

Р. Д. Григорян

Энергетическая концепция артериального давления*(Представлено академиком НАН Украины А. А. Мойбенко)*

Щоб зрозуміти принципи функціонування механізмів, що визначають довгостроковий рівень середнього артеріального тиску (АТ), його фізіологічних варіацій, артеріальної гіпертензії, запропоновано розширену концепцію АТ, яка базується на енергетичній основі. Нервово-рефлекторні механізми серцево-судинної системи (ССС) забезпечують короточасні зміни або демпфування коливань АТ. ССС є частиною більш загальної функціональної системи — енергетичної мегасистеми, заснованої на архаїчних внутрішньоклітинних механізмах (ВМ), що активізуються проти дефіциту енергії (ДЕ). При тривалому ДЕ шляхом гіперплазії, гіпертрофії, ВМ нарощують сумарну площу мембран мітохондрій клітини. Додатково до ВМ і ССС енергетична мегасистема включає регулятори легеневої вентильації, еритропоезу, концентрації глюкози в крові, а також локального ангіогенезу. Розвиток артеріальної гіпертензії свідчить про те, що згадані вище регулятори не можуть підтримувати адекватний потік матеріалів до клітин, щоб нарощуванням сумарної площі мембран мітохондрій подолати їх ДЕ.

Артериальная гипертензия (АГ) является одной из наиболее изученных медицинских проблем. Тем не менее, по свидетельству одного из ведущих американских исследователей [1], парадокс состоит в том, что на фоне, казалось бы, несомненных успехов в понимании физиологических механизмов регуляции артериального давления (АД) [2–5] количество больных с АГ только возрастает. Складывается впечатление, что наши физиологические знания и основанные на них медицинские технологии покрывают лишь часть данной проблемной области. Не исключено, что есть более фундаментальные закономерности, без раскрытия которых эффективное лечение АГ невозможно. Инициатором эссенциальной гипертензии Ю. В. Постнов с соавт. [6] считают митохондриальную недостаточность (МН). С этой точки зрения, АГ — системная компенсаторная реакция на дефицит энергии. Этот же вывод стал побочным продуктом других исследований [7, 8], цель которых состояла в выяснении: а) что лежит в основе флуктуаций наших физиологических характеристик; б) какова природа внутренних движущих сил адаптации организма к изменениям окружающей среды. Логическим завершением этих исследований стала энергетическая теория адаптации (ЭТА) [9, 10]. ЭТА расширяет наше понимание роли сердечно-сосудистой системы (ССС) в организме: ССС предстает как часть функциональной, пространственно распределенной энергетической мегасистемы (ЭМС), обеспечивающей баланс производства и потребления АТФ в клетках. В связи с этим является целесообразным критически переосмыслить текущие представления об АД и обосновать его расширенное понимание.

Традиционный взгляд на АД. В определенном смысле каждая наука является абстракцией. Как раздел науки о кровообращении, *гемодинамика* опирается на: а) законы биомеханики сердца и гидродинамики в эластичных сосудах; б) знания о строении и биомеханике сосудистой стенки; в) топологию и электрофизиологию механорецепторных и хеморецепторных рефлексов, нейрональных центров спинного и головного мозга; г) нейроэндокринные взаимосвязи. Сложилось определенное понимание, касающееся как среднего артериального давления (САД), так и закономерностей срочной регуляции АД.

ССС — открытая, нестационарная система. Ее характеристики меняются во времени, поэтому для корректного описания гемодинамики должен присутствовать независимый параметр времени t . На величину АД (обозначим $P_a(t)$) оказывают влияние три других переменных: сердечный выброс — $Q(t)$; тонус сосудов — $T_v(t)$; объем циркулирующей крови — $V_s(t)$. Причем объем циркулирующей крови, основным регулятором которого являются почки, считается главным детерминантом как АД, так и САД [2, 5, 11]. При известном наполняющем венозном давлении величина $Q(t)$ зависит от частоты сокращений сердца $F(t)$ и фракции изгнания (при неизменном сопротивлении потоку ее характеризует коэффициент $k(t)$, численно равный отношению ударного выброса желудочков к их конечно-диастолическому наполнению) [8, 11].

