

## РЕОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ЭРИТРОЦИТОВ ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ С ДИСЛИПИДЕМИЕЙ НА ФОНЕ АТОРВАСТАТИНА

Скорятин И.А.

*Курский институт социального образования (филиал) Российского государственного социального университета, Курск, Россия (305029, г.Курск, ул.К.Маркса, 53) e-mail: [ilmedv1@yandex.ru](mailto:ilmedv1@yandex.ru)*

Цель работы – исследовать возможности влияния ингибитора гидроксид-метилглутарил коэнзим А-редуктазы - аторвастатина на микрореологические свойства эритроцитов у больных артериальной гипертензией с дислипидемией. Под наблюдением находились 33 больных артериальной гипертензией 1-2 степени с дислипидемией IIб типа, риск 3 (критерии ДАГЗ (2008), среднего возраста (52,8±1,7 года). Группу контроля составили 26 здоровых людей аналогичного возраста. Терапия аторвастатином больных артериальной гипертензией с дислипидемией оказалась способна быстро оптимизировать показатели липидного спектра крови и перекисного окисления липидов плазмы к 16 неделям лечения, обеспечив изменения липидного состава мембран эритроцитов. В результате лечения аторвастатином у больных выявлено выраженное ослабление активированного внутриэритроцитарного перекисного окисления липидов за счет усиления антиоксидантной защиты эритроцитов. Применение аторвастатина вызвало в крови больных увеличение содержания дискоцитов, нормализовавшееся уже через 16 недель лечения. При этом, суммарное количество обратимо и необратимо измененных форм эритроцитов снижалось, стабильно достигнув значений контроля к 16 неделе наблюдения. В результате 4 месяцев применения аторвастатина отмечена нормализация суммы эритроцитов в агрегате их размеров и количества при увеличении свободно лежащих эритроцитов.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, дислипидемия, эритроциты, цитоархитектоника, агрегация, аторвастатин.

## RHEOLOGICAL CHARACTERISTICS OF ERYTHROCYTE IN HYPERTENSION WITH DYSLIPIDEMIA WITH ATORVASTATIN

Skorjatina I.A.

*Kursk Institute of social education (branch of the institute RSSU (Russian State Social University)), Kursk, Russia (305029, Kursk, street K.Marx, 53), e-mail: [ilmedv1@yandex.ru](mailto:ilmedv1@yandex.ru)*

The work purpose – to investigate possibilities of influence of an inhibitor hidroksi-metilglutaril coenzyme A-reductases - atorvastatin on microrheological properties erythrocyte at patients arterial hypertension with dyslipidemia. Under supervision were 33 sick АГ 1-2 degrees with dyslipidemia IIб type, risk 3 (criteria DAG 3 (2008), middle age (52,8±1,7 year). The control group was made by 26 healthy people of similar age. Results. Therapy atorvastatin patients arterial hypertension with dyslipidemia has appeared is capable to optimize quickly indicators lipid a spectrum of blood and a plasma FLOOR by 16 weeks of treatment, having provided changes lipid structure of membranes erythrocyte. As a result of treatment atorvastatin at patients the expressed easing activated intraerythrocytic the FLOOR at the expense of strengthening antioxidant protection erythrocyte is revealed. Application atorvastatin has caused in blood of patients maintenance increase diskozit, normalized already through 16 week treatments. Thus, the total quantity is reversible and is irreversible the changed forms erythrocyte decreased, stably having reached values of control to 16 week supervision. As a result of 4 months application atorvastatin sum normalization erythrocyte in the unit of their sizes and quantities is noted at increase freely lying erythrocyte.

Keywords: an arterial hypertension, dyslipidemia, erythrocyte, deformation erythrocyte, aggregation, atorvastatin.

Артериальная гипертензия (АГ) является одним из наиболее распространенных сердечно-сосудистых заболеваний и важным фактором кардиоваскулярной смертности. В России значительная часть трудоспособного населения страдает АГ, которая все чаще встречается одновременно с дислипидемией [3]. Такое сочетание обуславливает структурно-функциональные изменения клеток крови, повышая число обратимо и необратимо

измененных их форм и усиливая их агрегационную активность, способствуя повышению риска развития тромботических осложнений [8,9].

