

На правах рукописи

КУДРЯВЦЕВА
МАРИЯ ГЕОРГИЕВНА

**ВЛИЯНИЕ ПЛАЗМЕННЫХ ФАКТОРОВ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ НА
СОСТОЯНИЕ СУММАРНОГО ПОВЕРХНОСТНОГО ЗАРЯДА
МЕМБРАНЫ ЭРИТРОЦИТОВ У БОЛЬНЫХ МЕТАБОЛИЧЕСКИМ
СИНДРОМОМ**

14.01.05. – кардиология

14.01.04. – внутренние болезни

Автореферат
диссертации на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2019

Работа выполнена в ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

Научный руководитель:

Доктор медицинских наук, профессор, **Подзолков Валерий Иванович**

Доктор медицинских наук, **Королева Татьяна Вениаминовна**

Официальные оппоненты:

Жернакова Юлия Валерьевна, доктор медицинских наук, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, НИИ Клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, ученый секретарь

Небиеридзе Давид Васильевич доктор медицинских наук, профессор, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России, отдел профилактики метаболических нарушений, руководитель отдела

Ведущая организация:

ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И.Евдокимова» Минздрава России

Защита диссертации состоится «__»_____2019 года в ____ часов на заседании диссертационного совета Д 208.040.05 при ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119991, г. Москва, ул. Трубецкая д.8, стр.2.

С диссертацией можно ознакомиться в ЦНМБ ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119034, г. Москва, Зубовский б-р, 37/1 и на сайте www.sechenov.ru

Автореферат разослан «__»_____2019 года

Ученый секретарь диссертационного совета

доктор медицинских наук, доцент

Брагина Анна Евгеньевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы

Метаболический синдром (МС) относится к наиболее актуальным проблемам современной медицины. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) рассматривает метаболический синдром как «глобальную эпидемию» современности. Согласно расчетам экспертов, к 2025 году число страдающих данным заболеванием во всем мире составит 300 млн. человек. В индустриально развитых странах распространённость МС среди населения старше 30 лет составляет 10-20 %, в США — 25 % [Gyawali P.,2015].

Обменные нарушения при МС значительно нарушают состояние сосудов разного калибра, что ухудшает прогноз пациентов [Жернакова Ю.В., Чазова И.Е., 2010]. Среди факторов, значимых для гемодинамических расстройств, в патогенезе МС отдельно выделяют изменения реологических свойств крови и ухудшение микроциркуляции [Небиеридзе Д.В., 2004]. Гемореологические нарушения характеризуются повышением вязкости крови, степени агрегации и ригидности эритроцитов и приводят к изменениям тканевого кровотока. Одним из факторов, определяющих форму эритроцитов, является мембрана, которая имеет ряд определенных электрофизиологических характеристик, сорбционную способность и неспецифическую проницаемость. Известно, что живые эритроциты несут на своей поверхности избыточный отрицательный заряд, который играет важную роль в газообмене, адсорбции веществ из внешней среды, образовании структуры из клеточных скоплений. Величина поверхностного заряда эритроцита зависит как от его собственной физико-химической структуры, так и от таких плазменных факторов микроциркуляции, как показатели липидного и белкового обменов, свертывания крови, микроэлементов и металлов крови (Zn, Cr, Co, Al, Cd, Fe, Cu, Se, Ni, Pb) [Аникеева Т.В.,2009]. Исследованию последних придается незаслуженно малое значение. Сведений по комплексному изучению состояния суммарного поверхностного заряда эритроцитов в зависимости от плазменных факторов, включающих в себя микроэлементы и металлы крови, нам

в литературе не встретилось, что, с учетом актуальности проблемы, послужило поводом для выполнения настоящего исследования.

Цель исследования: комплексная оценка суммарного поверхностного заряда мембраны эритроцитов (СПЗМЭр) в зависимости от состояния некоторых плазменных факторов внутрисосудистой микроциркуляции у больных МС и изучение особенностей их взаимосвязи.

Задачи исследования:

1. Исследовать величину поверхностного заряда эритроцитов у больных МС в зависимости от его клинических признаков.
2. Изучить показатели СПЗМЭр в зависимости от состояния некоторых плазменных факторов микроциркуляции (ХС, ТГ, ЛПВП, ЛПНП, ФГ, ГГ, HbA1c) при МС.
3. Определить уровень микроэлементов и металлов крови (Zn, Cr, Co, Al, Cd, Fe, Cu, Se, Ni, Pb) методом атомно-эмиссионной спектрофотометрии в зависимости от компонентов МС.
4. Выявить особенности корреляционной зависимости изучаемых показателей у больных МС.

Научная новизна исследования:

- 1) впервые проведена комплексная оценка состояния электрического потенциала мембраны эритроцитов в зависимости от компонентов метаболического синдрома во взаимосвязи с некоторыми плазменными факторами внутрисосудистой микроциркуляции у больных МС.
- 2) впервые изучена взаимосвязь суммарного поверхностного заряда эритроцитов с содержанием микроэлементов и металлов крови при МС.

Практическая значимость исследования:

1) показатели СПЗМЭр могут рассматриваться как маркеры ранней диагностики микроциркуляторных нарушений при МС, способствующих развитию и прогрессированию сердечно-сосудистых осложнений.

2) оценка гомеостаза микроэлементов и металлов крови позволяет определить степень их мембранотоксичности в отношении эритроцитов, что диктует необходимость своевременной коррекции выявленных нарушений.

3) снижение СПЗМЭр требует наиболее раннего назначения лекарственных средств, воздействующих на каждое из наиболее значимых клинических и клинико-лабораторных проявлений МС.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Уровень СПЗМЭр при МС достоверно снижен и зависит от степени выраженности клинических проявлений заболевания (ИМТ, АГ, дислипидемии, гипергликемии, гиперфибриногенемии).

2. У больных МС достоверно снижено содержание некоторых эссенциальных микроэлементов в сыворотке крови, таких как Zn, Se.

3. При МС достоверно повышается уровень некоторых эссенциальных металлов крови, таких как: Fe, Cu, Cr и токсичных, таких как: Al, Cd, Pb.

4. Величина СПЗМЭр зависит от уровня микроэлементов (Zn, Cr, Co, Al, Cd, Fe, Cu, Se, Ni, Pb) в сыворотке крови у больных МС.

