

# Филогенетические, структурные и патогенетические основы классификации форм артериальной гипертензии

**В.Н. Титов**

ФГУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс Росмедтехнологий Минздравсоцразвития РФ», Москва, Россия

Титов В.Н. — д.м.н., профессор ФГУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс Росмедтехнологий Минздравсоцразвития РФ», руководитель лаборатории клинической биохимии липидного обмена Института клинической кардиологии ФГУ «Российского кардиологического научно-производственного комплекса».

**Контактная информация:** ФГУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс Росмедтехнологий Минздравсоцразвития РФ», 3-я Черепковская, д. 15а, 122551 Москва, Россия. Тел.: +7 (495) 414-63-10. E-mail: vn\_titov@mail.ru (Титов Владимир Николаевич).

## Резюме

Классификации клинических форм артериальной гипертензии (АГ) имеют целью дифференцировать их различия на основании этиологических особенностей; в данной статье предлагается классификация, которая при всем различии этиологических факторов позволяет сформировать единый патогенез повышения гидродинамического давления в локальном внутрисосудистом пуле межклеточной среды, артериального давления (АД). На механистичной модели сердечно-сосудистой системы, мы полагаем, возможны только три варианта повышения гидравлического давления: 1) уменьшение объема артериального русла при неизменном объеме внутрисосудистой жидкости; 2) увеличение объема внутрисосудистой жидкости без изменения объема сосудистого русла и 3) повышение сопротивления потоку крови в системе при неизменном объеме как самой системы, так и циркулирующей жидкости. В эти три варианта могут быть уложены все клинические формы АГ, при которых повышение АД происходит по единым механизмам. К первому варианту относится АГ при феохромоцитоме, гиперпродукции глюкокортикоидов и психоэмоциональном стрессе. Ко второму варианту относится АГ, которая формируется при избыточном поступлении с пищей поваренной соли, усилении секреции альдостерона при синдроме Конна (альдостерома) и снижении синтеза предсердного натрийуретического пептида филогенетически измененными миоцитами правого предсердия. К третьему варианту относятся все формы увеличения периферического сопротивления потоку крови в артериальном русле при коарктации аорты, реноваскулярной гипертензии, нарушениях поток-/эндотелий-зависимой вазодилатации и умеренном спазмировании артериол мышечного типа, поражении стенок артерий при атеросклерозе (атероматозе и атеротромбозе), болезни Такаясу и облитерирующем эндартериите. К этому же варианту можно отнести и повышение АД при эритремии, действии лейкоцитарного колоний-стимулирующего фактора и введении рекомбинантного эритропоэтина, а также те формы АГ, которые развиваются при нарушении биологической реакции трансцитоза (макропиноцитоза) и преодолении пищевыми субстратами и гуморальными медиаторами бислойных структур на границе единого и локальных пулов межклеточной среды (например, так называемая гематоэнцефалическая форма). При нарушении трансцитоза через гематоэнцефалический барьер (бислой эндотелий + астроциты) формируется энцефалопатическая форма АГ, бислой эндотелий + подоциты — почечная форма, эндотелий + трофобласты — плацентарная АГ беременных, эндотелий + пневмоциты — легочная АГ и эндотелий + макрофаги в матриксе интимы — АГ при атеросклерозе. Нормальный уровень АД указывает на физиологичное протекание биологической реакции трансцитоза между всеми пулами межклеточной среды, отсутствие периферического сопротивления кровотоку в артериальном русле, отсутствие нарушений функции артериол мышечного типа и физиологичные процессы метаболизма во всех паракринных сообществах клеток *in vivo*.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, филогенез, гидравлическое давление, трансцитоз.

## Phylogenetic, structural and pathogenetic basis of classification of hypertension

**V.N. Titov**

Russian Research-and-Production Center, Ministry of Health, Moscow, Russia

**Corresponding author:** E-mail: vn\_titov@mail.ru (Titov Vladimir, MD, PhD, professor, the head of the Biochemistry laboratory of lipid metabolism at Russian Research-and-Production Center, Moscow, Russia).

**Abstract**

Classifications of clinical forms of arterial hypertension (AH) are based on differentiating its etiology; we propose a classification that is based on the common pathogenesis of hydrodynamic pressure elevation in the intravascular pool of the intercellular medium, i.e., arterial blood pressure (BP). We believe that there are only three options for hydrodynamic pressure elevation in a mechanical model of the cardiovascular system: 1) a decrease in the arterial bed volume at a constant volume of the intravascular fluid, 2) an increase in the volume of intravascular fluid at a constant volume of the vascular bed and 3) an increased blood flow resistance at constant volumes of the vascular bed and intravascular fluid. These options include all clinical forms of AH in which BP increases by common mechanisms. The first option can be related to AH occurring in pheochromoblastoma, glucocorticoid hyperproduction and psychoemotional stress. The second is associated with AH developing in excessive NaCl consumption, increased aldosterone production in Conn syndrome (primary aldosteronism) and reduced production of atrial natriuretic peptide by phylogenetically modified myocytes of the right atrium. The third option can be linked to all forms of increased peripheral blood flow resistance in the arterial bed presented at coarctation of the aorta, renovascular hypertension, impaired flow/endothelium-dependent vasodilation and moderate spasm of muscular arterioles, arterial wall atherosclerotic lesion (atheromatosis and atherothrombosis), Takayasu syndrome and obliterating endarteritis. BP elevation in erythremia, under the effect of leukocyte colony-stimulating factor and after injection of a recombinant erythropoietin can also be regarded within the frames of the third option. From the general biology viewpoint, all forms of AH developing against the background of impaired biological function of transcytosis (macropinocytosis) and crossing by food substrates and humoral mediators of bilayer structures between common and local pools of the intercellular medium, i.e., blood-brain barrier can be referred to as hematoencephalic form. AH developing in impaired transcytosis across the blood-brain barrier (endothelium + astrocytes bilayer) is an encephalopathic form; across endothelium + podocytes bilayer — renal form; endothelium + trophoblasts — placental AH; endothelium + pneumocytes — pulmonary AH; and endothelium + intimal macrophages — atherosclerosis-related AH. Normal BP points at the physiological level of transcytosis between all pools of the intercellular medium, the absence of peripheral blood flow resistance in the arterial bed, normal function of muscle arterioles, and the physiological levels of metabolic processes in all paracrine cell communities in vivo.

**Key words:** arterial hypertension, phylogeny, hydrodynamic pressure, transcytosis.

*Статья поступила в редакцию: 18.01.09. и принята к печати: 12.02.09.*

Общепринятой классификации клинических форм артериальной гипертонии (АГ), с которой были бы полностью согласны клиницисты всех специальностей, в настоящее время еще не создано [1]. В предложенных классификациях собраны разные по этиологии нозологические формы заболеваний и синдромы, которые объединены одним симптомом — увеличением гидродинамического давления в локальном внутрисосудистом пуле межклеточной среды, то есть артериального давления (АД) [2]. Согласно предшествующим рекомендациям ВНОК, вторичные формы АГ включают почечные, эндокринные, гемодинамические формы АГ, а также АГ при органических поражениях нервной системы. Классификация АД построена по типу, согласно которому из общего пула нозологических форм в первую очередь исключают симптоматические (вторичные) формы АГ. Это относится к коарктации аорты, стенозу почечной артерии, феохромоцитоме, синдрому Конна (первичному альдостеронизму), этиологические предпосылки которых являются более ясными, хотя патогенез остается столь же непонятным. Без сомнения, классификация нозологических форм заболеваний является полиэтиологической, однако, при различии этиологических, инициирующих факторов, механизмы повышения гидродинамического давления в локальном внутрисосудистом пуле межклеточной среды патогенез АГ является единым. С этим единением и возникают трудности. На практике первоначально клиницисты пытаются исключить симптоматические формы АГ, что при наличии современного оборудования сделать не столь уж трудно; далее проведение дифференциальной диагностики сопряжено с определенными трудностями [3].