Интегральная характеристика тонуса сосудов $T_v(t)$ отражает величины ненапряженных объемов $U_A(t)$, $U_V(t)$ и жесткостей $D_A(t)$, $D_V(t)$ артериального и венозного резервуаров соответственно. Для каждого сосудистого участка его $V(t)$, $U(t)$ и $D(t)$ однозначно детерминируют другую важную характеристику — сопротивление кровотоку $R_v(t)$ [8]. Точная формула связи между перечисленными характеристиками СССР и $P_a(t)$ вряд ли может быть установлена. Но большое количество успешных математических моделей (например, [8, 11]) основано на аппроксимациях $P_a(t)$ с помощью приближенной функции типа

$$P_a(t) \approx \Psi(V_s(t), U_s(t), T_v(t), R_v(t), F(t), k(t)). \quad (1)$$

Для дальнейшего анализа удобно характеристики СССР, вошедшие в Ψ -функцию, обозначить как x_i , тогда

$$P_a(t) \approx \Psi(x_i(t)). \quad (2)$$

Обозначим $x_i(0)$ значения переменных x_i в состоянии ненапряженных регуляторов. Для любого другого физиологического состояния, наблюдаемого в момент времени t , значения $x_i(t)$ являются результатом регуляторных изменений $x_i(0)$ на $\Delta x_i(t)$. До достижения минимально или максимально возможного значения x_i^{Ext} данного параметра x_i его $\Delta x_i(t)$ равно алгебраической сумме эффектов $j = \overline{1, m}$ разных регуляторов (барорефлекторных, хеморефлекторных, прямых нервных воздействий с верхних отделов головного мозга, гуморальных). Формальная запись этого утверждения имеет вид

$$x_i(t) = \begin{cases} x_i(0) \pm \Delta x_i(t), & |x_i(t)| \leq x_i^{\text{Ext}}, \quad \text{где} \quad \Delta x_i(t) = \sum_{r=1}^m \Delta x_{ir}(t), \\ x_i^{\text{Ext}}, & |x_i(t)| > x_i^{\text{Ext}}, \end{cases} \quad (3)$$

$$\Delta x_{ir}(t) = \begin{cases} 0, & Y_{ir}(t) \leq y_{ir}, \\ a_{ir}(Y_{ir}(t) - y_{ir}), & y_{ir} < Y_{ir}(t) < Y_{ir}^s, \\ \Delta x_{ir}^s, & Y_{ir}(t) \geq Y_{ir}^s. \end{cases}, \quad (4)$$

Система (4) описывает линейную связь между активностью специализированных рецепторов (например, реагирующих на давления крови, ее химический состав) и рефлекторным изменением параметра Δx_{ir} . Рефлекторный ответ отсутствует ниже порога рецепции y_{ir} и при предельной нагрузке рецептора не превышает Δx_{ir}^s . Чувствительности a_{ir} считаются константой на всем диапазоне $y_{ir} < Y_{ir}(t) < Y_{ir}^s$ активности рецепторов.

Кардиогенные и барорецепторные рефлекссы демпфируют кардиоциклические и прочие возмущения $P_a(t)$ [2–5, 11]. Роль хеморецепторных рефлекссов, повышающих САД и интенсифицирующих дыхание, состоит в обеспечении требуемого химического состава крови [2–5]. Что касается соотношения нервных и гуморальных механизмов контроля ССС, то единомышленники физиологов касаются лишь их разного быстродействия [2]. Также не устоялось еще мнение относительно роли гуморальных агентов [5]. Добавим к сказанному неоднозначность трактовки эффектов, которые метаболиты (например, H^+ , OH^- , CO , CO_2 , NO , SO_2) оказывают на локальное и системное кровоснабжение [2, 3, 12].

