

---

# АГРЕГАЦИЯ НЕЙТРОФИЛОВ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ С ДИСЛИПИДЕМИЕЙ, ПОЛУЧАЮЩИХ РОЗУВАСТАТИН

**И. А. Скорятина**

Областной клинический противотуберкулезный диспансер г. Курска  
*ул. Мичурина, 89, Курск, Россия, 305003*

**И.Н. Медведев**

Кафедра адаптивной физической культуры и медико-биологических наук  
Курский институт социального образования  
(филиал Российского государственного социального университета)  
*ул. Пирогова, 12б, Курск, Россия, 305035*

Цель работы: установить динамику способности нейтрофилов к агрегации у лиц с артериальной гипертонией и дислипидемией на фоне приема розувастатина.

Обследовано 30 больных артериальной гипертонией 1—2-й степени с дислипидемией IIб типа, риск 4, среднего возраста. Контроль представлен 26 здоровыми людьми аналогичного возраста. Больные получали розувастатин — 5 мг на ночь.

В условиях артериальной гипертонии с дислипидемией выявлено усиление агрегации нейтрофилов. В результате применения розувастатина у больных артериальной гипертонией с дислипидемией уже через 16 недель отмечена нормализация липидного состава, процессов перекисного окисления липидов и агрегации нейтрофилов.

**Ключевые слова:** нейтрофилы, перекисное окисление липидов, артериальная гипертония, дислипидемия, розувастатин.

В настоящее время в России по-прежнему сохраняется среди населения широкая распространенность артериальной гипертонии (АГ), все чаще сочетающейся с метаболическими нарушениями, видное место среди которых занимает дислипидемия (Д) [4]. Данное сочетание часто ведет к повышению агрегации форменных элементов крови [5, 8], в том числе лейкоцитов, и наиболее многочисленной их популяции — нейтрофилов, способствуя повышению тромбогенной опасности [1]. Не вызывает сомнений, что больным АГ с Д абсолютно показаны статины, использование которых способно снижать смертность от сердечно-сосудистых причин, значимо повышая качество жизни и улучшая общий прогноз [4, 5]. Вместе с тем динамика выраженности агрегационной способности нейтрофилов у больных АГ с Д, получающих статины, изучена весьма недостаточно. При этом остается не оценено влияние современного и все чаще применяемого в России розувастатина на выраженность агрегации нейтрофилов. В этой связи в настоящей работе сформулирована цель — установить динамику способности нейтрофилов к агрегации у лиц с АГ и Д на фоне приема ими розувастатина.

**Материалы и методы.** Проведенная работа выполнена на 30 пациентах с АГ 1—2-й степени и Д IIб типа, риск 4 [4], среднего возраста. Группу контроля составили 26 здоровых людей аналогичного возраста. Количество общего холестерина (ХС) и триглицеридов (ТГ) в плазме оценивали энзиматическим колориметриче-

ским методом набором фирмы «Витал Диагностикум». ХС липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) определяли набором фирмы «Ольвекс Диагностикум» энзиматическим колориметрическим методом. Уровень ХС липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) определяли расчетным путем [5]. Содержание ХС (липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП)) устанавливали по формуле (содержание ТГ/2,2). Полученные показатели общего ХС и ХС ЛПНП рассматривали как нормальные, пограничные или высокие в соответствии с V пересмотром Российских рекомендаций по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза [5].

У всех обследованных определяли активность перекисного окисления липидов (ПОЛ) в плазме по содержанию тиобарбитуровой кислоты (ТБК)-активных продуктов набором фирмы «Агат-Мед» и ацилгидроперекисей (АГП) [3]. Антиокислительный потенциал жидкой части крови определяли по И.А. Волчегорскому и соавт. (2000) [2].

После отмывания и ресуспендирования нейтрофилов в них количественно определены уровни ХС энзиматическим колориметрическим методом набором «Витал Диагностикум» и общих фосфолипидов (ОФЛ) по содержанию в них фосфора [7]. Внутри отмывтых и ресуспендированных нейтрофилов устанавливали перекисное окисление липидов по концентрации малонового диальдегида (МДА) и по содержанию АГП [3] с оценкой активности в них каталазы и супероксиддисмутазы (СОД) [10].

Агрегацию нейтрофилов регистрировали на фотоэлектроколориметре [6], используя их суспензию в физрастворе после отмывания от плазмы. В качестве индукторов агрегации применялись лектин зародышей пшеницы в дозе 32 мкг/мл, конканавалин А — 32 мкг/мл и фитогемагглютинин — 32 мкг/мл.