Создается впечатление, что, предлагая варианты классификации форм АГ, авторы в большей мере пытаются их дифференцировать, уточнить этиологические факторы и скорее «разобрать», чем объединить все формы, используя для этого сходство или даже тождество механизмов становления АГ. Это проявляется в предложении выделить группы симптоматических гипертоний — сосудистые и первично-гуморальные, в том числе и гормональные, васкулярные формы АГ с нарушением кровообращения в наиболее чувствительных к гипоксии тканях. В то же время все авторы сходятся во мнении, что повышение АД является синдромом компенсации [4–5], но никто пока не объяснил целый ряд вопросов: 1) какие нарушения (функциональные или структурные) вызывают подобную компенсаторную реакцию; 2) в каких органах и тканях происходят эти нарушения; 3) какими механизмами (единиными или разными) можно реализовать компенсаторную реакцию и 4) является ли компенсация физиологической или патологической. В то же время клиническая практика показывает, что компенсаторное повышение АД на деле нередко оборачивается синдромом патологической компенсации с последующим поражением органов-мишеней, которыми наиболее часто, правда, при реализации разных патогенетических механизмов становятся почки, сердце, головной мозг [3, 6]. Однако, как и прежде, патофизиологические основы становления наиболее частых форм артериальной гипертонии — АГ при патологии почек, гематоэнцефалическая (энцефалопатическая) АГ и АГ беременных (плацентарная АГ), АГ в сочетании с патологическими процессами в легких и повышение АД при атеросклерозе — остаются непонятными. Не внесло

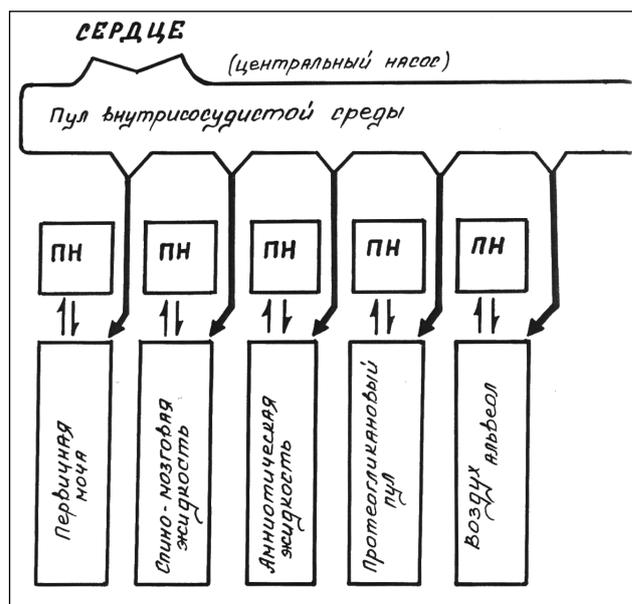
большой ясности в проблему этиологии АГ и проведение семейного генетического анализа; выявлено всего несколько вариантов врожденной патологии, которые являются редкими формами заболеваний [7]. К тому же с позиций общей биологии, физиологии и особенностей патогенеза АГ, которая следует за патологией почек (симптоматическая форма АГ), и патология почек, которая развивается вследствие первичного увеличения гидродинамического давления в локальном внутрисосудистом пуле межклеточной среды, — это далеко не одно и то же [8]. Это же в полной мере относится и к легочной гипертензии и той АГ, которая развивается в сочетании с первичными обструктивными заболеваниями легких. При этом патогенез поражения паракринных сообществ в почках и легких, как следствие длительного повышения гидродинамического давления в локальном внутрисосудистом пуле, являются сходными. Это в полной мере соответствует биологическому принципу единой технологии становления в филогенезе функциональных систем.

Экспериментаторы и клиницисты всех стран мира пока не имеют четких представлений о причине (этиологии) и механизмах развития (патогенезе) АГ; не зная причин, приходится «бороться с тенью» [4]. Не имея представления о причинах и закономерностях развития АГ, мы заменили их выяснением и обсуждением «факторов риска» и неспецифичной, но относительно эффективной борьбой с этими «факторами». Вместе с тем надо отдавать себе отчет в том, что, совершенствуя здравоохранение, мы решаем крайне необходимые, но только тактические задачи, которые, однако, не приведут к снижению заболеваемости по любой из нозологических форм заболеваний; уровень заболеваемости даже может возрасти. Стратегические же проблемы — выяснение этиологии и патогенеза АГ — являются ответственностью медицинской науки, медицинских центров, и их решение пока не столь успешно; полагают, что слово «патогенез» в названии научной темы изначально характеризует высокую степень ее неконкретности. В современном американском руководстве по гипертензии (Hypertension, 2008) вообще нет главы, посвященной патогенезу АГ. Несмотря на прогресс в познании менее распространенных заболеваний, расшифровки структуры генома, наши успехи в раскрытии этиологии и патогенеза наиболее распространенных в популяциях заболеваний (АГ, атеросклероза, диабета и ожирения) остаются более чем скромными. Почему же столь мощный научный потенциал всех стран, совершенство приемов и методов исследования «по всему фронту распространенных в популяции заболеваний» дает столь мало в понимании нового? Создается впечатление, что рационально сделать небольшую экспериментальную и технологическую передышку, за время которой организовать интеллектуальную «атаку» и существенно изменить наши представления о процессах, которые мы на протяжении многих лет, сами того не ведая, считаем понятными. И только после изменения представлений рационально задействовать весь технологический потенциал современной медицинской науки. Пришло, мы полагаем, время внести коррективы в осмысление нами

даже основных физиологических процессов, реально отдавая себе отчет в том, что нет более сложной задачи, чем менять сложившиеся представления людей даже в том случае, когда они неверны.

Какие же методические приемы общей биологии можно применить для классификации клинических форм АГ, не пытаясь сразу разделить вторичные (симптоматические) формы заболеваний от первичных, этиология и патогенез которых являются наименее понятными? Ведь механизмы, с помощью которых сердце, как центральный насос, повышает гидродинамическое давление в артериальном русле, являются едиными для всех форм АГ. Для выяснения основных причин формирования АГ и возможностей их классификации, мы предлагаем воспользоваться методологическими приемами общей биологии и фундаментальной медицины. Под фундаментальной медициной мы понимаем раздел медицинских знаний, который использует методологические проблемы общей биологии и физической химии для выяснения этиологии и патогенеза наиболее распространенных в популяции заболеваний человека [9]. Этими приемами являются: 1) системный подход — рассмотрение становления каждого из физиологических процессов в динамике на разных ступенях филогенеза; 2) единая технология становления в филогенезе функциональных систем; 3) единение основных этапов фило- и онтогенеза и положение о том, что основой общей биологии является физическая химия.

**Рисунок 1. Механистичное изображение сердечно-сосудистой системы: повышение гидродинамического давления по причине уменьшения объема сосудистого (артериального русла), увеличения объема жидкости в сосудах и возрастания сопротивления потоку**



Для понимания основополагающих механизмов повышения гидродинамического давления в замкнутом круге циркуляции жидкости мы предлагаем внимательно рассмотреть механистическую модель, которая схематично изображена на рис. 1. В замкнутом пространстве определенное количество возвратно-поступательный (поршне-

вой) насос толчками приводит в движение определенный объем жидкости, поток которой регулируют клапаны, контрольный механизм самого насоса и гидродинамический сенсор потока. Гофрированные участки показывают, что объем русла циркуляции может быть как уменьшен по причине сокращения его стенок, так и увеличен (растянут) при возрастании объема жидкости в системе. При рассмотрении всех вариантов формирования повышенного гидродинамического АД изменение функции насоса мы не рассматриваем, поскольку усиление частоты сокращений сердца и увеличение ударного объема *in vivo* может быть причиной транзиторной гипертензии и редко постоянной АГ. При рассмотрении на этой механистичной модели всех возможных вариантов повышения гидродинамического давления в системе циркуляции можно выделить только три ситуации: 1) уменьшение объема системы циркуляции без изменения объема циркулирующей жидкости; 2) увеличение объема циркулирующей жидкости без изменения объема системы циркуляции и 3) формирование препятствий потоку жидкости — повышение сопротивления (периферического сопротивления), то есть сопротивления потоку вне насоса в системе без изменений объема циркулирующей жидкости и объема системы циркуляции. Если дополнительных вариантов на модели предложить мы не можем, то в эти три варианта необходимо «уместить» все существующие формы АГ, в том числе уместить и все симптоматические формы АГ, независимо от индивидуальных факторов этиологии и уникальных особенностей патогенеза.

