

УДК [616-005.1-08:616.12-008.331.1]:615.22

## ВЛИЯНИЕ АТОРВАСТАТИНА НА АГРЕГАЦИОННЫЕ СВОЙСТВА НЕЙТРОФИЛОВ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ С ДИСЛИПИДЕМИЕЙ

И.Н. Медведев<sup>1</sup>, И.А. Скорятина<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Курский институт социального образования (филиал) РГСУ,

<sup>2</sup>ОГУЗ «Областной клинический противотуберкулезный диспансер г. Курска»

Цель работы – выяснить динамику агрегационной способности нейтрофилов у больных артериальной гипертонией с дислипидемией, получающих аторвастатин. Под наблюдением находились 33 больных артериальной гипертонией 1–2 степени с дислипидемией IIb типа, риск 4, среднего возраста. Группу контроля составили 26 здоровых людей аналогичного возраста. Все больные получали препарат аторвастатин по 10 мг на ночь на фоне эналаприла (10 мг два раза в сут). В условиях артериальной гипертонии с дислипидемией отмечено усиление агрегации нейтрофилов, во многом обуславливающееся нарушениями в липидном обмене, активацией перекисного окисления липидов плазмы и развитием их рецепторных перестроек. В результате применения аторвастатина у больных артериальной гипертонией с дислипидемией через 16 нед. отмечена нормализация липидного состава и перекисного окисления липидов плазмы, а через 52 нед. терапии достигнута нормализация агрегационной способности нейтрофилов.

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

**Введение.** Отмечающееся в условиях современности неуклонное распространение среди жителей России сердечно-сосудистых заболеваний во многом связано с нарастанием количества случаев артериальной гипертонии (АГ), которая все чаще отягощается отдельными метаболическими нарушениями, в т.ч. дислипидемией (Д). Данное сочетание в значительной степени увеличивает тонус периферических сосудов, стимулирует течение атеросклероза, значимо повышая риск возникновения сердечно-сосудистых катастроф [4].

Становится очевидным, что АГ с метаболическими дисфункциями ведет к росту функциональных способностей отдельных разновидностей форменных элементов крови [8, 9], в т.ч. повышению реактивности лейкоцитов и наиболее многочисленной их популяции – нейтрофилов, внося значимый вклад в формирование тромбогенной опасности [1]. В то же время активность агрегации нейтрофилов, а также возможности ее коррекции путем применения у больных АГ с Д наиболее показанных им статинов, способных

снижать смертность от сердечно-сосудистых причин, значимо повышающих качество жизни и улучшающих общий прогноз [4], изучены весьма недостаточно. Остается пока неясным влияние одного из достаточно широко применяемых в России препаратов данной группы – аторвастатина – на выраженность агрегации нейтрофилов.

**Цель исследования.** Выяснить динамику агрегационной способности нейтрофилов у больных АГ с Д, получающих аторвастатин.

**Материалы и методы.** Обследовано 33 пациента (средний возраст  $49,2 \pm 1,8$  года) с АГ 1–2 степени с Д IIb типа, риск 4 (критерии ДАГЗ (2008) [5]). Группу контроля составили 26 здоровых людей (средний возраст  $48,9 \pm 1,9$  года). Уровень общего холестерина (ХС) и триглицеридов (ТГ) оценивали энзиматическим колориметрическим методом набором фирмы «Витал Диагностикум». ХС липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) определяли набором фирмы «Ольвекс Диагностикум» энзиматическим колориметрическим методом. Количество общих липидов (ОЛ) оценивали набором фирмы «Лахема».

Общие фосфолипиды (ОФЛ) сыворотки крови определяли по содержанию в них фосфора [6] с последующим установлением соотношения в плазме ОХС/ОФЛ. Уровни ХС липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) рассчитывали по формуле W. Friedwald и соавт. [12]. Содержание ХС липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП) устанавливали по формуле ТГ/2,2. Полученные показатели ОХС и ХС ЛПНП рассматривали как нормальные, пограничные или высокие в соответствии с Российскими рекомендациями, разработанными Комитетом экспертов ВНОК, секцией атеросклероза [4]. Для выявления Д были использованы следующие критерии: ОХС выше 5,0 ммоль/л, ТГ выше 1,7 ммоль/л и ХС ЛПНП выше 3,0 ммоль/л, ХС ЛПВП менее 1,0 ммоль/л. Коэффициент атерогенности рассчитывался по формуле ХС ЛПНП / ХС ЛПВП. За норму принимались значения ниже 3. Типирование Д производилось по классификации D. Fredrickson и соавт. [11] с дополнениями Комитета экспертов ВОЗ. 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. [2].

