

СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ЭРИТРОИДНОГО РОСТКА У ПАЦИЕНТОВ С ДИСПЛАЗИЕЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

И. И. Иванова¹, И. И. Макарова², Ш. М. Ибрагимова³, К. Д. Саидалиева⁴, Ф. С. Султонова⁵

¹⁻⁵ Тверской государственный медицинский университет, Тверь, Россия

¹drabador@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9274-8213>

²iim777@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0297-3389>

³<https://orcid.org/0000-0002-1712-091X>

⁴<https://orcid.org/0000-0003-0729-9634>

⁵<https://orcid.org/0000-0001-5560-6155>

Аннотация

Введение. Дисплазия соединительной ткани (ДСТ) – распространенное состояние, которое оказывает влияние на работу различных компонентов организма. **Цель работы** – определение современного состояния проблемы структурно-функциональных особенностей эритроцитов у лиц с ДСТ. **Материалы и методы.** Авторами проведен поиск и анализ работ в научной электронной библиотеке E-library, Федеральной электронной медицинской библиотеке Минздрава РФ, библиографической базе данных медицинских публикаций Medline по ключевым словам: эритроциты, структура мембраны, функции эритроцитов, гемопоэз, жизненный цикл эритроцитов, формы эритроцитов, в сочетании с терминами: дисплазия соединительной ткани, соединительная ткань, методы диагностики, антиоксидантная защита, перекисное окисление липидов. Для обзора отобрано 53 источника. **Результаты и обсуждение.** Эритроциты происходят из мезенхимальной ткани и имеют свои структурно-функциональные особенности у лиц с ДСТ, а именно нарушение структуры подмембранного цитоскелета, изменение состава и расположения фосфолипидов внутри мембраны эритроцитов, приводящие к снижению пластичности оболочки клеток крови. Обнаружено появление предгемолитических и дегенеративных форм эритроцитов, что также способствует сокращению жизненного цикла эритроцитов. **Заключение.** Лица с ДСТ имеют повышенный риск развития анемии, обусловленной структурно-функциональными особенностями эритроцитов, которые могут приводить к развитию гемолиза, что необходимо учитывать при обследовании и ведении пациентов с ДСТ.

Ключевые слова: эритроциты, мембрана эритроцитов, формы эритроцитов, соединительная ткань, дисплазия соединительной ткани, патология соединительной ткани

Для цитирования: Иванова И.И., Макарова И.И., Ибрагимова Ш.М. с соавт. Структурно-функциональные особенности эритроидного ростка у пациентов с дисплазией соединительной ткани. Уральский медицинский журнал. 2022;21(6): 136-143. <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2022-21-6-136-143>.

@ Иванова И.И., Макарова И.И., Ибрагимова Ш.М., Саидалиева К.Д., Султонова Ф.С.

@ Ivanova I.I., Makarova I.I., Ibragimova Sh.M., Saidalieva K.D., Sultonova F.S.

STRUCTURAL AND FUNCTIONAL FEATURES OF THE ERYTHROID GERM IN PATIENTS WITH CONNECTIVE TISSUE DYSPLASIAI. I. Ivanova¹, I. I. Makarova², Sh. M. Ibragimova³, K. D. Saidalieva⁴, F. S. Sultonova⁵¹⁻⁵ Tver State Medical University, Tver, Russia¹drabador@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9274-8213>²iim777@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0297-3389>³<https://orcid.org/0000-0002-1712-091X>⁴<https://orcid.org/0000-0003-0729-9634>⁵<https://orcid.org/0000-0001-5560-6155>**Abstract**