К первому варианту реально отнести АГ при феохромоцитоме, при которой избыток секретированного хромаффинной тканью адреналина вызывает спазмирование артериол мышечного типа во всем большом круге кровообращения, оказывая некоторое влияние и на объем циркулирующей жидкости; при этом мы пока оставляем без внимания изменение функции миокарда. В момент гипертонического криза характерным для пациентов с феохромоцитомой является выраженная бледность кожных покровов, в действительности происходит централизация (прекращение) периферического кровообращения со значительным уменьшением объема артериального русла при «неизменном» объеме циркулирующей жидкости. Спастическая реакция сосудистого русла (уменьшение его объема) является биологической реакцией, которая предназначена для сохранения объема локального внутрисосудистого пула межклеточной среды при возможном повреждении тканей и кровотечении [10]. К этому же варианту относится и АГ, которую именуют как психоэмоциональную, основу которой составляют повторяющиеся эпизоды эмоционального стресса с повышением секреции адреналина эпителиальными клетками мозгового слоя надпочечников. В экспериментах на животных повышение АД вызывают повторяющиеся эпизоды выраженного раздражения и иные по этиологии стрессорные воздействия. В этих условиях применение спазмолитических препаратов способно быстро оказать позитивное действие. К этому же варианту относится и умеренное повышение АД при болезни Иценко-Кушинга (гиперплазия коркового слоя надпочечников,

иницированная гиперпродукцией адренокортикотропного гормона базофилами аденогипофиза и усилением секреции кортизола эпителиальными клетками пучковой зоны надпочечников) и синдроме Кушинга — при гиперпродукции кортизола клетками кортикостеромы надпочечников. Повышение АД, более вероятно, вызвано перmissiveм действием глюкокортикоидов в условиях повышения секреции и концентрации в межклеточной среде адреналина. Возрастает АД и при состоянии гипертиреоза в условиях, когда вызванное трийодтиронином (гормон морфогенеза) повышение основного обмена *in vivo* требует во избежание развития в клетках гипоксии (нарушения биологической функции гомеостаза) усиления снабжения их  $O_2$  путем активации перфузии. Избыток тиреоидных гормонов в клетках разобщает процессы окисления и окислительного фосфорилирования, выражено увеличивая уровень основного обмена. В этой патологической ситуации длительное повышение АД происходит не столько за счет уменьшения объема артериального русла при действии катехоловых аминов, сколько за счет увеличения ударного и минутного объемов левого желудочка и увеличения кровотока.

Ко второму варианту повышения гидродинамического давления относится формирование АГ при длительном алиментарном (пищевом) повышении в плазме крови концентрации ионов  $Na^+$  и  $Cl^-$ , увеличении осмотического давления и пассивном перемещении по градиенту концентрации дополнительного объема  $H_2O$  из единого пула межклеточной среды в локальный внутрисосудистый пул, то есть в артериальное русло. К этому же варианту относится АГ, которая формируется при первичном гиперальдостеронизме (синдроме Конна), когда избыточное количество секретированного альдостеромой (опухоль из эпителиальных клеток клубочковой зоны коры надпочечников) минералокортикоида альдостерона усиливает реабсорбцию ионов натрия в дистальных канальцах нефрона (и структуре плотного пятна, *macula densa*) и медленно возвращает их в эфферентную артериолу [11]. Поскольку нефрон филогенетически не имеет функциональной возможности быстро вывести избыточное количество ионов  $Na^+$  из пула внутрисосудистой среды, пока осмотическое давление в плазме крови будет превышать верхнюю границу нормы, АД будет оставаться повышенным. Возможным вариантом повышения гидродинамического давления в артериальном русле может быть и понижение синтеза фенотипически измененными миоцитами правого предсердия гуморального медиатора — предсердного натрийуретического пептида. Филогенетически наиболее молодой из всех трех натрийуретических пептидов (мозговой, желудочковый и предсердный) атриальный пептид предназначен для предотвращения перегрузки по объему локального внутрисосудистого пула межклеточной среды в малом круге кровообращения, и дефекты его синтеза могут быть ранними причинами увеличения объема циркулирующей в артериальном русле крови. Из всех локальных пулов межклеточной среды синтез натрийуретических пептидов происходит только в трех пулах (спинномозговая жидкость, большой и малый круги кровообращения), в которых происходит прину-

длительная циркуляция межклеточной среды и возможна перегрузка пулов по объему [12].

Ко второму варианту мы относим те формы АГ, которые формируются вследствие ряда причин: 1) повышенного содержания ионов  $\text{Na}^+$  и осмотического давления в едином пуле межклеточной среды и в локальном пуле внутрисосудистой межклеточной жидкости при избыточном поступлении поваренной соли ( $\text{NaCl}$ ) с пищей; 2) избыточной секреции клетками альдостеромы минералокортикоида альдостерона и повышения реабсорбции ионов натрия в дистальных канальцах нефрона и в *macula densa* и 3) повышения реабсорбции ионов  $\text{Na}^+$  из локального пула внутрисосудистой среды при нарушении блокирующей реабсорбцию функции натрийуретического пептида и повышенной реабсорбции  $\text{Na}^+$  в начале проксимальных канальцев нефрона. Введение высоких доз атриального натрийуретического пептида понижает АД и увеличивает экскрецию ионов  $\text{Na}^+$  с мочой. Понижение синтеза предсердного натрийуретического пептида фенотипически измененными миоцитами правого атриума является причиной задержки  $\text{Na}^+$  и  $\text{Cl}^-$  в локальном внутрисосудистом пуле межклеточной среды и повышения АД.

Третий вариант является по содержанию самым многочисленным; его характеризует физиологичный объем внутрисосудистого русла и нормальный объем циркулирующей в сосудах жидкости. Основой повышения АД является возрастание периферического сопротивления кровотоку в артериальном русле; при этом препятствие потоку крови может сформироваться локально: на уровне аорты (коарктация аорты), в крупных артериях (при стенозе почечной артерии развивается реноваскулярная гипертония) и на уровне артериол мышечного типа, которые в пробе на поток-/эндотелий-зависимой вазодилатации выявляют неспособность к дилатации и все время пребывают в состоянии умеренного сокращения. Состояние физиологичного, постоянного сокращения артериол мышечного типа может быть вызвано двумя причинами: уменьшением синтеза клетками эндотелия оксида азота (NO) — фактора релаксации артериол мышечного типа, что может быть инициировано разными причинами и встречается реже, и уменьшением биодоступности NO для гладкомышечных клеток артериол, что наблюдается чаще. Это происходит, к примеру, при наличии восходящей по нефрону инфекции при пиелонефрите, формировании локального воспалительного ответа и активации продукции активных форм  $\text{O}_2$  (супероксид анионов,  $\text{O}_2^-$ ) клетками ретикулоэндотелиальной системы — оседлыми макрофагами и циркулирующими нейтрофилами. Повышение периферического сопротивления кровотоку развивается и при диффузном поражении артерий, интимы артерий, которое происходит при воспалительном, деструктивном поражении стенки артерий при атеросклерозе и его последствиях — атероматозе и атеротромбозе. Возрастает АД и при других диффузных изменениях адвентиции и медиа артерий (например, при болезни Такаюсу и выраженном облитерирующем эндартериите). Увеличение «периферического сопротивления» кровотоку происходит при эритремии и

выраженном лейкоцитозе (50–70 тысяч/ $\text{мм}^3$ ), в частности после введения колоний стимулирующего фактора, по причине увеличения вязкости крови. Транзиторное повышение АД происходит и после инъекций рекомбинантного эритропоэтина; в физиологичных условиях эритропоэтин секретируют паракринные клетки рыхлой, перитубулярной интерстициальной ткани. Можно предположить, что причинно-обусловленным является факт, что синтез эритропоэтина, стимулирующего образование эритроцитов из их предшественников в костном мозге, происходит именно в паренхиме почек.