Степень достоверности и апробация результатов

Материалы работы доложены на научной сессии по артериальной гипертензии Американской ассоциации сердца (2017г), Европейском конгрессе кардиологов EuroPrevent (2018г).

Апробация работы состоялась 21 июня 2018 г. на заседании кафедры факультетской терапии №2 лечебного факультета ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России.

Личный вклад автора

Лично автором выполнено планирование работы, поиск и анализ литературы по теме диссертации, обследование 112 больных, формирование базы данных, статистическая обработка и анализ полученных результатов, формулировка выводов, написание статей и диссертации. Вклад автора является определяющим и заключается в непосредственном участии на всех этапах исследования.

Внедрение результатов в практику

Результаты настоящего исследования используются при обследовании больных в УКБ №4 и включены в лекционные курсы для клинических ординаторов и интернов кафедры факультетской терапии № 2 лечебного факультета ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют формуле специальностей: 14.01.05. – «кардиология». Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, конкретно – пунктам 5,12,13 паспорта кардиологии, 14.01.04. – «внутренние болезни». Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальностям конкретно – пунктам 1,2,3,5 паспорта внутренних болезней.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 7 научных работ в отечественных и зарубежных изданиях, из которых 3 статьи в журналах, входящих в перечень рецензируемых научных журналов, рекомендуемых ВАК Российской Федерации.

Объем и структура диссертации

Диссертация представлена на 109 листах машинописного текста, включает 8 таблиц, 35 рисунков и состоит из введения, 4 глав собственного исследования, выводов, практических рекомендаций, библиографического указателя, включающего 155 источников, из них 49 отечественных и 106 иностранных.

СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Материалы и методы исследования

В основную группу включено 112 человек (45 мужчин и 67 женщин) с МС (средний возраст $61,4 \pm 7,2$ лет, длительностью заболевания с момента постановки диагноза МС $8,7 \pm 5,2$ лет).

Группа контроля составляла 24 пациента без МС и другой кардиальной патологии (10 мужчин и 14 женщин; средний возраст $52,2 \pm 7,8$ лет), сходные с основной группой по основным демографическим показателям.

Критериями включения в основную группу были: пациенты с диагностированным МС согласно критериям РМОАГ от 2009 г., получавшие стандартную терапию для коррекции клинических проявлений МС: антигипертензивные, сахароснижающие, гиполипидемические препараты. Возраст больных составлял от 45 до 70 лет.

Критериями исключения из исследования были наличие нестабильной стенокардии, ОИМ, ОНМК, тяжелое нарушение сердечного ритма и проводимости, сердечная недостаточность III-IV ф.к. по NYHA, тяжелая степень печеночной и почечной недостаточности, острые воспалительные заболевания и злокачественные новообразования любой локализации, прием препаратов, влияющих на реологические свойства крови. Клиническая характеристика больных представлена в таблице 1.

Таблица 1

Клиническая характеристика больных

	Основная группа (больные с МС) (N=112)	Группа контроля (здоровые лица) (N=24)	p
Возраст, лет	61,4±16,2	52,2±7,8	>0,05
Пол (муж/жен, %)	45/55	33/67	>0,05
Время с момента постановки диагноза МС, лет	8,7±5,2	-	-
АГ, %	100	-	-
Степень АГ 1,2,3,%	5/33/62	-	-
ИМТ, кг/м ²	30,9±6,2	24,05±2,2	<0,05
СТЕПЕНЬ ожирения,% I (ИМТ – 30-34,9 кг/м ²) II (ИМТ – 35 – 39,9 кг/м ²) III (ИМТ >40 кг/м ²)	45 39 16	18 12 -	<0,05
Дислипидемия, %	100	11	-
HbA1c, %	67	-	-
Количество критериев МС, 3,4, %	32/68	-	-
Гиперфибриногенемия, %	16	-	

Методы обследования больных

Всем больным МС проводилось общеклиническое обследование, биохимический анализ крови, измерение антропометрических показателей (масса тела, рост, ОТ, с расчетом ИМТ).

Метод исследования отрицательных зарядов на поверхности клеток эритроцитов: исследование СПЗМЭр 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 температуре 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 по формуле.

Исследование металлов крови производилось при помощи атомно-эмиссионной спектроскопии с индуктивно-связанной плазмой (АЭС-ИСП) на стационарном эмиссионном спектрометре «Искролайн 300» РФ. Метод основан на измерении интенсивности излучения света, который испускается атомами, возбужденными индуктивно-связанной аргонной плазмой (ИСП), на определенных длинах волн. ИСП является плазменным разрядом, возбуждаемым аргонным током и в дальнейшем поддерживается воздействием высокочастотного поля на ионизированный аргон. АЭС-ИСП позволяет определить как качественные, так и количественные характеристики элементов. Путем измерения интенсивности спектральных линий атомов возможно определение концентрации данного элемента в пробе, а качественную информацию (состав элементов) получают путем измерения длины волны испускаемого излучения.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с помощью стандартных статистических методов и пакета программ Statistica 10.0. Цифровые результаты описывались с указанием средней по совокупности $M \pm \text{стандартное отклонение } (\sigma)$. Для сравнения средних показателей между двумя независимыми выборками применяли тест Манн-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 ИССЛЕДОВАНИЯ

Изменение состояния СПЗМЭр в зависимости от компонентов МС.

Взаимосвязь СПЗМЭр с наличием и длительностью заболевания с момента диагностики МС.

При изучении состояния СПЗМЭр в зависимости от длительности заболевания с момента диагностики МС обнаружено достоверное снижение

уровня СПЗМЭр по сравнению с группой контроля ($1,67 \pm 0,03 \times 10^7$). Так, показатель СПЗМЭр составил $1,58 \pm 0,03 \times 10^7$ у лиц с длительностью МС от 5 до 10 лет ($p < 0,05$ по сравнению с группой контроля), и $1,51 \pm 0,06 \times 10^7$ – при продолжительности МС более 10 лет (рис.1).

