

Титов В.Н.

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

ФГБУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс Министерства здравоохранения РФ,

Москва, Россия

Titov V.N.

INVERSION OF THE CONCEPT ABOUT BIOLOGICAL ROLE OF RENIN → ANGIOTENSIN-II → ALDOSTERONE SYSTEM AND FUNCTION OF ARTERIAL BLOOD PRESSURE AS A METABOLISM REGULATOR

Russian Cardiological Research and Production Complex Ministry of Healthcare,

Moscow, Russia

АННОТАЦИЯ

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

ABSTRACT

The phylogenetic theory of general pathology postulates an inversion of the concept about the role of arterial blood pressure (AP) in physiology and pathology. Activation of the synthesis of the renin → angiotensin-II (AG-II) system components by nephron and increase in aldosterone secretion are not aimed at elevating AP, but at maintaining the volume of extracellular medium, part of the Third World Ocean where all cells still live as millions of years ago. Phylogenetically early internal organs cannot regulate the effects of phylogenetically late AP, a physical factor of metabolism. AP is not increased by kidneys, but by the vasomotor center that attempts to reanimate nephronal function, the biological function of endoecology and biological reaction of excretion by increasing AP in proximal and, subsequently, hydrodynamic pressure in the distal region of arterial bed. In addition to the major role in the realization of the biological function of locomotion, AP is a physical factor involved in compensation of impaired functions of homeostasis, trophology, endoecology and adaptation. Levels of metabolism regulation have developed during phylogenesis. Biochemical reactions are specifically regulated at the autocrine level. In paracrine-regulated cell communities of distal arterial bed, metabolism is regulated by millions of local peristaltic pumps by compensating the biological reactions of endothelium-dependent vasodilation, microcirculation, effects of humoral messengers and hormones. In vivo metabolism is regulated nonspecifically from the vasomotor center level by a physical factor (AP) by sympathetic activation of the heart; AP in proximal and distal regions of arterial bed overcomes peripheral resistance and «squeezes through» the arterioles where microcirculation is impaired. AG-II acts as a vasoconstrictor only in the distal arterial bed. In essential (metabolic) arterial hypertension, paracrine cell communities of nephrons and kidneys are involved in realization of pathologic compensation in the second turn and often “suffer being innocent”, similar to other “target” organs, such as brain, lungs and heart.

вовлечены в реализацию патологической компенсации вторично и часто являются «без вины виноватыми», как и иные «органы-мишени» – головной мозг, легкие и сердце.

Ключевые слова: филогенез, межклеточная среда, ангиотензин-II, альдостерон, микроциркуляция, артериальное давление.

Key words: phylogenesis, extracellular medium, angiotensin-II, aldosterone, microcirculation, arterial pressure.

Сведения об авторе:

Титов

Владимир Николаевич

Руководитель лаборатории клинической биохимии ИКК им. А.Л. Мясникова
ФГБУ «РКНПК» МЗ РФ, профессор, д.м.н.
121552, г. Москва, ул.3-я Черепковская д.15-а,
телефон 8-495-414-63-10; e-mail: vn_titov@mail.ru

ВВЕДЕНИЕ

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

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

На ступенях филогенеза количество клеток *in vivo* не превышает оптимального числа, которое регулировано гуморальным и нейрогуморальным путём как на уровне ПС, так и в организме. Объём «кусочка» третьего океана, который приватизировала каждая особь и в котором во внешней (межклеточной) среде, как и миллионы лет ранее, продолжают жить все клетки *in vivo*, необходимо аккуратно сохранять со всеми физико-химическими параметрами. Столь же физиологично регулирован и объём цитозоля каждой из клеток (размеры клеток); происходит это на аутокринном уровне. В равной мере регулирован *in vivo* объём и физико-химические параметры каждого из функционально разных ПС, структурных и

функциональных единиц органов. Размеры ПС определены параметрами диффузии в гидрофильной, межклеточной среде гуморальных медиаторов, которые в ПС секретирует пул клеток рыхлой соединительной ткани (РСТ).

