

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ИОНТРАНСПОРТНЫХ ФУНКЦИЙ КЛЕТОЧНЫХ МЕМБРАН ПРИ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ И ЕЕ ЦЕРЕБРАЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЯХ

В.Н. Ослопов, А.Т. Заббарова, Э.И. Богданов

Кафедра пропедевтики внутренних болезней и кардиологии (зав. — проф. В.Н. Ослопов), кафедра неврологии, ЛФК, ВК и рефлексотерапии (зав. — проф. Э.И. Богданов) Казанского государственного медицинского университета

Разработка методов ранней диагностики заболеваний, прогнозирование течения патологических процессов относятся к числу приоритетных направлений в медицине. Перспективными для решения этих проблем оказались исследования клеточных ионтранспортных систем. Так, установлено [46], что для ряда заболеваний — некоторых видов эпилепсий, мигрени, эпизодических атаксий, периодических параличей — каналопатии являются первичным звеном патогенеза, а в лечении этих заболеваний эффективны средства, стабилизирующие работу ионных каналов.

Изменения работы ионтранспортных клеточных систем обнаружены при большом числе заболеваний [27, 40, 64], в том числе при гипертонической болезни [49]. В настоящей работе будет рассмотрено клиническое значение определения ионтранспортных функций клеточных мембран при гипертонической болезни и ее наиболее прогностически неблагоприятных, церебральных осложнениях.

1. Клиническое значение определения ионтранспортных функций клеточных мембран при гипертонической болезни. Гипертоническая болезнь (ГБ) — одно из самых распространенных заболеваний человека. Причина ее до сих пор остается неиз-вестной, и это заболевание рассматривают как гетерогенное и мультифакториальное. Генетически детерминированные нарушения транспорта ионов Na^+ и Ca^{2+} у больных гипертонической болезнью (ГБ) и у крыс линии SHR были обнаружены в 1975 г. Ю.В. Постновым [19]. В последующем некоторые характеристики клеточных ионтранспортных систем стали рассматривать в качестве возможных маркеров патогенетических различных вариантов ГБ [20, 64]. С помощью биохимических маркеров ионного транспорта выделены три варианта эссенциальной гипертензии [37]: первый тип характеризуется низкими скоростями Na^+/K^+ -насоса и $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ -котранспорта, идентичен сочувствительной, низкорениновой гипертензии, а при лечении эффективны диуретики и вазорелаксанты;

второй тип характеризуется высокими скоростями Na^+/Li^+ -противотранспорта (ПТ) и $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ -котранспорта, нормальным или высоким значением ренина плазмы крови, нарушением метаболизма липидов и гипертрофией левого желудочка сердца, а при лечении наиболее эффективны вазорелаксанты (как правило, неется резистентность к диуретикам);

третий тип характеризуется высокой проницаемостью мембран для Na^+ и высокой скоростью $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ -котранспорта, резистентностью к диуретикам, ингибиторам ангиотензин-превраща-

ющего фермента (АПФ), блокаторам кальциевых каналов и средствам, действующим на центральную нервную систему.

Несмотря на то что при ГБ изменения были обнаружены во многих ионтранспортных системах, в качестве наиболее удобного и информативного маркера, отражающего влияние как генетических, так и средовых факторов, большинством исследователей была выделена скорость Na^+/Na^+ -обмена [54, 62].

1.1. Na^+/Li^+ - ПТ как модель для исследования Na^+/Na^+ -обмена в клеточных мембранах человека. Эквивалентный Na^+/Na^+ -обмен является вариантом облегченной диффузии [20, 40]. Впервые предположение о существовании в плазматической мембране переносчика, осуществляющего электронейтральный обмен одновалентных катионов, было выдвинуто Н. Уссинг (1949). Доказательства существования такой системы были получены в опытах на эритроцитах человека, где натрий в среде инкубации или в цитоплазме замещался на литий [20]. Физиологическая роль данного ионного транспорта до сих пор не определена [64]. Считалось [20, 34], что эта система эквивалентного и незлектрогенного трансмембранного обмена в клетках ряда тканей работает в режиме Na^+/H^+ -ПТ. Однако более поздние исследования [36, 64] не подтвердили эту гипотезу, и в настоящее время считается, что данная ионтранспортная система может быть чувствительным индикатором функционирования клеточных мембран. Дисфункция клеточных мембран, в свою очередь, может вызывать патологическое состояние или быть обусловленной какой-либо патологией [64].

