

УДК 612.032.344

© Титов В.Н.

НАРУШЕНИЕ ТРАНСПОРТА В КЛЕТКИ НАСЫЩЕННЫХ ЖИРНЫХ КИСЛОТ В ПАТОГЕНЕЗЕ ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ

В.Н.ТИТОВ

Всероссийский кардиологический научно-производственный комплекс МЗРФ,
г.Москва, 3-я Черепковская 15а, 121552 Россия.

Формирование повышенного сопротивления кровотоку в артериях происходит, по нашему мнению, вследствие блокады активного транспорта в клетки насыщенных жирных кислот в составе ЛПОНП путем апоЕ/В-100 рецепторного эндоцитоза. Компенсаторно в крови активируется гидролиз триглицеридов и освобождение насыщенных жирных кислот, которые встраиваются в мембрану клеток (пассивный транспорт). В мембране жирные кислоты формируют ионные каналы и в клетки нерегулируемо поступают Na^+ и Ca^{2+} и выходят K^+ и Mg^{2+} . В ответ клетки компенсаторно активируют Na^+, K^+ -АТФазу, Ca^{2+} -АТФазу и синтез холестерина. "Ионные насосы" активируют отток Na^+ и Ca^{2+} ; холестерин блокирует образованные кислотами ионные каналы, но повышает микровязкость мембран и ингибирует активность "ионных насосов" ("порочный круг"). Гипернатриемия и гиперкальциемия цитозоля нарушают функцию рыхлой соединительной ткани: увеличение размеров клеток, повышение синтеза и секреции коллагена и эластина. Это приводит к утолщению, снижению эластичности стенок артерий. Повышение контрактильной чувствительности гладкомышечных клеток, гиперреакция их на прессорные и резистентность к депрессорным регуляторам приводит к спазму артерий и повышает периферическое сопротивление кровотоку, запуская патогенез эссенциальной гипертонии. Эссенциальная гипертония является патологией транспорта насыщенных жирных кислот; гипертония при атеросклерозе есть патология транспорта полиеновых кислот.

Ключевые слова: насыщенные и ненасыщенные жирные кислоты, холестерин, эссенциальная гипертония.

ВВЕДЕНИЕ. Повышение артериального давления (АД) является распространенной патологией сердечно-сосудистой системы и наиболее достоверным "фактором риска" атеросклероза [1] симптоматических форм гипертонии часто бывает более определенным (синдром Кона, феохромоцитомы, стеноз почечных артерий); патогенез эссенциальной гипертонии остается неясным.

Эссенциальная гипертония, как правило, сопровождается симптомами нарушенного метаболизма: гипертриглицеридемия, гиперинсулинемия и избыточное депонирование липидов в адипоцитах (ожирение) [2,3]. Начальным этапом патогенеза эссенциальной гипертонии считают повышение периферического сопротивления току крови в артериях.

Однако изменения сосудистой стенки, которые повышают периферическое сопротивление не выяснены. Мы полагаем, что гипертриглицеридемия является проявлением действия тех факторов, которые вызывают нарушение функции клеток рыхлой соединительной ткани. Подобные нарушения в стенке артерий приводят к повышению периферического сопротивления.

Эссенциальная гипертензия как патология клеточных мембран

“Истоки первичной гипертензии восходят к нарушениям функции клеточных мембран в отношении регуляции концентрации свободного цитоплазматического Ca^{2+} и трансмембранного переноса моновалентных катионов” (K^+ и Na^+) [4]. При эссенциальной гипертензии нарушение транспорта одновалентных катионов имеет системный характер и происходит в гладкомышечных клетках стенки артерий, эритроцитах, тромбоцитах, адипоцитах и нервных окончаниях. У спонтанно гипертензивных крыс линии Окамото-Аоки и при эссенциальной гипертензии находят идентичные изменения мембран высокодифференцированных и рыхлой соединительной ткани [5].

При эссенциальной гипертензии дефекты транспорта одно- и двухвалентных катионов выявляются в ранние сроки заболевания [6]; при симптоматической гипертензии нарушения ионных потоков не происходит. Существуют три основные системы [7], которые регулируют поток в клетки K^+ и отток Na^+ : (а) пассивная диффузия катионов через мембрану, (б) облегченная диффузия при действии переносчиков и (в) активный энергозависимый противотранспорт K^+ в клетку и Na^+ из клетки против электро-химического градиента (градиента концентрации).

Противотранспорт одновалентных катионов осуществляет Na^+ -, K^+ -АТФаза, АТФ зависимый фермент, который активирует вход в клетку 2 ионов K^+ и выход из клетки 3 ионов Na^+ [8]. Облегченную диффузию катионов стимулируют специфичные белки-переносчики. Пассивная диффузия есть нерегулируемый поток Na в клетку и K из нее по градиенту концентрации через липиды мембраны [9]. Гипернатриемия цитозоля может быть следствием: (а) нарушение функции Na^+ -, K^+ -АТФазы, (б) увеличение облегченной диффузии Na^{2+} или (в) нерегулируемая диффузия Na^+ через мембрану.

Поскольку концентрация Na^+ в клетке в 20 раз ниже, чем вне ее, а K^+ в 20 раз выше, усиление пассивной диффузии ионов приведет к гипернатриемии и гипокалиемии цитозоля, изменению функциональной активности клеток. Na^+ -, K^+ -АТФаза выполняет функцию “ионного насоса” и в норме поддерживает высокий уровень в клетках K^+ и низкий Na^+ [10].

В норме уровень Ca^{2+} в цитоплазме клеток в 1000 раз ниже, чем вне клеток [30]. В тромбоцитах крыс со спонтанной гипертензией содержание Ca^{2+} , по сравнению с контролем, увеличивается в 20 - 40 раз. Mg^{2+} -зависимая Ca^{2+} -АТФаза - насос, который компенсирует диффузионные потоки в клетки Ca^{2+} . Са цитозоля регулирует сокращение и расслабление гладкомышечных клеток, секрецию гормонов и нейромедиаторов, уровень цАМФ и фосфорилирование белков [12]. При эссенциальной гипертензии, как и при спонтанной гипертензии у крыс, плазматические мембраны гладкомышечных клеток, кардиомиоцитов, адипоцитов и гепатоцитов связывают Ca^{2+} значительно слабее, чем в норме [13,14].