В тоже время, количество работ, посвященных микрореологии клеток крови при АГ с дислипидемией не очень велико, получено не достаточно сведений о влиянии на нее гиполипидемических препаратов, принимать которые данная категория пациентов вынуждена длительное время. В этой связи представлялось целесообразным оценить влияние широко применяемого в России статина (аторвастатина) на микрореологические свойства клеток красной крови.

**Цель работы** – исследовать возможности влияния ингибитора гидроксиметилглутарил коэнзим А-редуктазы - аторвастатина на микрореологические свойства эритроцитов у больных АГ с дислипидемией.

#### **Материалы и методы исследования**

Под наблюдением находились 33 больных АГ 1-2 степени с дислипидемией Пб типа, риск 3 (критерии ДАГЗ (2008), среднего возраста (52,8±1,7года). Группу контроля составили 26 здоровых людей аналогичного возраста.

Содержание общего холестерина (ХС) и триглицеридов (ТГ) оценивали энзиматическим колориметрическим методом набором фирмы „Витал Диагностикум”. ХС ЛПВП определяли набором фирмы „Ольвекс Диагностикум” энзиматическим колориметрическим методом.

Общие липиды оценивали набором фирмы „Эрба-Рус”. Общие фосфолипиды (ОФЛ) сыворотки крови оценивали по содержанию в них фосфора [5], с последующим установлением соотношения в плазме ОХС/ОФЛ. Уровни ХС ЛПНП рассчитывали по Фридвальду. Содержание ХС ЛПОНП устанавливали по формуле (содержание ТГ/2,2). Полученные показатели общего ХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП и ТГ рассматривали как нормальные, пограничные или высокие в соответствии с Российскими рекомендациями разработанными комитетом экспертов ВНОК, секция атеросклероза (2007) [4]: общий ХС выше 5,0 ммоль/л, ТГ выше 1,7 ммоль/л и ХС ЛПНП выше 3,0 ммоль/л, ХС ЛПВП менее 1,0 ммоль/л. Коэффициент атерогенности рассчитывался по формуле ХС ЛПНП/ХС ЛПВП. За норму принимались значения ниже 3.

Активность перекисного окисления липидов (ПОЛ) в плазме оценивали по содержанию тиобарбитуровой кислоты (ТБК)-активных продуктов набором фирмы «Агат-Мед» и ацилгидроперекисей (АГП) [2]. Для оценки антиокислительного потенциала жидкой части крови определяли ее антиокислительную активность [1].

В отмытых и ресуспендированных эритроцитах количественно оценены уровни ХС энзиматическим колориметрическим методом набором «Витал Диагностикум» и ОФЛ по содержанию в них фосфора [5] с последующим расчетом отношения ХС/ОФЛ.

Состояние внутриэритроцитарного ПОЛ определяли по концентрации малонового диальдегида (МДА) в реакции восстановления тиобарбитуровой кислоты в отмытых и ресуспендированных эритроцитах [6] и содержанию АГП [2]. Активность внутриэритроцитарных антиоксидантных ферментов устанавливали для каталазы и супероксиддисмутазы (СОД) [10].

Количественная оценка содержания и соотношения патологических и нормальных форм эритроцитов проводилась с использованием световой фазово-контрастной микроскопии клеток. Производился расчет индекса трансформации (ИТ), индекса обратимой трансформации (ИОТ), индекса необратимой трансформации (ИНОТ), индекса обратимости (ИО)[7].

Агрегацию эритроцитов определяли с помощью светового микроскопа, путем подсчета в камере Горяева количества агрегатов эритроцитов, числа агрегированных и неагрегированных эритроцитов во взвеси отмытых эритроцитов в плазме крови с вычисление среднего размера агрегата (СРА), показателя агрегации (ПА), процента неагрегированных эритроцитов (ПНА) [7].