Важнейшей характеристикой Na^+/Na^+ -обмена является скорость переноса ионов. Наибольшее распространение для оценки скорости получил метод определения максимальной скорости Na^+/Li^+ -ПТ через мембрану эритроцита человека, предложенный в 1980 г. М. Canessa [33]. В соответствии с этим методом эритроциты прединкубируются 3 часа в среде, содержащей 150 ммоль/л LiCl . Об интенсивности Na^+/Li^+ - обмена судят по разности скоростей выхода Li^+ в среду, содержащую 150 ммоль/л NaCl , и в среду, содержащую изотоническую смесь MgCl_2 и сахарозу. По имеющимся данным [40], более адекватное определение скорости Na^+/Li^+ -ПТ осуществляется при замене Mg^{2+} ингибирующего Na^+/K^+ -котранспорт, на холин (величина скорости Na^+/Li^+ -ПТ при этом оказывается меньшей, чем при использовании метода М. Canessa, и это необходимо учитывать при сравнении результатов исследований, полученных различными методами).

1.2. Скорость Na^+/Li^+ -ПТ у здоровых людей, больных и в целой популяции. При рождении активность данной транспортной системы отсутствует или очень незначительна — $0,025 \pm 0,011$ ммоль $\text{Li}/\text{л}$ эр. за час [27]. К 4—7-м дню жизни скорость Na^+/Li^+ -ПТ достигает величины, которая не отличается от средних значений Na^+/Li^+ -ПТ у взрослых, составляя для большинства этнических групп, в первую очередь кавказоидов, $0,225 \pm 0,018$ ммоль $\text{Li}/\text{л}$ эр. за час и несколько меньше для негроидов [27, 38].

Повышение скорости Na^+/Li^+ -ПТ у больных ГБ (особенно у мужчин) по сравнению с таковой у нормотензивных лиц было выявлено многими исследователями. Среднее значение скорости Na^+/Li^+ -ПТ у больных ГБ было выше, чем у нормотоников, по данным отечественных исследований [13, 20], на 60—75%, а по данным зарубежных исследований [33, 60] — на 20—130%. Хотя большинством исследователей, использовавших метод М. Canessa, в качестве верхней границы нормы принято значение $0,300—0,350$ ммоль $\text{Li}/\text{л}$ эр. за час [16] или $0,400$ ммоль $\text{Li}/\text{л}$ эр. за час [20, 26, 33], области колебаний скорости Na^+/Li^+ -ПТ у здоровых и больных ГБ в значительной степени перекрываются [15, 40, 63]. Так, по имеющимся данным [20, 30], величина скорости Na^+/Li^+ -ПТ у 15%—70% больных ГБ соответствует нормальным (менее $0,400$ ммоль $\text{Li}/\text{л}$ эр. за час) значениям. Более того, в ряде работ вообще не было найдено различий по величине скорости Na^+/Li^+ -ПТ между нормотониками и больными ГБ [14, 39, 63, 64]. Существуют данные различных исследователей [55] о величине скорости Na^+/Li^+ -ПТ у нормотоников и больных ГБ, полученные в разных странах мира (табл. 1).

Таблица 1

Значения скорости Na^+/Li^+ -ПТ у нормотоников и больных ГБ в разных странах мира

Страны	Скорость Na^+/Li^+ -ПТ у нормотоников, ммоль $\text{Li}/\text{л}$ эр. за час	Скорость Na^+/Li^+ -ПТ у больных ГБ, ммоль $\text{Li}/\text{л}$ эр. за час
Германия	0,350	0,280
И т а л и я	0,225—0,248	0,301—0,360
Англия	0,280	0,530
США	0,170—0,294	0,330—0,550
Дания	0,400	0,700

Изменения скорости Na^+/Li^+ -ПТ имеют место не только при ГБ. Повышенная скорость Na^+/Li^+ -ПТ выявлена при сахарном диабете 1 и 2 типа, почечной недостаточности, гиперлипидемии, гипертонии, вызванной беременностью, алкоголизме, IgA-нефропатии [63], почечной гипертензии при отягощенной сосудистыми заболеваниями наследственности, гипокалиемии у пациентов с гиперальдостеронизмом [40], у новорожденных, матери которых испытали стресс во время беременности [27].

По данным некоторых авторов [54], гистограмма частотного распределения скорости Na^+/Li^+ -ПТ в популяции представляется непрерывной, скошенной по направлению к высоким цифрам, и общий ее вид предполагает бимодальность (гистограмма раскладывается на два распределения Гаусса). На основании анализа бимодальности этими авторами [54] предположено наличие двух групп в популяции: 72% популяции принадлежат первому типу распределения с

низким значением скорости Na^+/Li^+ -ПТ ($0,240$ ммоль $\text{Li}/\text{л}$ эр. за час), а 28% — второму типу распределения со средним значением скорости Na^+/Li^+ -ПТ ($0,420$ ммоль $\text{Li}/\text{л}$ эр. за час). По имеющимся данным [41], генетические нарушения транспорта Na^+ охватывают 25% популяции и могут быть в одном из 8 вариантов, 3 из которых сочетаются с увеличением скорости Na^+/Li^+ -ПТ, распространены у 14% популяции, причем в 8,8% популяции повышение скорости Na^+/Li^+ -ПТ сочетается с увеличением индекса массы тела (ИМТ) и уровня триглицеридов плазмы, а также с ускорением пассивного тока Na^+ .