Использование флуоресцентных зондов выявило нарушение структуры клеточной мембраны при эссенциальной гипертензии. Это может быть вызвано изменением состава фосфолипидов мембраны, увеличением содержания в ней холестерина, врожденной патологией как “ионного насоса”, так и структурных белков мембраны [15]. Однако, распространенность в популяции эссенциальной гипертензии достигает 15 - 20%, что в 100 раз выше, чем частота большинства генетических обусловленных заболеваний. Мы полагаем, что изменение структуры мембран и активности “клеточных насосов” вызваны нарушением транспорта в клетки насыщенных жирных кислот (ЖК).

Активный и пассивный транспорт в клетки насыщенных жирных кислот.

Повышение в крови содержания триглицеридов является тестом нарушенного транспорта в клетки насыщенных ЖК [15a]. В водной среде кровотока ЛП низкой и высокой плотности разделяют и переносят к клеткам насыщенные и полиеновые ЖК. В энтероцитах ЖК включаются в разные сложные липиды: насыщенные, главным образом, - в триглицериды, полиеновые ЖК - преимущественно в фосфолипиды. Далее разные аполипопротеины (апо)-апоВ-48 и апоА-1 связывая сложные липиды, формируют хиломикроны и ЛП высокой плотности (ЛПВП). В кровотоке хиломикроны переносят к гепатоцитам насыщенные, а ЛПВП ко всем клеткам полиеновые ЖК [16]. После оптимизации насыщенных ЖК в гепатоцитах, их транспорт к клеткам продолжают ЛП очень низкой плотности (ЛПОНП) и ЛП промежуточной плотности (ЛППП). ЛП низкой плотности (ЛПНП) в транспорте насыщенных ЖК участия не принимают; они последовательно за ЛПВП доставляют к клеткам полиеновые ЖК.

Ресинтезированные в триглицериды насыщенные ЖК покидают гепатоциты в составе ЛПОНП. После этого ЖК могут быть перенесены в клетки двумя существенно разными путями: активным и пассивным. На рис. 1 отражено различие двух путей транспорта в клетки насыщенных ЖК.

1. Активным путем клетка сама регулирует поступление насыщенных ЖК путем синтеза апоЕ/В-100 рецепторов. Активным путем насыщенные ЖК поступают в клетки через апоЕ/В-100 рецепторы при поглощении клеткой ЛПОНП. Активным путем насыщенные ЖК поступают в клетки в форме триглицеридов, при этом гидролиз и освобождение насыщенных ЖК происходит в клетке. В процессе апоЕ/В-100 эндоцитоза структура мембраны не меняется.

2. Пассивный транспорт в клетки насыщенных ЖК клетка регулировать не в состоянии. Пассивным путем насыщенные ЖК поступают в клетки не в форме триглицеридов, а в форме свободных ЖК. Гидролиз триглицеридов происходит при этом не в клетке, а в крови. Пассивный транспорт ЖК является многостадийным: гидролиз в крови триглицеридов ЛПОНП при действии постгепариновой липопротеидлипазы - освобождение в крови ЖК - ассоциация ЖК с альбумином - транспорт ЖК к клеткам - встраивание свободных ЖК в мембрану. При пассивном транспорте встраивание ЖК существенно меняет структуру клеточной мембраны.

Пассивный транспорт в клетки насыщенных ЖК эволюционно более древний. При этом встраивание в мембрану ЖК определено не потребностями клетки, а только концентрацией в крови связанных с альбумином свободных ЖК. Становление у высших позвоночных более совершенного апоЕ/В-100 рецепторного эндоцитоза ЛПОНП оттеснило пассивный транспорт насыщенных ЖК на второй план, однако он сохранился у всех животных [17]. В литературе апоЕ/В-100 рецептор именуют ЛПНП рецептором [18]. Когда генетические, вторичные эндогенные или экзогенные факторы блокируют апоЕ/В-100 эндоцитоз ЛПОНП, насыщенные ЖК начинают поступать в клетки пассивным путем; это приводит к существенному нарушению мембран.

Пассивный транспорт насыщенных жирных кислот и клеточная мембрана

Около 40% больных с "мягкой" эссенциальной гипертензией имеют в крови повышенный уровень триглицеридов [19]. Гипертриглицеридемия является ретенционной и определена, мы полагаем, снижением апоЕ/В-100- рецепторного поглощения клетками ЛПОНП. В норме насыщенные и моноеновые ЖК (пальмитиновая, стеариновая, олеиновая) поступают в клетки преимущественно через апоЕ/В-100 рецепторы в составе ЛПОНП. При блокаде активного транспорта в крови накапливаются ЛПОНП, активируется гидролиз триглицеридов ЛПОНП и освобождение ЖК. Свободные ЖК могут попасть в клетку только встраиваясь в мембрану клеток [20].

эссенциальной гипертонии с гипертриглицеридемией [28]. Гипертриглицеридемия и встраивание в мембрану насыщенных ЖК вызывает также дисбаланс и двухвалентных катионов, повышая в клетках содержание Ca^{2+} [29] и понижая Mg^{2+} [30].

Для эссенциальной гипертонии характерно повышение активности Na^+ -, K^+ -АТФазы, что ассоциировано с нарушением транспорта в клетки насыщенных ЖК. Рутерфорд с соавт. [31] считают, что при эссенциальной гипертонии возрастает максимальная скорость Na^+ -, K^+ -АТФазы. Активность “ионного насоса” существенно увеличена при гипертриглицеридемии, когда АД еще не повышено. Вильямс с соавт. [32] описали семейную дислипидемическую гипертонию; авторы установили достоверную зависимость между гипертонией и гипертриглицеридемией. В то же время, медикаментозная коррекция АД не всегда приводит к снижению активности Na^+ -, K^+ -АТФазы [33]. При эссенциальной гипертонии увеличение Na^+/Li^+ -противотранспорта дает основание ассоциировать нарушение трансмембранных ионных потоков с гипертрофией левого желудочка [34] и поражением клубочков нефрона [35].

