

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2021

*Подзолков В.И., Королева Т.В., Брагина А.Е., Тарзиманова А.И., Кудрявцева М.Г., Варгина Т.С.***ИЗМЕНЕНИЕ СУММАРНОГО ЗЕТА-ПОТЕНЦИАЛА МЕМБРАН ЭРИТРОЦИТОВ У БОЛЬНЫХ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И ОЖИРЕНИЕМ**ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова»
Минздрава России (Сеченовский Университет), 119991, Москва, Россия

Одним из наиболее ранних изменений сердечно-сосудистой системы при сочетании артериальной гипертензии (АГ) и ожирения считают развитие микроциркуляторных нарушений. Реологические свойства крови играют значительную роль в системе микроциркуляции. Важное место в изменении реологических характеристик крови во многом отводится эритроцитам. Агрегация эритроцитов тесно связана с величиной поверхностного заряда их мембран или зета-потенциала мембран эритроцитов (ЗПМЭр). **Цель работы.** Изучить состояние суммарного ЗПМЭр у больных с АГ и ожирением. **Материал и методы.** В исследование включено 112 пациентов АГ и индексом массы тела (ИМТ) более 30 кг/м² (основная группа), группа контроля составила 25 человек без АГ и ожирения. Все больные основной группы получали стандартную антигипертензивную, гиполипидемическую и сахароснижающую терапию с достижением целевых уровней корригируемых показателей. **Результаты.** Уровень суммарного ЗПМЭр у больных АГ с ожирением был достоверно ниже, чем в контрольной группе, и составил $1,57 \pm 0,06 \times 10^7$ и $1,67 \pm 0,03 \times 10^7$ соответственно ($p < 0,05$). При этом у больных основной группы с увеличением степени АГ отмечались более низкие показатели суммарного ЗПМЭр. У больных АГ с ожирением была выявлена достоверная обратная корреляционная взаимосвязь между суммарным ЗПМЭр и степенью АГ, что свидетельствует о негативном влиянии АГ на реологические характеристики крови на уровне микроциркуляторного русла. Для оценки взаимосвязи между показателями ИМТ и ЗПМЭр у больных АГ с ожирением был проведен корреляционный анализ. Выявлена отрицательная прямая зависимость между ИМТ и уровнем ЗПМЭр ($r = 0,7$, $p < 0,05$). **Вывод:** снижение суммарного заряда эритроцитов может рассматриваться как ранний признак микроциркуляторных нарушений у больных с контролируемым течением АГ и ожирением.

Ключевые слова: артериальная гипертензия; ожирение; нарушение микроциркуляции; суммарный зета-потенциал мембран эритроцитов.

Для цитирования: Подзолков В.И., Королева Т.В., Брагина А.Е., Тарзиманова А.И., Кудрявцева М.Г., Варгина Т.С. Изменение суммарного зета-потенциала мембран эритроцитов у больных с артериальной гипертензией и ожирением. *Клиническая медицина*. 2021;99(5–6):342–346. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2021-99-5-6-342-346>

Для корреспонденции: Варгина Татьяна Сергеевна — канд. мед. наук, доцент кафедры; tsv3004@mail.ru

*Podzolkov V.I., Koroleva T.V., Bragina A.E., Tarzimanova A.I., Kudryavtseva M.G., Vargina T.S.***CHANGES IN THE COMPOUND ZETA POTENTIAL OF ERYTHROCYTE MEMBRANES IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION AND OBESITY**

Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), 119991, Moscow, Russia

The development of microcirculatory disorders is considered to be one of the earliest changes in the cardiovascular system with a combination of arterial hypertension (AH) and obesity. The rheological properties of blood play a significant role in the system of microcirculation. An important place in changing the rheological characteristics of blood is largely assigned to erythrocytes. Aggregation of erythrocytes is closely related to the magnitude of the surface-bound charge of their membranes or zeta potential of erythrocyte membranes. **Purpose.** To study the state of compound zeta potential of erythrocyte membranes in patients with hypertension and obesity. **Material and methods.** The study included 112 patients with AH and Index of Mass Corporal more than 30 kg/m² (main group); the control group consisted of 25 people without AH and obesity. All patients of the main group received standard antihypertensive, lipid-lowering and hypoglycemic therapy to achieve the target levels of the indices under correction. **Results.** The level of compound zeta potential of erythrocyte membranes in patients with AH and obesity was significantly lower than in the control group and amounted to $1.57 \pm 0.06 \times 10^7$ and $1.67 \pm 0.03 \times 10^7$, respectively ($p < 0.05$). At the same time, in patients of the main group with an increase in AH, lower indices were noted. In patients with AH and obesity, a significant inverse correlation was found between the compound zeta potential of erythrocyte membranes and the degree of hypertension, which indicates a negative effect of hypertension on the rheological properties of blood at the microvasculature level. A correlation analysis was carried out to evaluate the association between Index of Mass Corporal and zeta potential of erythrocyte membranes in obese hypertensive patients. A negative direct correlation was revealed ($r = 0.7$, $p < 0.05$). **Conclusion:** a decrease in the total charge of erythrocytes can be considered as an early sign of microrheological disorders in patients with a controlled course of arterial hypertension and obesity.

