

федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего образования Первый Московский государственный медицинский
университет им. И.М. Сеченова Министерства Здравоохранения Российской
Федерации (Сеченовский Университет)

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

Диссертация
на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель –

доктор медицинских наук,
профессор Подзолков В.И.

доктор медицинских наук,
профессор Королева Т.В.

Москва 2018

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	9
1.1 Роль МС в развитии сердечно-сосудистой патологии.....	9
1.1.1 Взаимосвязь МС с плазменно-клеточными нарушениями в системе микроциркуляции.....	10
1.1.2 Роль эритроцитарных нарушений в развитии гемореологических расстройств в системе микроциркуляции при МС.....	12
1.1.3 Суммарный поверхностный заряд Эр как патогенетический фактор сердечно-сосудистого риска у больных МС.....	19
1.2 Актуальность исследования микроэлементного статуса в организме.....	22
1.2.1 Влияние нарушений микроэлементного состава крови на состояние метаболизма и развития сердечно-сосудистых расстройств.....	23
1.2.1.1. Влияние «эссенциальных» МЭ на обменные процессы и состояние сердечно-сосудистого русла.....	24
1.2.1.2. Влияние «токсичных» МЭ на обменные процессы и состояние сердечно-сосудистого русла.....	30
1.2.3 Состояние некоторых показателей МЭ и металлов крови как плазменного фактора микроциркуляции при МС.....	32
Заключение.....	35
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.....	36
2.1. Клиническая характеристика обследованных групп.....	36
2.2. Методы обследования больных.....	40
2.2.1. Антропометрические методы.....	40
2.2.2. Лабораторные и инструментальные методы.....	41

2.2.3. Методика исследования отрицательного заряда на поверхности клеток эритроцитов.....	41
2.2.4. Исследование металлов крови путем атомно-эмиссионной спектрофотометрии с индуктивно-связанной плазмой (АЭСП-ИСП).....	43
2.3. Статистический анализ результатов.....	44
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ.....	46
3.1. Изменение состояния СПЗМЭр в зависимости от компонентов МС.....	46
3.1.1. Взаимосвязь СПЗМЭр с наличием и длительностью заболевания с момента диагностики МС.....	46
3.1.2. Взаимосвязь СПЗМЭр с возрастом пациентов при МС.....	48
3.1.3. Исследование показателя СПЗМЭр в зависимости от клинических признаков МС.....	49
3.1.3.1. Исследование показателя СПЗМЭр в зависимости от степени ожирения.....	49
3.1.3.2. Исследование показателя СПЗМЭр в зависимости от степени АГ.....	50
3.1.4. Исследование показателя СПЗМЭр в зависимости от некоторых плазменных факторов микроциркуляции.....	52
3.1.4.1. Исследование показателя СПЗМЭр в зависимости от дислипидемии (ДЛ).....	52
3.1.4.2. Исследование показателя СПЗМЭр в зависимости от углеводного обмена.....	57
3.1.4.3. Исследование показателя СПЗМЭр в зависимости от уровня фибриногена.....	62
3.2. Изменение содержания МЭ и металлов крови в зависимости от компонентов МС.....	63
3.2.1. Взаимосвязь МЭ и металлов крови с наличием и длительностью заболевания с момента диагностики МС.....	63
3.2.2. Взаимосвязь МЭ и металлов крови с возрастом пациентов при МС.....	66

3.2.3. Исследование содержания МЭ и металлов крови в зависимости от клинических признаков МС.....	67
3.2.3.1. Исследование содержания МЭ и металлов крови в зависимости от степени ожирения.....	67
3.2.3.2. Исследование содержания МЭ и металлов крови в зависимости от степени АГ.....	68
3.2.4. Исследование содержания МЭ и металлов крови в зависимости от некоторых плазменных факторов микроциркуляции.....	71
3.2.4.1. Исследование содержания МЭ и металлов крови в зависимости от дислипидемии.....	71
3.2.4.2. Исследование содержания МЭ и металлов крови в зависимости от углеводного обмена.....	73
3.2.4.3. Исследование содержания МЭ и металлов крови в зависимости от уровня фибриногена.....	78
3.3. Взаимосвязь металлов крови с СПЗМЭр.....	79
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	82
ВЫВОДЫ.....	91
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	92
СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ.....	93
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	95

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

Метаболический синдром (МС) относится к наиболее актуальным проблемам современной медицины. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) считает метаболический синдром «глобальной эпидемией» современности. Расчеты экспертов предполагают, что к 2025 году число страдающих данной патологией во всем мире составит 300 млн. человек. Согласно данным ВОЗ в настоящее время в Европе число пациентов с инсулинрезистентностью, имеющих высокий риск развития сахарного диабета 2-го типа составляет 40-60 миллионов человек. В индустриально развитых странах распространённость МС среди населения старше 30 лет составляет 10-20 %, в США — 25 % [142].

Известно, что клинические компоненты МС оказывают выраженное неблагоприятное действие на сердечно-сосудистую систему, что ухудшает прогноз этих больных [12,28,114,115].

Обменные нарушения при МС значительно нарушают микроциркуляцию крови, что является одной из важнейших причин более раннего и частого развития сердечно-сосудистой патологии, приводящей к потере трудоспособности, ранней инвалидизации и смертности больных [2,3,18,94,112].

В свою очередь, микроваскулярные нарушения, во многом определяются состоянием мембраны эритроцитов (Эр), в частности за счет изменения их суммарного поверхностного заряда [29,121]. Известно, что немаловажную роль в изменении электрического потенциала мембраны Эр играют плазменные факторы микроциркуляции, такие как показатели липидного, белкового и углеводного обмена, свертывания крови, микроэлементов и металлов крови (Zn, Cr, Co, Al, Cd, Fe, Cu, Se, Ni, Pb) [23]. Исследованию последних придается незаслуженно малое значение. Сведений по комплексному изучению состояния суммарного поверхностного заряда Эр в зависимости от плазменных факторов, включающих в себя микроэлементы

(МЭ) и металлы крови, нам в литературе не встретилось, что, с учетом актуальности проблемы, послужило поводом для выполнения настоящего исследования.

Цель исследования

Целью нашего исследования является 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 спектrophотометрии в зависимости от критериев МС.
4. Выявить особенности корреляционной зависимости изучаемых показателей у больных МС.

Научная новизна

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.

Впервые изучена взаимосвязь суммарного поверхностного заряда эритроцитов с содержанием микроэлементов и металлов крови при метаболическом синдроме.

Практическая значимость

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

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 зависят от уровня микроэлементов в сыворотке крови у больных с МС (Zn, Cr, Co, Al, Cd, Fe, Cu, Se, Ni, Pb).

Личный вклад

Лично автором выполнено планирование работы, поиск и анализ литературы по теме диссертации, обследовано 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.

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.

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 РФ.

Объем и структура диссертации

Диссертация представлена на 110 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.

Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Роль МС в развитии сердечно-сосудистой патологии

Метаболический синдром (МС) является одной из наиболее актуальных и изучаемых проблем современной медицины, что обусловлено как его высокой распространенностью в популяции (10–34%), так и его существенным негативным влиянием на степень риска возникновения сердечно-сосудистых осложнений [47,119]. МС представляет собой комплекс обменных, гормональных и клинических нарушений, последние из которых включают в себя ожирение (преимущественно по абдоминальному типу), артериальную гипертензию (АГ), дислипидемию и нарушение толерантности к глюкозе [2]. Наличие патогенетической связи между ожирением, АГ и нарушениями углеводного обмена послужило основой для выделения их в самостоятельную нозологическую форму – МС [2,3,70,131].

Впервые понятие «метаболический синдром» было предложено в Бантинговской лекции американским ученым G.Reaven (1988г.) как кластер, основными компонентами которого он назвал инсулинорезистентность, нарушение толерантности к глюкозе, гиперинсулинемию, повышение уровня холестерина (ХС), липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), снижение липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) и АГ [130,131]. В последующем характеристики МС были дополнены абдоминальным типом ожирения и гипертриглицеридемией [12,28]. Ряд ученых рассматривают МС как предстадию сахарного диабета 2 типа (СД 2 типа) и атеросклероза [50,94,125]. По результатам метаанализов данное состояние повышает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний (инфаркта миокарда, мозгового инсульта) в 2-4 раза [45,142], поэтому своевременные диагностика и лечение МС, помимо улучшения прогноза, могут в значительной степени обеспечить первичную профилактику СД, атеросклероза и их осложнений. При этом ряд авторов считает, что данное состояние во многом является обратимым и при рано

начатом лечении возможно достичь замедления и даже исчезновения его основных клинических проявлений [2,52,101].

Установлено, что больные даже с неполным набором клинических проявлений МС, имеют значительно более высокий риск сердечно-сосудистых заболеваний по сравнению со здоровыми людьми [8,16]. По результатам крупных исследований у пациентов с сочетанием абдоминального ожирения и 2-х компонентов МС относительный риск сердечно-сосудистых осложнений повышается в 2,2 – 2,3 раза, причем данный риск не снижается при сочетании 3-х компонентов МС в отсутствие ожирения [45]. Относительный риск смерти от сердечно-сосудистых осложнений при наличии 3-х компонентов МС составляет 1,51, а при сочетании всех 5-ти состояний – 2,98 [45]. Следует думать, что наличие полного набора клинических составляющих указанного синдрома играет значительно большую роль в развитии сердечно-сосудистых заболеваний нежели простое суммирование отдельных его проявлений. В исследовании NHANES III (2004 г.) было показано, что при МС с полным набором его компонентов связь с частотой инфаркта миокарда у этих больных была достоверно более выраженная, чем для любого отдельно изучаемого клинического признака этого синдрома [116]. Аналогичные результаты были получены при изучении частоты мозгового инсульта у больных МС [11]. Согласно точке зрения ряда ученых, высокий риск сосудистых катастроф (инфаркт миокарда, инсульт) у таких пациентов был обусловлен в значительной мере патогенетическими механизмами развития инсулинорезистентности как важнейшей составляющей МС [129].

1.1.1. Взаимосвязь МС с плазменно-клеточными нарушениями в системе микроциркуляции

D.B.Carr (2006г.) полагает, что этиопатогенез самих клинических проявлений (АГ, ожирение, инсулинорезистентность и др.) находится в области аномалий функционирования висцеральной жировой ткани и процессов неспецифического воспаления [92]. Эта же точка зрения находит

подтверждение и в других работах, где говорится, что признаки провоспалительного состояния в связке с оксидативным стрессом всегда присутствуют при МС, что является важным фактором повреждения клеточных мембран, включая мембраны сосудистого эндотелия и форменные элементы крови (эритроциты, тромбоциты и лейкоциты), тем самым увеличивая риск развития сердечно-сосудистых заболеваний [18,57,113].

В работе Peled N., Kassirer M. (2007г.), рассматривавших вопрос зависимости клинических проявлений МС от состояния гипоксии, было показано возрастание степени выраженности клинических признаков МС с увеличением тяжести гипоксии вне зависимости от индекса массы тела (ИМТ) [140]. Известно, что показатели гипоксии и гипоксемии находятся в прямой зависимости от изменений гемореологических свойств крови и функционального состояния эритроцитов (Эр) [46,64]. Состояние хронической гипоксии поддерживает активность прокоагулянтного и проагрегантного звеньев гемостаза и угнетает функцию антикоагулянтного, фибринолитического и антиагрегантного звеньев, в том числе Эр, замыкая, таким образом, порочный круг формирования микроциркуляторных нарушений, гипоксемии и гипоксии тканей и значительно увеличивая риск развития сердечно-сосудистой патологии [123,141]. Интересно, что нормальной компенсаторной реакцией организма на состояние гипоксии является вазодилатация, опосредованная активацией АТФ-чувствительных калиевых каналов [65]. При ожирении и МС наблюдается нарушение обусловленной данным механизмом коронарной артериолярной дилатации, индуцированной гипоксией [65].

В последние годы все больше внимания уделяется вопросам патогенетической взаимосвязи МС и нарушениям в системе микроциркуляции. Как известно, микрососудистое русло является терминальным отделом сердечно-сосудистой системы, которое первым реагирует и подвергается значительным морфофункциональным изменениям

при различных патологических состояниях, в том числе при МС. В связи с этим изучение процессов системы микроциркуляции на уровне клеточных и плазменных факторов представляется весьма актуальной проблемой в плане ранней диагностики и лечения заболеваний, связанных с обменно-сосудистой патологией к которой относится и МС.

Именно микроциркуляция и состояние клеток крови, в том числе Эр, во многом определяет состояние клеточного метаболизма, значительно снижающегося в условиях гипоксии, которая в дальнейшем по принципу замкнутого круга способствует эволюции метаболических, функциональных и морфологических нарушений в организме [20,75].

Особенностью микроциркуляторного русла является то, что именно это звено сосудистой системы испытывает наибольшее сопротивление кровотоку (до 70% общего сосудистого сопротивления) за счет его архитектоники, реологического поведения крови, и в частности Эр, как наиболее многочисленных клеток микрокровотока [41].

Нормальное функционирование микроциркуляторной системы обеспечивается лишь при условии сохранения физиологических взаимодействий между клетками крови, и в первую очередь Эр, ее плазмы и неизменного эндотелия сосудов, которые могут нарушаться в условиях патологии, в том числе и при МС [26].

1.1.2. Роль эритроцитарных нарушений в развитии расстройств в системе внутрисосудистой микроциркуляции при МС

Микрососудистое русло представляет собой конечное звено, на уровне которого происходит основной газообмен. И если сосудистый компонент транспортной системы крови остается неизменным, то эффективность доставки кислорода в органы и ткани зависит от текучих свойств (вязкости) цельной крови, которая, в свою очередь, определяется такими показателями, как вязкости плазмы, уровня гематокрита (концентрацией эритроцитов), деформируемостью и степенью агрегатообразования эритроцитов, их поверхностный заряд [26,58]. В связи с этим изменения текучих свойств

крови, в особенности агрегационных свойств эритроцитов и состояние их мембран на уровне микроциркуляторного кровотока наиболее значимы. При этом Эр, являясь самой многочисленной массой микрососудистого кровотока, в наибольшей степени определяют эффективное кровоснабжение всех органов и тканей, а также самих сосудов через систему *vasa vasorum* [135].

Поскольку вязкость крови является интегральным показателем гемореологических свойств, то нарушение хотя бы 2 или 3 факторов, изменяющих состояние мембраны Эр, уже может способствовать развитию синдрома гипервязкости крови [84]. И если в системе макроциркуляции реологические свойства крови играют незначительную роль вследствие того, что диаметр крупных сосудов достаточно велик и высока скорость кровотока, а неньютоновские свойства не выражены, то в мелких сосудах артериальной и венозной сети реологические свойства крови приобретают первостепенное значение [8,27,33].

Принято считать, что ведущую роль в формировании гемореологических расстройств принадлежит именно клеточным факторам микроциркуляции, и в первую очередь Эр, на долю которых приходится 98% от общего объема форменных элементов крови [9]. Такие функциональные свойства красных кровяных клеток, как их агрегационная активность, деформируемость и суммарный поверхностный заряд являются важнейшими компонентами микроциркуляции и определяют текучесть крови на уровне микрососудов – во многом способствуя развитию сердечно-сосудистой патологии. [22,48]. В связи с этим изучение состояния мембраны Эр и микроциркуляторных факторов, влияющих на них, представляется весьма актуальным.

Кроме того, сам эритроцит как клетка является удобной моделью для изучения действия различных эндо- и экзогенных факторов хронических сосудистых заболеваний, что позволяет использовать его в качестве объекта патологически измененного организма, а также в норме [35,40]. Так,

результаты исследования Banerjee R. и соавт. (1998г.) свидетельствуют, что прогрессирование ряда заболеваний сопровождаются морфофункциональными изменениями форменных элементов крови и в частности, Эр [60]. Более поздние исследования позволили предположить, что нарушение функционального состояния мембран Эр, включая их суммарный поверхностный заряд, можно рассматривать как один из патогенетических механизмов развития метаболического синдрома с его последующими сердечно-сосудистыми осложнениями [15].

Как известно, важной функцией Эр является их агрегационные свойства, которые определяются двумя основными внутрисосудистыми факторами: содержанием плазменных компонентов крови (ХС, ЛПНП, ТГ, ФГ и др.) и состоянием мембран самих эритроцитов [48,139]. При этом повышение агрегации Эр происходит как в случае патологических изменений качественно-количественного состава плазмы крови, так и в случае биофизических и биохимических изменений на уровне эритроцитарных мембран [86,96,97].

Установлено, что выраженная патологическая агрегация Эр затрудняет кровоток по мелким сосудам вплоть до их полной закупорки. При этом немаловажную роль играют местные или генерализованные гемодинамические нарушения (локальное или генерализованное снижение микроциркуляторного напряжения сдвига). Отмечено, что мелкие и немногочисленные эритроцитарные агрегаты не вызывают нарушений кровотока в микроциркуляторном русле. По мере увеличения длительности патологического процесса наблюдается прогрессирование агрегации Эр, что приводит к появлению нециркулирующих Эр, депонированию и секвестрации крови в системе микроциркуляции, оседанию малоподвижных эритроцитарных агрегатов. В итоге происходит снижение предела текучести и вязкости крови с возникновением гравитационно-расслоенного (неламинарного) типа микрокровотока, резко возрастает сопротивление току крови в системе микроциркуляции, способствуя развитию сосудистых

изменений. Развивающиеся изменения свойств крови способствуют еще более значительному повышению агрегации Эр и прогрессированию rareфикации микроциркуляторного русла с замедлением плазмотока и изменением стенки микрососудов [8,43,62,63].

В результате нарушения транскапиллярного обмена посредством повышенной способности эритроцитов к агрегации происходит выброс биологически активных веществ (БАВ), вызывающих адгезию и агрегацию тромбоцитов с последующим повреждением эндотелия кровеносных сосудов и развитием эндотелиальной дисфункции. Это вносит свой вклад в развитие микрососудистых тромботических осложнений, особенно при сочетании таких клинических проявлений МС, как СД и АГ [15]. Крупные агрегаты Эр, взаимодействуя с тромбоцитами, способны повреждать эндотелий сосудов с развитием пристеночного тромбоза, а также служить препятствием кровотоку по *vasa vasorum*, приводя к дегенеративным процессам в сосудистой стенке и, возможно, способствовать осложнениям атеросклеротического процесса. В исследовании Lee J. (2008г.) было убедительно показано, что повышение агрегации Эр встречается статистически значимо чаще у пациентов со всем спектром проявлений ишемической болезни сердца – от стабильной стенокардии до инфаркта миокарда [133].

Повышенная агрегация эритроцитов также тесно связана с рядом других клинических признаков МС, таких как инсулинорезистентность и ожирение. Brun J.E. и соавт. полагают, что вязкость цельной крови у людей, страдающих ожирением, выше, чем у лиц с нормальным весом, а избыточный вес и инсулинорезистентность в равной степени оказывают влияние как на снижение деформируемости и поверхностного заряда мембран эритроцитов, так и на вязкость плазмы [54]. Оксидативный стресс и хроническое воспаление являются патогенетическими звеньями МС и приводят к изменению морфологических свойств Эр, снижению деформируемости и поверхностного заряда его мембран, увеличению

вязкости плазмы, и, как следствие – к нарушению функционального состояния Эр. По мнению ряда авторов нарушения липидного спектра плазмы, агрегации эритроцитов и гиперфибриногенемия при МС взаимосвязаны [132,143,151].

Таким образом, установлено, что некоторые клинические признаки МС влияют на характер ряда микроциркуляторных характеристик крови, в том числе – обусловленных состоянием Эр. Одним из существенных компонентов этих нарушений является деформируемость Эр. Деформируемость – это совокупность определенных физических свойств форменных элементов крови, придающих клетке механическую устойчивость клетке по отношению к окружающей среде [48]. Известно, что в норме Эр движутся по сосуду быстрее, чем плазма, вращаясь при этом у стенки сосуда. Геометрия Эр идеально соответствует его назначению переносчика и передатчика кислорода [135]. Соизмеримость диаметра Эр и «жесткого капилляра» делает деформируемость этих клеточных элементов наиболее важным свойством для обеспечения микроциркуляции [87]. Благодаря своей форме (двояковогнутый диск), Эр может свободно передвигаться по микроциркуляторному руслу. Он может принимать любую конфигурацию и приспосабливаться к форме сосуда за счет особых механических свойств мембраны, которая состоит из двух структур – собственно мембраны (липидный бислой и интегральные белки) и мембранного каркаса, находящегося внутри бислоя и состоящего из 5% актина, 75% спектрина и некоторых других белков [17]. Среди патогенетических механизмов, приводящих к снижению деформируемости мембраны Эр, важную роль играют повышенному накоплению холестерина на наружном бислое мембраны и изменению содержания насыщенных жирных кислот в фосфолипидах мембраны [19].

Кроме того, экспериментально установлено, что причиной снижения деформируемости Эр и повышения их агрегации являются истощение АТФ и значительное увеличение содержания цитоплазматического Ca^{2+} [105].

Известно, что АТФ поддерживает дисковидную форму Эр и эластичность клеточной мембраны. Со снижением АТФ-азной и K^+/Na^+ активности эритроцитарной мембраны нарушается катионный баланс, а в клетках накапливается Na и снижается содержание ионов K . При этом изменяется осмотическая и механическая стойкость Эр, форма Эр становится двояко выпуклой или сферической, создавая дополнительные условия гиперкоагуляции. Параллельно с этим происходят изменения электрического заряда Эр, возрастает их агрегационная функция. В свою очередь, Эр с повышенной жесткостью обладают резко сниженной деформируемостью, что затрудняет их прохождение по капиллярам и измененным сосудам и ведет к разрушению в них красных клеток крови, усугубляя гипокалиемию и способствуя таким образом развитию сердечно-сосудистой патологии. Кроме того, экспериментально установлено, что под воздействием высоких напряжений сдвига Эр со сниженной деформируемостью подвергаются разрушению. Пораженные Эр в патологически измененных сосудах при сердечно-сосудистых заболеваниях, а также при МС легко подвергаются механической травматизации, выделяя при этом АДФ, что вызывает агрегацию тромбоцитов, нарушает состояние внутрисосудистой микроциркуляции, тем самым усугубляя повреждение кардиоваскулярной системы [60,103].

Выявлено, что в условиях патологии в том числе при МС в кровотоке могут появиться Эр с диаметром более 7,5 мкм со сниженной деформируемостью и повышенной микровязкостью их мембран. Это сопровождается микрогемолизом Эр, увеличением содержания в крови свободных Нб и АДФ [1,135].

Поскольку суммарный объем Эр в сосудистом русле примерно в 50 раз превышает объем лейкоцитов и тромбоцитов, то патологические нарушения их мембран оказывают доминирующее влияние на агрегационные и текущие свойства крови. В условиях сердечно-сосудистой патологии, в том числе при МС возникают различные морфологические изменения мембран Эр, которые

проявляются ухудшением их деформационных свойств и существенными замедлением внутрисосудистой микроциркуляции [75]. Образовавшиеся при этом малоподвижные эритроцитарные агрегаты, способствуют возрастанию вязкости крови в микрососудах. В этих условиях возникает гравитационно-расслоенный тип микрогемокровотока, резко возрастает сопротивление току крови в системе микроциркуляции, способствуя развитию сосудистых изменений [102]. Установлено, что агрегаты Эр могут повреждать эндотелий сосудов с развитием пристеночного тромбоза, а также служить препятствием кровотоку по *vasa vasorum*, приводя к дегенеративным процессам в сосудистой стенке и, возможно, способствовать атеросклеротическому процессу [29].

Нарушенная деформируемость Эр, повышая агрегационные свойства последних, играет ведущую роль в нарушении эффективности кровотока на уровне микрососудов и перестает обеспечивать адекватный транспорт питательных веществ, повышая, таким образом, риск развития сердечно-сосудистой патологии, в том числе при МС. Однако, помимо оценки риска сердечно-сосудистых осложнений, исследование ряда показателей морфологических и функциональных свойств красных клеток крови имеет и прогностическое значение. В исследованиях Е.Е.Гогина и соавт. (2006г) было показано, что изменение пластичности Эр, которая во многом зависит от электрического заряда их мембраны, происходит за несколько лет до регистрации повышенных цифр АД [4]. Поэтому авторы предположили первичность изменений Эр с последующими компенсаторными гемодинамическими изменениями (включающими повышение АД). Данная точка зрения находит подтверждение и в других работах, согласно которым повышение вязкости крови и агрегации Эр способствуют увеличению общего периферического сосудистого сопротивления, что может свидетельствовать об определенной патогенетической роли состояния гемореологии в развитие АГ [10]. Выявлена также достоверная корреляционная связь между ухудшением деформируемости Эр и такими компонентами МС, как

окружность талии и атерогенная дислипидемия [8,64]. По сведениям некоторых авторов нарушения липидного обмена связаны при МС с агрегацией эритроцитов и гиперфибриногенемией, повышающих риск сердечно-сосудистых заболеваний [21].

