

Структурная модификация клеточной мембраны и особенности функционального состояния практически здоровых лиц с гиперхолестеринемией

¹ Тюменский кардиологический научный центр, г. Тюмень; ² Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, г. Томск

Vasiliev A.P., Streltsova N.N., Petelina T.I.

Structural modification of cell membrane and functional condition of apparently healthy people with hypercholesterolemia

Резюме

Цель исследования. Выявить различие в структуре липидной фазы эритроцитарной мембраны и установить функциональные особенности аэробно-гемодинамического обеспечения физической нагрузки у здоровых лиц с различным содержанием холестерина в крови.

Материал и методы. Исследовано 116 практически здоровых мужчин с нормальным ($\leq 5,0$ ммоль/л; 1 группа) и повышенным ($\leq 5,0$ ммоль/л; 2 группа) уровнем холестерина (ХС) в крови. У 25 мужчин 1 группы и 20 – 2 группы изучали липидную структуру эритроцитарной мембраны: свободного холестерина (ХСм), основных фракций фосфолипидов (ФЛ), отношение содержания ХСм к сумме ФЛ (ХС/ФЛ), также уровень продуктов перекисного окисления липидов – диеновых конъюгатов (ДК), малаonaldehyde (МДА) и содержание С²⁺. В другой когорте лиц, разделенных по тому же принципу, исследовали потребление кислорода (VO_2), кислородный пульс (ОПС), удельное потребление кислорода (УПК), аэробный порог работы (АПР), прирост сердечного индекса ($\Delta СИ$).

Результаты. У лиц с гиперхолестеринемией выявлено статистически значимое увеличение в мембране ДК на 60,9% и МДА на 55,8%. На фоне роста содержания ХСм ($0,86 \pm 0,45$ ммоль/л против $0,57 \pm 0,41$ ммоль/л) отмечено снижение содержания легкоокисляемых ФЛ и увеличение уровня С²⁺ на 53,3%. Выявленные структурные изменения липидной фазы клеточной мембраны отражаются на функциональном состоянии, что подтверждено в результате тестирования спирометрии. Так более низкое потребление кислорода на стандартной нагрузке у мужчин 2 группы сочетается со статистически более значимым увеличением ОПС на 35,2%, УПК на 16,2%, снижением АПР на 21,6% и ростом $\Delta СИ$ на 24,9%, что свидетельствует об ограничении аэробно-гемодинамического обеспечения физической нагрузки. Заключение. Гиперлипидемия задолго до появления клинических признаков ишемической болезни сердца готовит почву для основных патофизиологических проявлений коронарной недостаточности: снижение коронарного резерва и энергетического потенциала сердечной мышцы.

Ключевые слова: гиперхолестеринемия; клеточная мембрана; кислородный обмен

Для цитирования: Васильев А.П., Стрельцова Н.Н., Петелина Т.И., Структурная модификация клеточной мембраны и особенности функционального состояния практически здоровых лиц с гиперхолестеринемией, Уральский медицинский журнал, №05 (188) 2020, с. 38 - 45, DOI 10.25694/URMJ.2020.05.11

Summary

Aim of the study. To reveal the difference in the structure of the lipid phase of the red blood cell membrane and to state functional features of aerobic and hemodynamic provision of physical exercise in healthy people with various cholesterol level. Material and methods. The study enrolled 116 apparently healthy males with normal (≤ 5.0 mmol/l; Group 1) and elevated (≤ 5.0 mmol/l; Group 2) cholesterol in blood. 25 males of Gr.1 and 20 males of Gr.2 had lipid structure of red blood cell membranes studied: free cholesterol, main phospholipid (PL) fractions, free cholesterol to PL summary ratio and also level of lipid peroxidation products (diene conjugates (DC), malondialdehyde (MDA) and C²⁺). Oxygen consumption (VO_2), oxygen

pulse of work (O2P), intensity of oxygen use (IOU), anaerobic threshold of work (ATW) and cardiac index growth (ΔCI) were studied in another cohort of people divided by the same principle having standard physical exercises.

Results. People with hypercholesterolemia revealed statistically significant increase of DC membrane for 60.9% and MDA membrane for 46.1%. Having growth of free cholesterol (0.86 ± 0.46 mmol/l vs 0.57 ± 0.41 mmol/l), lowering of easily oxidable PL and increase of C 2+ for 53.3% were noticed. Having less oxygen consumption doing physical exercise, males from Gr.2 had statistically significant growth of O2P for 35.2%, IOU for 16.2%, decrease of ATW for 21.6% and ΔCI for 24.9%; it shows depression of aerobic and hemodynamic provision of physical exercise.