Холестерин, фосфолипиды, микровязкость мембран и эссенциальная гипертония

Накопление в мембране холестерина ингибирует Na^+ -, K^+ -, АТФазу и Ca^{2+} -, АТФазу. Это происходит *in vivo* при экзогенной гиперхолестеринемии [36], *in vitro*, когда избыток холестерина поступает в клетки из липосом [37] и у больных с эссенциальной гипертонией. Параллельно повышению в крови триглицеридов, в эритроцитах возрастает отношение холестерин/фосфолипиды [38], снижается жидкость (содержание воды) и увеличивается микровязкость мембраны [39,40]. У крыс со спонтанной гипертонией повышена микровязкость мембран эритроцитов, тромбоцитов и гладкомышечных клеток [41]. Доуд с соавт. [42] считают, что активность Na^+ -, K^+ -АТФазы и противотранспорт ионов могут быть индикаторами жидкости мембран и связывания ими Ca^{2+} [43]. Чем меньше мембрана связывает Ca^{2+} , тем больше Ca^{2+} поступает в клетки и тем выше АД [44,45]. Активность Ca^{2+} -АТФазы в тромбоцитах при эссенциальной гипертонии негативно коррелирует с содержанием в мембране холестерина и диастолическим АД [46]. Микровязкость мембраны зависит также от ЖК, которые содержат фосфолипиды [47,48]. При спонтанной гипертонии в мембранах крыс существенно меньше фосфатидилэтаноламина и фосфатидилсерина, в которых содержатся омега-3 полиеновые ЖК [49]. Повышение содержания полиеновых ЖК увеличивает жидкость мембраны и понижает ее микровязкость [50,51].

В норме холестерин содержится только в наружном монослое мембраны [47]; при эссенциальной гипертонии он накапливается и во внутреннем монослое [6]. При гиперхолестеринемии в мембране нарушается функция всех интегральных белков, таких как “ионные насосы”, рецепторы к инсулину, переносчики глюкозы, сигнальные системы [52,53].

Для эссенциальной гипертонии характерно повышение в мембране отношения холестерин/фосфолипиды [54]. Чем выше в эритроцитах содержание пальмитиновой кислоты, тем выше активность Na^+ -, K^+ -АТФазы и накопление в цитозоле Na^+ [55]. Активность Li^+/Na^+ противотранспорта негативно соотносится с содержанием в мембране полиеновых ЖК и позитивно - с насыщенными и моноеновыми ЖК. В норме в мембранах наиболее высок функциональный кругооборот фосфатидилэтаноламина; при эссенциальной гипертонии - фосфатидилхолина. Избыточное встраивание в мембрану насыщенных ЖК снижает гидрофильности фосфолипидов, активность Na^+ -, K^+ -АТФазы и Ca^{2+} -АТФазы [56]. Повышенный Na^+/Li^+ противотранспорт у больных с эссенциальной гипертонией и гипертриглицеридемией удается нормализовать при лечении гиполлипидемическими препаратами [57]. Увеличение в пище полиеновых ЖК нормализует ионный состав цитозоля и активность “ионных насосов” [58]. Активность Na^+/Li^+ противотранспорта возрастает если в фосфолипидах увеличится содержание полиеновых, особенно омега-3, ЖК [59].

Структура мембран при эссенциальной гипертонии и атеросклерозе.

Нарушение трансмембранных потоков одно- (Na^+ и K^+) и двухвалентных катионов (Ca^{2+} и Mg^{2+}) при эссенциальной гипертонии и гипертонии при атеросклерозе вызваны разными причинами. При эссенциальной гипертонии это блокада апоЕ/В-100 эндоцитоза ЛПОНП и активация транспорта в клетки свободных насыщенных ЖК. При атеросклерозе же это блокада апоВ-100 рецепторного эндоцитоза ЛПНП и транспорта в клетки полиеновых кислот [60].

При блокаде эндоцитоза ЛПОНП и компенсаторной активации липолиза образуемые насыщенные ЖК встраиваются в мембрану, формируют неспецифичные ионные каналы через которые в клетки устремляется Na^+ и Ca^{2+} и их покидают Mg^{2+} и K^+ . В ответ на гипернатриемию и гиперкальциемию цитозоля развивается компенсаторная реакция, которая включает: (а) увеличение максимальной скорости Na^+ -, K^+ -АТФазы, Ca^{2+} -АТФазы и (б) активацию эндогенного синтеза холестерина. Активация "клеточных насосов" усиливает отток из цитозоля избытка Na^+ и Ca^{2+} , пассивный же транспорт в клетки насыщенных ЖК будет доминировать над активным.

Холестерин обеспечивает клетке функцию краткосрочной адаптации. При повышении синтеза холестерин встраивается в участки сформированные СЖК, понижает их жидкостность и блокирует вход Na^+ и Ca^{2+} . При этом компенсаторная гиперхолестеринемия происходит вначале только в мембране; при длительной активации синтеза возможно что к гипертриглицеридемии в крови присоединится и гиперхолестеринемия.

В первое время при активации синтеза, усиленное включение холестерина в участки мембраны сформированные ЖК блокирует диффузию катионов, нормализует активность Na^+ -, K^+ -АТФазы и понижает АД. Однако, холестерин в избытке встраивается не только в участки, сформированные свободными ЖК, а и во всю мембрану. Это существенно увеличивает ее микровязкость и теперь уже избыток холестерина ингибирует активность Na^+ -, K^+ -АТФазы, приводя к недостаточному удалению из клеток ионов Na^+ , Ca^{2+} и повышению АД. В то же время, холестерин не встраивается в аннулярные липиды, которые непосредственно прилежат к ферменту и формируют для него оптимальную микросреду. Следовательно, при эссенциальной гипертонии повышение АД вызвано блокадой рецепторного транспорта в клетки ЛПОНП, активацией встраивания в мембрану ЖК и компенсаторным повышением в клетках синтеза холестерина.

В отличие от эссенциальной гипертонии при атеросклерозе происходит блокада апоВ-100 рецепторного транспорта в клетки полиеновых ЖК в составе ЛПНП. АпоВ-100 рецептор есть ключевой этап транспорта в клетки полиеновых ЖК [61]. В отличие от эссенциальной гипертонии, при атеросклерозе существенно нарушается структура аннулярных липидов. При дефиците полиеновых ЖК, в фосфатидилэтаноламин и фосфатидилсерин (основные фосфолипиды аннулярных липидов) вместо пента- и гексановых (эйкозапентаеновая и докозагексаеновая кислоты) встраиваются тетраеновая омега-6 арахидоновая кислота, триеновые и даже диеновые кислоты. При столь выраженных нарушениях аннулярных фосфолипидов все интегральные белки мембраны ("ионные насосы", рецепторы, транспортные и сигнальные системы), оказавшись в безводном окружении, меняют свою конформацию, а следовательно и функцию [62]. При блокаде Na^+ -, K^+ -АТФазы и Ca^{2+} -АТФазы развивается гипернатриемия, гиперкальциемия цитозоля, увеличивается размер клеток.