1.1.3 Суммарный поверхностный заряд Эр как патогенетический фактор сердечно-сосудистого риска у больных МС

Известно, что функциональное состояние красных клеток крови тесно связано с величиной поверхностного заряда их мембраны. В норме при физиологическом значении рН Эр несут на своей поверхности избыточный отрицательный заряд. Для осуществления эффективного газообмена, адсорбции веществ из окружающей среды между форменными элементами необходимо некоторое расстояние, которое обеспечивается электрическим зарядом клеток за счет отталкивания одноименно заряженных частиц. Формирование поверхностного заряда происходит при участии гликокаликса, а в большей степени сиаловых кислот, которые, более чем на 60% способны изменять его величину. Снижение поверхностного заряда эритроцита может быть вызвано как модификацией его мембранных свойств (при отщеплении сиаловых кислот) [16,68,82], так и влиянием факторов внутрисосудистой микроциркуляции – рН крови, ее вязкостью, абсорбцией на мембране некоторых плазменных факторов и т.д. К примеру, фибриноген, взаимодействуя с мембранами Эр способствует снижению их электрофоретической подвижности [109]. Также отмечено, что снижение поверхностного заряда Эр способствует абсорбции на его мембранной поверхности и других белков [7]. Данные изменения во многом приводят к ускоренной агрегации красных клеток крови и ухудшению способности к деформации. В результате происходит нарушение транскапиллярного обмена, выброс БАВ с последующим поражением стенки микрососудов с дальнейшим дефицитом кровенаполнения тканей, развитием гипоксии и гипоксемии, что может иметь место и при МС [27]. Работами Н.С.Сидельниковой, А.С.Петроченко, (2012 г.) установлено, что у пациентов

с МС наблюдается повышение агрегации эритроцитов и вязкости плазмы крови на 63% по сравнению со здоровыми лицами [36]. Учитывая зависимость функционального состояния Эр от величины их поверхностного заряда можно предположить, что при МС электрический потенциал Эр может быть изменен. Это послужило одним из поводов для выполнения настоящего исследования.

Согласно литературным данным, величина поверхностного заряда мембраны Эр при сердечно-сосудистой патологии, в том числе и при МС, в равной степени может зависеть как от собственной физико-химической структуры красных кровяных клеток, так и от клинических признаков заболевания. Выявлены определенные корреляции изменений электрических характеристик эритроцита при различных проявлениях МС: артериальной гипертензии [31], сахарном диабете 2 типа [6], неалкогольном стеатогепатите [30,49]. При этом суммарный поверхностный заряд эритроцитов (СПЗМЭр) в этих исследованиях зависел от клинических проявлений заболевания. Кроме того, отмечено повышение содержания обратимо и необратимо измененных форм эритроцитов на фоне нарастания их способности к агрегатообразованию у больных с повышенной массой тела, что имеет место при МС [19]. Повышенная агрегация Эр во многом сопряжена с их морфологическими изменениями, такими как утрата их двояковогнутой формы, наиболее пригодной для перемещения по сосудам в бассейне микроциркуляции. В условиях патологии нарушается их способность поддерживать дисковидную форму, что может приводить к увеличению в крови обратимо и необратимо измененных по форме красных кровяных телец с нарушенным электрическим потенциалом, создавая условия для развития сердечно-сосудистой патологии [147].

Есть все основания полагать, что в подобных условиях на эритроцитах отмечается снижение количества отрицательных зарядов, экспонированных на поверхности их мембран и ответственных за нахождение клеток в дезагрегированном состоянии. Зависимость величин суммарного

поверхностного заряда Эр от клинических признаков хронических сосудистых заболеваний была выявлена и другими авторами. Так, Суриковой Т.П. и соавторами (1999 г.) была выявлена высокая степень корреляционной связи у больных СД между уровнем электрического потенциала Эр и декомпенсацией углеводного обмена, а также выраженностью диабетических ангиопатий и длительностью заболевания [6]. Грозовым А.А. (2012 г.) отмечено достоверно прогрессивное снижение поверхностного заряда Эр в зависимости от увеличения степени артериальной гипертензии [31]. При изучении электрического заряда Эр и их деформируемости авторы не исключали патогенетическую роль этих показателей в развитии АГ [5,31]. В ряде исследований выявлена зависимость уровня заряда Эр от некоторых плазменных факторов микроциркуляции при хронических воспалительных заболеваниях, где авторы связывают снижение суммарного поверхностного заряда красных клеток крови с прогрессированием воспалительного процесса, а именно с усилением ПОЛ и повышением уровня сиаловых кислот [41].

Таким образом, имеющиеся в литературе сведения о закономерностях плазменно-клеточных взаимоотношений, включающих в себя функциональное состояние Эр, а именно агрегацию, деформируемость и поверхностный заряд их мембраны, в системе микроциркуляции позволяют расширить представление о патогенезе сосудистых нарушений при МС, определить наиболее прогностически неблагоприятные функциональные нарушения красных кровяных клеток крови с целью их возможной последующей медикаментозной коррекции. При этом важна как ранняя диагностика микрососудистых нарушений, так и как можно более раннее лечение выявленных изменений с целью обеспечения профилактики васкулярных расстройств, что делает эту проблему актуальной для дальнейшего изучения.

1.2. Актуальность исследования микроэлементного статуса в организме

Одним из малоизученных плазменных факторов внутрисосудистой микроциркуляции являются микроэлементы (МЭ) и металлы крови, в том числе при МС.

Вместе с тем, МЭ и металлы крови выступают как необходимые катализаторы различных биохимических процессов, обмена веществ, также им отводится значительная роль в адаптации организма в условиях нормы и патологии. Несмотря на то, что МЭ и металлы крови представляют группу химических элементов, содержащихся в организме в очень малых количествах, в пределах $10^{-3} - 10^{-2} \%$, они являются важнейшими компонентами системы, участвующей в регулировании жизненных функций организма [39]. Выделяют «эссенциальные» МЭ и металлы крови, такие как – Fe, Cu, Zn, Co, Cr, Mo, Mn. При их отсутствии или недостаточном поступлении нарушается нормальная жизнедеятельность организма. И «токсичные» микроэлементы – Al, Cd, Pb, Hg, Be, Ba. При этом длительное воздействие «токсичных» МЭ приводит к увеличению в плазме крови маркеров воспаления, таких как С-реактивный белок, гомоцистеин и фибриноген [25]. В связи с этим считают, что вышеуказанные плазменные факторы микроциркуляции могут являться ранними предикторами развития сердечно-сосудистой патологии [23]. Отмечено, что самые высокие показатели маркеров воспаления регистрируются у лиц с избыточной массой тела, которые в избыточной концентрации способны вызывать интоксикацию в организме [69,72].

Патологические состояния, вызванные избытком, недостатком или дисбалансом микроэлементов называются микроэлементазами [24]. Микроэлементный гомостаз может нарушаться как при недостаточном поступлении «эссенциальных» МЭ, так и при избыточном поступлении в организм «токсических» МЭ [25]. Однако, с учетом их антагонистических и синергетических взаимоотношений клиническая картина заболеваний или

вызванных ими патологических состояний может быть достаточно стертой и сложной для интерпретации. Благодаря этому в последние годы происходит все большее совершенствование приборной базы для определения МЭ, так как диагностика микроэлементозов, связанная с точным количественным определением МЭ в биологических средах представляется очень важной [11].

На основании вышеизложенного можно выделить ведущие причины, объясняющие все возрастающий интерес к проблеме изучения влияния МЭ на состояние здоровья:

- по результатам современных исследований созданы предпосылки для изучения МЭ и металлов крови в качестве манифестации развития и прогрессирования ряда заболеваний;
- изучение влияния МЭ и металлов крови на организм с учетом их взаимодействия с другими компонентами кровотока. [38]
- изменение экологической ситуации с высокой концентрацией антропогенных продуктов, приводящее к загрязнению окружающей среды тяжелыми металлами;

Таким образом, создается все больше предпосылок для развития такой научной области как медицинская микроэлементология.

В последние годы большую актуальность получают исследования по изучению роли микроэлементов в этиологии и патогенезе заболеваний различных органов и систем, в том числе и сердечно-сосудистой.

1.2.1. Влияние МЭ на метаболические процессы и развитие сердечно-сосудистых расстройств

Анализ многочисленных исследований, выполненных на клеточном, тканевом и организменном уровнях, а также клинико-биохимические наблюдения неопровержимо указывают на то что имеющие место сдвиги в обмене биоэлементов при атеросклерозе, нарушениях углеводного и липидного обмена, некоторых эндокринных и сердечно-сосудистых заболеваниях составляют патогенетическую основу этих заболеваний [24,37].

По утверждению В.В.Ковалевского метаболические процессы в организме происходят при участии многих металлоферментов. Большинство химических элементов воздействуют на обменные процессы путем образования определенных связей с органическими веществами, синтезируемыми в клетках, в том числе в эритроцитах [11]. МЭ содержащиеся в тканевых жидкостях, могут являться как активаторами ферментных реакций (цинк, марганец, кадмий, кобальт, никель, ртуть), так и их ингибиторами (бериллий, стронций, барий, кадмий, ртуть). Однако, действие МЭ реализуется не только на тканевом и органном уровнях, но также и на клеточном [98]. Согласно исследованиям Авцына А.П. одним из необходимых условий адаптации организма к избыточному поступлению МЭ, является модификация липидного состава биомембран клеток [25], что, в свою очередь, может изменять СПЗМЭр.

Согласно немногочисленным литературным данным при МС наблюдаются нарушения в микроэлементном статусе организма [23]. УВ связи с этим наряду с исследованием классических факторов риска сердечно-сосудистой в последние годы учеными все чаще рассматривается роль МЭ и металлов крови как возможного звена патогенеза ССЗ [14,38,55,106].

1.2.1.1. Влияние «эссенциальных» МЭ на обменные процессы и состояние сердечно-сосудистого русла

Согласно результатам исследования Tasic N et al. увеличение концентрации Fe и Cu и дефицит Zn в плазме крови ассоциированы с развитием атеросклеротических бляшек [78]. Схожие результаты получены и в других работах, где отмечена положительная корреляция между повышенным уровнем системного железа и риском развития инфаркта миокарда [146,148].

Также необходимо отметить, что изменения содержания в организме многих МЭ являются факторами развития МС. Так, развитию данного состояния способствуют дефицит Mn, Mo, Ni, Sr и Zn, а также избыток Fe и Li [23].

Считают, что Cu (медь) – один из важнейших «эссенциальных» МЭ, необходимых для жизнедеятельности человека. В организме взрослого человека содержится 1,57 – 3,14 ммоль меди. В цельной крови содержится около 100 мкг меди, из них примерно 60 мкг депонировано в супероксиддисмутазе эритроцитов и лейкоцитов [39]. Дефицит меди отрицательно сказывается и на липидном спектре плазмы крови. Пониженное содержание меди в организме способствует увеличению уровня холестерина и триглицеридов [134]. Появление гиперхолестеринемии при недостаточном поступлении меди объясняется снижением активности фермента лецитинхолестеринацилтрансферазы, который катализирует перенос остатков жирных кислот лецитина в β -положении на гидроксильную группу холестерина. В ходе данной реакции образуется основное количество холестеридов, которые транспортируются липопротеидами низкой плотности (ЛПНП) и липопротеидами очень низкой плотности (ЛПОНП). Также отмечено, что данные изменения активности ферментов в липидном обмене выявляются не только при дефиците меди, но и при неблагоприятном соотношении этого элемента с цинком [79,80].

Учитывая тот факт, что дефицит меди сопровождается атерогенной дислипидемией, снижением толерантности к глюкозе, гиперурикемией, некоторыми учеными он рассматривается как один из этиологических факторов развития ИБС. Более того, рядом ученых выявлено, что повышенные показатели меди в плазме крови коррелируют с частотой случаев сахарного диабета и его осложнений: диабетической ретинопатией, микроангиопатией [80].

Zn (цинк) – является одним из ведущих «эссенциальных» элементов. В организме человека содержится около 22,9 – 30,6 ммоль. Он содержится во всех органах и тканях. Цинку отводится важная роль в синтезе белка и нуклеиновых кислот. Впервые цинкдефицитные состояния были идентифицированы как синдром гипогонадизма и карликовости. Данный металл входит в состав многих различных ферментов в число которых входят

карбоксипептидаза и карбоангидраза [34]. Также цинк участвует в углеводном обмене посредством инсулина – цинксодержащего гормона. Кроме того, гомеостаз цинка играет одну из ключевых ролей в поддержании нормального структурного и функционального состояния клеток. Однако неблагоприятное воздействие на клетку может происходить как при низком, так и при чрезвычайно высоком уровнях цинка. Повышенное содержание цинка в плазме крови влечет необратимую деструкцию белков клеточных мембран, в то время как низкие показатели также приводят к повреждению клетки, т.к. цинк является важнейшим кофактором [126]. Известно, что дефицит цинка связан с такими заболеваниями, как почечная недостаточность, желудочно-кишечными расстройствами и также сердечно-сосудистой патологией [42,78,108,145]. Согласно исследованиям Islamogly et al., уровни цинка у пациентов с атеросклерозом значительно ниже, чем у лиц без атеросклеротического поражения сосудов [144]. Также цинк обладает антиоксидантными свойствами и может стабилизировать макромолекулы против радикально-индуцированного окисления *in vitro*, являясь компонентом супероксиддисмутазы [126]. По данным некоторых авторов, у пациентов с низким уровнем цинка частота случаев сахарного диабета была выше, чем у лиц с нормальными показателями гликемии [126]. Основываясь на вышеизложенном, можно сделать вывод, что дефицит цинка способен увеличить частоту случаев ОИМ посредством своего участия в атеросклеротическом повреждении коронарных артерий и нарушением баланса антиоксидантной защиты [108]. Дефицит цинка является фактором риска развития диабетических осложнений, гипертонической ретинопатии [145]. Низкие концентрации цинка связаны с высоким процентом гликированного гемоглобина. Цинк играет важную роль в липидном обмене, влияет на состав ТГ, общего холестерина, ЛПНП [56].

Mn (марганец) – в организме человека содержится в концентрациях 0,18-0,36 ммоль. Марганец аккумулируется преимущественно в меланинсодержащих структурах ЦНС и оказывает важную роль на функции

головного мозга [25,39]. На протяжении многих лет внимание ученых привлекает изучение связи между концентрацией марганца и нарушением обмена глюкозы. Многочисленные опыты показали, что марганец необходим для нормальной секреции инсулина, т.к. при дефиците Mn отмечается снижение синтеза инсулина, что, по одной из гипотез может быть вызвано гибелью β -клеток панкреатических островков. Вместе с тем выявлено, что недостаточность данного элемента также способствует гипохолестеринемии [73]. В опыте на крысах влияние марганца на липидный обмен объяснялось его действием на клеточные мембраны. Данный МЭ концентрируется митохондриями и при его дефиците у подопытных крыс были отчетливые повреждения наружной митохондриальной мембраны [39]. Избыточное поступление Mn в организм у лиц, работающих в условиях вредного Mn-производства вызывало более раннее развитие ряда сердечно-сосудистых заболеваний [73].

Cr (хром) – хром принадлежит важная биологическая роль в живом организме, основными проявлениями которой являются его взаимодействие с инсулином в процессах углеводного обмена [79]. Хром способен усиливать действие инсулина во всех метаболических процессах, регулируемых этим гормоном. Исследования на животных и клинические наблюдения свидетельствуют о том, что хром имеет определенное значение в нарушении липидного обмена и его дефицит может привести к развитию атеросклероза. Установлено, что хром играет важную роль в метаболизме липопротеидов, в том числе встроенных в клеточную мембрану. Дефицит хрома положительно коррелирует с гипергликемией, снижением толерантности к глюкозе, атерогенным изменением состава липопротеидов [76].

Mg (магний) – один из необходимых для организма макроэлементов, участвующий в более чем 300 сложных биохимических реакциях, таких как гликолиз, белковый и липидный обмен [93]. Более того, данный минерал также выступает кофактором ферментативных реакций, наиболее значимые из которых - функционирование $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{АТФ}$, $\text{Ca}^{2+} - \text{АТФ}$, протонного насосов

[93]. Помимо вышеуказанного, Mg является физиологическим антагонистом кальция. Изучено, что в жировой ткани при дефиците Mg происходит блокировка кальциевых каналов L-типа, приводящая к увеличению притока внутриклеточного кальция в клетки. Избыточный внутриклеточный кальций, в свою очередь, активирует кальцийзависимые процессы, а именно, выделение провоспалительных цитокинов [53]. Также Mg представляет кофактор фермента липопротеиновой липазы и, следовательно, гипомагниемия может рассматриваться как одна из причин гиперлипидемии. Дефицит Mg помимо повышения уровня общего холестерина в плазме крови также уменьшает активность печеночной десатуразы, тем самым снижая синтез арахидоновой, эйкозопентаеновой и докозагексаеновой кислот из линолевой и α -линолевой кислот [118]. Таким образом, низкий уровень данного Mg уменьшает количество полиненасыщенных жирных кислот в составе клеточных мембран, в том числе Эр, изменяя тем самым их поверхностный заряд. Также данный макроэлемент участвует в метаболизме глюкозы и инсулиновом обмене благодаря тому, что стимулирует аутофосфорилирование β -субъединицы инсулинового рецептора, увеличивая сродство инсулина к его рецепторам [53]. Соответственно, при дефиците Mg происходит ухудшение секреции инсулина. В настоящее время накоплено много научных работ согласно которым Mg участвует в механизмах, связанных с патогенезом следующих хронических заболеваний: МС, СД, бронхиальная астма [61,111,150].

Согласно исследованиям Oliveira et al. у лиц с ожирением гипомагниемия рассматривается как состояние, способствующее продуцированию жировой тканью провоспалительных адипокинов и приводящих к активации провоспалительных путей, являющихся звеньями формирования МС [100]. Ряд исследователей обратили внимание на то, что низкая концентрация Mg у людей с ожирением связана с высокой концентрацией воспалительных биомаркеров в плазме (С-реактивный белок, фактор некроза опухоли α (TNF- α) и интерлейкина-6 (IL-6) [61,111].

Полученные данные нашли подтверждение и в работах Guerrero-Romeo et al., которые выявили выраженную гипомagneмию у лиц с МС, поскольку данное состояние связано с повышенной концентрацией С-реактивного белка и TNF- α в сыворотке крови [95].

Гипомagneмия также способствует уменьшению экспрессии и активности антиоксидантных ферментов, таких как глутатионпероксидаза (GPx), супероксиддисмутаза (SOD) и каталаза (CAT), а также концентрацию антиоксидантов в клетках и тканях, что вызывает изменения состава клеточных мембран, в том числе Эр и меняет их электрический заряд [110].

Мо (молибден) – хроническая интоксикация Мо вызывает функциональные изменения печени, повышение содержания мочевой кислоты в сыворотке крови, а в дальнейшем при избыточном содержании Мо развиваются снижение числа Эр, гипотония, анемия. Многие профпатологи считают, что ряд заболеваний суставов также связан с избыточным поступлением в организм Мо. По данным ряда авторов, антагонистические взаимодействия между Мо и Си могут быть связаны с развитием осложнений при СД [83].

Fe (железо) рассматривается как один из возможных факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. В исследованиях некоторых авторов отмечено, что повышенное содержание сывороточного ферритина связано с увеличением числа компонентов, составляющих МС (71,91).

В исследовании Fleming D.G. была выявлена прямая зависимость частоты случаев СД и ИБС при насыщении организма Fe от 4 до 10 г, что ниже уровня, необходимого для проявления клинически выраженного гемохроматоза. Аналогичные данные находят подтверждение и в других публикациях, где доказана роль повышенного накопления Fe в развитии инсулинорезистентности как компонента МС [71,136].

С этими результатами согласуются и другие исследования зарубежных авторов, согласно которым применение хелатов Fe и ограничение употребления продуктов, являющихся источниками гемового железа,

приводит к снижению резистентности к инсулину и, как следствие, уменьшению риска развития СД 2 типа и его осложнений в виде пролиферации сосудистых гладкомышечных клеток и развития диабетической нефропатии [89].

1.2.1.2. Влияние «токсичных» МЭ на обменные процессы и состояние сердечно-сосудистого русла.

Особый интерес вызывают так называемые «токсичные» МЭ, к которым относятся Al, Cd, Pb. Отмеченные МЭ могут оказывать мембранотоксический эффект, в том числе в отношении Эр [80].

Считают, что кадмиевая интоксикация в значительной степени повреждает миокард [137]. А S.M. Haas et al. Предлагают даже проводить мониторинг содержания Cd у всех пациентов с наличием кардиальной патологии, отдавая, таким образом, дань важной роли этого МЭ в увеличении частоты развития сердечно-сосудистой патологии наряду с классическими факторами риска [67].

Схожие данные, полученные другими учеными, также свидетельствуют о влиянии биоэлементного состава организма на углеводный обмен и выраженность инсулинорезистентности [125]. Prozialeck W.C et al. отметили, что инсулин является кадмийсодержащим гормоном [127]. Наряду с этим установлено, что у лиц с СД отмечались повышенные уровни Mn и Cr в сыворотке крови, в то время как показатели Cu и Fe, напротив, были выше, чем у лиц с нормальными показателями гликемии [55].

Известно, что эндотелиальная дисфункция и оксидативный стресс оказывают весомое влияние на формирование АГ, атеротромбоза и ИБС. Немаловажную роль в развитии оксидативного стресса путем «токсичного» повреждения клеточных мембран отводят МЭ и металлам крови [127]. Основной мишенью воздействия микроэлементов и металлов крови является именно клеточная биологическая мембрана [55]. Отмечено, что «токсичные» металлы, такие как кадмий (Cd) и свинец (Pb) оказывают повреждающее воздействие на основные компоненты антиоксидантной системы путем

связывания SH-групп белковых и небелковых тиолов [55], способных изменять СПЗМЭр. В свою очередь, некоторые эссенциальные микроэлементы, такие как Fe, Cu, Cr, обладающие прооксидантной активностью, участвуют в окислительных реакциях с образованием свободных радикалов, которые, в дальнейшем, способны индуцировать процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ) [106], повреждая мембрану эритроцитов и изменяя ее поверхностный заряд. Согласно исследованиям, как эссенциальные МЭ и металлы крови с прооксидантной активностью, так и «токсичные» МЭ могут приводить к увеличению продуцирования избыточного количества активных форм кислорода (АФК), таких как гидроксильный и супероксидный радикалы, способных изменять функциональное состояние мембран клеток крови и снижать СПЗМЭр [81].

Как известно, повышенное содержание АФК в клетке является мощным инициатором ПОЛ клеточных мембран, в том числе Эр, с дальнейшим нарушением их структурной целостности и изменением электрического заряда. Вышеуказанные данные находят подтверждение и в других исследованиях, где показано, что структурная организация Эр, включая их цитоскелет, нарушается под воздействием Cd, аккумулирующегося в мембранном бислое. Cd, путем активации процессов ПОЛ приводит к нарушению целостности мембран клеток, в том числе Эр, изменяя процессы их энергетического обмена [137].

Al (алюминий) – в организме человека содержится в количестве около 30-50 мкг. Депонируется элемент в костях, печени, легких и сером веществе головного мозга и входит в состав различных биомолекул, участвуя в построении фосфатных и белковых комплексов [39]. Накопление Al в сердечной ткани приводит к нарушению процессов проводимости. Ряд исследователей объясняют данное явление свойством алюминия нарушать ход кальциевого тока в кардиомиоцитах [23]. Zatta P. et al. во время экспериментального изучения воздействия Al на сердечно-сосудистую систему установили, что инъекционное введение ацетата Al белым кроликам

вызывало гипоплазию и некроз кардиомиоцитов благодаря «токсичному» действию Al в отношении клеточных мембран [155].

Pb (свинец) – содержание свинца в организме взрослого человека составляет около 130 мг. Более 90 % свинца, присутствующего в крови, связано с Эр. Высокие концентрации данного МЭ способны вызывать повреждение органелл клеток, угнетать процессы фосфорилирования [25]. Токсическое действие Pb обусловлено его способностью прочно связывать ангидридные группы, в результате чего угнетается синтез белков и АТФ-азы. Вышеуказанные нарушения приводят к формированию дефектов эритроцитарных мембран [25], что может изменить СПЗМЭр и способствовать микроциркуляторным нарушениям с последующим развитием сердечно-сосудистой патологии.

1.2.3. Состояние некоторых показателей МЭ и металлов крови как плазменного фактора микроциркуляции при МС.

В последние годы в литературе начали интенсивно обсуждать роль МЭ в патогенезе микроваскулярных нарушений при различных сердечно-сосудистых заболеваниях. Кроме того, появились сведения о том, что изменения содержания ряда МЭ являются, к тому же, факторами развития МС, которому, по данным авторов, способствуют, например, дефицит Ni, Zn, избытка Fe [23]. При этом накапливается все больше данных о более раннем и частом развитии ИБС на фоне МС [23]. Однако состояние микроэлементного статуса у таких больных изучено крайне недостаточно и сведения по ним единичны и разрознены. Практически нет клинических работ по комплексному исследованию роли микроэлементоза в формировании сосудистых изменений, что делает изучение микроэлементного состава крови весьма актуальной проблемой.

Кроме того, в доступной нам литературе сведения о состоянии микроэлементов в крови при ИБС и МС часто носят противоположный характер [23]. Так, по данным Kazi T.G содержание Zn при МС повышено и оказывает токсический эффект на деформируемость Эр [33], а, по результатам

других авторов, уровень Zn при МС снижен, что, по их мнению, является причиной ухудшения эластичности клеточных мембран, в том числе и Эр, нарушая, таким образом, микроциркуляторный кровоток [153].

Дударев А.А. и соавт. (2010 г.) указывают на повышение содержания Pb при ИБС и МС, что, по их мнению, вызывает гиперкоагуляцию, дисфункцию эндотелия и оказывает кардиотоксический эффект [44].

По сведениям Linna et al, (2004 г.) у больных МС обнаружено снижение Co, что в значительной степени угнетает углеводный обмен и способствует развитию инсулинорезистентности. Отмечено, что Co способен влиять на физико-химические свойства мембран Эр, приводя в значительной мере к нарушению микроциркуляции. Однако имеются данные о положительном влиянии Co на эндотелиальную функцию при ИБС [88]. Указанные противоречия требуют дальнейшего исследования этого металла в условиях сердечно-сосудистой патологии.

