

# Нарушения микроциркуляции и функционального состояния эритроцитов как фактор сердечно-сосудистого риска при метаболическом синдроме

Валерий Иванович Подзолков, Татьяна Вениаминовна Королева,  
Михаил Владимирович Писарев\*, Мария Георгиевна Кудрявцева,  
Дарья Александровна Затеищикова

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова  
(Сеченовский Университет). Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8 стр. 2

Метаболический синдром характеризуется высокой распространенностью в популяции и оказывает выраженное негативное влияние на риск сердечно-сосудистых осложнений. Микрососудистое русло – терминальный отдел сердечно-сосудистой системы, который первым реагирует на избыточную секрецию провоспалительных адипокинов, типичную для метаболического синдрома. Ведущими механизмами реализации сердечно-сосудистых осложнений при данном заболевании являются нарушения микроциркуляции и состояния клеток крови. В статье рассматривается распространенность нарушений микроциркуляции и функционального состояния эритроцитов при метаболическом синдроме, их роль в повышении вязкости крови и патогенезе кардиоваскулярных катастроф. Подробно обсуждаются изменения микроциркуляторных характеристик крови, в том числе, обусловленных состоянием эритроцитов (агрегационных свойств, деформируемости), наблюдаемые при метаболическом синдроме и ассоциированных заболеваниях. Четко показан вклад нарушения деформируемости эритроцитов вследствие накопления холестерина в их мембране в изменение гемореологических характеристик. Особое внимание уделено изменениям поверхностного заряда эритроцитов, возникающим на фоне сахарного диабета за счет прогрессирования воспалительного процесса, ассоциированного с инсулинорезистентностью. Данные изменения способствуют повышению агрегации эритроцитов и вязкости плазмы – неотъемлемых звеньев патогенеза кардиоваскулярных осложнений. Своевременная их диагностика – ключ к эффективной сердечно-сосудистой профилактике.

**Ключевые слова:** метаболический синдром, нарушения микроциркуляции, вязкость крови, поверхностный заряд эритроцитов, сердечно-сосудистый риск.

**Для цитирования:** Подзолков В.И., Королева Т.В., Писарев М.В., Кудрявцева М.Г., Затеищикова Д.А. Нарушения микроциркуляции и функционального состояния эритроцитов как фактор сердечно-сосудистого риска при метаболическом синдроме. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2018;14(4):591-597. DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-4-591-597

## Abnormal Microcirculation and Red Blood Cell Function as a Cardiovascular Risk Factor in Metabolic Syndrome

Valery I. Podzolkov, Tatyana V. Koroleva, Mikhail V. Pisarev\*, Maria G. Kudryavtseva, Daria A. Zateyshchikova  
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)  
Trubetskaya ul. 8-2, Moscow, 119991 Russia

The metabolic syndrome is a highly prevalent condition associated with increased cardiovascular risk in the population. Microvasculature is the terminal part of the cardiovascular system which primarily reacts to the increased secretion of the pro inflammatory adipokines typical for the metabolic syndrome. Microcirculation and blood cell abnormalities are the leading mechanisms of cardiovascular events development in this condition. Prevalence of microcirculation abnormalities and red blood cell dysfunction in metabolic syndrome and their role in the increased blood viscosity and cardiovascular events development are covered by the paper. The microcirculation abnormalities with a special focus on red blood cell dysfunction (impaired aggregation, stiffness) seen in metabolic syndrome and associated conditions are discussed in detail. The impact of abnormal red blood cell deformability (secondary to cholesterol accumulation in the cellular membranes) on the hemorheological abnormalities is revealed. Abnormal red blood cell surface charge due to proinflammatory changes associated with insulin resistance in diabetes mellitus is highlighted. These abnormalities lead to increased red blood cell aggregation and plasma viscosity that are the essential components of cardiovascular events pathogenesis. Their timely diagnosis is crucial for effective cardiovascular prevention.

**Keywords:** metabolic syndrome, microcirculation abnormalities, blood viscosity, red blood cell surface charge, cardiovascular risk.

**For citation:** Podzolkov V.I., Koroleva T.V., Pisarev M.V., Kudryavtseva M.G., Zateyshchikova D.A. Abnormal Microcirculation and Red Blood Cell Function as a Cardiovascular Risk Factor in Metabolic Syndrome. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2018;14(4):591-597. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-4-591-597

\*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): pisarev@gmail.com

## Введение

Метаболический синдром (МС) является одной из наиболее актуальных и изучаемых проблем современной медицины, что обусловлено как его высокой рас-

пространенностью в популяции (10-34%), так и существенным негативным влиянием на риск возникновения сердечно-сосудистых осложнений [1]. МС характеризуется увеличением массы висцерального жира, снижением чувствительности периферических тканей к инсулину (инсулинорезистентностью) и гиперинсулинемией, которые вызывают развитие нару-

Received / Поступила: 25.05.2018

Accepted / Принята в печать: 31.05.2018

шений углеводного, липидного, пуринового обменов и артериальную гипертензию (АГ). МС включает в себя ожирение (преимущественно, по абдоминальному типу), АГ, дислипидемию и нарушение толерантности к глюкозе [2]. Наличие патогенетической связи между инсулинорезистентностью, андронидным ожирением, АГ и нарушениями углеводного обмена послужило основой для предложения выделить МС в самостоятельную нозологическую форму [2].