Всем пациентам назначался препарат розувастатин 5 мг на ночь в сочетании с метаболически нейтральным эналаприлом по 10 мг два раза в сутки. Оценка всех учитываемых клинических и лабораторных показателей проводилась в начале лечения, через 4, 16, 52 и 104 недели терапии. Статистическая обработка полученных результатов проведена *t*-критерием Стьюдента.

**Результаты исследований.** У включенных в исследование больных в исходном состоянии отмечена дислипидемия, сопровождающаяся активацией ПОЛ плазмы — содержание в ней АГП в 2,2 раза, а уровень ТБК-активных продуктов в 1,4 раза превышали контрольные значения. При этом антиоксидантный потенциал плазмы составлял у них всего  $23,7 \pm 0,09\%$ , уступая контролю в 1,4 раза (табл.).

Количественное содержание холестерина в нейтрофилах наблюдаемых пациентов превышало контроль на 33,9% при снижении ОФЛ до  $0,35 \pm 0,004$  мкмоль/ $10^9$  ней. Активности каталазы и СОД в нейтрофилах у наблюдаемых больных значительно уступали контролю, что создавало условия для образования в них большого количества АГП (повышен в 1,5 раза) и МДА (повышен в 2 раза) (табл.).

Таблица

## Учитываемые показатели плазмы и нейтрофилов больных, принимающих розувастатин

Параметры	Розувастатин, $n = 30, M \pm m$					Контроль, $n = 26, M \pm m$
	исход	4 нед.	16 нед.	52 нед.	104 нед.	
ОХС, ммоль/л	6,5 ± 0,05	5,4 ± 0,04 $p_1 < 0,01$	4,5 ± 0,08 $p_1 < 0,01$	4,4 ± 0,06	4,4 ± 0,05	4,8 ± 0,05 $p < 0,01$
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,03 ± 0,004	1,21 ± 0,005 $p_1 < 0,01$	1,64 ± 0,007 $p_1 < 0,01$	1,65 ± 0,005	1,66 ± 0,002	1,60 ± 0,006 $p < 0,01$
ХС ЛПНП, ммоль/л	4,18 ± 0,05	3,05 ± 0,06 $p_1 < 0,01$	2,10 ± 0,06 $p_1 < 0,01$	1,99 ± 0,05	1,98 ± 0,08	2,43 ± 0,04 $p < 0,01$
ХС ЛПОНП, ммоль/л	1,29 ± 0,005	1,14 ± 0,005 $p_1 < 0,01$	0,76 ± 0,006 $p_1 < 0,01$	0,76 ± 0,007	0,76 ± 0,003	0,77 ± 0,005 $p < 0,01$
ТГ, ммоль/л	2,83 ± 0,06	2,50 ± 0,04 $p_1 < 0,01$	1,68 ± 0,07 $p_1 < 0,01$	1,68 ± 0,05	1,67 ± 0,08	1,70 ± 0,02 $p < 0,01$
АГП плазмы, Д233/1 мл	3,20 ± 0,08	2,60 ± 0,05 $p_1 < 0,01$	1,42 ± 0,06 $p_1 < 0,01$	1,42 ± 0,04	1,41 ± 0,05	1,42 ± 0,09 $p < 0,01$
ТБК плазмы, мкмоль/л.	5,15 ± 0,13	4,68 ± 0,04 $p_1 < 0,01$	3,56 ± 0,05 $p_1 < 0,01$	3,55 ± 0,06	3,54 ± 0,08	3,56 ± 0,07 $p < 0,01$
Антиокислительный потенциал плазмы, %	23,7 ± 0,09	26,9 ± 0,05 $p_1 < 0,01$	32,9 ± 0,10 $p_1 < 0,01$	32,9 ± 0,07	33,0 ± 0,05	32,9 ± 0,12 $p < 0,01$
ХС нейтрофилов, мкмоль/ $10^9$ ней.	0,83 ± 0,006	0,70 ± 0,008 $p_1 < 0,01$	0,61 ± 0,006 $p_1 < 0,01$	0,61 ± 0,005	0,60 ± 0,004	0,62 ± 0,004 $p < 0,01$
ОФЛ нейтрофилов, мкмоль / $10^9$ ней.	0,35 ± 0,004	0,47 ± 0,007 $p_1 < 0,01$	0,53 ± 0,005 $p_1 < 0,01$	0,52 ± 0,004	0,53 ± 0,007	0,51 ± 0,003 $p < 0,01$
АГП нейтрофилов, Д <sub>233</sub> / $10^9$ ней.	3,52 ± 0,03	3,12 ± 0,04 $p_1 < 0,01$	2,35 ± 0,05 $p_1 < 0,01$	2,36 ± 0,03	2,35 ± 0,05	2,36 ± 0,05 $p < 0,01$
МДА нейтрофилов, нмоль/ $10^9$ ней.	1,43 ± 0,05	1,23 ± 0,05 $p_1 < 0,01$	0,73 ± 0,04 $p_1 < 0,01$	0,73 ± 0,04	0,72 ± 0,06	0,73 ± 0,03 $p < 0,01$
Каталаза нейтрофилов, МЕ/ $10^9$ ней.	5234,0 ± 20,21	5798,0 ± 15,90 $p_1 < 0,05$	9952,1 ± 16,95 $p_1 < 0,01$	9950,3 ± 18,12	9951,5 ± 17,65	9950,0 ± 19,77 $p < 0,01$
СОД нейтрофилов, МЕ/ $10^9$ ней.	1236,1 ± 3,85	1453,2 ± 4,72 $p_1 < 0,01$	1783,0 ± 5,18 $p_1 < 0,01$	1784,2 ± 4,24	1781,0 ± 4,58	1780,0 ± 4,21 $p < 0,01$
Агрегация с лектином, %	24,6 ± 0,06	19,1 ± 0,05 $p_1 < 0,01$	15,6 ± 0,04 $p_1 < 0,01$	15,5 ± 0,06	15,4 ± 0,08	15,6 ± 0,07 $p < 0,01$
Агрегация с конканавалином А, %	19,6 ± 0,04	16,2 ± 0,05 $p_1 < 0,01$	14,8 ± 0,04 $p_1 < 0,01$	14,7 ± 0,07	14,6 ± 0,08	14,8 ± 0,04 $p < 0,01$
Агрегация с фитогемагглютинин, %	42,2 ± 0,06	38,0 ± 0,05 $p_1 < 0,01$	30,6 ± 0,07 $p_1 < 0,01$	30,5 ± 0,03	30,5 ± 0,08	30,6 ± 0,09 $p < 0,01$