Ряд авторов считают, что повышенное содержание Cd может влиять на состояние инсулинорезистентности, усугублять эндотелиальную дисфункцию, инициировать ПОЛ и оказывать влияние на мембраны клеток, в том числе Эр, снижая их деформируемость [44,127]. Вместе с тем имеются сведения о том, что Cd способен улучшать состояние клеточных мембран [99].

Противоречивы также сведения по содержанию Ni при ИБС. В одних случаях авторы выявили снижение Ni и связанное с этим ухудшение расширения сосудов [23], в других – с повышением его уровня связывали кардиотоксический эффект [85].

Результаты исследования содержания Fe при ИБС и МС у больных без железодефицитной анемии выявили повышение уровня этого металла на 29% [152]. Избыточное содержание Fe в плазме, по мнению авторов, повышает его количество в Эр и может вызывать увеличение периферического сопротивления, ухудшая микроциркуляторный кровоток и способствуя развитию сосудистых нарушений.

По данным Liu X.Z. et al. (2007г.) при сердечно-сосудистых заболеваниях, в том числе при ИБС, выявлено повышенное содержание Cu в плазме крови, при этом авторы указывают на возможное участие Cu в метаболических процессах посредством ферментативной системы, в состав которой входит данный металл. Полученные результаты вызывают интерес к уровню Cu при МС и васкулярных нарушениях с точки зрения «мембранного» метаболизма, способного изменить внутрисосудистый микрокровоток и повлиять на развитие сосудистых расстройств [115].

Большой интерес вызывают сведения о содержании Cr при ИБС и МС. Так, по результатам исследования Kazi T.G. et al.(2008 г.), уровни Cr при МС снижены на 57 %. Авторы выявили накопление этого металла в зоне некроза миокарда, в связи с чем Cr рассматривался как один из маркеров тяжести течения ИМ. Отмечена также способность Cr влиять на инсулинорезистентность. Экспериментально было обнаружено его повышенное накопление в патологически измененных участках эндотелиальных мембран, что, в свою очередь, может влиять на микроциркуляторный кровоток, замедляя его и способствуя сосудистым нарушениям при МС [79].

Наряду с этим в литературе имеются сведения о снижении содержания Cr при МС, с чем связывают замедление процессов обмена и увеличение массы тела при МС [23,76]. Особый интерес вызывают литературные сведения о содержании Al при ИБС. Выявлено повышение уровня этого металла при сердечно-сосудистых нарушениях. Считают, что Al значительно изменяет физико-химические свойства мембран клеток эндотелия и форменных элементов крови, в том числе Эр [138], оказывая выраженный токсический эффект и изменяя их суммарный поверхностный заряд. Это приводит к снижению эластичности клеточных мембран и замедляет микроциркуляторный кровоток, что, как известно, способствует развитию и прогрессированию сердечно-сосудистой патологии.

В число МЭ входит Se, который активно участвует в процессах ПОЛ, способствуя повреждению клеточных мембран и влияющих, таким образом, на микроваскулярный кровоток [118]. В ряде работ выявлено снижение Se при сердечно-сосудистой патологии, что, по мнению авторов, существенно снижает активность антиоксидантной системы, усугубляя процесс атерогенеза и способствуя развитию ИБС [25].

Заключение

Анализ литературных сведений показал, что изменения микроэлементного состава и металлов крови оказывают влияние как на метаболические процессы в организме, так и на ряд плазменно-клеточных параметров внутрисосудистой микроциркуляции, в том числе и мембраны Эр, что может изменить их суммарный поверхностный заряд, способствуя тем самым ухудшению микрокровотока и развитию сердечно-сосудистых нарушений.

Работ по изучению взаимосвязи содержания некоторых МЭ и металлов крови с СПЗМЭр в доступной нам литературе не встретилось, что послужило поводом для выполнения настоящего исследования.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.

Данная работа, проводилась на кафедре факультетской терапии №2 лечебного факультета (зав. кафедрой – д.м.н., профессор Подзолков В.И.) ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, ректор – академик РАН, профессор Глыбочко П.В., на базе УКБ №4 г. Москвы.

Схема данного исследования представлена на рис.1



Рисунок 1. Схема исследования

2.1. Клиническая характеристика обследованных групп

В исследование было 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 (таблица 1).

Исследование проводилось в соответствии с Хельсинкской декларацией о правах человека. Все больные дали согласие на участие в исследовании.

Критериями включения в основную группу были: пациенты с диагностированным МС согласно классификации ВНОК от 2009 г.,

получающие стандартную терапию для коррекции клинических проявлений МС: антигипертензивные, сахароснижающие, гиполипидемические препараты. Возраст больных составил 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.

В контрольную группу были включены пациенты без АГ и другой кардиальной патологии, которые находились на стационарном лечении по поводу ЖКБ, МКБ, дорсопатии шейного отдела позвоночника, патологии пищеварительного тракта. Обследование данной группы пациентов проводилось в период ремиссии.

При сборе анамнеза учитывалось наличие вредных привычек (курение, злоупотребление алкоголем), сопутствующих хронических заболеваний и наследственной предрасположенности к АГ и ССЗ.

Диагноз МС основывался на рекомендациях РКО (2009г). Основным критерием являлся: центральный (абдоминальный) тип ожирения-окружность талии более 80 см у женщин и более 94 см у мужчин. Дополнительные критерии включали: АГ (АД $\geq$ 130/85 мм рт.ст.); повышение уровня триглицеридов $\geq$ 1,7 ммоль/л, снижение уровня ХС ЛПВП <1,0ммоль/л у мужчин и <1,2 ммоль/л у женщин; повышение уровня ХС ЛПНП >3,0 ммоль/л, НТГ, нарушение гликемии натощак. Диагноз МС был установлен при наличии основного критерия и двух дополнительных [28]. Клиническая характеристика обследованных групп представлена в таблице 1.

Таблица 1

Клиническая характеристика обследованных групп

	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	-	-
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, %	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	-
Гипергликемия, %	75	-	-
Сахарный диабет, %	36	-	-
Повышенный HbA1c, %	67	-	-
Длительность гипергликемии, лет	9±4,79	-	-
Количество критериев МС, 3/4, %	32/68	-	-
Гиперфибриногенемия, %	16	-	

Основная и контрольная группы достоверно не различались по возрасту и полу. Частота нарушений липидного обмена в основной группе составила 100%, гипергликемии натощак – 75%, увеличения уровня гликированного гемоглобина (HbA1c) – 67%. У 16% пациентов с МС выявлена гиперфибриногенемия. У большинства представителей основной группы имелось 4 диагностических критерия МС (68%).

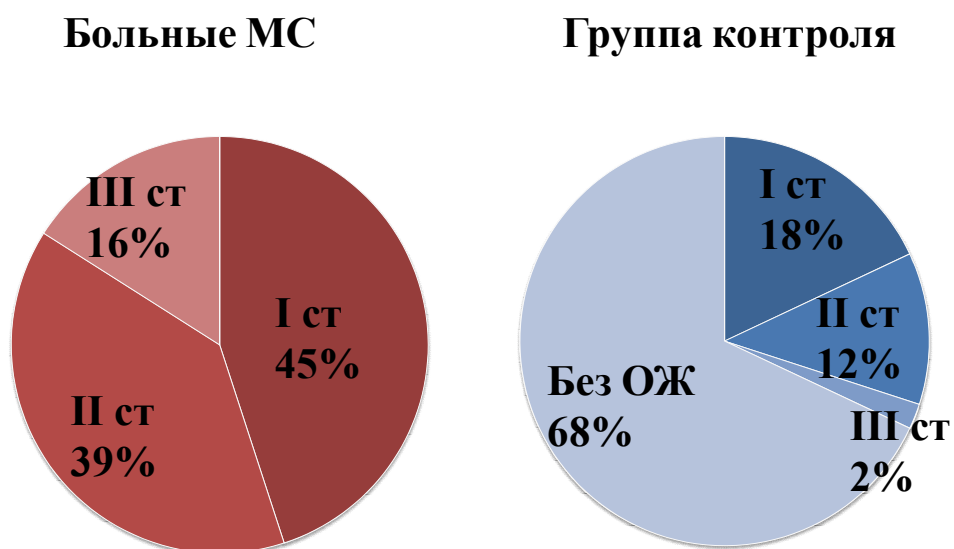


Рисунок 2. Распространенность степеней ожирения у больных МС и в группе контроля.

Сопутствующие заболевания отмечались у 52% больных с МС и 70% пациентов, составлявших контрольную группу ($p < 0,05$). На момент исследования вся сопутствующая патология находилась в стадии ремиссии. Распространенность и структура сопутствующей патологии представлена в таблице 2.

Таблица 2.

Структура сопутствующих заболеваний в основной и контрольной группах

Сопутствующие заболевания, ремиссия	Основная группа	Группа контроля
Патология пищеварительного тракта, %	32	68
Мочекаменная болезнь, %	17	22
Хронический пиелонефрит, %	3	15
Желчекаменная болезнь, %	15	36
Дорсопатия шейного отдела позвоночника, %	19	34

2.2 Методы обследования больных

2.2.1. Антропометрические методы

Всем пациентам проводилось измерение антропометрических показателей (масса тела, рост, ОТ, с расчетом ИМТ (индекс Кетле)).

Индекс Кетле рассчитывался по формуле: $\text{ИМТ} = \frac{\text{масса тела, кг}}{\text{рост, м}^2}$.

Нормальные показатели ИМТ – 18,5- 24,9 кг/м²; избыточная масса тела – 25,0 – 29,9 кг/м², ожирение I степени – 30-34,9 кг/м², ожирение II степени – 35-39,9 кг/м², ожирение III степени > 40 кг/м²[28].

ОТ измерялась на уровне середины расстояния между нижним ребром и подвздошным бугром. Измерение производилось стоя без обуви, на выдохе, при упоре на обе стопы с руками, свободно висящими вдоль туловища. Измерение выполняли 3 раза и регистрировали с точностью до 0,1 см.

Измерение АД проводили непрямым методом Короткова после 15-минутного отдыха в положении сидя при помощи ручного сфигмоманометра, трехкратно. САД определялось при появлении 1 тона (1 фаза тонов

Короткова), ДАД – при исчезновении тонов (5 фаза тонов Короткова). При анализе использовали среднее значение из полученных данных.

2.2.2. Лабораторные и инструментальные методы исследования

Показатели биохимического анализа крови (глюкоза, триглицериды (ТГ), общий холестерин и его фракции – липопротеиды низкой плотности (ЛПНП), липопротеиды высокой плотности (ЛПВП), гликированный гемоглобин (HbA_{1c}); коагулограмма и др.) определяли в биохимической лаборатории УКБ№4. Забор крови для лабораторной диагностики проводился из локтевой вены в период между 8.00 и 9.00 часами утра после 12-часового голодания. При этом основная группа больных была разделена нами по показателям липидного обмена (холестерина, ТГ, ЛПНП) на две подгруппы по условной степени их изменений (умеренная и выраженная).

ЭКГ выполнялось на аппарате “Shciller Cardiovit AT 101” фирмы Schiller AG” согласно стандартной методике проведения ЭКГ-исследования.

Для исключения хронической сердечной недостаточности (ХСН) пациентам проводилось ЭхоКГ на аппарате Aloka SSD 2000 с использованием датчика с частотой импульсов 3,5 МГц. Оценивался М-и В-режим (одномерное и двумерное изображение), а также доплеровское исследование трансмитрального кровотока по общепринятой методике [177].

Для оценки систолической и диастолической дисфункций ЛЖ измерялись следующие ЭхоКГ-параметры:

- фракция выброса левого желудочка
- размеры полостей ЛЖ и левого предсердия
- толщина левого желудочка в диастолу
- тип наполнения ЛЖ по данным доплеровского исследования трансмитрального кровотока

2.2.3. Методика исследования отрицательных зарядов на поверхности клеток эритроцитов

Исследование СПЗМЭр проводилось с помощью положительного катионного красителя (катионный синий «0»), адсорбирующегося на

поверхности плазматической мембраны Эр до полной нейтрализации их отрицательного заряда, по авторской методике В.И.Захарченко, Т.П.Суриковой.

Данный метод позволяет определить число отрицательных зарядов на клеточной поверхности Эр в норме и при патологических состояниях, таких как МС и СД адсорбционным методом.

Исследование СПЗМЭр производилось путем выделения из донорской крови Эр, трижды отмытых в изотоническом растворе хлорида натрия при pH-7,2. Для отмывки на 1 мл эритроцитарной массы использовалось 3 мл раствора хлорида натрия. После центрифугирования 1 мл эритроцитарной массы добавлялся к 9 мл красителя катионного синего 0 с концентрацией красителя 4,3-27 г/м³ в изотоническом растворе при указанном pH и инкубировался в течение 2-3 ч при температуре 18-22 °С. Затем Эр отделялись от раствора центрифугированием. После адсорбции раствор фотометрировали на фотоколориметре КФК-2. По значению адсорбции красителя проводился расчет числа зарядов на клеточной поверхности Эр, исходя из формулы:

$$N(-) = \frac{N_A \times A_{\max}}{n}$$

где

N_A – постоянная Авогадро = $6,02 \times 10^{23}$

$N(-)$ – число отрицательных зарядов на 1 эритроцит

$A_{\max}$ – предельная адсорбция красителя, моль\м³

n – число Эр в единице объема

Данный способ основан на том, что отрицательный заряд клеточной поверхности Эр полностью нейтрализуется положительным зарядом катионного красителя при его предельной адсорбции.

2.2.4. Исследование металлов крови путем атомно-эмиссионной спектromетрии с индуктивно-связанной плазмой (АЭС-ИСП)

АЭС-ИСП является одним из самых высокочувствительных методов качественного и количественного определения микроэлементного состава в различных средах, в том числе и в организме человека.

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.

Метод АЭС-ИСП:

Исследование производилось на стационарном эмиссионном спектрометре Искролайн 300 лабораторного класса.

Главными составляющими частями прибора являются:

- система ввода образца, состоящая из перистальтического насоса, подающего раствор с постоянной скоростью в распылитель;
- радиочастотный (РЧ) генератор;
- плазменная горелка;
- передающая оптика, фокусирующая изображение плазмы на входной щели спектрометра; радиальная проекция больше подходит для сложных матриц (щелочи, органические вещества), в то время как осевая проекция дает большую интенсивность и лучший предел определения в случае с простыми матрицами;
- дисперсионные устройства, состоящие из дифракционных решеток, призм, фильтров или интерферометров;

- детектор, превращающий энергию излучения в электрическую энергию;
- блок сбора данных.

Схема процесса при атомно-эмиссионном анализе:

1. Объектом исследования являлся образец цельной венозной крови, подающийся с помощью перистальтического насоса в распылитель, где, благодаря потокам аргона превращался в аэрозоль и затем переносился в плазму, а под воздействием последней десольватировался, испарялся и в дальнейшем возбуждался и атомизировался плазмой до состояния атомного пара.
2. Атомизированные атомы или ионы производят характерное излучение, которое затем собирается специализированным устройством и в дальнейшем сортируется по длинам волн, детектируется в электронные сигналы.
3. Через слой атомного пара пропускается свет от селективного источника света, излучающего узкую характеристическую резонансную линию определенного элемента.
4. Из светового потока, прошедшего через поглощающий слой, выделяют участок спектра, соответствующий резонансной линии поглощения.
5. Используя растворы сравнения, получают градуировочную зависимость
6. Определяют концентрацию изучаемого элемента в пробе.

2.3. Статистический анализ результатов

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием стандартных статистических методов Microsoft EXCEL 2003 и Statistica 7.0. Группы сравнивались с использованием непараметрических статистических методов. Средние показатели между двумя независимыми выборками сравнивались с применением теста Манна-Уитни. Для

проведения множественных межгрупповых сравнений использовался множественный линейный регрессионный анализ, критерий Ньюмана-Кейлса. Статистическая значимость различий между качественными показателями оценивалась с помощью критерия χ^2 . Корреляционная связь оценивалась при помощи непараметрического метода Спирмена. По величине коэффициента корреляции (R) оценивалась сила связи: $R \geq 0,7$ – сильная, R от 0,3 до 0,7 – средняя и $R \leq 0,3$ – слабая. По знаку коэффициента корреляции определялась направленность корреляционной связи. Связь между несколькими независимыми переменными оценивалась с использованием множественного линейного регрессионного анализа.

Описательная статистика данных по группам представлена в виде $M \pm m$ (среднее значение $\pm$ стандартная ошибка среднего) для нормального распределения признаков и в виде Med (95% CI) (медиана и 95% доверительный интервал), для признаков, распределенных отлично от нормального. Статистически достоверными считались различия при вероятности ошибки $p < 0,05$, тенденцией – при $0,05 < p < 0,1$.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ.

3.1. Изменение состояния СПЗМЭр в зависимости от компонентов МС

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

Анализ проведенных нами исследований выявил у 89% больных МС достоверно более низкий уровень СПЗМЭр по сравнению с группой контроля, который составлял соответственно: $1,59 \pm 0,05 \times 10^7$ и $1,67 \pm 0,03 \times 10^7$ ($p < 0,05$) (рис.3).

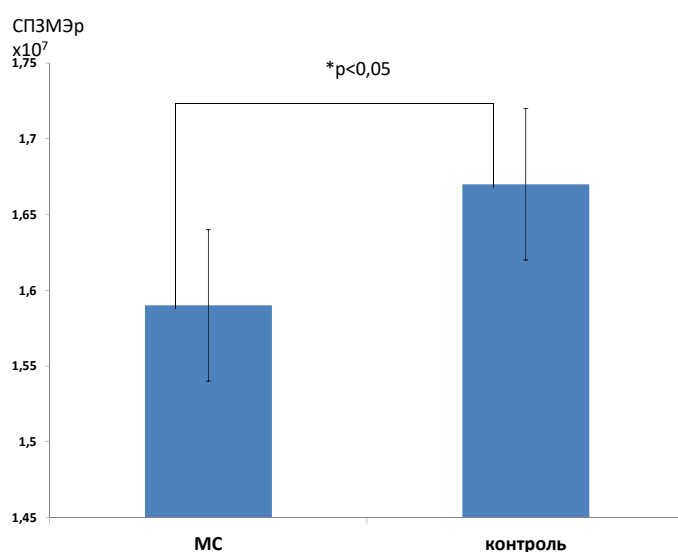


Рисунок 3. Уровень СПЗМЭр в основной и контрольной группах.

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.4).

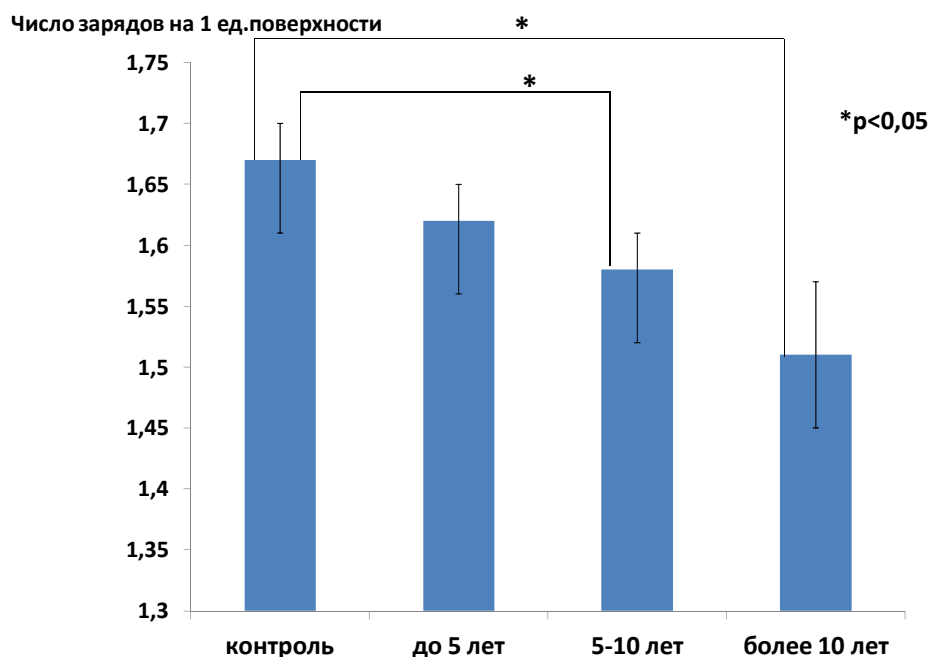


Рисунок 4. Уровень СПЗМЭр у больных МС в зависимости от продолжительности заболевания с момента постановки диагноза МС.

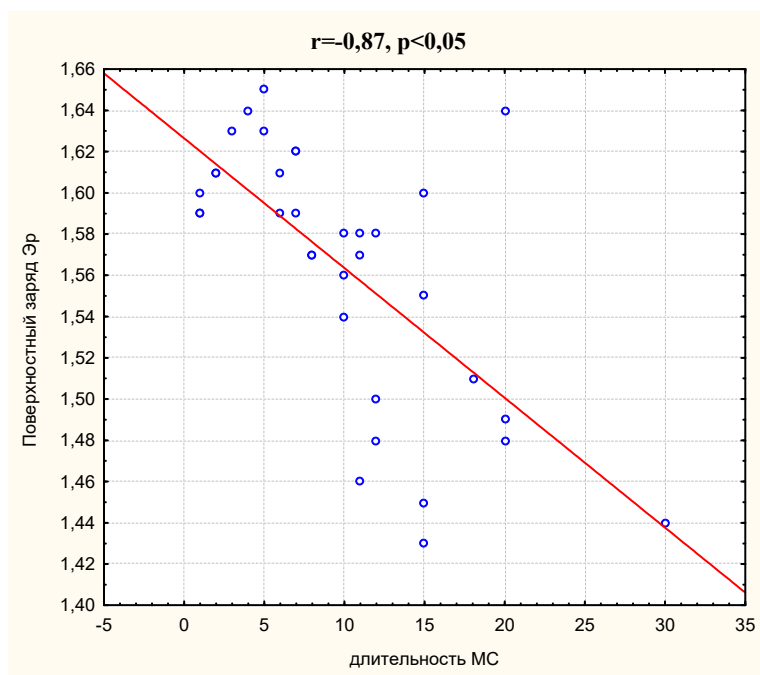


Рисунок 5. Зависимость СПЗМЭр от длительности заболевания с момента постановки диагноза МС в основной группе.

Полученные результаты показали, что чем более длительно воздействуют мембраноповреждающие факторы при МС на эритроциты, тем в большей степени достоверно снижается их суммарный поверхностный заряд.

3.1.2. Взаимосвязь СПЗМЭр с возрастом пациентов при МС

В соответствии с задачами исследования мы изучили зависимость состояния СПЗМЭр от возраста больных. Все больные с МС были разделены на условные возрастные группы: группа среднего возраста – 45-59 лет, группа пожилого возраста – 60-74 года и группа старческого возраста – 75 лет и старше. Как видно на рис.5, уровень СПЗМЭр достоверно снижался в старшей возрастной группе (у лиц пожилого и старческого возраста) и составлял соответственно $1,59 \pm 0,03 \times 10^7$ и $1,56 \pm 0,04 \times 10^7$ по сравнению с контролем ($1,67 \pm 0,03 \times 10^7$, $p < 0,05$).

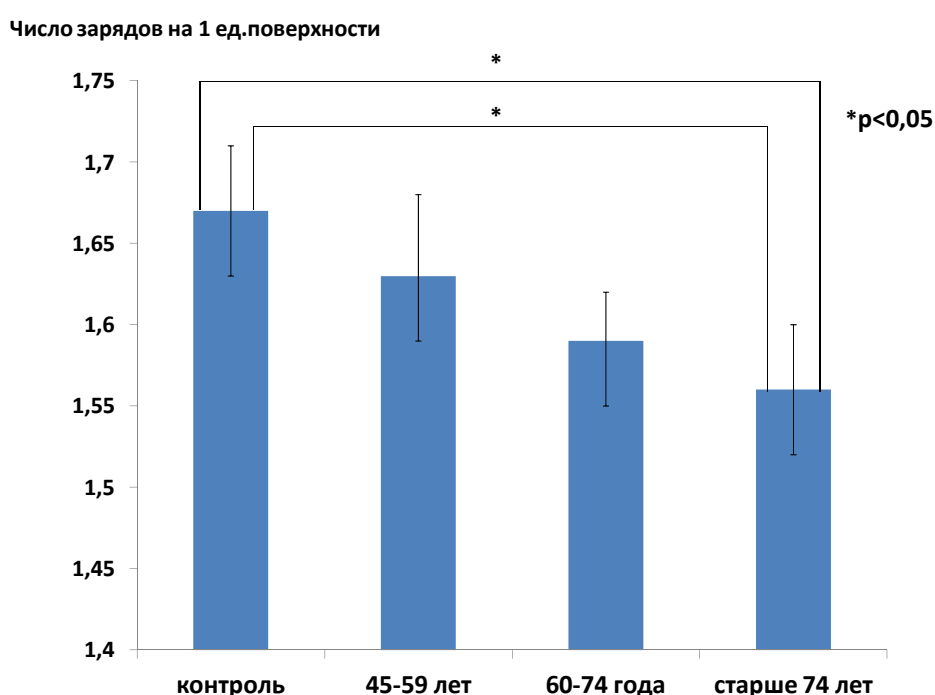


Рисунок 6. Уровень СПЗМЭр у больных МС в зависимости от возраста.