При дефиците в клетках полиеновых омега-3 ЖК, в "стесненных" условиях оказываются рецепторы для инсулина и трансмембранные переносчики глюкозы [63], результатом чего является развитие внутриклеточной гипогликемии, компенсаторной гиперинсулинемии и диабета типа II [64,65]. При дефиците в клетках полиеновых ЖК меняется синтез и биологическая активность эйкозаноидов [66], которые изменяют секрецию

одновалентных катионов в канальцах почек, активируют агрегацию тромбоцитов и воспаление [67].

Повышение периферического сопротивления кровотоку и транспорт в клетки ЖК

Изменение клеточных мембран при гипертонии является следствием нарушения транспорта в клетки простых липидов - (а) насыщенных ЖК, (б) полиеновых ЖК и (в) холестерина. При этом каждый из липидов по-своему нарушает структуру клеточной мембраны.

Насыщенные ЖК формируют в мембране локальные домены и неспецифичные ионные каналы, через которые в клетку избыточно втекают Na^+ и Ca^{2+} , а из клетки оттекают K^+ и Mg^{2+} . В ответ компенсаторно возрастает активность Na^+ -, K^+ -АТФазы, Ca^{2+} -АТФазы и синтез в клетках холестерина.

Экзогенная гиперхолестеринемия и афизиологичное встраивание в мембрану холестерина, увеличивает ее вязкость, нарушает конформацию и функцию "ионных насосов", но не затрагивает аннулярные липиды. Снижение активности Na^+ -, K^+ -АТФазы, Ca^{2+} -АТФазы приводит к гипернатриемии и гиперкальциемии цитозоля.

Дефицит полиеновых ЖК существенно нарушает структуру аннулярных фосфолипидов. Последние окружают каждый из интегральных (проникающий через мембрану) белков, создавая гидратированную (водную) микросреду в безводной структуре липидной мембраны. Замена в аннулярных фосфолипидах гекса-, пентаеновых ЖК (эйкозапентаеновой и докозагексаеновой) на тетра- и триеновые ликвидирует водное окружение [68] для всех интегральных белков, включая Na^+ -, K^+ -АТФазы и Ca^{2+} -АТФазы. В результате развивается внутриклеточная гипернатриемия и гиперкальциемия. На рис.2 отражена структура мембраны при блокаде активного транспорта насыщенных, полиеновых ЖК и гиперхолестеринемии.

Жидкостьность является тем параметром, который объединяет действие многих факторов и функциональные свойства мембран: встраивание в мембрану насыщенных СЖК, состав этерифицированных в фосфолипиды полиеновых ЖК, содержание в мембране холестерина, нарушение противотранспорта одновалентных катионов, внутриклеточную гипернатриемию и гиперкальциемию, гипокалиемию и гипермагниезимию цитозоля, активность "клеточных насосов" и компенсаторные реакции клеток.

Длительное преобладание пассивного транспорта в клетки насыщенных СЖК, неконтролируемые потоки ионов, внутриклеточная гипернатриемия и гиперкальциемия приводят к существенному набуханию клеток, увеличению объема клеток рыхлой соединительной ткани в стенке артерий, включая и гладкомышечные клетки. В культуре гладкомышечных клеток спонтанно гипертензивных крыс вязкость мембран значительно выше, чем в контроле [39]. Гипернатриемия повышает сократительную активность гладкомышечных клеток [10,12]. В условиях нарушенного ионного состава цитоплазмы, увеличения объема клеток, высокой осмолярности цитозоля, фибробласты компенсаторно увеличивают синтез и секрецию во внеклеточную среду коллагена и эластана. Не исключено что это способствует стабилизации ионного состава цитозоля. Эти же факторы активируют трансформацию гладкомышечных клеток из сократительных в секреторные, после чего они, как и фибробласты, начинают секретировать внеклеточный матрикс.

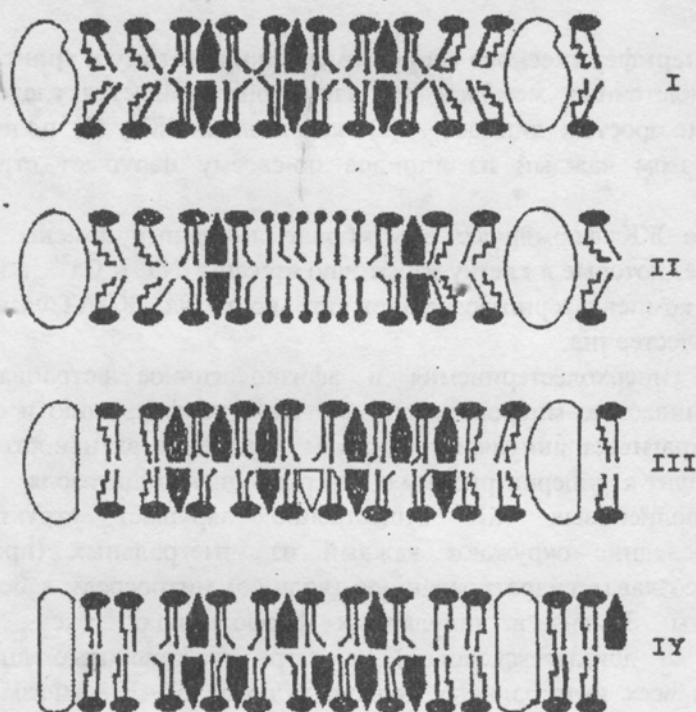


Рисунок 2.

Различие структуры клеточной мембраны в норме (I), при нарушении активного транспорта в клетки насыщенных кислот - встраивание свободных жирных кислот (II), при экзогенной гиперхолестеринемии - встраивание избытка холестерина (III) и блокаде активного транспорта полиеновых кислот - изменение аннуляриных фосфолипидов. Овальной формой изображен "ионный насос".

