

УДК 616.3-008:616.12-008.331.1

Мембранные нарушения как основа дислипидемии и артериальной гипертензии

ХАН МУТАСИМ БИЛЛАХ, Н.Р. ХАСАНОВ, В.Н. ОСЛОПОВ, Д.Н. ЧУГУНОВА

Казанский государственный медицинский университет

Хан Мутасим Биллахаспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней
420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49
тел. 8-987-290-60-21, e-mail: ybzb@mail.ru

Артериальная гипертензия часто сочетается с дислипидемией. А.Л. Мясников рассматривал атеросклероз и гипертоническую болезнь в качестве двух клинико-анатомических проявлений одной болезни. Общей патогенетической основой для нарушения липидного состава плазмы крови и повышения артериального давления могут служить изменения структуры и функции клеточных мембран.

Ключевые слова: дислипидемия, атеросклероз, концепция мембранного «дефекта», артериальная гипертензия.

Membrane abnormalities as a basis of dyslipidemia and arterial hypertension

KHAN MUTASIM BILLAKH, N.R. KHASANOV, V.N. OSLOPOV, D.N. CHUGUNOVA

Kazan State Medical University

Hypertension is often associated with dyslipidemia. A.L. Myasnikov considered atherosclerosis and hypertensive disease as two clinical and anatomical manifestations of the same disease. A common pathogenic basis for violation of the lipid composition of blood plasma and increase in arterial tension may be the changes of the structure and function of cell membranes.

Key words: dyslipidemia, atherosclerosis, the concept of a membrane «defect», arterial hypertension.

Артериальная гипертензия (АГ) — одно из наиболее широко распространенных, клинически и социально значимых заболеваний в мире. Количество больных АГ во многих странах мира неуклонно возрастает и в настоящее время составляет в среднем 44% от общей популяции, однако в некоторых странах этот показатель значительно выше и достигает 50% [1, 2]. В России согласно результатам федерального мониторинга 2003-2010 годов частота АГ составляет 39,7% [3]. Среди населения Республики Татарстан, по результатам исследования «ЭПОХА» (2003), частота АГ несколько ниже и составляет 32,4% [4].

Одним из самых частых и опасных «спутников» АГ является нарушение липидного состава крови, которое является у 40-85% больных с АГ и очень часто клинически манифестирует развитием различных форм ишемической болезни сердца (ИБС). По данным Р.Г. Оганова, до 50% летальности у больных АГ связано с развитием инфаркта миокарда и инсульта [5].

Известно, что повышение уровня холестерина у больных АГ на 1% повышает риск развития ИБС на 2% [6]. При этом не только повышенный, но высокий нормальный уровень триглицеридов (ТГ) и холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП), увеличивают риск развития сердечно-сосудистых осложнений у больных АГ [7]. При проведении Фрэммингемского исследования было установлено, что частота ИБС у мужчин среднего возраста, арте-

риальное давление которых превышает 160/95 мм рт. ст., в 5 раз выше, чем у мужчин с нормальным АД [8]. По другим данным, повышение АД на каждые 10 мм рт. ст. увеличивает риск развития заболеваний сердца на 30% [9]. В то же время доказано негативное влияние липидных нарушений и атеросклероза на уровень артериального давления (АД). Так, при проведении исследования среди жителей Америки выяснилось, что уровень ТГ и холестерина ХС ЛПНП плазмы крови ассоциировали с наличием у них артериальной гипертензии [10].

У большинства больных АГ дислипидемия проявляется увеличением количества липопротеидов очень низкой плотности (ХС ЛПОНП) и снижением уровня холестерина липопротеидов высокой плотности. При этом содержание ХС ЛПНП может оставаться в пределах нормы или несколько повышаться [6, 11].