Многочисленность этиологических факторов, но единение патогенеза системных и симптоматических форм АГ подтверждают и наблюдения, сделанные в эксперименте. 1) Смоделируем ли мы коарктацию аорты по Гольдблату, 2) наложим ли частично лигатуру на почечную артерию, 3) проведем ли наблюдение за становлением врожденной формы АГ у крыс линии Окамото, 4) уменьшим ли число нефронов путем резекции почки, 5) заблокируем ли активность NO-синтазы при скормливания животным N-метиларгинаина и 6) «выключим» ли локальный перистальтический насос в нефроне, 7) инициируем ли синтез эндотелием и интерстициальными клетками нефрона супероксид анионов и 8) заблокируем доступность NO для гладкомышечных клеток артериол мышечного типа, 9) смоделируем ли состояние гиперурикемии или 10) проведем крысам инъекции ренина или 11) ангиотензина II, мы всегда в итоге получим повышение АД. Это определено тем, что гидродинамическое давление в локальном пуле внутрисосудистой среды, то есть АД, является неспецифичным, компенсаторным физическим фактором, который нормализует нарушения *in vivo* биологических функций гомеостаза и эндоэкологии, нарушения метаболизма на уровне целостного организма. Однако вскоре оказывается, что компенсаторное увеличение АД является на самом деле феноменом патологической компенсации и что, как осложнение длительного повышения гидродинамического давления в локальном внутрисосудистом пуле межклеточной среды, несколько позже у животных начнет развиваться однотипное осложнение — лимфоидная инфильтрация паратубулярной интерстициальной ткани коркового слоя почек и формирование тубулоинтерстициального нефрита (нефроза). В части из этих экспериментов развитию тубулоинтерстициального воспаления будет предшествовать формирование иного патологического процесса — выраженного гломерулосклероза. Какие же биологические процессы неспецифично призваны активировать увеличение гидродинамического давления (АД) в локальном внутрисосудистом пуле межклеточной среды при регуляции метаболизма, и каковы патофизиологичные основы формирования единого для всех экспериментальных моделей *in vivo* феномена патологической компенсации?

Анализируя становление в филогенезе структуры и функции сердечно-сосудистой системы, регуляцию ее на уровне биологических функций и биологических реакций, мы предлагаем дополнить методологические принципы общей биологии и патологии следующими

положениями:

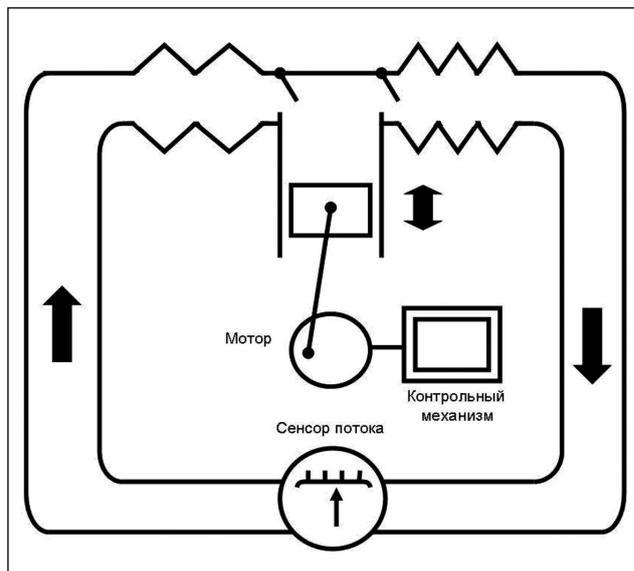
1. принцип «преемственности» формирования в филогенезе структур и функций в процессе становления паракринных сообществ, анатомически обособленных органов и систем — не создание нового, прогрессивного, для полной замены ранее существующего, менее совершенного, а многочисленные варианты улучшения (модернизации) и формирования дополнительных структур с целью только оптимизировать то, что создано на более ранних ступенях филогенеза;

2. принцип «биологической субординации», согласно которому в филогенезе позже сформированные системы не столь просто могут регулировать функцию ранее сформированных структур; ранние структуры воспринимают действие только филогенетически ранних, гуморальных медиаторов; филогенетически более поздние системы функционально «надстраивают» над более ранними системами регуляции, не нарушая их функций; *in vivo* вначале формируется «муниципальная регуляция», а затем на более поздних ступенях филогенеза над ней надстраивается уровень «федеральной» регуляции при сохранении «муниципальной». Образно говоря, если природа начала создание чего-то более сложного с «одноклеточного велосипеда», то в филогенезе может быть сформирован усовершенствованный по всем позициям, приспособленный к новым условиям только «велосипед», но никак не более прогрессивный «автомобиль»;

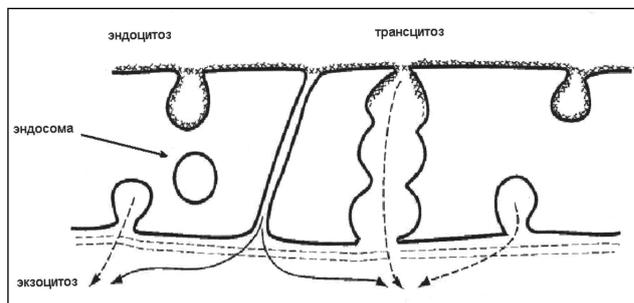
3. принцип «функционального тождества», согласно которому в многоклеточном организме, состоящем из массы одноклеточных, последние сохранили *in vivo* все присущие им функции; их первичные способы общения с внешним миром путем образования вакуолей (эндо- и экзоцитоз, процесс секреции) у многоклеточных стал основой пассивного транцитоза — единственного *in vivo* способа общения между клетками, расположенными в локальных пулах межклеточной среды; для транцитоза в филогенезе не создано эффективных методов химической и биохимической активации и эффективными являются в первую очередь физические факторы — гидравлическое давление и температура тела. Радикальным способом структурного решения проблемы «федеральной» регуляции клеток, которые располагаются в разных локальных пулах межклеточной среды *in vivo*, явилось формирование нейронами длинных аксонов и образование нервных стволов, для которых не существует барьеров на границе между локальными пулами межклеточной среды при реализации гуморально-нейрогуморальных регуляторных влияний.

