2017; 31(4): 299 - 304.
21. Schrimpf C., Duffield J.S. Mechanisms of fibrosis: the role of the pericyte. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2011; 20(3): 297 - 305.
22. Chekhonin V.P., Baklaushev V.P., Yusubaliev G.M., Volgina N.E., Gurina O.I. Fundamental and applied aspects of studying the blood-brain barrier. *Vestnik Rosiyskoy akademii meditsinskih nauk*. 2012; 8: 66 – 73. (In Russian)
23. Gautam J., Zhang X., Yao Y. The role of pericytic laminin in blood brain barrier integrity maintenance. *Sci. Rep.* 2016; 6: 36450.
24. Kioc M., Kubiak J.Z., Li X.C., Ghobrial R.M. Pericytes, microvascular dysfunction, and chronic rejection. *Transplantation*. 2015; 99(4): 658 - 67.
25. Quimby S., Fern R. Novel morphological features of developing white matter pericytes and rapid scavenging of reactive oxygen species in the neighbouring endothelia. *J. Anat.* 2011; 219(1): 65 - 77.
26. Zhiven' M.K., Zakharova I.S., Shevchenko A.I., Pokushalov E.A., Zakiyan S.M. Heterogeneity of endothelial cells. *Patologiya krovoobrasheniya i kardiohirurgiya*. 2015; 19(4-2): 104 – 12. (in Russian)
27. Romanov Yu.A. *Structural and functional features of human endothelium in norm and in atherosclerosis*. Diss. Moscow; 2003. (in Russian)
28. Lin S.L., Chang F.C., Schrimpf C., Chen Y.T., Wu C.F., Wu V.C. Targeting endothelium-pericyte cross talk by inhibiting VEGF receptor signaling attenuates kidney microvascular rarefaction and fibrosis. *Am. J. Pathol.* 2011; 178(2): 911 - 23.
29. Guimaraes-Camboa N., Cattaneo P., Sun Y., Moore-Morris T., Gu Y., Dalton N.D. Pericytes of multiple organs do not behave as mesenchymal stem cells in vivo. *Cell Stem Cell*. 2017; 20(3): 345 – 59.
30. Cano E., Gebala V., Gerhardt H. Pericytes or mesenchymal stem cells: is that the question? *Cell. Stem. Cell*. 2017; 20(3): 296 - 7.
31. Titov V.N. *Phylogenetic theory of general pathology. Pathogenesis the pathogenesis of metabolic pandemics. Hypertension. [Filogeneticheskaya teoriya obschey patologii. Patogenez metabolicheskikh pandemiy. Arterial'naya gipertoniya]* Moscow: INFRA-M; 2014. (in Russian)
32. Birbrair A., Zhang T., Wang Z.M., Messi M.L., Enikolopov GN, Mintz A., Delbono O. Role of pericytes in skeletal muscle regeneration and fat accumulation. *Stem. Cells. Dev.* 2013; 22(16): 2298 – 2314.
33. Chang F.C., Chou Y.H., Chen Y.T., Lin S.L. Novel insights into pericyte-myofibroblast transition and therapeutic targets in renal fibrosis. *J. Formos. Med. Assoc.* 2012; 111(11): 589 - 98.
34. Shoyhet Ya.N., Momot A.P. On the role and interrelation of hemostatic and inflammatory reactions in the formation of foci of purulent destruction of organs and tissues. *Problemy klinicheskoy meditsiny*. 2008; 16(4): 102 – 16. (in Russian)
35. Titov V.N. *Phylogenetic theory of general pathology. The pathogenesis of the diseases of civilization. Atherosclerosis. [Filogeneticheskaya teoriya obschey patologii. Patogenez bolezney zivilizatsii. Ateroskleroz]*. Moscow: INFRA-M; 2014. (in Russian)
36. Titov V.N. *Phylogenetic theory of general pathology. The pathogenesis of metabolic pandemics. Diabetes. [Filogeneticheskaya teoriya obschey patologii. Patogenez metabolicheskikh pandemiy. Saharniy diabet]* Moscow: INFRA-M; 2014. (in Russian)
37. Fedorovich A.A., Soboлева G.N. The state of the microcirculation system in patients with arterial hypertension in combination with coronary heart disease and cognitive impairment in actovegin therapy. *Regionarnoye krovoobrasheniye i mikrotsirkulyatsiya*. 2015; 3(55): 40 – 51. (in Russian)
38. Chen W.C., Bailly J.E., Corselli M., Diaz M.E., Sun B, Xiang G. Human myocardial pericytes: multipotent mesodermal precursors exhibiting cardiac specificity. *Stem. Cells*. 2015; 33(2): 557 - 73.
39. Yamamizu K., Iwasaki M., Takakubo H., Sakamoto T. Ikuno T. Miyoshi M. Kondo T. In vitro modeling of blood-brain barrier with human iPSC-derived endothelial cells, pericytes, neurons, and astrocytes via notch signaling. *Stem. Cell. Reports*. 2017; 8(3): 634 - 47.

Поступила 07.04.17

Принята к печати 15.04.17