С целью коррекции дислипидемии всем больным назначался препарат аторвастатин 10 мг на ночь на фоне постоянного приема больными эналаприла 10мг 2 раза в сутки. Оценка клинических и лабораторных показателей проводилась в начале лечения, через 4, 16 и 52 недели терапии. Статистическая обработка полученных результатов велась t-критерием Стьюдента.

### Результаты исследования

Терапия аторвастатином больных АГ с дислипидемией обеспечивала быструю оптимизацию показателей липидного спектра крови и ПОЛ плазмы (табл.1).

**Таблица 1. Липидный спектр плазмы крови больных на фоне лечения аторвастатином**

Параметры	Аторвастатин, n=33, M±m				Контроль, n=26, M±m
	исход	4 нед.	16 нед.	52 нед.	
ОХС, ммоль/л	6,3±0,02	5,5±0,07 p₁<0,01	4,6±0,06 p₁<0,01	4,5±0,03	4,8±0,05 p<0,01
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,04±0,002	1,19±0,003 p₁<0,01	1,63±0,005 p₁<0,01	1,65±0,003	1,60 ±0,006 p<0,01
ХС ЛПНП, ммоль/л	4,00±0,03	3,15±0,05 p₁<0,01	2,19±0,04 p₁<0,01	2,08±0,02	2,43±0,04 p<0,01

ХС ЛПОНП, ммоль/л	1,30±0,003	1,16±0,003 p <sub>1</sub> <0,01	0,78±0,002 p <sub>1</sub> <0,01	0,77±0,004	0,77±0,005 p<0,01
ТГ, ммоль/л	2,85±0,05	2,56±0,03 p <sub>1</sub> <0,01	1,71±0,05 p <sub>1</sub> <0,01	1,69±0,04	1,70 ±0,02 p<0,01
ОЛ, ммоль/л	9,0±0,18	8,2±0,07 p <sub>1</sub> <0,01	5,6±0,05 p <sub>1</sub> <0,01	5,7±0,04	5,6 ±0,03 p<0,01
ОФЛ, ммоль/л	1,54±0,04	2,04±0,06 p <sub>1</sub> <0,01	3,56±0,07 p <sub>1</sub> <0,01	3,56±0,04	3,54±0,09 p<0,01
ОХС/ОФЛ плазмы	4,09±0,05	2,70±0,06 p <sub>1</sub> <0,01	1,29±0,03 p <sub>1</sub> <0,01	1,26±0,05	1,36±0,06 p<0,01
Коэффициент атерогенности плазмы	3,85±0,05	2,65±0,04 p <sub>1</sub> <0,01	1,34±0,04 p <sub>1</sub> <0,01	1,26±0,04	1,52 ±0,05 p<0,01
АГП плазмы, Д <sub>233</sub> /1 мл	3,21 ±0,04	2,76±0,03 p <sub>1</sub> <0,01	1,42±0,04 p <sub>1</sub> <0,01	1,43±0,05	1,42 ±0,09 p<0,01
ТБК плазмы, мкмоль/л.	5,17±0,10	4,77±0,07 p <sub>1</sub> <0,01	3,56±0,03 p <sub>1</sub> <0,01	3,54±0,04	3,56 ±0,07 p<0,01
Антиокислитель- ный потенциал плазмы, %	23,5±0,11	26,4±0,04 p <sub>1</sub> <0,01	32,9±0,10 p <sub>1</sub> <0,01	32,8±0,02	32,9±0,12 p<0,01

Условные обозначения: p - достоверность различий исходных значений и контроля, p<sub>1</sub> – достоверность динамики показателей на фоне лечения. В последующих таблицах обозначения сходные.

Так, уже за 4 недели применения аторвастина проявления дислипидемии в крови и интенсивность ПОЛ плазмы значительно снизились, а к 16 неделям лечения данные показатели оказались сравнимы с таковыми в группе контроля. Продолжение лечения аторвастатином сохраняло достигнутую нормализацию липидного спектра и ПОЛ плазмы.