1.3. Факторы, влияющие на скорость Na^+/Li^+ -ПТ человека. Скорость Na^+/Li^+ -ПТ подчиняется уравнению Михаэлиса—Ментена [43]: $v = V_{\text{max}}[S]/(K_m + [S])$, где V_{max} — максимальная скорость оборота, K_m — субстратное сродство, S — транспортируемый субстрат. Динамика V_{max} пропорциональна изменению количества функционирующего субстрата [63]. Величина V_{max} у здоровых людей носит характер нормального распределения [40]. K_m зависит от мембранной сцепленности и составляет у здоровых людей от 50—60 до 120—200 ммоль/л [40, 63]. Факторы, влияющие на V_{max} и K_m приведены в табл. 2.

Таблица 2

Факторы, влияющие на максимальную скорость (V_{max}) и субстратное сродство (K_m) Na^+/Li^+ -ПТ

Факторы	Литературный источник	V_{max}	K_m
Наследственные при ГБ	51	—	↓
Средовые при ГБ	51	+	—
Этническая принадлежность	38	↓ у негроидов	—
Время суток	24	+	—
Фаза менструального цикла	25	+	—
Прием алкоголя	23	↓	—
Индекс массы левого желудочка при ГБ	58	+	—
Прогестерон плазмы крови	25	+	—
Активность ренина плазмы	24	+	—
Триглицериды плазмы	40, 63	↑	—
Снижение холестерина эритроцитов	63	—	↑
Повышенная вязкость мембран	63	↓	↓
Нормальная беременность	63	↑	—
Сахарный диабет I типа без осложнений	40, 63	↑	—
Нефропатия у больных сахарным диабетом I типа	40	↓	↓
Недиабетическая нефропатия	63	↑	—
Поликистоз почек	63	—	↓
Сосудистая патология, выявленная по данным коронарной ангиографии	40		↓

Примечание: “—” — отсутствие влияния, “+” — наличие влияния, “↑” — увеличивает значение, “↓” — уменьшает значение.

У здоровых лиц и больных ГБ были выявлены корреляции величины скорости Na^+/Li^+ -ПТ с уровнем креатинина крови [30], альдостерона плазмы [56], величиной систолического и диастолического АД [39, 57, 61], ИМТ [42, 57, 61]. Среднее значение скорости Na^+/Li^+ -ПТ было выше у женщин, принимавших оральные контрацептивы [63]. У больных ГБ имела место положительная корреляция величины скорости Na^+/Li^+ -ПТ с уровнем мочевой кислоты [57], альбуминурией [28], индексом атерогенности [31], инсулинорезистентностью [32], увеличением инсулиноподобного росткового фактора 1 [29] и отрицательная корреляция со скоростью утилизации глюкозы [42], причем у нормотоников подобной зависимости не было. У больных ГБ с большими скоростями Na^+/Li^+ -ПТ наблюдались больший ответ по ренину на фуросемид [43], а также больший индекс массы левого желудочка сердца [40, 59], хотя в более ранней работе [53] было показано, что при наличии гипертрофии левого желудочка сердца у больных ГБ Na^+/Li^+ -ПТ снижен, а Na-K -котранспорт ускорен.

Имеются следующие доказательства генетического контроля за скоростью Na^+/Li^+ -ПТ:

1. Нормотензивные потомки больных ГБ с высокими значениями скорости Na^+/Li^+ -ПТ также имеют повышенную скорость Na^+/Li^+ -ПТ [18, 20, 40], хотя в другой работе [11] подобной зависимости не было выявлено.

2. Обнаружена мутация гена АЕ-1, сочетающаяся с наследственным сфероцитозом, увеличением скорости Na^+/Li^+ -ПТ и нарушением почечной реабсорбции бикарбоната [48].

3. Наличие Нр-2-1 фенотипа у больных ГБ связано с более высокими скоростями Na^+/Li^+ -ПТ, чем наличие других Нр-типов [59].

4. Увеличенная скорость Na^+/Li^+ -ПТ, по данным авторов [20], сохранялась у животных, подвергнутых иммуносимпатэктомии или адреналэктомии.

До сих пор не определены ген, ответственный за этот ионный канал, и катализатор этого обмена. Не нашло подтверждения предположение о контроле фенотипа этого ионного обмена двумя аллелями одиночного гена [40]. В настоящее время считается, что конечный фенотип Na-Na обмена определяется на 34% влиянием главного гена, на 46% — полигенными факторами, на 20% — средовыми [40]. Изменения мембран клеток, идентичные наблюдаемым при ГБ, являются характерным следствием герпес-вирусной инфекции, в частности инфекции вирусом Эпштейна—Барра [2]. В связи с этим нельзя исключать появление различных вариантов взаимоотношения “мембранные нарушения — артериальная гипертензия” (в том числе и “носительство” мембранных нарушений без ГБ — “косметический” дефект эритроцитов), которые не являются наследственно детерминированными, то есть следствием генеративных мутаций, и могут объяснить существование ГБ с мембранными нарушениями без указаний на наследственную отягощенность этим заболеванием.