### **Метаболический синдром**

Впервые понятие «метаболический синдром» было предложено в Бантинговской лекции американским ученым G. Reaven (1988) как кластер, основными компонентами которого он назвал инсулинорезистентность, нарушение толерантности к глюкозе, гиперинсулинемию, дислипидемию и АГ [3]. В последующем характеристики МС были дополнены абдоминальным типом ожирения и гипертриглицеридемией. Ряд ученых рассматривают МС как предстadium сахарного диабета (СД) 2 типа и атеросклероза [4]. По данным мета-анализов данное состояние повышает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний (инфаркта миокарда, мозгового инсульта) и смерти от них в 2 раза, а смертность от общих причин – в 1,5 раза [5], поэтому своевременная диагностика и лечение МС, помимо улучшения прогноза, могут в значительной степени обеспечить первичную профилактику СД, атеросклероза и его осложнений. При этом ряд авторов считает, что данное состояние во многом является обратимым, и при рано начатом лечении возможно достичь замедления и даже исчезновения его основных клинических проявлений [6, 7].

Установлено, что больные даже с неполным набором клинических проявлений МС имеют значительно более высокий риск сердечно-сосудистых заболеваний по сравнению со здоровыми людьми. По результатам крупных исследований у пациентов с сочетанием абдоминального ожирения и 2-х компонентов МС относительный риск сердечно-сосудистых осложнений повышается в 2,2-2,3 раза, причем данный риск не снижается при сочетании 3-х компонентов МС в отсутствие ожирения [8]. Относительный риск смерти от сердечно-сосудистых осложнений при наличии 3-х компонентов МС составляет 1,51, а при сочетании всех 5-ти состояний – 2,98 [9]. Следует думать, что наличие полного набора клинических составляющих указанного синдрома играет значительно большую роль в развитии сердечно-сосудистых заболеваний, нежели простое суммирование отдельных его проявлений. Reaven G. (2011) считает инсулинорезистентность «связующим звеном» между ожирением и сердечно-сосудистыми заболеваниями, обуславливающим высокий риск сосудистых катастроф (ИМ, МИ) при МС [10]. По мнению

Blüher M. (2013) первичным механизмом генеза метаболических и сердечно-сосудистых заболеваний, ассоциированных с ожирением (АГ, СД 2 типа, ИБС, инсульт, деменция и др.), служит дисфункция адипоцитов висцеральной жировой ткани, которая сопровождается секрецией провоспалительных адипокинов и накоплением клеток воспаления [11]. Alexoroulos N. (2014) называет висцеральную жировую ткань «источником воспаления» и «стимулятором атеросклероза» [12]. Подобная точка зрения находит подтверждение и в других работах, где говорится о постоянном присутствии при МС признаков провоспалительного состояния в ассоциации с оксидативным стрессом, что является важным фактором повреждения клеточных мембран сосудистого эндотелия и форменных элементов крови, нарушения репарации ДНК и регуляции клеточного цикла, что, в свою очередь, увеличивает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и злокачественных новообразований [13].

В работе Peled N. и др. (2007), рассматривавших вопрос зависимости клинических проявлений МС от состояния гипоксии, было показано возрастание степени выраженности клинических признаков МС с увеличением тяжести гипоксии вне зависимости от индекса массы тела (ИМТ) [14]. Известно, что показатели гипоксии и гипоксемии находятся в прямой зависимости от изменений реологических свойств крови и функционального состояния эритроцитов. Состояние хронической гипоксии поддерживает активность прокоагулянтного и проагрегантного звеньев гемостаза и угнетает функцию антикоагулянтного, фибринолитического и антиагрегантного звеньев, в том числе, эритроцитов, замыкая, таким образом, порочный круг формирования микроциркуляторных нарушений, гипоксемии и гипоксии тканей и значительно увеличивая риск развития сердечно-сосудистой патологии [15]. Интересно, что нормальной компенсаторной реакцией организма на состояние гипоксии является вазодилатация, опосредованная активацией АТФ-чувствительных калиевых каналов [16]. При ожирении и метаболическом синдроме наблюдается нарушение обусловленной данным механизмом коронарной артериолярной дилатации, индуцированной гипоксией [17].

В последние годы все больше внимания уделяется вопросам патогенетической взаимосвязи МС и нарушениям в системе микроциркуляции. Как известно, микрососудистое русло является терминальным отделом сердечно-сосудистой системы, которое первым реагирует и подвергается значительным морфофункциональным изменениям при заболеваниях сердечно-сосудистой системы [18]. В связи с этим изучение процессов системы микроциркуляции на уровне клеточных и плазменных факторов представляется весьма актуальной проблемой в плане ранней диаг-

ностики и лечения заболеваний, связанных с обменно-сосудистой патологией, к которой относится и МС.