Introduction. Connective tissue dysplasia (CTD) is a common condition that affects the function of various components of the body. **The aim of the work** is to determine the current state of the problem of structural and functional characteristics of erythrocytes in persons with CTD. **Materials and methods** The authors conducted a search and analysis of works in the scientific electronic library E-library, the Federal Electronic Medical Library of the Ministry of Health of the Russian Federation, the bibliographic database of medical publications Medline using the keywords: erythrocytes, membrane structure, erythrocyte functions, hematopoiesis, erythrocyte life cycle, erythrocyte forms, combined with the terms: connective tissue dysplasia, connective tissue, diagnostic methods, antioxidant protection, lipid peroxidation. Fifty-three sources were selected for the review. **Results and Discussion** Erythrocytes originate from mesenchymal tissue and have their own structural and functional features in individuals with CTD, namely, a violation of the structure of the submembrane cytoskeleton, a change in the composition and location of phospholipids inside the erythrocyte membrane, leading to a decrease in the plasticity of the blood cell membrane. In addition, the appearance of prehemolytic and degenerative forms of erythrocytes has been detected, which also contributes to a reduction in the life cycle of erythrocytes and a tendency to anemia in people with CTD. **Conclusion** Individuals with CTD have an increased risk of anemia due to structural and functional features of red blood cells, which may lead to hemolysis, which should be taken into account in the examination and management of patients with CTD.

Keywords: erythrocytes, erythrocyte membrane, erythrocyte forms, connective tissue, connective tissue dysplasia, pathology of connective tissue

For citation:

Ivanova I.I., Makarova I.I., Ibragimova Sh.M. et al. Structural and functional features of the erythroid germ in patients with connective tissue dysplasia. Ural medical journal. 2022;21(6): 136-143.(In Russ.). <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2022-21-6-136-143>.

ВВЕДЕНИЕ

Одной из самых важных и необычных тканей в организме является кровь. Клетки крови образуются в гемопоэтической ткани, которая находится у плода в печени, селезенке и в конце внутриутробного развития в костном мозге, у взрослого человека – только в плоских костях в красном костном мозге. На протяжении всей жизни в нем функционируют стволовые клетки гемопоэза, дающие начало всем росткам кроветворения.

Стволовые клетки обладают двумя свойствами, которые не встречаются у других клеток организма: они полипотентны, т. е. их дифференцировка ведет к появлению различных форм клеток крови, и обладают способностью к самовоспроизведению, не удваивая генетический материал и тем самым обеспечивая гемопоэз неопределенно долгое время [1, 2, 3]. Такие свойства стволовых клеток в полном объеме проявляются у них только после рождения человека и реализуется в результате созревания их предшественников – престолевых кроветворных клеток. Последние появляются в период внутриутробного развития задолго до

формирования костного мозга [4, 5]. И стволовые клетки, и их «потомки» имеют мезенхимальное происхождение, таким образом, в основе кроветворения лежат структуры соединительной ткани.

Процесс гемопоэза сложный и многоступенчатый, осуществляется под влиянием гемопоэтических факторов роста и дифференцировки [6, 7]. Соответственно, как в любой сложной системе возможно возникновение разнообразных изменений и нарушений под действием внешних и внутренних факторов.

Основными клетками крови, переносящими кислород, являются эритроциты. В литературе встречаются разные, порою противоречивые данные о состоянии эритроидного ростка при патологии соединительной ткани. Это неудивительно, так как она этиологически и патогенетически неоднородна. Патология соединительной ткани представлена разными состояниями – дифференцированными и недифференцированными формами. К первым принято относить наследственные моногенные болезни (синдромы Марфана, Элерса – Данлоса, несовершенный остеогенез и др.), воз-

никшие в результате определенных, в большинстве случаев известных мутаций. Ко вторым относят дисплазию соединительной ткани (ДСТ). ДСТ – это гетерогенная группа заболеваний соединительной ткани полигенно-многофакторной природы, объединенных в фенотипы на основе общности внешних и/или висцеральных признаков [8].

Широко известным признаком ДСТ является патология гемостаза: склонность к повышенной кровоточивости, образованию синяков. Менее изученная сфера – разнообразные нарушения эритроидного ростка на фоне ДСТ, приводящие к развитию анемии. Причины данной патологии могут быть разнообразными: нарушения гемопоэза, повышенный гемолиз, дефицитные состояния и другие. Этиология анемии определяет выбор терапии. Установление факторов, способствующих возникновению анемии у пациентов с ДСТ, позволит в будущем заложить основы патогенетических подходов к лечению таких пациентов. В данном обзоре литературы предпринята попытка обобщить имеющуюся немногочисленную информацию о состоянии эритроцитов при ДСТ, что позволит лучше понимать этиопатогенез данного состояния и правильно выбирать терапию.