Key words: arterial hypertension; obesity; microcirculation disorders; compound zeta potential of erythrocyte membranes.

For citation: Podzolkov V.I., Koroleva T.V., Bragina A.E., Tarzimanova A.I., Kudryavtseva M.G., Vargina T.S. Changes in the compound zeta potential of erythrocyte membranes in patients with arterial hypertension and obesity. *Klinicheskaya meditsina*. 2021;99(5–6):342–346. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2021-99-5-6-342-346>

For correspondence: Tatyana S. Vargina — MD, PhD, Associate Professor of the Department; tsv3004@mail.ru

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Проблема сочетания артериальной гипертензии (АГ) с ожирением находится в центре внимания современной медицины в связи с повышенным риском развития сердечно-сосудистых осложнений и преждевременной смертностью у таких пациентов. АГ остается одним из самых распространенных сердечно-сосудистых заболеваний и важнейшим фактором риска развития инфаркта миокарда и мозгового инсульта. Растущей эпидемией является ожирение, общая распространенность которого увеличилась вдвое за прошедшие 30 лет. В России избыточную массу тела имеют более 24% населения [1].

Среди лиц с ожирением повышенное артериальное давление наблюдается в 5–6 раз чаще, чем у лиц с нормальной массой тела. К механизмам, способствующим формированию АГ у тучных людей, относятся повышение симпатической стимуляции периферических тканей и сосудов, развитие эндотелиальной дисфункции вследствие системного воспаления, повышение концентрации ренина в плазме и активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) [2].

К одним из наиболее ранних изменений сердечно-сосудистой системы при АГ у лиц с ожирением относятся микроциркуляторные нарушения. Микроциркуляторное звено сосудистого русла первым подвергается структурной перестройке. За последние годы накоплено достаточно большое количество данных, позволяющих судить о том, что структурные и функциональные нарушения в системе микроциркуляции являются ведущими пусковыми факторами развития сердечно-сосудистой патологии [3]. И если в системе макроциркуляции текучие свойства крови играют незначительную роль вследствие того, что диаметр крупных сосудов достаточно велик и высока скорость кровотока, то в мелких сосудах артериальной и венозной сети реологические свойства крови приобретают первостепенное значение.

Среди взаимосвязанных процессов в системе микроциркуляции основная роль принадлежит закономерностям циркуляции крови и лимфы в сосудах диаметром от 2 до 200 мкм, поведению форменных элементов крови,

динамике процессов свертывания крови, функциональному состоянию эндотелиальных клеток, транскапиллярному обмену и ультраструктурным особенностям микрососудов.

В многочисленных исследованиях было доказано, что существенная роль в изменении реологических характеристик крови на уровне микроциркуляторного русла во многом принадлежит самым многочисленным форменным элементам крови — эритроцитам [4]. Широко известно, что агрегация красных клеток крови тесно связана с величиной поверхностного заряда их мембран или зета-потенциала мембран эритроцитов (ЗПМЭр) [5]. Однако в настоящее время до конца не раскрыты патогенетические механизмы, лежащие в основе взаимосвязи нарушений реологических свойств крови у больных с АГ и ожирением.

В связи с этим целью нашей работы было изучить состояние суммарного ЗПМЭр у больных с АГ и ожирением.

Материал и методы

В основную группу было включено 112 пациентов с АГ и индексом массы тела (ИМТ) более 30 кг/м². Группу контроля составили 25 человек без АГ и ожирения (10 мужчин и 15 женщин), сходные с основной группой по демографическим показателям (табл.). Исследование проводилось в соответствии с Хельсинкской декларацией о правах человека. Все больные дали согласие на участие в исследовании.