Примем, что из списка состояний в (2) уже выбран некий конкретный уровень $P_a(t) = P_a^*(t)$. Важно помнить, что одно и то же численное значение $P_a^*(t)$ может быть результатом разных наборов состояний $x_i(t)$. В пространстве состояний параметров $x_i(t)$ есть два качественно разных типа состояний ССС. Внешне в обоих случаях хотя бы для одного из x_i ($i = \overline{1, n}$) имеет место неравенство $x_i(t) \neq x_i(0)$, но механизмы, ответственные за это неравенство, не всегда тождественны. Разница в том, что в одном случае $x_{1i}(t) \neq x_i(0)$ возникает за счет напряжения регуляторов, а в другом — $x_{2i}(t) \neq x_i(0)$ — без напряжения регуляторов.

Регуляторные смещения Δx_i непродолжительны и не затрагивают структуру эффекторов. Поэтому этот тип реагирования часто называют функциональной адаптацией. В [7] было показано, что на самом деле это не имеет ничего общего с истинной адаптацией, которая всегда структурна и разворачивается внутри клеток. Ряд типов специализированных клеток в процессе адаптации также может инициировать пролиферацию и изменять количество клеток в популяции (эффektorном органе).

При втором типе состояний имеют место структурные изменения как в исполнительных механизмах (миокард, гладкая мускулатура сосудов), так и в регуляторных звеньях (пороги активации, чувствительность и уровни насыщения рецепторов). Механизмы, способные кратковременно обеспечить неравенство $x_{1i}(t) \neq x_i(0)$, известны. Более того, физиологи и медики почти единомышленны в том, что изменения носят компенсаторный характер, но механизмы их запуска и реализации остаются загадкой. Применительно к АГ, эта физиологическая неопределенность рождает медицинские проблемы.

Как правило, пациент с АГ обращается к врачу, уже имея устойчивую патологию. Множественность контуров регуляции гемодинамики, возможные индивидуальные вариации каждого из них в процессе адаптивного онтогенеза осложняют, а точнее — практически исключают корректную дифференциальную диагностику АГ и ее лечение [1, 13]. Тем не менее лечить пациентов с экстремальными проявлениями АГ нужно, поэтому стратегия и тактика терапии направлены на выявление и устранение симптоматики.

Пожалуй, цель симптоматического лечения АГ, понимаемая как возврат контролируемых показателей ССС (среди них в общем списке часто оказываются и тонус симпатических нервов, и уровень гормонов надпочечников [5, 13]) к их “нормативным” значениям (установленным на основе статистики) следует считать, скорее, заблуждением. Эта стратегия не учитывает мультивариантность индивидуальной адаптации. Медицина еще не умеет эффективно бороться с первопричинами АГ, а лечебный эффект проявляется лишь при условии перманентного экзогенного вмешательства [1]. Следовательно, новые стабильные значения $x_{2i}(t)$ не устраняются, нет структурного возврата к $x_i(0)$, а паллиативный эффект является результатом воздействия лишь на регуляторы, формирующие величины $\Delta x_i(t)$.

Таким образом, можно сделать важный промежуточный вывод. Все, что известно из физиологии ССС, касается лишь ее собственных, нередко автономных механизмов и их

рычагов управления гемодинамикой в целом и АД в частности. Традиционная гемодинамическая абстракция не содержит знаний о детерминантах САД. Поиск сопряженных глубинных механизмов, устанавливающих и отслеживающих долговременные характеристики миокарда, эластичности и емкости сосудистого русла, гладкой мускулатуры сосудов, а также их срочных регуляторов, следует вести в другой — расширенной абстракции. При этом стартовым становится поиск ответа на другой вопрос: зачем организму АД?

