

СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ СВОЙСТВА МЕМБРАНЫ ЭРИТРОЦИТОВ И ВЗАИМОСВЯЗЬ С УРОВНЕМ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ

Гаврилюк Е.В.¹, Прокофьева Ю.В.¹, Конопля А.И.¹, Серикова Л.Н.¹

¹ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Курск, email: ganneta@list.ru

Целью работы явилось определение представительности липидов и белков в мембране красных клеток крови у больных артериальной гипертензией различных групп в зависимости от степени гипертензии и эффективности антигипертензивной фармакотерапии. В проспективном исследовании находилось 84 пациента с диагнозом гипертоническая болезнь II стадии, разделенных на 2 группы: артериальная гипертензия 2 степени, риск 3 (n=43) и артериальная гипертензия 3 степени, риск 4 (n=41). Всем пациентам назначалась стартовая антигипертензивная терапия, включающая периндоприл (5-10 мг/сут) и амлодипин (5-10 мг/сут) и через 4 недели от начала исследования проводилось двукратное «офисное» измерение артериального давления (АД) с целью контроля достижения целевого артериального давления. В зависимости от достижения целевого артериального давления основные группы больных делились на подгруппы: пациенты, достигшие целевого значения, и пациенты, не достигшие целевого значения артериального давления. Для оценки представительности в мембране красных клеток крови белковых фракций проводили электрофорез в вертикальных пластинах полиакриламидного геля, а методом тонкослойной хроматографии выделяли липидные фракции. Установленные изменения в представительности белков и липидов в мембране эритроцитов у пациентов с артериальной гипертензией свидетельствуют о выраженных изменениях архитектоники красных клеток крови, которые являются или следствием, или причиной высоких цифр артериального давления. Полученные результаты открывают перспективу их использования в программе разработки мер профилактики и выявления групп риска по развитию артериальной гипертензии и ее осложнений.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, мембрана эритроцитов, артериальное давление, антигипертензивная терапия.

STRUCTURAL AND FUNCTIONAL PROPERTIES OF MEMBRANE OF ERYTHROCYTES AND INTERACTION WITH THE LEVEL OF ARTERIAL PRESSURE IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION

Gavrilyuk E.V.¹, Prokofieva Y.V.¹, Konoplya A.I.¹, Serikova L.N.¹

¹FSEI HE «Kursk State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Kursk, email: ganneta@list.ru

The purpose of this study was to determine the representativeness of proteins and lipids in the erythrocyte membrane in patients with arterial hypertension, depending on the degree of increased blood pressure and the effectiveness of antihypertensive pharmacotherapy. In a prospective study, 84 patients were diagnosed with stage II hypertension divided into 2 groups: grade 2 arterial hypertension, grade 3 risk (n = 43) and grade 3 hypertension, risk 4 (n = 41). All patients were prescribed starting antihypertensive therapy, including perindopril (5-10 mg / day) and amlodipine (5-10 mg / day), and after 4 weeks from the start of the study, a two-fold "office" blood pressure (BP) measurement was performed to monitor the achievement of the target blood pressure. Depending on the achievement of the target blood pressure, the main groups of patients were divided into subgroups: patients who have reached the target value, and patients who have not reached the target value of blood pressure. To determine the representativeness of proteins in the erythrocyte membrane, electrophoresis was performed in vertical plates of a polyacrylamide gel, and lipids were isolated by thin layer chromatography. The established changes in the representativeness of proteins and lipids in the erythrocyte membrane in patients with arterial hypertension indicate marked changes in the architectonics of red blood cells, which are either a consequence or cause of high blood pressure numbers. The results obtained open up the prospect of their use in the program of developing preventive measures and identifying risk groups for the development of arterial hypertension and its complications.

Keywords: arterial hypertension, erythrocyte membrane, blood pressure, antihypertensive therapy.

Артериальная гипертензия (гипертензия) (АГ) в XXI веке сохраняет лидирующее

место в группе главных причин сердечно-сосудистой смертности [1]. В настоящее время более чем в 93% случаев АГ вызвана гипертонической болезнью, сопровождающейся поражением органов-мишеней, при этом истинная причина развития гипертонической болезни до настоящего времени окончательно не установлена. Сейчас рассматривается несколько точек зрения патогенеза ее развития. Достаточно широкое признание получила теория патогенеза гипертонической болезни, в основе которой стоит представление о генетически обусловленной патологии не только цитоплазматической мембраны клеток, но и дисфункции мембран митохондрий [2-4].