Исходя из приведенного нами биологического принципа преемственности в становлении функциональных структур в филогенезе биологические процессы, сформировавшиеся на самых ранних ступенях филогенеза еще у одноклеточных, функционируют и в клетках приматов и человека [13]. Нередко они определяют жизненно важные функции и составляют биологическую основу разных видов патологии у человека. У одноклеточных биологические реакции эндоцитоза и экзоцитоза составляют основу реализации биологических функций питания (функция экзотрофии), поддержания «чистоты» межклеточной среды (функция эндоэкологии) и приспособления

**Рисунок 2. Взаимоотношение каждого из пулов межклеточной среды с локальными периферическими насосами и действие центрального насоса (сердца), повышающего давление внутрисосудистой среды одновременно во всех локальных пулах**



**Рисунок 3. Варианты и этапы (эндоцитоз, формирование эндосомы и экзоцитоз) преодоления монослоя эндотелия и активация транцитоза при действии гидравлического давления**



к изменениям условий внешней среды (функция адаптации). У ранних многоклеточных при формировании в филогенезе локальных пулов межклеточной среды, при образовании бислойных барьеров между ними и способов их преодоления биологические реакции эндо- и экзоцитоза сформировали более комплексную биологическую реакцию транцитоза — преодоления монослоя эндотелия. Основой транцитоза стала филогенетически древняя реакция макропиноцитоза — жидкостного эндоцитоза, перенос субстратов и гуморальных медиаторов через цитозоль монослоя эпителия, и мезотелия, и эндотелия вместе с объемом водной фазы, которой является межклеточная среда [14] (рис. 2). В силу сложности и многоэтапности биологической реакции транцитоза (эндоцитоз и формирование эндосомы, перенос ее через цитозоль эндотелиоцита и экзоцитоз), становления ее на более поздних ступенях филогенеза не были сформированы эффективные химические или биохимические механизмы активации этого физиологического процесса (рис. 3). Активатором транцитоза — переноса субстратов (нутриентов) и гуморальных медиаторов через монослой эндотелия в определенном объеме межклеточной среды — стал

физический фактор — гидравлическое давление в пуле внутрисосудистой среды, то есть АД [15].

Чтобы усилить выведение из локального пула межклеточной среды секретированных гормонов, поступивших с пищей субстратов или биологического «мусора» большой или малой молекулярной массы (М) путем трансцитоза в единый пул межклеточной среды, трансцитоза в каждый из локальных пулов межклеточной среды, переноса в пул сбора и утилизации биологического «мусора» в интиму артерий или путем фильтрации в локальный пул первичной мочи, необходимо увеличить гидродинамическое давление [16]. АД призвано компенсировать *in vivo* разнообразные по этиологии нарушения биологической функции гомеостаза (гипоксия, гипогликемия и так далее) и биологической функции эндоекологии — «замусоривание» межклеточной среды эндогенными флогогенами или экзогенными патогенами большой и малой молекулярной массы. Физическая реакция гидравлического давления призвана в первую очередь активировать биологическую реакцию трансцитоза, биологическую реакцию воспаления и биологическую реакцию экскреции путем повышения уровня гломерулярной фильтрации. По существу такая биологическая реакция, как гидродинамическое давление (АД), является элементом формирования иных биологических реакций, таких как биологическая реакция экскреции и биологическая реакция воспаления. Само гидродинамическое давление можно расценивать как неспецифичную биологическую реакцию, которая функционирует совместно с биологическими реакциями экскреции и воспаления и предназначена для активации биологической реакции трансцитоза [17].

В свете понимания роли биологических реакций в реализации биологических функций мы можем по-иному оценивать диагностическое значение тех методов, которые мы используем в клинической биохимии уже длительное время. Так, сочетание повышенного АД с увеличением в плазме крови концентрации С-реактивного белка в субклиническом интервале мы предлагаем рассматривать как неспецифический тест нарушения биологической функции эндоекологии — тест на «замусоривание» межклеточной среды флогогенами большой молекулярной массы. Для удаления флогогенов из кровотока гидравлическое давление, изменяясь в физиологическом интервале, усиливает трансцитоз через монослой эндотелия всех флогогенов большой молекулярной массы (макромолекулы белка — аспартатаминотрансфераза (АСТ), аланинаминотрансфераза (АЛТ), лактат-дегидрогеназа (ЛДГ), безлигандные липопротеины низкой плотности, иммунные комплексы) через монослой эндотелия и выведение их в интиму, в пул сбора и утилизации биологического «мусора» для локального внутрисосудистого пула межклеточной среды [18]. Сочетание повышенного АД и микроальбуминурии мы предлагаем рассматривать как тест нарушения биологической функции эндоекологии — «замусоривание» межклеточной среды разнообразными флогогенами малой молекулярной массы. Для удаления их из кровотока повышение АД в локальном пуле внутрисосудистой среды усиливает гломерулярную

фильтрацию и выведение флогогенов малой молекулярной массы в пул первичной мочи для последующей экскреции с окончательной мочой. Диагностический тест микроальбуминурии проявляется тогда, когда степень активного увеличения гломерулярной фильтрации начинает превышать возможности пассивной реабсорбции альбумина из первичной мочи клетками проксимального эпителия; микроколичества его начинают проникать через проксимальные каналцы. Необходимость осуществления трансцитоза через монослой эндотелия при реализации биологических функций экзотрофии, гомеостаза, эндоекологии и адаптации подчеркивает многофункциональность монослоя клеток эндотелия, который одновременно анатомически разграничивает и функционально объединяет все локальные и единый пулы межклеточной среды *in vivo*, является основным в формировании паракринной регуляции во всех сообществах клеток и, исполняя роль фактора релаксации гладкомышечных клеток артериол, запускает функцию периферических перистальтических насосов.

В разговоре можно услышать фразу — «функция эндотелия»; что звучит наподобие функции печени или почек. Действительно, общая масса эндотелия (мезотелия) *in vivo* превышает килограмм; по существу это анатомически не очерченный, секреторный, структурообразующий и пограничный орган, который структурно разъединяет и функционально объединяет все локальные пулы межклеточной среды и все серозные полости, которые у ранних многоклеточных в форме «целома» участвовали в системе лимфо- и гемолимфообращения. Именно монослой мезотелия явился основой формирования первых перистальтических насосов и перфузии клеток в каждом из многочисленных паракринных сообществ. Именно клетка монослоя плоского эндотелия с его функционально асимметричными двумя плазматическими мембранами с разными сенсорами имеет возможность получать информацию одновременно о состоянии двух пулов межклеточной среды и реализовывать ее в виде аутокринной и паракринной регуляции на уровне клеточных сообществ. По сути именно монослой эндотелия формирует все механизмы обеспечения «муниципальной» регуляции перфузии клеток в паракринном сообществе. При этом в зависимости от ситуации в самом сообществе механизмы «муниципальной» регуляции могут как увеличивать производительность локального перистальтического насоса — артериолы мышечного типа — при действии эндотелиального фактора релаксации гладкомышечных клеток NO, так и активно уменьшать перфузию при действии медиатора эндотелина-1. Последний способен превратить артериолу мышечного типа в сосудистый «сфинктер». Это является причиной выраженного возрастания периферического сопротивления кровотоку, которое в проксимальном отделе артериального русла формирует центральный насос — сердце. Фактором, инициирующим секрецию эндотелина-1 и функциональное превращение перистальтического насоса в сосудистый «сфинктер», является «муниципальный», гуморальный, филогенетически древний медиатор — ангиотензин II, который синтезируют

клетки в каждом из паракринных сообществ *in vivo*, в каждом из органов [19].

Физические факторы регуляции метаболизма *in vivo* — гидродинамическое давление и температура тела — в действительности *in vivo* взаимодействуют друг с другом. Можно поставить вопрос и о биологической целесообразности повышения температуры тела, как неспецифичного теста оценки тяжести патологического процесса. Однако с какой же целью происходит *in vivo* повышение температуры? Как правило, говорят о том, что с повышением температуры, в том числе и температуры тела, происходит активация всех биохимических реакций не только в кювете спектрофотометра, но и *in vivo*. Это действительно так; но прямая зависимость между температурой и скоростью образования продуктов (константой скорости реакции) характерна только для реакций «первого порядка», которые протекают в условиях избытка всех субстратов и компонентов реакции. Поэтому для того, чтобы с повышением температуры тела происходила активация биохимических реакций в клетках, необходимо в первую очередь усилить поступление из локального пула внутрисосудистой среды во все клетки субстратов реакции — комплекса нутриентов, а для этого активировать все транспортные потоки, в том числе и биологическую реакцию транцитоза через монослой эндотелия. В экспериментах на хладнокровных животных показано, что повышение температуры тела является тем фактором, который достоверно увеличивает активность транцитоза через монослой эндотелия. Это определено тем, что с повышением температуры тела происходят фазовые изменения в липидном бислое плазматических мембран клеток [9], которые облегчают формирование эндосом, отшнуровывание их от мембраны, перенос через цитозоль и выброс содержимого эндосом за противоположную мембрану эндотелия (в единый пул или в один из локальных пулов межклеточной среды). Поэтому с повышением температуры тела происходит активация биологической реакции транцитоза через монослой эндотелия, наиболее критичного этапа переноса и поглощения клетками всех субстратов. Увеличивает возможности транцитоза через монослой эндотелия повышение содержания в плазматической мембране аминофосфолипидов, в состав которых входят эссенциальные  $\omega$ -3 и  $\omega$ -6 полиеновые жирные кислоты и снижение содержания в мембране спирта холестерина [9]. Это в полной мере относится и к субстратам, и гуморальным медиаторам, для переноса которых в клетку на плазматической мембране имеются специфичные рецепторы. Рецепторы в определенной мере усиливают биологическую реакцию транцитоза — преодоление монослоя эндотелия, делая его активированным, но транцитоз, как и на ранних ступенях филогенеза, остается пассивным [20]. Активировать транцитоз через монослой эндотелия способны в первую очередь физические факторы — увеличение гидравлического давления на эндотелий в локальном внутрисосудистом пуле межклеточной среды и повышение температуры тела [21].