Взгляд на АД с “клеточной точки зрения”: расширенная абстракция. С эволюционной точки зрения, ССС и другие анатомо-функциональные системы (АФС) нашего организма направлены на лучшее обеспечение тех функций, без которых клетка не может продолжительное время существовать и функционировать как структурная единица организма. Нехватка энергии подавляет биологические функции клеток даже в условиях обилия прочих необходимых субстратов. Это позволяет полагать, что при прочих равных условиях эволюционный успех пришел бы к тем клеткам, которые наиболее эффективно боролись с дефицитом энергии.

Клетки прямо не нуждаются в АД. Оно является лишь необходимым условием для кровотока — средства для транспортировки субстратов к клеткам и удаления их метаболитов. Транспортная функция крови является необходимым, но не достаточным условием должного метаболизма. Важен субстратный состав притекающей крови. С учетом отсутствия сколь-либо значимых запасов АТФ в клетках последние наиболее уязвимы при падениях концентраций кислорода и “горючих” (глюкоза, жирные кислоты, жиры).

Совокупный анализ этих фактов лег в основу ЭТА. Ее основной постулат гласит: равенство средних суммарных скоростей производства (v_p) и потребления (v_u) АТФ является необходимым условием статичности клетки [7, 9, 10]. Нестабильное окружение клетки часто нарушает это идеальное состояние. При $v_u > v_p$ дефицит АТФ ухудшает качество гомеостаза цитоплазмы, подавляются физиологические функции, нарушается метаболизм. В клетке накапливаются “химические загрязнители” и усиливается угроза перехода на траекторию апоптоза. Но мы являемся наследниками тех клеток, которые обладают механизмом выхода из этого угрожающего состояния.

Стратегия спасения клетки состоит в увеличении суммарной скорости производства АТФ. Когда данный показатель подавляется из-за гипоксии, эта стратегия экспериментально подтверждена для разных аэробных клеток [14, 15].

В аэробных клетках эволюционно закрепились механизмы, способные эффективно противостоять кратковременному дефициту АТФ. Прежде всего, речь идет о химических регуляторах скорости оксидативного фосфорилирования (v^{EP}) в митохондриях [14]. Благодаря мобильности митохондрии скапливаются в местах большей концентрации кислорода и “горючих” в цитоплазме, повышая суммарную скорость производства АТФ. Наконец, суммарная эффективная поверхность (S) митохондрий клетки в статике коррелирует с суммарной скоростью потребления АТФ.

Какая может быть связь между митохондриями и АД? Чтобы ответить на этот вопрос, ниже осознанно утрируются сложные процессы регуляции производства АТФ. Используемые пропорциональные отношения следует считать лишь первым приближением.

Между величинами v_p и v^{EP} существует почти пропорциональная зависимость:

$$v_p \approx \alpha v^{EP}. \quad (5)$$

На величину v^{EP} оказывают влияние показатели S , концентрации АДФ, неорганического фосфора, регулятора NADH, кислорода $[O_2^m]$ и глюкозы $[Gl^m]$ в митохондриях. При неиз-

менных $S = S_0$, концентрации АДФ, достаточной концентрации фосфора и NADH, митохондриальная концентрация $[O_2^H]$ и $[Gl^H]$ определяется как их концентрацией в цитоплазме и крови, так и капиллярным средним давлением P_c . При достаточной концентрации необходимых агентов в крови их поступление в клетку детерминируется проницаемостью капилляров и величиной P_c , что позволяет утверждать: между v^{EP} и P_c также существует почти пропорциональная связь:

$$v^{EP} \approx \beta P_c. \quad (6)$$

Используя (5) и (6) для случая, когда $S(t) \neq S_0$, получаем приближенную формулу, выражающую связь между $v_p(t)$, $S(t)$ и P_c :

$$v_p(t) \approx \gamma P_c (S(t) - S_0), \quad (7)$$

где константа γ объединяет константы α и β , учитывая также чувствительность v_p к единице прироста поверхности внутренних мембран митохондрий.