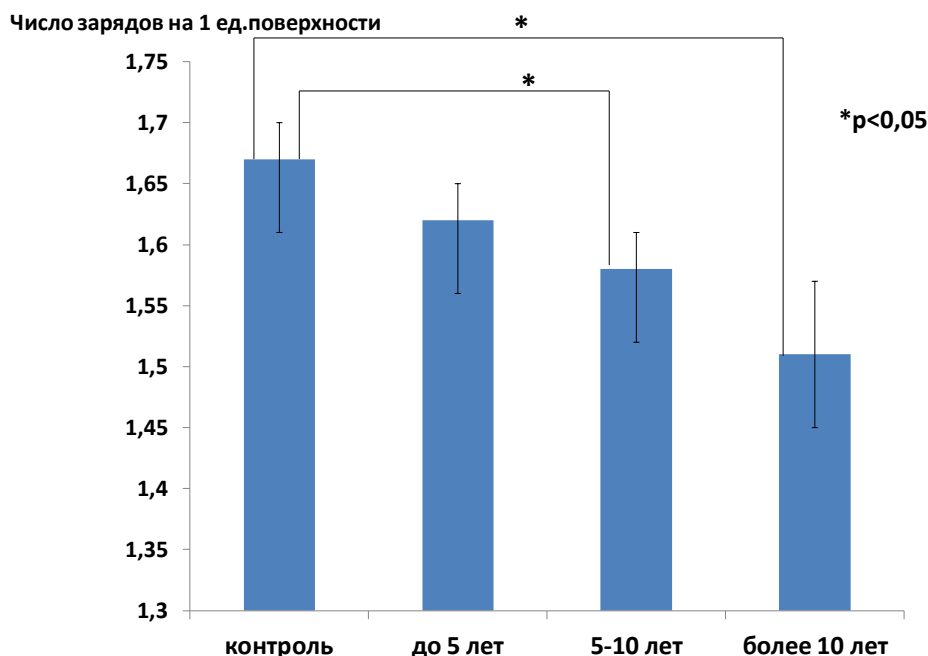


Рисунок 1. Уровень СПЗМЭр у больных МС в зависимости от продолжительности заболевания с момента постановки диагноза МС.

В основной группе больных были выявлены отрицательные корреляционные связи между показателем СПЗМЭр и возрастом пациентов ($r = -0,43$, $p < 0,05$) (рис.4), а также с продолжительностью заболевания с момента постановки диагноза МС ($r = -0,87$, $p < 0,05$) (рис.2,3).

Полученные нами данные свидетельствуют о том, что с увеличением возраста больных и продолжительности МС достоверно снижается электрический потенциал Эр, что, в свою очередь, как известно, повышает агрегационную активность красных клеток крови, замедляет микроциркуляторный кровоток и способствует прогрессированию «сосудистой» патологии.

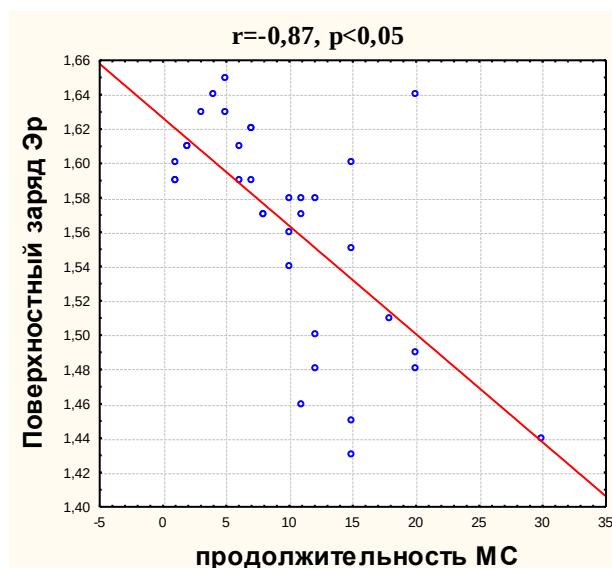


Рисунок 2. Зависимость СПЗМЭр от продолжительности МС в группе больных МС

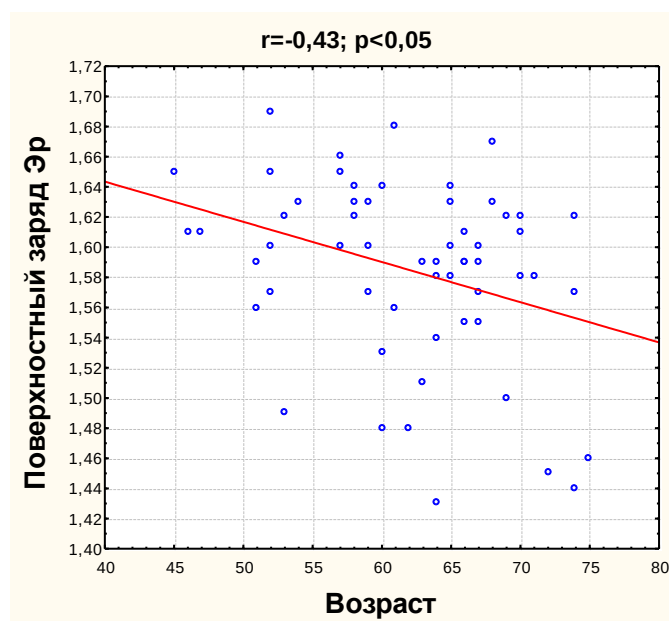


Рисунок 3. Зависимость СПЗМЭр от возраста в группе больных МС

Исследование показателя СПЗМЭр в зависимости от состояния углеводного обмена

Среди обследованных нами больных МС 75% имели различный уровень гипергликемии, у 36% из них развился сахарный диабет.

Анализ состояния СПЗМЭр в зависимости от показателей углеводного обмена показал, что у больных МС с гипергликемией (ГГ) величина СПЗМЭр

составляла $1,58 \pm 0,05 \times 10^7$, что статистически значимо отличалось от величины СПЗМЭр у больных МС без ГГ $1,64 \pm 0,03 \times 10^7$, ($p < 0,05$) и контрольной группы ($1,67 \pm 0,03 \times 10^7$, $p < 0,05$) (рис.4).

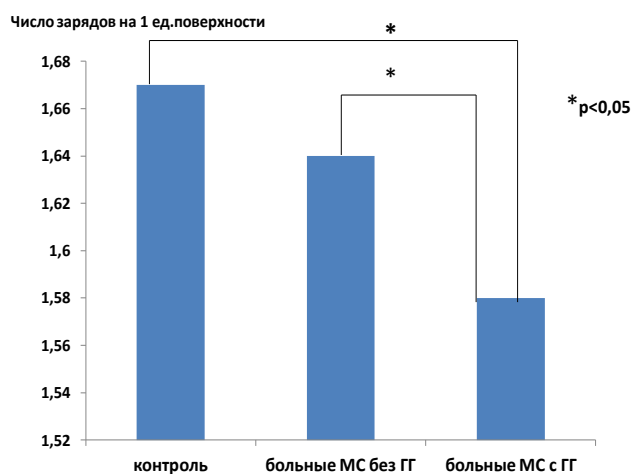


Рисунок 4. Величина СПЗМЭр у больных МС в зависимости от наличия или отсутствия ГГ

При анализе корреляции показателей СПЗМЭр в зависимости от состояния гипергликемии нами была обнаружена отрицательная корреляционная связь между величиной СПЗМЭр и уровнем глюкозы крови натощак ($r = -0,53$, $p < 0,05$) (рис.5).