### **Система микроциркуляции**

Именно микроциркуляция и состояние клеток крови, в том числе эритроцитов, во многом определяет состояние клеточного метаболизма, значительно снижающегося в условиях гипоксии, которая в дальнейшем по принципу замкнутого круга способствует эволюции метаболических, функциональных и морфологических нарушений в организме [19]. Особенностью микроциркуляторного русла является то, что именно это звено испытывает наибольшее сопротивление кровотоку (до 70% общего сосудистого сопротивления) за счет его архитектоники, реологического поведения крови, и, в частности, эритроцитов, как наиболее многочисленных клеток микрокровотока [20]. Нормальное функционирование системы микроциркуляции обеспечивается лишь при условии сохранения физиологических взаимодействий между клетками крови, и, в первую очередь, эритроцитов, плазмы и неизменного эндотелия сосудов, которые могут нарушаться при МС [21]. Кроме того, микрососудистое русло представляет собой конечное звено, на уровне которого происходит основной газообмен. Даже если сосудистый компонент транспортной системы крови остается неизменным, то эффективность доставки кислорода в органы и ткани зависит от текучих свойств (вязкости) цельной крови, которая, в свою очередь, определяется такими показателями, как вязкость плазмы, уровень гематокрита (концентрация эритроцитов), деформируемость и степень агрегатобразования эритроцитов, их поверхностный заряд [22]. В связи с этим изменения текучих свойств крови и, в особенности, агрегационных свойств эритроцитов и состояние их мембран на уровне микроциркуляторного кровотока наиболее значимы. При этом эритроциты, являясь самой многочисленной массой микрососудистого кровотока, в наибольшей степени определяют эффективное кровоснабжение всех органов и тканей, а также самих сосудов через систему *vasa vasorum*.

Поскольку вязкость крови является интегральным показателем гемореологических свойств, то нарушение хотя бы 2 или 3 факторов, изменяющих состояние мембраны эритроцитов, уже может способствовать развитию синдрома гипервязкости крови. И если в системе макроциркуляции реологические свойства крови играют незначительную роль из-за того, что диаметр крупных сосудов достаточно велик и высока скорость кровотока, а неньютоновские свойства не выражены, то в мелких сосудах артериальной и венозной сети реологические свойства крови приобретают первостепенное значение [23].

### **Функциональные свойства эритроцитов**

Принято считать, что ведущая роль в формировании реологических показателей крови принадлежит именно клеточным факторам микроциркуляции, в первую очередь, эритроцитам, на долю которых приходится 98% от общего объема форменных элементов крови. Такие функциональные свойства красных кровяных клеток, как их агрегационная активность, деформируемость и суммарный поверхностный заряд являются важнейшими компонентами микроциркуляции и определяют текучесть крови на уровне микрососудов, во многом способствуя развитию сердечно-сосудистой патологии [24].

Кроме того, сам эритроцит как клетка является удобной моделью для изучения действия различных эндо- и экзогенных факторов хронических сосудистых заболеваний [25]. Показано, что прогрессирование ряда заболеваний сопровождается морфофункциональными изменениями форменных элементов крови, в том числе, эритроцитов [26]. Более поздние исследования позволили предположить, что нарушение функционального состояния эритроцитов (изменение их деформируемости) можно рассматривать как один из патогенетических механизмов развития МС [27].

Как известно, важной функцией эритроцитов являются их агрегационные свойства, которые определяются двумя основными факторами – состоянием плазмы крови и состоянием мембран самих эритроцитов. При этом повышение агрегации эритроцитов будет происходить как в случае патологических изменений качественно-количественного состава плазмы, так и в случае биофизических и биохимических изменений на уровне эритроцитарных мембран [28].

Известно, что выраженная патологическая агрегация эритроцитов затрудняет кровоток по мелким сосудам. При этом немаловажную роль играют местные или генерализованные гемодинамические нарушения (локальное или общее снижение микроциркуляторного напряжения сдвига). Отмечено, что мелкие и многочисленные эритроцитарные агрегаты еще не вызывают нарушений кровотока в микроциркуляторном русле. По мере увеличения длительности патологического процесса наблюдается прогрессирование агрегации эритроцитов, что приводит к появлению нециркулирующих эритроцитов, депонированию и секвестрации крови в системе микроциркуляции, оседанию малоподвижных эритроцитарных агрегатов. В итоге происходит снижение предела текучести и вязкости крови с возникновением гравитационно-расслоенного (неламинарного) типа микрокровотока, резко возрастает сопротивление току крови в системе микроциркуляции, способствуя развитию сосудистых изменений. Развивающиеся изменения свойств крови способствуют еще более значительному повышению

агрегации эритроцитов и прогрессированию rareфикации микроциркуляторного русла с замедлением плазматока и изменением стенки микрососудов [24].