Основная и контрольная группы достоверно не различались по возрасту и полу. Степень АГ определялась в соответствии с рекомендациями ESC/ESH 2018 г. [6]. У 33% пациентов основной группы была диагностирована АГ 1-й степени, у 62% больных — 2-я степень АГ, 5% пациентов имели 3-ю степень АГ. Значение ИМТ в основной группе составило 34,9 ± 3,2 кг/м² и было достоверно выше, чем в контрольной группе 24,05 ± 2,2 кг/м² ($p < 0,05$). Все представители основной группы получали стандартную антигипертензивную, гиполипидемиче-

Таблица

Клиническая характеристика обследованных групп

Показатель	Основная группа (больные с АГ и ожирением) (n = 112)	Группа контроля (здоровые лица) (n = 25)	p
Возраст, лет	61,4 ± 7,2	52,2 ± 7,8	> 0,05
Пол (муж/жен, %)	45/55	33/67	> 0,05
Продолжительность АГ, лет	13,5 ± 6,2	—	—
Систолическое АД, мм рт. ст.	140,4 ± 11,8	125,2 ± 7,8	< 0,05
Диастолическое АД, мм рт. ст.	87,6 ± 6,36	70,6 ± 10,9	< 0,05
АГ, %		—	—
1-я степень	33		
2-я степень	62		
3-я степень	5		
Индекс массы тела, кг/м ²	34,9 ± 3,2	24,05 ± 2,2	< 0,05
Дислипидемия, %	80	11	< 0,05
Сахарный диабет, %	36	—	—

скую и сахароснижающую терапию с достижением целевых уровней корректируемых показателей.

Критериями исключения из исследования были наличие симптоматической артериальной гипертензии, острый коронарный синдром, нарушения сердечного ритма и проводимости, сердечная недостаточность III–IV функционального класса по NYHA, тяжелые формы цереброваскулярной болезни, клинико-лабораторные проявления хронических заболеваний печени и почек, злокачественные новообразования, воспалительные заболевания любой локализации.

Всем пациентам проведено стандартное лабораторно-инструментальное обследование. Исследование ЗПМЭр проводилось путем инкубации отмытой эритроцитарной массы с раствором положительного катионного красителя (катионный синий О) в концентрации 4,3–27 г/м при соотношении объемов 1:9 в течение 2–3 ч при 18–22 °С. После его адсорбции на поверхности плазматической мембраны эритроцитов до полной нейтрализации их отрицательного заряда проводили фотометрию раствора. По значению предельной адсорбции красителя проводили расчет числа зарядов на клеточной поверхности эритроцитов.

При статистической обработке полученных результатов использовались стандартные статистические методы и пакет программ Statistica 10.0. Цифровые результаты описывались с указанием средней по совокупности $M \pm$ стандартное отклонение (σ). Для сравнения средних показателей между двумя независимыми выборками применяли тест Манна–Уитни. Для множественных межгрупповых сравнений использовали критерий Ньюмана–Кейлса. Достоверность различий между качественными показателями оценивалась с помощью критерия хи-квадрат. Достоверными считали результат статистических исследований при вероятности ошибки $p < 0,05$.

Результаты

Уровень суммарного ЗПМЭр в основной группе был достоверно ниже, чем в контрольной группе, и составил $1,57 \pm 0,06 \times 10^7$ и $1,67 \pm 0,03 \times 10^7$ соответственно ($p < 0,05$). При этом у больных АГ и ожирением с увеличением степени АГ отмечались более низкие показатели суммарного ЗПМЭр (рис. 1). Так, у больных с АГ 1-й степени величина электрического потенциала эритроцитов составила $1,64 \pm 0,02 \times 10^7$ и была сопоставима с аналогичным показателем контрольной группы — $1,67 \pm 0,03 \times 10^7$ ($p > 0,05$). В то время как при 2-й и 3-й степенях АГ уровень суммарного ЗПМЭр составил соответственно $1,57 \pm 0,06 \times 10^7$ и $1,56 \pm 0,02 \times 10^7$ и был достоверно ниже по сравнению с контролем $1,67 \pm 0,03 \times 10^7$ ($p < 0,05$) (рис. 1).

У больных основной группы была выявлена достоверная обратная корреляционная взаимосвязь между суммарным ЗПМЭр и степенью АГ ($r = -0,72$; $p < 0,05$) (рис. 2), что свидетельствует о негативном влиянии АГ на реологические характеристики крови на уровне микроциркуляторного русла.