После отмывания и ресуспендирования в нейтрофилах количественно были определены уровни ХС энзиматическим колориметрическим методом набором «Витал Диагностикум» и ОФЛ по содержанию в них фосфора [6] с последующим расчетом отношения ХС/ОФЛ. Внутрилейкоцитарное ПОЛ определяли в отмывтых и ресуспендированных нейтрофилах по концентрации малонового диальдегида (МДА) [7] и по содержанию АГП [3]. Устанавливали активность внутрилейкоцитарных каталазы и супероксиддисмутазы (СОД) [10].

Агрегацию нейтрофилов регистрировали на фотоэлектроколориметре [11] в их суспензии в физрастворе с лектином зародышей

пшеницы в дозе 32 мкг/мл, конканавалином А – 32 мкг/мл и фитогемагглютинином – 32 мкг/мл.

Всем включенным в исследование больным назначался аторвастатин 10 мг на ночь. Для нормализации уровня артериального давления во всех случаях применялся метаболически нейтральный эналаприл 10 мг два раза в сут. Регистрация всех учитываемых клинических и лабораторных показателей проводилась в начале лечения, через 4, 16, 52 и 104 нед. терапии. Статистическая обработка полученных результатов проведена с помощью t-критерия Стьюдента.

**Результаты и обсуждение.** У больных в плазме крови содержание ОЛ и ОХС оказалось увеличено до  $9,00 \pm 0,18$  г/л и  $6,30 \pm 0,02$  ммоль/л соответственно при снижении ОФЛ плазмы до  $1,54 \pm 0,04$  ммоль/л, что обусловило рост отношения ОХС/ОФЛ в 3 раза. У пациентов в исходном состоянии атерогенные фракции холестерина – ХС ЛПНП и ХС ЛПОНП – были достоверно повышены ( $4,00 \pm 0,03$  и  $1,30 \pm 0,03$  ммоль/л соответственно) с увеличением в крови в 1,7 раза ТГ по сравнению с контрольным уровнем. При этом ХС ЛПВП оказался снижен на 53,8%. Имеющийся у больных липидный дисбаланс способствовал повышению коэффициента атерогенности плазмы в 2,3 раза. У пациентов также выявлена активация ПОЛ плазмы: содержание в ней АГП в 2,5 раза, а уровень ТБК-активных продуктов в 1,5 раза превышали контрольные значения. При этом антиоксидантный потенциал плазмы составлял у них всего  $23,50 \pm 0,11$ %, уступая контролю в 1,4 раза (табл. 1).

Количественное содержание холестерина в нейтрофилах пациентов превышало уровень контроля на 37,1% при снижении в них ОФЛ до  $0,36 \pm 0,005$  мкмоль/ $10^9$  нейтр., обеспечив в них рост отношения ХС/ОФЛ почти в 2 раза (табл. 2). Активность каталазы и СОД в нейтрофилах у наблюдаемых больных значительно уступала контролю, что создавало условия для поддержания в них высокого уровня АГП и МДА.

Таблица 1

Липидный состав и ПОЛ плазмы крови больных на фоне аторвастатина ( $M \pm m$ )