В результате нарушения трансапиллярного обмена вследствие повышения агрегации эритроцитов происходят выброс биологически активных веществ (БАВ), адгезия и агрегация тромбоцитов с последующим повреждением эндотелия кровеносных сосудов и развитием эндотелиальной дисфункции. Это вносит свой вклад в развитие микрососудистых тромботических осложнений, особенно, при сочетании таких клинических проявлений МС, как СД и АГ [29]. Крупные агрегаты эритроцитов, взаимодействуя с тромбоцитами, способны повреждать эндотелий сосудов с развитием пристеночного тромбоза, а также служить препятствием кровотоку по *vasa vasorum*, приводя к дегенеративным процессам в сосудистой стенке и, возможно, способствовать осложнениям атеросклеротического процесса. В исследовании Lee B. (2008) было убедительно показано, что повышение агрегации эритроцитов встречается статистически значимо чаще у пациентов со всем спектром проявлений ишемической болезни сердца – от стабильной стенокардии до инфаркта миокарда [30].

Повышенная агрегация эритроцитов также тесно связана с такими признаками МС, как инсулинорезистентность и ожирение. Brun J.F. и соавт. полагают, что вязкость цельной крови у людей, страдающих ожирением, выше, чем у лиц с нормальным весом, а избыточный вес и инсулинорезистентность в равной степени оказывают влияние как на снижение деформируемости и поверхностного заряда мембран эритроцитов, так и на вязкость плазмы [31]. Оксидативный стресс и хроническое воспаление являются патогенетическими звеньями МС и приводят к изменению морфологических свойств эритроцита, снижению деформируемости и поверхностного заряда его мембран, увеличению вязкости плазмы, и, как следствие – к нарушению функционального состояния эритроцитов. По мнению ряда авторов нарушения липидного спектра плазмы, агрегации эритроцитов и гиперфибриногенемия при МС взаимосвязаны [32,33].

Таким образом, при МС наблюдается изменение многих микроциркуляторных характеристик крови, в том числе – обусловленных состоянием эритроцитов. Одним из существенных компонентов этих нарушений является изменение деформируемости эритроцитов. Деформируемость – это совокупность определенных физических свойств форменных элементов крови, придающих клетке механическую устойчивость по отношению к окружающей среде [34]. Известно, что в норме эритроциты движутся по сосуду быстрее, чем плазма, вращаясь при этом у стенки сосуда. Геометрия эритроцитов идеально соответствует его назначению

переносчика и передатчика кислорода. Соизмеримость диаметра эритроцитов и капилляров делает деформируемость этих клеточных элементов наиболее важным свойством для обеспечения микроциркуляции [35]. Благодаря своей форме (двояковогнутый диск), эритроцит может свободно передвигаться по микроциркуляторному руслу. Он может принимать любую конфигурацию и приспосабливаться к форме сосуда за счет особых механических свойств мембраны, которая состоит из двух структур – собственно мембраны (липидный бислой и интегральные белки) и мембранного каркаса, находящегося внутри бислоя и состоящего из 5% актина, 75% спектрина и некоторых других белков [36]. Среди патогенетических механизмов, приводящих к снижению деформируемости мембраны эритроцитов, важную роль играют повышенному накоплению холестерина на наружном бислое мембраны и изменению содержания насыщенных жирных кислот в фосфолипидах мембраны [37-39]. Эритроциты с повышенной жесткостью обладают резко сниженной деформируемостью, что затрудняет их прохождение по капиллярам и измененным сосудам, способствуя механическому разрушению эритроцитов и внося вклад в развитие сердечно-сосудистой патологии. Кроме того, экспериментально установлено, что под воздействием высоких напряжений сдвига эритроцитов со сниженной деформируемостью они подвергаются разрушению. Пораженные эритроциты в патологически измененных сосудах при сердечно-сосудистых заболеваниях, а также при МС легко подвергаются механической травматизации, выделяя при этом АДФ, что вызывает агрегацию тромбоцитов, нарушает состояние внутрисосудистой микроциркуляции, тем самым усугубляя повреждение кардиоваскулярной системы [40,41]. Выявлено, что в условиях патологии, в том числе, при МС, в кровотоке могут появиться эритроциты с диаметром > 7,5 мкм со сниженной деформируемостью и повышенной микровязкостью мембран. Это сопровождается микроагглютинацией эритроцитов, увеличением содержания в крови свободного АДФ [42]. Нарушение деформируемости эритроцитов повышает их агрегационные свойства и играет ведущую роль в нарушении эффективности кровотока на уровне микрососудов, в результате чего нарушается адекватный транспорт питательных веществ и повышается риск развития и прогрессирования сосудистых нарушений при МС.

Помимо оценки риска сердечно-сосудистых осложнений исследование функциональных свойств эритроцитов имеет и прогностическое значение. По мнению Cowan A. (2012) повышение вязкости крови и агрегации эритроцитов способствуют повышению общего периферического сопротивления, что может свидетельствовать об определенной патогенетической роли

состояния гемореологии в развитии АГ [43]. Данная точка зрения основана на данных Devereux и сопр. (2000), показавших, что у пациентов с недавно диагностированной АГ небольшой степени вязкость цельной крови на 10% превышала таковую у здоровых ровесников [44]. Выявлена также достоверная корреляционная связь между ухудшением деформируемости эритроцитов и такими клиническими проявлениями МС, как повышение ИМТ, уровня глюкозы крови, развитие атерогенной дислипидемии [45,46].