Гидравлическое, гидродинамическое давление, которое развивает сердце и поток крови в сосудистом русле, оказывает выраженное влияние и на процессы

переноса гуморальных медиаторов, субстратов пищи (нутриентов) и  $O_2$  из пула внутрисосудистой среды во все иные локальные пулы *in vivo*. Однако на границе каждого из них располагается бислойный барьер, который и в физиологичных условиях приходится преодолевать филогенетически древней реакцией жидкостного макропиноцитоза, транцитоза. Если при формировании патологического, деструктивного процесса в бислойных структурах осуществление транцитоза через бислой затруднено, поскольку *in vivo* в филогенезе не отработаны механизмы эффективной химической и биохимической стимуляции транцитоза, природа использовала физический фактор воздействия, которым и является гидравлическое давление (давление на мембрану эндотелия перпендикулярно потоку крови), то есть фактор повышения АД. Уменьшение физиологичной проницаемости бислойных барьеров, которые отделяют локальный пул внутрисосудистой среды от всех иных локальных пулов межклеточной жидкости, формирует разные клинические формы АГ [22]. По сути, даже не приводя к непосредственному увеличению периферического сопротивления кровотоку в артериальном русле, это все же способствует повышению сопротивления на путях доставки к клеткам всех субстратов, на путях реализации биологической функции гомеостаза, эндоэкологии и экзотрофии.

Возвращаясь к механистической модели циркуляции, приведенной нами на рис. 1, в смысловом отношении все формы вторичных «структурных» АГ (гематоэнцефалическую, плацентарную, легочную, почечную и атеросклеротическую) можно отнести к типу возрастания периферического сопротивления, если не кровотоку, то, по крайней мере, продолжению той транспортной функции, которую кровоток в принципе исполняет. К тому же механизмы преодоления периферического сопротивления в случаях коарктации аорты, спастического состояния артериол мышечного типа (нарушение «муниципальной» регуляции периферических перистальтических насосов) и уменьшения проницаемости бислойных барьеров на границе локальных пулов межклеточной среды являются одними и теми же. Затруднение транцитоза через бислойные барьеры — это нарушение биологических функций экзотрофии и гомеостаза, и преодолеть их можно путем повышения гидродинамического давления в локальном внутрисосудистом пуле межклеточной среды, компенсаторного формирования «федеральной» регуляции и компенсаторного увеличения функции сердца как центрального насоса.

Когда трудно осуществить транцитоз через гематоэнцефалический барьер (эндотелий + астроциты) и в клетках мозга развивается гипоксия и гипогликемия, увеличение гидродинамического давления в локальном пуле внутрисосудистой среды формирует «энцефалопатическую» форму АГ [22]. Если затруднен транцитоз через плацентарный барьер (эндотелий + трофобласты), формируется гипертония беременных с явлениями преэклампсии и эклампсии. При затруднении диффузии  $O_2$  и  $CO_2$  через бислой эндотелий + пневмоциты происходит формирование легочной АГ. Если не происходит активного транцитоза при выведении из кровотока безлиганд-

ных липопротеинов низкой плотности в интиму артерий как пул сбора и утилизации биологического «мусора» из кровотока, повышение гидравлического давления формирует АГ, которая сопровождается атеросклероз [18]. Если при патологии бислой эндотелий + подоциты происходит затруднение гломерулярной фильтрации и это является причиной компенсаторного повышения гидродинамического давления в локальном пуле внутрисосудистой среды, формируется почечная форма АГ (рис. 2). Заметим, что наличие специфичного фенестрированного эндотелия в гломерулярном фильтре и в пространствах Диссе в печени является факторами не замены транцитоза, а только активации переноса через монослой эндотелия; жидкостный макропиноцитоз сохраняет свое значение в переносе медиаторов и субстратов через эндотелий между пулами межклеточной среды. Это же относится и к рецепторному переносу гуморальных медиаторов и субстратов, которые специфично связываются с рецепторами на плазматической мембране, а потом клетка их поглощает активированным, но по-прежнему пассивным путем транцитоза [23]. Естественно, что и наше предложение рассмотреть классификацию форм АГ на основании положений общей биологии и фундаментальной медицины является условным. Вместе с тем оно позволяет объединить все этиологически разные формы АГ едиными механизмами патогенеза, а, следовательно, и механизмами формирования всех форм АГ в единое целое [24]. На основании изложенного классификацию форм АГ можно представить, используя нарушения биологических реакций и биологических функций. Однако эссенциальная форма АГ пока остается вне поля зрения.

Когда повышение гидродинамического давления в локальном внутрисосудистом пуле межклеточной среды во исполнение компенсации нарушения биологических функций экзотрофии, гомеостаза и эндоэкологии приводит к активации биологической реакции транцитоза, то вместе с переносимыми в ткани нутриентами,  $O_2$ , ионами и гуморальными медиаторами пул внутрисосудистой среды покидает и большое количество жидкости. С позиций общей биологии реакция транцитоза является жидкостным макропиноцитозом. В силу этого транцитоз, активируемый гидравлическим давлением, нарушает объем пулов межклеточной среды [25]. Одновременно уменьшается пул внутрисосудистой жидкости и, соответственно, возрастает объем единого пула межклеточной среды. При повышении АД происходит «выдавливание» содержимого из внутрисосудистого пула в пул, расположенный за эндотелием, с развитием физиологичной гиповолемии. Получается так, что, с одной стороны, повышение АД и усиление транцитоза способствует нормализации одних параметров биологической функции гомеостаза (гипоксия, гипогликемия), с другой стороны, нарушает иные параметры — объем пулов межклеточной среды. В то же время физиология *in vivo* не может допустить уменьшения пула внутрисосудистой среды. За физиологичной гиповолемией при активации барорецепторов последует усиление синтеза корой надпочечников минералокортикоида альдостерона, усиление реабсорбции ионов  $Na^+$  и  $Cl^-$  в дистальных канальцах

нефрона, развитие физиологичной гипернатриемии, повышение осмотического давления и пассивная диффузия свободной воды из единого пула межклеточной среды через монослой эндотелия, что приведет к восстановлению объема локального пула внутрисосудистой среды [26]. Таким образом, как это ни покажется странным, за каждым инцидентом повышения АД, независимо от его этиологии, обязательно последует физиологичная активация секреции ренина и альдостерона; мы же всегда считаем наоборот. Если при усилении гидравлического давления, повышении АД, активации транцитоза происходит активное, быстрое «выдавливание» жидкой среды из сосудистого русла, то возвращение объема чистой воды в пул внутрисосудистой среды происходит по градиенту осмотической концентрации электролитов существенно менее активно и в течение длительного времени. Поэтому, когда требуется вывести из сосудистого русла к клеткам, в пул (пулы) межклеточной среды, к примеру, молекулы адреналина или глюкозы, выведение всегда происходит в составе эндосомы в определенном количестве воды, которую по завершении переноса необходимо вернуть обратно в сосудистое русло. Без активации системы ренин→альдостерон *in vivo* не проходит ни одна физиологичная реакция, и это является проявлением отмеченных нами биологических принципов «преемственности» и биологического тождества; просто изменения активности системы ренин→альдостерон могут быть в пределах физиологии или за ее границами. При этом синтез ренина, как, между прочим, гормонов и белков острой фазы воспаления, происходит еще на уровне паракринных сообществ [10], но большую часть его все-таки синтезируют клетки такого паракринного сообщества, как нефрон.