Главная роль в нарушениях реологических показателей крови принадлежит в первую очередь изменению структурных и функциональных свойств наиболее многочисленной популяции клеток периферической крови – красных клеток крови (эритроцитов), составляющих более чем 90% от общей популяции ее клеточных элементов [5; 6]. Определено в настоящий момент, что при АГ в сочетании с дислипидемией отмечается перегруженность эритроцитарной мембраны холестерином, сочетающаяся с активацией в внутри и вне эритроцитов процессов перекисного окисления липидов, нарушающие в первую очередь структурные (физические) параметры данных элементов крови: деформируемость и агрегационную активность, что тем самым изменяет реологические свойства всей крови [7; 8].

Установлено, что функциональная активность клеток обусловлена функционированием ее клеточной (цитоплазматической) мембраны, и в первую очередь белками и липидами, организующими цитоплазматическую мембрану [9; 10]. Целью работы явилось определение представительности липидов и белков в мембране красных клеток крови у больных артериальной гипертонией различных групп в зависимости от степени гипертензии и эффективности антигипертензивной фармакотерапии.

Материал и методы исследования

В проспективном исследовании находилось 84 пациента с диагнозом гипертоническая болезнь II стадии, разделенных на 2 группы: артериальная гипертония 2 степени, риск 3 (высокий) (1 группа, n=43) и артериальная гипертония 3 степени, риск 4 (очень высокий) (2 группа, n=41) (табл. 1).

Таблица 1

Клиническая характеристика обследованных пациентов с гипертонической болезнью II стадии, 2 степени, риск 3 (M±m)

Показатели	1 группа больных АГ (n=43)		2 группа больных АГ (n=41)	
	1а группа (n=21)	1б группа (n=22)	2а группа (n=20)	2б группа (n=21)
Мужчин, абс./%	11/52.0	10/45.5	10/50.0	11/52.0
Возраст, года	43.5±1.9	43.8±1.7	43.9±1.8	46.1±1.9
Продолжительность анамнеза АГ, лет	6.1±2.4	6.1±1.2	6.3±1.8	5.7±2.0
Систолическое АД, мм рт. ст.	168.8±5.2	166.8±5.3	188.8±8.1*	187.3±8.2*
Диастолическое АД, мм рт. ст.	96.1±2.2	97.7±2.3	113.7±8.9	114.7±8.7
Частота сердечных сокращений, уд/мин	77.9±6.0	78.2±5.2	78.2±6.9	76.3±7.1
Курение, абс./%	9/43.0	11/50.0	10/50.0	11/52.3
Дислипидемия, абс./%	5/23.8	6/27.3	4/20.0	5/23.8
Глюкоза плазмы натощак 5.6-6.9 ммоль/л, абс./%	3/14.3	4/18.0	2/10.0	3/14.3
Нарушение толерантности к глюкозе (7.8-11.0 ммоль/л), абс./%	6/28.6	5/22.7	6/30.0	5/23.8
Индекс массы тела ≥ 30 кг/м ² , абс./%	16/76.1	14/63.6	15/75.0	16/76.1
Окружность талии: ≥ 102 см у мужчин; ≥ 88 см у женщин, абс./%	17/81.0	16/72.7	16/80.0	16/76.1
Семейный анамнез ранних сердечно-сосудистых заболеваний (<55 лет у мужчин; <65 лет у женщин), абс./%	15/71.4	17/77.2	15/75.0	18/85.7
Электрокардиографические признаки ГЛЖ, абс./%	15/76.2	16/72.7	16/80.0	16/76.1
Эхокардиографические признаки ГЛЖ, абс./%	18/85.7	17/77.2	18/90.0	18/85.7

Примечание: * – достоверные отличия средних арифметических ($p < 0.05$).

Диагноз выставлялся на основании рекомендаций Европейского общества кардиологов и Европейского общества гипертонии (2013) и клинических рекомендаций «Артериальная гипертония у взрослых» (2016) [1]. Критериями включения пациентов в проводимое исследование были:

- возраст 30-50 лет;
- гипертоническая болезнь II стадии, 2 степени, гипертрофия миокарда левого желудочка, риск 3;
- гипертоническая болезнь II стадии, 3 степени, гипертрофия миокарда левого желудочка, риск 4;
- анамнез заболевания 5 лет и более;
- наличие в анамнезе несистемного приема антигипертензивных препаратов.