Известно, что агрегация эритроцитов и состояние их мембран тесно связаны с величиной поверхностного заряда данных клеток. Эритроциты в норме при физиологическом значении рН несут на своей поверхности избыточный отрицательный заряд. Для осуществления эффективного газообмена, адсорбции веществ из окружающей среды между форменными элементами необходимо некоторое расстояние, которое обеспечивается электрическим зарядом клеток. Формирование поверхностного заряда происходит при участии гликокаликса и, особенно, сиаловых кислот. Изменение поверхностного заряда эритроцита может быть вызвано как модификацией его мембранных свойств (при отщеплении сиаловых кислот происходит снижение заряда) [47], так и влиянием на клетку окружающей среды – рН, вязкости, силы поля и температуры окружающей среды, а также адсорбцией на мембране некоторых плазменных факторов. Так, фибриноген, взаимодействуя с мембранами эритроцитов, способствует снижению их электрофоретической подвижности [48]. Отмечено, что снижение поверхностного заряда эритроцита способствует адсорбции на его мембранной поверхности и других белков. Данные изменения во многом приводят к ускоренной агрегации и ухудшению способности к деформации. В результате происходит нарушение транскапиллярного обмена, выброс БАВ с последующим поражением стенки микрососудов и нарушением тканевой перфузии [48]. У пациентов с МС наблюдается повышение агрегации эритроцитов и вязкости плазмы крови на 63% по сравнению со здоровыми лицами, что может быть связано с изменением электрического потенциала при МС [49].

Известно, что величина поверхностного заряда мембраны эритроцита при сердечно-сосудистой патологии, в том числе, и при МС, в равной степени может зависеть как от собственной физико-химической структуры красных кровяных клеток, так и от клинических признаков заболевания. Выявлены определенные корреляции изменений электрических характеристик эритроцита при различных проявлениях МС – АГ [50], неалкогольном стеатогепатите [51], СД 2 типа [52]. Кроме того, отмечено повышение содержания обратимо и необратимо измененных форм эритроци-

тов на фоне нарастания их способности к агрегатообразованию у больных с повышенной массой тела, что имеет место при МС. Повышенная агрегация эритроцитов во многом благоприятствует утрате значительной частью эритроцитов своей двояковогнутой формы, наиболее пригодной для их перемещения по сосудам в бассейне микроциркуляции. В условиях патологии нарушается их способность поддерживать дисковидную форму, что может приводить к увеличению в крови обратимо и необратимо измененных по форме эритроцитов [53].

Есть все основания полагать, что в подобных условиях на эритроцитах отмечается снижение количества отрицательных зарядов, экспонированных на поверхности их мембран и ответственных за нахождение клеток в дезагрегированном состоянии. Зависимость величин суммарного поверхностного заряда эритроцитов от клинических признаков хронических сосудистых заболеваний была выявлена и другими авторами. Так, Суриковой Т.П. и соавт. была выявлена высокая степень корреляционной связи у больных СД между уровнем электрического потенциала эритроцитов и декомпенсацией углеводного обмена, а также выраженностью диабетической ангиопатии и длительностью заболевания [52]. Показано, что у больных МС величины электрического заряда эритроцитов снижаются по мере увеличения возраста, продолжительности заболевания и длительности гипергликемии [54]. Другими исследователями отмечено значимое прогрессивное снижение поверхностного заряда эритроцитов в зависимости от увеличения степени артериальной гипертонии. При изучении электрического заряда эритроцитов и их деформируемости авторы не исключали патогенетическую роль этих показателей в развитии АГ [50]. В некоторых исследованиях выявлена зависимость уровня заряда эритроцитов от биохимических показателей при хронических воспалительных заболеваниях [55]. По мнению авторов, снижение суммарного поверхностного заряда эритроцитов обусловлено прогрессированием воспалительного процесса, в частности, усилением перекисного окисления липидов и повышением уровня сиаловых кислот.

## **Заключение**

Таким образом, имеющиеся в литературе сведения о закономерностях плазменно-клеточных взаимоотношений, включающих в себя функциональное состояние эритроцитов (их агрегацию, деформируемость и поверхностный заряд мембраны), позволяют расширить представление о патогенезе сосудистых нарушений при МС, определить наиболее прогностически неблагоприятные функциональные нарушения эритроцитов с целью их последующей медикаментозной коррекции.

Раннее лечение выявленных изменений может обеспечить предотвращение кардиоваскулярных осложнений при МС, что делает проблему диагностики функционального состояния эритроцитов актуальной для современной медицины.