Физиологично регулирован не только объём единого пула межклеточной среды, но и объём локальных пулов межклеточной среды *in vivo*. Они включают: 1. большой и малый круг кровообращения; 2. пул первичной мочи; 3. пул спинномозговой жидкости; 4. амниотической жидкости и 5. аэрогематический пул легких и, можно полагать, 6. пул сбора и утилизации «биологического мусора» в интиме артерий эластического (смешанного) типа. Для реализации биологической функции гомеостаза в равной мере важна как регуляция числа клеток *in vivo*, так и поддержание постоянства объёма межклеточной среды – «кусочка» третьего океана, в которой в течение всей жизни функционируют все клетки. Для реализации этого, мы полагаем, *in vivo* на трёх уровнях относительного «биологического совершенства» отработаны регуляторные системы. Они призваны: а) отслеживать число клеток в организме; б) сохранять постоянным, как по объёму, так и по физико-химическим параметрам пул межклеточной среды; в) выдерживать оптимальное отношение число клеток/объём межклеточной среды. К примеру, физиологичная масса почек, которые в паракринных сообществах нефрона реализуют биологическую функцию эндозоологии, биологическую реакцию экскреции, составляет всего 0,4% от массы тела, и возможности ПС нефрона не беспредельны.

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

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

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

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

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

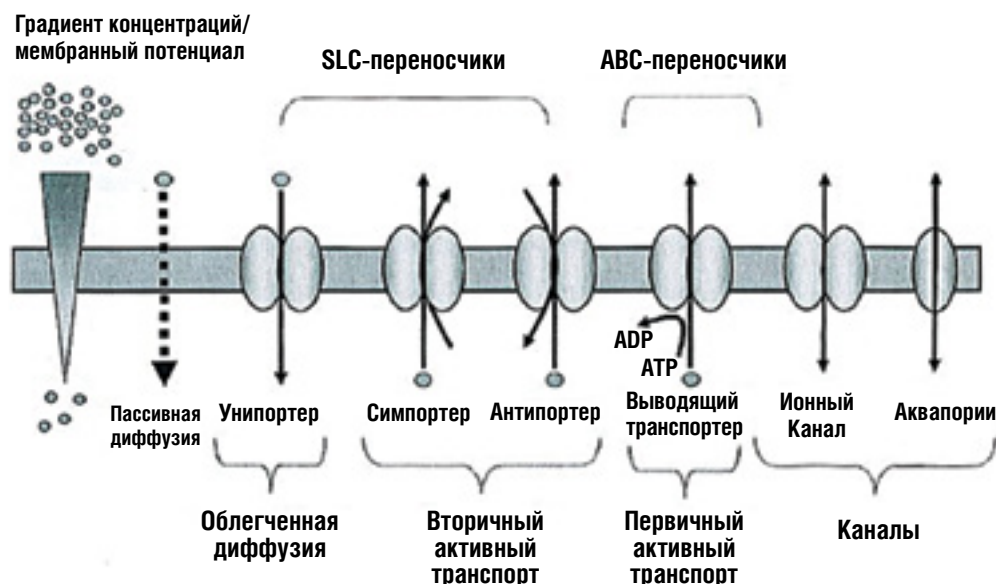
Каждая из клеток в межклеточной среде на аутокринном уровне поддерживает стабильный состав ионов в цитоплазме

[10]. Путём обмена ионами клетки регулируют объём клеток, в частности, монослой эндотелия (мезотелия) артериального русла. При формировании ПС, структурных и функциональных единиц всех органов какие механизмы поддерживают в них постоянство ионного состава и объём межклеточной среды? Как формируются условия, при которых в ПС локальный перистальтический насос (артериола мышечного типа) обеспечивает перфузию постоянного числа клеток постоянным объёмом межклеточной среды? Какие биологические реакции в ПС реализуют биологические функции гомеостаза, трофологии, эндозологии и адаптации?

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

Через миллионы лет в филогенезе произошло: а) формирование из нефронов в разных ПС *in vivo* единого парного органа – анатомически очерченных почек; б) образование единого пула межклеточной среды *in vivo* и отделенных от него специфичным бислоем клеток специализированных локальных пулов; в) экскреция биологического «мусора» малой молеку-

Рисунок 1. Классификация ионных каналов в плазматической мембране клеток



лярной массы стала происходить только из локального пула первичной мочи; г) ПС нефрона стали наиболее совершенными в почках. Используя разные хеморецепторы, почки регулируют физико-химические параметры единого пула межклеточной среды, оптимальный состав локального пула первичной мочи в реализации биологической реакции экскреции.

«Централизацию» биологической функции эндоэкологии, биологической реакции экскреции, формирование в филогенезе почек из тысяч нефронов в разных ПС можно проследить в филогенезе на основании многих, разрозненных фактов. Привлекает внимание сходство физико-химических параметров первичной мочи и спинномозговой жидкости. Вероятно структуры, которые образуют их из единого пула межклеточной среды, сформированы одним филогенетически ранним предшественником нефрона. Регуляторы объёма первичной мочи – β -складчатые структуры аквапорины локализованы в конечном отделе нефрона, вблизи собирательных трубочек. Гуморальный же медиатор их активности – антидиуретический гормон (вазопрессин) секретируют ядра гипоталамической области головного мозга. В нефроне структуры, которые реализуют биологические функции и биологические реакции, расположены по длине эпителиального капилляра нефрона в «порядке», мы полагаем, становления их функции в филогенезе [13].

