

# КЛИНИЧЕСКАЯ ФИЗИОЛОГИЯ БОЛЕЗНЕЙ ОРГАНОВ КРОВООБРАЩЕНИЯ

УДК 618.3-06:616.12-008.331.1:612.014

## ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ КЛЕТОЧНЫХ МЕМБРАН У БЕРЕМЕННЫХ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ

Р. И. СТРУК, В. Н. БОРТНИКОВА, Я. В. БРЫТКОВА

*Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова» МЗ РФ, Москва, Россия*

**Цель.** Исследование функционального состояния клеточных мембран у беременных с артериальной гипертонией.

**Материалы и методы.** Под наблюдением находились 110 беременных женщин в возрасте от 19 до 40 лет (средний возраст  $29,1 \pm 0,49$  года) во 2-м триместре гестации, среди которых у 41 чел. (1-я группа) диагностирована ГБ II ст., у 25 чел. – САГ (2-я группа), у 24 женщин – ГАГ (3-я группа) и группу контроля (4-я группа) составили 20 практически здоровых беременных.

**Результаты.** У беременных с различными клиническими вариантами АГ по сравнению с контролем отмечается снижение осмотической и механической резистентности эритроцитов. Нарушение функционального состояния клеточных мембран, моделью которых является эритроцит, было наиболее выраженным у пациенток с ГАГ и высокими величинами  $\beta$ -АРМ, отражающими десенситизацию адренорецепторов под действием эндогенных катехоламинов в условиях гиперсимпатикотонии.

**Выводы.** У беременных с различными клиническими вариантами артериальной гипертензии выявляется нарушение функционального состояния мембран эритроцитов, определяемое снижением осмотической и механической их резистентности. Эти изменения наиболее выражены при специфическом для беременности синдроме – гестационной артериальной гипертензии. У практически здоровых беременных и у беременных с артериальной гипертонией имеет место гиперсимпатикотония, определяемая повышенными величинами показателя адренореактивности организма –  $\beta$ -АРМ, особенно выраженная у женщин с гестационной артериальной гипертонией.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, функциональное состояние клеточных мембран, симпатикоадреналовая система, беременность.

## FUNCTIONAL STATE OF CELL MEMBRANES IN PREGNANT WOMEN WITH ARTERIAL HYPERTENSION

R. I. STRUK, V. N. BORTNIKOVA, Y. V. BRYTKOVA

*State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Education Moscow State University of Medicine and Dentistry n. a. A. I. Evdokimov, Russian Ministry of Health, Moscow, Russia*

**Purpose.** Examine the functional state of cell membranes in pregnant patients with arterial hypertension.

**Materials and methods.** 110 pregnant patients, aged 19–40 years (mean age  $29,1 \pm 0,49$ ) were monitored in the second trimester of gestation, of those 41 patients (Group 1) were diagnosed with grade II arterial hypertension, 25 patients (Group 2) had symptomatic and 24 women (Group 3) had gestational hypertension. 20 apparently healthy pregnant women were the control group.

**Results.** Pregnant women with different clinical forms of arterial hypertension have lower osmotic and mechanical resistance of red blood cells compared to the controls. Impaired functional state of cell membranes, with red blood cells as a model, was the most pronounced in patients with gestational arterial hypertension and high beta adrenoreactivity, reflecting the process of adrenoreceptors desensitization induced by endogenous catecholamines in the conditions of hypersympathicotonia.

**Conclusions.** Pregnant patients with different clinical forms of arterial hypertension have impaired functional state of red blood cell membranes, i.e., the decrease in their osmotic and mechanical resistance. These changes are the most pronounced when there is a specific syndrome of gestational arterial hypertension during pregnancy. Apparently healthy pregnant women and those with arterial hypertension have hypersympathicotonia, i.e., high beta adrenoreactivity parameters, especially if there is gestational arterial hypertension.

**Key words:** arterial hypertension, functional state of cell membranes, sympathoadrenal system, pregnancy.

Одним из основных патогенетических механизмов гипертонической болезни (ГБ) считают первичную патологию клеточных мембран [9]. В частности, у больных ГБ как на этапе становления, так и стабилизации заболевания в миоцитах сосудистой стенки артериол выявляют повышение содержания ионов кальция, нарушение натрий-ли-

тиевого противотранспорта, изменение жесткости сосудистой стенки и другие патогномоничные для данной патологии изменения клеточных структур [4, 7, 14]. Повышение тонуса гладкомышечных клеток сосудов увеличивает венозный возврат крови к сердцу и сопротивление кровотоку, что, в свою очередь, вносит определенный вклад в

повышение периферического сосудистого сопротивления – ведущего гемодинамического фактора артериальной гипертензии. Достаточно весомое и не вызывающее сомнения в патогенезе ГБ значение имеет повышенная активность симпатико-адреналовой системы (САС), которая реализует свое влияние через расстройства центральных механизмов регуляции кровообращения, изменение чувствительности барорецепторов, нарушение обратного захвата норадреналина из синаптической щели, а также изменение чувствительности адренорецепторов к эндогенным катехоламинам и их плотности на клеточных мембранах.