**Конфликт интересов.** Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

**Disclosures.** All authors have not disclosed potential conflicts of interest regarding the content of this paper.

## References / Литература

- O' Neill S., O'Driscoll L. Metabolic syndrome: a closer look at the growing epidemic and its associated pathologies. *Obes Rev.* 2015;16(1):1-12. doi: 10.1111/obr.12229.
- Achmedjanov N.M., Butrusova S.A., Dedov I.I., et al. Russian experts' consensus on metabolic syndrome problem in the Russian Federation: definition, diagnosis criteria, primary prevention and treatment. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2010;6(4):599-606. (In Russ.) [Ахмеджанов Н.М., Бутрובה С.А., Дедов И.И. и др. Консенсус российских экспертов по проблеме метаболического синдрома в Российской Федерации: определение, диагностические критерии, первичная профилактика, лечение. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.* 2010;6(4):599-606]. doi: 10.20996/1819-6446-2010-6-4-87-89.
- Reaven G.M. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes.* 1988;37(12):1595-607.
- Grundy S.M. Pre-diabetes, metabolic syndrome, and cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol.* 2012;59(7):635-43. doi: 10.1016/j.jacc.2011.08.080.
- Mottillo S., Filion K.B., Genest J., et al. The metabolic syndrome and cardiovascular risk a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2010;56(14):1113-32. doi: 10.1016/j.jacc.2010.05.034.
- Altbas V. Drug treatment of metabolic syndrome. *Curr Clin Pharmacol.* 2013;8(3):224-31. doi: 10.2174/1574884711308030009.
- Vorobyeva E.N., Fomicheva M.L., Vorobiev R.I. Interrelation of cardiovascular diseases and metabolic syndrome. *Atherosclerosis.* 2015;11(2):50-7. (In Russ.) [Воробьева Е.Н., Фомичева М.Л., Воробьев Р.И. Взаимосвязь сердечно-сосудистых заболеваний и метаболического синдрома. *Атеросклероз.* 2015; 11(2):50-7].
- Gao W. Does the constellation of risk factors with and without abdominal adiposity associate with different cardiovascular mortality risk? *Int J Obes (Lond)* 2008;32(5):757-62. doi: 10.1038/sj.jco.0803797.
- Eberly L.E., Prineas R., Cohen J.D., et al. Metabolic syndrome: risk factor distribution and 18-year mortality in the multiple risk factor intervention trial. *Diabetes Care.* 2006;29(1):123-30. doi: 10.2337/diacare.29.01.06.dco5-1320.
- Reaven G.M. Insulin resistance: the link between obesity and cardiovascular disease. *Med Clin North Am.* 2011;95(5):875-92. doi: 10.1016/j.mcna.2011.06.002.
- Blüher M. Adipose tissue dysfunction contributes to obesity related metabolic diseases. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2013;27(2):163-77. doi: 10.1016/j.beem.2013.02.005.
- Alexopoulos N., Katritsis D., Raggi P. Visceral adipose tissue as a source of inflammation and promoter of atherosclerosis. *Atherosclerosis.* 2014;233(1):104-12. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2013.12.023.
- Rani V., Deep G., Singh R.K., et al. Oxidative stress and metabolic disorders: Pathogenesis and therapeutic strategies. *Life Sci.* 2016;148:183-93. doi: 10.1016/j.lfs.2016.02.002.
- Peled N., Kassirer M., Shitrit D., et al. The association of OSA with insulin resistance, inflammation and metabolic syndrome. *Respir Med.* 2007;101(8):1696-701. doi: 10.1016/j.rmed.2007.02.025.
- Gutterman D.D., Chabowski D.S., Kadlec A.O., et al. The Human Microcirculation: Regulation of Flow and Beyond. *Circ Res.* 2016;118(1):157-72. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.305364.
- Liu Y., Gutterman D.D. Vascular control in humans: focus on the coronary microcirculation. *Basic Res Cardiol.* 2009;104(3):211-27. doi: 10.1007/s00395-009-0775-y.
- Belin de Chantemele E.J., Stepp D.W. Influence of obesity and metabolic dysfunction on the endothelial control in the coronary circulation. *J Mol Cell Cardiol.* 2012;52(4):840-7. doi: 10.1016/j.yjmcc.2011.08.018.
- Podzolkov V.I., Bulatov V.P. The state of microcirculation in hypertension. In: *Podzolkov VI, ed. Arterial hypertension.* Moscow: MIA; 2016. (In Russ.) [Подзолков В.И., Булатов В.П. Состояние микроциркуляции при артериальной гипертензии. В: Подзолков В.И., ред. *Артериальная гипертензия.* М: МИА; 2016].
- Fagrell B., Intaglietta M. Microcirculation: its significance in clinical and molecular medicine. *J Intern Med.* 1997;241(5):349-62.
- Pries A.R., Secomb T.W., Gessner T., et al. Resistance to blood flow in microvessels in vivo. *Circ Res.* 1994;75(5):904-15.
- Cho Y.I., Mooney M.P., Cho D.J. Hemorheological disorders in diabetes mellitus. *J Diabetes Sci Technol.* 2008;2(6):1130-8. doi: 10.1177/193229680800200622.
- Baskurt O.K., Meiselman H.J. Blood rheology and hemodynamics. *Semin Thromb Hemost.* 2003;29(5):435-50. doi: 10.1055/s-2003-44551.
- Popel A.S., Johnson P.C. Microcirculation and Hemorheology. *Annu Rev Fluid Mech.* 2005;37:43-69. doi: 10.1146/annurev.fluid.37.042604.133933.
- Baskurt O.K., Meiselman H.J. Erythrocyte aggregation: basic aspects and clinical importance. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2013;53(1-2):23-37. doi: 10.3233/CH-2012-1573.
- Pretorius E., Olumuyiwa-Akeredolu O.O., Mbotwe S., et al. Erythrocytes and their role as health indicator: Using structure in a patient-orientated precision medicine approach. *Blood Rev.* 2016;30(4):263-74. doi: 10.1016/j.blre.2016.01.001.
- Banerjee R., Nageshwari K., Puniyani R.R. The diagnostic relevance of red cell rigidity. *Clin. Hemorheol. Microcirc.* 1988; 19(1): 21-24