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

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

Проксимальные извитые канальцы нефрона преобразуют фильтрат плазмы крови, лишённый белков с молекулярной массой более 70 кДа, в пул первичной мочи; они реабсорби-

руют, в частности, протеины с молекулярной массой меньше альбумина. Креатинин – «безпороговое» вещество; почки экскретируют с мочой всё его количество, профильтрованное в клубочках в первичную мочу. Глюкоза – «пороговое» вещество; клетки эпителия канальцев реабсорбируют её всю, если содержание глюкозы в плазме крови и первичной моче не более ≈ 9 ммоль/л; если оно больше – часть глюкозы остается в моче, формируя глюкозурию. Весь реабсорбированный в проксимальных канальцах альбумин в кровь не возвращается. Поглотив альбумин через апикальную мембрану, клетки эпителия проксимальных канальцев выводят его через базолатеральную мембрану в пул РСТ, в интерстициальную ткань почек. Оседлые макрофаги поглощают и гидролизуют альбумин до коротких пептидов; они то и поступают в кровь.

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

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

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

Различно в филогенезе физиологическое действие, с одной стороны, альдостерона + НУП в капилляре нефрона и антиди-

уретического гормона в аквапоринах почек. Можно полагать, что ранний в филогенезе гуморальный гипоталамический медиатор вазопрессин определяет пул воды *in vivo*, суммируя внеклеточный и внутриклеточный его объёмы. Если на время «забыть» о разном содержании электролитов (катионы Na⁺ и K⁺, анионы Cl⁻ и HCO₃⁻) в клетках и в межклеточной среде, содержание воды в и вне клеток *in vivo* одинаково. Плазматические мембраны всех клеток свободно проницаемы для воды; H₂O составляет *in vivo* единый пул. Содержание воды в отдельных клетках и структурах определяет: а) величина осмотического давления электролитов и б) онкотическое давление протеинов в межклеточной среде, главным образом альбумина. Диффузия воды постоянно происходит между клетками и межклеточной средой, но большее или меньшее содержание воды в клетках и вне их определяют главным образом ионы Na⁺ [24]. Филогенетически в регуляции объёма межклеточной среды задействованы антидиуретический гормон [25], альдостерон, мозговой, желудочковый и предсердный НУП [26]. И происходит эта гуморальная регуляция на уровне ПС клеток, позже органов, за миллионы лет до замкнутой системы кровообращения и анатомически очерченной системы эндокринных желез.

Становление в филогенезе замкнутой системы кровообращения. Ранний дистальный и поздний проксимальный отделы артериального русла

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

Формирование замкнутой системы кровообращения произошло в процессе становления в филогенезе биологической функции локомоции; она включала: а) формирование поперечнополосатых миоцитов и симпласта кардиомиоцитов; б) формирование системы инсулина и в) инсулинозависимых клеток. Эти клетки включают: 1. скелетные миоциты; 2. кардиомиоциты; 3. адипоциты подкожной жировой ткани; 4. перипортальные гепатоциты и 5. макрофаги Купфера. Становление биологической функции локомоции привело к совершенствованию всех биологических функций и биологических реакций *in vivo* и сформировало современную, замкнутую систему кровообращения. Согласно методологическому приёму биологической преемственности, на ступенях филогенеза, и сердце и артерии эластического типа встроились в систему миллионами лет функционирующих локальных перистальтических насосов в ПС. Так на ступенях филогенеза произошло формирование сосудисто-сердечной системы. Замкнутая система кровообращения стала анатомически и функционально состоять из: а) миллионов филогенетически ранних перистальтических насосов – артериол мы-

шечного типа в каждом ПС дистального отдела артериального русла и б) филогенетически позднего центрального насоса – сердца и артерий эластического типа проксимального отдела артериального русла.