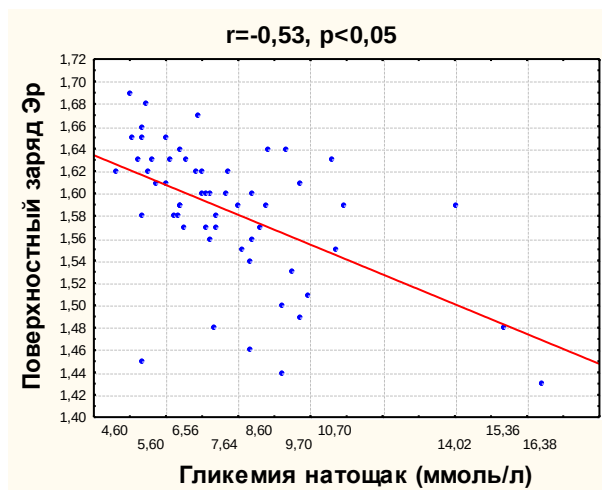


Рисунок 5. Зависимость СПЗМЭр от уровня гликемии натощак в основной группе.

Для оценки достоверности влияния клинико-лабораторных проявлений МС на уровень СПЗМЭр использовался множественный линейный регрессионный

анализ. Во время построения модели в анализ включались следующие компоненты МС: ИМТ, АГ (уровень систолического и диастолического АД), биохимические показатели дислипидемии, уровень и длительность гликемии натощак, HbA1c. При статистической обработке полученных результатов оказалось, что с высокой степенью достоверности на уровень СПЗМЭр влияют несколько параметров в рамках этой модели: длительность течения МС, длительность и степень АГ, степень дислипидемии, продолжительность ГГ, уровень HbA1c. Самая высокая корреляционная связь была с длительностью ГГ, которая составляла $p=0,000043$, $B=-0,0089$, $St.Er\ B=8,4$ (рис.6).

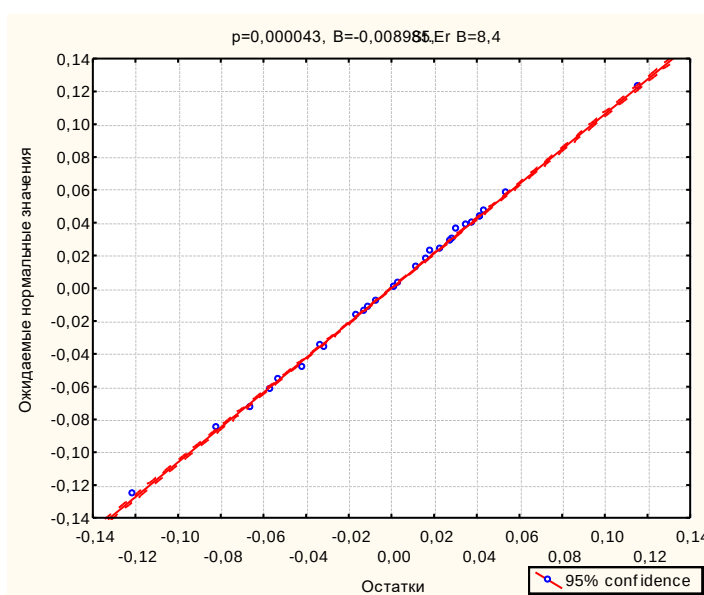


Рисунок 6. Множественный линейный регрессионный анализ влияния компонентов МС на уровень СПЗМЭр.

Исследование показателя СПЗМЭр в зависимости от уровня фибриногена

С целью выявления влияния степени гиперфибриногенемии (ГФГЕ) на величину СПЗМЭр, нами произведено разделение значений уровня этого показателя от верхней границы нормы до максимальных значений на группы больных, условно обозначив их для удобства как 1 (уровень ФГ – 4,1- 6 ммоль/л) и 2 степень уровень ФГ – 6,1 ммоль/л и более).

Значения СПЗМЭр оказались достоверно ниже при 2 степени ГФГЕ и составили $1,51 \pm 0,07 \times 10^7$; $p < 0,05$ по сравнению с показателями больных МС без

повышения уровня фибриногена ($1,61 \pm 0,07 \times 10^7$; $p < 0,05$) и группой контроля ($1,67 \pm 0,03 \times 10^7$; $p < 0,05$) (рис.7).