Формирование в филогенезе биологических функций, мы полагаем, произошло таким образом, что понижение содержания в межклеточной среде каждого из физико-химических ингредиентов организм «рассматривает» и компенсирует как нарушение биологической функции гомеостаза. При этом компенсировать нарушение каждого из физико-химических параметров организму приходится разными и специфичными методами: компенсация гипоксии, гипокалиемии, понижение концентрации ионов  $H^+$  при алкалозе. В то же время повышение содержания в межклеточной среде любого из анализов организм воспринимает как нарушение биологической функции эндоэкологии. Это в полной мере относится не только к концентрации катаболитов, но и к гипергликемии, гиперурикемии, гипернатриемии, гиперкалиемии, накоплению в крови каждого из ферментов и биологически активных веществ, вышедших из клеток при синдроме цитолиза (миоглобин, тропонины, ДНК и РНК, АСТ, АЛТ, ЛДГ, креатинкиназа), к сформированным в крови иммунным комплексам и липопротеинам низкой плотности, которые не образовали апоВ-100 лиганд и которые не могут поглотить клетки, связывая апоВ-100 рецепторами.

Заметим, что нарушение биологической функции экзотрофии и поступления с пищей биологических соединений и веществ в количествах, с которыми организму не приходилось встречаться на ступенях филогенеза, часто

становятся серьезными причинами «замусоривания» межклеточной среды *in vivo* с выраженным, длительным нарушением биологической функции эндоекологии. Так, на ступенях филогенеза при жизни в воде при низкой температуре животным не хватало поступления с пищей C16:0 пальмитиновой жирной кислоты. В силу этих условий и необходимости синтезировать фосфатидилхолины для создания плазматических мембран клетки в филогенезе освоили синтез пальмитиновой жирной кислоты из глюкозы. Однако в филогенезе в физиологических условиях в межклеточной среде никогда не было избытка пальмитиновой кислоты. В современных условиях избыток в пище пальмитиновой кислоты является основной причиной формирования в крови липопротеинов низкой плотности, которые в плазме крови (межклеточной среде) не формируют лиганд. Это приводит к следующим последствиям: 1) скоплению в межклеточной среде флогогенов большой молекулярной массы — липопротеинов низкой плотности, 2) формированию дефицита в клетках эссенциальных полиеновых жирных кислот, 3) развитию клинических симптомов атеросклероза, 4) выведению физиологично денатурированных липопротеинов в интиму артерий, в пул сбора и утилизации биологического «мусора» из внутрисосудистого пула, 5) деструктивному воспалительному поражению интимы артерий по типу атероматоза (атеротромбоза) и 6) формированию АГ при атеросклерозе [9, 18]. Ни на одной из ступеней филогенеза организмы никогда не формировали гипернатриемию, поэтому и рассматривают избыток ионов натрия как биологический «мусор», наличие которого является причиной повышения АД. Столь же выражено и «замусоривание» межклеточной среды при вскармливании в раннем постнатальном периоде гетерологичным коровьим молоком с активацией биологической функции транцитоза и функции повышения гидродинамического давления. В большом проценте случаев нарушение биологической функции экзотрофии является далее причиной нарушения биологической функции эндоекологии и развития эссенциальной АГ.

Для активации биологической реакции экскреции, реакции воспаления и повышения гидродинамического давления, для постепенного формирования эссенциальной АГ не важно, содержание какого из флогогенов станет причиной выраженного и длительного «замусоривания» межклеточной среды и нарушения биологической функции эндоекологии. Несомненно, часть из таких флогогенов мы умеем определять, к примеру, мочевую кислоту, мочевину, креатинин, глюкозу, гомоцистеин, липопротеины низкой плотности и т. д. Однако о большинстве флогогенов, которые накапливаются в межклеточной среде и инициируют становление АГ, четких представлений мы не имеем. Наиболее частой причиной нарушения биологической функции эндоекологии является формирование субклинических, асептических деструктивных процессов в тканях, гибель клеток по типу некроза или апоптоза и формирование синдрома системного воспалительного ответа и одновременно синдрома компенсаторной противовоспалительной защиты [27]. Остается не до конца понятным, какие филогенетически древние структуры являются функциональными сенсорами «замусоривания»

межклеточной среды эндогенными флогогенами и каким образом происходит дальнейшая реализация такой информации *in vivo* с вовлечением биологической реакции воспаления и реакции повышения АД — физического фактора регуляции биологической функции гомеостаза. Более вероятно, что этими сенсорами являются члены большого семейства Toll-рецепторов, которые изначально определяли присутствие в межклеточной среде экзогенных патогенов, в частности, липополисахаридов Грамм-отрицательных бактерий. Симптомами нарушения биологической функции эндоекологии являются повышение в плазме крови уровня С-реактивного белка в субклиническом интервале, количественное увеличение с мочой экскреции микроколичеств альбумина (тест на микроальбуминурию) и утолщение комплекса интима-медиа (функциональный тест определения толщины интима+медиа артерий при использовании метода сонографии). С этими же целями можно определять в плазме крови содержание всего комплекса первичных медиаторов синдрома системного воспалительного ответа (фактор некроза опухоли- $\alpha$  и провоспалительные цитокины — интерлейкины, факторы адгезии клеток, хемоаттрактанты, которые синтезируют оседлые макрофаги и весь комплекс вторичных медиаторов биологической реакции воспаления — белков острой фазы). Однако, несмотря на большое количество методов иммунологии, новой диагностической информации при этом получено не будет.

Если повышение содержания флогогенов в межклеточной среде окажется выраженным и длительным, то для постоянной активации биологических реакций экскреции, воспаления и транцитоза может возникнуть необходимость привлечь в реакцию компенсации и биологическую реакцию давления, формируя повышение гидродинамического давления в локальном пуле внутрисосудистой среды, в артериальном русле, то есть АД. Клинические наблюдения показывают, что повышение в плазме крови концентрации глюкозы, ионов  $\text{Na}^+$ , мочевой кислоты, кетоновых тел, гомоцистеина и др. и нарушение биологической функции эндоекологии всегда являются причиной повышения гломерулярной фильтрации и в дальнейшем АД. Если по результатам биохимических анализов в плазме крови пациента постоянно имеется повышение каких-либо белков, катаболитов или метаболитов, а мы не разберемся в их происхождении, это может стать причиной нарушения биологической функции эндоекологии, и для восстановления состояния нормы может потребоваться привлечение такого физического фактора, как АД, с постепенным формированием АГ.

Какие же современные физико-химические, клинико-лабораторные методы можно использовать с целью ранней диагностики АГ? Если придерживаться основ общей биологии, фундаментальной медицины, теории биологических функций и биологических реакций, если исходить из того, что основным в становлении АГ является нарушение биологической функции эндоекологии, то наиболее перспективными способами диагностики являются методические приемы протеомики и метаболомики [28]. Эти приемы позволяют одновременно определить в биологических средах весь спектр эндогенных флогоге-

нов большой и малой молекулярной массы [29]. Методы позволяют выяснить, накопление какого эндогенного флогогена (экзогенного патогена) вызвало «замусоривание» межклеточной среды, нарушило биологическую функцию эндоекологии, для устранения чего *in vivo* произошла активация биологической функции экзоцитоза, биологической функции воспаления и компенсаторное повышение АД. Именно протеомика и метаболомика, мы полагаем, смогут обеспечить те не столь частые клинические случаи, когда, разобравшись в природе флогогена и остановив его усиленное образование *in vivo*, восстановив биологическую функцию эндоекологии, мы сможем ликвидировать саму причину формирования эссенциальной АГ [30]. Однако это требует большого труда и пристального внимания к каждому из белков и метаболитов во всех биологических жидкостях.