При известном среднем давлении в дуге аорты P_A величина P_c вычисляется как:

$$P_c = P_A - R_{Ac} q_{Ac}, \quad (8)$$

где q_{Ac} — поток крови в участке аорта — капилляр, а R_{Ac} — гидравлическое сопротивление этого участка.

Совместный анализ (7) и (8) позволяет утверждать, что при $P_A > R_{Ac} q_{Ac}$ направления изменений P_A и P_c совпадают, следовательно, изменениями P_A можно регулировать v_p . Таким образом, утрируя некоторые сложные характеристики митохондриального дыхания, удалось наглядно показать связь между АД и энергетикой клетки. Однако эта связь не столь однозначна и не всегда МН вызывает стойкую АГ. Чтобы лучше представить взаимосвязи в организме, проанализируем схему, построенную в соответствии с ЭТА (рис. 1).

Согласно приведенной схеме (см. рис. 1), помимо внутренних причин (например, нарушений нормального хода цикла Кребса, недостаточной концентрации фосфора, других субстратов) есть три внешних по отношению к митохондриии источников МН: циркуляторная недостаточность, гипоксия, гипогликемия. Локальная вазодилатация способна в основном нейтрализовать МН в ограниченном количестве клеток. В этом случае АД не увеличивается. Но без роста АД не удастся преодолеть МН в сравнительно большом регионе или при глобальном дефиците энергии. В этих случаях совокупность реакций подсистем организма направлена как на рост АД (при увеличении скорости реабсорбции в почках увеличивается V_s , рефлекторно возрастают значения F , k , D и снижается значение U), так и на интенсификацию транспорта кислорода кровью (путем увеличения легочной вентиляции и количества гемоглобина). Возможно также ингибирование продукции инсулина.

Пожалуй, динамика этих регуляторных реакций, хорошо описанная при гипоксии, лучше отвечает на вопрос, почему АГ может быть транзиторной. По сравнению с инерционными эритропозом и ангиогенезом перечисленные выше гемодинамические реакции, также как реакции легких, быстрые. Но по мере увеличения количества эритроцитов крови клетки могут получать достаточно кислорода и без учащения дыхания и интенсификации кровотока. Поэтому, через время адаптации кровяной системы в крови концентрация сигнализаторов дефицита АТФ падает настолько, что легочная вентиляция и гемодинамика могут возвращаться до значений, характерных для нормоксии. Если же МН в клетках не устранена, будет наблюдаться АГ (возможна и повышенная легочная вентиляция).

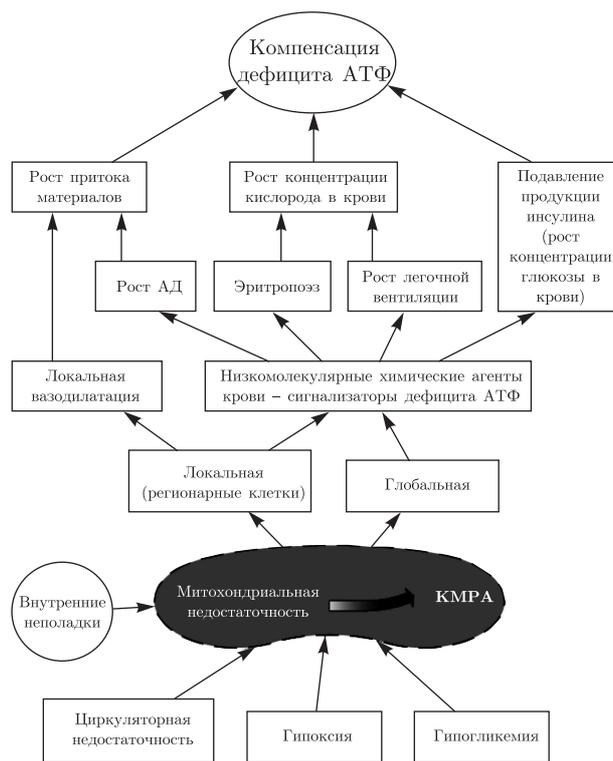


Рис. 1. Концептуальная схема возникновения и компенсации дефицита АТФ в клетках организма человека (КМРА — клеточный механизм реактивной адаптации)

Остаются еще два вопроса, ответив на которые можно считать расширенную трактовку АД теоретически доказанной. Во-первых, как клетки с дефицитом АТФ могут повлиять на представленные на рис. 1 АФС организменного масштаба? Во-вторых, каким образом дефицит АТФ в клетках может способствовать структурным изменениям в эффекторах ССС?