Получены следующие данные о влиянии лекарственных средств на скорость Na^+/Li^+ -ПТ у больных ГБ:

не выявлено изменения скорости Na^+/Li^+ -ПТ как при монотерапии, так и при комбинированной терапии с использованием диуретиков, антагонистов кальция, α - и β -блокаторов, центральных α -агонистов, нитратов, ингибиторов АПФ, сахароснижающих препаратов из группы бигуанидов [25, 33, 36, 40, 42, 59, 63];

определено уменьшение скорости Na^+/Li^+ -ПТ при приеме ингибиторов АПФ, не зависящее от уровня АД [45, 46];

обнаружено увеличение скорости Na^+/Li^+ -ПТ под влиянием гемосорбции с угольным сорбентом, и ее снижение в результате плазмафереза, что связано с влиянием еще неопознанного гуморального фактора [8].

Наиболее вероятными путями, непосредственно повышающими скорость Na^+/Li^+ -ПТ, в настоящее время считаются [40, 63] механизмы фосфорилирования, стимулированные инсулином; сниженная вязкость мембранных липидов; изменение элементов цитоскелета и связанных с ним наружных белков, ответственных за связывание и захват ионов.

Итак, если первоначально скорость Na^+/Li^+ -ПТ рассматривалась в качестве генетически детерминированного маркера первичной гипертензии [17, 33, 63], то результаты последующих, преимущественно одномоментных исследований вызвали сомнения по поводу диагностической значимости этого показателя, выявив большую область “перекрывания” значений скорости Na^+/Li^+ -ПТ у здоровых и больных ГБ, неспецифичность изменений этого показателя и зависимость его от генетических и средовых влияний, в том числе этнических и географических.

1.4. Проспективные популяционные исследования скорости Na^+/Li^+ -ПТ. Значение квантильного метода в оценке скорости Na^+/Li^+ -ПТ.

В литературе имеются сведения о четырех завершенных проспективных исследованиях, в которых рассматривалась связь АГ со скоростью Na^+/Li^+ -ПТ. В ходе трехлетнего наблюдения 200 жителей г. Москвы [4] подтвержден бимодальный характер распределения значений скорости Na^+/Li^+ -ПТ в популяции с максимумами 0,255—0,265 ммоль Li/l эр. за час и 0,460—0,475 ммоль Li/l эр. за час. Выявлено, что у мужчин величина скорости Na^+/Li^+ -ПТ на 10—15% выше, чем у женщин, и имеет прямую независимую связь с уровнем АД, что, по мнению авторов [4], проявляется нарастанием распространенности ГБ по мере увеличения скорости Na^+/Li^+ -ПТ. У мужчин не обнаружено влияния величины скорости Na^+/Li^+ -ПТ ни на распространенность ГБ в популяции, ни на возникновение новых случаев ГБ. У женщин же скорость Na^+/Li^+ -ПТ была значимо связана с распространенностью ГБ, но уступала по силе влияния возрасту, величине индекса Кетле и факторам внешней среды, имеющим высокую интенсивность воздействия.

В 1988—1992 гг. в г. Казани проводилось проспективное популяционное исследование с охватом 417 человек [15]. Результаты этого исследования подтвердили стабильность индивидуальной величины скорости Na^+/Li^+ -ПТ. Среднее значение скорости Na^+/Li^+ -ПТ в группе больных ГБ было достоверно, но незначительно выше, чем в группе нормотоников. В иерархическом ряду

факторов риска развития ГБ скорость Na^+/Li^+ -ПТ следовала за уровнем диастолического АД, возрастом, ИМТ, HLA антигенами A3 и A9, употреблением поваренной соли и наследственной отягощенностью ГБ, но предшествовала фактору сверхурочной работы, уровню систолического АД, курению, употреблению алкоголя и ряду других HLA антигенов. За время исследования не наблюдалось преимущественного "сосредоточения" лиц с ГБ в области больших величин скорости Na^+/Li^+ -ПТ, и больные ГБ располагались по всей его шкале.