Наличие тесной связи атеросклероза и артериальной гипертензии продемонстрировал еще А.Л. Мясников в середине прошлого столетия. В своей монографии «Гипертоническая болезнь и атеросклероз» он отмечал: «При общей оценке проблемы взаимоотношения гипертонической болезни и атеросклероза можно сформулировать две точки зрения. Согласно одной из них гипертоническая болезнь и атеросклероз являются двумя совершенно разными нозологическими единицами: одна (гипертония) — болезнь нервная, другая (атеросклероз) — преимуще-



ственно метаболическая; одна — чисто функциональная (усиление тонуса сосудов), другая — органическая (липоидоз, бляшки). Частое сочетание этих двух различных заболеваний обусловлено некоторыми общими для обеих форм этиологическими и патогенетическими факторами. Оба заболевания взаимно влияют друг на друга. Практически мы встречаемся и с чистыми случаями обоих заболеваний, и со случаями комбинированными, с преобладанием то одного, то другого заболевания. Словом, это две разные, но взаимовлияющие болезни. Другая точка зрения на взаимоотношения гипертонической болезни и атеросклероза может быть сформулирована так: существует единая болезнь, которая проявляется в одних случаях клинико-анатомическим синдромом гипертонии, в других случаях — клинико-анатомическим синдромом атеросклероза, а чаще и тем и другим болезненным процессом одновременно» [12].

Таким образом, уже давно известно, что АГ и нарушения липидного спектра с развитием атеросклероза представляют собой как бы «две стороны медали», однако вопрос о взаимосвязи и возможной общности патогенетических механизмов развития этих заболеваний во многом остается неясным, несмотря на его интенсивное изучение на протяжении последних лет.

Как известно, АГ представляет собой многофакторное заболевание [13, 14]. В 1987 году Ю.В. Постновым было выдвинуто положение о том, что это заболевание должно рассматриваться не как болезнь регуляции, а как мера компенсации, как та «дань», которую «платит» организм за возможность самого своего существования при наличии мембранных нарушений [15]. Согласно мембранной теории развития АГ истоки первичной гипертензии восходят к распространенным изменениям структуры и функции клеточных мембран, проявляющимся в нарушении трансмембранного транспорта моновалентных катионов в клетках как возбудимого, так и невозбудимого типов [15].

Необходимо отметить, что липиды составляют до 45% массы мембран, а холестерин является одним из основных мембранных липидов. В работе О.В. Курята (2002), посвященной мембранным и гуморальным механизмам развития АГ, выделяются два варианта изменений структурно-функционального состояния мембран и гормонального профиля. Для первого из них характерно снижение активности Na^+ , K^+ -АТФазы, увеличение содержания фракции интегрального белка полосы 3, плотности взаимосвязи между компонентами, участвующими в фиксации цитоскелет-мембрана, рост фракции триглицеридов в липидном биослое и уменьшение прогестерона в сыворотке. Для второго характерно повышение активности Na^+ , K^+ -АТФазы, уровня фракции холестерина в мембране, снижение антиоксидантной защиты и усиление перекисного окисления липидов [16].

По другим данным, также подтверждается то, что при длительном течении АГ возникает активация свободно-радикальных окислительных процессов и развитие оксидантного стресса [17], что приводит к возникновению еще более выраженных проатерогенных нарушений липидного обмена — усиленному накоплению холестерина липопротеинов низкой плотности, увеличению содержания общего холестерина крови и повышению атерогенности сыворотки крови [18].

Ю.В. Постнов в рамках концепции мембранного «дефекта», являющегося, по его мнению, первопричиной развития первичной артериальной гипертензии, инсулинорезистентности и других болезней «дезадаптации» [15], также указывает на генетически детерминированные нарушения в работе мембранных переносчиков (Na^+ - Na^+ -, Na^+ - K^+ -, Ca^{2+} -переносчики, Ca^{2+} -АТФаза).

На начальных этапах исследования Ю.В. Постнов выявлял мембранные нарушения по увеличению скорости

обмена Na через клеточную мембрану посредством изотопов натрия $\text{Na}^{23}/\text{Na}^{23}$ [15]. После замены изотопной технологии на биохимическую — методику определения скорости Na^+ - Li^+ -противотранспорта (НЛП) в мембране эритроцита М. Canessa (1980) [19], Ю.В. Постнов предложил считать маркером мембранных нарушений скорость Na^+ - Li^+ -противотранспорта более 390 микромолей Li на 1 литр клеток в час [15]. М. Canessa с соавторами также выдвигали предположения о возможных изменениях скорости НЛП при АГ [19].

В дальнейшем было показано, что скорость НЛП в мембране эритроцита является устойчивым промежуточным фенотипом, связывающим гены, влияющие на уровень АД, и конечный фенотип — АГ [20, 21].