Примечание: Условные обозначения:  $p$  — достоверность различий исходных значений и контроля,  $p_1$  — достоверность динамики показателей на фоне лечения.

Агрегация нейтрофилов у больных была активирована со всеми испытанными индукторами (с лектином — на 57,7%, с конканавалином А — на 32,4%, с фитогемагглютинином — на 37,9%).

Уже в результате 4-недельного приема препарата у больных достигнуто снижение выраженности Д, сочетающееся с повышением АОА и снижением первичных и вторичных продуктов ПОЛ в плазме. Полученные позитивные изменения углублялись к 16-й неделе лечения, обеспечив нормализацию липидного состава плазмы с его стойким закреплением в течение последующего наблюдения. Это сопровождалось достижением в эти сроки полной нормализацией антиоксидательного потенциала плазмы ( $32,9 \pm 0,10\%$ ) и количества продуктов пероксидации липидов в ней. Так, концентрация АГП плазмы больных в эти сроки применения розувастатина составила  $1,42 \pm 0,06$  Д<sub>233</sub>/1 мл, а ТБК-активных продуктов —  $3,56 \pm 0,05$  мкмоль/л, закрепляясь на достигнутом уровне при продолжении терапии.

Уже через 4 недели терапии выявлено снижение в них уровня ХС на 18,6% и повышение ОФЛ — на 34,3%. В результате 16-недельного лечения произошла полная нормализация исследуемых показателей, сохраняющаяся при продолжении терапии до конца наблюдения.

Спустя месяц терапии содержание АГП в нейтрофилах снизилось на 12,8%, МДА — на 16,3% при достоверном усилении их антиоксидантной системы. Дальнейшее наблюдение за больными, принимавшими розувастатин, позволило отметить дополнительную положительную динамику ПОЛ в нейтрофилах и их антиоксидантной защищенности с достижением их нормализации к 16-й неделе приема препарата.