Положительные сдвиги липидного спектра плазмы крови на фоне аторвастатина во многом обеспечили изменения липидного состава мембран эритроцитов. Так, в результате 4-х недель лечения аторвастатином в мембранах красных кровяных телец было отмечено снижение уровня ХС с 1,31±0,005 мкмоль/10<sup>12</sup> эр. до 1,25±0,009 мкмоль/10<sup>12</sup> эр. и рост ОФЛ с 0,54±0,004 мкмоль/10<sup>12</sup> эр. до 0,62 ±0,010 мкмоль/10<sup>12</sup> эр. К 16 неделе терапии достигнута нормализация липидного состава мембран эритроцитов (ХС – 1,03±0,007 мкмоль/10<sup>12</sup> эр., ОФЛ - 0,076±0,009 мкмоль/10<sup>12</sup> эр. при градиенте в них ХС/ОФЛ 1,36±0,010). Продолжение лечения до 52 недель не влияло на достигнутые результаты.

В результате лечения аторвастатином у больных АГ с дислипидемией выявлено выраженное ослабление активированного внутриэритроцитарного ПОЛ за счет усиления антиоксидантной защиты красных кровяных телец. Так, у пациентов к 16 неделе приема аторвастатина на фоне усиления активности каталазы и СОД (с 7600,0±15,5 МЕ/10<sup>12</sup> эр. и 1577,0±2,34 МЕ/10<sup>12</sup> эр. до 11199,0±15,4 МЕ/10<sup>12</sup> эр. и 1989,0±7,48 МЕ/10<sup>12</sup> эр. при контрольных значениях 11196,0±20,1 МЕ/10<sup>12</sup> эр. и 1986,0±6,81 МЕ/10<sup>12</sup> эр., соответственно)

было достигнуто снижение в них АГП и МДА (с  $4,54 \pm 0,12$  Д<sub>233</sub>/10<sup>12</sup> эр. до  $3,07 \pm 0,18$  Д<sub>233</sub>/10<sup>12</sup> эр., и с  $1,65 \pm 0,11$  нмоль/10<sup>12</sup> эр. до  $1,15 \pm 0,10$  нмоль/10<sup>12</sup> эр., соответственно), оказавшись сравнимо с показателями группы контроля ( $3,08 \pm 0,11$  Д<sub>233</sub>/10<sup>12</sup> эр. и  $1,14 \pm 0,04$  нмоль/10<sup>12</sup> эр., соответственно). Продолжение терапии аторвастатином сохранило данные показатели на достигнутом уровне.

Применение аторвастатина вызвало в крови больных АГ с дислипидемией увеличение содержания дискоцитов (табл.2). Уже через 16 недель лечения их содержание полностью нормализовалось ( $82,3 \pm 0,20\%$ ), сохраняясь до конца наблюдения ( $82,4 \pm 0,14\%$ ). При этом, суммарное количество обратимо и необратимо измененных форм эритроцитов снижалось, стабильно достигнув значений группы контроля к 16 неделе ( $11,4 \pm 0,12\%$  и  $6,4 \pm 0,13\%$ , соответственно). Найдено, что аторвастатин способствовал понижению у пациентов ИТ, достигшего уровня контроля через 4 мес. лечения ( $0,27 \pm 0,014$ ). Одновременно с этим у больных АГ с дислипидемией было выявлено уменьшение ИОТ, составившего к 16 недель терапии  $0,14 \pm 0,015$ . Оптимизация количества циркулирующих в крови пациентов необратимо измененных эритроцитов на фоне терапии аторвастатина обеспечивало у них нормализацию ИНОТ к 16 неделе лечения ( $0,07 \pm 0,008$ ), сочетаясь с увеличением ИО до  $1,78 \pm 0,006\%$ , вышедшим на уровень группы контроля.

В результате 16 недель примененной гиполипидемической терапии отмечено снижение суммы эритроцитов в агрегате и количества агрегатов при увеличении свободно лежащих эритроцитов до уровня группы контроля. При этом, СРА к 16 неделе терапии составил  $4,6 \pm 0,05$  клеток, ПА –  $1,13 \pm 0,09$ , а ПНА достиг уровня  $85,4 \pm 0,11\%$ , сохраняя свои значения до конца наблюдения (табл.2).