При построении кривых распределения величин скорости НЛП в мембране эритроцита как у больных гипертонической болезнью, так и у здоровых имело место негауссовское распределение данного признака. Для более точного анализа полученных данных, был применен квантильный (квартильный) метод распределения величин скорости НЛП в мембране эритроцита, который предполагал формирование 4-х равных площадей под кривой распределения признака. В.Н. Ослоповым в 1995 году были определены границы квартилей популяционного распределения величин скорости НЛП в мембране эритроцита в микромолях Li на 1 литр клеток в час [22].

В результате генетически детерминированного нарушения трансмембранного ионотранспорта возникают сбои в регуляции концентрации свободного цитоплазматического кальция и изменение преобразования энергии в митохондриях с уменьшением продукции АТФ, что в свою очередь запускает каскад ферментативных реакций в системах и механизмах регуляции АД, направленных на адаптацию («ресетинг») к повышенной концентрации кальция цитоплазмы [23-26].

Одним из эффектов повышения уровня цитоплазматического кальция является активация апоптоза. При этом могут быть задействованы следующие механизмы инициации апоптоза: повреждение цитоскелета, выполняющего роль якоря между плазматической мембраной и внутренним содержимым клетки, активация кальцийчувствительной эндонуклеазы, ответственной за интернуклеосомальную фрагментацию ДНК [27], активация прокаспазы-12, локализованной в эндоплазматическом ретикулуме [28, 29].

Не менее важную роль в активации процессов апоптоза играет снижение уровня АТФ [27]. Механизм этого явления еще окончательно не изучен, однако существует гипотеза о том, что в связи недостатком энергии АТФ нарушается репарация ДНК, что в конечном итоге приводит к активации р53 и инициации апоптоза.

Таким образом, нарушение структуры и функции клеточных мембран, имеющее место при АГ [30, 15, 19, 22, 23-26], может играть важную роль в развитии поражения органов-мишеней, ремоделирования сердечно-сосудистой системы, нарушения липидного профиля и в формировании атеросклеротического поражения стенки сосудов [30].

В недавнем исследовании было обнаружено значительное повышение скорости НЛП у больных АГ с гиперхолестеринемией. При этом скорость НЛП в мембране эритроцита коррелировала с индексом массы тела, уровнем систолического и диастолического АД, уровнем холестерина, триглицеридов, аполипопротеина В, ХС ЛПНП и мочевой кислоты [31].

Однако в более раннем исследовании получены противоположные результаты: ассоциации повышенного уровня внутриклеточного кальция и скорости НЛП с развитием коронарной болезни сердца у гипертоников не обнаружено [32]. М.Н. Trevisan и соавторы обнаружили, что повышенная скорость НЛП связана с эссенциальной гипертензией,

но не связана с уровнем липидов плазмы крови [33]. В других работах было показано наличие мембранных нарушений, определяемых по высокой скорости НЛП, у пациентов с дислипидемией без сопутствующей АГ. Так, при анализе нарушений липидного спектра крови «в зависимости от скорости НЛП» у здоровых испытуемых и больных АГ было выявлено, что дислипидемия связана со скоростью НЛП независимо от наличия гипертензии [34].

В работе Л.И. Мавриной (2003) у русско-татарской популяции было обнаружено неравномерное распределение уровня холестерина, ХС ЛПВП и индекса атерогенности в квартилях скорости НЛП с максимумом атерогенности в I и IV квартилях скорости НЛП [35].

При обследовании 2009 испытуемых в возрасте от 3 до 89 лет, жителей штата Юта (США), была обнаружена ассоциация уровня ТГ, ХС ЛПВП со скоростью НЛП. При проведении многофакторного анализа у 671 здорового ребенка скорость НЛП в мембране эритроцита также оказалась положительно связана с уровнем ХС ЛПНП [10]. В более ранних исследованиях была обнаружена положительная корреляция скорости НЛП с триглицеридами [36, 37] и ХС ЛПНП [38].