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

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

В покое, вне физической активности, сердце как центральный насос обеспечивает поток крови в проксимальном отделе артериального русла. В дистальном отделе, в ПС локально регулируемые артериолы мышечного типа распределяют кровоток между органами, системами органов. ПС формируют величину периферического сопротивления кровотоку в дистальном отделе артериального русла, скоростные параметры перфузии, объём артериального русла, сброс крови по артериовенозным шунтам. И если объём проксимального отдела артериального

русла меняется мало, объём дистального отдела может увеличиться значительно. При общем объёме дистального отдела артериального русла примерно 20 литров функционально заполняют его всего 5-7 литров крови. Сердце, четырехкамерный циклический насос, филогенетически, мы полагаем, это до неузнаваемости измененная артериола мышечного типа; и сокращается то сердце по спирали. И хотя в филогенезе сформировалась сердечно-сосудистая система, мы 400 лет, со времен У. Гарвея, называем ее сердечно-сосудистой; так и будем продолжать. Однако когда речь заходит о регуляции кровообращения, следует сразу вспоминать, что *in vivo* функционирует регуляторно иная – сосудисто-сердечная система.

В биологии роль сердца, центрального насоса системы кровообращения состоит в реализации биологической функции локомоции, в движении организма за счёт поперечнополосатых миоцитов. При этом первым в регуляции кровообращения становится проксимальный отдел артериального русла. Дистальный отдел адаптируется к главенствующей роли сердца при реализации биологической функции локомоции; происходит это путём: а) биологической реакции сдвига на поверхности монослоя эндотелия [28] и б) биологической реакции потокзависимой вазодилатации. При физической активности артериолы дистального отдела артериального русла формируют как бы «бегущую волну» вазодилатации, которая, опережая ударную порцию крови, «старается» довести её до самых малых по диаметру артериол. В реализации биологической функции локомоции проксимальный и дистальный отдел артериального русла действуют как синергисты при главенствующей роли проксимального отдела и центрального насоса – сердца. В то же время, вне биологической функции локомоции, в патофизиологических ситуациях, при формировании биологической реакции воспаления взаимоотношение двух отделов артериального русла не является столь же согласованным, взаимоотношение их становится скорее проблематичным.

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

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

1. На первом (аутокринном) уровне относительного «биологического совершенства» при конкретном взаимодействии и функциональных взаимоотношениях клеток происходит специфичная регуляция индивидуальных процессов метаболизма. Иницируют биохимические превращения субстратов действие ингибиторов и активаторов ферментов, кофер-

ментов, агонисты и антагонисты рецепторов, индукция субстратом и торможение продуктами реакции, конкурентные взаимоотношения субстратов, действие полиеновых ЖК, физико-химических параметров мембран [31], физиологических и афизиологических эйкозаноидов [32], активация функции лизосом и пероксисом, взаимоотношение митохондрий и клеток-хозяина, реализация экспрессии генов [33].

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

Сочетанное действие вегетативной нервной системы в ПС, органах и системах органов, нейрогуморальной регуляции биологической реакции эндотелий зависимой вазодилатации при замкнутой системе кровообращения стало регулировать микроциркуляцию в дистальном отделе артериального русла [35]. Это дало новые регуляторные возможности: а) перераспределять кровяной ток в дистальном отделе артериального русла в зависимости от интенсивности функции органов и систем; б) регулировать оптимальный, динамичный объём дистального отдела артериального русла, депонирование и секвестрирование крови и в) регулировать величину периферического сопротивления потоку крови из проксимального отдела артериального русла в дистальный.

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

Вегетативная нейрогуморальная регуляция в дистальном

отделе артериального русла компенсирует нарушения и патогенетически восстанавливает микроциркуляцию в тех ПС, в которых произошло формирование биологической реакции воспаления. На втором уровне относительного «биологического совершенства» происходит локальная, векторная, патофизиологическая компенсация нарушения четырех биологических функций в дистальном отделе артериального русла при активности вегетативной нейрогуморальной регуляции. И если биологическую функцию адаптации, биологическую реакцию компенсации метаболизма на первом (аутокринном) уровне обоснованно именовать биохимической, физико-химической, то на втором уровне (в дистальном отделе артериального русла) биологическая реакция компенсации нарушенного метаболизма является локальной, патогенетической, гидродинамической и микроциркуляторной.