В результате нарушения функции клеток рыхлой соединительной ткани происходит утолщение стенок артерий, снижается их эластичность. Ригидная стенка артерии увеличивает сопротивление току крови. В этих условиях изменяются параметры функции сердца, и почки запускают те физиологические процессы, которые стабилизируют АД на высоких цифрах, формируя эссенциальную гипертонию. Методом магнитно-резонансной спектроскопии показано, что гиперкальциемия и гипомагниемия клеток стенки артерий сочетается со снижением их эластичности и повышением периферического сопротивления [29]. Гипомагниемия, как и гиперкальциемия, повышает чувствительность клеток к прессорным воздействиям и делает их резистентными к депрессорным стимулам. На рис. 3 приведена схема формирования повышенного сопротивления кровотоку артериального русла при активации пассивного транспорта в клетки насыщенных СЖК.

Эссенциальная гипертония и атеросклероз

Различия в патогенеза позволяют дифференцировать эссенциальную гипертонию и гипертонию при атеросклерозе. (а) Эссенциальной гипертонии предшествует гипертриглицеридемия, а атеросклерозу - гиперхолестеринемия. (б) При эссенциальной гипертонии активность Na^+ -, K^+ -АТФаза и Ca^{2+} -АТФаза повышена; при атеросклерозе "ионные насосы" ингибированы [69]. (в) При эссенциальной гипертонии отношение насыщенные / полиеновые ЖК в мембране снижено за счет избытка насыщенных СЖК, а при атеросклерозе - за счет недостатка полиеновых ЖК. (г) При эссенциальной гипертонии содержание в крови апо(а) не изменено и оно высокое при атеросклерозе [69 а, в]. (д) Активность постгепариновой липопроотеидлипазы выше при эссенциальной гипертонии, чем

при атеросклерозе [70]. (е) Эссенциальная гипертония не сопровождается теми метаболическими нарушениями, которые типичны для атеросклероза: гиперагрегация тромбоцитов, гиперкоагуляция, активация клеточного и гуморального иммунитета,

ФОРМИРОВАНИЕ ПОВЫШЕННОГО СОПРОТИВЛЕНИЯ КРОВОТОКУ В АРТЕРИАЛЬНОМ РУСЛЕ (СХЕМА)

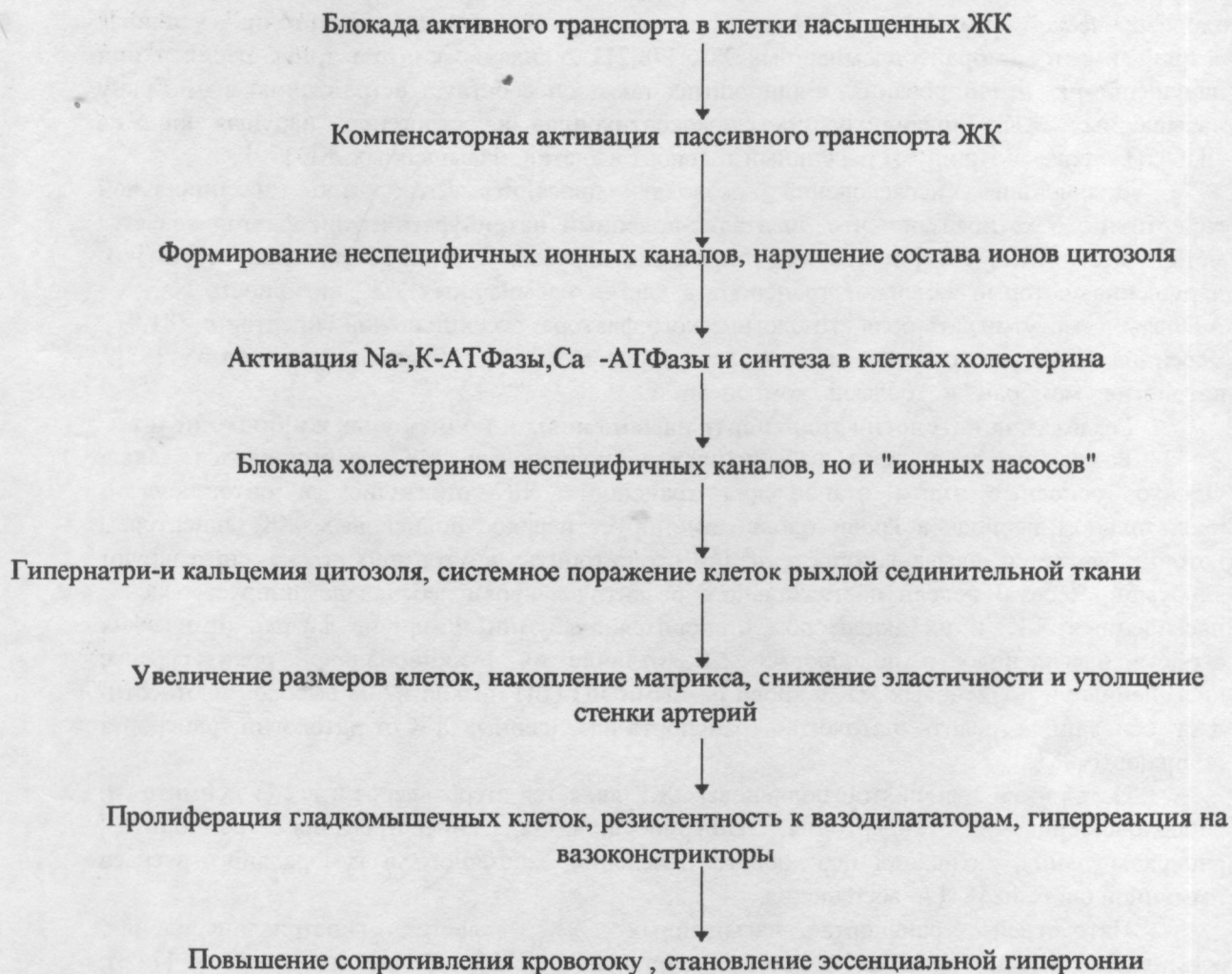


Рисунок 3.

Схема формирования повышенного периферического сопротивления кровотоку в артериальном русле.

активация синдрома воспаления, активация синтеза белков острой фазы [71]. В то же время, терапия антагонистами кальция, бета-блокаторами, блокаторами ангиотензин-превращающего фермента эффективна как при эссенциальной гипертонии, так и при метаболической стадии атеросклероза [72,73].