ЛИТЕРАТУРА

1. Синькова Г.М. Эпидемиология артериальной гипертензии // Сибирский мед. журнал. — 2007. — № 8. — С. 5-10.
2. Kearney P., Whelton M., Reynolds K., et al. Worldwide prevalence of hypertension: a systematic review // J. of Hypertens. — 2004. — Vol. 22. — P. 11-19.
3. Оганов Р.Г., Тимофеева Т.Н., Колтунов И.Е. и др. Эпидемиология артериальной гипертензии в России. Результаты федерального мониторинга 2003-2010 гг. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2011. — № 1. — С. 9-13.
4. Агеев Ф.Т., Фомин И.В., Мареев В.Ю., Беленков Ю.Н. Распространенность артериальной гипертензии в европейской части Российской Федерации. Данные исследования ЭПОХА // Кардиология. — 2004. — № 11. — С. 50-53.
5. Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Эпидемию сердечно-сосудистых заболеваний можно остановить усилением профилактики // Профилактическая медицина. — 2009. — № 6. — С. 3-7.
6. Balantyne C. et al. Lipids and CVD management: towards a global consensus // Eur. Heart J. — 2005. — № 26. — P. 2224-2231.
7. Rubies-Prat J., Ordóñez-Llanos J., Martin S. et al. Low-density lipoprotein particle size, triglyceride-rich lipoproteins, and glucose tolerance in non-diabetic men with essential hypertension // Clin Exp Hypertens. — 2001. — № 6. — P. 489-500.
8. D'Agostino R.B., Grundy S., Sullivan L.M., Wilson P. CHD Risk Prediction Group. Validation of the Framingham coronary heart disease prediction scores: results of a multiple ethnic groups investigation // JAMA. — 2001. — № 286. — P. 180-187.
9. Яблучанский Н.И., Макиенко Н.В. Атеросклероз и артериальная гипертензия: две болезни — одна стратегия. В помощь практическому врачу. — Харьков, 2011. — 203 с.
10. Williams R.R., Hunt S.C., Kuida H., Smith J.B., Ash K.O. Sodium-lithium countertransport in erythrocytes of hypertension prone families in Utah. Associations of three erythrocyte cation transport systems with plasma lipids in Utah subjects // Hypertension. — 1986. — № 81. — P. 30-36.
11. Чазова И.Е. и соавт. Лечение дислипидемий у больных с артериальной гипертензией // Тер. архив. — 2007. — № 4. — С. 53-57.
12. Мясников А.Л. Гипертоническая болезнь и атеросклероз. — Москва: Медгиз, 1965. — 615 с.
13. Гогин Е.Е. Гипертоническая болезнь и ассоциированные болезни системы кровообращения: основы патогенеза, диагностика и выбор лечения. — М.: Ньюдиамед, 2006. — 254 с.
14. Ланг Г.Ф. Гипертоническая болезнь. — М.: Медгиз, 1950. — 459 с.
15. Постнов Ю.В., Орлов С.Н. Первичная гипертензия как патология клеточных мембран. — М.: Медицина, 1987. — 192 с.
16. Курята А.В. Взаимосвязь состояния мембран эритроцитов с вариантами гипертрофии левого желудочка у больных гипертонической болезнью // Архив клинической и экспериментальной медицины. — 2002. — № 3. — С. 352-354.
17. Топчий И.И., Горбач Т.В., Бондарь Т.Н. Взаимосвязь изменений антиоксидантной системы и метаболизма оксида азота у больных хронической болезнью почек с артериальной гипертензией // Серце і судини. — 2006. — № 1. — С. 89-94.
18. Орлова Н.Н. Активность свободнорадикальных окислительных реакций и состояние липидного обмена при гипертонической болезни // Украинский кардиологический журнал. — 2009. — № 5. — С. 56-60.
19. Canessa M., Adragna N., Solomon H., Connolly T., Tosteson D. Increased sodium-lithium countertransport in red cells of patients with essential hypertension // The new England journal of medicine. — 1980. — № 302. — P. 772-776.

Таким образом, данные касающиеся возникновения нарушений липидного профиля у больных с АГ в контексте ассоциативности с мембранными нарушениями, немногочисленны и достаточно противоречивы. Тем не менее уже практически не вызывает сомнений, что нарушение структуры и функции клеточных мембран, имеющее место при артериальной гипертензии играет одну из важнейших, а возможно, и определяющую роль в развитии нарушений липидного профиля, формировании атеросклеротического поражения стенки сосудов, поражении органов-мишеней и ремоделировании сердечно-сосудистой системы [30].

Актуальным представляется дальнейшее изучение этого вопроса с целью определения роли мембранной патологии в развитии дислипидемий и формировании атеросклеротического поражения сосудистой стенки у больных с АГ и без нее. Вполне вероятно, что мембранные нарушения в совокупности с активацией процессов апоптоза представляют собой тот общий патогенетический механизм, который позволит судить об артериальной гипертензии и атеросклерозе как о единой болезни, как еще в середине прошлого столетия предполагал А.Л. Мясников.