При этом нами были выявлены отрицательные корреляционные связи между показателем СПЗМЭр, возрастом пациентов ($r = -0,43$, $p < 0,05$) (рис.7) и продолжительностью заболевания с момента постановки диагноза МС ($r = -0,87$, $p < 0,05$) (рис.5,7).

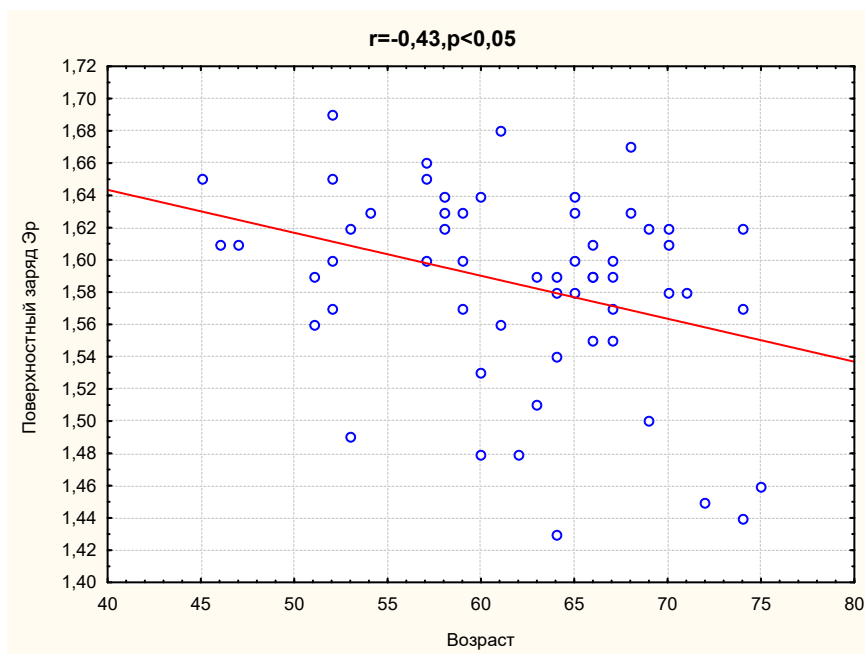


Рисунок 7. Зависимость СПЗМЭр от возраста пациентов с МС в основной группе.

Полученные данные свидетельствуют о том, что с увеличением возраста больных и продолжительности заболевания с момента постановки диагноза 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 [13,32].

3.1.3. Исследование показателя СПЗМЭр в зависимости от клинических признаков МС

3.1.3.1. Исследование показателя СПЗМЭр в зависимости от степени ожирения

Изучение показателей СПЗМЭр в зависимости от степени ожирения не выявило достоверных различий этого показателя у лиц с индексом массы тела $<34,9 \text{ кг/м}^2$ по сравнению с группой контроля, в то время как у лиц с ожирением II и III степеней СПЗМЭр 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.8).

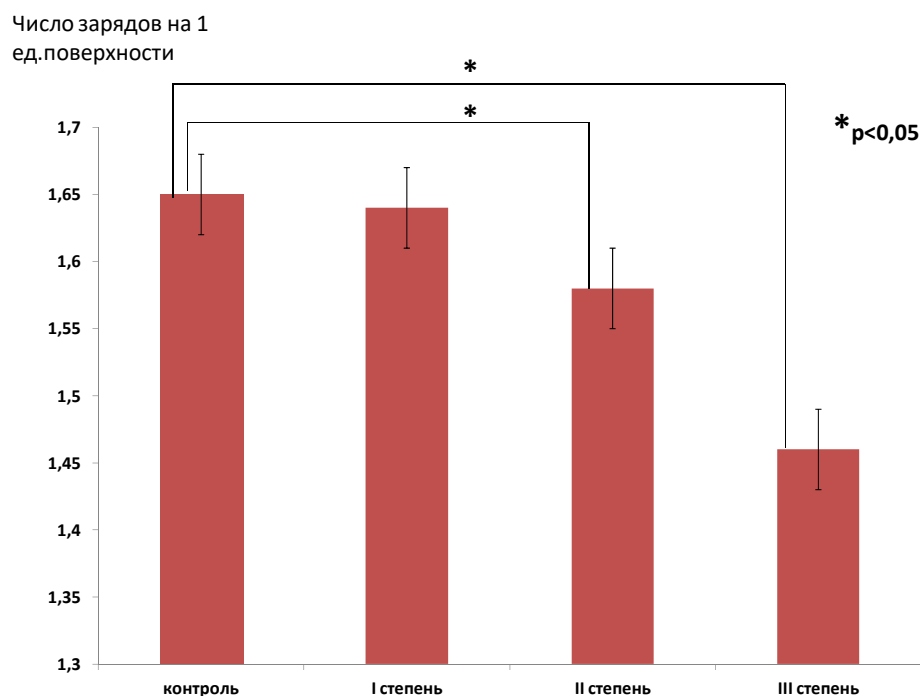


Рисунок 8. Уровень СПЗМЭр у больных МС в зависимости от степени ожирения.

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

3.1.3.2. Исследование показателя СПЗМЭр в зависимости от степени АГ

Анализ результатов исследования зависимости уровня СПЗМЭр от степени АГ показал, что у больных МС с АГ 1 степени нет достоверных различий в электрическом потенциале Эр по сравнению с контролем и он составляет $1,64 \pm 0,02 \times 10^7$ и $1,67 \pm 0,03 \times 10^7$ соответственно ($p > 0,05$). В то время как при 2 и 3 степенях АГ величина СПЗМЭр составляла соответственно $1,57 \pm 0,06 \times 10^7$ и $1,56 \pm 0,02 \times 10^7$ и была достоверно ниже по сравнению с контролем $1,67 \pm 0,03 \times 10^7$ ($p < 0,05$) (рис.9).

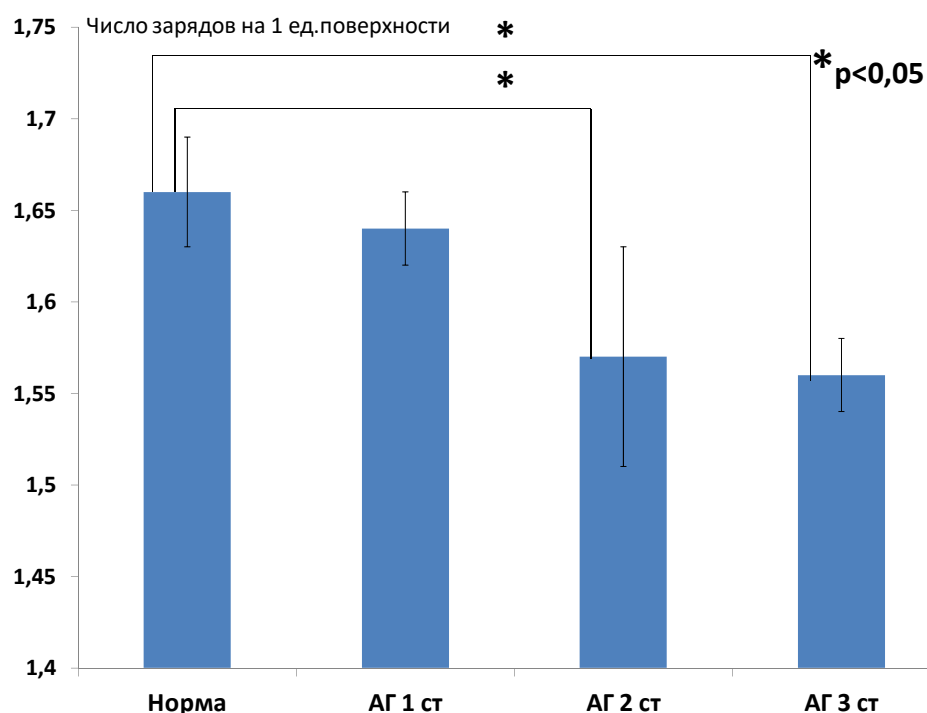


Рисунок 9. Величина СПЗМЭр у больных МС с различными степенями АГ

При этом, нами была выявлена достоверная обратная корреляционная зависимость СПЗМЭр от степени АГ у больных МС ($r_{\text{АГ 1 ст}} = -0,72$, $r_{\text{АГ 2 ст}} = -0,61$, $r_{\text{АГ 3 ст}} = -0,58$, $p < 0,05$) (рис.10). Это свидетельствовало о влиянии степени выраженности АГ на показатели СПЗМЭр в сторону усугубления сосудистой патологии при МС, что диктует необходимость наиболее ранней и адекватной коррекции этого клинического признака МС.

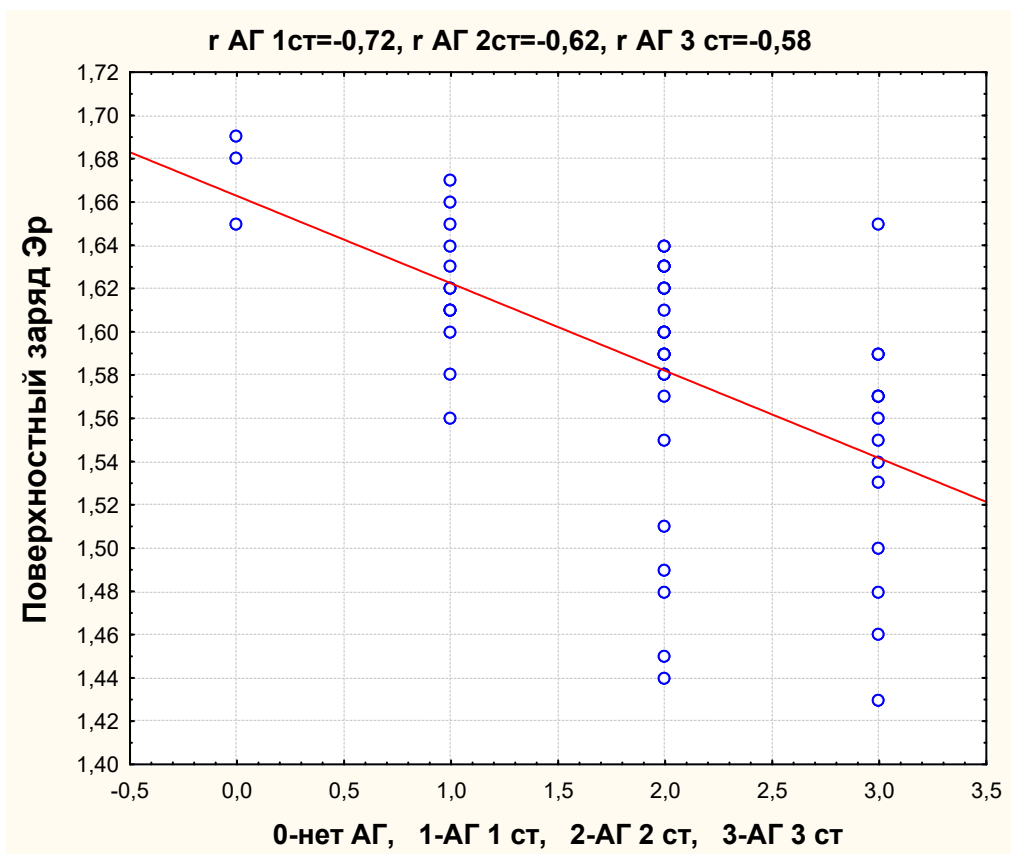


Рисунок 10. Зависимость СПЗМЭр от степени АГ.

3.1.4. Исследование показателя СПЗМЭр в зависимости от некоторых плазменных факторов микроциркуляции

3.1.4.1. Исследование показателя СПЗМЭр в зависимости от дислипидемии (ДЛ)

Выявлена связь СПЗМЭр с ДЛ и ее выраженностью. СПЗМЭр был достоверно ниже у пациентов с ДЛ по сравнению с группой контроля и составил $1,59 \pm 0,05 \times 10^7$ и $1,67 \pm 0,03 \times 10^7$ соответственно ($p < 0,05$) (рис.11).

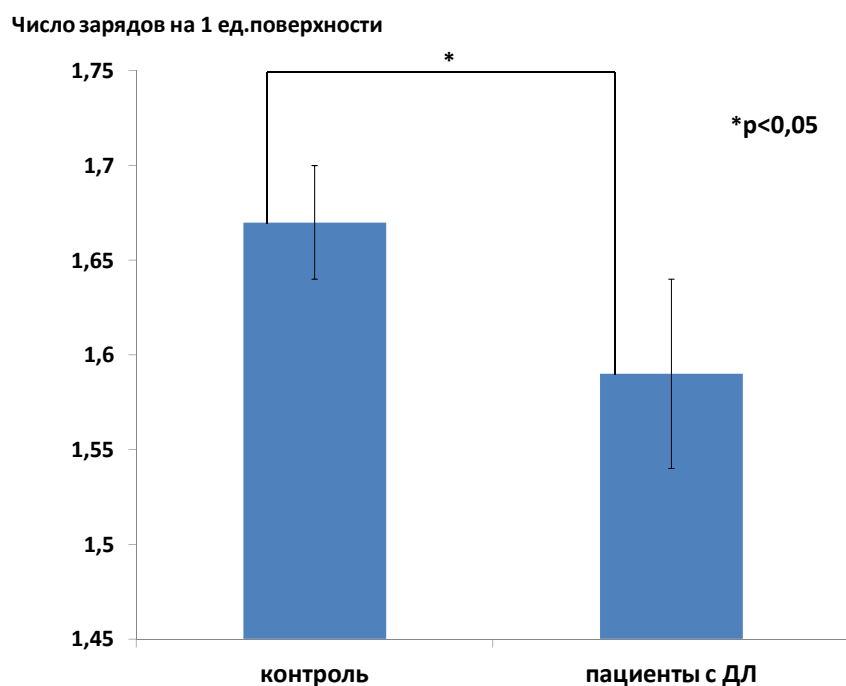


Рисунок 11. Уровень СПЗМЭр у больных с наличием дислипидемии и контрольной группах.

Нами изучалась зависимость СПЗМЭр от степени выраженности дислипидемии. С этой целью мы разделили всех больных с ДЛ на 3 группы пропорционально различному уровню липидных показателей, определив их условно как 1, 2 и 3 степень для холестерина (ХС) и 1-2 для других липидных фракций. При более выраженных отклонениях уровней ХС, ТГ, ЛПВП и ЛПНП от нормальных показателей было зарегистрировано более существенное снижение СПЗМЭр по сравнению с нормальными значениями, полученными в контрольной группе здоровых лиц. Достоверно более низкие уровни СПЗМЭр были выявлены при условно 2 и 3 степенях ДЛ, в то время как при условно 1 ст ДЛ достоверных различий в показателях СПЗМЭр (кроме ТГ) по сравнению с контролем не было обнаружено (рис.12,13) (табл.3). Получена достоверная корреляционная связь СПЗМЭр с уровнем ОХ ($r = -0,51$, $p < 0,05$) (рис. 14).

Таблица 3

Показатели СПЗМЭр у больных МС в зависимости от степени
выраженности нарушений липидного обмена

Показатели липидного обмена (ммоль/л)	СПЗМЭр		р
	Больные МС с ДЛ	Контрольная группа	
ОХ			
1 степень (5,3-6,8)	$1,64 \pm 0,04 \times 10^7$	$1,67 \pm 0,03 \times 10^7$	$>0,05$
2 степень (6,9-7,9)	$1,60 \pm 0,02 \times 10^7$		$<0,05$
3 степень ($\geq 8,0$)	$1,57 \pm 0,06 \times 10^7$		$<0,05$
ЛПВП			
1 степень (0,99-0,85)	$1,64 \pm 0,03 \times 10^7$		$>0,05$
2 степень ($<0,85$)	$1,56 \pm 0,07 \times 10^7$		$<0,05$
ЛПНП			
1 степень (3-4,5)	$1,61 \pm 0,04 \times 10^7$		$>0,05$
2 степень ($\geq 4,6$)	$1,58 \pm 0,04 \times 10^7$		$<0,05$
ТГ			
1 степень (1,7-1,99)	$1,59 \pm 0,05 \times 10^7$		$<0,05$
2 степень (≥ 2)	$1,56 \pm 0,05 \times 10^7$		$<0,05$

Примечание: р – по сравнению с группой контроля.

Обращало на себя внимание достоверное снижение СПЗМЭр при любой степени выраженности гипертриглицеридемии с достоверно более низкими показателями у пациентов с тяжелой гипертриглицеридемией (ТГ ≥ 2 ммоль/л) (рис.11), что свидетельствовало о наибольшей взаимосвязи этой липидной фракции с СПЗМЭр.

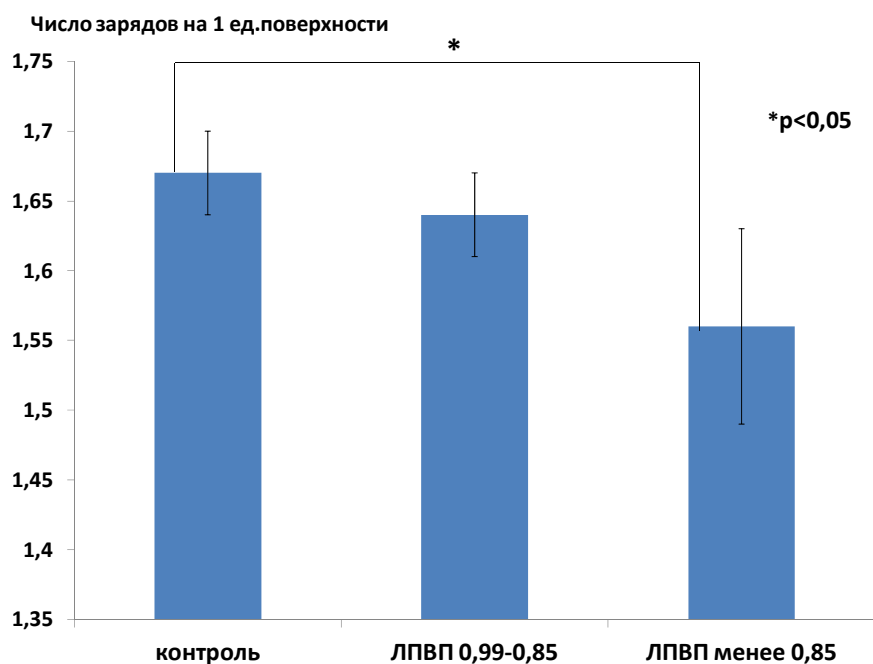


Рисунок 12. Величина СПЗМЭр у больных МС с различными уровнями ЛПВП и в группе контроля.

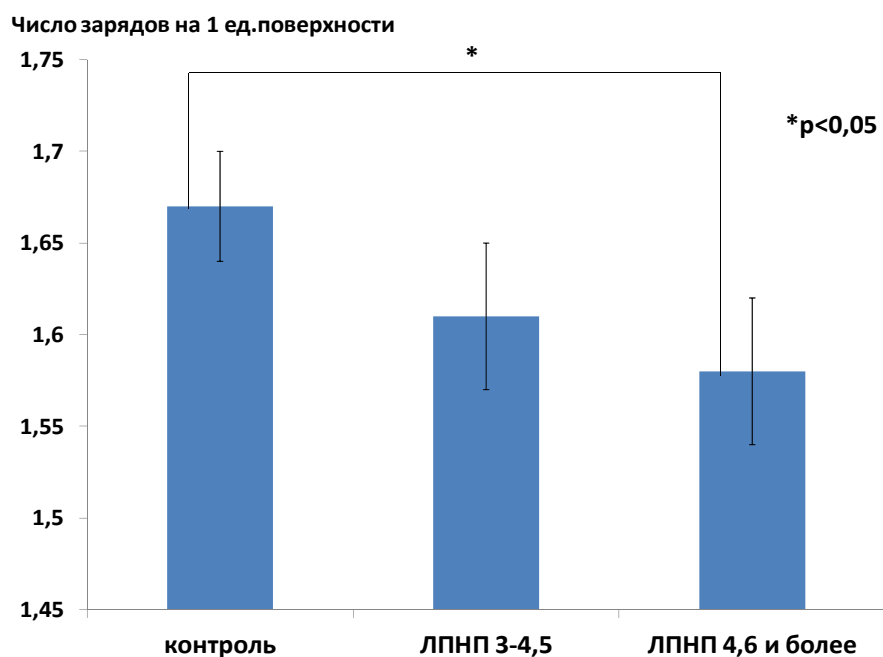


Рисунок 13. Величина СПЗМЭр у больных МС с различными уровнями ЛПНП и в группе контроля.

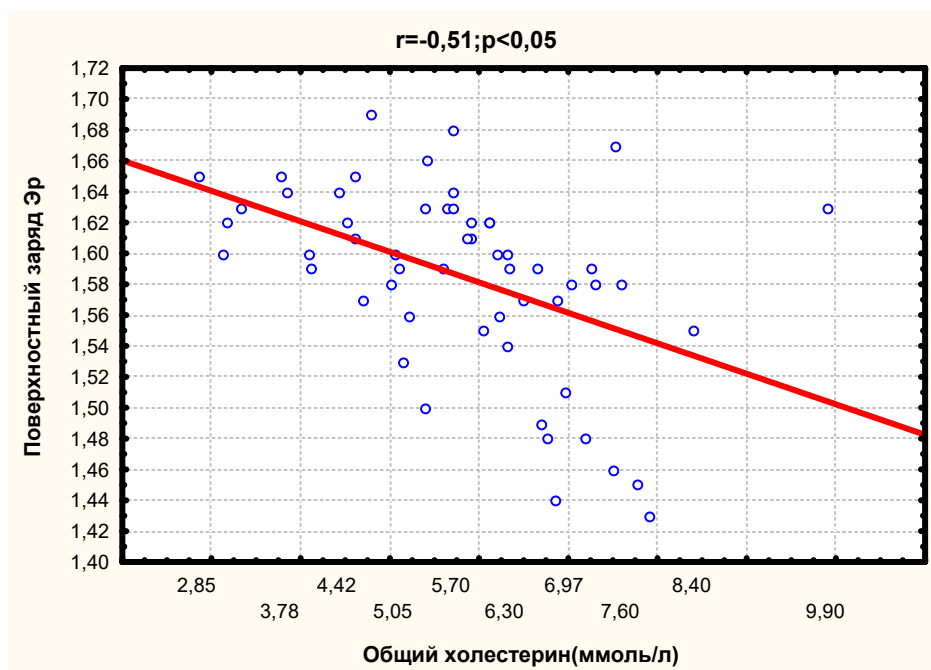


Рисунок 14. Корреляционная связь СПЗМЭр с концентрацией ОХ.

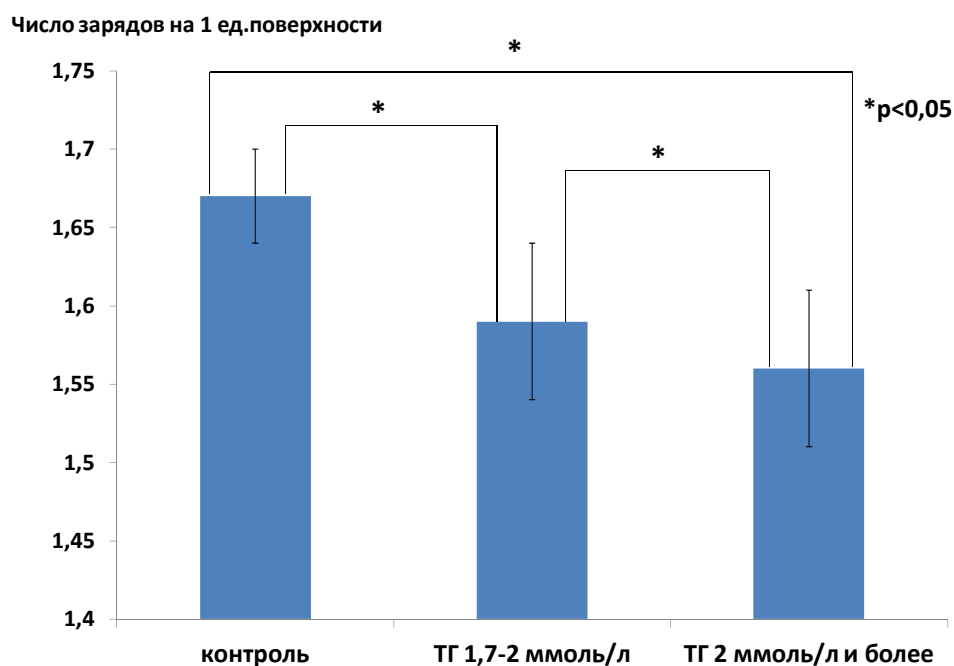


Рисунок 15. Величина СПЗМЭр у больных МС с различными уровнями ТГ и в группе контроля.

Таким образом, высокая степень дислипидемии при МС, как важный плазменный фактор микроциркуляции с одной стороны и один из клинико-лабораторных признаков МС с другой стороны достоверно снижает уровень

СПЗМЭр, способствуя прогрессированию сосудистых нарушений и процессов атерогенеза при МС.

3.1.4.2. Исследование показателя СПЗМЭр в зависимости от углеводного обмена

Среди обследованных нами больных МС 75% имели различный уровень гипергликемии, 36% из которых страдали сахарным диабетом (табл.1).

Анализ состояния СПЗМЭр в зависимости от 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.16).

