

АГРЕГАЦИОННАЯ СПОСОБНОСТЬ НЕЙТРОФИЛОВ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ С ДИСЛИПИДЕМИЕЙ НА ФОНЕ ПРИЕМА ФЛУВАСТАТИНА

Медведев И.Н.¹, Скорятина И.А.²

¹Курский институт социального образования (филиал) Российского государственного социального университета, 305029 Курск, Россия; ²Курский областной противотуберкулезный диспансер, 307011 Курская область, Курский район, пос. Щетинка, Россия

Для корреспонденции: Медведев Илья Николаевич — д-р мед. наук; e-mail: ilmedv1@yandex.ru

Цель. Установить агрегационную способность нейтрофилов у больных артериальной гипертензией и дислипидемией на фоне приема флувастатина.

Материал и методы. Под наблюдением находилось 32 больных артериальной гипертензией I–II степени с дислипидемией (риск 3), среднего возраста. Контрольную группу составили 26 здоровых людей аналогичного возраста. Оценивали липидный состав, антиоксидантную защиту, перекисное окисление липидов в плазме и нейтрофилах и агрегационную активность последних. Всем больным назначали флувастатин (40 мг на ночь). Оценку клинических и лабораторных показателей проводили в начале лечения и через 4, 16 и 52 нед наблюдения. Результаты обработаны с применением критерия Стьюдента.

Результаты. У больных артериальной гипертензией с дислипидемией регистрируется усиленная агрегация нейтрофилов, к которой ведут липидный дисбаланс их мембраны, усиление в них перекисного окисления липидов и выраженные изменения углеводной структуры гликопротеиновых рецепторов мембраны. В результате применения флувастатина у больных артериальной гипертензией с дислипидемией отмечается достоверное улучшение липидного спектра и процессов перекисного окисления липидов в плазме и нейтрофилах, сопровождающихся выраженной позитивной динамикой агрегационной способности последних за счет оптимизации состава их гликопротеиновых рецепторов.

Ключевые слова: артериальная гипертензия; дислипидемия; агрегация нейтрофилов; флувастатин.

Для цитирования: Клин. мед. 2015; 93 (1): 66–70.

THE AGGREGATION CAPACITY OF NEUTROPHILS IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION AND DYSLIPIDEMIA TREATED WITH FLUVASTATIN

Medvedev I.N.¹, Skoryatina I.A.²

¹Kursk Institute of Social Education, branch of the Russian State Social University, Kursk; ²Kursk Regional Antituberculosis Dispensary, Kursk district, Shchetinka, Russia

Correspondence to: Il'ya N. Medvedev — MD, PhS, DSc; e-mail: ilmedv1@yandex.ru

Aim. To elucidate the aggregation capacity of neutrophils in patients with arterial hypertension and dyslipidemia treated with fluvastatin.

Materials and methods. 32 middle-aged patients with grade 1-2 AH and dyslipidemia (risk 3). Control group included 26 age-matched healthy subjects. We estimated lipid composition, antioxidant protection, lipid peroxidation in plasma and neutrophils and their aggregation. All patients were given 40 mg fluvastatin at bedtime. Clinical and laboratory characteristics were evaluated before and 4, 16, 52 weeks after treatment. The results were treated by the Student's t-test.

Results. The patients showed enhanced neutrophil aggregation due to lipid imbalance in cell membranes, intense lipid peroxidation, and marked changes in carbohydrate composition of membrane glycoprotein receptors. Fluvastatin significantly improved lipid composition and peroxidation in plasma and neutrophils and caused positive dynamics in their aggregation due to optimization of glycoprotein receptors.

Key words: arterial hypertension; dyslipidemia; neutrophil aggregation; fluvastatin.

Citation: Klin. med. 2015; 93 (1): 66–70. (In Russian)

Несмотря на значительный прогресс медицины, в начале XXI века, как и прежде, артериальная гипертензия (АГ) является одним из распространенных заболеваний, во многом определяющим общую структуру сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [1]. Поражая людей наиболее трудоспособного возраста, АГ все чаще сочетается с дислипидемией (ДЛ), что существенно повышает риск развития тромботических осложнений, во многом обусловленных нарушениями реологических свойств крови [2]. Важную роль в развитии этих осложнений играет нарастание агрегационной способности клеток крови, в том числе лейкоцитов,

наиболее многочисленной популяцией которых являются нейтрофилы, движущиеся в потоке крови, как правило, пристеночно, и чутко реагирующие на неблагоприятные изменения в эндотелии сосуда [3].