Критериями исключения служили симптоматическая АГ, злокачественные новообразования и болезни крови, сахарный диабет, наличие острых воспалительных и хронических заболеваний в фазе обострения, наличие хронических заболеваний с нарушением функции дыхательной системы.

Всем пациентам назначалась стартовая антигипертензивная терапия, включающая периндоприл (5-10 мг/сут) + амлодипин (5-10 мг/сут) (дозы препаратов определялись эффективностью терапии), и через 4 недели от начала исследования проводилось двукратное «офисное» измерение артериального давления (АД) с целью контроля достижения целевого АД.

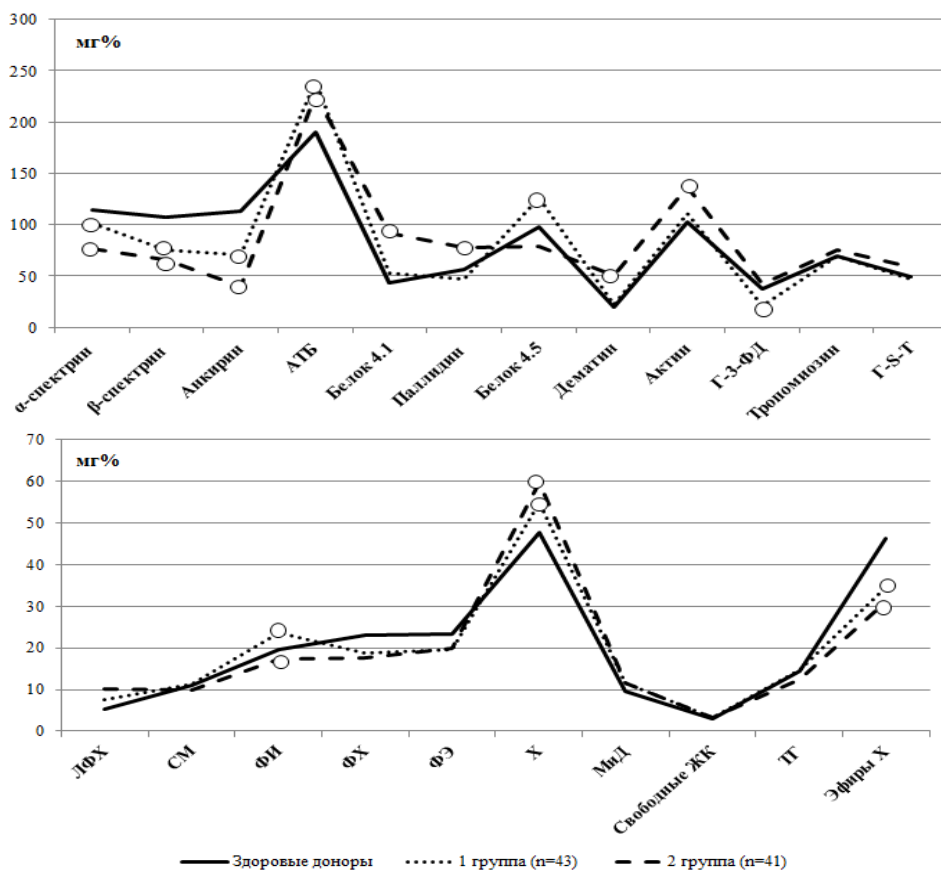
В зависимости от эффективности в достижении целевого АД через 4 недели на фоне проводимой антигипертензивной терапии основные группы больных делились на подгруппы: пациенты групп 1а и 2а, достигшие целевого значения АД (21 и 20 больных соответственно), и пациенты групп 1б и 2б, не достигшие целевого значения АД (22 и 21 пациента соответственно) (табл. 1).

Эритроциты выделяли методом центрифугирования 5 мл гепаринизированной крови, эритроцитарную мембрану получали по методу E. Beutler, разделение белков производилось методом электрофореза в вертикальных пластинах полиакриламидного геля. Липиды выделяли и определяли представительность методом тонкослойной хроматографии.

Статистическая обработка полученных в работе результатов проводилась с использованием общепринятых принципов статистического анализа: критерий χ^2 (хи-квадрат) использовали при сравнении качественных параметров; t-критерий Стьюдента – для сравнения нормально распределенных величин; U-критерий Манна-Уитни и критерий Вилкоксона – для оценки статистической значимости различий количественных величин с ненормальным распределением. Значения нормально распределенных количественных параметров представлены средним арифметическим (M) с ошибкой средней арифметической (m), а ненормально распределенных – медианой (Me) с межквартильным интервалом (P25; P75). Статистически значимыми считали различия при $p < 0.05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Анализируя представительность белков в мембране эритроцитов, было установлено, что у пациентов с АГ 1 группы в мембране эритроцитов достоверно снижена концентрация α - и β -спектрина, анкирина, Г-3-ФД и повышена концентрация АТБ, белка полосы 4.5 (рисунок).