Установлено, что активность катехоламинов (норадреналина, адреналина и дофамина) в плазме крови является маркером высокого риска кардио- и цереброваскулярных событий и даже в незначительных концентрациях они проявляют цитотоксичность, ассоциированную с перекисидацией клеточных мембран [2, 14, 15]. В предыдущих наших исследованиях было показано, что у больных с ГБ происходит изменение резистентности мембран эритроцитов, определяемой различными методами, которое зависит не только от степени артериальной гипертонии (АГ), но и от функционального состояния САС [8, 13]. Вместе с тем известно, что беременность является физиологической моделью гиперсимпатикотонии, что, на наш взгляд, делает целесообразным исследование функционального состояния клеточных мембран у беременных с АГ, что и явилось целью данной работы.

### Материалы и методы

Под наблюдением находились 110 беременных женщин в возрасте от 19 до 40 лет (средний возраст  $29,1 \pm 0,49$  года) во 2-м триместре гестации, давших информированное согласие на участие в исследовании. В соответствии с классификацией ВНОК и Европейского общества кардиологов [3, 19], у 66 пациенток была диагностирована АГ, имевшаяся до беременности, причинами которой явилась ГБ II стадии (41 чел., – 1-я группа) и симптоматическая АГ (САГ, 25 чел., – 2-я группа). В 3-ю группу вошли 24 беременные с гестационной АГ (ГАГ), и группу контроля (4-я группа) составили 20 практически здоровых беременных женщин. Причинами САГ у большинства пациенток (17 чел., 68 %) явился хронический пиелонефрит, реже (1 чел., 4 %) – стеноз левой почечной артерии, коарктация аорты (3 чел., 12 %), микроаденома гипофиза (2 чел., 8 %) и метаболический синдром (2 чел., 8 %).

Комплексное клинико-лабораторное обследование включало помимо сбора анамнеза и рутин-

ного исследования крови, мочи, биохимических параметров, регистрации ЭКГ также исследование сосудов глазного дна с помощью щелевой лампы, Эхо-КГ на аппарате «Vivid-7», суточное мониторирование АД (СМ АД) на аппарате «BP Lab» («Петр Телегин», Н. Новгород) в течение 24 часов (с 07.00 до 23.00) по общепринятой методике.

Измерение АД на обеих руках проводили трижды с 5-минутным интервалом сфигмоманометром в положении больной сидя в удобной позе, рука на столе. За систолическое АД (САД) принимали момент появления 1-го тона (1-я фаза тонов Короткова), за диастолическое АД (ДАД) – исчезновение тонов (5-я фаза тонов Короткова). За конечное (региструемое) значение (АДоф) принимали среднее из трех измерений.

Функциональное состояние клеточных мембран оценивали на модели эритроцитов по механической и осмотической их резистентности. Определение механической резистентности эритроцитов (МРЭ) осуществляли по методу Л. В. Ганиткевич и Л. И. Черненко [10]. Кровь для исследования механической резистентности эритроцитов забирали из кубитальной вены и в количестве 0,2 мл немедленно смешивали с 10,0 мл официального физиологического раствора. Затем помещали в стеклянный стаканчик с диаметром дна 2,7 см и емкостью 3,5 мл, туда же помещали пять стеклянных шариков диаметром 3,0 мм каждый и металлический стержень, запаянный в стеклянную трубку (20,0 × 8,0 мм). Стаканчик ставили на магнитную мешалку ММ-5. После перемешивания крови в течение 30 минут при 1500 об/мин ее переливали в пробирку и центрифугировали в течение 10 минут при 1500 об/мин. Надосадочный слой переносили в кювету фотоэлектрокалориметра (ФЭК) и измеряли оптическую плотность при зеленом светофильтре против физиологического раствора. У здоровых лиц величина механической резистентности в среднем по данному методу составляет  $0,015 \pm 0,004$  ед. опт. пл.