При АГ с метаболическими нарушениями нередко отмечаются изменения липидного состава мембран клеток крови с нарушением отношения холестерина/фосфолипиды при повреждении мембран в результате перекисного окисления липидов (ПОЛ) [4–8]. Есть все основания полагать, что ДЛ и активные процессы ПОЛ во многом усиливают агрегацию не только эритроцитов и тромбоцитов [9, 10], но и нейтрофилов.

В то же время остаются малоизученными особенности агрегационной способности нейтрофилов у больных с АГ с ДЛ и влияние на них гиполлипидемических препаратов, которые указанная категория больных вынуждена принимать длительно. Упомянутые пробелы в существующей системе научных знаний диктуют необходимость оценки влияния на агрегационную способность нейтрофилов наиболее распространенных в России статинов, в частности флувастатина.

Цель работы – установить агрегационную способность нейтрофилов у больных АГ с ДЛ на фоне приема флувастатина.

Материал и методы

Под наблюдением находилось 32 больных АГ I—II степени с ДЛ, риск 3 (критерии ДАГЗ, 2008), среднего возраста ($52,4 \pm 2,6$ года). Контрольную группу составили 26 здоровых людей аналогичного возраста. Содержание общего холестерина (ОХС) и триглицеридов (ТГ) оценивали энзиматическим колориметрическим методом набором фирмы «Витал Диагностикум». Уровень холестерина (ХС) липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) определяли набором фирмы «Ольвекс Диагностикум» энзиматическим колориметрическим методом. Общие липиды (ОЛ) оценивали набором фирмы «Эрба-Русс». Общие фосфолипиды (ОФЛ) сыворотки крови оценивали по содержанию в них фосфора [6] с последующим установлением градиента ОХС/ОФЛ в плазме. Уровень ХС липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) рассчитывали по формуле, разработанной W. Friedwald. Содержание ХС липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) определяли как содержание ТГ/2,2. Полученные значения ОХС и ХС ЛПНП рассматривали как нормальные, пограничные или высокие показатели в соответствии с Российскими рекомендациями, разработанными Комитетом экспертов ВНОК [2]. Для выявления дислипидемии были использованы следующие критерии: общий ХС более 5 ммоль/л, ТГ более 1,7 ммоль/л, ХС ЛПНП более 3 ммоль/л, ХС ЛПВП менее 1 ммоль/л. Коэффициент атерогенности рассчитывали по соотношению ХС ЛПНП/ХС ЛПВП. За норму принимали значения менее 3. Типирование дислипидемии производили по классификации D.Fredrickson и соавт. [7] с дополнениями комитета экспертов ВОЗ.

У обследованных оценивали активность процессов ПОЛ в плазме по содержанию активных по отношению к тиобарбитуровой кислоте (ТБК-активных) продуктов с использованием набора «Агат-Мед» и ацилгидроперексидов (АГП) [11]. Антиокислительный потенциал жидкой части крови определяли по И.А. Волчегорскому и соавт. [12].

В отмытых и ресуспендированных нейтрофилах количественно оценены уровни холестерина энзиматическим колориметрическим методом с использованием набора «Витал Диагностикум» и ОФЛ по содержанию в них фосфора [6] с последующим расчетом градиента ОХС/ОФЛ.

Состояние ПОЛ в лейкоцитах определяли по концентрации малонового диальдегида (МДА) в реакции восстановления ТБК в отмытых и ресуспендированных нейтрофилах [13] и содержанию в них АГП [11]. Активность внутрилейкоцитарных антиоксидантных ферментов устанавливали для каталазы и супероксиддисмутазы (СОД) [14].

Индукцию агрегации нейтрофилов определяли на фотоэлектроколориметре [12] в суспензии, полученной после отмывания и ресуспендирования.

В качестве индукторов агрегации использовали лектин зародышей пшеницы (32 мкг/мл), конканавалин А (32 мкг/мл) и фитогемагглютинин (32 мкг/мл).

С целью коррекции ДЛ всем больным назначали флувастатин в дозе 40 мг на ночь. Оценку клинических и лабораторных показателей проводили в начале лечения и через 4, 16 и 52 нед наблюдения. Антигипертензивную терапию у всех больных проводили эналаприлом по 10 мг 2 раза в сутки. Статистическую обработку полученных результатов проводили с применением *t*-критерия Стьюдента.