Цель работы – определение современного состояния проблемы структурно-функциональных особенностей эритроцитов у лиц с дисплазией соединительной ткани.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Авторами статьи проведен поиск и анализ опубликованных работ отечественных и иностранных ученых по изучаемой проблеме на основе данных E-library, Федеральной электронной медицинской библиотеки Минздрава РФ, библиографической базы данных медицинских публикаций Medline, созданной Национальной медицинской библиотекой США. Поиск научных источников проводился с помощью ключевых слов: эритроциты, структура мембраны, функции эритроцитов, гемопоэз, жизненный цикл эритроцитов, формы эритроцитов, erythrocyte, red blood cell, erythrocyte membrane, erythrocyte forms, в сочетании с терминами: дисплазия соединительной ткани, соединительная ткань, методы диагностики, антиоксидантная защита, перекисное окисление липидов, collagen formation disorder, connective tissue, connective tissue dysplasia, connective tissue disorders. При поиске источников по ключевым словам авторами было найдено 86 работ, опубликованных в периодических и высокорейтинговых журналах. В дальнейшем после тщательного анализа имеющейся информации для научного аналитического обзора отобрано 53 работы, которые непосредственно отвечали цели нашего исследования. Критерии включения источников в обзор: результаты исследований, в которых представлена информация о структурных и функциональных особенностях эритроцитов у лиц с ДСТ. Критерии невключения статей: результаты работ, рассказывающих об особенностях красных клеток крови при других состояниях, например, ювенильный ревматоидный артрит, патология эндокринной системы, хирур-

гические заболевания и пр. Кроме того исключались источники, в которых приводились данные о состоянии других ростков кроветворения, состоянии гемостаза. В связи с малым количеством работ по заявленной теме в обзорную статью включены данные не только за последние 5 лет, но и результаты более ранних исследований, начиная с 1994 г.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Частота анемии у лиц с ДСТ

В ряде работ отмечено укорочение жизненного цикла эритроцитов и склонность к развитию анемии у пациентов с ДСТ [9–12]. Так, при проведении планового медицинского осмотра 482 школьников анемия 1 степени выявлена у 13 % детей в группе с ДСТ, в то время как у школьников без проявлений ДСТ такое состояние среди обследованных не встречалось [13, 14]. Аналогичные результаты (10–12 %) приводятся и в других исследованиях [15, 16, 17]. В большинстве случаев у пациентов с ДСТ отмечено снижение количества гемоглобина 1 степени без предъявления жалоб и клинических проявлений. Из-за этого пациенты обычно не подозревают об имеющейся проблеме, и анемия является случайной находкой. В то же время в работе С. К. Дубова [18] у пациентов с ДСТ наряду с анемией выявлен эритроцитоз в 7,7 % случаев. В большинстве работ подчеркивается склонность к анемии у лиц с ДСТ.

Вероятные механизмы развития анемии

Исследователи предполагают разные патогенетические механизмы развития анемического состояния при ДСТ. Как потенциальная причина сокращения продолжительности жизни красных клеток крови отмечается нарушение структуры их подмембранного цитоскелета [19, 20]. Проведение сканирующей электронной микроскопии показало, что у детей с ДСТ содержание нормальных эритроцитов дисковидной формы было ниже (84 % и 89 % соответственно в группах с ДСТ и без ДСТ, $p < 0,05$), а количество дегенеративных форм эритроцитов выше более чем в 2 раза в сравнении с контролем (0,4–0,5 % и 0,12 % соответственно). Кроме того, у пациентов с ДСТ выявлено повышенное количество обратимо измененных, переходных форм эритроцитов, способных к обратной трансформации (13,1 %), предгемолитических (3 %) и дегенеративных форм эритроцитов (0,56 %), что отличает детей с ДСТ от обследованных без признаков несостоятельности соединительной ткани [14]. Наиболее выраженные структурные изменения эритроцитарных мембран выявлены при сочетании ДСТ и анемии [21]. Полученные данные позволяют предположить, что патогенетический механизм развития анемии при ДСТ у детей сложен и обусловлен не только дефицитом железа, самой частой причиной анемии. По мнению авторов, наличие измененных форм эритроцитов косвенно свидетельствует о гемолитическом компоненте развития анемии у детей с ДСТ [14, 21].