Conclusion. Long before clinical signs of CAD, hyperlipidemia prepares the ground for the main pathophysiological symptoms of coronary insufficiency: decrease of coronary reserve and myocardium power potential

Keywords: hypercholesterolemia; cell-membrane; oxygen exchange

For citation: Vasiliev A.P., Streltsova N.N., Petelina T.I., Structural modification of cell membrane and functional condition of apparently healthy people with hypercholesterolemia, Ural Medical Journal, No. 05 (188) 2020, p. 38 - 45, DOI 10.25694/URMJ.2020.05.11

Введение

По современным представлениям патогенез атеросклероза ассоциируется с повышенным содержанием холестерина (ХС) в организме. Безусловно, ХС не единственный и может быть даже не основной фактор атерогенеза, особенно на начальных его этапах. Большое значение имеют воспалительный процесс, окислительный стресс, эндотелиальная дисфункция и повреждение эндотелия, обсуждаются такие механизмы как нарушение рецепторного аппарата, наследственный фактор и др. Однако положение, что «без холестерина нет атеросклероза» в настоящее время остается вполне правомочным. И одним из наиболее убедительных доказательств этого является выраженная его атерогенность при семейной гиперхолестеринемии, особенно при гетерозиготном варианте.

Вместе с тем, тот факт, что ХС синтезируется в тканях организма не только человека, но и всех живых объектов, вплоть до микроскопических, свидетельствует об универсальной и чрезвычайно важной его биологической функции. Прежде всего необходимо отметить значение этого стерина как основного структурного и функционального компонента плазматических мембран, обеспечивающего им необходимую плотность, избирательную проницаемость, защиту от повреждений. В значительной мере, определяя физико-химические свойства биомембран, обуславливая их микровязкость, электрические характеристики, трансмембранный транспорт электролитов, изменяя функцию вискозотропных ферментов, мембранный ХС оказывает влияние на физиологическую активность клетки [1-4 и др.]. Уровень ХС в плазме крови и эритроцитарной мембране является одним из важных факторов, во многом определяющих состояние геморегуляции и микроциркуляции [5-7]. Он играет немаловажную роль в пищеварении, являясь обязательным компонентом желчных кислот, усвоении жирорастворимых витаминов, в биологических превращениях провитамина Д, участвует в синтезе гормонов надпочечников, эстрогенов, тестостерона, обеспечивает работу серотониновых рецепторов и т.д. [1]. Понимание биологической значимости данного соединения дает основание некоторым исследователям утверждать, что задача холестериново-

го гомеостаза, который обеспечивается балансом между поступлением и утилизацией, сводится к поддержанию определенной концентрации его в плазматической мембране [2,4]. К возникновению патологических процессов приводит нарушение равновесия в холестеринном обмене с накоплением его в организме. Принимая во внимание тот факт, что «все фонды» стероида в организме легко обмениваются между собой [1], наиболее значительным физиологическим аспектом гиперхолестеринемии является накопление ХС в плазматической мембране клеток. Являясь одним из наиболее важных структурных компонентов биомембраны, ХС, как указывалось выше, контролирует ее физические свойства, создает условия для нормального функционирования мембраны в различных ситуациях, что в итоге отражается на функциональном состоянии клетки, тканей и органов.

Исходя из изложенного и учитывая важную роль ХС в различных процессах жизнедеятельности организма, представляется весьма ценным получение информации о характере и выраженности изменений структурной организации липидной фазы клеточной мембраны у здоровых лиц с повышенным уровнем ХС крови, то есть на доклинической стадии атеросклеротического процесса, а также проследить некоторые особенности функционирования организма в условиях гиперхолестеринемии и установить их связь с уровнем ХС крови.

Цель исследования.

Выявить различие в структуре липидной фазы эритроцитарной мембраны и установить функциональные особенности аэробно-гемодинамического обеспечения физической нагрузки у здоровых лиц с различным содержанием холестерина в крови.

Материал и методы

В исследовании приняли участие 116 практически здоровых мужчин с различным уровнем ХС в крови (средний возраст $44,9 \pm 11,6$ лет) после исключения сердечно-сосудистой патологии с применением стандартных клинико-лабораторных исследований и нагрузочных проб, с индексом массы тела < 30 кг/м², отсутствием бронхо-легочной патологии, заболеваний крови. Все

исследуемые были разделены на две когорты (рисунок 1): А – в которой в стандартных условиях (в утренние часы, натощак) исследовали состояние липидного бислоя эритроцитарной мембраны (n=45) и Б - в которой проводили спировелоэргометрию с оценкой гемодинамики на стандартной нагрузке (n=71). В каждой когорте были выделены группы с нормальным содержанием ХС в крови ($ХС \leq 5,0$ ммоль/л) – 1А, 1Б и с гиперхолестеринемией ($ХС > 5,0$ ммоль/л) – 2А, 2Б. Содержание ХС крови определяли энзиматическим колориметрическим методом по конечной точке на биохимическом автоматическом анализаторе Cobas Integra 400 plus (Швейцария). У 25 мужчин 1А группы ($ХС - 4,5 \pm 0,68$ ммоль/л) и 20 – 2А группы ($ХС - 6,4 \pm 0,86$ ммоль/л) изучали структурно-функциональное состояние липидной фазы эритроцитарной мембраны и содержание в эритроцитах промежуточных продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) – диеновых конъюгатов (ДК; нмоль/л), малонового диальдегида (МДА; нмоль/л) по методике [8].