Результаты и обсуждение

У наблюдаемых больных уровни ОЛ и ОХС были повышены, составляя $9,1 \pm 0,19$ г/л и $6,2 \pm 0,01$ ммоль/л соответственно, при снижении уровня ОФЛ в плазме до $1,52 \pm 0,02$ ммоль/л, что обусловило повышение градиента ОХС/ОФЛ в 3 раза. В исходном состоянии у пациентов уровень атерогенных фракций ХС – ХС ЛПНП и ХС ЛПОНП — был достоверно повышен ($3,86 \pm 0,05$ и $1,29 \pm 0,02$ ммоль/л соответственно) с повышением в 1,7 раза уровня ТГ в крови по сравнению с показателем в контрольной группе. При этом уровень ХС ЛПВП оказался снижен на 34,4%. Имеющийся у больных липидный дисбаланс способствовал повышению коэффициента атерогенности плазмы в 2,4 раза.

У больных выявлена активация процессов ПОЛ в плазме – содержание в ней АГП оказалось в 2,3 раза выше, чем у пациентов контрольной группы, а уровень ТБК-активных продуктов у них превышал показатели в контрольной группе в 1,4 раза. При этом антиоксидантный потенциал плазмы составлял всего $23,2 \pm 0,09\%$, т. е. был ниже в 1,4 раза, чем в контрольной группе (табл. 1).

Уровень ХС в мембранах нейтрофилов превышал показатель в контрольной группе на 38,7% при снижении уровня ОФЛ до $0,38 \pm 0,002$ мкмоль/10⁹ нейтрофилов, что обеспечило возрастание градиента ХС/ОФЛ почти в 2 раза (табл. 2). Уровень каталазы в нейтрофилах у наблюдаемых больных, был в 1,9 раза ниже, чем в контрольной группе, с одновременным снижением активности нейтрофилов в 1,5 раза, что создавало условия для поддержания высокой активности процессов ПОЛ в их структурах. Так, уровень АГП в нейтрофилах оказался повышен в 1,5 раза при нарастании уровня МДА.

В исходном состоянии агрегация у больных была ускорена со всеми индукторами (с лектином на 35,8%, с конканавалином А на 24,1%, с фитогемагглютинином на 28,2%; табл. 3).

В результате применения флувастатина у всех больных отмечена положительная динамика учитываемых показателей, углубляющаяся по мере наблюдения.

Четырехнедельный курс терапии флувастатином уже позволил снизить у больных выраженность дислипидемии, вызвав повышение антиокислительной активности (АОА) и снижение уровня АГП и ТБК-продуктов в плазме (см. табл. 1). Полученные позитивные изменения этих показателей усиливались к 16-й неделе лечения. Дальнейший прием больными флувастатина обеспечил дополнительную положительную динамику уровня ОЛ, ОС, ТГ и ХС ЛПНП. Содержание ХС ЛПВП и ОФЛ через 52 нед лечения дополнительно возросло, достигнув $1,35 \pm 0,04$ и $2,17 \pm 0,05$ ммоль/л. Градиент ОХС/ОФЛ и коэффициент атерогенности плазмы крови также имели дополнительную положительную динамику (на 18,9 и 12,5% соответственно). При этом к концу наблюдения достоверно усилился антиокислительный потенциал плазмы ($30 \pm 0,04\%$), что вызвало дополнительное снижение уровня активности процес-

Таблица 1. Динамика показателей липидного спектра плазмы крови больных на фоне лечения флувастатином (M ± m)