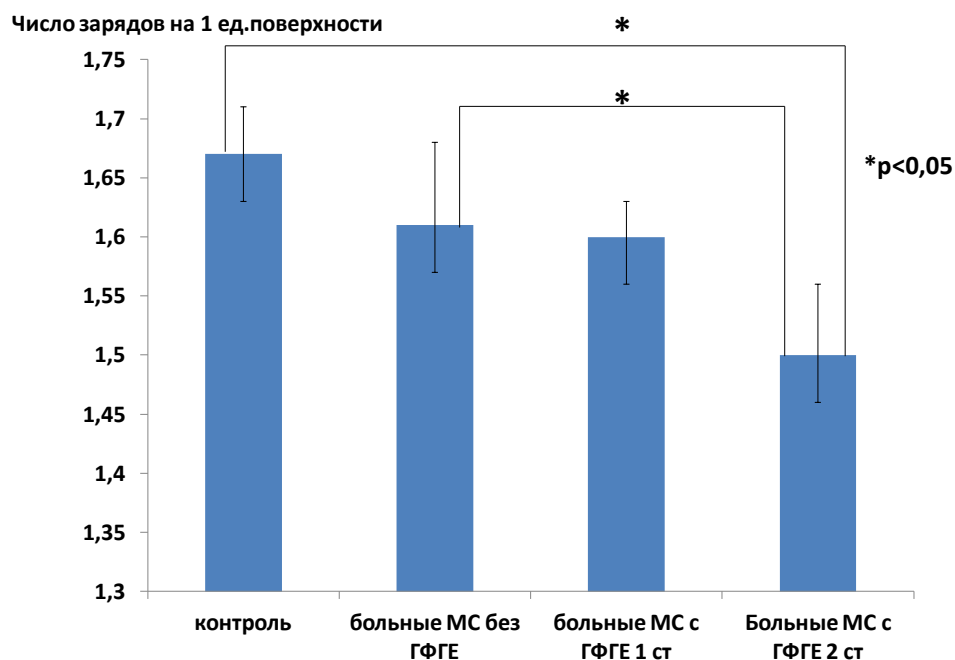


Рисунок 7. Уровень СПЗМЭр у больных МС в зависимости от уровня фибриногена

Полученные результаты свидетельствуют о влиянии ГФГЕ на величину СПЗМЭр, участвуя в расстройствах микроваскулярного кровотока и способствуя, тем самым, развитию сердечно-сосудистых нарушений при МС. Кроме того, это служит поводом для своевременного назначения терапии, корректирующей систему гемокоагуляции у данных больных.

Взаимосвязь металлов крови с МС и его характеристиками.

Мы изучили содержание «эссенциальных» (Fe, Cu, Zn, Co, Cr, Ni и Se) и «токсичных» (Al, Cd, Pb) МЭ в цельной крови у больных МС в зависимости от его характеристик. Так, нами были выявлены разнонаправленные изменения уровней МЭ и металлов крови у больных МС при сравнении с группой контроля (табл.2). В группе больных МС уровни Fe, Cu, Cr, Al, Cd, Pb были достоверно выше при сравнении с контрольной группой (табл.2). Тогда как средние концентрации «эссенциального» элемента Zn были достоверно ниже у больных МС, а средние

концентрация Co, Se и Ni статистически значимо не отличались от группы контроля (табл.2).

Таблица 2

Уровни металлов крови у больных МС и в группе контроля.

МЭ и металлы крови, мкг/л	Больные МС (M±m) N=112	Контроль (M±m) N=24	p
«Эссенциальные»			
Fe	1354±427	846,3±215,2	<0,05
Cu	1022±152	762,9±184,3	<0,05
Zn	707,2±121,1	1147,1±54,2	<0,05
Co	0,24±0,13	0,27±0,09	>0,05
Cr	0,838±0,25	0,36±0,11	<0,05
Ni	0,179±0,11	0,26±0,13	>0,05
Se	72,9±15,6	80,0±10,2	>0,05
«Токсичные»			
Al	3,85±1,8	0,7±0,23	<0,05
Cd	0,075±0,03	0,013±0,01	<0,05
Pb	0,131±0,08	0,042±0,014	<0,05

Кроме того, мы выявили положительные корреляционные связи между фактом наличия МС и уровнем Fe ($r=0,52, p<0,05$), Cu ($r=0,69, p<0,05$), Cr ($r=0,7, p<0,05$), Al ($r=0,71, p<0,05$), Cd ($r=0,76, p<0,05$), Pb ($r=0,67, p<0,05$) (рис.н) и отрицательные с Zn ($r=-0,64, p<0,05$), что свидетельствовало о влиянии обменных расстройств при этом заболевании на величину некоторых МЭ и металлов крови. Причем наиболее выраженная корреляционная зависимость была отмечена в отношении «токсичных» МЭ - Al ($r=0,71, p<0,05$), Cd ($r=0,76, p<0,05$) и Pb ($r=0,67, p<0,05$).

Взаимосвязь МЭ и металлов крови с возрастом пациентов при МС.

Анализ зависимости уровня МЭ и металлов крови от возраста пациентов с МС не выявил достоверных различий между изучаемыми параметрами. Таким образом, можно сделать вывод, что возрастные показатели достоверно не влияют на уровень МЭ и металлов крови.

Исследование содержания МЭ и металлов крови в зависимости от некоторых плазменных факторов микроциркуляции.

Исследование содержания МЭ и металлов крови в зависимости от дислипидемии (ДЛ).

Нами исследовалось содержание некоторых МЭ и металлов крови в зависимости от ДЛ.

Анализ взаимосвязи уровня металлов крови от показателей ОХ показал достоверную положительную корреляционную связь с содержанием Cu ($r=0,52, p<0,05$), Fe ($r=0,30, p<0,05$), Cr ($r=0,25, p<0,05$), Al ($r=0,34, p<0,05$), Pb ($r=0,43, p<0,05$), Cd ($r=0,34, p<0,05$) и отрицательную с Zn ($r=-0,24, p<0,05$) (рис.8,9).

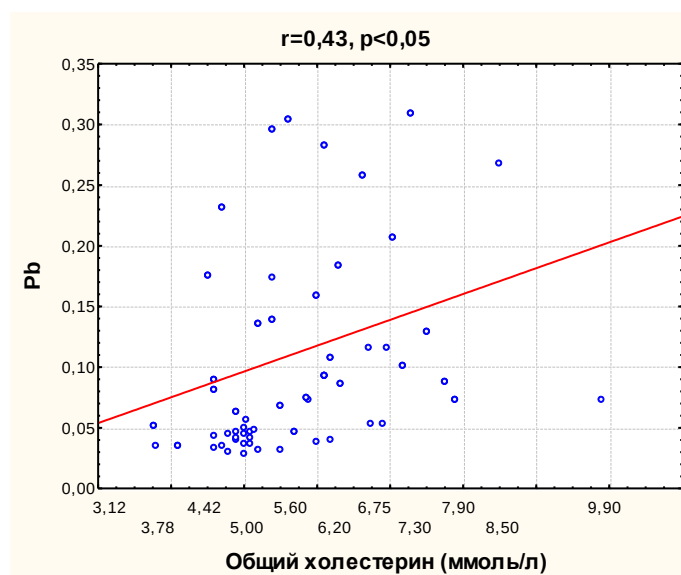


Рисунок 8. Зависимость уровня Pb от показателей ОХ.