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

Наиболее часто локальный очаг активации биологической реакции воспаления, нарушения метаболизма, биологических функций гомеостаза, трофологии, эндозкологии и адаптации удаётся устранить на биохимическом, аутокринном, первом уровне регуляции *in vivo*. В большинстве случаев биологическую реакцию «замусоривания» межклеточной среды ПС эндогенными флогенами большой молекулярной массы, последующую биологическую реакцию воспаления, локальные нарушения метаболизма удаётся компенсировать на уровне дистального отдела артериального русла, на втором уровне регуляции. Если же не удаётся восстановить микроциркуляцию, перфузию ПС, нормализовать биологические реакции

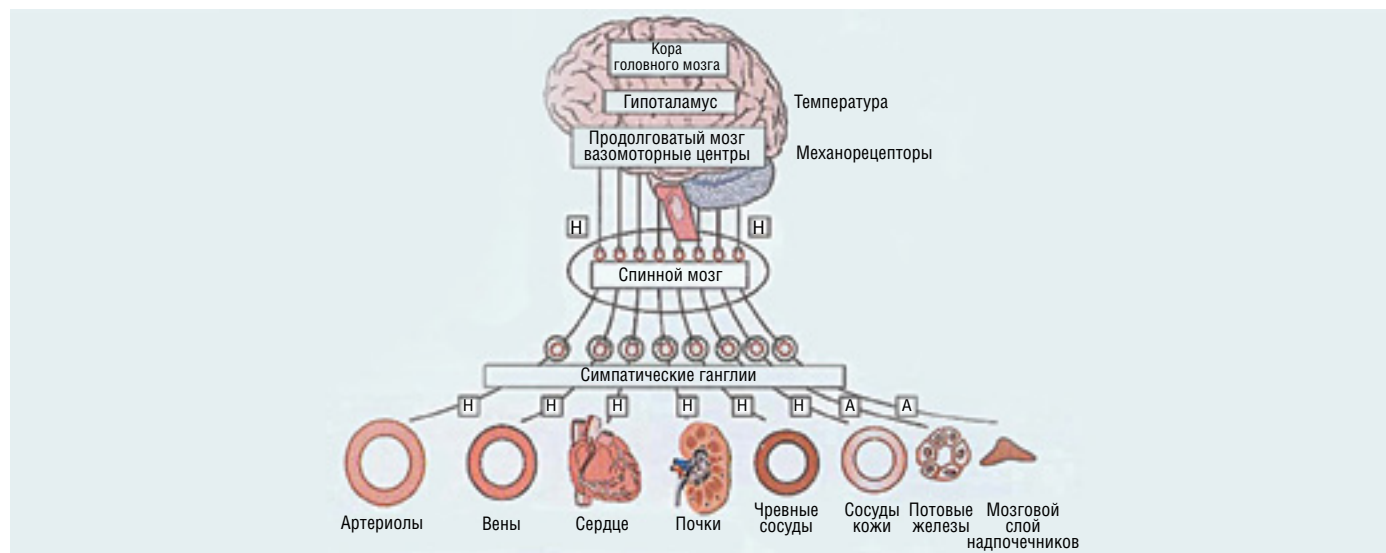
воспаления и эндотелий зависимой вазодилатации на втором уровне регуляции, биологическая реакция компенсации нарушенного метаболизма и биологических функций формируется *in vivo* на уровне организма, на третьем уровне регуляции метаболизма (рис. 2).

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

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

На ступенях филогенеза последовательно сформировались три уровня регуляции метаболизма. На аутокринном (клеточном) уровне происходит специфическая регуляция сотен разнообразных биохимических реакций. В паракринно регулируе-

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



мых сообществах клеток, в дистальном отделе артериального русла процессы метаболизма регулируют миллионы локальных перистальтических насосов путём компенсации нарушения биологической реакции эндотелий зависимой вазодилатации, микроциркуляции, действия гуморальных медиаторов и гормональных начал. *In vivo* с уровня сосудодвигательного центра метаболизм неспецифично, системно регулирует физический фактор – АД – путём симпатической активации сердца; АД в проксимальном отделе артериального русла и в дистальном, преодолевая сопротивление, физически «продвигает» артериолы с нарушенной микроциркуляцией.

Филогенетические основы единого патогенеза специфического поражения органов-мишеней при АГ