Показатель	Терапия флувастатином (n = 32)				Контрольная группа (n = 26)
	исходные значения	4 нед	16 нед	52 нед	
Общий ХС, ммоль/л	6,2 ± 0,01	5,9 ± 0,05 $p_1 < 0,01$	5,5 ± 0,04 $p_1 < 0,01$	5,2 ± 0,03 $p_1 < 0,01$	4,8 ± 0,05 $p < 0,01$
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,05 ± 0,03	1,14 ± 0,01 $p_1 < 0,01$	1,28 ± 0,06 $p_1 < 0,01$	1,35 ± 0,04 $p_1 < 0,01$	1,60 ± 0,06 $p < 0,01$
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,86 ± 0,05	3,56 ± 0,04 $p_1 < 0,01$	3,08 ± 0,04 $p_1 < 0,01$	2,84 ± 0,04 $p_1 < 0,01$	2,43 ± 0,04 $p < 0,01$
ХС ЛПОНП, ммоль/л	1,29 ± 0,02	1,23 ± 0,01 $p_1 < 0,01$	1,14 ± 0,02 $p_1 < 0,01$	1,01 ± 0,05 $p_1 < 0,01$	0,77 ± 0,05 $p < 0,01$
ТГ, ммоль/л	2,83 ± 0,04	2,72 ± 0,02 $p_1 < 0,01$	2,51 ± 0,03 $p_1 < 0,01$	2,23 ± 0,02 $p_1 < 0,01$	1,70 ± 0,02 $p < 0,01$
ОЛ, г/л	9,1 ± 0,19	8,6 ± 0,09 $p_1 < 0,01$	7,9 ± 0,02 $p_1 < 0,01$	7,6 ± 0,03 $p_1 < 0,05$	5,6 ± 0,03 $p < 0,01$
ОФЛ, ммоль/л	1,52 ± 0,02	1,68 ± 0,05 $p_1 < 0,01$	1,86 ± 0,06 $p_1 < 0,01$	2,17 ± 0,05 $p_1 < 0,01$	3,54 ± 0,09 $p < 0,01$
ОХС/ОФЛ	4,08 ± 0,08	3,51 ± 0,05 $p_1 < 0,01$	2,96 ± 0,05 $p_1 < 0,01$	2,40 ± 0,03 $p_1 < 0,01$	1,36 ± 0,06 $p < 0,01$
Коэффициент атерогенности плазмы	3,67 ± 0,06	3,09 ± 0,04 $p_1 < 0,01$	2,40 ± 0,02 $p_1 < 0,01$	2,10 ± 0,04 $p_1 < 0,01$	$p < 0,01$
АГП плазмы, Д ₂₃₃ /1 мл	3,21 ± 0,05	3,05 ± 0,03 $p_1 < 0,01$	2,80 ± 0,04 $p_1 < 0,01$	2,56 ± 0,05 $p_1 < 0,01$	1,42 ± 0,09 $p < 0,01$
ТБК, мкмоль/л	5,15 ± 0,11	5,02 ± 0,04 $p_1 < 0,01$	4,86 ± 0,03 $p_1 < 0,01$	3,92 ± 0,03 $p_1 < 0,01$	3,56 ± 0,07 $p < 0,01$
Антиокислительный потенциал плазмы, %	23,2 ± 0,09	25,2 ± 0,06 $p_1 < 0,01$	27,9 ± 0,12 $p_1 < 0,01$	30,0 ± 0,04 $p_1 < 0,01$	32,9 ± 0,12 $p < 0,01$

Примечание. Здесь и в табл. 2 и 3: p — достоверность различий исходных значений и контроля, p_1 — достоверность динамики показателей на фоне лечения.

сов ПОЛ в жидкой части крови (АГП $2,56 \pm 0,05$ Д₂₃₃ мл, ТБК-активные продукты — $3,92 \pm 0,03$ мкмоль/л)

Вместе с тем у больных на фоне приема флувастатина выявлена положительная динамика липидного состава нейтрофилов (см. табл. 2). Уже через 4 нед терапии флувастатином отмечено снижение в них уровня ОХС на 2,3% с повышением уровня ОФЛ на 2,6%, что обеспечило понижение градиента ОХС/ОФЛ мембран нейтрофилов до $2,15 \pm 0,002$. В результате 16-недельного приема флувастатина получена дальнейшая положительная динамика исследуемых показателей (градиент ОХС/ОФЛ $1,95 \pm 0,006$). Через 52 нед терапии достигнута значимая оптимизация липидного состава мембран нейтрофилов со снижением в них градиента ОХС/ОФЛ по сравнению с исходными показателями (31,2%), не позволившая, однако, нормализовать его в течение срока наблюдения (см. табл. 2).

Применение флувастатина у больных АГ с ДЛ ослабляло активность процессов ПОЛ в нейтрофилах за счет усиления исходно ослабленной антиоксидантной защиты этих клеток (см. табл. 2). Так, уже в результате 4-недельного курса применения препарата содержание АГП в нейтрофилах снизилось на 5,1%, МДА — на 3,7% за счет усиления их антиоксидантной системы. Дальнейшее наблюдение за больными, принимавшими флувастатин, выявило дополнительную положительную динамику показателей ПОЛ в нейтрофилах и их антиоксидантной защиты через 4 мес наблюдения: АГП в них снизился еще на 7,5%, уровень МДА дополнительно понизился на 15,4%, активность каталазы повысилась еще на 8,2%, СОД — еще на 5,8%. Продолжение приема препарата больными позволило достичь через 52 нед наблюдения дополнительного понижения уровня АГП в нейтрофи-

лах еще на 8,4%, МДА — еще на 9,5%. Это оказалось возможным в результате нарастания (по сравнению с исходными показателями к году терапии активности каталазы в нейтрофилах на 40,3%, СОД — на 19,2%.

Применение флувастатина обеспечило у пациентов достоверное торможение агрегации нейтрофилов *in vitro* со всеми примененными индукторами (см. табл. 3).