В чем же состоит диагностическое значение такого теста, как измерение АД? Нормальный уровень АД указывает, что у пациента нет нарушений биологических функций, для компенсации которых требуется иметь повышенное гидродинамическое (АД) давление. Если АД находится в пределах нормы, это означает, что у пациента нет нарушений биологических функций гомеостаза и эндоекологии, нормально функционируют биологические реакции экскреции и воспаления, а также нет нарушений во взаимоотношениях между пулами межклеточной среды. Мы будем иметь еще большие основания для широкого распространения в популяции АГ, если добавим к указанным причинам повышения АД и частые нарушения еще одной биологической функции — экзотрофии. Известно, сколь часто нарушение биологической функции внешнего питания способно вызывать нарушение биологической функции эндоекологии, в частности при гиперлипотеинемии и ожирении. Действие АД как физического фактора компенсации нарушенного метаболизма *in vivo* является столь эффективным, что организм использует его при компенсации нарушений всех биологических функций путем реализации всех биологических реакций. Рассматривая первичные нарушения функции гомеостаза, которые могут возникать в любых паракринных сообществах *in vivo*, трудно сказать, к каким разделам клинической медицины увеличение АД не имеет отношения. Однако основными органами-мишенями, на которые возрастание периферического сопротивления кровотоку и повышение гидродинамического давления оказывают патологическое действие в первую очередь, являются почки и сердце [3]. На этом основании повышение АД общепризнанно является проблемой кардиологии.

#### Литература

1. Гогин Е.Е. История изучения проблемы артериальной гипертонии и классификация гипертонической болезни. Руководство по артериальной гипертонии. М.: «Медиа Медика», 2005. — С. 21–40.
2. Шляхто Е.В. Патогенез гипертонической болезни (эссенциальной гипертонии). Руководство по артериальной гипертонии. М.: «Медиа Медика», 2005. — С. 41–60.
3. Бойцов С.А. Сердце как орган мишень при артериальной гипертонии. Руководство по артериальной гипертонии. М.: «Медиа Медика», 2005. — С. 201–216.
4. Oparil S., Zaman M.A., Calhoun D.A. Pathogenesis of hypertension // *Ann. Intern. Med.* — 2003. — Vol. 139. — P. 761–776.
5. Guyton A.C. Blood pressure control — special role of the kidneys and body fluids // *Science.* — 1991. — Vol. 252. — P. 1813–1816.
6. Чазова И.Е., Ратова Л.Г. Комбинированная терапия артериальной гипертонии. М.: «Медиа Медика», 2007.
7. Пузырев В.П., Карпов Р.С. Генетика артериальной гипертонии. Руководство по артериальной гипертонии. М.: «Медиа-Медика», 2005. — С. 61–78.
8. Мухин Н.А., Фомин В.В. Поражение почек при гипертонической болезни (гипертоническая нефропатия). Руководство по артериальной гипертонии. М.: «Медиа Медика», 2005. — С. 246–264.
9. Титов В.Н. Клиническая биохимия жирных кислот, липидов и липопротеинов. Тверь: «Триада»; 2008. — С. 231–262.
10. Stoka A.M. Phylogeny and evolution of chemical communication: an endocrine approach // *J. Mol. Endocrinol.* — 1999. — Vol. 22. — P. 207–225.
11. Титов В.Н. Артериальная гипертония и альдостерон // *Рос. кардиол. журнал.* — 2007. — Т. 6. — С. 76–87.
12. Титов В.Н. Мозговой, сердечный и предсердный натрийуретические пептиды в поддержании объема воды в пулах межклеточной жидкости и их диагностическое значение // *Клин. лаб. диагн.* — 2007. — Т. 6. — С. 3–13.
13. Salzer M., Verger-Boequet M. Elements of angiotensin system are involved in leeches and mollusks immune response modulation // *Mol. Brain Res.* — 2001. — Vol. 94. — P. 137–147.
14. Rippe B., Rosengren B.I., Carlsson O. et al. Transendothelial transport: the vesicle controversy // *Vasc. Res.* — 2002. — Vol. 39. — P. 375–390.
15. Титов В.Н. Значение межклеточной среды организма в патогенезе клинических форм артериальной гипертонии // *Рос. кардиол. журн.* — 2007. — Т. 4. — С. 71–91.
16. Титов В.Н. Активация ангиотензином II утилизации биологического «мусора» в интиме артерий путем эндогенного воспаления // *Клин. лаб. диагност.* — 2007. — Т. 5. — С. 3–13.
17. Yuma P.L., Hubbard L. Transcytosis crossing cellular barriers // *Physiol. Rev.* — 2003. — Vol. 83. — P. 871–932.
18. Титов В.Н. Физиологическая роль интимы артерий в поддержании «чистоты» внутренней среды организма. Специфичность воспалительного поражения интимы при атеросклерозе // *Кардиология.* — 2006. — Т. 9. — С. 2–10.
19. Theuer J., Dechwind N.M., Muller D.N. et al. Angiotensin II induced inflammation in the kidney and in the heart of double transgenic rats // *BMS Cardiovasc. Disorders.* — 2002. — Vol. 2. — P. 3–12.
20. Frank Ph.G., Woodman S.E., Park D.S. et al. Caveolin, caveole and endothelial cell function // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 2003. — Vol. 23. — P. 1161–1168.
21. Rosengren B.I., Carlsson O., Venturoli D.R. et al. Transvascular passage of macromolecules into the peritoneal cavity of normo- and hypothermic rats *in vivo*: active or passive transport? // *J. Vasc. Res.* — 2004. — Vol. 41. — P. 123–30.
22. de Vries H.G., de Boer A.G., van Berkel Th.J. et al. The blood-brain barrier in neuroinflammatory diseases // *Pharmacol. Rev.* — 1997. — Vol. 49, № 2. — P. 143–156.
23. Gratton J.Ph., Bernatchez P., Sessa W.C. Caveole and caveolins in the cardiovascular system // *Circ. Res.* — 2004. — Vol. 94. — P. 1408–1417.
24. Banks W.A. The blood-brain barrier: connecting the gut and the brain // *Regulatory Peptides.* — 2008. — Vol. 149. — P. 11–14.
25. von Bohlen O., Aldrecht H.D. The CNS renin-angiotensin system // *Cell Tissue Res.* — 2006. — Vol. 326. — P. 599–616.
26. Ngarmucos Ch., Grekin R.J. Nontraditional aspects of aldosterone physiology // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metabol.* — 2001. — Vol. 281, № 6. — P. E1122–E1127.
27. Ощепкова Е.В., Дмитриев В.А., Титов В.Н. и др. Показатели неспецифического воспаления у больных гипертонической болезнью // *Тер. арх.* — 2007. — Т. 12. — С. 18–25.
28. Титов В.Н., Дугин С.Ф., Крылин В.В. Протеомика, метаболомика и будущее клинической лабораторной диагностики // *Клин. лаб. диагност.* — 2007. — Т. 1. — С. 23–34.
29. Dracke Th.A., Ping P. Proteomics approaches to the systems biology of cardiovascular disease // *J. Lipid. Res.* — 2007. — Vol. 48. — P. 1–8.
30. Delbosc S., Haloui M., Loudec L. et al. Proteomic analysis permits the identification of new biomarkers of arterial wall remodeling in hypertension // *Mol. Med.* — 2008. — Vol. 14, № 7–8. — P. 383–394.