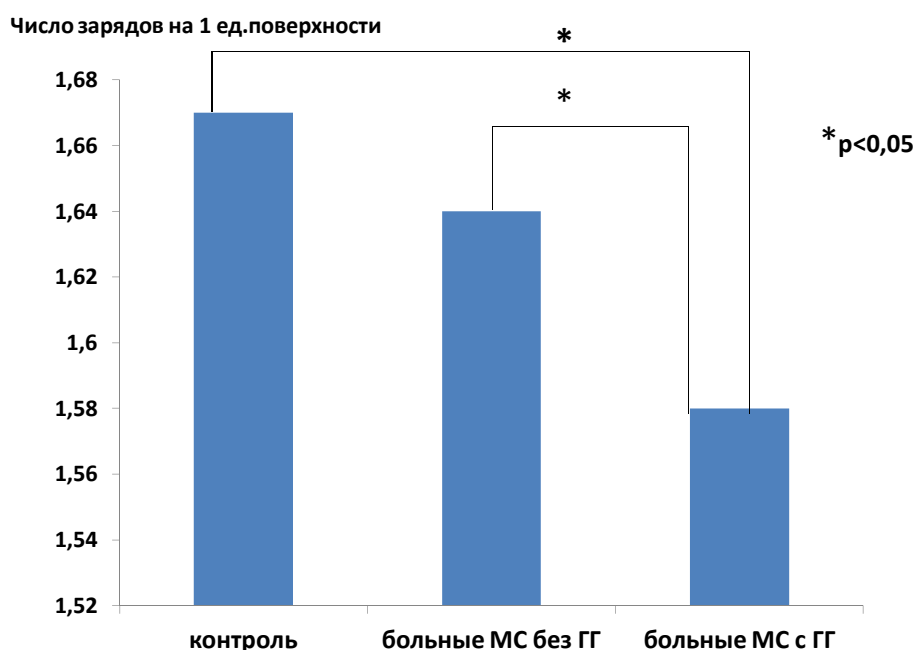


Рисунок 16. Величина СПЗМЭр у больных МС в зависимости от наличия или отсутствия ГГ

При анализе корреляции показателей СПЗМЭр в зависимости от состояния гипергликемии нами была обнаружена отрицательная корреляционная связь между величиной СПЗМЭр и глюкозой крови натощак ($r = -0,53$, $p < 0,05$) (рис.17).

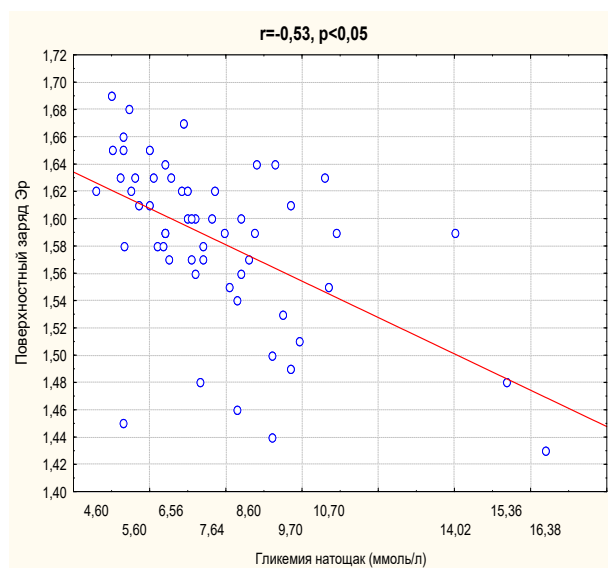


Рисунок 17. Зависимость СПЗМЭр от уровня гликемии натощак в основной группе.

При этом электрический потенциал Эр также достоверно прогрессивно уменьшался при нарастающих значениях тощаковой гликемии от 5,6 ммоль/л до ее максимальных значений. В этой связи, по аналогии с показателями ДЛ мы разделили эти значения гликемии пропорционально на 2 группы, условно обозначив их как 1 и 2 степень гипергликемии (таб.4). Как видно из таблицы 4 величина показателей СПЗМЭр при 1 степени гипергликемии составила $1,61 \pm 0,02 \times 10^7$, при 2— $1,55 \pm 0,05 \times 10^7$ соответственно, и была минимальной при гликемии натощак более 6,9 ммоль/л.

Таблица 4

Показатели СПЗМЭр у больных МС в зависимости от уровня HbA1c и
тощаковой гликемии

Показатели углеводного обмена	СПЗМЭр у больных МС с ГГ (M±m) (1)	СПЗМЭр у больных МС без ГГ (M±m) (2)	Контрольная группа (M±m) (3)	p
HbA1c (%) От 6-7,2 7,3 и более	1,59±0,04x10 ⁷ 1,55±0,06x10 ⁷	1,64±0,02x10 ⁷	1,67±0,03x10 ⁷	p1-2<0,05; p1-3<0,05,p2-3>0,05 p1-2<0,05; p1-3<0,05,p2-3>0,05
Гликемия натощак (ммоль/л) От 3,3-5,5 От 5,6-6,8 6,9 и более	1,64±0,03x10 ⁷ 1,61±0,02x10 ⁷ 1,55±0,05x10 ⁷	1,65±0,02x10 ⁷		p1-2>0,05; p1-3>0,05,p2-3>0,05 p1-2<0,05; p1-3<0,05,p2-3>0,05 p1-2<0,05; p1-3<0,05,p2-3>0,05

p - достоверность по отношению к группе контроля

При этом нами была выявлена достоверная отрицательная корреляционная связь между уровнем СПЗМЭр и длительностью ГГ ($r=-0,83$, $p<0,05$) (рис.18) в основной группе больных МС.

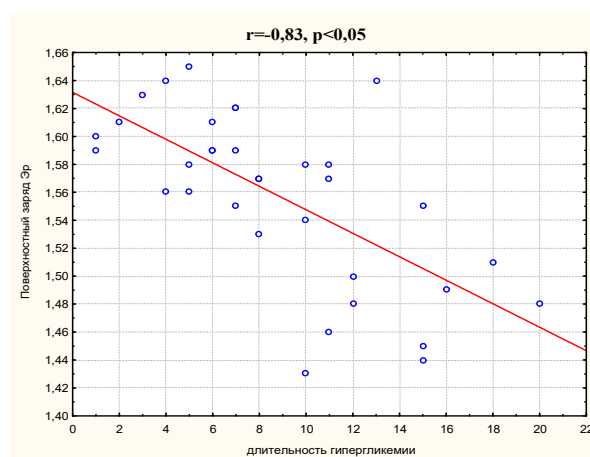


Рисунок 18. Зависимость СПЗМЭр от длительности ГГ в основной
группе.

Нами изучалось также состояние СПЗМЭр в зависимости от уровня «хронической» гипергликемии, определяющейся уровнем HbA1c (таб.4). Как видно на рис.16, величина СПЗМЭр зависела от степени повышения уровня HbA1c от 6,5 % до максимальных значений. Была выявлена обратная корреляционная зависимость между СПЗМЭр и уровнем HbA1c ($r=-0,56$, $p<0,05$) (рис.19).

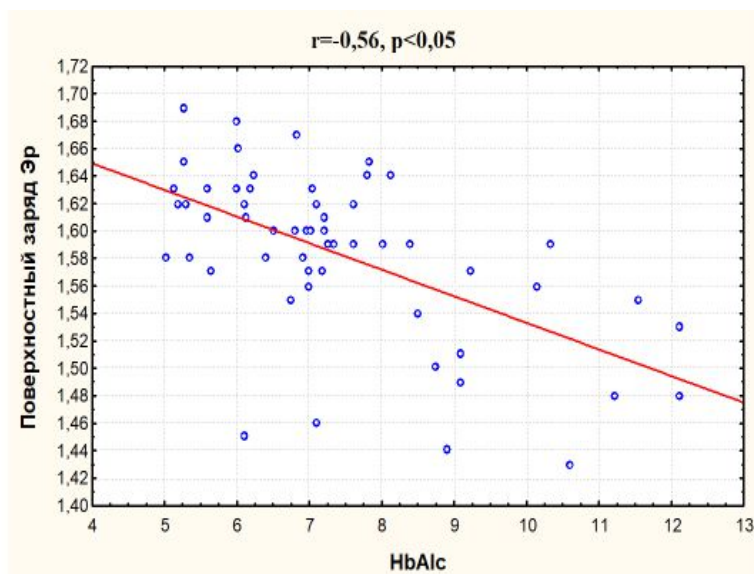


Рисунок 19. Зависимость между СПЗМЭр и уровня HbA1c

Как видно из таблицы 4, наиболее значимые различия в уровнях СПЗМЭр наблюдались нами у больных МС с HbA1c в диапазоне от 6 до 7,2% и составляли $1,59\pm0,04\times10^7$ против $1,64\pm0,02\times10^7$; $p<0,05$ у больных МС без ГГ и $1,67\pm0,03\times10^7$; $p<0,05$ в группе контроля. А при показателях HbA1c, превышающих 7,3% заряд Эр прогрессивно снижался до $1,55\pm0,06\times10^7$ против $1,64\pm0,02\times10^7$; $p<0,05$ у больных МС без ГГ и $1,67\pm0,03\times10^7$; $p<0,05$ в группе контроля (табл.4).

Согласно результатам нашего исследования, показатели СПЗМЭр достоверно зависели от наличия, степени выраженности и длительности ГГ (рис.16,17,18,табл.4), что совпадает с результатами других авторов [13] и свидетельствует о влиянии нарушенного углеводного обмена на состояние электрического заряда мембран Эр, а, следовательно, на механизмы

нарушения микроваскулярного кровотока, способствуя тем самым развитию сосудистых изменений у больных МС.

Для оценки достоверности влияния клиническо-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.20).

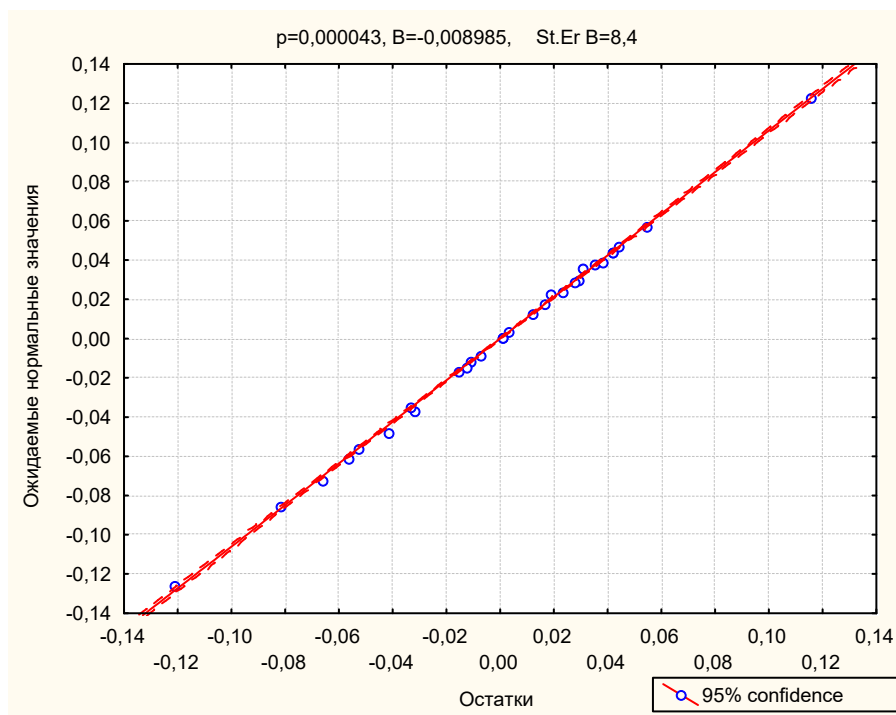


Рисунок 20. Множественный линейный регрессионный анализ влияния компонентов МС на уровень СПЗМЭр.

3.1.4.3. Исследование показателя СПЗМЭр в зависимости от уровня фибриногена

Согласно поставленным задачам мы изучали величину СПЗМЭр в зависимости от уровня фибриногена у больных МС.

Анализ СПЗМЭр в зависимости от уровня фибриногена (ФГ), как плазменного фактора микроциркуляции, представлен на рис.17. 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.21).

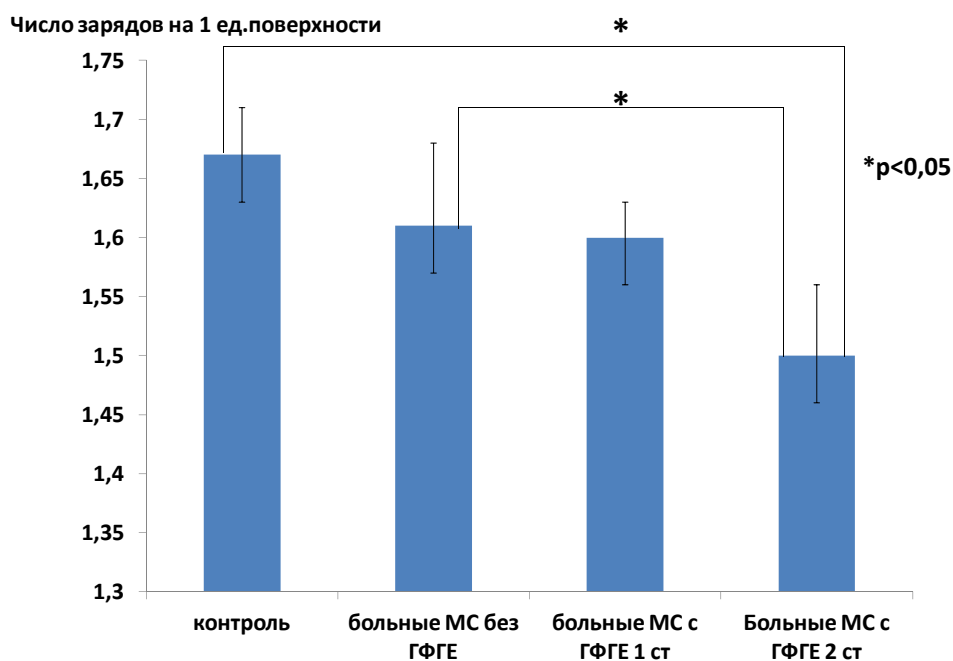


Рисунок 21. Уровень СПЗМЭр у больных МС в зависимости от уровня фибриногена

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.

3.2. Изменение содержания МЭ и металлов крови в зависимости от компонентов МС

3.2.1. Взаимосвязь МЭ и металлов крови с наличием и длительностью заболевания с момента диагностики МС.

Одним из наименее изученных плазменных факторов микроциркуляции, способных изменить СПЗМЭр является содержание МЭ и металлов крови при МС. В литературе имеются лишь одиночные сообщения о влиянии некоторых МЭ и металлов крови на мембрану Эр при ИБС и атеросклерозе. Есть единичные сведения о мембранотоксичности некоторых МЭ и металлов крови при других заболеваниях [53,55,130,146].

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.5). В группе больных МС уровни Fe, Cu, Cr, Al, Cd, Pb были достоверно выше при сравнении с контрольной группой (табл.5). 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.5).

Таблица 5

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 (рис.22). 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 ($r=0,67, p<0,05$) (рис.23).

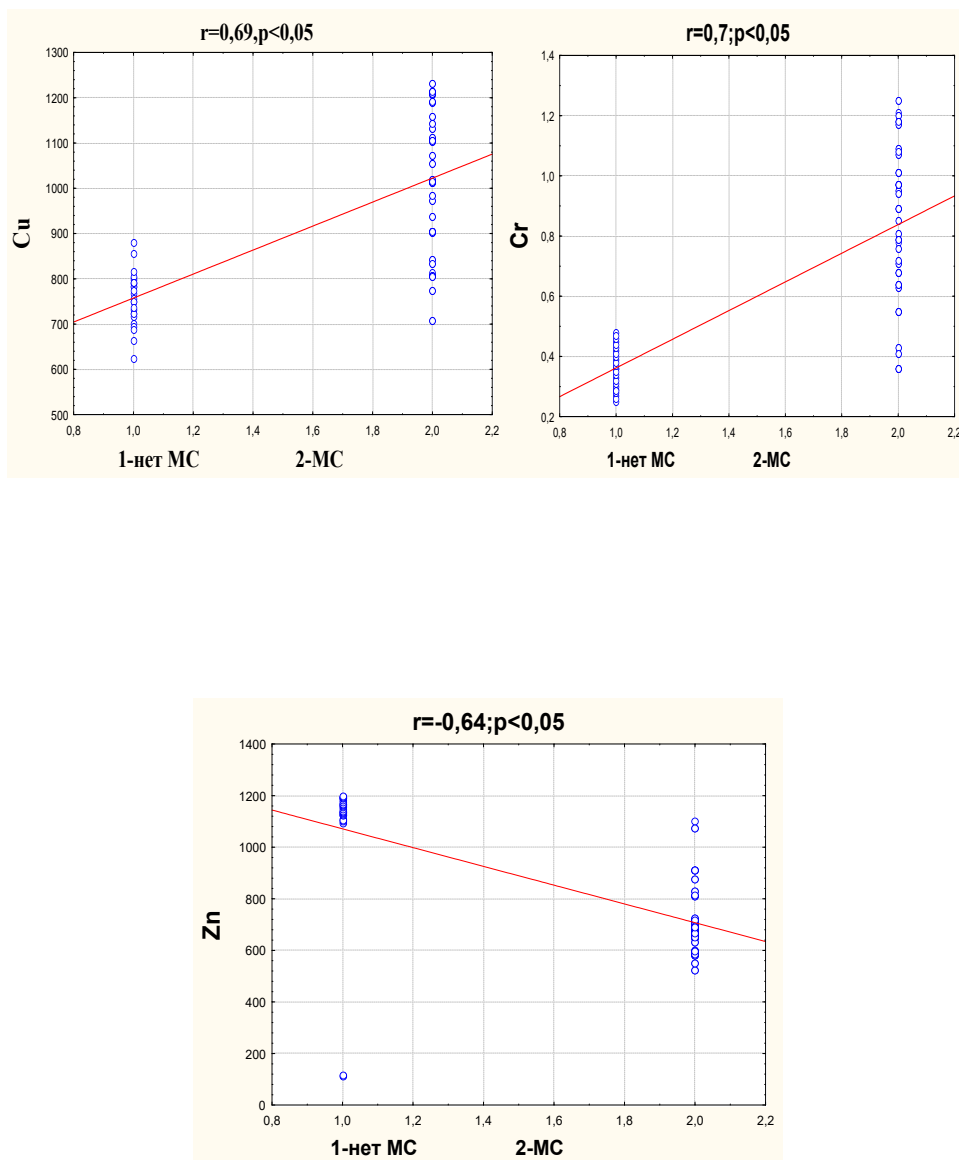


Рисунок 22. Зависимость уровня «эссенциальных» МЭ Cu,Cr и Zn от наличия МС.

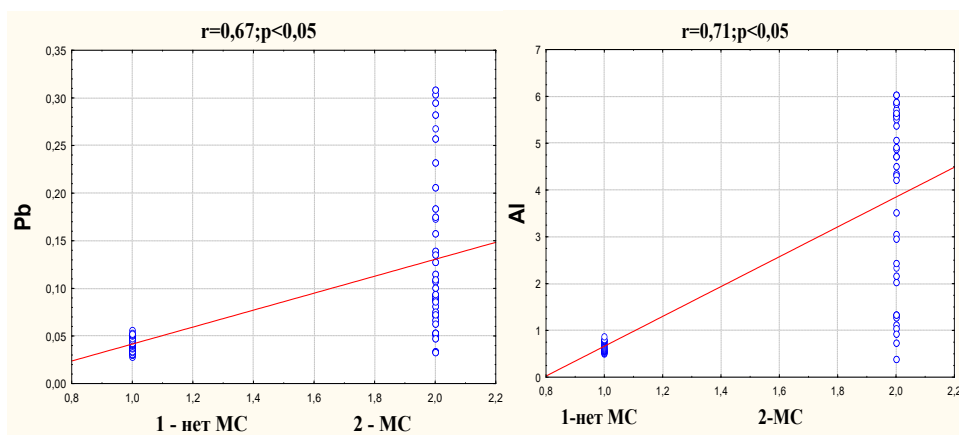


Рисунок 23. Зависимость «токсичных» МЭ Pb, Al и Cd от наличия МС.

При изучении взаимосвязи концентрации МЭ и металлов крови от продолжительности МС с момента его диагностирования выявлены положительные корреляционные связи с уровнями Fe ($r=0,35, p<0,05$), Cu ($r=0,58, p<0,05$), Cr ($r=0,68, p<0,05$), Al ($r=0,55, p<0,05$), Cd ($r=0,63, p<0,05$), Pb ($r=0,6, p<0,05$) и отрицательные с Zn ($r=-0,63, p<0,05$) и Se ($r=-0,32, p<0,05$). Полученные данные свидетельствуют о взаимосвязи нарушений обмена МЭ и металлов крови с продолжительностью МС.

3.2.2. 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 (табл.6).

Таблица 6.

**Средние значения МЭ и металлов крови у пациентов с МС старше
и моложе 60 лет**

Металлы крови, мкг/л	Больные МС старше 60 лет (M±m) N=67	Больные МС моложе 60 лет (M±m) N=45	p
Fe	1375±448	1321±426	>0,05
Cu	1039±159	993±156	>0,05
Zn	712±139	703,1±111	>0,05
Co	0,24±0,15	0,24±0,13	>0,05
Cr	0,86±0,27	0,84±0,24	>0,05
Se	70±17,9	75,0±13	>0,05
Al	4,1±1,8	4±1,8	>0,05
Cd	0,08±0,03	0,07±0,04	>0,05
Pb	0,14±0,09	0,13±0,07	>0,05
Ni	0,174±0,435	0,173±0,07	>0,05

**3.2.3. Исследование содержания МЭ и металлов крови в
зависимости от клинических признаков МС.**

*3.2.3.1. Исследование содержания МЭ и металлов крови в
зависимости от степени ожирения*

При исследовании взаимосвязи МЭ и металлов крови от величины ИМТ нами не было получено статистически достоверных различий в уровне изучаемых показателей и, только выборочный анализ зависимости МЭ и металлов от окружности талии (ОТ) показал положительные корреляционные связи с Cu ($r=0,27, p<0,05$), Cr ($r=-0,35, p<0,05$), Al ($r=0,29, p<0,05$), Cd ($r=0,31, p<0,05$) и Pb ($r=0,43, p<0,05$) и отрицательные с Zn ($r=-0,29, p<0,05$). Достоверных различий уровней Fe, Co, Se и Ni между больными МС с высокими значениями ОТ и контролем не было обнаружено.

Полученные данные свидетельствовали о влиянии нарушенных обменных процессов при МС на содержание как некоторых «эссенциальных» - Cu, Cr, Zn, так и «токсичных» МЭ - Al, Cd, Pb.

3.2.3.2. *Исследование содержания МЭ и металлов крови в зависимости от степени АГ*

При сравнении концентрации МЭ и металлов крови у больных МС и АГ с контрольной группой статистические значимые отличия были выявлены нами в отношении 7 исследуемых химических элементов (табл.7). Были получены достоверно более высокие уровни Fe, Cu, Cr, Al, Cd, Pb и низкие уровни Zn у больных МС с АГ 2 и 3 степени при сравнении с группой контроля и больными с АГ 1 степени. Статистически достоверных отличий в отношении Co, Se, Ni по сравнению с больными с АГ 1 степенью и контролем нами не было выявлено (табл.7). Полученные данные свидетельствовали о том, что у больных МС с АГ имеет место повышенное содержание МЭ и металлов крови, способных оказывать мембранотоксичный эффект и изменять СПЗМЭр с последующим нарушением микроциркуляторного кровотока, что способствует развитию и прогрессированию сердечно-сосудистых заболеваний при МС.

Таблица 7

Уровни металлов крови у больных МС в зависимости от степени АГ.

Металлы крови, мкг/л	Больные МС с АГ 3 ст (M±m) N=64	Больные МС с АГ 2 ст (M±m) N=64	Больные МС с АГ 1 ст (M±m) N=64	Больные МС без АГ (M±m) N=33	Контрольная группа(M±m) N=33	P
	1	2	3	4	5	
«Эссенциаль- ные»						
Fe	1337±427	1314±415	995±421	990±359	846,3±215,2	P1-3<0,05 P1-4<0,05

						P1-5<0,05 P2-3<0,05 P2-4<0,05 P2-5<0,05
Cu	1009±156	998±175	875±125	785±174	762,9±184,3	P1-3<0,05 P1-4<0,05 P1-5<0,05 P2-3<0,05 P2-4<0,05 P2-5<0,05
Zn	714±126	725±118	1054±107	997±311	1147,1±54,2	P1-3<0,05 P1-4<0,05 P1-5<0,05 P2-3<0,05 P2-4<0,05 P2-5<0,05
Co	0,248±0,1 3	0,271±0,1 8	0,205±0,1 4	0,27±0,19	0,27±0,09	P1-3>0,05 P1-4>0,05 P1-5>0,05 P2-3>0,05 P2-4>0,05 P2-5>0,05
Cr	0,824±0,2 7	0,787±0,2 4	0,523±0,1 7	0,49±0,25	0,36±0,11	P1-3<0,05 P1-4<0,05 P1-5<0,05 P2-3<0,05 P2-4<0,05 P2-5<0,05
Ni	0,18±0,11	0,19±0,10	0,21±0,15	0,22±0,08	0,26±0,13	P1-3>0,05

						P1-4>0,05 P1-5>0,05 P2-3>0,05 P2-4>0,05 P2-5>0,05
Se	73,0±16,1	76,0±19,1	77,0±16,1	78±8	80,0±10,2	P1-3>0,05 P1-4>0,05 P1-5>0,05 P2-3>0,05 P2-4>0,05 P2-5>0,05
«Токсичные»						
Al	3,62±1,9	3,54±1,7	2,03±1,15	1,8±2,0	0,7±0,23	P1-3<0,05 P1-4<0,05 P1-5<0,05 P2-3<0,05 P2-4<0,05 P2-5<0,05
Cd	0,07±0,04	0,08±0,03	0,016±0,05	0,02±0,03	0,013±0,01	P1-3<0,05 P1-4<0,05 P1-5<0,05 P2-3<0,05 P2-4<0,05 P2-5<0,05
Pb	0,13±0,08	0,10±0,12	0,052±0,08	0,05±0,03	0,042±0,014	P1-3<0,05 P1-4<0,05 P1-5<0,05 P2-3<0,05 P2-4<0,05 P2-5<0,05

Обобщая результаты исследования взаимосвязи некоторых клинических признаков МС с МЭ и металлами крови нами выявлено достоверное повышение «токсичных» и снижение «эссенциальных» МЭ и

металлов крови, зависящее от продолжительности заболевания, степени абдоминального ожирения (ОТ) и степени АГ.