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

Системное повышение ГД в дистальном отделе артериального русла, вызывает афизиологические изменения в ПС почек, головного мозга [39], лёгких и сердце [40], в органах-мишенях при АГ. Эти ПС на ступенях филогенеза сформировали и регулируют локальные пулы межклеточной среды: а) пул первичной мочи; б) пул спинномозговой жидкости и в) пул малого круга кровообращения. Повышение ГД над мембраной гломерул может столь активно увеличить активную фильтрацию первичной мочи, что она превысит возможности пассивной реабсорбции в проксимальных канальцах. Это может привести к потере пула межклеточной среды, приватизированного «кусочка» третьего океана. Это жизненно недопустимо; поэтому клетки нефрона, используя биологические механизмы тубуло-гломерулярной обратной связи, активируют синтез вазоконстриктора АГ-II и, спазмируя афферентную артерию, приводят активную фильтрацию в соответствие с возможностями пассивной реабсорбции в проксимальных канальцах. Соответствие достигнуто, однако ГД в дистальном отделе снизилось и афферентная сигнализация из ПС о нарушении метаболизма возобновилась. В ответ сосудодвигательный центр вновь повышает АД; нефрон вновь синтезирует АГ-II и спазмирует афферентную артериолу. При опасности потери единого пула межклеточной среды, при повышении экскреции ионов Na⁺ *in vivo* происходит активация секреции альдостерона. Противостояние сосудодвигательный центр : почки по типу патологической компенсации, действие «порочного круга» продолжаться длительно, до тех пор, пока в почках не сформируется гломерулосклероз, почечная недостаточность, а в миокарде – гипертрофия левого желудочка и сердечная недостаточность. Активация нефроном синтеза всех компонентов протеолитиче-

ского каскада ренин→ АГ-II и усиление секреции альдостерона является афизиологично усиленной, но физиологичной реакцией. Направлена она на сохранение объёма приватизированного «кусочка» третьего океана, в котором, как и миллионы лет ранее продолжают жить все клетки.

Не устраненные в филогенезе «регуляторные несоответствия» на уровне ПС и организма являются основой патогенеза метаболической АГ, формирования синдрома патологической компенсации. Формируемый при метаболической АГ порочный круг взаимовлияния ГД и АД является основой поражение органов-мишеней – почек, головного мозга и лёгких. Системное повышение ГД в дистальном отделе артериального русла в ПС головного мозга приведёт к повышению давления спинномозговой жидкости. Поэтому ПС нейронов, как и ПС нефронов, будут спазмировать артериолы, активируя синтез АГ-II. То же будет происходить и в ПС пневмоцитов; увеличение ГД в дистальном пуле артериального русла приведёт к возрастанию скорости кровотока и снижению диффузии O₂ и CO₂ через бислой эндотелий : пневмоциты [41], развитию гипоксии и гиперкапнии [42]. В этой ситуации клетки ПС пневмоцитов также начнут активировать синтез АГ-II. При метаболической АГ поражение почек происходит вторично; лекарственную блокаду любого из компонентов протеолитического каскада ренин→ АГ-II рассматривают как приближение к патогенетически обоснованной терапии [43]; пока что это симптоматическое лечение. Вынесенное из практики выражение «почки регулируют АД» требует дополнительного разъяснения [44]; ни почки, ни иной из филогенетически ранних органов *in vivo* не может прямо оказать влияние на филогенетически более поздний физический регулятор – АД. ПС почек – нефроны, секретирова гуморальные медиаторы, регулируют только ГД в дистальном отделе артериального русла, функцию миллионов локальных перистальтических насосов.

Синтез в ПС нефрона ацетилхолина, NO, простагландинов, резольвинов, ренина, АГ-II, эндотелина – это регуляция локальной микроциркуляции в дистальном отделе артериального русла, регуляция ГД. Гуморальные медиаторы, секретированные юкстагломерулярными клетками РСТ, регулируют в нефроне параметры реализации биологической функции эндозкологии, биологической реакции экскреции [45]. Гуморальные медиаторы нефрона в ПС могут биологическую реакцию экскреции как усилить, так и ослабить. При первичной патологии почек все гуморальные медиаторы регулируют параметры перфузии, ГД, фильтрацию в гломерулах ПС нефрона, в почках как органе и не более. Представление о том, что АГ-II может проявлять действие вазоконстриктора за пределами ПС и дистального отдела артериального русла, не соответствует становлению биологических функций на ступенях филогенеза. АД, кроме основополагающей роли в реализации биологической функции локомоции, *in vivo* на уровне организма является физическим фактором регуляции (компенсации) нарушений биологических функций и биологических реакций. Метаболическая АГ формируется в ситуациях, когда с самого высокого, *in vivo*, уровня, с сосудодвигательного центра приходится системно, не дифференцированно, компенсировать в ПС, в дистальном отделе артериального русла, нарушение четырех биологических функций: функцию гомеостаза, биологическую функцию трофологии (питания), биологическую функцию эндозкологии («чистоты» межклеточной среды) и функцию адаптации.

