



УДК 612.017+007

Р. Д. Григорян, Е. Г. Лябах

## Энергетический аспект этиологии артериальной гипертензии

*(Представлено академиком НАН Украины А. А. Мойбенко)*

*Обоснован тезис о том, что эссенциальная артериальная гипертензия является защитной реакцией организма на нехватку АТФ с последующим подавлением метаболизма в клетках разных органов. Специфические вещества, выделяемые такими клетками, активируют параллельные механизмы поддержания синтеза АТФ. Сердечно-сосудистая система — один из этих механизмов, поэтому флуктуации или долговременные смещения артериального давления являются индикаторами путей компенсации дефицита АТФ. Стойкий рост артериального давления указывает на снижение эффективности прочих механизмов поддержания синтеза АТФ.*

Около 30% людей в развитых странах страдают артериальной гипертензией (АГ), среди которых лишь у 5% этиология заболевания ясна [1–3]. АГ часто приводит к инфаркту миокарда, инсульту и почечным заболеваниям, чему долгое время может предшествовать стадия эссенциальной артериальной гипертензии (ЭАГ) [1–3]. Количество больных продолжает увеличиваться [1], глубинные механизмы этиологии и патофизиологи АГ на сегодня до конца не поняты, поэтому их исследования остаются актуальными для науки и практической медицины.

В физиологических условиях наблюдаются кратковременные флуктуации и долговременные сдвиги среднего артериального давления (САД). Традиционно считалось, что почки являются главным регулятором объема циркулирующей крови (ОЦК), что они модулируют ОЦК посредством ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (назовем ее “центральной” (цРАС)). Согласно классической концепции, при падении САД почки выделяют в кровь ренин, способствующий появлению ангиотензина I, он далее трансформируется в активное вещество ангиотензин II (АТII), который играет основную роль в поддержании САД, требуемой концентрации электролитов и баланса жидкости. Обнаружение локальных ренин-ангиотензиновых систем (лРАС) в разных тканях побуждает к переосмыслению традиционных представлений о роли почек и цРАС в регуляции САД [4]. Согласно энергетической концепции артериального давления (ЭКАД) [5], флуктуации САД и его долговременные сдвиги

© Р. Д. Григорян, Е. Г. Лябах, 2014

зависят от материальных условий производства АТФ и биосинтеза самих митохондрий [5, 6]. Функциональная энергетическая мегасистема (ЭМС), в которую входит и сердечно-сосудистая система (ССС), является провайдером этих условий, поэтому уровень САД находится в реципрокных отношениях с функциональной активностью остальных подсистем ЭМС [6].

В ЭКАД остаются нерешенными два вопроса: 1) что является сигналом обратной связи от клеток к регуляторам организменного масштаба; 2) ЭАГ и АГ — патология или защитная реакция организма? Цель работы — дать ответы на эти вопросы.

**Неполнота воззрений на этиологию АГ: критический анализ.** Сформулированный выше второй вопрос является ключевым для усовершенствования диагностики и лечения гипертонической болезни. Если ЭАГ и АГ являются нежелательными в масштабе организма патологическими трансформациями, то медицину следует нацелить на профилактику, раннюю диагностику и лечение этой патологии. Если же ЭАГ и АГ служат приспособительным (защитным) целям организма, то лечебные усилия, направленные на сброс АД, могут вступать в противоречие с усилиями физиологических адаптивных механизмов. Хотя в ряде публикаций мы попытались аргументировать свою позицию относительно этой дилеммы [5, 6], ее критический анализ, приведенный ниже, поможет экспертам лучше ориентироваться в обилии неоднозначных фактов.

Стойкий рост САД может быть обусловлен устойчивым увеличением хотя бы одной из перечисленных характеристик ССС: а) ОЦК; б) насосной функции сердца (НФС); в) общего периферического сопротивления (ОПС). На практике гипертоническую болезнь диагностируют не по САД, а по росту пиковых значений систолического и диастолического АД [1]. Эти характеристики АД, в отличие от САД, в разных точках артериального древа существенно различаются. Различия отчасти обусловлены ростом жесткости крупных артерий по мере удаления от дуги аорты [5]. Хотя наблюдаемая у людей старшего возраста повышенная кальцинация стенок артерий увеличивает циклическую осцилляцию АД, этого недостаточно для развития гипертонической болезни, важным признаком которой есть рост также диастолического пика АД. САД наиболее чувствителен к изменениям ОЦК [3, 5, 6]. Увеличение ОЦК при гипертонической болезни долгое время ассоциировался исключительно с цРАС и с недостаточной эффективностью экскреторной функции почек. Однако даже в этих устоявшихся представлениях есть проблемы. Наиболее известные из них связаны с неопределенностью эффектов семейства ангиотензинов [7], ухудшения энергетики клеток петли Генле [3], взаимоотношений цРАС и лРАС [4].