Осмотическую резистентность эритроцитов исследовали модифицированным методом В. Ю. Хренникова с соавт. [10]. Малое количество крови – 0,1 мл помещали в пробирку, смоченную ЭДТА, и смешивали с 0,1 мл официального физиологического раствора. Разбавленная кровь хранилась при комнатной температуре не более 20 минут. Затем 0,05 мл разбавленной крови добавляли к 2,5 мл 0,42 % раствора хлорида натрия, перемешивали и через 15 минут перемешивание повторяли. Через 15 минут после повторного

перемешивания пробу центрифугировали в течение 10 минут при 1500 об/мин. Надосадочный слой декантировали в кювету ФЭКа и измеряли оптическую плотность при 540 нм против физиологического раствора. Полученная величина экстинкции характеризовала степень осмотической резистентности эритроцитов.

Адренореактивность организма определяли по величине  $\beta$ -адренорецепции мембран эритроцитов ( $\beta$ -АРМ) с использованием диагностического набора реактивов «АРМ-Агат» (ООО «Агат-Мед», Москва), состоящего из концентрата буфера, раствора адренореактивного вещества, антикоагулянта.

Сущность метода заключается в количественной оценке степени ингибирования гипосмотического гемолиза эритроцитов в присутствии  $\beta$ -адреноблокатора [12].

Статистическую обработку результатов исследования проводили с помощью статистической программы Statistica 6,0 с применением стандартных методов вариационной статистики и критерия Стьюдента для оценки различий при парных измерениях показателей. Оценка межгрупповых различий по качественным порядковым и бинарным признакам проводилась с использованием критерия  $\chi^2$ . Различие считали достоверным при  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

Из 110 беременных 45 пациенток (41 %) были первобеременными и 55 (59 %) – повторнобеременными, среди которых число беременностей в анамнезе было от двух до девяти. Анализ данных акушерского анамнеза повторнобеременных показал, что у 17 (32 %) женщин предыдущие беременности и роды протекали с осложнениями: преждевременные роды (6 %), кесарево сечение в связи с угрожающим состоянием плода (7 %), внутриутробная гибель плода (3 %).

Анализ индивидуальных значений осмотической резистентности эритроцитов у обследованных показал, что они находились в диапазоне от 0,422

до 0,971 ед. опт. пл. Средние значения этого показателя представлены в таблице 1, из которой видно, что у беременных с различными вариантами АГ показатель осмотической резистентности эритроцитов был достоверно ( $p < 0,05$ ) выше по сравнению с контролем. Особенно повышенным он был у беременных с ГАГ, при этом различия носили достоверный характер и между группами пациенток с ГБ и САГ. Такое изменение осмотической резистентности эритроцитов, возможно, связано с одним из проявлений нарушенного ионного гомеостаза, в частности повышением уровня внутриклеточного натрия, которое, как известно, способствуя гидратации, снижает резистентность эритроцитов к воздействию внешних факторов [1, 7].

Показатель механической резистентности эритроцитов у обследованных колебался в диапазоне от 0,007 до 0,035 ед. опт. пл. и составил в среднем  $0,015 \pm 0,001$  ед. опт. пл. Анализ этого показателя у беременных с различными клиническими формами АГ показал, что у женщин с ГАГ он был достоверно выше ( $p < 0,05$ ), чем в группе контроля и у беременных с ГБ и САГ (табл. 1).

Обнаруженные нами изменения функционального состояния мембран эритроцитов у беременных с различными клиническими вариантами АГ, особенно с гестационной АГ, согласуются с исследованиями других авторов, показавших взаимосвязь структурно-функциональных нарушений клеточных мембран и таких патологических процессов, как вазоконстрикция, снижение тромборезистентных свойств эндотелия, гиперкоагуляция, энергетический дефицит, что, в конечном итоге, приводит к гибели клетки [11, 16, 18].