Через 4 недели терапии активность агрегации нейтрофилов с лектином сократилась на 28,8%, с конканавалином А — на 20,9%, с фитогемагглютинином — на 11,0% (таблица). Контроль эффективности 16-недельной терапии позволил выявить нормализацию агрегационной способности нейтрофилов с лектином, с конканавалином А и фитогемагглютинином. Дальнейший прием розувастатина в течение 104 недель обеспечил у пациентов поддержание достигнутого уровня агрегации нейтрофильных лейкоцитов со всеми использованными индукторами на уровне нормы.

**Обсуждение результатов.** Ведущую роль в формировании реологических дисфункций при АГ с Д играют форменные элементы крови, в том числе нейтрофилы, которые являются наиболее многочисленной популяцией лейкоцитов. Известно, что Д неизбежно нарушает многие биологические процессы, ослабляя АОА, приводя к активации ПОЛ в жидкой части крови [9]. Интенсификация процесса пероксидации липидов плазмы у этих пациентов вызывает перестройку мембран лейкоцитов, способствуя изменению работы их рецепторного аппарата, а в результате интенсификации ПОЛ внутри них — их вторичных месенджеров. В условиях АГ и Д нейтрофилы начинают активироваться, усиливают выработку медиаторов воспаления и кислородных радикалов, что ведет к экспрессии на их поверхности молекул адгезии — интегринов и селектинов.

Найденная при АГ с Д активация агрегации нейтрофилов была во многом вызвана повышением активности различных углеводных детерминант их гликопротеиновых рецепторов мембраны с лектинами. Ввиду того что фитогемагглютинин способен специфически взаимодействовать с участками bD-галактозы гликопротеинов, лектин зародыша пшеницы — с N-ацетил-D-глюкозамином и N-ацетил-нейраминовой (сиаловой) кислотой, а конканавалин А — с содержащими маннозу N-гликанами [1], то по активности данного процесса можно оценивать состояние определенных вариантов рецепторов нейтрофилов, участвующих в их агрегационном процессе. В этой связи можно считать, что при АГ с Д повышение лектин-индуцированной агрегации нейтрофилов связано с экспрессией рецепторов адгезии и увеличением в их составе участков, содержащих N-ацетил-D-глюкозамин, N-ацетил-нейраминовую кислоту, маннозу и bD-галактозу.

Выявленное усиление агрегации нейтрофилов у больных АГ с Д нуждалось в адекватной коррекции. В работе была испытана возможность влияния на агрегацию нейтрофилов одного из показанных им гиполипидемических средств — статинов, ранее показавших свою высокую эффективность в плане оптимизации реологических свойств эритроцитов [8, 9]. В ходе проведенных в настоящей работе исследований было установлено, что применение розувастатина приводит не только к улучшению липидного профиля плазмы, но и к оптимизации липидного состава мембран нейтрофилов, сопровождаясь ростом антиоксидантной защиты плазмы крови и данной популяции лейкоцитов с ослаблением в них ПОЛ. Терапия розувастатином способствовала быстрой полной нормализации агрегационной способности нейтрофилов, что указывает на восстановление у больных углеводной структуры гликопротеиновых рецепторов мембраны нейтрофильных лейкоцитов. Можно считать, что в результате терапии у пациентов с АГ и Д имела место оптимизация количества N-ацетил-D-глюкозамина, N-ацетил-нейраминовой (сиаловой) bD-галактозы и маннозы в составе их рецепторов на поверхности нейтрофилов.

#### Выводы

1. Для больных АГ с Д свойственно повышение агрегации нейтрофилов, которое обуславливается липидным дисбалансом их мембраны, усилением в них ПОЛ и изменениями в углеводной структуре их гликопротеиновых рецепторов.
2. Уже через 16 недель применения розувастатина у пациентов с АГ и Д достигается нормализация липидного состава, интенсивность ПОЛ в плазме и нейтрофилах и агрегационной способности нейтрофильных лейкоцитов.

#### ЛИТЕРАТУРА

- [1] Белова Л.А. Биохимия процессов воспаления и поражения сосудов. Роль нейтрофилов // Биохимия. — 1997. — 62 (6). — С. 659—668.
- [2] Волчегорский И.А., Долгушин И.И., Колесников О.Л. Экспериментальное моделирование и лабораторная оценка адаптивных реакций организма. — Челябинск, 2000.