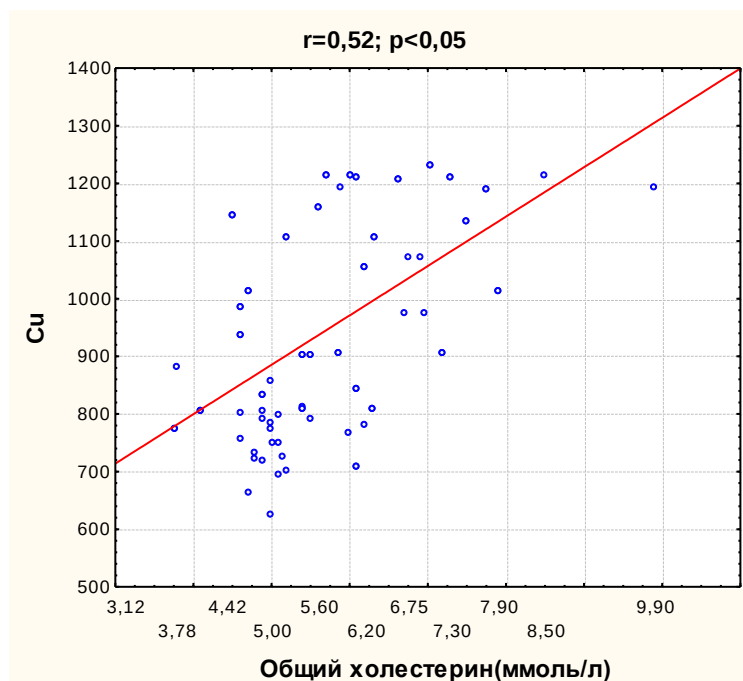


Рисунок 9. Зависимость уровня Cu от показателей ОХ.

Полученные результаты свидетельствуют о взаимосвязи нарушений липидного обмена с метаболизмом МЭ и металлов крови и согласуются с литературными данными, согласно которым токсичные МЭ и металлы крови усиливают процессы модификации липидного бислоя мембран клеток, что, в дальнейшем изменяет агрегационную устойчивость Эр, замедляет микроциркуляторный кровоток и способствует развитию и прогрессированию атерогенеза. С другой стороны снижение эссенциальных МЭ и металлов крови приводит к снижению антиоксидантной защиты мембран клеток, что, в дальнейшем, также может оказать влияние на процессы атерогенеза.

Исследование содержания МЭ и металлов крови в зависимости от углеводного обмена.

При сравнении концентрации МЭ и металлов крови у лиц, страдающих МС в группах с гипергликемией и без нее статистические значимые отличия были выявлены нами в отношении 7 химических элементов (табл.3).

Уровни Co, Se, Ni статистически значимо не отличались в подгруппах больных МС с наличием и отсутствием гипергликемии (табл.3).

Таблица 3

Уровни металлов крови у больных МС в зависимости от наличия гипергликемии.

Металлы крови, мкг/л	Больные МС с ГГ (M±m) N=42	Больные МС без ГГ (M±m) N=70	p
«Эссенциальные»			
Fe	1324±422	1125±437	<0,05
Cu	1012±158	886,6±180	<0,05
Zn	716±121	891±292	<0,05
Co	0,26±0,1	0,25±0,17	>0,05
Cr	0,8±0,3	0,6±0,3	<0,05
Se	74,3±10,0	74,6±17,3	>0,05
Ni	0,2±0,12	0,2±0,09	>0,05
«Токсичные»			
Al	3,6±1,9	2,5±2,2	<0,05
Cd	0,07±0,03	0,04±0,04	<0,05
Pb	0,13±0,078	0,09±0,08	<0,05

Исследование содержания МЭ и металлов крови в зависимости от уровня фибриногена.

Нами исследовалась зависимость МЭ и металлов крови от уровня фибриногена (ФГ) у больных МС. Как видно из рис.10,11,12 положительная корреляция была выявлена лишь в отношении 3 МЭ: Cu ($r=0,39, p<0,05$), Al ($r=0,41, p<0,05$), Pb ($r=0,46, p<0,05$).

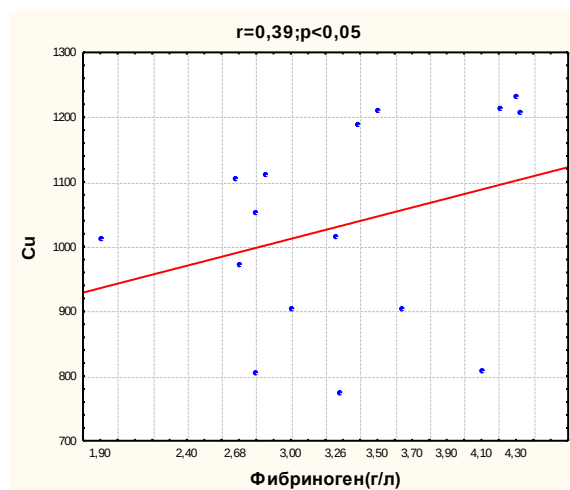


Рисунок 10. Зависимость уровня Cu от концентрации фибриногена.

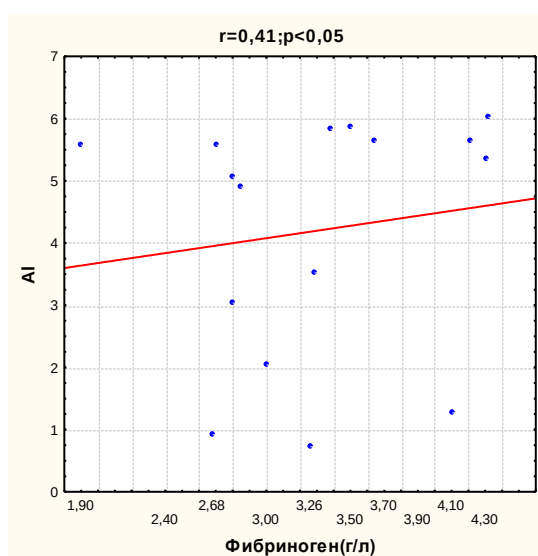


Рисунок 11. Зависимость уровня Al от концентрации фибриногена.

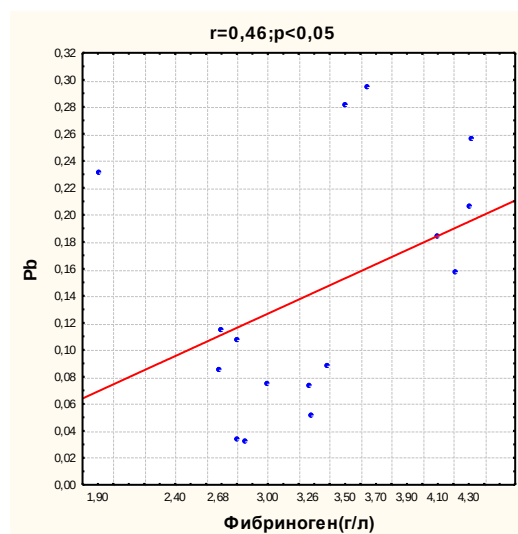


Рисунок 12. Зависимость уровня Pb от концентрации фибриногена.