Есть мнение, будто сужение просвета сосудов (например, в результате отложений холестерина) является достаточной причиной возрастного повышения АД. Существует тесная корреляция между ними, тем не менее в этом тезисе упускается важная деталь. В гемодинамически замкнутой ССС с возрастанием ОПС уменьшается центральное венозное давление и кровенаполнение правого желудочка сердца с последующим падением минутного объема крови, что приводит к падению САД. Почему же в интактном организме увеличение ОПС не сопровождается снижением САД? Объяснить этот феномен можно лишь активными физиологическими реакциями организма на снижение САД [5]. Основная из них — это хорошо изученный барорецепторный рефлекс. В ответ на снижение САД развивается прессорный барорефлекс (повышение ОПС, центрального венозного давления и НФС). Но этот рефлекторный ответ не может повысить упавший уровень САД *выше* исходного (нормального) уровня, поскольку этому будет противодействовать депрессорный рефлекс [5]. Так как гипотеза возможного снижения чувствительности барорецепторов у гипертоников не подтвердилась [2, 3], для объяснения причин АГ необходимо поискать дополнительные

механизмы, способные преодолеть депрессорный эффект барорефлексов. Один такой механизм хорошо известен — это хеморецепторный рефлекс, вызываемый из телец дуги аорты и каротидных синусов. Для его активации требуется снижение концентрации кислорода или рН крови (за счет увеличения концентрации  $\text{CO}_2$ ). Но данных в пользу того, что у гипертоников и нормотоников эти показатели существенно различны, также нет. В отличие от барорефлексов, как аорто-каротидный хеморефлекс, так и те хеморефлексы, рецепторы которых расположены в органах (кишечник, почки, печень, мозг, сердце), являются сопряженными. Они способствуют скорейшему очищению крови не только от  $\text{CO}_2$ , но и от всех продуктов метаболизма, мешающих нормальному функционированию клеток. Хотя преимущественная специализация экскреторных органов (почки, кожа и легкие) — обеспечение водно-электролитного гомеостаза, в определенном смысле и эти органы способствуют очищению крови. Эффективность этих процессов зависит от уровня САД [6], из чего можно заключить: 1) уровень САД опосредовано является одним из детерминантов химического состава цитоплазмы; 2) в условиях переменной активности клетки цитоплазматический химический гомеостаз возможен лишь при наличии эффективных механизмов борьбы с метаболическим загрязнением; 3) поскольку нехватка АТФ ухудшает эффективность работы этих механизмов, баланс АТФ является фундаментальным условием долговременной нормальной жизнедеятельности каждой клетки организма.

**Регуляторы энергетического баланса в клетке.** Есть две стратегии выживания клетки в условиях дефицита энергии: уменьшение активности (предельная форма — анабиоз) до возникновения благоприятных условий или активное противодействие, направленное на увеличение скорости синтеза АТФ. Хотя наблюдающееся временное подавление активности кардиомиоцитов при инфаркте миокарда способствует реабилитации сердца [8], дефицит энергии — столь существенный ингибитор жизненных функций, что в большинстве клеток, включая и кардиомиоциты, в долговременных процессах берут верх эволюционно закрепленные механизмы активации синтеза АТФ [9]. Известно, что при кислородном или пищевом голодании происходит активация АМФ-активируемой протеинкиназы (АМПК), она определяется отношением АМФ/АТФ. При энергетическом стрессе АМПК влияет на энергопродукцию и энергосбережение через воздействие на генетический аппарат, на метаболические пути и на поведение организма [10]. АМПК ингибирует энергозатратный биосинтез для уменьшения расхода АТФ (синтез жирных кислот, белка) и способствует ускорению наработки АТФ (окисление жирных кислот, транспорт глюкозы). Кратковременное повышение активности АМПК способствует усилению гликолиза, активности энзимов GLUT4, гексокиназы, PPAR, UCP, cytC. Длительная активация АМПК стимулирует переход на окислительный энергетический метаболизм, в частности, благодаря усилению митохондриального биосинтеза [11–13]. Для сохранения энергетического баланса клетки при гипоксии, наряду с АМПК, на синтез АТФ направлены эффекты HIF и им подобных химических агентов.