Было установлено, что наибольшее влияние на возникновение инцидентов ГБ оказывают значения скорости Na^+/Li^+ -ПТ в пределах 0,207—0,275 и 0,348—0,644 ммоль $\text{Li}/\text{л}$ эр. за час в сочетании с наследственной отягощенностью ГБ. В связи с этим был сделан вывод, что не существует однозначно "нормальных" (невысоких) и "патологических" (больших) величин скорости Na^+/Li^+ -ПТ, а гетерогенность ГБ ассоциируется со значениями всей шкалы скорости Na^+/Li^+ -ПТ. Полученные гистограммы распределения скорости Na^+/Li^+ -ПТ как для всей популяции, так и для больных ГБ не являлись правильными, имели черты мультимодальности, поэтому определение средних величин скорости Na^+/Li^+ -ПТ не давало исчерпывающую информацию и лишь выявляло некоторые общие тенденции сравнимых групп [15]. В связи с этим в исследовании [15] был применен также другой вариант дисперсионного анализа — квантильный метод (квантили — равные площади под кривой распределения признака), основанный на разделении коек по величине скорости Na^+/Li^+ -ПТ на квартили и децили. С помощью этого подхода была отчетливо выявлена бимодальность распределения с максимумом при средних (II квартиль) и высоких (IV квартиль) значениях скорости Na^+/Li^+ -ПТ для: а) средних значений АД у больных ГБ; б) инцидентов ГБ у лиц с наследственной отягощенностью ГБ; в) синдрома ГБ с другими заболеваниями; г) случаев ГБ в популяции, причем оказалось, что лица с тяжелой ГБ являются носителями преимущественно средних значений скорости Na^+/Li^+ -ПТ.

Наследственная отягощенность ГБ и гипертрофическая величина толщины межжелудочковой перегородки сердца преимущественно ассоциировались со средними (II квартиль) и повышенными (III квартиль) значениями скорости Na^+/Li^+ -ПТ. Ранговые позиции факторов риска развития ГБ в квартилях резко различались. Так, в разных квартилях направленность влияния некоторых HLA антигенов оказалась дискордантной, например для лиц IV квартиля скорости Na^+/Li^+ -ПТ антиген A9 являлся фактором риска развития ГБ (антиген—"провокатор"), тогда как во II квартиле он оказался фактором "антириска" (антиген—"протектор"). Следует подчеркнуть, что ассоциации HLA антигенов, обнаруженные для больных из различных квартилей скорости Na^+/Li^+ -ПТ, были показаны для антигенов, которые формируют различия между этническими группами — A3, A9, B5. Также было обнаружено, что носители средних значений (II квартиль) скорости Na^+/Li^+ -ПТ имели наибольшее содержание натрия в плазме крови и в эритроцитах.

По совокупности признаков наиболее ранимыми и тяжелыми в исследуемой популяции были больные ГБ со значениями скорости Na^+/Li^+ -ПТ в пределах 0,207—0,275 ммоль $\text{Li}/\text{л}$ эр. за час (II квартиль).

Безусловно, само разделение людей по квартилям скорости Na^+/Li^+ -ПТ является чисто математическим приемом, и такое ранжирование лишь в известной мере может соответствовать тем интервалам величин скорости Na^+/Li^+ -ПТ, которые могли бы быть оптимальны для выделения генетически более или менее однородных групп. Тем не менее продуктивность такого подхода подтверждена не только в ходе исследований [15], выявивших обособленность гипертоников в квартилях скорости Na^+/Li^+ -ПТ, но и в работах [10, 21, 22], показавших различия по типу вегетативного реагирования и биотипологическим комплексам для здоровых лиц, относящихся к различным квартилям скорости Na^+/Li^+ -ПТ.

Обнаружена неравномерность распространности инфаркта миокарда (ИМ) с Q-зубцом в квартилях Na^+/Li^+ -ПТ с наибольшей частотой встречаемости в границах II квартиля [12]. При этом больные ИМ II квартиля оказались в среднем на 13 лет моложе, чем больные ИМ IV квартиля; отличия были найдены и по другим характеристикам. Важно, что сопутствующая инфаркту миокарда гипертоническая болезнь в процентном отношении была одинаково распределена по всем квартилям.

Исследованиями в г. Габбио (Италия) проспективно (в течение 6 лет) были охвачены 1729 лиц, нормотензивных в начале наблюдения [35, 44]. При использовании квартильного анализа число новых случаев ГБ было максимальным в наибольших квартилях скорости Na^+/Li^+ -ПТ (для мужчин при значениях скорости Na^+/Li^+ -ПТ более 0,376 ммоль $\text{Li}/\text{л}$ эр. за час, для женщин — более 0,311 ммоль $\text{Li}/\text{л}$ эр. за час). После завершения исследования на основании множественного логистического регрессионного анализа было сделано заключение, что при прочих равных условиях увеличение скорости Na^+/Li^+ -ПТ с 0,127 ммоль $\text{Li}/\text{л}$ эр. за час повышает риск развития ГБ в 1,23 раза. Линейная зависимость между величиной скорости Na^+/Li^+ -ПТ и приростом АД и ИМТ была обнаружена и в ходе проспективного (в течение 12 лет) наблюдения 124 мужчин [61].