Параметры	Период лечения					Контроль
	исходн.	4 нед.	16 нед.	52 нед.	104 нед.	
ОХС, ммоль/л	6,30±0,02	5,50±0,07 $p_1 < 0,01$	4,60±0,06 $p_1 < 0,01$	4,50±0,03	4,40±0,04	4,80±0,05 $p < 0,01$
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,040±0,002	1,190±0,003 $p_1 < 0,01$	1,630±0,005 $p_1 < 0,01$	1,650±0,003	1,640±0,005	1,60±0,06 $p < 0,01$
ХС ЛПНП, ммоль/л	4,00±0,03	3,15±0,05 $p_1 < 0,01$	2,19±0,04 $p_1 < 0,01$	2,08±0,02	2,00±0,03	2,43±0,04 $p < 0,01$
ХС ЛПОНП, ммоль/л	1,300±0,003	1,160±0,003 $p_1 < 0,01$	0,780±0,002 $p_1 < 0,01$	0,770±0,004	0,760±0,005	0,770±0,005 $p < 0,01$
ТГ, ммоль/л	2,85±0,05	2,56±0,03 $p_1 < 0,01$	1,71±0,05 $p_1 < 0,01$	1,69±0,04	1,68±0,06	1,70±0,02 $p < 0,01$
ОЛ, г/л	9,00±0,18	8,20±0,07 $p_1 < 0,01$	5,60±0,05 $p_1 < 0,01$	5,70±0,04	5,50±0,08	5,60±0,03 $p < 0,01$
ОФЛ, ммоль/л	1,54±0,04	2,04±0,06 $p_1 < 0,01$	3,56±0,07 $p_1 < 0,01$	3,56±0,04	3,57±0,07	3,54±0,09 $p < 0,01$
ОХС/ОФЛ плазмы	4,09±0,05	2,70±0,06 $p_1 < 0,01$	1,29±0,03 $p_1 < 0,01$	1,26±0,05	1,23±0,04	1,36±0,06 $p < 0,01$
Коэффициент атерогенности плазмы	3,85±0,05	2,65±0,04 $p_1 < 0,01$	1,34±0,04 $p_1 < 0,01$	1,26±0,04	1,23±0,03	1,52±0,05 $p < 0,01$
АГП плазмы, Д <sub>233</sub> /1 мл	3,21±0,04	2,76±0,03 $p_1 < 0,01$	1,42±0,04 $p_1 < 0,01$	1,43±0,05	1,42±0,07	1,42±0,09 $p < 0,01$
ТБК плазмы, мкмоль/л.	5,17±0,10	4,77±0,07 $p_1 < 0,01$	3,56±0,03 $p_1 < 0,01$	3,54±0,04	3,55±0,06	3,56±0,07 $p < 0,01$
Антиокисли- тельный потен- циал плазмы, %	23,50±0,11	26,40±0,04 $p_1 < 0,01$	32,90±0,10 $p_1 < 0,01$	32,80±0,02	32,80±0,09	32,90±0,12 $p < 0,01$

**Примечание.**  $p$  – достоверность различий исходных значений и контроля;  $p_1$  – достоверность динамики показателей на фоне лечения. В табл. 2 обозначения сходные.

Агрегация нейтрофилов у больных в исходе оказалась ускорена со всеми примененными индукторами (с лектином на 56,4 %, с конканавалином А на 31,7 %, с фитогемоглютинином на 38,5 %) (табл. 2).

В результате приема аторвастатина у всех больных была достигнута быстрая положительная динамика всех учитываемых показателей, углубляющаяся по мере продолжения лечения.

Уже через 4 нед. приема препарата у больных снизилась выраженность Д, сопровождаясь повышением АОА и снижением АГП и ТБК-продуктов плазмы. Достигнутая позитивная динамика данных показателей углублялась к 16 нед. лечения, обеспечивая нормализацию липидного спектра и ПОЛ плазмы крови. Дальнейший прием больными аторвастатина обеспечил закрепление полученных результатов до конца наблюдения (табл. 1).

Таблица 2

**Биохимические и функциональные показатели нейтрофилов больных  
на фоне лечения аторвастатином ( $M \pm m$ )**

Параметры	Период лечения					Контроль
	Исходные значения	4 нед.	16 нед.	52 нед.	104 нед.	
ХС нейтрофилов, мкмоль/ $10^9$ нейтр.	0,850±0,003	0,740±0,008 $p_1 < 0,05$	0,670±0,004 $p_1 < 0,01$	0,610±0,003 $p_1 < 0,01$	0,620±0,006	0,620±0,004 $p < 0,01$
ОФЛ нейтрофилов, мкмоль/ $10^9$ нейтр.	0,360±0,005	0,430±0,005 $p_1 < 0,05$	0,480±0,003 $p_1 < 0,05$	0,520±0,005 $p_1 < 0,01$	0,530±0,006	0,510±0,003 $p < 0,01$
ХС/ОФЛ нейтрофилов	2,360±0,005	1,720±0,004 $p_1 < 0,05$	1,400±0,004 $p_1 < 0,01$	1,170±0,008 $p_1 < 0,01$	1,170±0,007	1,210±0,006 $p < 0,01$
АГП нейтрофилов, $D_{233}/10^9$ нейтр.	3,51±0,06	3,18±0,07 $p_1 < 0,05$	2,54±0,07 $p_1 < 0,01$	2,36±0,05 $p_1 < 0,01$	2,35±0,08	2,36 ±0,05 $p < 0,01$
МДА нейтрофилов, нмоль/ $10^9$ нейтр.	1,41±0,04	1,28±0,03 $p_1 < 0,05$	0,87±0,05 $p_1 < 0,01$	0,74±0,06 $p_1 < 0,01$	0,73±0,04	0,73±0,03 $p < 0,01$
Каталаза нейтрофилов, МЕ/ $10^9$ нейтр.	5238,00±20,16	5756,00±18,97 $p_1 < 0,05$	8451,20±18,35 $p_1 < 0,01$	9954,00±20,17 $p_1 < 0,01$	9951,00±19,24	9950,00±19,77 $p < 0,01$
СОД нейтрофилов, МЕ/ $10^9$ нейтр.	1232,9±3,9	1397,80±4,25 $p_1 < 0,05$	1678,80±5,13 $p_1 < 0,01$	1787,00±4,11 $p_1 < 0,01$	1778,0±4,9 $p_1 < 0,01$	1780,00±4,21 $p < 0,01$
Агрегация с лектином, %	24,40±0,07	20,10±0,08 $p_1 < 0,05$	17,09±0,06 $p_1 < 0,01$	15,40±0,08 $p_1 < 0,01$	15,05±0,05	15,60±0,07 $p < 0,01$
Агрегация с конканавалином А, %	19,50±0,09	17,80±0,05 $p_1 < 0,05$	16,20±0,07 $p_1 < 0,01$	14,60±0,05 $p_1 < 0,01$	14,80±0,06	14,80±0,04 $p < 0,01$
Агрегация с фитогемагглютинином, %	42,40±0,05	38,80±0,07 $p_1 < 0,05$	36,90±0,04 $p_1 < 0,01$	30,60±0,05 $p_1 < 0,01$	30,50±0,06	30,60±0,09 $p < 0,01$