- [3] *Гаврилов В.Б., Мишкорудная М.И.* Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме крови // *Лабораторное дело*. — 1983. — № 3. — С. 33—36.
- [4] Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (третий пересмотр) // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. — 2008. — № 6 (приложение 2).
- [5] Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации (V пересмотр) // *Российский кардиологический журнал*. — 2012. — № 4 (приложение 1).
- [6] *Захария Е.А., Кинах М.В.* Упрощенный способ определения агрегации и дезагрегации тромбоцитов // *Лабораторное дело*. — 1989. — № 1. — С. 36—38.
- [7] *Колб В.Г., Камышников В.С.* Справочник по клинической химии. — Минск: Беларусь, 1982.
- [8] *Медведев И.Н., Скорятин И.В.* Реологические свойства эритроцитов у больных артериальной гипертензией с дислипидемией на фоне ловастатина // *Медицинский альманах*. — 2011. — № 3(16). — С. 67—70.
- [9] *Медведев И.Н., Скорятин И.А.* Сравнительная характеристика влияния отдельных статинов на реологические свойства эритроцитов у больных артериальной гипертензией с дислипидемией // *Вестник РУДН. Серия «Медицина»*. — 2012. — № 1. — С. 58—65.
- [10] *Чевари С., Андял Т., Штрэнгер Я.* Определение антиоксидантных параметров крови и их диагностическое значение в пожилом возрасте // *Лабораторное дело*. — 1991. — № 10. — С. 9—13.

## REFERENCES

- [1] *Belova L.A.* Biochemistry of inflammation and vascular lesions. The role of neutrophils // *Biochemistry*. — 1997. — 62 (6). — P. 659—668.
- [2] *Volchegorsky I.A., Dolgushin I.I., Kolesnikov O.L.* Experimental simulations and laboratory evaluation of adaptive reactions. — Chelyabinsk, 2000.
- [3] *Gavrilov V.B., Mishkorudnaya M.I.* Spectrophotometric determination of the lipid hydroperoxide in plasma // *Laboratory practice*. — 1983. — № 3. — P. 33—36.
- [4] Diagnosis and treatment of hypertension. Russian recommendation (3<sup>rd</sup> revision) // *Cardiovascular therapy and prevention*. — 2008. — № 6 (Annex 2).
- [5] Diagnosis and correction of lipid metabolism disorders in the prevention and treatment of atherosclerosis. Russian recommendations (V revision) // *Russian Cardiology J*. — 2012. — № 4 (Appendix 1).
- [6] *Zachariya E.A., Kinakh M.B.* Simplified method for determining aggregation and disaggregation platelet // *Laboratory practice*. — 1989. — № 1. — P. 36—38.
- [7] *Kolb V.G., Kamysnikov V.S.* Handbook of Clinical Chemistry. — Minsk: Belarus, 1982.
- [8] *Medvedev I.N., Skoryatina I.A.* Rheological properties of erythrocytes in patients with arterial hypertension and dyslipidemia on the background of lovastatin // *Medical almanac*. — 2011. — № 3 (16). — P. 67—70.
- [9] *Medvedev I.N., Skoryatina I.A.* Comparative characteristics of the effect of some statins on the rheological properties of red blood cells in patients with arterial hypertension and dyslipidemia // *Bulletin of Peoples' Friendship University of Russia. "Medicine"*. — 2012. — № 1. — P. 58—65.
- [10] *Chevary S., Andyal T., Shtrenger Ya.* Determination of antioxidant properties of blood and its diagnostic value in the elderly // *Laboratory practice*. — 1991. — № 10. — P. 9—13.

## **AGGREGATION OF NEUTROPHILS IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION DYSLIPIDEMIC PATIENTS RECEIVING ROSUVASTATIN**

**I.A. Skoryatina**

Regional clinical TB dispensary  
*Michurin str., 89, Kursk, Russia, 305003*

**I.N. Medvedev**

Department of adaptive physical education,  
department of biomedical sciences  
Kursk institute of social education  
(branch of the Russian State Social University)  
*Pirogov str., 12b, Kursk, Russia, 305035*

Purpose: To establish the dynamics of neutrophils ability to aggregation in patients with arterial hypertension (AH) and dyslipidemia receiving rosuvastatin.

Examined 30 patients with AH of 1—2 grade and dyslipidemia type IIb, risk of 4, middle age. Control submitted on 26 healthy people of similar age. Patients received rosuvastatin 5 mg per night.

In patients with AH and dyslipidemia increased neutrophil aggregation was revealed. As a result the use of rosuvastatin in patients with AH and dyslipidemia during 16 weeks led to normalization of lipids, lipid peroxidation and aggregation of neutrophils.

**Key words:** neutrophils, lipid peroxidation, arterial hypertension, dyslipidemia, rosuvastatin.