Итак, результаты проспективных исследований подтверждают, что скорость Na^+/Li^+ -ПТ представляет собой один из промежуточных фенотипов тех патологических процессов, конечным результатом которых является повышение АД, и поэтому может рассматриваться в качестве маркера патогенетически различных групп ГБ. В то же время анализ данных проспективных исследований показывает, что численность больных ГБ, у которых можно обнаружить большие величины скорости Na^+/Li^+ -ПТ, меняется в различных популяциях, что может свидетельствовать о влиянии генетической неоднородности разных популяций, расовых, этнических и средовых (географических) факторов. Например, в популяции г. Казани лишь у 1/4 части больных была высокая скорость Na^+/Li^+ -ПТ [15]. Также на основании указанных факторов могут быть объяснены различия в появлении новых случаев ГБ в популя-

ции при повышении величины скорости Na^+/Li^+ -ПТ (линейная зависимость для популяции г. Габио и бимодальная — для популяции г. Казани). Поэтому диагностическое значение величины скорости Na^+/Li^+ -ПТ необходимо рассматривать с учетом популяционной нормы.

2. Скорость Na^+/Li^+ -ПТ в решении проблем цереброваскулярных осложнений гипертонической болезни. Известно, что опасность ГБ во многом связана с развитием различных цереброваскулярных осложнений [7]. Современные методы нейровизуализации, в первую очередь магнитно-резонансная томография (МРТ), выявили значительный полиморфизм сосудистых поражений головного мозга при ГБ, включая клинически асимптомные [1, 3, 6]. В то же время до сих пор не решен вопрос о том, какие факторы обуславливают развитие определенных форм нарушения кровообращения головного мозга у отдельных индивидуумов, страдающих ГБ.

Эпидемиологические исследования [49, 50] показали тесную, непрерывную и почти линейную взаимосвязь между обычным для человека уровнем АД и частотой развития инсультов в целевой популяции, включая первичные и повторные, обширные и малые, лакунарные инсульты. Не имеется порогового уровня АД, ниже которого не наблюдалось бы дальнейшего снижения риска развития инсульта. Однако известно, что возникновение сосудистой патологии головного мозга связано не только с уровнем АД, но и с генетическими и средовыми факторами: обнаружена достоверная, но незначительная корреляция между возникновением инсультов и наличием D-аллеля гена ангиотензинпревращающего фермента [53]. Спонтанно гипертензивные крысы, склонные к инсультам (SHRSP), в отличие от других спонтанно гипертензивных особей (SHR), характеризуются повышенной чувствительностью к солевой нагрузке [47]. Более того, в настоящее время проводится многоцентровое исследование PROGRESS, одна из целей которого заключается в определении, предрасполагает ли определенный генотип к развитию повторного мозгового инсульта и прогрессированию нарушений когнитивных функций. Выявление прогностических факторов отдельных форм сосудистой патологии головного мозга у больных ГБ, среди которых наиболее информативны генотипические, позволило бы осуществлять более эффективную профилактику и дифференцированную терапию церебральных поражений. Исследования в этой области являются одним из приоритетных направлений в современной кардионеврологии.

Полиморфизм церебральных осложнений ГБ, вероятно, связан и с гетерогенностью самой ГБ. Использование скорости Na^+/Li^+ -ПТ в качестве маркера патогенетически различных групп ГБ открывает определенные перспективы в изучении патогенеза церебральных осложнений ГБ. Нами предварительно выявлена взаимосвязь величины скорости Na^+/Li^+ -ПТ и выраженности изменений, определяемых при МРТ головного мозга у больных с гипертонической ангиоэнцефалопатией [9]. В этой связи представляет интерес анализ форм нарушений кровообращения головного мозга при различных патогенетических вариантах ГБ, вы-

деленных с учетом величины скорости Na^+/Li^+ -ПТ через мембрану эритроцитов.

Таким образом, можно сделать следующие выводы:

1. Скорость Na^+/Li^+ -ПТ — чувствительный индикатор функционирования клеточных мембран, отражающий сочетанное влияние генетических и средовых факторов. Одним из способов раздельного учета этих влияний может быть определение кинетических характеристик данного обмена (V_{max} и K_m). Условием эффективности продолжения исследований скорости Na^+/Li^+ -ПТ является стандартизация используемых методов.

2. По величине скорости Na^+/Li^+ -ПТ у здоровых лиц можно судить о принадлежности индивидуума к определенному биотипу. Повышенные скорости Na^+/Li^+ -ПТ у здоровых лиц, как правило, являются индикаторами отягощенной сосудистыми заболеваниями наследственности, грубой истощаемости вегетативного реагирования, неблагоприятных средовых воздействий.