Несмотря на значение генетических нарушений в патогенезе эссенциальной гипертонии как в клинике [74,75], так и в эксперименте [5,7], часто этиологические факторы действуют постнатально [76]. Дальнейшие исследования установят, почему в одних случаях развивается блокада транспорта насыщенных ЖК и эссенциальная гипертония [77]. В

других же случаях происходит блокада транспорт полиеновых ЖК и развивается атеросклероз.

Эссенциальная гипертензия, как и атеросклероз, являются системным поражением, в первую очередь, рыхлой соединительной ткани. Эссенциальная гипертензия не нозологическая форма, а синдром, поскольку транспорт насыщенных ЖК может быть нарушен как при врожденных дефектах "ионных насосов", цитоскелета мембраны [15], так и эндогенно блокирован а постнатальном периоде. Активация липолиза в адипоцитах при адренэргической стимуляции ускоряет становление эссенциальной гипертензии, усиливая встраивание в мембрану насыщенных ЖК [78,21]. Усиление синтеза триглицеридов или нарушение их депонирования в адипоцитах также способствует встраиванию в мембрану насыщенных ЖК. Гиперпродукция глюкокортикоидов и эстрогенов, нарушая клиренс ЛПОНП, также активируют пассивный транспорт в клетки насыщенных ЖК [79].

Дальнейшие исследования позволят прояснить этиологию эссенциальной гипертензии. Уже показано, что диеталис-подобный натрийуретический фактор является метаболитом ЖК [76,80] и что инфицирование вирусом Эпштейн-Бара вызывает *in vivo* нарушения, которые изменяют транспорт в клетки насыщенных ЖК, активность Na^+ , K^+ -АТФазы и могут играть роль этиологического фактора эссенциальной гипертензии [81,82]. Эссенциальную гипертензию можно, характеризовать как "болезнь транспорта" [83], "патология мембран" и "болезнь компенсации".

Раздельная патология транспорта насыщенных и полиеновых жирных кислот

Раздельный транспорт насыщенных и полиеновых ЖК сформировался давно. Однако, основные этапы становления транспорта ЖК отразились в онтогенезе. В пренатальном периоде в крови плода доминирует перенос полиеновых ЖК, акцептором которых является альфа-фетопротейн [60]; гепатоциты внутриутробно не синтезируют альбумин. Через 3 недели постнатального развития в крови ребенка доминирует перенос насыщенных ЖК, и их акцептором становится альбумин. Различие физико-химических свойств насыщенных и полиеновых ЖК, отличие их функциональной роли, перенос насыщенных и полиеновых ЖК в крови разными ЛП (ЛП низкой и ЛП высокой плотности) дает основание отделить патологию транспорта насыщенных ЖК от патологии транспорта полиеновых ЖК.

Патологией транспорта полиеновых ЖК является атеросклероз и все его симптомы: гиперхолестеринемия, гипертензия, гиперинсулинемия, гиперагрегация тромбоцитов, гиперкоагуляция, активация перекисного окисления, клеточного и гуморального звеньев иммунной системы [84] и воспаления.

Патологией транспорта насыщенных ЖК является гипертриглицеридемия, эссенциальная гипертензия, избыточное депонирование ЖК в адипоцитах- ожирение [74,3], семейные формы гипертриглицеридемий (семейная хиломикронемия) [68], гиперлипопротеидемия типа I по Д. Фредриксону, семейная дислипидемическая гипертензия [32]. Патологией транспорта насыщенных ЖК является и так называемый "метаболический синдром X" [85], который включает те же симптомы.

Гиперпродукция контринсулярных гормонов является причиной вторичного нарушения транспорта в клетки насыщенных ЖК. Из всех гормонов только инсулин активирует синтез триглицеридов, понижая в крови уровень свободных ЖК; остальные гормоны активируют липолиз и усиливают включение в мембрану насыщенных свободных ЖК, способствуя повышению АД. Сложность регуляции гормонами транспорта насыщенных ЖК подлежит дальнейшему исследованию. Это относится к избирательности депонирования ЖК в адипоцитах, функциональной гетерогенности адипоцитов как клеток рыхлой соединительной ткани, избирательной регуляции липолиза в отдельных пулах адипоцитов и формированию разных типов ожирения.

Порочный круг можно “разорвать” если устранить блокаду рецепторного эндоцитоза ЛПОНП и снизить пассивный транспорт в клетки свободных насыщенных ЖК.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Тумов В.Н.* (1998) Кардиология. 1. 49 - 56.
2. *Reaven G.V., Litthel H., Langsberg L.* (1996) New Engl.J. Med. 334. 6. 376 - 381.
3. *Rosenbaum M., Leibel R., Hirsch J.* (1997) New Engl. J. Med. 337. 6. 396 - 407.
4. *Постнов Ю.В.* (1975) Кардиология. 8. 18 - 23.
5. *Okamoto H., Aoki K.* (1963) Jap. Circilation J. 27. 282 - 293.
6. *Muriana F.J.G., Villar J., Ruiz-Giterrez V.* (1996). J. Hypertension. 14. 443 - 446.
7. *Постнов Ю.В., Орлов С.Н.* (1987) Первичная гипертензия как патология клеточных мембран. Медицина. М. 1 - 176.
8. *Pedemonte С.Н., Kaplan J.H.*, (1990) Am.J.Physiol. 258. 1 - 23.
9. *Евдокименко Ю.В., Кузина Л.Ю., Медведев Б.И., Юрков И.С.* (1996) Биол. мембраны 13. 5. 529 - 536.
10. *Орлов С.Н., Кузнецов С.Р., Скрыбин Г.А., Чернов Т.Л., Покудин Н.И.* (1992) Биол. мембраны 9. 7. 716 - 722.
11. *Aviv A.* (1996) Cardiol. Rev. 4. 4. 182 - 190.
12. *Авдонин П.В., Ткачук В.А.* (1994). Рецепторы и внутриклеточный кальций. М. Наука. 29 - 34.
13. *Bialecki R.A., Yolenko T.V.* (1989) Am. J. Phy-siol. 257. 306 - 314.
14. *Furspan P.B., Dohr D.F.* (1986) Hypertension. 8. suppl. 11. 123 - 126.
15. *Бибихов Д.В., Никоненко Т.А., Постнов Ф.Ю., Постнов Ю.В.* (1997) Кардиология 4. 80 - 86.
- 15a. *Тумов В.Н.* (1997) Успехи совр. биологии. 117. 2. 240 - 255.
16. *Тумов В.Н.* (1997) Клин. лабор. диагностика 7. 13 - 19.
17. *Тумов В.Н.* (1997) Вопросы мед. химии. 43. 4. 195 - 207.
18. *Huff M.W., Miller D.B., Wolfe B.M., Conneky Ph.W.* (1997) J.Lipid Res. 38. 1318 - 1333.
19. *Оценкова Е.В.* (1995) Мягкая артериальная гипертензия и патология магистральных артерий головы. Автореф. диссер. докт. мед. наук. М.
20. *Chung B.H., Tallis G.A., Cho B.Y.S., Segrest J.P., Henkin Y.* (1995) J.Lipid Res. 36. 1956 - 1970.
21. *Anel A., Richieri G.V., Kleinfelder A.M.* (1993) Biochemistry. 32. 530 - 536.
22. *Kuo P., Weinfeld M., Loscalzo J.* (1990) Biochemistry. 29. 6626 - 6632.
23. *Klausner R.D., Klaifeld A.V., Hoover R.L., Karnovsky M.J.* (1980) J.Biol. Chem. 255.4. 1286 - 1295.
24. *Grekin R.J., Vollmer A.Y., Sider R.S.* (1995) Hypertension 26. 193 - 198.
25. *Wang Ch.S., Bass H., Whitmer R., McCjathy W.J* (1993) . J. Lipid Res. 34. 2091 - 2098.
26. *Zicha J., Dobesova S., Kunes J.* (1997) Hypertension. 30. 2. 636 - 640.
27. *Winocour P.H., Thomas T.H., Drown L., Laker M.F., Winkinson R., Alberty K.G.* (1992) Clin.Chim. Acta. 88. 193 - 203.