Определение содержания свободного холестерина (ХСм; ммоль/л) и основных фракций фосфолипидов (ФЛ) в мембранах эритроцитов осуществляли методом тонкослойной хроматографии на силуфоле [9]. Исследовались следующие фосфолипиды: фосфатидилэтаноламин (ФЭА; ммоль/л), фосфатидилхолин (ФХ; ммоль/л), сфингомиелин (СФМ; ммоль/л), лизолецитин (ЛЛ; ммоль/л), фосфатидилсерин (ФС; ммоль/л). Кроме того, оценивалось отношение содержания ХСм к сумме ФЛ в мембране (ХС/ФЛ; ед), свидетельствующее о физико-химических свойствах мембраны, ее микровязкости [1]. Внутриклеточное содержание кальция исследовали колориметрическим методом на биохимическом анализаторе FP-901 (Финляндия). Индекс деформируемости эритроцитов (ИДЭ) определяли по методике З.Д. Федоровой с соавт. в нашей модификации [10].

По существующим представлениям [11, 12] структура липидного бислоя эритроцитарной мембраны отражает общие принципы организации биомембран. Это, а также общность мезенхимального происхождения красных клеток крови и миокарда и тот факт, что эритроцитарные мембраны свободно обмениваются с липидным компонентом плазматических липопротеидов делает эритроциты оптимальной моделью изучения липидного бислоя биомембран в клинических условиях, в частно-

сти, они дают возможность в определенной мере судить о мембранных процессах в кардиомиоцитах при нарушении холестерина обмена.

Другой когорте лиц (Б), также поделенной на 2 группы: 1Б (n=41) - с уровнем ХС в крови $4,2 \pm 0,99$ ммоль/л и 2Б (n=30) - с уровнем ХС $6,21 \pm 1,15$ ммоль/л, проводили спировелоэргометрию с использованием газоанализатора «Спиrolит-2» (Германия) и тетраполярную грудную реографию с использованием отечественного реоплетизмографа РПГ2-02. В процессе выполнения нагрузочной пробы исследовали следующие показатели: сердечный индекс (СИ; мл/м²), потребление кислорода (VO₂; мл), кислородный пульс (О₂ПС; мл – потребление кислорода за одно сердечное сокращение), удельное потребление кислорода (УПК; мл/Вт – потребление кислорода на единицу мощности выполненной нагрузки), анаэробный порог работы (АПР; Вт), двойное произведение (ДП; ед - произведение систолического АД и частоты сердечных сокращений), дающее косвенное представление о потреблении миокардом кислорода и объемном коронарном кровотоке. Поскольку уровень переносимости физических нагрузок у исследуемых имел существенные различия, с целью корректности сопоставления полученных данных все показатели регистрировали на одной стандартной нагрузке - 75 Вт. Изменения показателей ДП, СИ и VO₂ оценивали по величине их прироста на физическую нагрузку (Δ ДП, Δ СИ, Δ VO₂).

Полученные результаты исследований обработаны с использованием пакета прикладных программ «Statistica 7.0» for Windows. Для установления распределения переменных применяли критерий Шапиро–Уилка. Все исследуемые показатели имели нормальное распределение. Для оценки различий между группами применяли t-критерий Стьюдента с двусторонним уровнем значимости $p \leq 0,05$. Полученные данные представлены средней арифметической (M) и стандартным отклонением (SD). Корреляционный анализ проводился методом Пирсона с уровнем значимости $p \leq 0,05$.

Представленное исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежущей клинической практики, правилами Good Clinical Practice и принципами Хельсинкской декларация ВМА. Исследование было одобрено Этическим комитетом при Тюменском кардиологическом научном центре (протокол №18 от 20.02.2017г.).