Уже через 4 нед терапии найдено ослабление на 3,3% агрегации нейтрофилов с лектином при понижении агрегации с конканавалином А на 1% и фитогемагглютинином на 1,6%. Контроль агрегационной способности нейтрофилов через 16 нед терапии выявил дальнейшее ослабление агрегации этих клеток со всеми испытанными индукторами (с лектином на 8,9%, с конканавалином А на 2,6% и фитогемагглютинином на 6,4%). Контроль выраженности процесса агрегации нейтрофилов у пациентов, в течение 52 нед получавших флувастатин, позволил зарегистрировать дополнительное достоверное уменьшение выраженности этого процесса (с лектином на 7,5%, с конканавалином А на 3,7%, с фитогемагглютинином на 4,6%), однако так и не достигнув значения уровня аналогичных показателей в контрольной группе.

Таким образом, применение флувастатина у больных АГ с дислипидемией может за 52 нед лечения понизить активность агрегации нейтрофилов не позволив, однако, вывести ее на уровень показателей в контрольной группе.

Развитие АГ с ДЛ сопровождается функционально-структурными изменениями всех форменных элементов крови [9, 10]. Большой научный и практический интерес вызывают изменения нейтрофилов, которые особенно велики в пристеночных слоях крови и значительно влияют на агрегательность клеток крови. Известно,

Таблица 2. Биохимические показатели нейтрофилов больных на фоне лечения флувастатином ($M \pm m$)

Показатель	Терапия флувастатином (n = 32)				Контрольная группа (n = 26)
	исходные значения	4 нед	16 нед	52 нед	
ХС нейтрофилов, мкмоль/10 ⁹	0,86 ± 0,009	0,84 ± 0,004 <i>p</i> ₁ < 0,05	0,80 ± 0,003 <i>p</i> ₁ < 0,01	0,76 ± 0,008 <i>p</i> ₁ < 0,01	0,62 ± 0,004 <i>p</i> < 0,01
ОФЛ нейтрофилов, мкмоль/10 ⁹	0,38 ± 0,002	0,39 ± 0,005 <i>p</i> ₁ < 0,05	0,41 ± 0,006 <i>p</i> ₁ < 0,05	0,44 ± 0,005 <i>p</i> ₁ < 0,01	0,51 ± 0,003 <i>p</i> < 0,01
ХС/ОФЛ нейтрофилов	2,26 ± 0,003	2,15 ± 0,002 <i>p</i> ₁ < 0,05	1,95 ± 0,006 <i>p</i> ₁ < 0,01	1,72 ± 0,008 <i>p</i> ₁ < 0,01	1,21 ± 0,006 <i>p</i> < 0,01
АГП нейтрофилов, Д ₂₃₃ /10 ⁹	3,52 ± 0,09	3,34 ± 0,08 <i>p</i> ₁ < 0,05	3,09 ± 0,07 <i>p</i> ₁ < 0,01	2,83 ± 0,05 <i>p</i> ₁ < 0,01	2,36 ± 0,05 <i>p</i> < 0,01
МДА нейтрофилов, нмоль/10 ⁹	1,41 ± 0,02	1,36 ± 0,03 <i>p</i> ₁ < 0,05	1,15 ± 0,06 <i>p</i> < 0,01	1,04 ± 0,04 <i>p</i> ₁ < 0,01	0,73 ± 0,03 <i>p</i> ₁ < 0,01
Каталаза нейтрофилов, МЕ/10 ⁹	5210,0 ± 27,31	54,70 ± 22,46 <i>p</i> ₁ < 0,05	6620,0 ± 15,92 <i>p</i> ₁ < 0,01	7310,0 ± 28,60 <i>p</i> ₁ < 0,01	9950,0 ± 19,77 <i>p</i> < 0,01
СОД нейтрофилов, МЕ/10 ⁹	1210,6 ± 5,18	1280,2 ± 4,09 <i>p</i> ₁ < 0,05	1355,0 ± 3,05 <i>p</i> ₁ < 0,01	1442,0 ± 4,33 <i>p</i> ₁ < 0,01	1780,0 ± 4,21 <i>p</i> < 0,01

что от особенностей структурной организации мембран клеток крови во многом зависит их агрегационная активность, которая в значительной степени определяет процесс микроциркуляции [15, 16]. Избыточное содержание атерогенного ХС у больных АГ с ДЛ, усугубяемое гемодинамическими нарушениями, приводит к снижению АОА плазмы с активацией процессов ПОЛ сыворотке крови. Продукты ПОЛ оказывают дестабилизирующее воздействие на структурно-функциональное состояние нейтрофилов, изменяя физико-химические свойства их мембран с количественным и качественным нарушением липидного состава мембран, способствуя угнетению их антиоксидантных ферментов и накоплению в них продуктов ПОЛ. Перегруженность мембран нейтрофилов ХС и активация процессов ПОЛ неизбежно ведут к ухудшению их микрореологических и функциональных свойств [17].