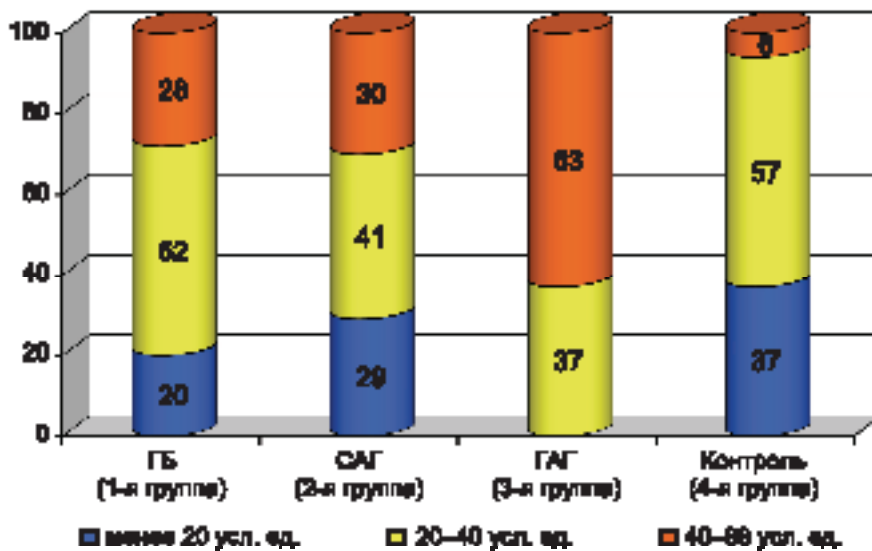
При исследовании адренореактивности организма по величине  $\beta$ -АРМ выявлены значительные колебания этого показателя (рис. 1). Анализ средних значений величин  $\beta$ -АРМ в группах обследованных не явился неожиданностью, а подтвердил уже обнаруженную нами тенденцию к более выраженным изменениям функционального состояния мембран эритроцитов у беременных с ГАГ (рис. 2).

Таблица 1

Средние значения показателей резистентности эритроцитов у беременных с различными клиническими вариантами артериальной гипертензии

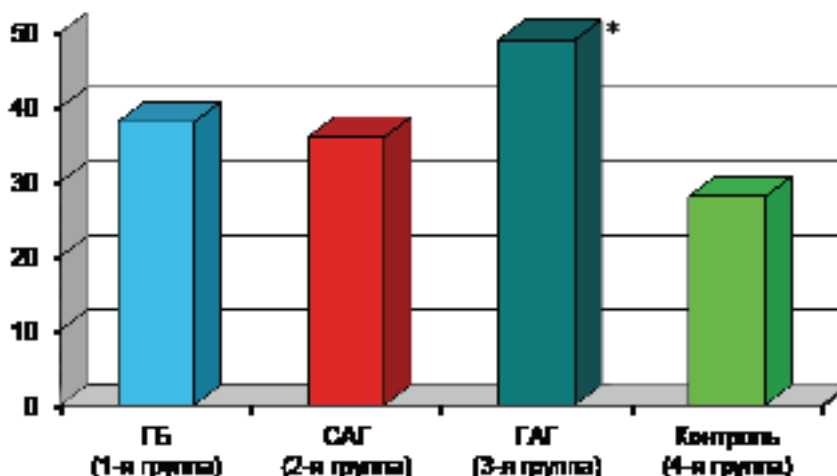
Показатель	ГБ (n = 41) 1-я группа	САГ (n = 25) 2-я группа	ГАГ (n = 24) 3-я группа	Контроль (n = 20) 4-я группа
Осмотическая резистентность, ед. опт. пл.	0,700 $\pm$ 0,019*	0,676 $\pm$ 0,021*	0,725 $\pm$ 0,022**	0,642 $\pm$ 0,028
Механическая резистентность, ед. опт. пл.	0,022 $\pm$ 0,0012*	0,021 $\pm$ 0,0011*	0,029 $\pm$ 0,0015**	0,018 $\pm$ 0,0012

\* Различия достоверны при  $p < 0,05$  при сравнении с группой контроля; \*\* различия достоверны при  $p < 0,05$  при сравнении между группами пациенток с АГ.



$p < 0,0001, \chi^2 = 93,154$ , число степеней свободы = 6

Рис. 1. Распределение величины  $\beta$ -АРМ у беременных с различными клиническими вариантами артериальной гипертензии



\* Различия достоверны при  $p < 0,05$  при сравнении с группой контроля, больными ГБ и САГ

Рис. 2. Средние значения показателя  $\beta$ -АРМ у беременных с различными клиническими вариантами артериальной гипертензии

Полученные нами данные еще раз свидетельствуют о выраженной гиперсимпатикотонии при беременности и других патологических состояниях со стороны сердечно-сосудистой системы, связанных с высокой активностью САС, что было обнаружено и другими исследователями [5, 6, 11]. Вместе с тем следует подчеркнуть, что свой неблагоприятный вклад в эту физиологическую гиперсимпатикотонию вносит АГ, что четко прослеживается в группе пациенток со специфическим для беременности вариантом АГ – гестационной АГ. Становится понятным, почему у беременных с ГАГ выявляются наиболее выраженные изменения функционального состояния мембран эритроцитов, поскольку деструктурирующий эффект

катехоламинов на клеточные структуры уже известен и показан на различных моделях, в том числе на эритроцитах.