Рисунок 1. Дизайн исследования

Таблица 1. Показатели структурно-функционального состояния эритроцитарной мембраны у исследуемых лиц с различным уровнем ХС крови (M±SD)

Показатели Metrics	1А группа; n=25 Group 1A; n=25	2А группа; n=20 Group 2A; n=20	P
Возраст, лет Age, years	44,4±15,7	47,6±16,2	0,69
ХС крови C, mmol/L	4,5±0,68	6,4±0,86	<0,001
МДА, ммоль/л MDA, mmol/L	30,3±23,3	47,2±27,5	0,048
ДК, ммоль/мл DC, mmol/mL	1,56±1,25	2,51±1,27	0,042
ФЭА, ммоль/л FE, mmol/L	0,36±0,032	0,31±0,029	0,039
СФМ, ммоль/л SM, mmol/L	0,34±0,137	0,32±0,08	0,059
ФС, ммоль/л FS, mmol/L	0,17±0,056	0,22±0,08	0,052
ФХ, ммоль/л FC, mmol/L	0,43±0,080	0,37±0,02	0,031
ЛЛ, ммоль/л LL, mmol/L	0,13±0,033	0,17±0,041	0,038
ХСм, ммоль/л Cm, mmol/L	0,37±0,410	0,86±0,45	0,041
ХС/ФЛ, ед C/FL, units	0,39±0,137	0,62±0,288	<0,001
Ca ²⁺ в эритроцитах, ммоль/л Ca ²⁺ in erythrocytes, mmol/L	0,15±0,022	0,23±0,082	0,046
ИДЭ, ед EDI, units	36,3±3,4	33,4±3,13	0,046

Примечание: Сокращения. ДК – диеновые конъюгаты, ИДЭ – индекс деформируемости эритроцитов, ЛЛ – липолизин, МДА – малоновый диальдегид, СФМ – сфингомиелин, ФС – фосфатидилсерин, ФХ – фосфатидилхолин, ФЭА – фосфатидилэтанолламин, ХС/ФЛ - отношение содержания ХСм к сумме ФЛ (фракции фосфолипидов) в мембране, ХС – холестерин крови, ХСм - свободный холестерин мембраны, Ca²⁺ - внутриклеточный кальций

Все пациенты до включения в исследование подписали письменное информированное согласие на участие в нем.

Результаты и обсуждение

Известно, что гиперхолестеринемия сопровождается увеличением продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) в органах и тканях [13]. Данный тезис согласуется с полученными нами данными (таблица 1), продемонстрировавшими статистически значимое увеличение в эритроцитах промежуточных продуктов ПОЛ – МДА и ДК во 2А группе лиц на 55,8% и 60,9%. Активизация свободнорадикального окисления закономерно приводит к снижению в липидном бислое мембраны количества легкоокисляемых, богатых двойными связями фосфолипидов. Так, во 2А группе исследуемых ФЭА находился на уровне 0,31±0,029 ммоль/л, в то время как у лиц с нормальным содержанием ХС в крови этот показатель составил 0,36±0,032 ммоль/л (p=0,039). Аналогичные сдвиги наблюдались при анализе содержания ФХ, уровень которого в 1А группе также был выше на 13,6% (p=0,031) по сравнению с альтернативной группой исследуемых. Снижение доли мембранных ФЭА и ФХ при гиперхолестеринемии сочеталось с увеличением в 1,3 раза доли ЛЛ (p=0,038), оказывающего деструктивное действие на мембрану. Структурные изменения липидного бислоя мембраны красных клеток крови ха-

рактеризовались также выраженной тенденцией к росту содержания ФС. Согласно современным представлениям повышенное содержание ЛЛ в сочетании с отчетливой тенденцией к увеличению ФС на фоне дефицита ФЭА и ФХ в клеточной мембране отражают типовую реакцию клеток при патологии различного генеза, свидетельствуя о снижении устойчивости эритроцитов к воздействию неблагоприятных факторов и сокращении продолжительности их жизни [14, 15]. Как показали исследования, во 2А группе лиц уровень ХСм в липидном бислое мембраны был выше на 50,9% (p=0,041) по сравнению с лицами 1А группы. Уменьшение суммарного количества ФЛ, и увеличение количества ХС закономерно ведет к росту отношения ХС/ФЛ, наиболее полно отражающего физико-химические свойства мембраны - состояние ее текучести, микровязкости [1]. По нашим данным этот показатель в группе мужчин с гиперхолестеринемией составил 0,62±0,28 ед против 0,39±0,13 ед в альтернативной группе (p<0,001). Интенсификация ПОЛ, рост уровня ХСм и структурная реорганизация липидной фазы клеточной мембраны сопровождалась ростом концентрации Ca²⁺. Так, во 2А группе уровень Ca²⁺ в мембране эритроцитов составил 0,23±0,082 ммоль/л, в то время как у мужчин с нормальным содержанием ХС в крови этот показатель равнялся 0,15±0,022 ммоль/л (p=0,046). Данное обстоятельство в совокупности с другими факторами приводит

Таблица 2. Изменение аэробно-гемодинамических показателей на стандартной физической нагрузке у здоровых лиц с различным содержанием холестерина крови (M±SD)