Установлено [14, 15], что высокомолекулярные белковые агенты (известные как *Hif* (*hypoxia inducible factors*)) активизируют биосинтез энергетически неблагополучных клеток. Ответ на первый вопрос подразумевает, что наряду с появлением *Hif* из этих клеток в окружающую среду диффундируют низкомолекулярные вещества. Эта гипотеза основана на факте локальной вазодилатации. Нет оснований исключить, что некоторые из таких химикатов могут попасть в кровь и дойти до клеток, представляющих собой сенсорные звенья регуляторов АФС. Следует подумать о том, как идентифицировать присутствие этих гипотетических пока агентов в крови пациентов с АД.

Ответ на второй вопрос сопряжен с ответом на первый, хоть не столь прямолинеен. Гиперплазия клеток может иметь энергетическую подоплеку. Любые два функционально интегрированных органа (популяции клеток) в статике находятся в некоем равновесии тогда и только тогда, когда оба не испытывают энергетического дефицита. Из ЭТА [7–10] следует, что в каждой клетке суммарная площадь митохондрий (*S*) “настроена” на средний для данного режима метаболизма темп производства АТФ. Когда в органе, чья продукция нагружает интегрированный с ним парный орган, выходная продукция (метаболиты, количество импульсов) возрастет, во втором органе увеличится скорость потребления АТФ

и вскоре появится дефицит АТФ. Чтобы выйти из этой “энергетической ямы”, нагружаемые клетки должны нарастить свою скорость производства АТФ. Как отмечено выше, увеличение суммарной площади митохондрий способствует росту производства АТФ. Похоже, что наряду с увеличением суммарной площади митохондрий упомянутые активаторы биосинтеза включают также пролиферацию клеток. В клетках, утративших во взрослом состоянии способность к пролиферации, активируется пролиферация тех внутренних органелл, которые обеспечивают аналогичный функциональный эффект. Лишь такое допущение позволяет объяснить долгосрочные ультраструктурные изменения не только в строении стенок сосудов, но и в миокарде, других составных клетках АФС. В конечном счете, изменяются параметры $x_i(0)$ на $x_{2i}(t)$ и смещается САД.

Новизна и потенциал расширенного понимания АД. Из приведенного анализа следует, что АД, в традиционной — гемодинамической абстракции считаемое как выходящая характеристика автономной ССС, в расширенной — энергетической абстракции уже предстает как одна из переменных организма, интегрированных в функции митохондрий по производству АТФ. Иначе говоря, клетки децентрализованно устанавливают такие значения параметров сопряженных физиологических регуляторов верхнего уровня, при которых дефицит АТФ сводится к минимуму в максимальном количестве клеток организма. Этот энергетический взгляд на организм позволяет в новом свете увидеть как причины частых колебаний значений индикаторов функциональной активности различных АФС организма, так и адаптивные смещения параметров АФС. В частности, проведенный анализ подвел системную основу под отстаиваемую Ю. В. Постновым точку зрения на АГ как компенсаторную реакцию организма на МН. Более того, прояснились механизм, истинные масштабы этой реакции, а также условия возникновения транзиторной или устойчивой форм АГ. Следовательно, усилия физиологов необходимо ориентировать на поиск и идентификацию химических маркеров МН в крови, а усилия медиков целесообразно направить на поиск способов ранней диагностики МН и эффективной ее профилактики.