- Radosinska J., Vrbjar N. The role of red blood cell deformability and Na,K-ATPase function in selected risk factors of cardiovascular diseases in humans: focus on hypertension, diabetes mellitus and hypercholesterolemia. *Physiol Res.* 2016;65 Suppl 1:S43-54.
- Gyawali P., Richards R.S., Hughes D.L., et al. Erythrocyte aggregation and metabolic syndrome. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2014;57(1):73-83. doi: 10.3233/CH-131792.
- Soma P., Pretorius E. Interplay between ultrastructural findings and atherothrombotic complications in type 2 diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol.* 2015;14:96. doi: 10.1186/s12933-015-0261-9.
- Lee B.K., Durairaj A., Mehra A., et al. Hemorheological abnormalities in stable angina and acute coronary syndromes. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2008;39(1-4):43-51.
- Brun J.F., Varlet-Marie E., Fedou C., Raynaud de Mauverger E. Are metabolically healthy obese patients also hemorheologically healthy? *Clin Hemorheol Microcirc.* 2015;61(1):39-46. doi: 10.3233/CH-141868.
- Vayá A., Martínez M., Dalmau J., et al. Hemorheological profile in patients with cardiovascular risk factors. *Haemostasis.* 1996;26 Suppl 4:166-70. doi: 10.1159/000217294.
- Vayá A., Hernández-Mijares A., Bonet E., et al. Association between hemorheological alterations and metabolic syndrome. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2011;49(1-4):493-503. doi: 10.3233/CH-2011-1499.
- Zinchuk V.V. Deformability of erythrocytes: physiological aspects. *Uspekhi Fiziologicheskikh Nauk.* 2001;32(3):66-78. (In Russ.) [Зинчук В.В. Деформируемость эритроцитов: физиологические аспекты. *Успехи Физиологических Наук.* 2001;32(3):66-78].
- Stuart J. Erythrocyte rheology. *J Clin Pathol.* 1985;38(9):965-77. doi: 10.1136/jcp.38.9.965.
- De Oliveira S., Saldanha C. An overview about erythrocyte membrane. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2010;44(1):63-74. doi: 10.3233/CH-2010-1253.
- Barceló F., Perona J.S., Prades J., et al. Mediterranean-style diet effect on the structural properties of the erythrocyte cell membrane of hypertensive patients: the Prevencion con Dieta Mediterranea Study. *Hypertension.* 2009;54(5):1143-50. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.137471.
- Kohno M., Murakawa K., Yasunari K., et al. Improvement of erythrocyte deformability by cholesterol-lowering therapy with pravastatin in hypercholesterolemic patients. *Metab Clin Exp.* 1997;46(3):287-91. doi: 10.1016/S0026-0495(97)90255-9.
- Weijers R.N. Lipid composition of cell membranes and its relevance in type 2 diabetes mellitus. *Curr Diabetes Rev.* 2012;8(5):390-400. doi: 10.2174/157339912802083531.
- Banerjee R., Nageshwari K., Puniyani R.R. The diagnostic relevance of red cell rigidity. *Clin Hemorheol Microcirc.* 1998;19(1):21-4.
- Shin S., Ku Y.H., Ho J.X., et al. Progressive impairment of erythrocyte deformability as indicator of microangiopathy in type 2 diabetes mellitus. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2007;36(3):253-61.
- Badalyan K.R., Vasilenko I.A., Fedin A.I. Biophysical properties of peripheral blood erythrocytes in patients with chronic cerebral ischemia. *Lechebnoye Delo.* 2015;1:84-90 (In Russ.) [Бадальян К.Р., Василенко И.А., Федин А.И. Биофизические свойства эритроцитов периферической крови у больных с хронической ишемией мозга. *Лечебное Дело.* 2015;1:84-90].
- Cowan A.Q., Cho D.J., Rosenson R.S. Importance of blood rheology in the pathophysiology of atherothrombosis. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2012;26(4):339-48. doi: 10.1007/s10557-012-6402-4.
- Devereux R.B., Case D.B., Alderman M.H., et al. Possible role of increased blood viscosity in the hemodynamics of systemic hypertension. *Am J Cardiol.* 2000;85:1265-8. doi: 10.1016/S0002-9149(00)00744-X.
- Baskurt O.K., Yalcin O., Meiselman H.J. Hemorheology and vascular control mechanisms. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2004;30(3-4):169-78.
- Katyukhin L.N. To an explanation of the mechanism of the influence of shear stress on the viscous blood parameters in small diameter vessels. *Science Rise.* 2014; 5(4): 24-9. (In Russ.) [Катюхин Л.Н. К объяснению механизма влияния сдвигового напряжения на вязкостные параметры крови в сосудах малого диаметра. *Science Rise.* 2014;5(4):24-9].
- Yedgar S., Koshkarayev A., Barshstein G. The red blood cell in vascular occlusion. *Pathophysiol Haemost Thromb.* 2002;32(5-6):263-8. doi: 10.1159/000073578.
- Maeda N., Seike M., Nakajima T., et al. Contribution of glycoproteins to fibrinogen-induced aggregation of erythrocytes. *Biochim Biophys Acta.* 1990;1022(1):72-8. doi: 10.1016/0005-2736(90)90401-9.
- Sidelnikova N.S., Yakusevich V.V., Petrochenko A.S. Features of rheological and microcirculatory indices in patients with metabolic syndrome. *Yaroslavl'skiy Pedagogicheskii Vestnik.* 2012;2:91-7 (In Russ.) [Сидельникова Н.С., Якушевич В.В., Петроченко А.С. Особенности реологических и микроциркуляторных показателей у пациентов с метаболическим синдромом. *Ярославский Педагогический Вестник.* 2012;2:91-7].
- Gromov A.A. Features of electrical and viscoelastic parameters of erythrocytes in patients with arterial hypertension of varying degrees. *Sistemnyye Gipertenzii.* 2012;9(4):59-64. (In Russ.) [Громов А.А. Особенности электрических и вязкоупругих параметров эритроцитов у пациентов с артериальной гипертензией разной степени. *Системные Гипертензии.* 2012;9(4):59-64].