Показатели Metrics	1Б группа; n=41 Group 1B; n=41	2Б группа; n=30 Group 2B; n=30	P
Возраст, лет Age, years	40,9±16,4	42,8±5,40	0,86
Толерантность к ФН, Вт Tolerance to PE, W	140,0±47,0	122,4±30,2	0,66
ХС крови, ммоль/л C, mmol/l	4,2±0,99	6,2±1,15	<0,001
ΔVO ₂ , мл ΔVO ₂ , ml	1070±361,7	1028±118,5	0,037
O ₂ ПС, мл O ₂ PS, ml	9,6±3,4	7,1±1,0	<0,001
ΔПР, Вт ΔTW, W	50,5±32,9	39,6±29,6	0,058
УПК, мл/Вт SOC, ml/W	15,8±4,9	13,6±2,1	0,039
ΔСН, % ΔCI, %	174,3±36,0	217,7±69,2	0,041
ΔПП, ед ΔDP, units	94,2±74,3	104,5±41,1	0,056

Примечание: Сокращения. АПР - анаэробный порог работы, O₂ПС - потребление кислорода за одно сердечное сокращение, ДП - производство систолического артериального давления и частоты сердечных сокращений (двойное производство), СИ - сердечный индекс, УПК - удельное потребление кислорода, ФН - физическая нагрузка, ХС - холестерин крови, VO₂ - потребление кислорода

к ограничению способности эритроцитов изменять свою форму – деформируемости [15, 16]. Последнее продемонстрировано в наших исследованиях, показавших статистически значимое снижение ИДЭ в условиях гиперхолестеринемии (33,4±3,13 ед во 2А группе против 36,5±3,4 ед в 1А группе исследуемых).

Результаты исследования свидетельствуют о том, что изолированная гиперхолестеринемия сопровождается выраженными структурными изменениями липидной фазы клеточной мембраны, что, безусловно, отражается на функциональном состоянии клетки. Основываясь на данном тезисе, а также принимая во внимание тот факт, что эритроцитарная мембрана в определенной мере несет информацию о состоянии биомембран организма, мы изучили особенности энергообеспечения физических нагрузок у практически здоровых мужчин с различным содержанием ХС в крови.

Как следует из таблицы 2, у исследуемых с гиперхолестеринемией (2Б группа) толерантность к физической нагрузке имела тенденцию к снижению по сравнению с представителями 1Б группы (-12,7%). Различие однако не достигло статистической значимости. Прирост потребления кислорода на стандартной велоэргометрической нагрузке (75 Вт) у лиц 2Б группы составил 1028±118,5 мл, в то время как у мужчин с нормохолестеринемией этот показатель оказался достоверно выше – 1070±361,7 мл (p=0,037). Важно отметить существенное снижение во 2Б группе исследуемых потребления кислорода на одно сердечное сокращение (O₂ПС, -26,0%; p<0,001) и на единицу мощности выполненной нагрузки (УПК, -13,9%; p=0,039). Снижение «кислородной стоимости» физической нагрузки (VO₂) при одновременном падении аэробной продуктивности (O₂ПС, УПК) дает основание

трактовать уменьшение потребления кислорода не как проявление экономизации работы, а как признак ухудшения кислородного транспорта. Данный тезис находит подтверждение в выраженной тенденции к снижению

АПР у исследуемых 2 группы (-21,6%), свидетельствующей о более раннем включении и нарастании механизмов бескислородного энергообразования при физической нагрузке, т.е. указывающей на дефицит поступления кислорода к рабочим органам.

Представленные данные по изменению энергообеспечения физической нагрузки, по-видимому, обусловлены ограничением транспорта кислорода на уровне микроциркуляции, который, как указывалось выше, в условиях гиперхолестеринемии может быть обусловлен нарушением гемореологии, сокращением числа функционирующих капилляров, ухудшением диффузии кислорода через эритроцитарную мембрану [17]. Значение содержания ХС в крови для изменения кислородного режима организма демонстрирует наличие обратной корреляционной связи между его уровнем в плазме и величиной O₂ПС (r=-0,5, p=0,01), УПК (r=-0,45, p=0,02) и ΔVO₂ (r=-0,5, p=0,01) в общей группе здоровых лиц. Полученные данные свидетельствуют о функциональной депрессии процессов кислородного обмена по мере увеличения содержания ХС крови.

Обращает внимание тот факт, что более низкий прирост потребления кислорода на стандартную нагрузку в условиях гиперхолестеринемии обеспечивался более высоким уровнем сердечного выброса. Так, прирост сердечного индекса (ΔСН) на стандартную нагрузку во 2Б группе исследуемых составил 217,7±69,2%, в то время как в 1Б группе этот показатель увеличился всего на 173,3±36,0% (p=0,041). Важно подчеркнуть наличие кор-

реляционной связи между уровнем ХС в крови и АСИ в общей группе исследуемых ($r=+0,37$, $p=0,03$).