По результатам проведенного нами исследования была выявлена достоверная отрицательная корреляци-

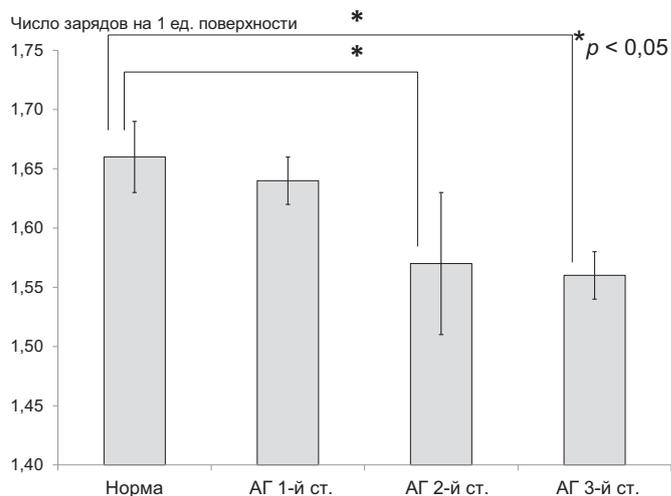


Рис. 1. Изменение ЗПМЭр при различной степени АГ

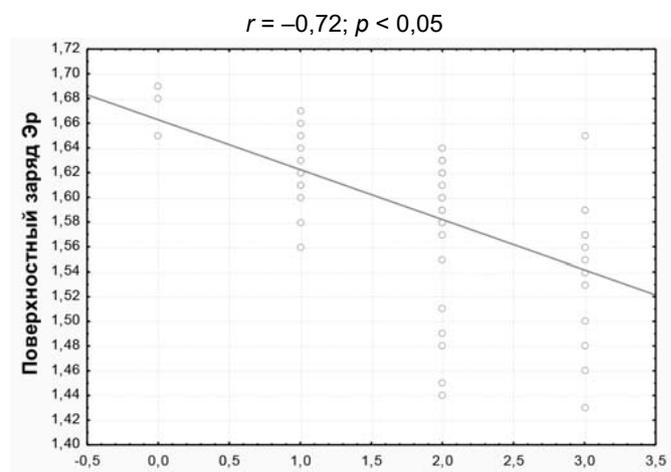


Рис. 2. Взаимосвязь суммарного ЗПМЭр со степенью АГ:

0 — нет АГ, 1 — АГ 1-й ст., 2 — АГ 2-й ст., 3 — АГ 3-й ст.

онная взаимосвязь между показателями суммарного ЗПМЭр и продолжительностью АГ у больных с ожирением ($r = -0,49$, $p < 0,05$) (рис. 3).

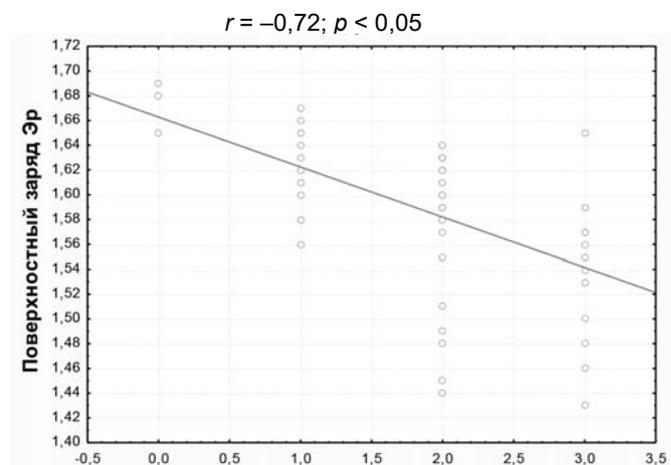


Рис. 3. Взаимосвязь между суммарным ЗПМЭр и продолжительностью АГ у пациентов основной группы

0 — нет АГ, 1 — АГ 1-й ст., 2 — АГ 2-й ст., 3 — АГ 3-й ст.

Полученная зависимость отражает негативное влияние длительного существования АГ на величину электрического заряда эритроцитов в сторону ее снижения, что может свидетельствовать о нарушениях микроциркуляции и усугублении течения сердечно-сосудистых нарушений.

Изучение показателя ЗПМЭр в зависимости от степени ожирения не выявило достоверных различий этого параметра у лиц с индексом массы тела $< 34,9$ кг/м² по сравнению с группой контроля, в то время как у лиц с ожирением II и III степеней ЗПМЭр был достоверно ниже по сравнению с группой здоровых лиц и составлял $1,58 \pm 0,03 \times 10^7$ и $1,47 \pm 0,03 \times 10^7$ соответственно по сравнению с группой контроля ($1,67 \pm 0,03 \times 10^7$, $p < 0,05$) (рис. 4).