Заметим, что указанные внутриклеточные регуляторные агенты и механизмы действуют локально. Чтобы эффект проявился на уровне интегрального показателя (характеристик АД и САД), требуется синхронность и синергия процессов в огромном количестве клеток. Даже в этом случае транзиторный или долговременный сдвиг АД определяется в основном производительностью митохондрий. Сочетание быстрых (acute) автономных регуляторов скорости синтеза АТФ с инерционными регуляторами биологически целесообразно, поскольку энергетические потребности специализированных клеток не только существенно отличаются, но и подвержены изменениям. Для прояснения картины внутриклеточной

обусловленности физиологических реакций организменного масштаба рассмотрим механизмы физиологических флуктуаций и трендов с позиций абстрактной (виртуальной) клетки организма.

**Физиологические флуктуации и сдвиги АД в энергетическом ракурсе.** Пропорциональность количества продуцируемой митохондриями АТФ площади их внутренней мембраны справедлива до тех пор, пока нет дефицита расходуемых материалов (субстрата окисления и кислорода). Ни одна клетка организма не гарантирована от временного или долговременного нарушения этого условия. При резком нарастании скорости потребления АТФ ее концентрация снижается и одновременно увеличивается концентрация АДФ. Регулятор скорости синтеза АТФ, чувствительный к величине АДФ/АТФ, эффективно компенсирует кратковременный недостаток АТФ. Однако при продолжающемся дефиците макроэргов изменяется отношение АМФ/АТФ, что активирует АМПК — сигнал обратной связи внутри клетки. Но эффективность этого пути ограничена временным ресурсом, за пределами которого поддержание баланса АТФ возможно лишь усилением притока кислорода и углеводов извне. К такой ситуации приводит как значительная по амплитуде положительная флуктуация скорости потребления АТФ, так и медленное, но монотонное наращивание расхода АТФ.

Выход из кратковременного энергетического кризиса заключается в увеличении притока расходуемых материалов. Возможны следующие способы: а) вазодилатация (эффективна до тех пор, пока зона кризиса локальна и САД не падает); б) повышение САД вследствие увеличения НФС или/и ОПС (на фоне локальной вазодилатации); в) мобилизация эритроцитов из депо крови (наиболее эффективна при дефиците АТФ вследствие гипоксии). По-видимому, все перечисленные механизмы участвуют в системной реакции преодоления нехватки энергии, а вклад каждого из них пропорционален его текущему потенциалу [6].

Системная реакция на устойчивый дефицит АТФ начинается с активации тех же механизмов, что и при кратковременном дефиците АТФ, но со временем дополнительные механизмы ЭМС повышают энергетический потенциал артериальной крови [6]. В результате: 1) повышается САД (за счет большего возрастания ОПС и НФС, а также подавления натрийуреза и повышенной реабсорбции жидкости в почечных канальцах); 2) увеличивается кислородная емкость крови (за счет активации эритропоэза), что в сочетании с возрастанием легочной вентиляции обеспечивает клетки большим количеством кислорода; 3) возрастает концентрация глюкозы в крови (благодаря торможению выделения инсулина поджелудочной железой, в печени прекращается превращение глюкозы в гликоген и активируется обратная трансформация). Одновременно происходит активация окисления жирных кислот и повышается использование гликогена мышц и белков. В экстремальных условиях, когда внутренних энергетических ресурсов недостаточно для выхода клеток из дефицита АТФ, активируются также реакции, нацеленные на прием пищи [6, 9, 10]. Наконец, митохондриальный биосинтез требует дополнительного притока “строительных материалов” [6]. А это переводит организм на новый уровень метаболизма и предъявляет к подсистемам ЭМС (в частности — к ССС) повышенные требования.

Итак, мультикомпонентная и многоуровневая ЭМС обеспечивает многоплановую защиту клеток от нехватки АТФ практически во всем диапазоне нормального и субэкстремального функционирования организма. Хотя контуры этой интегративной деятельности ЭМС в основном очерчены [6], для трансформации фундаментальных научных знаний в прикладные медицинские технологии необходимо идентифицировать химические медиаторы, обеспечивающие функционирование ЭМС.