Нарушение четырех биологических функций и есть причина столь частого развития метаболической АГ. Выраженная

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Титов В.Н. Филогенетическая теория общей патологии. Патогенез медицинских пандемий. Артериальная гипертензия. М. ИНФРА-М. 2014. 212 с.
2. Титов В.Н. Через полтора века после гуморальной теории К. Рокитанского и клеточной теории Р. Вирхова – филогенетическая теория патологии. Нефрология. 2012; 16(4): 11 – 27.
3. Titov V.N. Statins-induced inhibition of cholesterol synthesis in liver and very low density lipoproteins. Statins, fatty acids and insulin resistance. Pathogenesis. 2013. 11(1): 18 – 26.
4. Ощепкова Е.В., Дмитриев В.А., Титов В.Н. и др. Показатели неспецифического воспаления у больных гипертензивной болезнью. Тер. архив. 2007. 12; 18 – 25.
5. Gu Q., Burt V.L., Dillon C.F., Yoon S. Trends in antihypertensive medication use and blood pressure control among United States adults with hypertension: the National Health And Nutrition Examination Survey, 2001 to 2010. Circulation. 2012; 126: 2105 – 2114.
6. Hanninen M., Niiranen T.J., Puukka P.J., Jula F.V. Metabolic risk factors and masked hypertension in the general population: the Finn-Home study. J. Human Hypertens. 2014; 28: 421 – 426.
7. Громова О.А. Магнезиальная терапия в поликлинической практике. Consilium Medicum. 2006; 4(1): 26 – 35.
8. Кондаков А.В., Кобылянский А.Г., Тищенко В.Г., Титов В.Н. Функциональный тест клинической диагностической лаборатории: определение дефицита магния в тесте с нагрузкой. Клин. лаб. диагностика. 2012; 6: 16 – 20.
9. Abramochkin D.V., Vornanen M. Inhibition of the cardiac ATP-dependent potassium current by KB-R7943. Comp. Biochem. Physiol. A Mol. Integr. Physiol. 2014; 175: 38 – 45.
10. Grgic I., Kaistha B.P., Hoyer J., Kohler R. Endothelial Ca⁺⁺-activated K⁺ channels in normal and impaired EDHF-dilator responses—relevance to cardiovascular pathologies and drug discovery. Br. J. Pharmacol. 2009; 157: 509 – 526.
11. Lindner G., Exadaktylos A.K. Disorders of serum sodium in emergency patients : salt in the soup of emergency medicine. Anaesthesist. 2013; 62(4): 296 – 303.
12. Zhuo J.L., Ferrao F.M., Zheng Y., Li X.C. New frontiers in the intrarenal renin-angiotensin system: a critical review of classical and new paradigms. Front. Endocrinol. 2013; 4: 166 – 175.
13. Титов В.Н. Биологические функции (экзотрофия, воспаление, транцитоз) и патогенез артериальной гипертензии. М. – Тверь: ООО «Издательство Триада». 2009. 440 с.
14. Bassi E., Park M., Azevedo L. Therapeutic strategies for high-dose vasopressor-dependent shock. Crit. Care. Res. Pract. 2013; 2013: 654708.
15. Шхвацбая И.К., Чихладзе Н. Первичный альдостеронизм. М. Медицина. 1984. 136 с.
16. Song A.L., Zeng Z.P., Tong A.L. et al. Differences of blood plasma renin activity, angiotensin II and aldosterone levels in essential or secondary hypertension. Zhonghua. Nei. Ke. Za. Zhi. 2012; 51(4): 294 – 298.
17. Алан Г.Б. Ву. Клиническое руководство Тица по лабораторным тестам. М. Лабора. 2013. 1280 с.
18. Moon J.Y. Recent Update of Renin-angiotensin-aldosterone System in the Pathogenesis of Hypertension. Electrolyte Blood Press. 2013; 11: 41 – 45.
19. Титов В.Н., Дмитриев В.А., Ощепкова Е.В. Мочевая кислота. Биология, биохимия и диагностическое значение в роли интегрального теста. Клин. лаб. диагностика. 2009; 1: 23 – 34.
20. Smink P.A., Bakker S.J., Laverman G.D. et al. An initial reduction in serum uric acid during angiotensin receptor blocker treatment is associated with cardiovascular protection: a post-hoc analysis of the RENAAL and IDNT trials. J. Hypertens. 2012; 30(5): 1022 – 1028.
21. Nakamura M., Sasai N., Hisatome I., Ichida K. Effects of irbesartan on serum uric acid levels in patients with hypertension and diabetes. Clin. Pharmacol. 2014; 6: 79 – 86.
22. Savoia C., Volpe M., Alonzo A. et al. Natriuretic peptides and cardiovascular damage in the metabolic syndrome: molecular mechanisms and clinical implications. Clin. Sci. 2009; 118(4): 231 – 240.
23. Sparks M.A., Crowley S.D., Gurley S.B. et al. Classical renin-angiotensin system in kidney physiology. Compr. Physiol. 2014; 4(3): 1201 – 1228.
24. Cowen L.E., Hodak S.P., Verbalis J.G. Age-associated abnormalities of water homeostasis. Endocrinol. Metab. Clin. North. Am. 2013; 42(2): 349 – 370.
25. Ring R.H. The central vasopressinergic system: examining the opportunities for psychiatric drug development. Curr. Pharm. Des. 2005; 11: 205 – 225.
26. Hauck C., Frishman W.H. Systemic hypertension: the roles of salt, vascular Na⁺/K⁺ ATPase and the endogenous glycosides, ouabain and marinobufagenin. Cardiol. Rev. 2012; 20(3): 130 – 138.
27. Иорданский Н.Н. Развитие жизни на земле. Изд-во Просвещение. 1981. М. 191 с.
28. Мелькумянц А.М., Капелько В.И. Руководство по кардиологии под ред. И.Е. Чазовой. Изд. дом «Практика». 2014.
29. Реутов В.П., Сорокина Е.Г., Швалев В.Н. Возможная роль диоксида азота, образующегося в местах бифуркации со-