28. *Feriera S.R.G., Franco L.G., Gimeno S.J.A., Ioshida L.C., Iunes V.* (1997) *Hypertension*. 30. part 11, 641 - 645.
29. *Resnick L.V., Mitititanu D., Cinning A.J., Pipe J.G., Tvelhock J.L., Souler R.L.* (1997) *Hypertension*. 30. part. 11. 654 - 659.
30. *McMachon S.W., Macdjnald J.G., Rernstein L., Andrevis G., Blacket R.B.* (1985) *Lancet*. 1233 - 1236.
31. *Ruttenford P.A., Thomas T.H., Laker M.F., Wilkinson R.* (1992) *Eur. J. Clin. Invest.* 22. 719 - 724.
32. *Williams R.R. Yunt S.C., Hopkins P.N., Stults B.M., Wu L.L., Yassterd S.J.* (1988) *JAMA* 259. 24. 3579 - 3584.
33. *Beuckelmann D., Trodam E.* (1986) *Klin. Wochenschr.* 64. 1101 - 1107.
34. *Sierra A., Coca A., Pare J.C., Sanches M., Valls V., Urbano-Marques A.* (1992) *Circulation* 88. 1. 1628 - 1633.
35. *Villar J., Montilla C., Muniz-Drijalvo C., Muriana F.G.J., Stiefel P.* (1996) *J. Hypertension* 14. 969 - 973.
36. *Макаров В.Л., Кузнецов С.Р., Чурина С.К., Соколов А.И.* (1994) *Биохимия* 59. 7. 1011 - 1019.
37. *Yagle Ph.J.* (1983) *Biochim. Biophys. Acta* 727. 39 - 44.
38. *Benjamin N., Robinson B.F. Gracham J.G., Willson R.B.* (1990) *Hypertension*. 4. 273 - 276.
39. *Dominiczak A.F., Lazar D.F., Das A.K., Bohr D.F.* (1991) *Hypertension*. 18. 748 - 757.
40. *Sandhagen D., Fritz G., Waern U., Ronquist G.* (1990) *J. Intern. Med.* 228. 623 - 626.
41. *Aragon-Birlouez I., Montenu-Garestier T., Devinck V.F.* (1986) *Clin. Sci.* 66. 717 - 723.
42. *Dowd A., Thomas T.H., Wilkinson R.* (1993) *Eur. J. Clin. Invest.* 23. 102 - 107.
43. *Bagdade J.D., Buchanan W.F., Pollare T., Lithell H.* (1995) *Atherosclerosis*. 117. 209 - 215.
44. *Орлов С.Н., Покудин Н.И., Постнов Ю.В.* (1984) *Кардиология* 10. 93 - 98.
45. *Erne P., Bolli P., Burgissder E.* (1984) *New Engl. J. Med.* 310. 1084 - 1088.
46. *Dean W.L., Pope J.E., Bier M.E.* (1994) *Hypertension*. 23. 1 - 37.
47. *Muriana F.J.G., Montilla C., Villar J., Ruiz-Gituerrez V.* (1995) *J. Hypertension*. 13. 619 - 623.
48. *Spector A., Yoker M. A.* (1985) *J.Lipid Res.* 26. 1015 - 1035.
49. *Devinck M.A., Pernolett M.G., Nunez A.M., Aragon I.* (1982) *Proc.Natl. Acad. Sci USA* 79. 5057 - 5060.
50. *Naftilan A.J., Dzau V.J., Loscalzo J.* (1986) *Hypertension*. 8. suppl 11. 174 - 179.
51. *Okamoto H., Kawagushi H., Minami N., Saito H., Yasuda H.* (1989) *Hypertension*. 13. 456 - 462.
52. *Jefferson J.R., Kier A.B., Knittel J., Scallen T.J., Wood W.J.* (1991) *Proc.Soc. Exper. Biol. Med.* 196. 235 - 252.
53. *Owen J.S., Bruckdorder R., Day R.C., Mc Intyre N.* (1982) *J. Lipid Res.* 23. 132 - 142.
54. *Ronquiat G., Frithz G., Gunnarsson K., Arvidsin J.* (1992) *J. Intern. Med.* 232. 237 - 241.
55. *Corrocher R., Ferrary S., Bassi A. Guarini P., Bertinatto L.* (1987) *Life Sci.* 41. 171 - 1178.
56. *Russo C., Oliver O., Girelli D., Guarini P., Pasqualine R., Azzina M., Corrocher R.* (1997) *Hypertension*. 29. 1058 - 1063.
57. *Weder A.B., Serr C., Trolletti B.A., Bassett D.R., Zweifler A.J.* (1991) *Hypertension*. 17. 203 - 209.
58. *Corricher R., Padnan A., Ambrosio G.B., Ferrari S., Olivieri O.* (1992) *J. Endocr. Invest.* 15. 369 - 376.