В исследованиях М. В. Бедяевой у лиц молодого возраста при синдроме соединительнотканной дисплазии сердца также выявлено увеличение количества необратимо деформированных (пред-

гемолитических) форм эритроцитов ($p < 0,05$) в сравнении с представителями без ДСТ [15].

Следовательно, вероятными причинами развития анемии у лиц с ДСТ наряду с дефицитом железа могут быть и морфологические особенности мембран эритроцитов, предрасполагающие к возникновению гемолиза.

Морфологические особенности мембраны эритроцитов

Мембрана эритроцита представляет собой сложный комплекс, включающий определенным образом организованные липиды, белки и углеводы. Ее структурно-функциональные особенности во многом обусловлены липопротеиновым компонентом, составляющим основу мембран клеток. Бислой фосфолипидов состоит из двух листов молекул фосфолипидов. В него включены и нелипидные соединения, представленные интегральными и поверхностными (периферическими) белками. Поверхностные белки «плавают» на поверхности мембран, формируя в первую очередь антигенные свойства клеток, а интегральные (или полуинтегральные) пронизывают липиды, обеспечивая прочность и вязкость мембран. Углеводные компоненты, связанные с белками, представляют собой гликопротеины, а связанные с липидами являются гликолипидами [22,23].

Жиры мембран эритроцитов – это холестерин (48 %), фосфотидилхолин (17–28 %), сфингомиelin (13–25 %) и некоторые другие. Фосфолипиды организованы асимметрично: холин-фосфолипиды, фосфотидилхолин и сфингомиelin находятся в основном во внешней половине бислоя мембраны эритроцитов; фосфотидилсерин и др. – во внутреннем слое [24]. При ряде заболеваний (сахарный диабет, серповидноклеточная анемия, талассемия) теряется асимметрия в расположении фосфолипидов внутри мембраны эритроцитов, что приводит к активации свертывания крови за счет превращения протромбина в тромбин и облегчает прикрепление макрофагов к эритроцитам, маркируя их для разрушения. Возможность схожих механизмов развития анемии ряд авторов предполагает при ДСТ [10, 12, 25].

Фосфотидилхолин мембран эритроцитов несет нейтральный заряд, не вступая во взаимодействие с положительно заряженными каналами кальция (Ca^{2+}), тем самым обеспечивая пластичность эритроцитов при прохождении капилляров и, кроме того, что не менее важно, атромбогенность красных клеток крови [26].

Вместе с фосфолипидами холестерин регулирует активность мембранно-связанных ферментов путем изменения вязкости мембраны, а также участвует в модификации вторичной структуры ферментов. Молярное отношение холестерин/фосфолипиды у человека в мембранах клеток составляет 0,9. Изменение этого соотношения в сторону увеличения наблюдается в пожилом возрасте, при нарушении обмена холестерина [27, 28], а также у подростков с повышенным весом [29].

Изменения липидов в мембране эритроцитов у лиц с ДСТ

Изучение липидной структуры мембран эритроцитов у пациентов с ДСТ проводили с помощью тонкослойной хроматографии с выделением мембран

красных клеток крови и последующей экстракцией липидов [30]. По гистограммам распределения эритроцитов с разным содержанием жиров выявлено снижение концентрации липидов в клетках [13, 31].

Подавляющее большинство авторов едино во мнении, что при ДСТ меняется состав фосфолипидов в мембране эритроцитов. По мнению одних исследователей, снижается уровень сфингомиелина и холестерина, особенно при ДСТ 3 степени [15, 32, 33]. В других работах говорится об относительном повышении свободного холестерина и снижении общих фосфолипидов, что расценивается как признак дестабилизации клеточных мембран [31, 33].