Выявленное усиление агрегации нейтрофилов, видимо, связано с возникающими при АГ с ДЛ мембранными перестройками, связанными с повышением градиента ОХС/ОФЛ и изменением состава гликопротеиновых рецепторов при увеличении в них количества участков связывания лектинов, примененных в качестве индукторов, способных взаимодействовать с отдельными углеводными детерминантами. Известно, что фитогемагглютинин взаимодействует преимущественно с участками bD-галактозы гликопротеинов, лектин зародышей пшеницы – с N-ацетил-D-глюкозамином и N-ацетилнейраминовой (сиаловой) кислотой, а конканавалин А – с содержащими маннозу N-гликанами [18].

Можно полагать, что при АГ с ДЛ повышение индуцированной лектином агрегации нейтрофилов связано с экспрессией рецепторов адгезии [2, 13] и увеличением в них количества участков, содержащих N-ацетил-D-

глюкозамин, N-ацетилнейраминовую кислоту и маннозу, т. к. при действии лектина зародыша пшеницы и конканавалина А агрегационный ответ нейтрофилов увеличился. Усиление индуцированной агрегации в ответ на действие фитогемагглютинина было обусловлено увеличением в их рецепторах количества участков гликопротеинов, содержащих bD-галактозу. Неизбежным следствием этого обстоятельства является ухудшение реологических свойств крови с затруднением микроциркуляции и увеличением риска сердечно-сосудистых катастроф.

У больных, принимавших флувастатин, выявлена достоверная позитивная динамика липидного состава плазмы и мембран нейтрофилов, отмечен рост антиоксидантной защиты плазмы крови, нейтрофилов с ослаблением в них процессов ПОЛ.

На фоне проводимой терапии отмечено происшедшее снижение агрегационной способности нейтрофилов, что может быть связано с восстановлением углеводной структуры гликопротеиновых рецепторов мембран нейтрофилов на фоне улучшения их липидного состава и ослабления в них процессов ПОЛ. В результате приема больными флувастатина имело место значительное снижение уровня N-ацетил-D-глюкозамина и N-ацетилнейраминовой (сиаловой) кислоты и bD-галактозы и маннозы. Вероятно, это связано с тем, что на фоне стабилизации гемодинамики прием флувастатина оказывает ингибирующее действие на рецепторы клеточных мембран нейтрофилов, участвующих в процессе адгезии и агрегации, однако через год терапии не отмечено нормализации их агрегационной способности, видимо во многом вследствие неполного восстановления состава их рецепторов.

Таблица 3. Количество нейтрофилов в крови и их агрегация у больных на фоне лечения флувастатином ($M \pm m$)

Параметры	Терапия флувастатином, n = 32	Контрольная группа (n = 26)			
		исходные значения	4 нед	16 нед	52 нед
Количество нейтрофилов, •10 ⁹ /л	3,6 ± 0,61	3,5 ± 0,52	3,4 ± 0,64	3,3 ± 0,77	3,2 ± 0,86
Агрегация с лектином, %	24,3 ± 0,10	23,5 ± 0,07 <i>p</i> ₁ < 0,05	21,4 ± 0,06 <i>p</i> ₁ < 0,01	19,8 ± 0,09 <i>p</i> ₁ < 0,01	15,6 ± 0,07 <i>p</i> < 0,01
Агрегация с конканавалином А, %	19,5 ± 0,14	19,3 ± 0,10 <i>p</i> ₁ < 0,05	18,8 ± 0,07 <i>p</i> ₁ < 0,01	18,1 ± 0,05 <i>p</i> ₁ < 0,01	14,8 ± 0,04 <i>p</i> < 0,01
Агрегация с фитогемагглютинином, %	42,6 ± 0,06	41,9 ± 0,04 <i>p</i> ₁ < 0,05	39,2 ± 0,08 <i>p</i> ₁ < 0,01	37,4 ± 0,10 <i>p</i> ₁ < 0,01	30,6 ± 0,09 <i>p</i> < 0,01

Таким образом, при АГ с ДЛ выявлено изменение углеводной структуры гликопротеиновых рецепторов мембран нейтрофилов, что, возможно, является одним из механизмов, изменяющих их функциональную активность. Проводимая терапия флувастатином в течение 1 года недостаточно эффективна в плане восстановления агрегационной активности нейтрофилов в результате неудовлетворительной позитивной динамики углеводной структуры их гликопротеиновых рецепторов.