59. Engelmann B., Schontier U.M., Streich S., van Den Kamp J.A., Roefoster B. (1993) J. Membran. Biol. 133. 99 - 106.
60. Crandall B.F. (1981) CRC Crit. Rev. Clin. Lab. Sci. 15. 127 - 131.
61. Тумов В.Н. (1997) Биохимия. 62. 1. 3 - 19.
62. Marcus A.J., Yaajar D.P., (1993) J.Lipid Res. 34. 2017 - 2031.
63. Semplicini A., Serena L., Monari A., Ceolitto G., Vriz O., Fintebasso A. (1997) Nutr. Metabol. Cardiovasc. Dis. 7. 81 - 85.
64. Мусеев В.С., Ивлева А.Я., Кобалова Ж.Д. (1995) Вест. Российской АМН. 5. 15 - 18.
65. Muira K., Nakagawa H., Nichijo M., Tabata M., Morikava Y. (1995) J. Hypertension. 13. 423 - 427.
66. Satoh T., Cohen H., Katz A.I. (1993) J. Clin. Invest. 91. 409 - 415.
67. Schmidt E.B., Pedersen J.O., Varming K., Ernst E. (1991) Arteriosclerosis Thromb. 11. 429 - 435.
68. Benlian P., Luc De Gennes J. Foubert L., Zhung H., Gagne E. (1996) New Engl. J. Med. 335. 12. 848 - 854.
69. Сперанская Н.В., Тумов В.Н. (1981) Лаб. дело 10. 592 - 596.
- 69а. Тумов В.Н., Творогова М.Г., Никитин С.В. (1992). Тер. архив 64. 123. 112 - 115.
- 69б. Cazzaruso C., Buscaglia P., Garzanini A., Falcone C., Mariotti S. (1997) J. Hypertension 15, 227-235
70. Творогова М.Г., Кантарджян И.Г., Неговская А.В., Тумов В.Н. (1982) Лаб. дело. 3. 214 - 218.
71. Тумов В.Н. (1994) Лабораторные методы исследования в кардиологии. Руководство для врачей. Ред. Е.И. Чазов. М. Медицина. 464 - 481.
72. Арабидзе Г.Г. (1997) Кардиология 37. 3. 88 - 95.
73. Мазур Н.А., Тумов В.Н., Назаров Э.А., Юдаев А.Д. (1989) Кардиология 29. 11. 11. 125 - 128.
74. Шхвацабая И.К., Осипов С.Г., Суворов Ю.И. (1984) Cor Vasa 26. 6. 416 - 422.
75. Nara Y., Kihara M., Nabuka T., Mano M., Horie R., Yamori Y. (1984) Hypertension. 6. 339 - 343.
76. Cambien F., Warnet J.M., Eschwege E., Jaqueson A., Richard J.L., Rosselin G. (1987) 79.
77. Richieri G.V., Klainfeld A.M. (1995) J.Lipid Res. 36. 229 - 240.
78. Кузьмин А.И., Медведев О.С., Аносова О.Б., Вихерт О.А., Быков А.В., Лещинский П.М., Тумов В.Н., Арабидзе Г.Г. (1989) Физиология человека 15. 2. 78 - 84.
79. Тумов В.Н. (1980) Механизмы развития гиперлиппротеинемии при действии глюкокортикоидов и эстрогенов. Автореф. диссерт. докт. мед. наук, М.
80. Tamura M., Inagami T., Kinoshita T., Kuvano H. (1987) Hypertension. 5. 219 - 225.
81. Ng L.L., Sweeney E.P., Sizzovski M. (1995) Hypertension. 25. 971 - 977.
82. Siffert W., Roskopf D., Moritz A. (1995) J. Clin. Invest. 96. 759 - 766.
83. Titov V.N. (1997) Absrt. X11 Eur. Congress Clin. Chem. Basel. August 17 - 22. Switzerland. 254. D 35.
84. Тумов В.Н., Осипов С.Г., Румянцев А.Г. (1988) Лаб. дело. 9. 41 - 46. Arteriosclerosis. 7. 197 - 202.
85. Соколов Е.И., Старикова Н.Т., Щукина Г.Н., Заев А.И. (1997) Кардиология 37. 3. 4 - 7.

BLOCKADE OF SATURATED FATTY ACIDS TRANSPORT TO A CELL : PATHOGENESIS OF ESSENTIAL HYPERTENSION

V.N.TITOV

National Cardiology Research Centre, 3rd Cherepkovskaya str. 15-a. Moscow 122551 Russia,
fax (095) 414 2962

Increased resistance to blood flow in arteries is built up by blockade of transport of saturated fatty acids of triglycerides in VLDL to cell through apoE/B-100 receptor endocytosis (active transport). This way does not affect the structure of cell membrane. Blockade of the active transport stimulates the compensating activation of lipolysis increasing the level of free saturated fatty acids in the blood. These fatty acids are included into the cell membrane via passive transport. In the membrane fatty acids form local domains with unregulated permeability and nonspecific ion transport: Na^+ and Ca^{2+} enter into cell without any control and K^+ and Mg^{2+} leak out. Responding cells activate Na^+ , K^+ - and Ca^{2+} -ATPase and cholesterol synthesis. Ion pumps activate Na^+ and Ca^{2+} out-fluxes; cholesterol blocks nonspecific ion permeability, but increases membrane microviscosity and inhibits secondary activity of ion pumps, thus forming vicious circle of hypernatremia and hypercalcemia disturbing functions of loose connective tissue. They increase cell size, promote synthesis and secretion of collagen and elastin. It has led to wall thickening, elasticity drop and artery clear cross section narrowing. The increase of sensitivity to contractility of smooth muscle cells, hyperreactivity towards pressor regulators and resistance to depressor regulators cause artery spasm, peripheral resistance increases and starts up pathogenesis of essential hypertension.

Key words: saturated and unsaturated free fatty acids, cholesterol, essential hypertension.