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

3.2.4.1. 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.24).

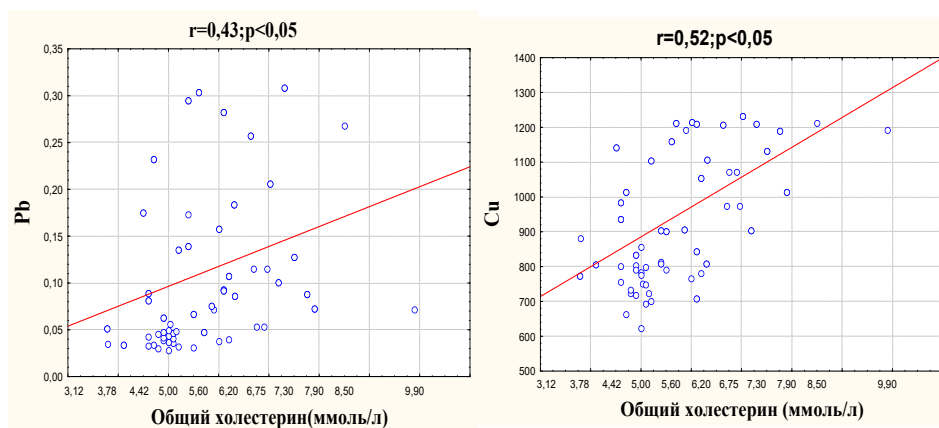


Рисунок 24. Зависимость уровня Pb, Cu от показателей ОХ.

При исследовании уровня металлов крови от показателей ЛПВП получена достоверная положительная корреляционная связь с уровнями Zn ($r=0,35, p<0,05$) и Se ($r=0,28, p<0,05$) и отрицательная с Cu ($r=-0,29, p<0,05$),

Al($r=-0,31, p<0,05$) и Pb($r=-0,27, p<0,05$). Взаимосвязь между уровнями Fe, Co, Cr, Cd Ni была статистически не значимой.

При исследовании уровня металлов крови от показателей ЛПНП получена достоверная положительная корреляционная связь с уровнями Fe($r=0,45, p<0,05$), Cu($r=0,63, p<0,05$), Cr($r=0,35, p<0,05$), Al($r=0,30, p<0,05$), Cd($r=0,37, p<0,05$) и Pb($r=0,33, p<0,05$) (рис.25) и отрицательная с Zn($r=-0,38, p<0,05$). Взаимосвязь между уровнями Co, Se и Ni была статистически не значимой.

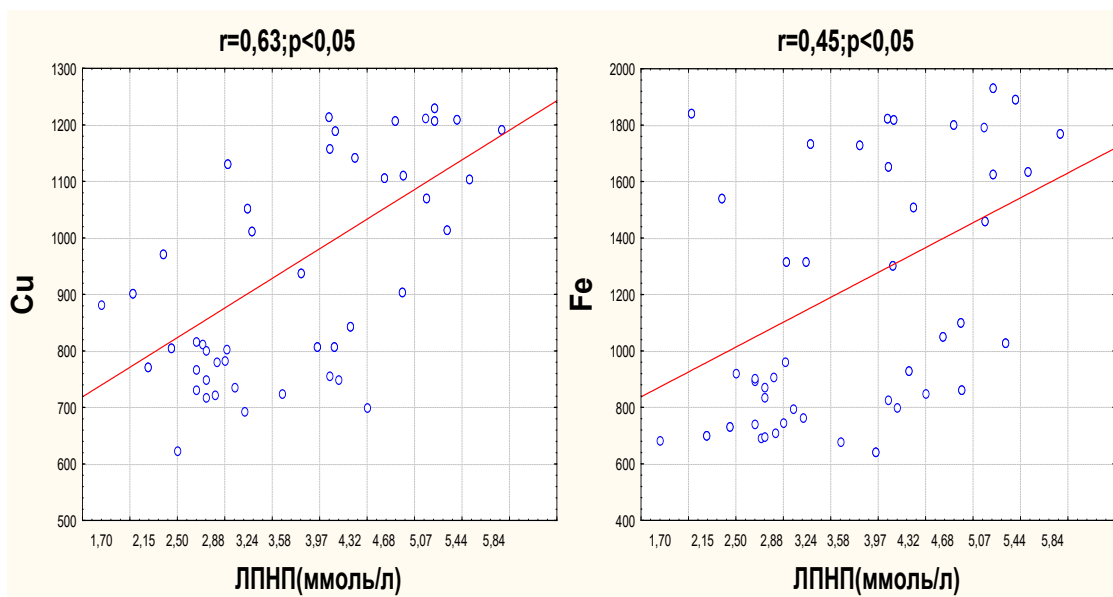


Рисунок 25. Зависимость уровня Fe, Cu от показателей ЛПНП.

При исследовании взаимосвязи уровней металлов крови в зависимости от параметров ТГ достоверная положительная корреляционная связь была выявлена лишь с уровнем Se ($r=0,25, p<0,05$).

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.

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

Согласно поставленным задачам мы изучали зависимость уровня МЭ и металлов крови от степени выраженности гипергликемии (ГГ).

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.8).

Уровни Co, Se, Ni статистически значимо не отличались в подгруппах больных МС с наличием и отсутствием гипергликемии (табл.8).

Таблица 8

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

Металлы крови, мкг/л	Больные МС с ГГ (М±m) N=42	Больные МС без ГГ (М±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

Были получены достоверно более высокие уровни Fe (рис.26), Cu(рис.27), Cr, Al, Cd, Pb и низкие Zn (рис.28) у больных МС с гипергликемией при сравнении с пациентами без гипергликемии.

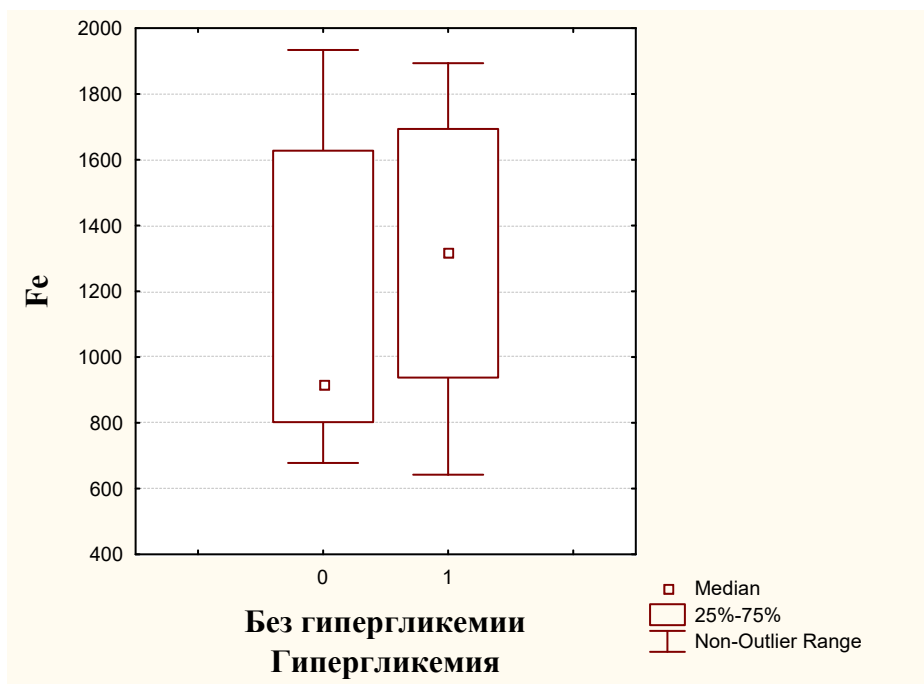


Рисунок 26. Средние уровни железа у больных МС с наличием и отсутствием гипергликемии.

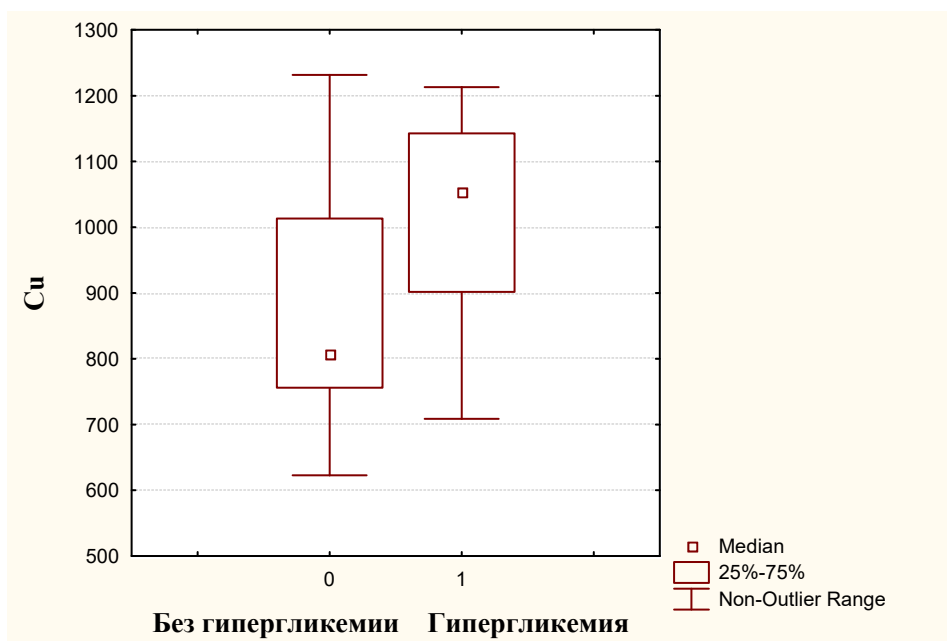


Рисунок 27. Средние уровни Cu у больных МС с наличием и отсутствием гипергликемии.

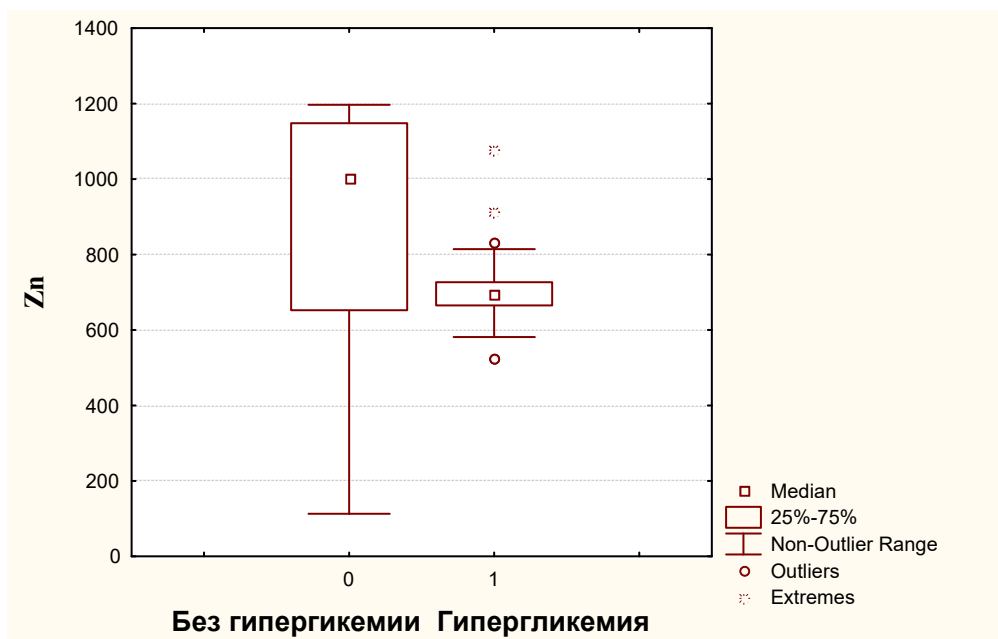


Рисунок 28. Средние уровни Zn у больных МС с наличием и отсутствием гипергликемии.

Нами были выявлены положительные корреляционные связи между фактом наличия ГГ с уровнями «эссенциальных» МЭ - Cu ($r=0,35$, $p<0,05$), Cr ($r=0,3$, $p<0,05$) и «токсичных» - Al ($r=0,35$, $p<0,05$), Pb ($r=0,36$, $p<0,05$) и Cd ($r=0,39$, $p<0,05$) и отрицательные с Zn ($r=-0,27$, $p<0,05$).

Согласно полученным данным взаимосвязь между ГГ и Fe, Co, Se, Ni была статистически не значимой.

Нами изучалась зависимость концентрации МЭ и металлов крови от состояния «хронической» гипергликемии (HbA1c). Анализ взаимосвязи уровня МЭ и металлов крови от показателей HbA1c показал достоверную положительную корреляционную связь с Cu ($r=0,30$, $p<0,05$), Cr ($r=0,26$, $p<0,05$), Al ($r=0,28$, $p<0,05$), Pb ($r=0,28$, $p<0,05$), Cd ($r=0,35$, $p<0,05$) и отрицательную с Zn ($r=-0,3$, $p<0,05$) (рис.28,29)

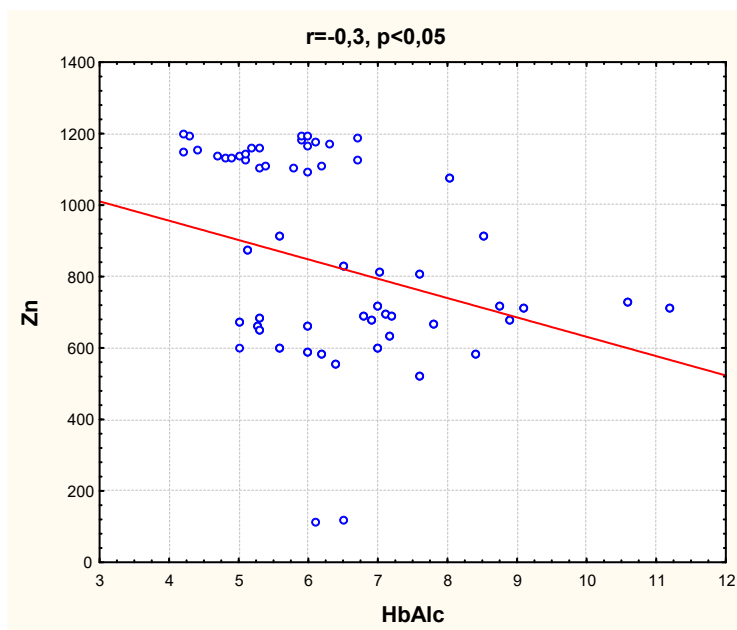


Рисунок 29. Зависимость уровня «эссенциального» МЭ Zn от концентрации HbA1c.

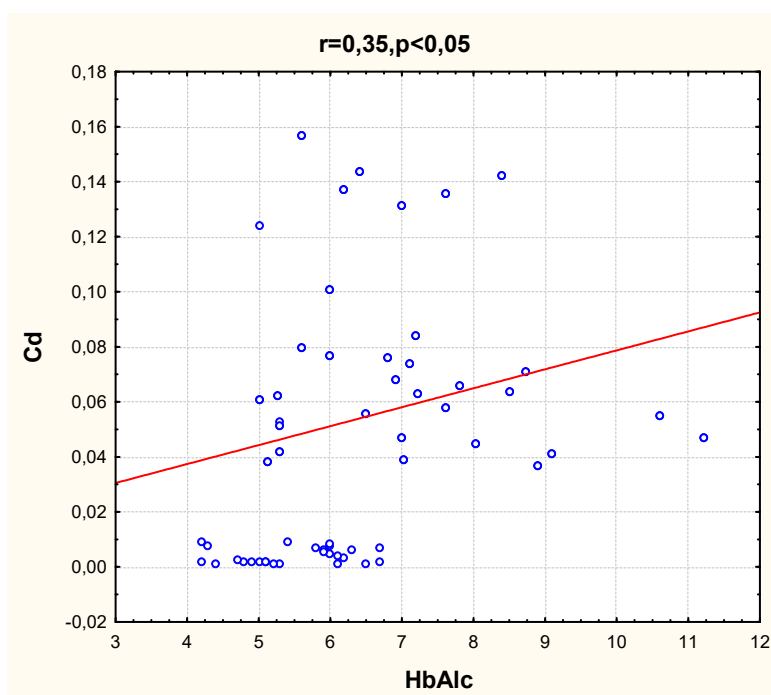


Рисунок 30. Зависимость уровня «токсичного» МЭ Cd от концентрации HbA1c.

Таким образом, показатели уровня Cu, Cr, Al, Pb, Cd и Zn достоверно зависели от уровня гипергликемии. Как видно из полученных результатов, у пациентов с повышенной гликемией содержание цитотоксических МЭ и металлов крови достоверно выше, чем у лиц без гипергликемии. Как известно, они в значительной степени способны повреждать

антиоксидантную систему, модифицировать через систему металлоферментов липиды мембран клеток, в том числе Э_р, влияя на микроциркуляторный кровоток.

Выявленное нами достоверное снижение Zn при ГГ, входящего в состав многих ферментов и являющегося важным «эссенциальным» элементом в организме человека, свидетельствует о замедлении метаболических процессов при МС с одной стороны посредством инсулина, как цинксодержащего фермента, а с другой стороны как кофермента, участвующего в поддержании структуры клеточной мембраны.

3.2.4.3. 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.30,31,32 положительная корреляция была выявлена лишь в отношении 3 МЭ: Cu ($r=0,39, p<0,05$), Al ($r=0,41, p<0,05$), Pb ($r=0,46, p<0,05$).

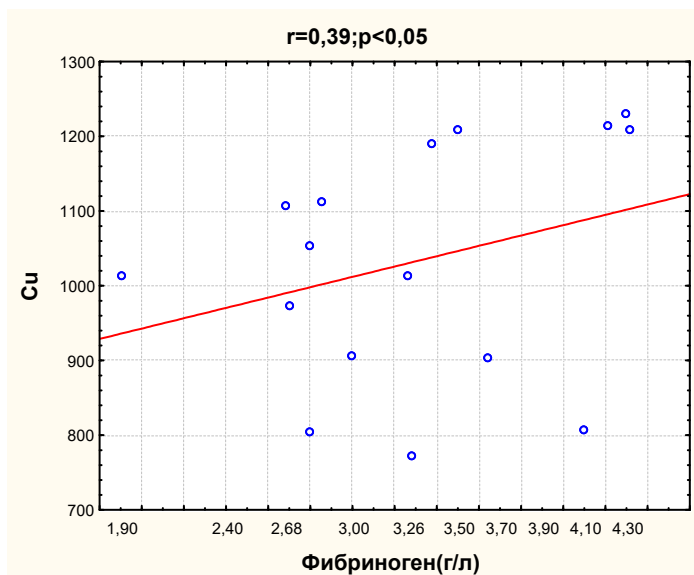


Рисунок 31. Зависимость уровня Cu от концентрации фибриногена.

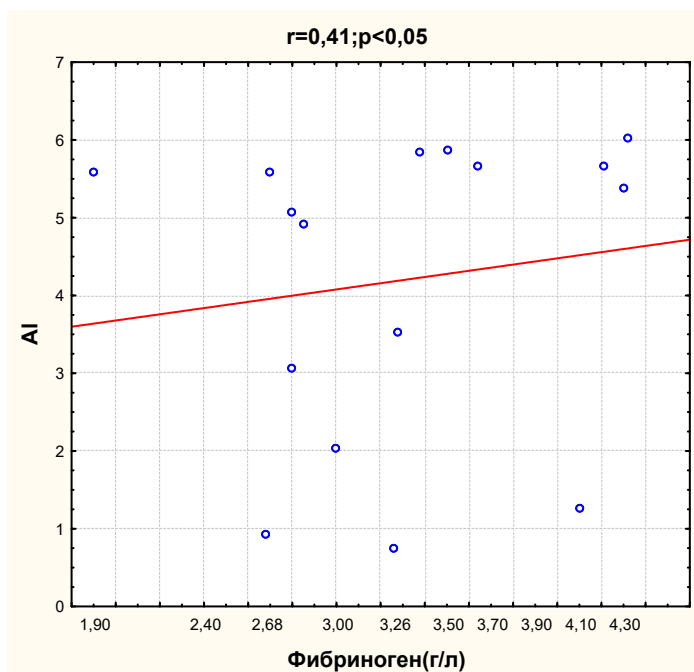


Рисунок 32. Зависимость уровня AI от концентрации фибриногена.

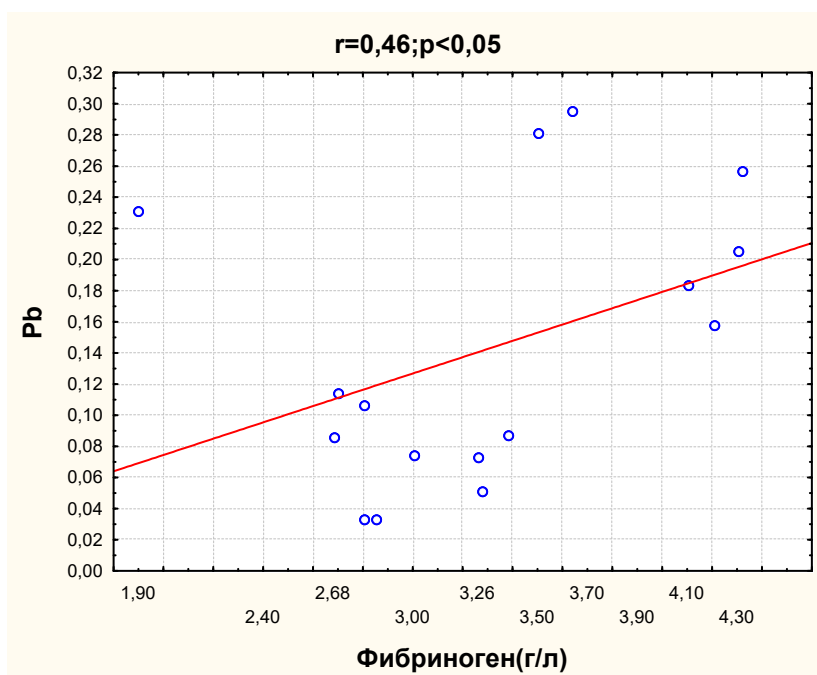


Рисунок 33. Зависимость уровня Pб от концентрации фибриногена.

3.3. Взаимосвязь МЭ и металлов крови с СПЗМЭр

Одним из наименее изученных плазменных факторов внутрисосудистой микроциркуляции является содержание МЭ и металлов крови при подавляющем большинстве ССЗ, в том числе и при МС. При этом нам не встретилось литературных сведений по исследованию СПЗМЭр при

МС, а также сведений по изучению взаимосвязи СПЗМЭр с МЭ и металлами крови у этих больных.

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 ($r=0,36, p<0,05$). Взаимосвязь СПЗМЭр с уровнями Co, Se и Ni была статистически не значимой (рис.34).

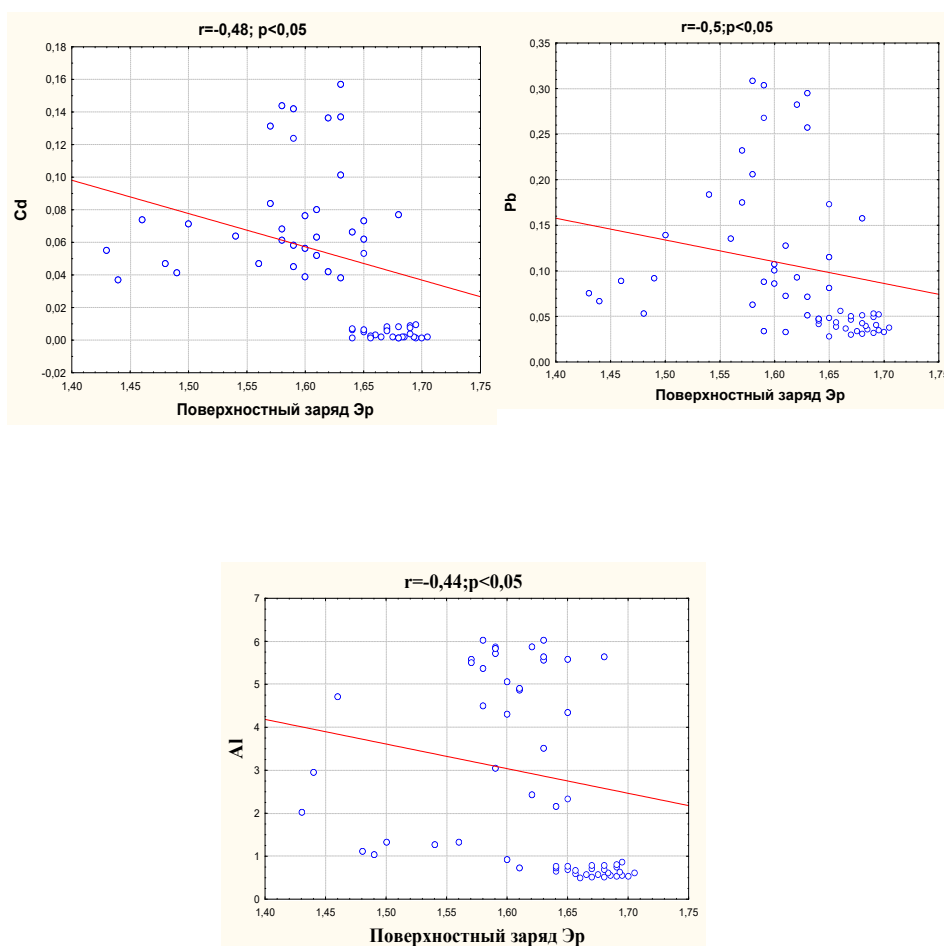


Рисунок 34. Зависимость показателей СПЗМЭр от уровней «токсичных» МЭ - Cd, Pb и Al.