Выводы

1. У больных артериальной гипертензией с дислипидемией регистрируется усиленная агрегация нейтрофилов, к которой ведут липидный дисбаланс в плазме и мембранах нейтрофилов, усиление в них процессов перекисного окисления липидов, выраженные изменения

углеводной структуры гликопротеиновых рецепторов мембраны с увеличением в них содержания N-ацетил-D-глюкозамина, N-ацетилнейраминовой кислоты, маннозы и bD-галактозы.

2. В результате применения флувастатина у больных артериальной гипертензией с дислипидемией отмечается достоверное улучшение липидного спектра и процессов перекисного окисления липидов, что сопровождается выраженной позитивной динамикой агрегационной способности последних за счет оптимизации состава их гликопротеиновых рецепторов.

3. Необходима оценка остальных представителей фармакологической группы статинов в плане их способности оказывать ингибирующее воздействие на агрегацию нейтрофилов у больных артериальной гипертензией с дислипидемией.

ЛИТЕРАТУРА

1. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. *Национальные клинические рекомендации*. 3-е издание. М.: Силитея-Полиграф, 2010: 463—500.
2. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации (V пересмотр). *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2012; 4 (прил. 1): 32.
3. Симоненко В.Б., Медведев И.Н., Брюховецкий А.Г. *Артериальная гипертензия и сосудистые дисфункции*. М.: Эко-Пресс, 2012.
4. Симоненко В.Б., Медведев И.Н., Мезенцева Н.И., Толмачев В.В. Антиагрегационная активность сосудистой стенки у больных артериальной гипертензией при метаболическом синдроме. *Клиническая медицина*. 2007; 7: 28—30.
5. Симоненко В.Б., Медведев И.Н., Носова Т.Ю. Агрегационная функция тромбоцитов у лиц с артериальной гипертензией с абдоминальным ожирением. *Клиническая медицина*. 2008; 5: 22—4.
6. Симоненко В.Б., Медведев И.Н., Брюховецкий А.Г. Диуретическая терапия и функциональная активность тромбоцитов у больных артериальной гипертензией в сочетании с абдоминальным ожирением. *Клиническая медицина*. 2012; 90 (11): 54—6.
7. Симоненко В.Б., Медведев И.Н., Гамолина О.В. Активность первичного гемостаза у больных артериальной гипертензией с нарушением толерантности к глюкозе на фоне применения трандолаприла. *Клиническая медицина*. 2011; 2: 29—31.
8. Симоненко В.Б., Медведев И.Н., Толмачев В.В. Динамика активности первичного гемостаза у больных артериальной гипертензией при метаболическом синдроме на фоне лечения кандесартаном. *Клиническая медицина*. 2011; 3: 35—8.
9. Медведев И.Н., Скорятин И.А. Влияние ловастатина на адгезивно-агрегационную функцию тромбоцитов у больных артериальной гипертензией с дислипидемией. *Клиническая медицина*. 2010; 2: 38—40.
10. Медведев И.Н., Скорятин И.А. Динамика микрореологических свойств эритроцитов у больных артериальной гипертензией с дислипидемией, получавших аторвастатин. *Клиническая медицина*. 2012; 6: 42—5.
11. Гаврилов В.Б., Мишкорудная М.И. Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме крови. *Лабораторное дело*. 1983; 3: 33—6.
12. Волчегорский И.А., Долгушин И.И., Колесников О.Л., Цейликман В.Э. *Экспериментальное моделирование и лабораторная оценка адаптивных реакций организма*. Челябинск, 2000.
13. Кубатиев А.А., Андреев А.А. Перекиси липидов и тромбоз. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 1979, 5: 414—7.
14. Чевари С., Анджал Т., Штрэнгер Я. Определение антиоксидантных параметров крови и их диагностическое значение в пожилом возрасте. *Лабораторное дело*. 1991; 10: 9—13.
15. Медведев И.Н., Кутафина Н.В. Агрегационная активность тромбоцитов у здоровых лиц второго зрелого возраста. *Фундаментальные исследования*. 2012; 8 (часть 2): 362—6.
16. Громнацкий Н.И., Медведев И.Н. Коррекция нарушений тромбоцитарного гемостаза немедикаментозными средствами у больных артериальной гипертензией с метаболическим синдромом. *Клиническая медицина*. 2003; 81 (4): 31—4.
17. Медведев И.Н., Завалишина С.Ю., Краснова Е.Г., Кутафина Н.В. Методические подходы к оценке агрегации и поверхностных свойств тромбоцитов и эритроцитов. *Фундаментальные исследования*. 2014; 10: 117—20.
18. Сушкевич Г.Н. *Патологические системы гемостаза и принципы их коррекции*. Краснодар: Совет. Кубань, 2010.