**Химические агенты обратной связи между клеткой и центральными регуляторами.** АТ<sub>II</sub> обнаружен во многих “нетрадиционных” для него тканях: глазах, печени, жировых клетках, сердце, мозге (глиальных клетках), почках, яичниках, надпочечниках, легких, толстой кишке, желудке, а также гемопоэтической ткани, эндокринной системе, ЦНС и кровеносных сосудах [4, 14]. лРАС распределены практически везде “непрерывно” и сохраняют на различных уровнях организма независимую регуляцию [11, 14]. Считается, что цРАС активируется, чтобы внести свой вклад в краткосрочную гомеостатическую реакцию, а лРАС играют главную роль в длительных процессах [14]. Обе системы образуют единую гормональную ренин-ангиотензиновую систему (РАС), регулирующую основные функции организма. РАС можно назвать атипической гормональной системой с основным биологически активным пептидом АТ<sub>II</sub>, который не является целевым для какого-либо конкретного органа. Именно активность лРАС и альтернативных путей превращения АТ<sub>II</sub> вносит решающий вклад в поддержание высокого уровня АД и развития поражения органов — мишеней у больных с АГ [11, 14].

Таким образом, суммарная концентрация АТ<sub>II</sub> в системном кровотоке будет определять уровень САД [4, 14]. Полагаем, что это и есть сигнал обратной связи от энергетически неблагополучных клеток к регуляторам, контролирующим изменения САД.

Мы осознаем, что и лРАС, и цРАС отличаются большой сложностью и работают не столь схематично, как мы это представили. Достаточно вспомнить о разнообразии ангиотензинов [7, 14], АПФ и групп рецепторов, входящих в общую РАС, об их взаимодействии и органоспецифичности. Кроме того, АМПК и РАС взаимодействуют между собой [4, 15]. Мы сознательно упростили представления о РАС, желая заострить внимание на том, что стресс, в частности оксидативный, непосредственно стимулирует экспрессию АТ<sub>I</sub>-рецепторов и образование АТ<sub>II</sub> в лРАС, а РАС, таким образом, с помощью АТ<sub>II</sub> связывает все энергетически неблагополучные клетки с центральным отделом ЭМС. Все это дает основание предположить, что АТ<sub>II</sub> может служить интегрированным сигналом обратной связи между клеткой и отделами ЦНС, ответственными за симпатический тонус. Заметим, что специфические активаторы, появляющиеся в параллельных каналах обратной связи ЭМС при дефиците энергии (например, в условиях гипоксии), также в основном известны: HIF стимулируют выделение за пределы клетки эритропоэтина, сосудистого эндотелиального фактора роста VEGF и вазодилаторов NO, SO<sub>2</sub>.

В работе рассмотрена частная проблема медицинской науки — артериальная гипертензия. Однако следует переосмыслить не только эту проблему, но и наше понимание структурно-функциональной организации организма. Доминирует мнение, будто в организме все оптимально. Но, похоже, что это не всегда так. В ходе эволюции мутации привели к возникновению множества коллатеральных биохимических ветвей, часть которых пока даже не используется в системных трансформациях. Экспериментатор, пытающийся логически осмыслить и ранжировать взаимоотношения обнаруженных молекулярных структур, иногда оказывается в положении человека, пытающегося решить задачу, которая принципиально не решается. Организм сложился эволюционно, поэтому реакции не всех его структур целесообразны. Целевые функции некоторых регуляторов даже могут быть антагонистическими. Поэтому патогенез нередко обусловлен доминированием одних физиологических регуляторов над другими.

Борьбу с гипертонией следует организовать с учетом защитной роли ЭАГ: она представляется одним из путей нормализации клеточного метаболизма в условиях циркуляторной недостаточности. Защита преимущественно нацелена на обеспечение адекватного производ-

ства АТФ, поэтому в комплексную реакцию организма вовлекаются также другие системы, сопряженные с этим производством. Часто комплексная реакция выглядит в виде транзиторного роста АД, легочной вентиляции и кислородной емкости крови. На клеточном уровне компонентом этой реакции является рост биосинтеза митохондрий. Если перечисленные вспомогательные изменения недостаточны для энергетического баланса и нормализации клеточного метаболизма, рост АД будет хроническим. Уже на стадии ЭАГ диагностику следует нацелить на обнаружение критического органа-активатора ЛРАС, а лечение направить на нормализацию органного метаболизма. На этой стадии гипертензии медикаментозный сброс давления может побуждать ЭМС к поиску иных путей нормализации метаболизма пораженных клеток. Выраженные же случаи АГ скорее указывают на необратимые, возможно, множественные поражения в звеньях ЭМС, включая дисфункцию митохондрий. На наш взгляд, невозможность избавления от АГ традиционными технологиями лечения [1] является дополнительным аргументом в пользу того, что ЭКАД [4] верно трактует роль АД в интактном организме. Полагаем, что данная теоретическая работа поможет профессионалам осознать глубинные адаптивные механизмы организма и разработать более адекватные технологии диагностики и лечения ЭАГ и АГ.