Это свидетельствовало о влиянии метаболических нарушений на СПЗМЭр, что требует своевременной коррекции массы тела у больных метаболическим синдромом (МС).

Обсуждение

Считается несомненным, что сочетание АГ и ожирения ускоряет развитие и прогрессирование сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [7, 8]. Особенностью АГ при ожирении является более раннее и выраженное поражение органов-мишеней, а сочетание АГ с метаболическими нарушениями увеличивает общий риск развития сердечно-сосудистых заболеваний [9, 10].

Согласно литературным данным, наблюдается прямая связь между АГ и структурно-функциональными изменениями в системе микроциркуляции и, в частности, в мембране эритроцитов. Выявленное нами снижение ЗПМЭр у больных с контролируемой АГ и ожирением может во многом обусловить усиленную агрегацию эритроцитов, участвующую в механизмах ускоренного развития сердечно-сосудистой патологии [11]. Кроме того, снижение ЗПМЭр лиц с АГ может быть сопряжено с повышением уровня активных форм кислорода на поверхности эритроцитарных мембран, что, в свою очередь, оказывает выраженное влияние на цитоскелетные белки эритроцитов, замедляя микроциркуляторный кровоток и усугубляя развитие и прогрессирование сердечно-сосудистой патологии [12]. Согласно нашим данным, ЗПМЭр достоверно ниже при 2-й и 3-й степенях АГ, кроме того, имеется прямая корреляционная взаимосвязь между ЗПМЭр и продолжительностью АГ у пациентов с ожирением. Полученные результаты согласуются с результатами других работ, указывающих на изменение структурно-морфологических свойств мембран эритроцитов при АГ и помогают раскрыть тонкие механизмы патогенеза микроциркуляторных расстройств [13].

До настоящего времени остается предметом дискуссий вопрос о механизмах влияния ожирения на развитие сердечно-сосудистых осложнений. В нашем исследовании было показано, что у пациентов с АГ и ожирением увеличение ИМТ связано с уменьшением суммарного ЗПМЭр. Данные результаты, по-видимому, свидетельствуют о негативном влиянии ожирения на изменения

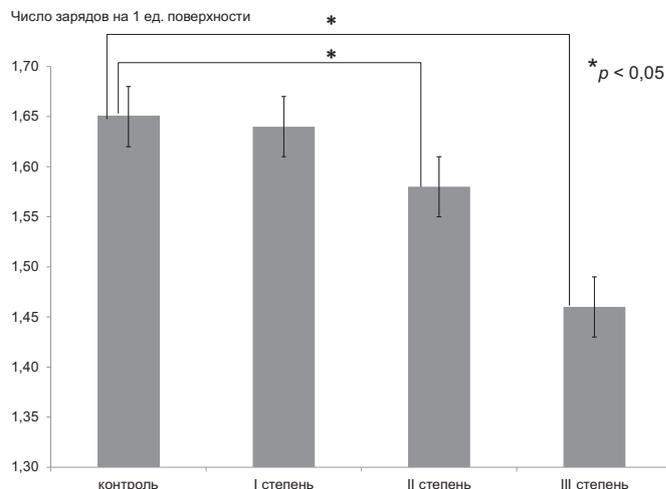


Рис. 4. Уровень ЗПМЭр у больных МС в зависимости от степени ожирения

реологических характеристик крови на уровне микроциркуляторного русла.

Таким образом, снижение суммарного заряда эритроцитов может рассматриваться как ранний признак микроциркуляторных нарушений у больных с контролируемым течением АГ и ожирением.

Выводы

У больных с контролируемой АГ и ожирением выявлено достоверное снижение величины электрического заряда мембраны эритроцитов при нарастании степени АГ.

Выявлена достоверная отрицательная корреляционная взаимосвязь между продолжительностью АГ и зарядом мембраны эритроцитов ($r = -0,49$, $p < 0,05$).