Представительность белков и липидов в мембране эритроцитов у больных артериальной гипертензией в зависимости от уровня АД

Примечание: $o - p < 0.05$ по отношению к группе здоровых доноров; ЛФХ – лизофосфатидилхолин; СМ – сфингомиелин; ФИ – фосфатидилинозитол; ФХ – фосфатидилхолин; ФЭ – фосфатидилэтанолламин; Х – холестерин; МиД – моно- и диглицериды; ЖК – жирные кислоты; ТГ – триглицериды.

Оценка липидного спектра мембраны эритроцитов у данной категории пациентов выявила достоверно большее содержание холестерина, фосфатидилинозитола при сниженном количестве фосфатидилхолина и эфиров холестерина (рисунок).

У пациентов с АГ из 2 группы в эритроцитарной мембране еще больше снижена представительность анкирина, α -спектрина, но достоверно выше содержание паллидина, белка полосы 4.1, актина и дематина (рисунок).

Во 2 группе больных АГ в эритроцитарной мембране снижена, в отличие от предыдущей группы пациентов, представительность фосфатидилинозитола, снижена концентрация эфиров холестерина и достоверно выше уровень холестерина (рисунок).

При сравнении представительности в мембране эритроцитов белков и липидов в подгруппах больных с АГ в зависимости от достижения целевого уровня АД (подгруппы а и б) достоверных различий получено не было, тогда как при оценивании динамики представительности белков и липидов, на фоне проведенной антигипертензивной терапии на протяжении 4 недель, были установлены существенные различия (табл. 2).

Таблица 2

Мембранопротективная эффективность антигипертензивной фармакотерапии у больных АГ в зависимости от степени повышения АД (абс./% показателей)

№ п/п	Группа больных АГ	Измененные лабораторные показатели без коррекции	Из них после проведения коррекции (%)		
			нормализовались	корригировалось	не изменились
Гипертоническая болезнь II стадии, артериальная гипертония 2 степени, ГЛЖ, риск 3 (высокий) (1 группа, n=43)					
1а	Достигшие целевого значения АД (n=21)	9/40.9%	5/22.7	2/9.1	2/9.1
1б	Не достигшие целевого значения АД (n=22)		2/9.1	3/13.6	4/18.2
Гипертоническая болезнь II стадии, артериальная гипертония 3 степени, ГЛЖ, риск 4 (очень высокий) (2 группа, n=41)					
2а	Достигшие целевого значения АД (n=20)	12/54.5%	4/18.2	6/27.2	2/9.1
2б	Не достигшие целевого значения АД (n=21)		2/9.1	5/22.7	5/22.7

Первоначально нами оценивалась эффективность антигипертензивной фармакотерапии у пациентов с АГ 2 степени. Так, в подгруппе пациентов, достигших

целевого значения АД (группа 1а), нормализуется 5 показателей, а корригируется 2 из 22 изученных показателей представительности белков и липидов в эритроцитарной мембране (табл. 2).

У пациентов с АГ 2 степени, не достигших целевого значения АД (группа 1б), на фоне проводимой аналогичной фармакотерапии, нормализуется только 2 из изученных показателей, тогда как 4 показателя, что составляет 18,2%, остались на прежнем уровне (табл. 2).

У больных АГ 3 степени, так же как и у пациентов с АГ 2 степени, эффективность в коррекции нарушенных показателей представительности белков и липидов в эритроцитарной мембране оказалась различной в зависимости от «отвечаемости» на проводимую антигипертензивную терапию: в подгруппе 2а (достигшие целевого АД) нормализуется 4 показателя из 22, тогда как у больных 1б подгруппы таких показателей оказалось в 2 раза меньше – 2, при этом 5 показателей остались на прежнем уровне (табл. 2).

Установленные изменения в представительности белков и липидов в мембране эритроцитов у пациентов с АГ свидетельствуют о выраженных изменениях архитектоники красных клеток крови, которые являются или следствием, или причиной высоких цифр АД, а скорее всего, и причиной, и следствием одновременно.