По соотношению холестерина и фосфолипидов в мембранах эритроцитов оценивали коэффициент микровязкости клеточных мембран, позволяющий судить об их пластичности. Данное соотношение было значимо выше в группе обследованных с признаками несостоятельности соединительной ткани ($2,1 \pm 0,26$), чем в группе сравнения ($1,2 \pm 0,18$) ($p < 0,01$) [15, 31].

Выявленные изменения в состоянии липидного бислоя мембран клеток могут оказывать влияние на транспорт ионов, латеральную диффузию рецепторов, ферментативную активность белков, приводя к изменению функциональных свойств эритроцитов. Обнаружено повышение активности Na^+K^+ -АТФазы у детей с ДСТ, что приводит к нарушению внутриклеточного состава ионов (повышение натрия, кальция, снижение калия) [33].

Любые изменения в составе липидов мембраны эритроцитов сопровождаются нарушением ее текучести и изменением работы интегральных белков. Снижение текучести мембраны эритроцитов, изменение ее свойств отмечено при повышении содержания сфингомиелина в работе одних авторов [34], снижение уровня сфингомиелина и холестерина в мембране эритроцитов при ДСТ – в работе других [33]. Степень выраженности биохимических сдвигов коррелировала со степенью тяжести ДСТ [33, 34].

Изменение пластичности мембран эритроцитов, обусловленное отклонениями в его липидной структуре, отражает общее повреждение биомембран организма [35–38]. Снижение концентрации липидов в эритроците косвенно свидетельствует о старении этих клеток крови.

Патологические изменения в составе и расположении липидов мембран эритроцитов у лиц с ДСТ обуславливают не только морфологические, но и функциональные нарушения, что негативно сказывается на продолжительности жизни красных клеток крови.

Особенности морфологии эритроцитов при ДСТ

В периферической крови человека встречаются разные варианты эритроцитов. Регенеративные формы – эритроциты, мембрана которых подверглась обратимым изменениям. К ним относятся ранняя стадия эхиноцитоза (эритроцит с выступами, выростами одного размера), незрелые формы эритроцитов, в том числе ядросодержащие.

Дегенеративные формы эритроцитов (старяющиеся) – те, что имеют необратимые изменения, а именно снижение эластичности стенки клетки, появление выростов разных размеров, изменение формы [27].

Эхиноциты встречаются при гипомagneмии, действии токсинов, радиации. Эхиноциты 1–2 классов относятся к регенеративным формам, а 3 класса приобретают необратимые изменения. Как известно, для ДСТ характерно снижение уровня магния в крови и тканях, что также может способствовать появлению эритроцитов необычной формы и отражаться на их жизненном цикле [39–44].

В. В. Аникиным с соавт. выявлен феномен повышенного ауторозеткообразования у пациентов с ДСТ и пролапсом митрального клапана [45]. Феномен ауторозеткообразования в периферической крови представляет собой процесс формирования клеточных ассоциаций с находящейся в центре розеткообразующей клеткой (лейкоцитом, чаще нейтрофилом) и контактирующими с ней эритроцитами (в среднем от 3 до 5 штук). И хотя ауторозеткообразование не является специфическим признаком, розетки из клеток крови образуются при многих заболеваниях, такой феномен выявлен и при ДСТ [45].

В большинстве работ говорится о большей частоте встречаемости патологических регенеративных и особенно дегенеративных форм эритроцитов у пациентов с ДСТ, что также отрицательно сказывается на продолжительности жизни клеток эритроидного ростка.

Изменения белков в мембране эритроцитов у лиц с ДСТ

Белки мембран эритроцитов включают периферические (спектрин, анкирин, др.) и интегральные (гликофорин, др). Гликофорины – белки мембран эритроцитов, определяющие их отрицательный заряд, что способствует отталкиванию эритроцитов друг от друга и от эндотелия сосудов. В составе этих белков содержится большое количество сиаловой кислоты.