У больных, получавших аторвастатин, выявлена положительная динамика липидного состава нейтрофилов (табл. 2). Уже через 4 нед. терапии отмечено снижение в них уровня ХС на 14,9 % и повышение ОФЛ на 19,4 %, что обеспечивало понижение градиента ХС/ОФЛ мембран нейтрофилов до 1,720±0,004. В результате 52-недельного лечения получена дальнейшая положительная динамика исследуемых показателей, позволившая нормализовать учитываемые показатели. Продолжение терапии до 104 нед. способствовало закреплению достигнутой нормализации липидного состава мембран нейтрофилов с сохранением в них на уровне контроля градиента ХС/ОФЛ (табл. 2).

Прием аторвастатина значимо и в короткие сроки ослаблял у больных АГ с Д активность процессов ПОЛ внутри нейтрофилов, усиливая исходно пониженную антиоксидантную защиту этих клеток (табл. 2). Так, уже в результате 4-недельного курса применения препарата содержание АГП в нейтрофилах снизилось на 10,4 %, МДА – на 10,1 % за счет усиления их антиоксидантной системы. Дальнейшее наблюдение за больными, принимавшими аторвастатин, выявило дополнительную положительную динамику ПОЛ в нейтрофилах и их антиоксидантной защищенности. После 52 нед. приема препарата у больных оказалось возможным достичь нормализации в нейтрофилах уровня АГП и

МДА в результате нормализации в них активности каталазы и СОД. Продолжение терапии сохранило полученный эффект до конца наблюдения.

Уже через 4 нед. терапии агрегация нейтрофилов с лектином сократилась на 21,4 %, с конканавалином А – на 9,5 %, с фитогемагглютинином на – 9,3 %. Контроль эффективности 52-недельной терапии выявлял нормализацию агрегационной способности нейтрофилов с лектином, конканавалином А и фитогемагглютинином. Дальнейший прием аторвастатина в течение 104 нед. закреплял у пациентов выраженность агрегации нейтрофилов со всеми использованными индукторами на нормальном уровне (табл. 2).

Таким образом, применение аторвастатина способно нормализовать агрегацию нейтрофилов у больных АГ с Д в течение 52 нед.

Не вызывает сомнения, что важную роль в формировании реологических дисфункций при АГ с Д играют функциональные нарушения форменных элементов крови, в т.ч. нейтрофилов, которые являются наиболее многочисленной популяцией лейкоцитов. Известно, что Д ухудшает многие биологические процессы, ослабляя АОА, и приводит к активации ПОЛ в жидкой части крови [8]. Продукты перекисидации липидов плазмы вызывают перестройки мембран лейкоцитов, способствуя ослаблению их антиоксидантной защиты и накоплению продуктов ПОЛ внутри них. 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 [1].

Повышение агрегации нейтрофилов у наблюдаемых больных было во многом вызвано повышением активности взаимодействия их различных углеводных детерминант гликопротеиновых рецепторов мембран с лектинами. Так, известно, что фитогемагглютинин взаимодействует преимущественно 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]. В связи с этим можно считать, что при АГ с Д по-

вышение 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.