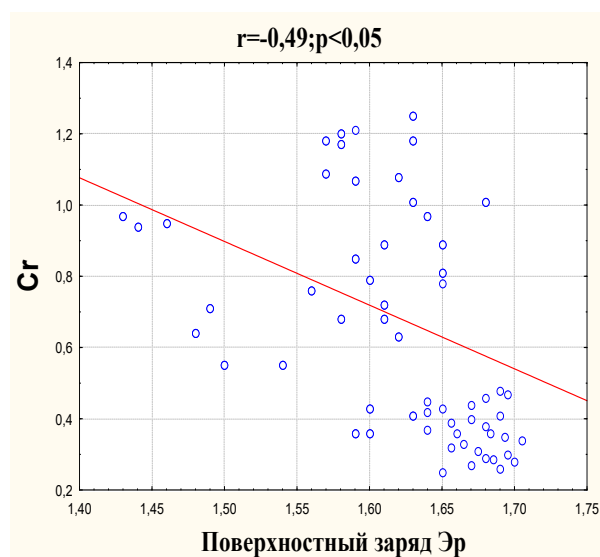


Рисунок 35. Зависимость показателей СПЗМЭр от уровня «эссенциального» МЭ – Cr.

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.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Пациенты с МС в 3-6 раз чаще страдают сердечно-сосудистыми заболеваниями. Причиной этого являются не только нарушения обменных процессов в миокарде, но и расстройства микроциркуляторного кровотока. Как известно, нарушения микроциркуляции играют важнейшую роль в развитии и прогрессировании сердечно-сосудистых заболеваний от стадии факторов риска до неблагоприятных исходов [3,104,107]. Роль нарушений функции эндотелия, плазменных, липидных, прокоагулянтных и клеточных (тромбоцитарных) взаимоотношений при МС не вызывает сомнений и хорошо изучена в широком спектре исследований. Значение изменений функционального состояния тромбоцитов при МС изучено в той степени, которая позволила включить в рекомендации по ведению больных МС (2013г.) назначение аспирина [12]. Значение же морфофункциональных изменений эритроцитов при МС менее изучено. На сегодняшний день в мировой литературе нами не найдено исследований, оценивающих состояние СПЗМЭр при МС. В единичных работах показано снижение электрического потенциала эритроцитов у больных отдельно страдающих АГ, сахарным диабетом и дислипидемией [6,13,21,31].

Вместе с тем, поддержание нормального уровня отрицательного заряда мембран эритроцитов является необходимым условием для сохранения физиологического агрегантного состояния крови, что обеспечивает адекватный кровоток на микроциркуляторном уровне и достаточное снабжение тканей кислородом и питательными веществами. Принимая во внимание, что силы электростатического отталкивания между Эр и клеточной стенкой возникают благодаря одноименному отрицательному заряду мембран красных клеток крови и интимы сосудов, в числе прочих факторов, оказывающих вклад в процессы агрегационной устойчивости Эр в кровотоке, нельзя исключить влияние данного механизма на развитие сосудистой патологии, сопровождающейся стазом, тромбозом и ишемией тканей [15,22,27,74].

Снижение электрического потенциала эритроцитов приводит к ухудшению реологических свойств крови, затрудняет микроциркуляцию, способствует повреждению эндотелия сосудов, адгезии форменных элементов к сосудистой стенке и формированию микротромбов, что снижает активность обменных процессов в организме [5,6,154]. В свою очередь, это способствует прогрессированию атеросклероза и клинических проявлений ишемической болезни сердца, хронической болезни почек и цереброваскулярной болезни. Кроме того, в условиях нарушенного микроциркуляторного кровотока снижается биодоступность лекарственных препаратов, вследствие чего существенно снижается и эффективность лечения больных [10,35,77].

На сегодняшний день важная роль нарушения поверхностного заряда Эр в процессах атерогенеза не подвергается сомнению [59], однако состояние этого показателя при МС остается неизученным. Вместе с тем, учитывая значение электрического потенциала Эр, как одного из ключевых регуляторов агрегатного состояния крови и ее реологических свойств, играющих значительную роль в микроциркуляторном кровотоке и оказывающих влияние на процесс атеросклеротического ремоделирования сосудов [123] возникает необходимость изучения этого показателя при МС.

Недостаточная степень изученности состояния СПЗМЭр и определяющих его факторов, а также актуальность проблемы сердечно-сосудистых нарушений при МС послужили поводом для выполнения настоящего исследования.

Проведенное нами исследование показателей СПЗМЭр у 112 больных МС выявило достоверное снижение его уровня по сравнению с контрольной группой у 89 % обследованных пациентов (рис.3).

Анализ полученных нами данных, в соответствии с целями и задачами исследования, выявил зависимость СПЗМЭр при МС от возраста больных и от продолжительности заболевания (рис.4,5). Это свидетельствовало, с одной стороны, о влиянии на мембрану Эр возрастных метаболических нарушений,

а с другой стороны о влиянии длительности воздействия ряда факторов, участвующих в расстройствах эритроцитарных мембран и определяющих величину СПЗМЭр.

Изучение состояния СПЗМЭр в зависимости от некоторых клинических проявлений МС, таких как степень ожирения (ИМТ), степень АГ, степень дислипидемии, степень гипергликемии (HbA1c) и степень гиперфибриногенемии выявило достоверную взаимосвязь исследуемых параметров (рис.8,9,12,13,15,21).

Так, у лиц с повышением ИМТ > 1 степени уровень СПЗМЭр снижался на 6% у лиц со 2 степенью ожирения на 10% и на 12% - с 3 степенью ожирения (рис. 7). А у больных МС с АГ 2 и 3 степени – на 6 % и 8 % соответственно, по сравнению с контрольной группой (рис.8). Это свидетельствовало о влиянии изучаемых критериев МС на состояние заряда мембран эритроцитов, вероятно, за счет совокупности метаболических и микрососудистых нарушений, связанных с этими клиническими проявлениями. Известно, что этиопатогенез ожирения и АГ связан с процессами неспецифического воспаления, которые, в свою очередь, находятся во взаимосвязи с оксидативным стрессом, являющегося мощным фактором, повреждающим клеточные мембраны, в том числе Эр, что может изменять величину СПЗМЭр. В связи с этим полученные данные требуют вывода наиболее ранней коррекции массы тела больных и адекватной антигипертензивной терапии.

Проведенное нами исследование показателей СПЗМЭр у больных МС в зависимости от степени выраженности дислипидемии показало снижение величины заряда Эр с увеличением уровня ОХ, ЛПНП, ТГ и ЛПВП. Так, у пациентов с МС с условно высокой степенью ДЛ и показателями ОХ, ЛПНП и ТГ более 6,9 ммоль/л, 4,6 ммоль/л и 1,7 ммоль/л соответственно СПЗМЭр достоверно снижался на 4% 6% и 5% по сравнению группой контроля (табл.3). При высокой степени снижения показателя ЛПВП (менее 0,85

ммоль/л) выявлено достоверное уменьшение величины СПЗМЭр на 7 % (табл.3) по сравнению с контрольной группой.

Таким образом, нами выявлена зависимость уровня СПЗМЭр от степени выраженности дислипидемии, играющей важную роль в процессах атерогенеза. Помимо этого выявленные нами изменения функционального состояния эритроцитов могут быть обусловлены активацией процессов перекисного окисления липидов и перекисидацией липидов мембран с изменением конформационных свойств белков, диффузией и переориентацией в мембране фосфолипидов, несущих на себе отрицательные заряды [122,128,149]. В литературе имеются данные о том, что лечение метаболических нарушений (ожирения, дислипидемии) как диетическими вмешательствами, так и фармакологическими методами (полиненасыщенными жирными кислотами, статинами в монотерапии и в сочетании с эзетимибом) способствует улучшению функционального состояния эритроцитов [21]. Это является дополнительными свидетельствами патогенетической связи обменных нарушений и снижения СПЗМЭр, что диктует необходимость обязательной и своевременной медикаментозной коррекции липидных расстройств при МС.

Особый интерес вызывает выявленная нами высокая степень зависимости СПЗМЭр от уровня тощаковой и хронической (HbA1c) гипергликемии. Как выявлено из табл.4, при гипергликемии свыше 5,6 ммоль/л и повышении уровня HbA1c более 6,1 % отмечалось достоверное снижение СПЗМЭр. Это может свидетельствовать о том, что в условиях энергетического метаболизма глюкозотоксичность и процессы гликозилирования липидов, в том числе интегрированных в мембране Эр, способны изменять электрический заряд красных клеток крови, что, как известно, приводит к развитию сердечно-сосудистых нарушений при МС. Кроме того, считают, что гипергликемия вызывает образование АФК, приводящей к гликированию белков, в первую очередь коллагена, который откладывается в интерстиции. Происходит прогрессирование фиброза

миокарда с формированием сердечно-сосудистой патологии при МС [15]. Помимо этого, гликированию подвергаются элементы гликокаликса, формирующего СПЗМЭр, что способствует снижению заряда Эр, повышая тем самым их агрегационную функцию, замедляя микроциркуляцию и ускоряя процессы атерогенеза.

Согласно литературным данным, в условиях ожирения, гиперинсулинемии, дислипидемии и гипергликемии, что имеет место при МС, наблюдаются протромбогенные нарушения гемостаза в виде гиперфибриногенемии [90,120,132], которая является важнейшим плазменным фактором внутрисосудистой микроциркуляции, способном повлиять на состояние мембраны Эр [51]. Нами исследовалась зависимость СПЗМЭр от уровня гиперфибриногенемии. Результаты исследования показали, что при уровне фибриногена более 4 ммоль/л величина СПЗМЭр снижалась на 6% (рис.21), что подтверждает взаимосвязь изучаемых параметров. При этом известно, что нарушения плазменного гемостаза, в виде гиперфибриногенемии, наряду с дислипидемией, способствуют хроническому воспалению и дисфункции эндотелия, повышая риск развития кардиоваскулярных заболеваний у больных МС. Следовательно, выявленное нами снижение СПЗМЭр у пациентов с МС в зависимости от повышенного уровня фибриногена подтверждает взаимосвязь заряда эритроцитов с прокоагулянтным статусом крови. Сходные результаты получены и другими авторами, изучавшими зависимость мембранных характеристик эритроцитов от уровня фибриногена при сердечно-сосудистой патологии [117]. В связи с этим возникает явная необходимость своевременной коррекции нарушенного гемостаза при МС, что может способствовать замедлению развития и прогрессирования сердечно-сосудистых нарушений. Таким образом, полученные нами данные убедительно свидетельствуют о влиянии клинических проявлений МС на состояние СПЗМЭр, что раскрывает как тонкие механизмы развития реологических нарушений при МС, так и механизм развития сосудистой патологии у этих больных. Коррекция

гемостатических нарушений может снизить риск развития и прогрессирования микрососудистых расстройств, а, следовательно, и риск развития атеросклероза и ИБС у больных МС. Складывается впечатление, что показатель СПЗМЭр может рассматриваться в качестве возможного дополнительного фактора развития сосудистых осложнений при МС, что нуждается в дальнейшем исследовании.

Выявленное нами снижение СПЗМЭр у пациентов с МС, на наш взгляд, является универсальным признаком внутрисосудистых микроциркуляторных нарушений, сопутствующих разнообразным нарушениям обмена веществ, свойственным этому заболеванию. Электрический заряд эритроцитов, являющихся самыми многочисленными клетками крови в организме, связан с функциональным состоянием их мембраны и одним из факторов внутрисосудистой микроциркуляции, определяющих агрегантную функцию крови. Этот показатель можно рассматривать как один из важнейших патогенетических механизмов, участвующих в нарушениях метаболических процессов, наиболее ярким представителем которых является МС, и связанных с ним сердечно-сосудистых осложнений. В связи с этим правомочно предположить, что ряд микроциркуляторных параметров и, в том числе, поверхностный заряд эритроцитов могут рассматриваться в качестве сердечно-сосудистых факторов риска [26,74], в том числе и при МС, что совпадает с точкой зрения ряда других исследователей [17]. Помимо этого, полученные нами данные свидетельствуют о необходимости своевременного назначения лекарственных средств, воздействующих на каждое из наиболее значимых клинических и клинико-лабораторных признаков заболевания [35,77]. Наряду с этим результаты нашего исследования диктуют необходимость поиска и/или разработки средств или методов коррекции поверхностного заряда Эр, позволяющих использовать их с целью лечения и профилактики микроваскулярных и сосудистых нарушений при МС. В последние годы все большее значение придается изучению МЭ и металлов крови, особенно

обладающих свойством «мембранотоксичности», что весьма актуально с точки зрения изменения СПЗМЭр. Мы изучили взаимосвязь некоторых «эссенциальных» и «токсичных» МЭ и металлов крови на электрический потенциал Эр.

По результатам нашей работы у пациентов с МС достоверно повышено содержание таких МЭ и металлов крови как: Fe, Cu, Cr, Al, Cd, Pb на фоне снижения содержания Zn, что находит подтверждение и в трудах других авторов [23]. Так, рядом ученых выявлена отрицательная корреляционная связь между ожирением и концентрацией Zn. Полученные результаты авторы объясняют тем, что в условиях избыточного накопления жировой ткани увеличивается продукция кортизола и адипоцитокинов, приводящих к экспрессии цинкового транспортера Zip14 в гепатоцитах. Данные белки способны накапливать Zn в печени и адипоцитах, что, возможно, и способствует снижению концентрации Zn в плазме крови [66].

Также по полученным нами данным, показатели МЭ и металлов крови достоверно зависели от критериев МС. Нами выявлено достоверное повышение Fe, Cu, Cr, Al, Cd, Pb на фоне отдельно взятых клинических характеристиках МС – гипертонии, дислипидемии, гипергликемии. Полученные данные могут свидетельствовать о заинтересованности ряда МЭ и металлов крови как в метаболических процессах, так и в микроваскулярных расстройствах.

Известно, что важным фактором внутрисосудистой микроциркуляции и одним из клинико-лабораторных признаков МС является фибриноген, который может абсорбироваться на поверхности мембран Эр и менять их электрофоретическую подвижность. Нами исследовалось содержание МЭ и металлов крови в зависимости от гиперфибриногенемии (рис.30-32). Полученные данные подтверждают взаимосвязь изучаемых параметров. При этом достоверной корреляционной зависимостью была у Cu ($r=0,39, p<0,05$), Al ($r=0,41, p<0,05$), Pb ($r=0,46, p<0,05$). Возможно именно Cu и Al связаны в наибольшей степени с плазменным звеном системы коагуляции,

участвующей в сосудистых нарушениях. Однако нельзя исключить мембраноповреждающего эффекта МЭ и металлов крови, что в значительной степени может изменить как поверхностный заряд клеток крови и, в частности Эр, так и в целом состояние микроциркуляции.

Учитывая то обстоятельство, что МС является предиктором развития ССЗ становится понятным важность своевременной коррекции выявленных нарушений микроэлементного гемостаза при данной патологии.

Согласно исследованиям Авцына А.П. и соавт., одним из необходимых процессов адаптации организма к условиям внешней среды, а именно, к избыточному поступлению МЭ и металлов крови, является модификация состава биомембран клеток [25]. По результатам нашего исследования при МС получена более низкая обеспеченность МЭ, входящими в состав антиоксидантных систем – Zn, Cr (избыток Cr рассматривают как его ускоренное выведение из организма и, соответственно, стадию преддефицита), приводящих к активации ПОЛ. При этом отмечалось повышенное содержание таких токсичных элементов, как Cd, Pb, Al (табл.5), оказывающих, как показано рядом исследований, повреждающее воздействие на антиоксидантную систему мембран клеток и нарушающих цитоскелет эритроцитов путем накопления в мембранном бислое [23]. Возникающий благодаря активности системы пероксидации дисбаланс в мембранах Эр приводит к изменению процессов регуляции ионного и антиоксидантного статуса красных клеток крови. В конечном счете, под воздействием активных форм кислорода происходит деградация отрицательно заряженных гликопротеидов, приводящих к снижению СПЗМЭр [1]. Данные процессы находят подтверждение и в нашем исследовании, согласно которому уровни Cd, Pb и Cr имели обратную корреляцию с показателем СПЗМЭр (рис.34).

Оценка зависимости состояния электрических характеристик Эр от обмена МЭ и металлов крови позволяет с достаточной степенью точности судить о риске развития патологических состояний, приводящих к раннему

развитию ССЗ при МС и дает возможность для наиболее ранней диагностики заболеваний [14].

Своевременная диагностика нарушений МЭ и металлов крови во взаимосвязи с СПЗМЭр позволяет оценить состояние систем, функционирующих на самых ранних этапах процесса перехода к прогрессированию болезни, когда отсутствуют выраженные структурные изменения органов и систем. Этот период является наиболее благоприятным для проведения профилактических мероприятий, предотвращающих развитие и прогрессирование ССЗ при МС.

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 ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия

АД – артериальное давление

АФК – активные формы кислорода

АЭС-ИСП – атомно-эмиссионная спектрометрия с индуктивно-связанной плазмой

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ГГ – гипергликемия

ДАД – диастолическое артериальное давление

ДЛ – дислипидемия

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИМТ – индекс массы тела

ИСП – индуктивно-связанная плазма

ЛПВП – липопротеиды высокой плотности

ЛПНП – липопротеиды низкой плотности

МС – метаболический синдром

МЭ – микроэлементы

ОЖ – ожирение

ОТ – окружность талии

ОХ – общий холестерин

ПОЛ – перекисное окисление липидов

САД – систолическое артериальное давление

СД – сахарный диабет

СПЗМЭр – суммарный поверхностный заряд эритроцитов

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

ССС – сердечно-сосудистая система

ТГ – триглицериды

ФГ – фибриноген

Эр – эритроциты

ЭКГ – электрокардиография

Al – алюминий
CAT – каталаза
Cd – кадмий
Co – кобальт
Cr – хром
Cu – медь
Fe – железо
GPx – глутатионпероксидаза
HbA1c - гликированный гемоглобин
Ni – никель
Pb – свинец
Se – селен
SOD – супероксиддисмутаза
Zn – цинк

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бадалян К.Р. Биофизические свойства эритроцитов периферической крови у больных с хронической ишемией мозга / Бадалян К.Р., Василенко И.А., Федин А.И. // Лечебное дело. — 2015. — №1. — С.84-90.
2. Воробьева Е.Н. Взаимосвязь сердечно-сосудистых заболеваний и метаболического синдрома / Воробьева Е.Н., Фомичева М.Л., Воробьев Р.И // Атеросклероз. — 2015. — Том 11. — №2. — С. 50-57.
3. Глуткина Н.В. Метаболический синдром и сердечно-сосудистые заболевания: патофизиологические аспекты / Глуткина Н.В., Пырочкин В.М. // Журнал гродненского государственного медицинского университета. — 2012. №2. — С.15-19.
4. Гогин Е.Е. Гипертоническая болезнь и ассоциированные болезни системы кровообращения: основы патогенеза, диагностика и выбор лечения. — М.: Ньюдиамед. — 2006 — С.254.
5. Зарядовый баланс эритроцитов крови больных с хроническим пиелонефритом и на фоне артериальной гипертензии / Муравлева Л.Е. [и др.] // Фундаментальные исследования. — 2011. — № 10. — С. 126-130.
6. Изучение зависимости заряда эритроцитов у больных сахарным диабетом в зависимости от тяжести его протекания / Сурикова Т.П. [и др.] // Астраханский медицинский журнал. — 2012. — № 2. — С. 206-207.
7. Ионова В. Г. Реологические свойства крови при ишемических нарушениях мозгового кровообращения / В. Г. Ионова, З. А. Суслина // Невролог. журн. — 2002. — № 3 (7) . — С. 4–10.
8. Катюхин Л.Н. К объяснению механизма влияния сдвигового напряжения на вязкостные параметры крови в сосудах малого диаметра // ScienceRise. — 2014. —Т.5. № 4. — С. 24-29.
9. Катюхин Л.Н. Реологические свойства эритроцитов. Современные методы исследования // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. —1995. — Т.81. №6. — С.122-129.

10. Кириченко А. А. Микроциркуляция при артериальной гипертензии и на фоне нормализации артериального давления с помощью антигипертензивной терапии / Кириченко А. А., Аверьянова И. М. // Российский кардиологический журнал. — 2012. — Т. 3. — С. 38-41.
11. Ковалевский В.В. Биологическая роль микроэлементов / Ковалевский В.В., Воротницкая И.Е. // -М. Наука. —1983. — 565 с.
12. Консенсус российских экспертов по проблеме метаболического синдрома в Российской Федерации: определение, диагностические критерии, первичная профилактика, лечение / Ахмеджанов Н.М. [и др.] // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. — 2010. — № 6. — С.599-606.
13. Королева Т.В. Клинические аспекты нарушений внутрисосудистой микроциркуляции у больных сахарным диабетом / Диссертация доктора медицинских наук : 14.00.03.- Москва, 1999.
14. Корчина Т.Я. Донозологическая диагностика заболеваний сердечно-сосудистой системы у населения северного региона // Экология человека. — 2013. — № 5. — С. 8–13.
15. Кравец Е.Б. Особенности микрореологических свойств эритроцитов при сосудистых осложнениях сахарного диабета 1 типа./ Кравец Е.Б., Яковлева Н.М., Рязанова Н.В. // Сахарный диабет. — 2005г. — №1. — С. 14-17.
16. Крылов В.Н. Типовые изменения электрофоретической подвижности эритроцитов при стрессовых воздействиях / В.Н. Крылов, А.В. Дерюгина // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. — 2005. — Т.36, №3. — С. 83-86.
17. Крылов В.Н. Типовые изменения электрофоретической подвижности эритроцитов и их фосфолипидный состав при разных заболеваниях / Крылов В.Н., Дерюгина А.В., Антипенко Е.А. // Клин. лаб. диагност. — 2009. — №9. — С.37–40.
18. Маколкин В.И. Метаболический синдром. - М: ООО «Медицинское информационное агенство», 2010. — 144с.

19. Мальцева Т.С. Цитоархитектоника и агрегация эритроцитов при абдоминальном ожирении 1 степени в первом зрелом возрасте // Современные проблемы науки и образования. — 2013. — №6. — С.2-7.
20. Маркин А.В. Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний у больных с синдромом обструктивного апноэ сна / Маркин А.В., Мартыненко Т.И., Костюченко Г.И. // Клиницист. — 2014. — № 1. — С. 15-21.
21. Медведев И.Н. Микрореологические параметры эритроцитов при артериальной гипертонии и дислипидемии на фоне комплексного гиполипидемического воздействия // Российский кардиологический журнал. — 2017. — № 4. — С. 13-17.
22. Метаболический синдром: особенности микроциркуляции и потоковых свойств крови / Сидельникова Н.С. и др. // Вестник современной и клинической медицины. — 2012. — Том 5. — С.25-27.
23. Метаболический синдром как микроэлементоз при ишемической болезни сердца / Аникеева Т.В.[и др.] // Внутренняя медицина. — 2009г. — №3(15). — С.88-92.
24. Микроэлементозы человека: патогенез, профилактика, лечение / Бабенко Г.А. [и др.] // Микроэлементы в медицине. — 2001. — №2. — С.1-5.
25. Микроэлементозы человека: этиология, классификация, органопатология / Авцын А.П. [и др.] // М.: Медицина, 1991. — 496 с.
26. Мороз В.В. Строение и функция эритроцитов в норме и при критических состояниях // Мороз В.В., Голубев А.М., Афанасьев А.В. // Общая реаниматология. — 2012. — Т. VII. — №1. — С.52-60.
27. Муравьев А. В. Вне- и внутриклеточные механизмы изменения агрегации эритроцитов / Муравьев А.В., Муравьев А.А. // Физиология человека. — 2005. — № 31. — С. 108–112.
28. Мычка В.Б. «Рекомендации экспертов всероссийского научного общества кардиологов по диагностике и лечению метаболического синдрома (второй пересмотр)» / Мычка В.Б., Жернакова Ю.В. Чазова И.Е. // Доктор. Ру. — 2010. — №3. — С.15-18.