REFERENCES

1. *Diagnosis and treatment of hypertension*. 3-e izdanie. M.: Siliceja-Poligraf, 2010: 463—500 (in Russian).
2. Diagnosis and correction of lipid metabolism disorders prevention and treatment of atherosclerosis. *Kardiovaskularnaja terapija i profilaktika*, 2012; 4 (pril. 1): 32. (in Russian)
3. Simonenko V.B., Medvedev I.N., Brjuhoveckij A.G. *Hypertension and vascular dysfunction*. M.: Jeko-Press, 2012. (in Russian)
4. Simonenko V.B., Medvedev I.N., Mezenceva N.I., Tolmachev V.V. Antiaggregatory activity of the vascular wall in hypertensive patients with metabolic syndrome. *Klinicheskaya meditsina*. 2007; 7: 28—30. (in Russian)
5. Simonenko V.B., Medvedev I.N., Nosova T.Ju. Aggregation platelet function in individuals with arterial hypertension with abdominal obesity. *Klinicheskaya meditsina*. 2008; 5: 22—4. (in Russian)
6. Simonenko V.B., Medvedev I.N., Brjuhoveckij A.G. Diuretic therapy and functional activity of platelets in patients with arterial hypertension in combination with abdominal obesity. *Klinicheskaya meditsina*. 2012; 11: 54—6. (in Russian)
7. Simonenko V.B., Medvedev I.N., Gamolina O.V. The activity of primary hemostasis in patients with arterial hypertension with impaired glucose tolerance on the background of the application oftrandolapril. *Klinicheskaya meditsina*. 2011; 2: 29—31. (in Russian)
8. Simonenko V.B., Medvedev I.N., Tolmachev V.V. Dynamics of activity of primary hemostasis in patients with arterial hypertension in the metabolic syndrome on the background of treatment with candesartan. *Klinicheskaya meditsina*. 2011; 3: 35—38. (in Russian)
9. Medvedev I.N., Skorjatina I.A. The effect of lovastatin on adhesive-aggregation of the platelet function in patients with arterial hypertension with dyslipidemia. *Klinicheskaya meditsina*. 2010; 2: 38—40. (in Russian)
10. Medvedev I.N., Skorjatina I.A. The dynamics of the microrheological properties of erythrocytes in patients with arterial hypertension with dyslipidemia treated with atorvastatin. *Klinicheskaya meditsina*. 2012; 6: 42—5. (in Russian)
11. Gavrilov V.B., Mishkorudnaja M.I. Spectrophotometric determination of lipid hydroperoxides in plasma. *Laboratornoe delo*. 1983; 3: 33—6. (in Russian)
12. Volchegorskij I.A., Dolgushin I.I., Kolesnikov O.L., Cejlikman V.Je. *Experimental simulation and laboratory evaluation of adaptive reactions of the organism*. Cheljabinsk, 2000. (in Russian)
13. Kubatiev A.A., Andreev A.A. Peroxide lipids and thrombosis. *Bjulleten' eksperimental'noi biologii i mediciny*. 1979, 5: 414—7. (in Russian)
14. Cheviri S., Andjal T., Shtrenger Ja. Determination of antioxidant blood parameters and their diagnostic value in old age. *Laboratornoe delo*. 1991; 10: 9—13. (in Russian)
15. Medvedev I.N., Kutafina N.V. Aggregation activity of platelets in healthy individuals second adulthood. *Fundamental'nye issledovaniya*. 2012; 8 (chast' 2): 362—6. (in Russian)
16. Gromnackij N.I., Medvedev I.N. Correction of disorders of platelet aggregation drug-free means in hypertensive patients with metabolic syndrome. *Klinicheskaya meditsina*. 2003; 4: 31—4. (in Russian)
17. Medvedev I.N., Zavalishina S.Ju., Krasnova E.G., Kutafina N.V. Methodical approaches to the assessment of aggregation and surface properties of platelets and erythrocytes. *Fundamental'nye issledovaniya*. 2014; 10: 117—20. (in Russian)
18. Sushkevich G.N. *Pathological hemostasis system and the principles of their correction*. Krasnodar: Sovet. Kuban', 2010. (in Russian)

Поступила (received) 05.03.14