3. Определение скорости Na^+/Li^+ -ПТ не имеет большого значения как предиктор ГБ, однако оно помогает на клеточном уровне понять патогенез этого заболевания, подтверждает его гетерогенность и создает перспективы для своевременной диагностики, адекватной терапии и профилактики патогенетически различных вариантов ГБ и ее церебральных осложнений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абрамова Н.Н., Беличенко О.И.// Тер. арх. — 1996. — № 9. — С. 26—31.
2. Ананьева П., Алекберова З.С., Баринский И.Ф., Навасова В.А.// Тер. арх. — 1983. — № 7. — С. 140—146.
3. Богданов Э.И., Менделевич Е.Г.// Неврол. вестн. — 1996. — Вып. 3—4. — С. 9—13.
4. Бритов А.Н., Кобаль А.М., Орлов С.Н. и др.// Кардиология. — 1991. — № 8. — С. 54.
5. Бубнов И.И., Арабидзе Г.Г., Максимова Н.В. и др.// Тер. арх. — 1993. — № 12. — С. 16—19.
6. Вережагин Н.В., Моргунов В.А., Гулевская Т.С. Патология головного мозга при атеросклерозе и артериальной гипертензии. — М., 1997.
7. Голин Е.Е., Шмырев В.И.// Тер. арх. — 1997. — № 4. — С. 5—10.
8. Елисеев А.О., Петров В.В., Куценко А.И. и др.// Кардиология. — 1991. — № 1. — С. 87—89.
9. Заббарова А.Т., Ослопов В.Н. Новое в медицине: Сб. научн. тр. Казанского госуд. мед. ун-та. — Казань, 1999.
10. Исмаилов М.Ф., Хасанова Д.Р., Ослопов В.Н. Хасанов Н.Р.// Журн. неврол. и психиатр. — 1999. — № 8. — С. 48—49.
11. Кобаль А.М. Скорость натрий-литиевого противотранспорта эритроцитов. Роль в развитии артериальной гипертензии (популяционное исследование): Автореф. дисс. ...канд. мед. наук. — М., 1990.
12. Латфуллин И.А., Ахметзянов В.Ф., Ослопов В.Н.// Казанский мед. ж. — 1999. — № 5. — С. 353—355.
13. Люсов В.А., Постнов И.Ю., Орлов С.Н., Рижский Г.Г.// Кардиология. — 1983. — № 8. — С. 24—26.
14. Орлов С.Н., Кузнецов С.Р., Колосова И.А., Макаров В.Л.// Биохимия. — 1994. — Т. 59. — Вып. 5. — С. 639—647.