Одним из наиболее частых и опасных «компонентов» артериальной гипертензии является нарушение метаболизма вообще, а липидного – в частности, обнаруживающееся более чем у 50% пациентов с артериальной гипертензией, что является первопричиной развития различных форм ишемической болезни сердца. Данное заключение подтверждается и нашими результатами исследования; так, у больных АГ 2 степени достоверно большее содержание в мембране эритроцитов холестерина при сниженном количестве эфиров холестерина и фосфатидилхолина, тогда как с ростом цифр АД наблюдается достоверно большая представительность в мембране эритроцитов холестерина (рисунок).

Различная эффективность антигипертензивной фармакотерапии у пациентов с АГ с различной степенью (2 и 3 степенями) свидетельствует о взаимообусловленности изменений структурно-функциональных свойств мембраны эритроцитов с цифрами АД [11], а различная гипотензивная эффективность у данной категории пациентов дополнительно свидетельствует в пользу, возможно, генетической обусловленности патологии клеточных мембран.

Выводы

Данные результаты работы свидетельствуют о том, что нарушения структурно-функциональных свойств мембраны эритроцитов при АГ взаимообусловлены уровнем АД, в связи с чем выраженность их пропорциональна цифрам АД, при этом проводимая

антигипертензивная фармакотерапия у данной категории пациентов дифференцирована в зависимости от выраженности изменений в мембране эритроцитов липидного и белкового спектра.

Полученные результаты открывают перспективу их использования в программе разработке мер профилактики и выявлении групп риска по развитию АГ среди населения и прогнозированию характера поражения органов-мишеней.

Список литературы

1. Рекомендации по лечению артериальной гипертонии. ESH/ESC 2013 (Рабочая группа по лечению артериальной гипертонии Европейского общества гипертонии (European society of hypertension, Esh) и Европейского общества кардиологов (European society of Cardiology, EsC) // Российский кардиологический журнал. 2014. №1 (105). С. 7-94.
2. Рунихин А.Ю., Порядин Г.В., Савчук В.И. Молекулярные и клеточные механизмы патогенеза первичной артериальной гипертонии // Вестник Российского государственного медицинского университета. 2011. № 6. С. 5-10.
3. Мансимова О.В., Гаврилюк Е.В., Михин В.П., Конопля Е.Н. Иммунные и оксидантные нарушения и изменения структурно-функциональных свойств эритроцитов у больных с острым коронарным синдромом // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». 2011. № 4. С. 130-135.
4. Гаврилюк В.П., Костин С.В., Конопля А.И. Структурно-функциональные свойства эритроцитов в условиях интраабдоминальной инфекции у детей // Детская хирургия. 2010. № 4. С. 38-40.
5. Медведев И.Н., Скорятина И.А. Реологические свойства эритроцитов у больных артериальной гипертонией с дислипидемией на фоне ловастатина // Медицинский альманах. 2011. № 3 (16). С. 67-70.
6. Трушина Э.Н., Мустафина О.К., Сото С.Х., Богданов А.Р., Сенцова Т.Б., Залетова Т.С., Кузнецов В.Д. Клеточный иммунитет у больных с артериальной гипертонией и ожирением // Вопросы питания. 2012. Т. 81, № 6. С. 19-26.
7. Уклистая Т.А., Полунина О.С., Полунина Е.А., Севостьянова И.В. Анализ взаимосвязи показателей суточного мониторирования артериального давления с маркерами воспаления и оксидативного стресса при сочетанной кардиореспираторной патологии // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». 2017. № 4. С. 12-18.
8. Суслова Ю.И., Михин В.П., Быстрова Н.А., Гаврилюк Е.В. Иммунокорректирующая эффективность мексикора и галавита при лечении гипертонической болезни // Системный

анализ и управление в биомедицинских системах. 2013. Т. 12. № 4. С. 1149-1152.

9. Остроумова О.Д., Смолярчук Е.А., Зыкова А.А., Пиксина Г.Ф. Возможности периндоприла в лечении артериальной гипертензии в различных клинических ситуациях // Лечебное дело. 2018. №1. С. 46-59.

10. Mills K.T., Bundy J.D., Kelly T.N. Global Disparities of Hypertension Prevalence and Control. A Systematic Analysis of Population-Based Studies From 90 Countries. Circulation. 2016. V. 134. P. 441-450.

11. Долгарева С.А. Фармакологическая коррекция нарушений структурно-функциональных свойств эритроцитов при патологии: дис. ... докт. мед. наук. Курск, 2012. 264 с.