20. Кошечкина Е.В. Генетика промежуточных фенотипов гипертонической болезни // Терапевтический архив. — 1995. — № 4. — С. 59-61.
21. Кобаль А.М. О роли скорости натрий-литиевого противотранспорта эритроцитов при артериальной гипертензии // Терапевтический архив. — 1991. — № 12. — С. 46-49.
22. Ослопов В.Н. Артериальная гипертензия и клеточная мембрана. — Казань: МедДок, 2012. — 466 с.
23. Постнов Ю.В. К патогенезу первичной гипертензии: ресетинг на клеточном, органном и системном уровнях // Кардиология. — 1995. — № 10. — С. 4-13.
24. Орлов С.Н., Покудин Н.И., Постнов Ю.В. Са-аккумулирующая способность клеточных мембран миокарда и гладкой мускулатуры крыс со спонтанной генетической гипертензией // Кардиология. — 1980. — № 2. — С. 94-100.
25. Постнов А.Ю., Писаренко О.И., Студнева И.М., Постнов Ю.В. Спонтанная, почечная и тиреоидная гипертензия крыс: общие черты в нарушениях энергетического метаболизма тканей // Кардиология. — 2001. — № 5. — С. 50-55.
26. Постнов Ю.В., Орлов С.Н. и др. Нарушение преобразования энергии в митохондриях клеток с уменьшением синтеза АТФ как причина стационарного повышения уровня системного артериального давления // Кардиология. — 2008. — № 8. — С. 49-58.
27. Крюков В.Н. Механизмы и морфология повреждений мягких тканей. — Новосибирск: Наука, 2001.
28. Nakagawa T., Zhu H., Morishima N., Li E., Xu J., Yankner B.A., and Yuan J. Caspase-12 mediates endoplasmic-reticulum-specific apoptosis and cytotoxicity by amyloid-beta // Nature. — 2000. — № 403. — P. 98-103.
29. Mehmet H. Apoptosis — Caspases find a new place to hide // Nature. — 2000. — № 403. — P. 29-30.
30. Muriana F.J., Montilla C., Stiefel P., Villar J., Ruiz-Gutierrez V. The rate of transbilayer movement of erythrocyte membrane cholesterol is correlated with sodium-lithium countertransport // Life-Sci. — 1996. — № 59. — P. 1945-1949.
31. Maria S. Kosmidou, Apostolos I. Hatzitolios. Effects of Atorvastatin on Red-blood Cell Na⁺/Li⁺-Countertransport in Hyperlipidemic Patients With and Without Hypertension // American Journal of Hypertension. — 2008. — № 21. — P. 303-309.
32. Gruska S. Sodium/lithium countertransport and intracellular calcium concentration in patients with essential hypertension and coronary heart disease // Clinical Science. — 2003. — № 104. — P. 323-327.
33. Trevisan M., Strazzullo F., Cappuccio F., Jossa R., Iacone I. Sodium-Lithium Countertransport and Blood Pressure Longitudinal Findings // Am J Hypertens. — 1996. — № 9. — P. 1132-1135.
34. Christos G. Savopoulos. P-412: Sodium-lithium countertransport activity of red blood cells (SLC) in patients with essential hypertension (EH) and dyslipidaemia (D) // Am. J. Hypertens. — 2003. — Vol. 16. — P. 186A-186A.
35. Маврина Л.И. Взаимосвязь скорости натрий-литиевого противотранспорта в мембране эритроцита с синтропией гипертонической болезни и ишемической болезни сердца: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — 2003. — 24 с.
36. Hardman T.C., Dubrei S.W., Soni S. Relation of sodium-lithium countertransport activity to markers of cardiovascular risk in normotensive subjects // J. Hum. Hypertens. — 1995. — № 9. — P. 589-596.
37. Van Norren K. Relevance of Na⁺-Li⁺-countertransport measurement in essential hypertension, hyperlipidaemia and diabetic nephropathy: a clinical review // Eur. J. Clin. Invest. 1998. — Vol. 28, № 5. — P. 339-352.
38. Wierzbicki A.S. Relation between sodium-lithium countertransport and hypertriglyceridemia in type V hyperlipidemia // Am. J. Hypertens. — 2001. — № 14 (1). — P. 32-37.