Взаимосвязь МЭ и металлов крови с СПЗМЭр.

При статистической обработке результатов нами выявлена достоверная отрицательная корреляционная связь с уровнями Fe ($r=-0,28, p<0,05$), Cu ($r=-0,39, p<0,05$), Cr ($r=-0,49, p<0,05$), Al ($r=-0,44, p<0,05$), Cd ($r=-0,48, p<0,05$) и Pb ($r=-0,5, p<0,05$) и положительная с Zn ($r=0,36, p<0,05$) (рис.13,14,15,16). Взаимосвязь СПЗМЭр с уровнями Co, Se и Ni была статистически не значимой.

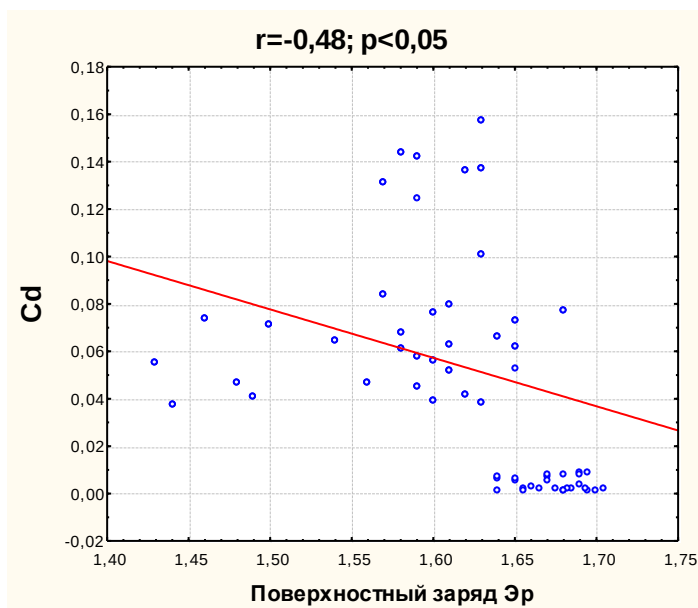


Рисунок 13. Зависимость показателей СПЗМЭр от уровней «токсичного» МЭ - Cd.

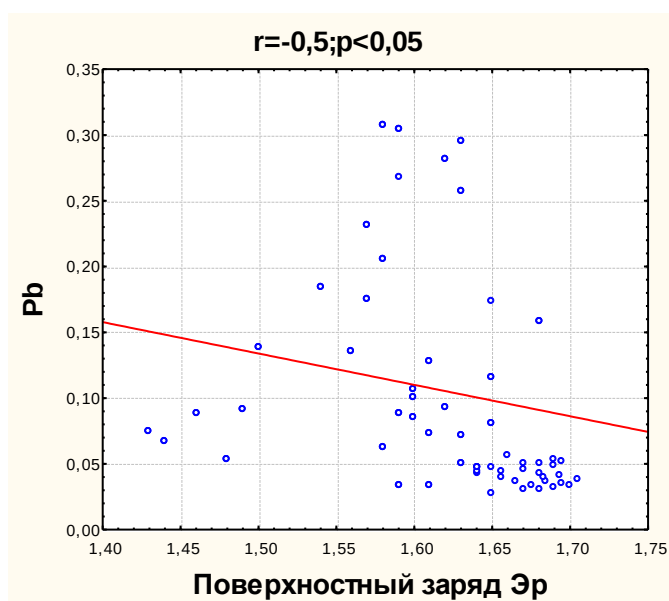


Рисунок 14. Зависимость показателей СПЗМЭр от уровней «токсичного» МЭ – Pb.

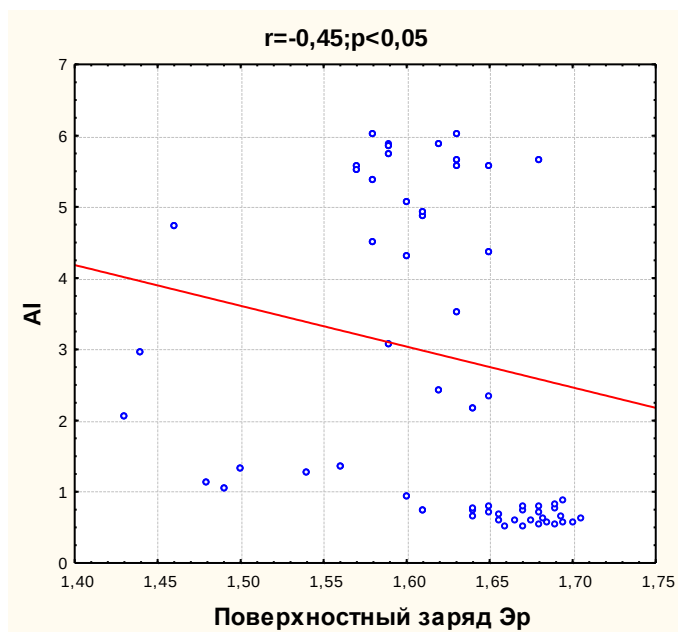


Рисунок 15. Зависимость показателей СПЗМЭр от уровней «токсичного» МЭ - Al.

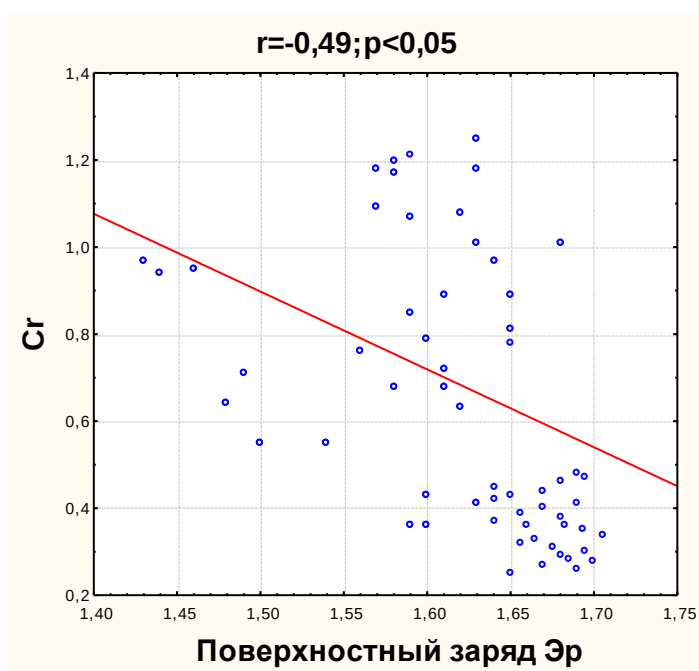


Рисунок 16. Зависимость показателей СПЗМЭр от уровня «эссенциального» МЭ – Cr.