1. Chobanian A. V. The hypertension paradox: more uncontrolled disease despite improved therapy // *N. Engl. J. Med.* – 2009. – **361**. – P. 878–887.
2. Cowley A. W., jr. Long-term control of arterial blood pressure // *Physiol. Rev.* – 1992. – **72**. – P. 231–300.
3. Dampney R. A., Coleman M. J., Fontes M. A. et al. Central mechanisms underlying short – and long-term regulation of the cardiovascular system // *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* – 2002. – **29**. – P. 261–268.
4. Malpas S. C. Neural influences on cardiovascular variability: possibilities and pitfalls // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2002. – **282**. – P. 6–20.
5. Cowley A. W., jr. Renal medullary oxidative stress, pressure-natriuresis, and hypertension // *Hypertension*. – 2008. – **52**. – P. 777–786.
6. Постнов Ю. В., Орлов С. Н., Будников Е. Ю и др. Нарушение преобразования энергии в митохондриях клеток с уменьшением синтеза АТФ как причина стационарного повышения уровня системного артериального давления // *Кардиология*. – 2008. – № 8. – С. 49–59.
7. Григорян Р. Д. Самоорганизация гомеостаза и адаптации. – Киев: Академперіодика, 2004. – 501 с.
8. Grygoryan R. D., Hargens A. R. A virtual multi-cellular organism with homeostatic and adaptive properties // *Adaptation Biology and Medicine: Health Potentials* / Ed. L. Lukyanova, N. Takeda, P. K. Singal. – New Delhi: Narosa Publishing House, 2008. – Vol. 5. – P. 261–282.
9. Григорян Р. Д., Лябах Е. Г. Формализованный анализ адаптивного реагирования клетки на дефицит энергии // *Доп. НАН України*. – 2008. – № 11. – С. 145–151.
10. Григорян Р. Д. Биодинамика и модели энергетического стресса. – Киев: Академперіодика, 2009. – 332 с.
11. Guyton A. C., Coleman T. G., Manning B. D., Hall G. E. Some problems and solutions for modelling overall cardiovascular regulation // *Math. Biosci.* – 1984. – **72**. – P. 141–155.

12. *Мойбенко А. А., Досенко В. Е., Пархоменко А. Н.* Эндогенные механизмы кардиопротекции как основа патогенетической терапии заболеваний сердца. – Киев: Наук. думка, 2008. – 520 с.
13. *Koh K. K., Quon M. J.* Targeting converging therapeutic pathways to overcome hypertension // *Int. J. Cardiol.* – 2009. – **132**. – P. 297–299.
14. *Wenger H. R.* Cellular adaptation to hypoxia: O₂-sensing protein hydroxylases, hypoxia-inducible transcription factors, and O₂-regulated gene expression // *FASEB J.* – 2002. – **16**. – P. 1151–1162.
15. *Bianciardi P., Fantacci M., Caretti A. et al.* Chronic in vivo hypoxia in various organs: hypoxia-inducible factor – 1alpha and apoptosis // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2006. – **342**. – P. 875–880.

Институт программных систем НАН Украины, Киев

Поступило в редакцию 15.11.2010

R. D. Grygoryan

The energy concept of arterial pressure

To understand the mechanisms that determine long-term levels of mean arterial pressure, its physiological variations, and arterial hypertension (AH), an extended concept of arterial pressure based on energy relationships is proposed. The cardiovascular system is a part of the more general functional system – an energy mega-system (EMS) which enhances the effects of archaic intracellular mechanisms (IMs) activating against energy deficit (ED). Under long-term ED, IMs provide mitochondrial hypertrophy, and proliferation enlarging mitochondrial membrane's surface (S). EMS includes regulators of lung ventilation; erythropoiesis; insulin-glucose relations; and local angiogenesis. AH indicates that the regulators mentioned above are insufficient to provide material inflows necessary and sufficient for IMs to adequately increase S and overcome ED.