15. Ослопов В.Н. Значение мембранных нарушений в развитии гипертонической болезни: Автореф. дисс. ...докт. мед. наук. — Казань, 1995.
16. Петров В.В., Арабидзе Г.Г., Левицкий Д.О. и др.//Тер. арх. — 1990. — № 6. — С. 124.
17. Постнов И.Ю. Проницаемость мембран эритроцитов для натрия при первичной гипертензии (гипертонической болезни и спонтанной гипертензии крыс) и некоторых вторичных гипертензиях: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — М., 1983.
18. Постнов И.Ю., Люсов В.А.//Кардиология. — 1985. — № 1. — С. 47—50.
19. Постнов Ю.В., Орлов С.Н. Первичная гипертензия как патология клеточных мембран. — М., 1987.
20. Постнов Ю.В., Орлов С.Н., Шевченко А.С.//Кардиология. — 1975. — № 10. — С. 88—92.
21. Хасанов Н.Р. Вариабельность ритма сердца и особенности вегетативной регуляции у лиц с пограничной артериальной гипертензией при различных значениях скорости натрий-литиевого противотранспорта в эритроцитах: Автореф. дисс. ...канд. мед. наук. — Казань, 1996.
22. Хасанова Д.Р. Мембранные основы синдромов вегетативной дисфункции: Автореф. дисс. ...докт. мед. наук. — Казань, 1999.
23. Adebayo G.I., Gaffney P., Buggy D., Feely J.//Alcohol. — 1994. — Vol. 5. — P. 367—370.
24. Adebayo G.I., Gaffney P., Sinnott M., Feely J.//Eur. J. Clin. Invest. — 1996. — Vol. 2. — P. 131—135.
25. Adebayo G.I., Hemeryck L., Hall M. et al.//Clin. Sci-Colch. — 1997. — Vol. 1. — P. 29—34.
26. Adragna N.S., Canessa M.L., Solomon H. et al.//Hypertension. — 1982. — Vol. 4. — P. 795—804.
27. Agam G., Deutsch I., Karplus M., Livne A.A.//Biol. Neonate. — 1993. — Vol. 1. — P. 13—17.
28. Andronico G., Ferrara L., Mangano M. et al.//Hypertension. — 1998. — Vol. 31 (part. I) — P. 110—113.
29. Andronico G., Mangano M.T., Nardi E. et al.//J. Hypertens. — 1993. — Vol. 10. — P. 1097—1101.
30. Brugnara C., Corrocher R., Foroni L. et al.//Hypertension. — 1983. — Vol. 5. — P. 529—534.
31. Caballero-Oliver A., Stiefel-Garcia-Junco P., Garcia-Donas-Lopez M.A. et al.//Med. Clin. Barc. — 1995. — Vol. 20. — P. 768—773.
32. Canessa M.//Curr. Opin. Nephrol. Hypertens. — 1994. — Vol. 5. — P. 511—517.
33. Canessa M., Adragna N., Solomon H.S. et al.//New Engl. J. Med. — 1980. — Vol. 302. — P. 772—776.
34. Canessa M., Brugnara C., Escobales N.//Hypertension. — 1987. — Vol. 10. — Suppl. 1, I-4-I-II.
35. Cirillo M., Laurenzi M., Panarelli W. et al.//Hypertension. — 1996. — Vol. 6. — P. 1305—1311.
36. Delva P., Pastori C., Degan M. et al.//Eur. J. Clin. Invest. — 1996. — Vol. 1. — P. 64—70.
37. Garay R., Senn N., Olivier J.P.//Am. J. Med. Sci. — 1997. — Vol. 307. — P. 120—125.
38. Hardman T.C., Croft P., Morrish Z. et al.//J. Hum. Hypertens. — 1998. — Vol. 1. — P. 29—34.
39. Hardman T.C., Dubrey S.W., Soni S., Lant A.F.//J. Hum. Hypertens. — 1995. — Vol. 7. — P. 589—596.
40. Hardman T.C., Lant A.F.//J. Hypertens. — 1996. — Vol. 14. — P. 695—703.
41. Hasstedt S.J., Hunt S.C., Wu L.L., Williams R.R.//Genet. Epidemiol. — 1994. — Vol. 6. — P. 553—568.
42. Herlitz H., Landin K., Widgren B.//J. Intern. Med. — 1996. — Vol. 3. — P. 235—240.
43. Kaplan N., Kem D., Holland O. et al.//Ann. Intern. Med. — 1976. — Vol. 84. — P. 639—645.
44. Layrenzi M., Cirillo M., Panarelli W. et al.//Circulation. — 1997. — Vol. 3. — P. 581—587.
45. Layrenzi M., Trevisan M.//Hypertension. — 1989. — Vol. 13. — P. 408—415.
46. Lerche H., Mitrovic N., Lehmann-Horn F.//Fortschr. Neurol. Psychiatr. — 1997. — Vol. 11. — P. 481—488.
47. Levy B.I., Poitevin P., Duries M. et al.//J. Hypertens. — 1997. — Vol. 15. — P. 251—258.
48. Lima P.R., Gontijo J.A., Lopes-de-Faria J.B. et al.//Blood. — 1997. — Vol. 7. — P. 2810—2818.
49. MacMahon S., Peto R., Culter J. et al.//Lancet. — 1990. — Vol. 335. — P. 765—774.
50. Omae T., Ueda K.//J. Hypertens. — 1988. — Vol. 6. — P. 343—349.
51. Rutherford P.A., Thomas T.H., Wilkinson R.//Biochem. Mol. Med. — 1997. — Vol. 1. — P. 106—112.
52. Saito T., Kai N., Yamamoto K.//Europ. Heart J. — 1989. — Vol. 10. — P. 931.
53. Sharma P.//J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. — 1998. — Vol. 64. — P. 227—230.
54. Sing Ch. F., Boerwinkle E., Turner S.T.//Clin. and exper. theory and practice. — 1986. — Vol. 8. — P. 623—651.
55. Smith J.B., Ash K.O., Hunt S.C. et al.//Hypertension. — 1984. — Vol. 6. — P. 159—166.
56. Strazzullo P., Cappuccio F.P., Miller M.A. et al.//J. Hum. Hypertens. — 1994. — Vol. 3. — P. 199—204.
57. Strazzullo P., Cappuccio F.P., Trevisan M. et al.//J. Hypertens. — 1993. — Vol. 8. — P. 815—822.
58. Thomas T.H., Rutherford P.A., West I.C., Wilkinson R.//Eur. J. Clin. Invest. — 1995. — Vol. 4. — P. 235—240.
59. Tournoy K.G., Delanghe J.R., Duprez D.A., De-Buyzere M.L. et al.//Clin. Chim. Acta. — 1996. — Vol. 1. — P. 39—55.
60. Trevisan M., Ostrov D., Cooper R. et al.//Hypertension. — 1983. — Vol. 5. — P. 363—367.
61. Trevisan M., Strazzullo P., Cappuccio F. et al.//Am. J. Hypertens. — 1996. — Vol. 11. — P. 1132—1135.
62. Turner S.T., Sing Ch.F.//J. Hypertens. — 1996. — Vol. 14. — P. 829—837.
63. West I.C., Rutherford P.A., Thomas T.H.//J. Hypertens. — 1998. — Vol. 16. — P. 3—13.
64. Zerbini G., Mangili R., Gabellini D., Pozza G.//Am. J. Physiol. — 1997. — Vol. 4. — P. 1373—1379.

Поступила 17.12.99.