Полученные данные приводят к заключению, что гиперхолестеринемия является фактором, опосредовано стимулирующим сердечную деятельность, рост которой превышает реальные потребности. Это в свою очередь предъявляет повышенные требования к системе коронарного кровотока. Последнее в определенной степени согласуется с тенденцией к увеличению прироста на физическую нагрузку у лиц 2 группы показателя ДП, отражающего уровень коронарного кровотока, по сравнению с исследуемыми 1 группы (табл. 2).

Таким образом, представленные результаты исследования свидетельствуют о существенном влиянии повышенного содержания ХС в крови на процессы энергообеспечения физических нагрузок и снижении эффективности кислородно-транспортной системы у практически здоровых людей, что приводит к интенсификации сердечной деятельности и предъявляет повышенные требования к кровоснабжению миокарда.

По мнению ряда исследователей интенсификации свободнорадикальных процессов отводится ключевая роль в патогенезе атеросклероза [13, 18]. Согласно данным В.З Ланкина с соавт., увеличение скорости генерации активных форм кислорода и накопление липопероксидов в мембране гепатоцитов ингибирует ключевой фермент в реакции окисления ХС в желчные кислоты, что сопровождается увеличением поступления в кровь ХС-липопротеиновых комплексов. Свободный обмен липидов плазмы с мембранными структурами форменных элементов крови [19] делает вполне объяснимым увеличение ХС в липидном слое эритроцитов. Это обстоятельство имеет немаловажное значение, т.к. ХС, увеличивая степень упорядоченности мембранных ФЛ, приводит к увеличению микровязкости мембран [20, 21] и, как следствие, депрессии функционального состояния их липидного бислоя: нарушению активности вискозотропных ферментов, изменению мембранной проницаемости, нарушению функционального состояния мембранно-рецепторного комплекса, трансмембранного обмена электролитов. При этом отмечается уменьшение уровня макроэргов, выключение ионных насосов, накопление в клетках ионов Ca^{2+} , а также активация мембраносвязанных фосфолипаз, увеличение проницаемости мембраны [2, 3, 14]. Поскольку мембране эритроцитов присущи общие принципы организации липидного бислоя, выявленные закономерности правомерно распространить на плазматические мембраны клеток других органов.

Исходя из этого логично ожидать, что описанные структурные изменения клеточной мембраны, определяющие функцию клетки, найдут отражение в функциональном состоянии органа и организма в целом. Так, в ранее проведенных нами исследованиях [22] были выявлены довольно тесные корреляционные связи между содержанием некоторых структурных компонентов липидного бислоя эритроцитарной мембраны (ФХ, ФС, ХСм), а также ИДЭ и показателями поликардиографии: фазы быстрого наполнения, внутрисистолического пока-

зателя, индекса напряжения миокарда, времени изгнания минутного объема. В той же работе была обнаружена корреляционная связь между уровнем ХСм и величиной сердечного выброса, эхокардиографическим показателем отношения скорости раннего и позднего наполнения левого желудочка сердца (Е/А) и содержанием ФЭА в эритроцитарной мембране.

Важно отметить, что выявленные сдвиги физико-химических свойств мембран красных клеток крови способствуют снижению их деформируемости, образованию агрегатов, оказывают негативное влияние на микрогемодинамику, увеличивая вязкость крови, ограничивая капиллярный кровоток и способствуя тем самым возникновению тканевой ишемии. Проведенное нами исследование микроциркуляции с использованием лазерной доплеровской флоуметрии у больных с гиперхолестеринемией [17] выявило снижение у них нутритивной гемодинамики и уменьшение резерва микрососудистого кровотока. Ограничение транспорта кислорода на микроциркуляторном уровне объясняет установленный в наших исследованиях факт более раннего включения механизмов анаэробной энергопродукции (АПР) при физической работе у лиц с гиперхолестеринемией. Депрессия кислороднотранспортной функции стимулирует компенсаторное увеличение сердечного выброса и влечет за собой снижение эффективности работы сердца. В условиях мембрано-клеточных сдвигов при гиперхолестеринемии, характеризующихся также нарушением синтеза макроэргических соединений, неадекватная реальным потребностям интенсификация сердечной деятельности ведет к истощению энергетического потенциала миокарда, а снижение активности АТФ-аз, контролирующих электролитный баланс клетки может приводить к нарушениям ритма сердца и проводимости.