Усиленная агрегация нейтрофилов под действием испытанных индукторов у больных АГ с Д показала высокую чувствительность лейкоцитов к агрегирующим сигналам в кровотоке, указывая на значимый риск агрегатообразования нейтрофильных лейкоцитов в пристеночных областях. Клинически значимым проявлением данного процесса неизбежно является расстройство микроциркуляции в органах с ростом риска тромботических осложнений в сосудах любого калибра.

Выявленное усиление агрегации нейтрофилов у больных АГ с Д нуждалось в адекватной коррекции. Было решено испытать возможность влияния на агрегацию нейтрофилов одного из наиболее показанных им гиполипидемических средств – аторвастатина. В ходе исследований установлено, что применение данного препарата приводит в короткие сроки к улучшению липидного профиля плазмы и ее антиоксидантной защиты, обеспечивая через год терапии оптимизацию липидного состава мембран нейтрофилов, сопровождаемая ростом активности их антиоксидантной системы с ослаблением в них ПОЛ.

На фоне проводимой терапии достигнута полная нормализация агрегационной способности нейтрофилов, что может быть связано с восстановлением углеводной структуры гликопротеиновых рецепторов мембраны нейтрофильных лейкоцитов. Можно считать, что в результате терапии у больных АГ с 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. При АГ с Д отмечается усиление агрегации нейтрофилов, к которому ведут липидный дисбаланс их мембраны, усиление в них ПОЛ и выраженные изменения углеводной структуры их гликопротеиновых рецепторов, заключающиеся в увеличении в них содержания N-ацетил-D-глюкозамина,

N-ацетил-нейраминовой кислоты, маннозы и bD-галактозы.

2. В результате приема аторвастатина у больных АГ с Д через 16 нед. достигается полная нормализация липидного состава и процессов ПОЛ плазмы, а через 52 нед. – агрегационной способности нейтрофилов.

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. 167 с.

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 коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации (V пересмотр). Разработаны Комитетом экспертов РКО, НОУ и РосОКР // Российский кардиологический журн. 2012. № 4 (прил. 1).

5. Диагностика и лечение артериальной гипертонии. Российские рекомендации (III пере-

смотр) // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2008. № 6 (прил. 2).

6. Колб В. Г., Камышников В. С. Справочник по клинической химии. Минск : Беларусь, 1982. 367 с.

7. Кубатиев А. А., Андреев С. В. Перекиси липидов и тромбоз // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 1979. № 5. С. 414–417.

8. Медведев И. Н., Скорятин И. А. Реологические свойства эритроцитов у больных артериальной гипертонией с дислипидемией на фоне ловастатина // Медицинский альманах. 2011. № 3(16). С. 67–70.

9. Медведев И. Н., Скорятин И. А. Реологические свойства эритроцитов у больных артериальной гипертонией на фоне симвастатина // Вестник РУДН. Сер. «Медицина». 2012. № 1. С. 37–42.

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.

11. Fredrickson D. S., Levy R. I., Lees R. S. Fat transport in lipoproteins – an integrated approach to mechanisms and disorders // N. Engl. J. Med. 1967. Vol. 276. P. 281.

12. Fridwald W. T., Levy R. T., Fredrickson D. S. Estimation of the concentration of low density lipoprotein cholesterol in plasma without use of the preparative ultracentrifuge // Clin. Chem. 1972. № 18. P. 499–502.

## EFFECT OF ATORVASTATIN ON AGGREGATIVE PROPERTIES OF NEUTROPHILS IN PATIENTS ARTERIAL HYPERTENSION WITH DYSLIPIDEMIA

I.N. Medvedev<sup>1</sup>, I.A. Skorjatina<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Kursk Institute of Social Education (branch of) Russian State Social University,

<sup>2</sup>Regional clinical TB dispensary city Kursk

Objective: find out the dynamics of aggregative ability of neutrophils in patients arterial hypertension with dyslipidemia patients with atorvastatin. Under supervision were 33 sick arterial hypertension of 1–2 degrees with dyslipidemia IIb type, risk 4, middle age. The monitoring group comprised 26 healthy people of a similar age. All patients received the drug atorvastatin 10 mg at night amid enalapril 10 mg twice a day. In arterial hypertension with dyslipidemia patients increased neutrophil aggregation in many respects was conditioned by breaches in the lipid metabolism, lipid peroxidation activation in plasma and their receptor rearrangements. As a result of the use of atorvastatin in patients arterial hypertension with dyslipidemia patients through 16 weeks marked normalization of lipid composition and lipid peroxidation in plasma, and after 52 weeks of normalization of lipid peroxidation and aggregative ability of neutrophils.

**Keywords:** neutrophils, aggregation, lipid peroxidation, arterial hypertension, dyslipidemia, atorvastatin.