**Таблица 2. Цитоархитектоника и агрегация эритроцитов у больных, принимающих аторвастатин**

Показатели	Аторвастатин, n=33, M±m				Контроль, n=26, M±m
	исход	4 нед.	16 нед.	52 нед.	
Дискоциты, %	$69,3 \pm 0,19$	$73,1 \pm 0,20$ $p_1 < 0,05$	$82,3 \pm 0,20$ $p_1 < 0,05$	$82,4 \pm 0,14$	$82,2 \pm 0,27$ $p < 0,01$
Обратимо изм. эритроциты, %	$18,0 \pm 0,23$	$16,5 \pm 0,14$ $p_1 < 0,05$	$11,4 \pm 0,12$ $p_1 < 0,01$	$11,3 \pm 0,20$	$11,4 \pm 0,20$ $p < 0,01$
Необратимо изм. эритроциты, %	$12,8 \pm 0,19$	$12,0 \pm 0,10$ $p_1 < 0,05$	$6,4 \pm 0,13$ $p_1 < 0,05$	$6,3 \pm 0,22$	$6,4 \pm 0,12$ $p < 0,01$
Индекс трансформации	$0,44 \pm 0,013$	$0,40 \pm 0,013$ $p_1 < 0,05$	$0,27 \pm 0,014$ $p_1 < 0,01$	$0,21 \pm 0,016$	$0,22 \pm 0,011$ $p < 0,01$
Индекс обратимой трансформации	$0,26 \pm 0,005$	$0,23 \pm 0,024$ $p_1 < 0,05$	$0,14 \pm 0,015$ $p_1 < 0,05$	$0,14 \pm 0,011$	$0,14 \pm 0,010$ $p < 0,01$

Индекс необратимой трансформации	0,19±0,009	0,16±0,008 p <sub>1</sub> <0,05	0,07±0,008 p <sub>1</sub> <0,01	0,08±0,011	0,08±0,001 p<0,01
Индекс обратимости	1,41±0,005	1,38±0,005 p <sub>1</sub> <0,05	1,78 ±0,006 p <sub>1</sub> <0,01	1,79±0,007	1,78±0,004 p<0,01
Сумма всех эритроцитов в агрегате	69,0±0,10	62,7±0,05 p <sub>1</sub> <0,05	41,7±0,10 p <sub>1</sub> <0,01	41,8±0,07	41,9±0,10 p<0,01
Количество агрегатов	13,1±0,14	12,9±0,11	9,0±0,11 p <sub>1</sub> <0,05	9,1±0,06	9,0±0,06 p<0,01
Количество свободных эритроцитов	152,9±2,48	164,3±1,79 p <sub>1</sub> <0,05	242,6±0,28 p <sub>1</sub> <0,01	242,1±0,40	240,0±0,23 p<0,01
Показатель агрегации	1,34±0,10	1,28 ±0,13 p <sub>1</sub> <0,05	1,13±0,09 p <sub>1</sub> <0,01	1,13±0,07	1,13±0,15 p<0,01
Процент не агрегированных эритроцитов	68,8±0,04	72,2±0,10 p <sub>1</sub> <0,05	85,4±0,11 p <sub>1</sub> <0,01	85,4±0,14	85,0±0,17 p<0,01
Средний размер агрегата, клеток	5,3±0,05	4,9±0,07	4,6±0,05 p <sub>1</sub> <0,05	4,6±0,14	4,7±0,09 p<0,01

Таким образом, у больных АГ с дислипидемией на фоне терапии аторвастатином выявляется стойкая нормализация микрореологических свойств эритроцитов уже через 16 недель лечения.

#### **Обсуждение**

В виду того, что эритроциты составляют 98% от общего объема элементов крови, именно их изменения структурно-функциональных свойств неизбежно отражается на ее микрореологических особенностях. Одной из причин данных изменений является сочетание АГ с дислипидемией, которое приводит к липидному дисбалансу в мембранах красных кровяных телец [1]. Перегруженность холестерином на фоне выраженных гемодинамических нагрузок, сопровождаемая ослаблением антиоксидантной защиты эритроцитов и ростом в них активности ПОЛ, ухудшению микрореологических свойств красных кровяных телец. В проведенных исследованиях выявлено, что у больных АГ с дислипидемией отмечаются изменения цитоархитектонических свойств эритроцитов, заключающихся в снижении дискоцитов и нарастании обратимо и необратимо измененных форм, сочетаясь с ростом их способности к агрегатообразованию. Найденная динамика поверхностной геометрии эритроцитов неизбежно приводит к нарушению реологии крови, особенно в сосудах микроциркуляторного русла с тенденцией к тромбообразованию у данного контингента больных.