1. *Chobanian A. V.* The hypertension paradox: more uncontrolled disease despite improved therapy // *N. Engl. J. Med.* – 2009. – **361**. – P. 878–887.
2. *Rhian T. M.* New insights into mechanisms of hypertension // *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* – 2012. – **21**, Iss. 2. – P. 119–121.
3. *Cowley A. W. Jr.* Renal medullary oxidative stress, pressure-natriuresis, and hypertension // *Hypertension.* – 2008. – **52**. – P. 777–786.
4. *Skov J., Persson F., Frøkiær J., Christiansen J. S.* Tissue renin-angiotensin systems: a unifying hypothesis of metabolic disease // *Front. Endocrinol. (Lausanne).* – 2014. – **28**. – P. 5–23.
5. *Григорян Р. Д.* Энергетическая концепция артериального давления // *Доп. НАН України.* – 2011. – № 7. – С. 148–155.
6. *Grygoryan R. D.* The Energy Basis of Reversible Adaptation. – New York: Nova Science, 2012. – 254 p.
7. *Kirchheim H. R.* Our fragmentary knowledge of the regulatory functions of ANG II “fragments”: are we beginning to see the light? // *Amer. J. Phys. Regul., integr. and comp. physiol.* – 2003. – **285**. – R937–938.
8. *Мойбенко А. А., Досенко В. Е., Пархоменко А. Н.* Эндогенные механизмы кардиопротекции как основа патогенетической терапии заболеваний сердца. – Киев: Наук. думка, 2008. – 520 с.
9. *Hardie D. G.* AMPK: a key regulator of energy balance in the single cell and the whole organism // *Int. J. Obes (Lond).* – 2008. – **32**, Suppl. 4. – S7–12.
10. *Lawrence H. Y.* AMP-Activated protein kinase conducts the ischemic stress response orchestra // *Circulation.* – 2008. – **117**. – P. 832–840.
11. *Ouchi N., Shibata R., Walsh K.* AMP-activated protein kinase signaling stimulates VEGF expression and angiogenesis in skeletal muscle // *Circ. Res.* 2005. – **96**. – P. 838–846.
12. *Lee W. J., Kim M., Park H. S. et al.* AMPK activation increases fatty acid oxidation in skeletal muscle by activating PPAR alpha and PGC-1 // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2006. – **340**. – P. 291–295.
13. *Zong H., Ren J. M., Young L. H. et al.* AMP kinase is required for mitochondrial biogenesis in skeletal muscle in response to chronic energy deprivation // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2002. – **99**. – P. 15983–15987.
14. *Kumar R., Thomas C. M., Yong Q. C. et al.* The intracrine renin-angiotensin system // *Clin. Sci. (Lond).* – 2012. – **123**. – P. 273–284.
15. *Kohlstedt K., Trouvain C., Boettger T. et al.* AMP-activated protein kinase regulates endothelial cell angiotensin-converting enzyme expression via p53 and the post-transcriptional regulation of microRNA-143/145 // *Circ. Res.* – 2013. – **1121**. – P. 150–1158.

Р. Д. Григорян, Є. Г. Лябах

### Енергетичний аспект етіології артеріальної гіпертензії

*Обґрунтовано тезу про те, що есенціальна артеріальна гіпертензія є захисною реакцією організму на брак АТФ з подальшим пригніченням метаболізму в клітинах різних органів. Специфічні речовини, що виділяються такими клітинами, активують паралельні механізми підтримки синтезу АТФ. Серцево-судинна система — один з цих механізмів, тому флуктуації або довготривалі зміщення артеріального тиску є індикаторами шляхів компенсації дефіциту АТФ. Стійке зростання артеріального тиску вказує на зниження ефективності інших механізмів підтримки синтезу АТФ.*

R. D. Grygoryan, E. G. Liabakh

### The substantiation of the point that essential

*The substantiation of the point that essential arterial hypertension is organism's protective response to the lack of ATP with the subsequent inhibition of metabolism in cells of various organs is given. Specific substances released by these cells activate parallel mechanisms supporting the ATP synthesis. One of these mechanisms is provided by cardiovascular system, Therefore, fluctuations or long-term shifts of blood pressure (BP) can serve as indicators of ways of compensation for ATP deficiency. Steady growth of BP indicates the reduced efficiency of other mechanisms maintaining the ATP synthesis.*