### Выводы

1. У беременных с различными клиническими вариантами артериальной гипертензии выявляется нарушение функционального состояния мембран эритроцитов, определяемое снижением осмотической и механической их резистентности. Эти изменения наиболее выражены при специфическом для беременности синдроме – гестационной артериальной гипертензии.

2. У практически здоровых беременных и у беременных с артериальной гипертензией имеет место

гиперсимпатикотония, определяемая повышенными величинами показателя адренореактивности организма –  $\beta$ -АРМ, особенно выраженная у женщин с гестационной артериальной гипертензией.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бабкин А. П., Гладких В. В., Периуков И. В. Чувствительность к соли больных артериальной гипертензией // Кардиология. 2010. № 9. С. 57–62.
2. Гипертрофия миокарда у больных гипертонической болезнью: роль генетического полиморфизма  $\beta$ -адренореактивных структур / Л. О. Минушкина [и др.] // Кардиология. 2010. № 1. С. 9–14.
3. Диагностика и лечение сердечно-сосудистых заболеваний при беременности: российские рекомендации. М., 2010. 40 с.
4. Кальциевая перегрузка и гибель кардиомиоцитов в присутствии активированных производных жирных кислот. Вклад фосфолипидов / А. В. Бережнов [и др.] // Биологические мембраны: журнал мембранной и клеточной биологии. 2010. № 1 (27). С. 67–76.
5. Клиническое значение изучения нарушений реологических свойств крови у больных гипертонической болезнью / В. А. Шабанов [и др.] // Тер. архив. 1991. № 5. С. 89–94.
6. Меллина И. М. Беременность у женщин с гипертонической болезнью // Журн. практ. лікаря. 2002. № 6. С. 35–39.
7. Повышенная проницаемость мембраны эритроцитов для натрия – фактор риска заболевания гипертонической болезнью / В. А. Люсов [и др.] // Кардиология. 1984. № 4. С. 52–54.
8. Показатель адренорецепции клеточных мембран: референсные величины и информативность в оценке функционального состояния сердечно-сосудистой системы / И. Г. Длусская [и др.] // Авиакосмич. и экол. медицина. 1996. № 4. С. 46–51.
9. Постнов Ю. В., Орлов С. Н. Первичная гипертензия как патология клеточных мембран. М.: Медицина, 1987. 190 с.
10. Справочник по клиническим лабораторным методам исследования / под ред. Е. А. Кост. М.: Медицина, 1975. 360 с.
11. Стабилизация клеточных мембран как цель сосудистой терапии / А. И. Инжутова [и др.] // Кардиология. 2011. № 4. С. 52–55.
12. Стрюк Р. И., Длусская И. Г. Адренореактивность и сердечно-сосудистая система. М.: Медицина, 2003. 173 с.
13. Стрюк Р. И., Длусская И. Г., Токмачев Ю. К. Прогнозирование и профилактика нейровегетативных гипертонических кризов // Кардиология. 1995. № 3. С. 24–28.
14. Сысолятина М. А. Экспериментальная фармакологическая регуляция адренорецепторов миокарда агонистами и сопутствующие катехоламиновые повреждения сердечной мышцы // Фармакология и токсикология. 1987. № 4. С. 106–111.
15. Терентьев В. П., Белова Е. В., Зонис Б. Я. Особенности функционирования симпатико-адреналовой системы у больных артериальной гипертензией с различными вариантами ремоделирования левого желудочка // Рос. кардиол. журнал. 2001. № 4. С. 39–42.
16. Уровень оксида азота в сыворотке крови больных с различной тяжестью артериальной гипертензии / В. А. Люсов [и др.] // Кардиология. 2011. № 12. С. 23–28.
17. Функциональное состояние эритроцитов у больных гипертонической болезнью с различной степенью гипертрофии левого желудочка / Р. И. Стрюк [и др.] // Кардиология. 1996. № 4. С. 39–42.
18. Чирков В. П., Бордуновская В. П. Зависимость функциональных показателей от гемолитической устойчивости эритроцитов в оценке состояния адаптации // Физиология человека. 1991. № 4. С. 175.
19. Guidelines Committee European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. 2011.

Статья поступила 03.12.2012