Представленные результаты свидетельствуют о том, что еще до атеросклеротического поражения артерий с их сужением и атеротромботическими осложнениями, на фоне гиперхолестеринемии развиваются мембранопатии, снижающие функциональный потенциал организма и обуславливающие возможность развития сердечно-сосудистой патологии, возникновения тех или иных клинических синдромов: нарушения ритма, сердечной недостаточности и др.

3 заключение

Согласно концепции естественного холестериноза [1] постепенное накопление ХС в организме, преимущественно в клеточных мембранах, является естественным и закономерным механизмом старения и умирания. Расход ХС на построение половых и стероидных гормонов замедляется, клетки многих тканей теряют способность к обновлению и росту, т.к. их генетическая программа исчерпана, а утилизация избытка стероидов снижается. Этот период жизнедеятельности характеризуется повышением ХС в плазме крови – гиперхолестеринемией. Указанный этап жизненного цикла может наступить не только в преклонном возрасте, но и в период, который принято называть зрелостью, что, вероятно, в значитель-

ной степени обусловлено наличием т.н. факторов риска атерогенеза, в том числе и генетических.

Таким образом, гиперхолестеринемия можно рассматривать как проявление сложных процессов в организме, знаменующих реализацию очередной фазы программы жизнедеятельности. Холестерину в данном случае отводится одна из ключевых ролей, которая наиболее отчетливо наблюдается в сдвигах структурно-функционального статуса липидного бислоя клеточных мембранах. Логично полагать, что метаболические преобразования на данном этапе нарушения холестеринового обмена в значительной степени опосредуются состоянием биомембран, как наиболее тонких биологических образований, выполняющие чрезвычайно важные, фундаментальные функции, отражающиеся на деятельности всех органов. В клинической практике можно наблюдать поражение органов при атерогенной гиперлипидемии без участия локальной артериальной недостаточности: нарушение ритма, проводимости сердца, появление признаков сердечной недостаточности, нарушение когнитивных функций головного мозга, нарушение зрения и др. Как показано в настоящем исследовании, грубые структурные изменения липидной фазы клеточной мембраны сопровождаются нарушением основных функций клетки, интенсификацией сердечной деятельности, что предъявляет повышенные требования к системе коронарного кровотока. Другими словами, применительно к ишемической болезни сердца, гиперлипидемия задолго до появления клинических признаков, обусловленных критическим уровнем стеноза коронарных артерий, готовит почву для основных патофизиологических проявлений коронарной недостаточности: снижение коронарного резерва и энергетического потенциала сердечной мышцы.

Атеросклеротическое поражение артерий, по видимому, следует рассматривать в рамках данной концепции, т.е. как частный случай общих проявлений дисметаболических процессов с участием холестерина (холестериноза). При атеросклеротическом стенозировании артерии,

проходящая ишемия ткани, проецируясь на уже имеющееся поражение органа, является мощным дополнительным патогенетическим фактором, определяющим течение болезни. С этого момента процесс вступает в свою заключительную фазу, значительно ухудшая прогноз и приближает завершение жизненной программы.

Исходя из вышеизложенного, логично также предположить, что улучшение прогноза больных под влиянием гиполипидемической терапии с использованием статинов, в определенной мере обусловлено оптимизацией липидного спектра клеточной мембраны. Не исключено, что плейотропные эффекты статинов реализуют свое действие в том числе и путем стабилизации клеточной мембраны. ■

Васильев Александр Петрович – доктор медицинских наук, главный научный сотрудник отделения артериальной гипертензии и коронарной недостаточности научного отдела клинической кардиологии Тюменского кардиологического научного центра, Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук, Томск, **Стрельцова Нина Николаевна** – научный сотрудник отделения артериальной гипертензии и коронарной недостаточности научного отдела клинической кардиологии Тюменского кардиологического научного центра, Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук, Томск, **Петелина Татьяна Ивановна** – доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения артериальной гипертензии и коронарной недостаточности научного отдела клинической кардиологии Тюменского кардиологического научного центра, Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук, Томск. Автор, ответственный за переписку: Васильев Александр Петрович 625002, Тюмень, ул. Немцова, д. 50, кв. 156., тел.моб. 8 (9088) 77-92-56. E-Mail: sss@infarkta.net.