29. Некоторые аспекты оценки структурно-функциональных изменений в мембране эритроцитов при сердечно-сосудистой патологии / Кузнецова Э.Э. [и др.] // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. — 2012. — №4. — С. 236-240.
30. Особенности параметров эритроцитов у пациентов с неалкогольным стеатогепатитом / Кручинина М.В. [и др.] // Вестник НГУ. Серия: Биология, клиническая медицина. — 2011. — № 9. — С.68-76.
31. Особенности электрических и вязкоупругих параметров эритроцитов у пациентов с артериальной гипертензией разной степени / Громов А.А. [и др.] // Системные гипертензии. — 2012. — Т.9. №4. — С. 59-64.
32. Оценка взаимосвязи агрегируемости эритроцитов и их мембранных свойств / Тихомирова И.А. [и др.] // Регионарн. кровообр. и микроциркул. — 2007. — № 2. — С. 24–29.
33. Подзолков В.И. Артериальная гипертензия. Москва МИА. — 2016. — С.426.
34. Сальникова Е.В. Цинк – эссенциальный элемент (обзор) // Вестник Оренбургского государственного университета. — 2012г. — № 10. — С.170-172.
35. Сашенков С.Л. Влияние различных фармакологических препаратов на суммарный поверхностный заряд мембран эритроцитов / Сашенков С.Л., Алачева Л.В., Тишевская Л.В. // Вестник ЮУрГУ. — 2011. — №7. — С. 101-104.
36. Сидельникова Н.С. Особенности реологических и микроциркуляторных показателей у пациентов с метаболическим синдромом / Сидельникова Н.С., Якусевич В.В., Петроченко А.С. // Ярославский педагогический вестник. — 2012. — №2. — С.91-97.
37. Симонова И.Н. Микроэлементозы как предикторы развития кардиореспираторной патологии / И.Н.Симонова, М.В. Антонюк, Е.Е.Минеева // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. — 2006г. — № 23. — С.76-79.

38. Сироткина М.В. Тяжелые металлы у детей в норме и при нарушении функции пищеварения / Диссертация кандидата биологических наук: 03.00.13. Нижний Новгород. 2000.
39. Скальный А.В., Рудаков А.И. Биоэлементы в медицине. — М.:Издательский дом «Оникс 21 век»: Мир. — 2004. — 272 с.
40. Смыр, К. В. Агрегационные свойства эритроцитов у больных хроническим гломерулонефритом / К. В. Смыр [и др.] // Клин. фармакол. и терапия. — 2008. — № 4. — С. 93–96.
41. Соколова И.А. Агрегация эритроцитов // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. — 2010. — № 4. — С. 4-26.
42. Соколова Н.А. Особенности минерального обмена и диагностическая значимость его показателей у детей с хроническими заболеваниями желудочно-кишечного тракта с избыточной массой тела // Диссертация кандидата медицинских наук. Москва, 2006 г.
43. Тихомирова И. А. Физиологическая роль и механизмы объединения эритроцитов в агрегаты / И. А. Тихомирова И.А., Муравьев А.В. // Рос. физиолог. журн. им. И. М. Сеченова. — 2007. — № 93 (12). — С. 1382–1393.
44. Тяжелые металлы в крови женщин коренных национальностей Крайнего Севера / Дударев А.А. [и др.] // Гигиена и санитария. — 2010. — № 4. — С. 31–34.
45. Тяжесть метаболического синдрома определяется числом его компонентов / Жернакова Ю.В. [и др.] // Системные гипертензии. — 2011. — №1. — С. 58-62.
46. Фирсов, Н. Н. Введение в экспериментальную и клиническую гемореологию / Н. Н. Фирсов, П. Х. Джанашия. — М., 2005.
47. Чазова И.Е. Метаболический синдром / Чазова И.Е., Мычка В.Б. // Росс. Кард. журн. — 2008г. — №4. — С. 7-69.
48. Шилов А.М. Изменения реологических свойств крови у больных с метаболическим синдромом / Шилов А.М., Авшалумов А.Ш., Синицина Е.Н. // Русский Медицинский Журнал. — Том 16. №4. — 2008г. — С. 200-204.

49. Электрические параметры и структура мембран эритроцитов при диффузных заболеваниях печени / Курилович С.А. [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 2009. — Том 9.№2. — С. 30-36.
50. Alexopoulos N. Visceral adipose tissue as a source of inflammation and promoter of atherosclerosis / Alexopoulos N, Katritsis D, Raggi P. // Atherosclerosis. — 2014. — Vol.233. — P.104-112.
51. Almeida de J. P. Fibrinogen-dependent signaling in microvascular erythrocyte function : implications on nitric oxide efflux / J. P. de Almeida, T. Freitas-Santos, C. Saldanha // J. Membr. Biol. — 2009. — № 231 (1). — P. 47–53.
52. Altabas V. Drug treatment of metabolic syndrome // Curr Clin Pharmacol. — 2013. — Vol.8. — P.224-231.
53. An inverse relationship between cumulating components of the metabolic syndrome and serum magnesium levels /Evangelopoulos AA et al. //Nutr. Res. — 2008. —Vol.28. — P.659-663.
54. Are metabolically healthy obese patients also hemorheologically healthy? / J.F. Brun et al. // Clinical Hemorheological Microcirculation — 2015. — Vol.61. — P.39–46.
55. Assessment of trace elements levels in patients with type 2 diabetes using multivariate statistical analysis. / M.Badran [et al.] // Journal of Trace Elements in Medicine and Biology. — 2016. —Vol. 33. — P. 114-119.
56. Association of reduced zinc status with poor glycemic control in individuals with type 2 diabetes mellitus / Veronica da Silva Bandeira[et al.].// Journal of Trace Elements in Medicine and Biology. —2017. — Volume 44. — p.132-136.
57. Association of Whole Blood Viscosity With Metabolic Syndrome in Type 2 Diabetic Patients: Independent Association With Post-Breakfast Triglyceridemia / Satomi Minato [et al.] // J Clin. Med. Res. — 2017. — Vol.9. — P. 332-338.
58. Associations between erythrocyte membrane fatty acid compositions and insulin resistance in obese adolescents / Gunes O et al. // Chem Phys Lipids. — 2014 Dec. — vol.184, — pp.69-75.

59. Babu N. Alterations in aggregation parameters of erythrocytes due to hyper cholesterol in type-2 diabetes mellitus // The Open Circulation and Vascular Journal — 2009. — Vol.2 — P.10–14.
60. Banerjee R., The diagnostic relevance of red cell rigidity / Banerjee R., Nageshwari K., Puniyani R. // Hemorheol. Microcirc. — 1998. — Vol. 19 (1) — P.21-24.
61. Barbagallo M. Magnesium and aging / Barbagallo M, Dominguez LJ. // Curr Pharm Des. — 2010 — vol.16(7). — P.832-839.
62. Barshtein, G. Role of red blood cell flow behavior in hemodynamics and hemostasis // Expert Rev. Cardiovasc. Ther. — 2007. — № 5 (4). — P. 743–752.
63. Baskurt O. K. RBC aggregation : more important than RBC adhesion to endothelial cells as a determinant of in vivo blood flow in health and disease / O. K. Baskurt, H. J. Meiselman // Microcirculation. — 2008. — № 15 (7). — P. 585–590.
64. Baskurt O.K. Hemorheology and vascular control mechanisms / Baskurt O.K., Yalcin O.O., Meiselman H.J. // Clinical Hemorheology and Microcirculation. — 2004. — Vol.30. — P.169-178.
65. Belin de chantemele EJ. Influence of obesity and metabolic dysfunction on the endothelial control in the coronary circulation / Belin de chantemele EJ, Stepp DW. // J Mol Cell Cardiol. — 2012. — Vol.52. — P.840-847.
66. Biomarkers of metabolic syndrome and its relationship with the zinc nutritional status in obese women / Ennes Dourado Ferro F [et al.] // Nutrición Hospitalaria. — 2011. — Vol. 26. № 3 . — P.650-654.
67. Biomonitoring Equivalents (BE) dossier for cadmium (Cd) / Hays S.M. et al. // Regul. Toxicol. Pharmacol. — 2008. — Vol. 51, № 3. — P. 49-56.
68. Bishop, J. J. Relationship between erythrocyte aggregate size and flow rate in skeletal muscle venules / J. J. Bishop [et al] // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. — 2004. — Vol. 286. — P. H113–H120.

69. Blood pressure, dyslipidemia and inflammatory factors are related to body mass index in scholar adolescents / Ghomari-Boukhatem H et al. // Arch Med Sci. — 2017 Feb. — Vol.13(1). — P.46-52.
70. Blüher M. Adipose tissue dysfunction contributes to obesity related metabolic diseases. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. — 2013. — Vol.27. — P.163-177.
71. Bozzini C. Prevalence of body iron excess in the metabolic syndrome / C. Bozzini, D. Girelli, O. Olivieri O. // Diabetes Care. — 2005. — Vol. 28. — P. 2061–2063.
72. Bryniarski K. Young adults living in polluted city show early signs of cardiovascular risk // European Heart Journal. — 2015. — Vol.36. — P.344-345.
73. Chen H. Prediction of type-2 diabetes based on several element levels in blood and chemometrics / Chen H., Tan C. // Biol Trace Elem. Res. — 2012. — Vol.147. — P.67–74.
74. Chien S. Electrochemical and ultrastructural aspects of red cell aggregation // Bibl. Anat. — 1973. — № 11. — P. 244–250.
75. Choi HN. Effects of Erythrocyte Membrane Polyunsaturated Fatty Acids in Overweight, Obese, and Morbidly Obese Korean Women/ Choi HN, Yim JE // J Cancer Prev. — 2017 Sep. — Vol.22(3) — P.182-188.
76. Chromium exposure and incidence of metabolic syndrome among American young adults over a 23-year follow up: the CARDIA Trace Element Study / Bai J [et al.] // Scientific reports. — 2015.
77. Comparison of the effects of rosuvastatin monotherapy and atorvastatin-ezetimibe combined therapy on the structure of erythrocyte membranes in patients with coronary artery disease. / Olszewska-Banaszczyk M [et al.] // Pharmacol Rep. — 2017. — Vol.70. — P.258-262.
78. Copper and zinc concentrations in atherosclerotic plaque and serum in relation to lipid metabolism in patients with carotid atherosclerosis / Tasic NM [et al.] // Vojnosanit Pregl. — 2015 Sep. — Vol.72(9) — P.801-806.

79. Copper, chromium, manganese, iron, nickel, and zinc levels in biological samples of diabetes mellitus patients / Kazi T.G. et al. // *Biol. Trace Elem. Res.* — 2008. — Vol. 122, № 1. — P. 1-18.
80. Copper, zinc, manganese, and magnesium status and complications of diabetes mellitus / Walter R.M [et al.] // *Diabetes Care.* —1991. —Volume 14(11), p.1050.
81. C-reactive protein, the metabolic syndrome, and the risk of incident cardiovascular events / Ridker PM [et al.] // *Circulation.* — 2003. — Vol.107. — P.391–397.
82. Durocher J.R. Role of sialic acid in erythrocyte survival / J. R. Durocher, Robert C. Payne, Marcel E. Conrad // *Blood,* —1975 —Vol.45—P. 11-20.
83. Effect of a novel molybdenum ascorbate complex on ex vivo myocardial performance in chemical diabetes mellitus. / Broderick T.L. et al. // *Drugs RD.* — 2006. — Vol. 7. № 2. — P. 119-125.
84. Effect of erythrocyte aggregation on velocity profiles in venules / J.J. Bishop et al. // *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* — 2001. —Vol.280 —P.222–236.
85. Electrochemical sensors for the detection of lead and other toxic heavy metals: the next generation of personal exposure biomonitor / Yantasee W. [et al.] // *Environ. Health Perspect.* — 2007. — Vol. 115, № 12. — P. 1683-1690.
86. Erythrocyte aggregation and metabolic syndrome / Gyawali P. et al. // *Clin Hemorheol Microcirc.* — 2014—Vol. 57 (1). — P.73-83.
87. Estimation of cell membrane properties and erythrocyte red-ox balance in patients with metabolic syndrome /Kowalczyk E et al.// *Mol Biol Rep.* — 2012 Dec. — vol.39. — P. 11113–11118.
88. Exposure to cobalt in the production of cobalt and cobalt compounds and its effect on the heart / Linna A. et al. // *Occup. Environ. Med.* — 2004. — Vol. 61. № 11. — P. 877-885.
89. Fernandez-Real JM. Cross-talk between iron metabolism and diabetes / Fernandez-Real JM, Lopez-Bermejo A, Ricart W. // *Diabetes* — 2002. — Vol.51. №8.— P.2348–2354.

90. Fibrinogen in Type 2 Diabetic Patients with Metabolic Syndrome and its Relation with Ischemic Heart Disease (IHD) and Retinopathy / Mahendra JV [et al.] // J Clin Diagn Res. — 2015. — Vol. 9(1). — P.18-21.
91. Fleming D.J. Iron status of the free-living, elderly Framingham Heart Study cohort: an iron-replete population with a high prevalence of elevated iron stores / D.J. Fleming, P.F. Jacques, K.L. Tucker // Am. J. Clin. Nutr. — 2001. — Vol. 73. — P. 638–646.
92. Gestational diabetes mellitus increases the risk of cardiovascular disease in women with a family history of type 2 diabetes / Carr D.B. et al.// Diabetes Care. —2006 Sep. — Vol.29(9). — P.2078-2083.
93. Glasdam S.M. The importance of magnesium in the human body: A systematic literature review /Glasdam S.M., Glasdam S., Peters, G.H. // Advances in Clinical Chemistry, — 2016; — Vol.73. — P.169–193.
94. Grundy SM. Pre-diabetes, metabolic syndrome, and cardiovascular risk. J Am Coll Cardiol. — 2012. — Vol.59. — P.635-643.
95. Guerrero-Romero F. Severe hypomagnesemia and low-grade inflammation in metabolic syndrome / Guerrero-Romero F, Bermudez-Peña C, Rodríguez-Morán M. // Magnes Res. — 2011. — Vol.24(2). — P.45-53.
96. Gyawali P. Erythrocyte morphology in metabolic syndrome / Gyawali P., Richards R.S., Nwose E.U.// Expert Rev Hematol. — 2012. — Vol.5. — P.523–531.
97. Hemorheological parameters better classify metabolic syndrome than novel cardiovascular risk factors and peripheral vascular disease marker / Gyawali P. et al. // Clinical Hemorheology and Microcirculation— 2016 — vol. 64. — P. 1-5.
98. High levels of iron status and oxidative stress in patients with metabolic syndrome / Leiva E. et al. // Biol.Trace Elem.Res., — 2013 Jan., — Vol.151 (1). — P.1-8.
99. Hoenig M.R. Hypoxia inducible factor-1 alpha, endothelial progenitor cells, monocytes, cardiovascular risk, wound healing, cobalt and hydralazine: a unifying

- hypothesis / Hoenig M.R., Bianchi C., Sellke F.W. // *Curr. Drug. Targets.* — 2008. — Vol. 9. — P.422-435.
100. Hypomagnesemia and its relation with chronic low-grade inflammation in obesity / Oliveira AR et al. // *Rev. Assoc. Med. Bras.* — 2017. — Vol.63. — P.156-163.
101. Impact of the metabolic syndrome on mortality from coronary heart disease, cardiovascular disease, and all cause in United States adults / Malik S [et al.] // *Circulation*— 2004.— Vol.110. — P.1245–1250.
102. Increased ability of erythrocytes to aggregate in spontaneously hypertensive rats / D. Lominadze D.A. et al. // *Clin Exp Hypertens* — 2002, P.397–406.
103. Increased oxidative stress and decreased membrane fluidity in erythrocytes of CAD patients / Pytel E et al. // *Biochem Cell Biol.* — 2013 Oct— Vol.91(5). — P.315-318.
104. Isomaa B. A major health hazard: the metabolic syndrome. *Life Sci.* — 2003 — Vol.73(19). — P.2395–2411.
105. Jewell S. A. The effect of oxidative stress on the membrane dipole potential of human red blood cells / Jewell S. A., Petrov P. G., Winlove C. P. // *Biochimica et Biophysica Acta—Biomembranes* — 2013. — Vol. 1828. — P.1250–1258.
106. Jomova K. Advances in metal-induced oxidative stress and human disease / Jomova K., Valko M.// *Toxicology.* — 2011. — Vol. 283. — P. 65-87.
107. K.R. Kensey. The mechanistic relationships between hemorheological characteristics and cardiovascular disease // *Curr Med Res Opin.* —2003. — Vol.19. — P.587–596.
108. Liu B. Deficient zinc levels and myocardial infarction: association between deficient zinc levels and myocardial infarction: a meta-analysis / Liu B., Cai Z.Q., Zhou Y.M. // *Biol Trace Elem Res.* — 2015.— Vol.165, — P.41–50.
109. Lominadze, D. Involvement of fibrinogen specific binding in erythrocyte aggregation / D. Lominadze, W. Dean // *FEBS Lett.* — 2002. — Vol. 517. — P. 41–44.

110. Magnesium deficiency and metabolic syndrome: stress and inflammation may reflect calcium activation / Rayssiguier [et al.] // Magnes Res. — 2010. — Vol. 23. — P.73-80.
111. Magnesium intake and plasma concentrations of markers of systemic inflammation and endothelial dysfunction in women / Song Y. [et al.] // Am J Clin Nutr. — 2007. — Vol.85. — P.1068-1074.
112. Metabolic Syndrome and its Components as Predictors of Ischemic Stroke in Type 2 Diabetic Patients Stroke / Protopsaltis I. [et al.] // Stroke. — 2008. — Vol.39. — P.1036-1038.
113. Metabolic syndrome and risk of incident peripheral artery disease: the cardiovascular health study / Garg PK et al. // Hypertension — 2014. — Vol. 63. — P. 413-419.
114. Metabolic syndrome risk factors in overweight, obese, and extremely obese Brazilian adolescents / Rizzo AC [et al.] // Nutr J. — 2013 — vol.30, —P.12-19.
115. Metabolic syndrome: A comprehensive perspective based on interactions between obesity, diabetes, and inflammation, / P. Dandona [et al.] // Circulation — 2005. — Vol.111. — P.1448–1454.
116. NCEP-defined metabolic syndrome, diabetes and prevalence of coronary heart disease among NHANES III participants age 50 years and older/ C.M.Alexander [et al.] // Diabetes. —2003. —Vol.52, — P.1210-1214.
117. New insight into the role of plasma fibrinogen in the development of metabolic syndrome from a prospective cohort study in urban Han Chinese population / Ding L et al. // Diabetology and metabolic syndrome. — 2015, Dec. —Vol. 7—P.110.
118. Nielsen FH. Magnesium supplementation improves indicators of low magnesium status and inflammatory stress in adults older than 51 years with poor quality sleep. / Nielsen FH, Johnson LK, Zeng H. // Magnes Res. — 2010. —Vol. 23. — P.158-168.

119. O' Neill S. Metabolic syndrome: a closer look at the growing epidemic and its associated pathologies / O' Neill S, O'Driscoll L. // *Obes Rev.* — 2015. — Vol. 16. — P.1-12.
120. Obesity is a major determinant of the association of C-reactive protein levels and the metabolic syndrome in type 2 diabetes / Kahn S.E. et al. // *Diabetes* — 2006 — Vol.55. №8. — P.2357–2364.
121. Oss van C. J. Zeta potentials, van der Waals forces and hemagglutination // *Vox Sang.* — 1983. — № 44 (3). — P. 183–190.
122. Oxidative damages in erythrocytes of patients with metabolic syndrome / Ziobro A. et al. // *Mol. Cell Biochem.* — 2013. — Vol.378. — P.267-273.
123. Oxidative damages in erythrocytes of patients with metabolic syndrome / A. Ziobro [et al.] // *Molecular and cellular biochemistry*, — 2013. — Vol.378. — P. 267-273.
124. Periasamy M., Janssen P.M. Molecular basis of diastolic dysfunction // *Heart Fail. Clin.* — 2008. — Vol. 4. № 1. — P. 13-21.
125. Plasma mineral content in type-2 diabetic patients and their association with the metabolic syndrome / Aguilar MV [et al.] // *Ann Nutr Metab.* — 2007. — Vol.51. — P.402-406.
126. Prasad A.S. Discovery of human zinc deficiency: its impact on human health and disease // *Advances in Nutrition.* — 2013. — Vol.4. — P.176–190.
127. Prozialeck W.C. The vascular endothelium as a target of cadmium toxicity / Prozialeck W.C., Edwards J.R., Woods J.M. // *Life Sci.* — 2006. — Vol. 79. — P. 1493-1506.
128. Rani V. Oxidative stress and metabolic disorders: Pathogenesis and therapeutic strategies / Rani V. Deep G, Singh RK, Palle K // *Life Sci.* — 2016. — Vol.148. — P.183-193.
129. Reaven G. Metabolic syndrome: pathophysiology and implications for management of cardiovascular disease // *Circulation.* — 2002. — Vol.106. — P. 286–288.

130. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*. — 1988. — Vol.37. — P.1595-1607.
131. Reaven GM. Insulin resistance: the link between obesity and cardiovascular disease. *Med Clin North Am*. — 2011. — Vol.95. — P.875-892.
132. Relationship between insulin resistance and some coagulation and fibrinolytic parameters in patients with metabolic syndrome / Ragab A. [et al.] // *Lab.Hematol* — 2008. — Vol. 14. — P. 1–6.
133. Romeo G.R., Lee J. and Shoelson S.E. Metabolic syndrome, insulin resistance, and roles of inflammation – mechanisms and therapeutic targets / Romeo G.R., Lee J. and Shoelson S.E. // *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. — 2012. — Vol.32 — P. 1771–1776.
134. Study of effects of copper deficiency on internal organ through a copper deficiency model in rat / Liu X.Z. et al. // — 2007. — Vol. 41, — P. 127-130.
135. Study of Erythrocyte Indices, Erythrocyte Morphometric Indicators, and Oxygen-Binding Properties of Hemoglobin Hematoporphyrin Patients with Cardiovascular Diseases / Victor V.Revin [et al.] // *Advances at Hematology*. — 2017. — Vol. 2017. — P.1-9.
136. Sullivan J.L. Stored Iron and Vascular Reactivity // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. — 2005. — Vol. 25. — P. 1532.
137. Sura P. Cadmium toxicity related to cysteine metabolism and glutathione levels in frog *Rana ridibunda* tissues / P.Sura, N.Ristic, P.Bronowicka // *Comp.Biochem.Physiol.Toxicol.Pharmacol*. — 2006. — Vol.142. №1. — P.128-135.
138. Systematic review of potential health risks posed by pharmaceutical, occupational and consumer exposures to metallic and nanoscale aluminum, aluminum oxides, aluminum hydroxide and its soluble salts / Willhite C.C. [et al.] // *Crit. Rev. Toxicol*. — 2014. — Vol. 44. — P.1-80.
139. The association of dyslipidemia with erythrocyte aggregation / Richards R.S. [et al.] // *Clinical lipidology*. — 2012. №2. — P.129-135.

140. The association of OSA with insulin resistance, inflammation and metabolic syndrome / N. Peled [et al.] // *Respir. Med.* — 2007. — Vol.101, — P.1696–1701.
141. The Human Microcirculation: Regulation of Flow and Beyond / Gutterman DD. [et al.] // *Circ. Res.* — 2016. — Vol.118. — P.157-172.
142. The metabolic syndrome and cardiovascular risk a systematic review and meta-analysis / Mottillo S. [et al.] // *J.Am.Coll.Cardiol.* — 2010. —Vol.56. — P.1113-1132.
143. The metabolic syndrome and insulin resistance: relationship to haemostatic and inflammatory markers in older nondiabeticmen / Wannamethee S.G. [et al.] // *Atherosclerosis.* — 2005. — Vol. 181. — P.101–108.
144. The relationship between serum levels of Zn and Cu and severity of coronary atherosclerosis / Islamoglu, Y. et al. // *Biological Trace Element Research.* 2011. — Vol.144, — P.436–444.
145. The relationship between serum zinc levels, cardiac markers and the risk of acute myocardial infarction by zinc quartiles. / Lei Huang [et al.] // *Heart, lung and circulation.* — 2018. — Vol.27. — P. 66-72.
146. The relationship between trace elements and cardiac markers in acute coronary syndromes / Altekin E. [et al.] // *J. Trace Elem. Med. Biol.* — 2005. — Vol. 18, № 3. — P. 235-242.
147. Tokumasu F. Altered membrane structure and surface potential in homozygous hemoglobin C erythrocytes / F. Tokumasu [et al.] // *PLoS ONE.* — 2009. — Vol. 4. — P. 1-11.
148. Type 2 diabetic patients and their offspring show altered parameters of iron status, oxidative stress and genes related to mitochondrial activity / Le Blanc S [et al.] // *Biometals.* — 2012. — Vol.25. — P.725-35.
149. Ulker P. Mechanical stimulation of nitric oxide synthesizing mechanisms in erythrocytes / P. Ulker [et al] // *Biorheology.* — 2009. — Vol. 46. — P. 121–132.
150. Undurti N. Das. Beneficial actions of magnesium in metabolic syndrome: Why and how? // *Nutrition.* — 2016. — Vol.32. —P.1308-1310.

151. Whole-blood viscosity and metabolic syndrome / Gyawali P. et al. // Clin Lipidol. — 2012—Vol.7, P.709–719.
152. Wrede C.E. Association between serum ferritin and the insulin resistance syndrome in a representative population / C.E. Wrede, R. Buettner, L.C. Bollheimer // Eur. J. Endocrinol. — 2006. — Vol. 154. — P. 333–340.
153. Yanagisawa H. Zinc Deficiency and Clinical Practice // JMAJ. — 2004. — Vol. 47. № 8. — P. 359–364.
154. Yedgar, S. RBC adhesion to vascular endothelial cells: more potent than RBC aggregation in inducing circulatory disorders / S. Yedgar, D. K. Kaul, G. Barshtein // Microcirculation. — 2008. — Vol.15. — P. 581–583.
155. Zatta P. Internal exposure of the general population to DEHP and other phthalates-determination of secondary and primary phthalate monoester metabolites in urine / P.Zatta, H.M. Koch, B.Rossbach // Environ.Res. — 2003. — Vol.93. — P.177-185.