51. Kurilovich S.A. Electrical parameters and structure of erythrocyte membranes in diffuse liver diseases. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2009;19(2):30-6. (In Russ.) [Курлович С.А. Электрические параметры и структура мембран эритроцитов при диффузных заболеваниях печени. Российский Журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии. 2009;19(2):30-6].
52. Surikova T.P., Zakharova V.D., Koroleva T.V., et al. The study of the dependence of the erythrocyte charge in patients with diabetes mellitus, depending on the severity of its course. Astrakhanskiy Meditsinskiy Zhurnal. 2012;2(7):206-7. (In Russ.) [Сурикова Т.П., Захарова В.Д., Королева Т.В. и др. Изучение зависимости заряда эритроцитов у больных сахарным диабетом в зависимости от тяжести его протекания. Астраханский Медицинский Журнал. 2012;2(7):206-7].
53. Kruchinina M.V., Gromov A.A., Parulikova M.V., et al. The possibilities of diagnosing rheology disorders in patients with type 2 diabetes mellitus. Modern problems of science and education. 2017; 5. [Cited by May 10, 2018]. Available from: <http://www.science-education.ru/en/article/view?id=26890>. (In Russ.) [Кручинина М.В., Громов А.А., Паруликова М.В. и др. Возможности
- диагностики нарушений реологии у больных сахарным диабетом 2 типа. Современные проблемы науки и образования. 2017;5. [Цитировано 10.05.2018]. Доступно на: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=26890>].
54. Podzolkov V.I., Koroleva T.V., Bragina A.E., et al. Change in the functional state of erythrocytes as a component of microcirculatory disorders in metabolic syndrome. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2018;14(2):184-9. (In Russ.) [Подзолков В.И., Королева Т.В., Брагина А.Е. и др. Изменение функционального состояния эритроцитов как компонент нарушения микроциркуляции при метаболическом синдроме. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2018;14(2):184-9]. doi: 10.20996/1819-6446-2018-14-2-184-189.
55. Muravleva L.E. Charge balance of erythrocytes of patients with chronic pyelonephritis and arterial hypertension. Fundamental'nyye Issledovaniya. 2011;10-1:126-30. (In Russ.) [Муравлева Л.Е. Зарядовый баланс эритроцитов крови больных с хроническим пиелонефритом и на фоне артериальной гипертензии. Фундаментальные Исследования. 2011;10-1:126-30].

*About the Authors:*

**Valery I. Podzolkov** – MD, PhD, Professor, Head of Chair of Faculty Therapy №2, Sechenov University

**Tatyana V. Koroleva** – MD, PhD, Professor, Chair of Faculty Therapy №2, Sechenov University

**Mikhail V. Pisarev** – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Faculty Therapy №2, Sechenov University

**Maria G. Kudryavtseva** – MD, Postgraduate Student, Chair of Faculty Therapy №2, Sechenov University

**Daria A. Zateyshchikova** – MD, PhD, assistant professor, Chair of Faculty Therapy N2, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

*Сведения об авторах:*

**Подзолков Валерий Иванович** – д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии №2, Сеченовский Университет

**Королева Татьяна Вениаминовна** – д.м.н. профессор, кафедра факультетской терапии №2 лечебного факультета, Сеченовский Университет

**Писарев Михаил Владимирович** – к.м.н., доцент, кафедра факультетской терапии №2 лечебного факультета, Сеченовский Университет

**Кудрявцева Мария Георгиевна** – аспирант, кафедра факультетской терапии №2 лечебного факультета, Сеченовский Университет

**Затейщикова Дарья Александровна** – к.м.н., ассистент, кафедра факультетской терапии №2 лечебного факультета, Сеченовский Университет