Литер тур :

1. Лопухин Ю.М., Арчаков А.И., Владимиров Ю.А., Коган Э.М. Холестериноз (Холестерин биомембран. Теоретические и клинические аспекты). Москва: Медицина 1983;352.
2. Владимиров Ю.А. Биомембраны. Строение, свойства, функции. Биологические мембраны. 2002; 19(5):355. ISSN 0233-4755.
3. Геннис Р. Биомембраны: молекулярная структура и функции. Москва: Мир 1997; 624.
4. Ohvo-Rekila H., Ramstedt P., Leppimäki B. Cholesterol interaction with phospholipids in membranes. *Prog Lipid Res.* 2002;41:66-97. DOI:10.1016/s0163-7827(01)00020-0.
5. Маймистова А.А., Кошелев В.Б., Булаева С.В., Муравьев А.В. Изменение агрегации и деформируемости эритроцитов при активации внутриклеточных сигнальных путей. *Ярославский педагогический вестник.* 2010;3:71-74. УДК 612.014.1.
6. Сергеева А.С., Пивоваров Ю.И., Курильская Т.Е. и др. Устойчивость мембраны эритроцитов к тканевой ишемии у больных ишемической болезнью сердца и ее связь с факторами эндогенной природы. *Российский кардиологический журнал.* 2014;19(11):13-18. DOI:10.15829/1560-4071-2014-11-13-18.
7. Lévy, B.I. The importance of microcirculation and tissue perfusion in hypertension. *Curr. Med. Res. Opin.* 2005;21(5):1-6. DOI:10.1185/030079905X56411.
8. Современные методы в биохимии. А.М. Орехович (ред). Москва: Медицина 1977; 345.
9. Крылов В.И., Виноградов А.Ф., Ефремова С.И., Петрушина А.Д. и др. Метод тонкослойной хроматографии липидов мембран эритроцитов. Лабора-

- торное дело. 1975;4:305-306.
10. Васильев А.П. Определение индекса деформируемости эритроцитов. *Лабораторное дело*. 1991;9:44-46.
 11. Кузнецова Э.Э., Горохова В.Б., Корякина Л.Б. Некоторые аспекты оценки структурно-функциональных изменений в мембране эритроцитов при сердечно-сосудистой патологии. *Бюллетень ВСНЦ СО РАМН*. 2012;86(4-1):236-240. ISSN: 2541-9420.
 12. Пивоваров Ю.И., Курильская Т.Е., Сергеева А.С., Бабушкина И. В., Корякина Л. Б., Кузнецова Э. Э. и др. Характер нарушений состояния мембраны эритроцитов в зависимости от различных эндогенных факторов у больных ишемической болезнью сердца и гипертонической болезнью. Тромбоз, гемостаз и реология. 2014;1:23-30. ISSN 2078-1008.
 13. Ланкин В.З., Тихазе А.К., Беленков Ю.Н. Свободно-радикальные процессы при заболеваниях сердечно-сосудистой системы. *Кардиология*. 2000;7:48-62. ISSN: 0022-9040
 14. Новицкий В.В., Рязанцева Н.В., Степовая Е.А., Федорова Т.С., Кравец Е.Б., Иванов В.В. и др. Молекулярные нарушения мембраны эритроцитов при патологии различного генеза являются типовой реакцией организма: контуры проблемы. *Бюллетень сибирской медицины*. 2006;№2:62-69. ISSN: 1682-0363
 15. Чумакова С.П. Деформируемость эритроцитов и особенности фосфолипидного спектра их мембраны у кардиохирургических больных с умеренным и выраженным постперфузионным гемолизом. *Фундаментальные исследования*. 2013;2(часть1):205-210. ISSN:1812-7339.
 16. Сторожок С.А., Санников А.Г., Белкин А.В. Зависимость стабильности деформабельности мембран эритроцитов от межмолекулярных воздействий белка цитоскелета. *Вестник Тюменского государственного университета*. 2009;3:3-10. ISSN: 1562-2983.
 17. Васильев А.П., Стрельцова Н.Н., Секисова М.А. Микроциркуляция у больных ишемической болезнью сердца с гиперхолестеринемией. *Лазерная медицина*. 2008;12(1):47-50. ISSN: 2071-8004.
 18. Сафронов И.Д., Рагино Ю.И., Куликов В.Ю. Роль жирорастворимых антиоксидантов в патогенезе атеросклероза. *Бюллетень СО РАМН*. 2006;120(2):43-46. ISSN: 1815-6711.
 19. Nikolić M, Stanić D, Baricević I, Jones DR, Nedić O, Niketić V. Efflux of cholesterol and phospholipids derived from the haemoglobin-lipid adduct in human red blood cells into plasma. *Clin Biochem*. 2007;40:305-309. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2006.11.005.
 20. Рабинович А.Л., Корнилов В.В., Балабаев Н.К., Лермакерс Ф.А.М., Филиппов А.В. Свойства бислоев ненасыщенных фосфолипидов: влияние холестерина. *Биологические мембраны*. 2007;24(6):490-505. ISSN: 0233-4755
 21. Maxfield FR., Tabas I. Role of cholesterol and lipid organization in disease. *Nature*. 2005; 7068(438): 612-621. DOI:org/10.1038/nature04399.
 22. Васильев А.П. Клинико-профилактические аспекты применения лазерного излучения у больных стенокардией. *Тюмень: Медведь* 2003; 240.