В работе установлено, что гиполипидемический препарат аторвастатин в короткие сроки способен стойко оптимизировать липидный состав плазмы и мембран эритроцитов.

Применение аторвастатина усиливает антиоксидантную защиту плазмы крови и эритроцитов, ослабляя в них явления ПОЛ. Кроме того, аторвастатин способен за 4 месяца нормализовать цитоархитектонику эритроцитов со снижением содержания в кровотоке их активированных форм до уровня показателей группы контроля. Это во многом является основой ослабления до уровня контроля агрегационной способности эритроцитов, что само по себе минимизирует у таких больных риск тромбообразования.

Таким образом, применение аторвастатина у больных АГ с дислипидемией к 16 неделям терапии нормализует активность ПОЛ в мембранах эритроцитов, их цитоархитектонику и агрегационную активность, сохраняющиеся при продолжении приема препарата.

### **Выводы**

1. Терапия аторвастатином у больных артериальной гипертонией с дислипидемией в течение 16 недель стойко нормализует липидный состав и уровень ПОЛ в плазме и эритроцитах.
2. Применение аторвастатина у больных с АГ и дислипидемией, в течение 16 недель выводит на уровень контроля цитоархитектонику и агрегационную способность эритроцитов, поддерживая их на достигнутом уровне при условии продолжения приема препарата.

### **Список литературы**

1. Волчегорский И.А., Долгушин И.И., Колесников О.Л. Экспериментальное моделирование и лабораторная оценка адаптивных реакций организма. – Челябинск, 2000. – 167с.
2. Гаврилов В.Б., Мишкорудная М.И. Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме крови // Лабораторное дело. – 1983. – № 3. – С. 33-36.
3. Гогин Е.Е. Гипертоническая болезнь вчера и сегодня. Диагностика и лечение в свете новаций фундаментальных представлений о патогенезе и гемодинамике. – М.: Эко-Пресс, 2010. – 117с.
4. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза Российские рекомендации. Разработаны Комитетом экспертов ВНОК, секция атеросклероза. Москва. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2007. – №2 (приложение 2). – С.29-33.
5. Колб В.Г., Камышников В.С. Справочник по клинической химии. – Минск: „Беларусь”, 1982. – 367с.

6. Кубатиев А.А., Андреев С.В. Перекиси липидов и тромбоз // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. –1979.–№5.–С.414-417.
7. Медведев И.Н., Завалишина С.Ю., Краснова Е.Г. Методические подходы к исследованию реологических свойств крови при различных состояниях // Российский кардиологический журнал. –2009.–№5.–С.42-45.
8. Медведев И.Н., Скорятина И.А. Внутрисосудистая активность тромбоцитов у больных артериальной гипертонией с дислипидемией на фоне флувастатина // Вестник РУДН, серия «Медицина». – 2010.– №1.–С.81-87.
9. Скорятина И.А., Медведев И.Н. Микрореологические свойства эритроцитов у больных артериальной гипертонией с дислипидемией, принимавших розувастатин // Ульяновский медико-биологический журнал.–2013.–№4.–С.19-23.
10. Чевари С., Андял Т., Штрэнгер Я. Определение антиоксидантных параметров крови и их диагностическое значение в пожилом возрасте // Лабораторное дело. –1991.–№10.–С.9-13.

**Рецензенты:**

Жукова Л.А., д.м.н., профессор, зав. кафедрой эндокринологии и диабетологии Курского государственного медицинского университета, г.Курск;

Громнацкий Н.И., д.м.н., профессор, профессор кафедры терапии №2 Курского государственного медицинского университета, г.Курск.