- судов, в процессах их повреждения при геморрагических инсультах и образовании атеросклеротических бляшек. Успехи физиол. наук. 2012; 43(4): 73 – 93.
30. Yugandhar V.G., Clark M.A. Angiotensin III: a physiological relevant peptide of the renin angiotensin system. *Peptides*. 2013; 46: 26 – 32.
31. Dmitriev L.F. Biological membranes are nanostructures that require internal heat and imaginary temperature as new, unique physiological parameters related to biological catalysts. *Cell. Biochem. Biophys*. 2011; 59(3): 133 – 146.
32. Reinders I., Virtanen J.K., Brouwer I.A., Tuomainen T.P. Association of serum n-3 polyunsaturated fatty acids with C-reactive protein in men. *Eur. J. Clin. Nutr*. 2012; 66: 736 – 741.
33. Пшенникова М.Г. Роль генетических особенностей организма в устойчивости к повреждающим воздействиям и в защитных эффектах адаптации. *Патол. физиол. и эксп. терапия*. 2011; 4: 7 – 16.
34. Швалев В.Н., Реутов В.П., Рогоза А.Н. и др. Развитие современных представлений нейрогенной природе кардиологических заболеваний. *Тихоокеанский мед. журнал*. 2014; 1: 10 – 14.
35. Kohler R., Ruth P. Endothelial dysfunction and blood pressure alterations in K⁺-channel transgenic mice. *Pflugers. Arch*. 2010; 459(6): 969 – 976.
36. Титов В.Н., Ощепкова Е.В., Дмитриев В.А. С-реактивный белок, микроальбуминурия, эндогенное воспаление и артериальная гипертензия. Москва. 2009. 375 с.
37. Hage F.G. C-reactive protein and hypertension. *J. Hum. Hypertens*. 2014; 28: 410 – 415.
38. Чазов Е.И. Дизрегуляция и гиперреактивность организма как факторы формирования болезни. *Кардиол. вестник*. 2006; 1(3): 5 – 9.
39. Gironacci M.M., Cerniello F.M., Longo Carbajosa N.A. et al. Protective axis of the renin-angiotensin system in the brain. *Clin. Sci*. 2014; 127(5): 295 – 306.
40. Dahlöf B. Effect of angiotensin II blockade on cardiac hypertrophy and remodeling: a review. *J. Hum. Hypertens*. 1995; 5: S37 – S44.
41. Barst R.J. A review of pulmonary arterial hypertension: role of ambrisentan. *Vasc. Health. Risk. Management*. 2007; 3(1): 11 – 22.
42. Гришин О.В. Адаптивный гипометаболизм у человека. *Вестник РАМН*. 2011; 8: 33 – 41.
43. Чазова И.Е., Ратова Л.Г. Гипертоническая болезнь. 4. Гипертоническая болезнь и вторичные артериальные гипертензии. М.: Медиа медика. 2011. 54 -98.
44. Pao A.C. Update on the Guytonian view of hypertension. *Curr. Opin Nephrol*. 2014; 23(4): 391 – 398.
45. Derhaschnig U., Testori C., Riedmueler E. et al. Decreased renal function in hypertensive emergencies. *J. Human. Hypertens*. 2014; 28: 427 – 431.