Таким образом, полученные нами результаты свидетельствуют о влиянии «токсичных» и «эссенциальных» МЭ и металлов крови на величину СПЗМЭр. В наибольшей степени такое влияние оказывают Cd, Pb, Al, Cr.

Известно, что некоторые МЭ входят в состав ферментов и коферментов, влияя тем самым на СПЗМЭр через метаболические процессы. С другой стороны «токсичные» МЭ способны повреждать клеточные мембраны, включая Эр, тем самым изменяя их поверхностный заряд.

ВЫВОДЫ

1. У 89 % больных МС выявлен достоверно более низкий уровень суммарного поверхностного заряда мембраны эритроцитов по сравнению с группой контроля: $1,59 \pm 0,05 \times 10^7$ и $1,67 \pm 0,03 \times 10^7$ соответственно ($p < 0,05$). У больных МС величина поверхностного заряда эритроцитов достоверно ниже при II и III степени ожирения и при 2 и 3 степени АГ при сравнении с группой контроля.

2. У больных МС величина поверхностного заряда эритроцитов находится в достоверной обратной взаимосвязи с уровнем общего холестерина ($r = -0,51, p < 0,05$) и гликированного гемоглобина (HbA1c) ($r = -0,56, p < 0,05$).

3. По результатам множественного регрессионного анализа величина СПЗМЭр в наибольшей степени зависела от длительности гипергликемии ($p = 0,000043$, $B = -0,0089$, $St. Er B = 8,4$) у больных МС.

4. У больных МС в плазме крови выявлено достоверно более высокое по сравнению с группой контроля содержание токсичных микроэлементов (Al, Cd, Pb) и изменение соотношения эссенциальных микроэлементов (повышение содержания Fe, Cu, Cr и снижение Zn).

5. Выявлена достоверная корреляционная связь между содержанием токсичных микроэлементов Pb ($r = 0,43, p < 0,05$), Cd ($r = 0,40, p < 0,05$), Al ($r = -0,40, p < 0,05$) с уровнем общего холестерина и Pb ($r = 0,36, p < 0,05$), Cd ($r = 0,40, p < 0,05$) с уровнем ЛПНП, а также Pb ($r = 0,40, p < 0,05$), Al ($r = 0,41, p < 0,05$) с уровнем фибриногена.

6. Выявлена достоверная отрицательная корреляционная взаимосвязь между величиной СПЗМЭр и уровнем токсических микроэлементов Al ($r = -0,45, p < 0,05$), Cd ($r = -0,48, p < 0,05$) и Pb ($r = -0,5, p < 0,05$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Определение величины СПЗМЭр может служить маркером ранней диагностики микрососудистых нарушений у больных МС.
2. Полученные результаты диктуют необходимость поиска и/или разработки средств или методов коррекции СПЗМЭр.
3. Определение содержания Pb, Al, Cd и Cr является фактором оценки «мембранотоксичности», достоверно влияющим на величину СПЗМЭр.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Сапачева М.Г.**, Мурашко Н.А., Королева Т.В., Подзолков В.И. Состояние суммарного поверхностного заряда мембраны эритроцитов у больных с метаболическим синдромом // Тезисы I терапевтического форума «Мультидисциплинарный больной», 16-17 мая 2017г, Москва. – С.64.
2. **MG Sapacheva**, MV Pisarev, TV Koroleva, VI Podzolkov. Zeta potential of erythrocyte membranes and hypertebstion characteristics in patients with metabolic syndrome // Hypertension. – 2017. – Vol.70, Suppl.1. – P. 207.
3. **Сапачева М.Г.**, Подзолков В.И. Показатели зета-потенциала мембраны эритроцитов у больных метаболическим синдромом в зависимости от характеристик артериальной гипертензии // Тезисы Российского национального конгресса кардиологов, 24-27 октября 2017, Санкт-Петербург. – С.1049.
4. Королева Т.В., Брагина А.Е., **Кудрявцева М.Г.**, Подзолков В.И., Писарев М.В. Изменения функционального состояния эритроцитов как компонент нарушения микроциркуляции при метаболическом синдроме // **Рациональная фармакология в кардиологии**. – 2018. – №14 (2). – С.27-32.
5. Подзолков В.И., Королева Т.В., Брагина А.Е., **Кудрявцева М.Г.** Связь нарушения электрической активности эритроцитов с дислипидемией при МС // **Рациональная фармакология в кардиологии**. – 2018. – №14 (3). – С.344-349.

6. Подзолков В.И., Королева Т.В., Писарев М.В., Кудрявцева М.Г., Затеищикова Д.А. Нарушение микроциркуляции и функционального состояния эритроцитов как фактор сердечно-сосудистого риска при метаболическом синдроме // **Рациональная фармакология в кардиологии**. – 2018. – №14 (4). – С.591-597.
7. **M. Sapacheva**, NA Druzhinina, MV Pisarev, TV Koroleva, VI Podzolkov Total surface of erythrocyte membranes in patients with metabolic syndrome // *European Journal of Preventive Cardiology*. – 2018. – Vol.25, Suppl.2. – P. 150-157.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ - артериальная гипертензия

ГГ - гипергликемия

ДЛ – дислипидемия

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИМТ – индекс массы тела

ЛПВП - липопротеиды высокой плотности

ЛПНП - липопротеиды низкой плотности

МС - метаболический синдром

МЭ - микроэлементы

ОЖ - ожирение

ОХ – общий холестерин

СПЗМЭр – суммарный поверхностный заряд эритроцитов

ТГ – триглицериды

ФГ - фибриноген

Эр - эритроциты

HbA1c - гликированный гемоглобин