Обнаружена достоверная отрицательная взаимосвязь между ИМТ и суммарным ЗПМЭр у пациентов с АГ и ожирением.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ng M., Fleming T., Robinson M. et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2014;384(9945):766–81. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60460-8
2. Kotsis V., Stabouli S., Papakatsika S. et al. Mechanisms of obesity-induced hypertension. *Hypertens. Res.* 2010;33(5):386–93. DOI: 10.1038/hr.2010.9
3. Подзолков В.И., Булатов В.А. Состояние микроциркуляции при артериальной гипертензии. В кн.: Подзолков В.И. Артериальная гипертензия. М., МИА, 2016:426. [Podzolkov V.I., Bulatov V.A. Microcirculation state in arterial hypertension. In book: Podzolkov V.I. Arterial hypertension. M., MIA. 2016:426. (in Russian)]
4. Ziobro A. et al. Oxidative damages in erythrocytes of patients with metabolic syndrome. *Molecular and cellular biochemistry*. 2013;378:267–273.
5. Jewell S.A., Petrov P.G., Winlove C.P. The effect of oxidative stress on the membrane dipole potential of human red blood cells. *Biochim. Biophys. Acta Biomembr.* 2013;1828:1250–1258.
6. Bryan Williams, Giuseppe Mancina, Wilko Spiering et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *European Heart Journal*. 2018;39(33):3021–3104. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy339

7. Gyawali P., Richards R.S., Tinley P. et al. Hemorheological parameters better classify metabolic syndrome than novel cardiovascular risk factors and peripheral vascular disease marker. *Clin. Hemorheol. Microcirc.* 2016;64(1):1–5. DOI:10.3233/CH-152033
8. Gyawali P., Richards R.S., Hughes D.L., Tinley P. Erythrocyte aggregation and metabolic syndrome. *Clin. Hemorheol. Microcirc.* 2014;57(1):73–83. DOI: 10.3233/CH-131792
9. Ivette Martínez-Vieyra et al. Alterations to plasma membrane lipid contents affect the biophysical properties of erythrocytes from individuals with hypertension. *Biochim. Biophys. Acta Biomembr.* 2019;1861(10):182996. DOI: 10.1016/j.bbmem.2019.05.018
10. Подзолков В.И., Брагина А.Е., Мурашко Н.А. Уровень стабильных метаболитов оксида азота у больных эссенциальной гипертензией с ожирением и гиперлептинемией. *Кардиология.* 2016;7(56):14–19. [Podzolkov V.I., Bragina A.E., Murashko N.A. The level of stable metabolites of nitric oxide in patients with essential hypertension with obesity and hyperleptinemia. *Kardiologija.* 2016;7(56):14–19. (In Russian)]. DOI: 10.18565/cardio.2016.6.14-19
11. Подзолков В.И. и др. Изменение функционального состояния эритроцитов как компонент нарушения микроциркуляции при метаболическом синдроме. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* 2018;2(14):184–189. [Podzolkov V.I. et al. Change in the functional state of erythrocytes as a component of microcirculatory disorders in metabolic syndrome. *Rathional pharmacotherapy in cardiology.* 2018;14(2):184–189. (in Russian)] DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-2-184-189
12. Lebensohn N. et al. Serum sialic acid, cellular anionic charge and erythrocyte aggregation in diabetic and hypertensive patients. *Medicina (B Aires).* 2009;69(3):331–334.
13. Dobrzyńska Izabela et al. Effects of hypertension and FAAH inhibitor treatment of rats with primary and secondary hypertension considering the physicochemical properties of erythrocytes. *Toxicol. Mechanisms and Methods.* 2020;30(4):297–305. DOI: 10.1080/15376516.2020.1727595

Поступила 11.04.2021

Информация об авторах

Подзолков В.И. (Podzolkov V.I.) — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии № 2 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, директор факультетской терапевтической клиники УКБ №4 ФГАОУ ВО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), <http://orcid.org/0000-0002-0758-5609>

Королева Т.В. (Koroleva T.V.) — д-р мед. наук, профессор кафедры факультетской терапии № 2 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), <https://orcid.org/0000-0002-0358-3577>

Брагина А.Е. (Bragina A.E.) — д-р мед. наук, профессор кафедры факультетской терапии № 2 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), <https://orcid.org/0000-0002-2699-1610>

Тарзиманова А.И. (Tarzimanova A.I.) — д-р мед. наук, профессор кафедры факультетской терапии № 2 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), <http://orcid.org/0000-0001-9536-8307>

Кудрявцева М.Г. (Kudryavtseva M.G.) — канд. мед. наук, ассистент кафедры факультетской терапии № 2 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), <https://orcid.org/0000-0002-4659-0662>

Варгина Т.С. (Vargina T.S.) — канд. мед. наук, доцент кафедры факультетской терапии № 2 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), <https://orcid.org/0000-0003-3076-4231>