Нитеподобные молекулы спектрина, которые связаны друг с другом анкирином и другими связывающими белками (актин, Band 4.1) составляют основу своеобразного «цитоскелета» эритроцитов – сеть, обращенную к цитозолю. От наличия спектрина зависит подвижность белков, удерживающих двойной бислой липидов [23]. Гликофорин обеспечивает трансмембранный перенос воды («белковый путь») вместе с другими участниками (белок «полосы 3») [34]. Эластичность мембран эритроцитов обеспечивается взаимодействием белков цитоскелета [8, 27].

Биофизические характеристики мембран эритроцитов изучали методом флуоресцентного зондирования на спектрофлуориметре с определением текучести глубоких слоев мембран по флуоресценции зонда пирена и вязкости поверхностных структур по флуоресценции зонда 1-анилино-нафталин-8-сульфоната [33, 46].

Исследование упруго-вязкостных свойств мембран эритроцитов у подростков с ДСТ методом атомно-силовой микроскопии выявило пониженную эластичность и вязкость мембраны эритроцитов у подростков с ДСТ и, следовательно, снижение способности эритроцитов к упругой деформации при прохождении через сосуды микроциркуляторного русла у всех детей с ДСТ и при нормальном уровне гемоглобина, и при анемии [47].

Другие авторы оценили показатели микро-

вязкости мембран эритроцитов у детей с ДСТ как более высокие, особенно при сочетании ДСТ с atopическим дерматитом. Нарушение микровязкости эритроцитов, по их мнению, приводит к расстройствам микроциркуляции в тканях, что может поддерживать инфильтративные изменения в коже при atopическом дерматите [29].

При ряде наследственных гемолитических анемий имеются дефекты анкирина и спектрина, белков цитоскелета эритроцитов, что приводит к изменению формы красных клеток крови. Они становятся крайне нестабильными, в результате чего время их жизни существенно сокращается [2]. Многие процессы при ДСТ наследственно обусловлены, поэтому не исключено, что структурно-функциональные особенности эритроцитов у пациентов с ДСТ могут также определяться генетическими факторами и в ряде случаев иметь механизмы, схожие с гемолитическими анемиями, что требует дальнейшего изучения.

В итоге у лиц с ДСТ выявлены нарушения микровязкости эритроцитов, обусловленные разными причинами, но приводящие к единым результатам – снижению продолжительности их жизни.

Роль перекисного окисления липидов мембран эритроцитов у лиц с ДСТ

Наиболее вероятной причиной снижения концентрации липопротеинового комплекса может быть интенсификация процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) мембран эритроцитов. Активными участниками этого события являются свободные радикалы, вызывающие блокаду процессов нейтрализации липоперекиси, что приводит к дестабилизации оболочки эритроцитов [13, 14, 32, 33, 48–51].

При свободнорадикальном окислении арахидоновой кислоты происходит отрыв водорода в α -положении по отношению к двойной связи, что приводит к перемещению этой двойной связи с образованием диеновых конъюгатов [52]. Эти вещества относятся к токсическим метаболитам, которые оказывают повреждающее действие на липопротеиды, белки, ферменты и нуклеиновые кислоты. У лиц с ДСТ преобладает накопление не конечных, а первичных продуктов ПОЛ – диеновых конъюгатов, причем их большее количество выявлено при более тяжелых вариантах ДСТ: 2,7 ЕД при 2 степени ДСТ и 3,1 ЕД при 3 степени в сравнении с 2,0 ЕД в контрольной группе [13, 21].

Активация ПОЛ с накоплением токсичных веществ может также приводить к структурно-функциональным нарушениям мембран эритроцитов, способствуя снижению продолжительности их жизни [13, 31].

В ряде работ оценивалось содержание сульфгидрильных SH-групп в эритроцитах. SH-группы играют важную роль в поддержании нативной структуры и каталитической активности многих белков, обеспечивают функционирование механизмов антиоксидантной защиты. У пациентов с ДСТ выявлено снижение SH-групп и суданофильных компонентов мембран эритроцитов. Появление в периферической крови клеток с низким содержанием тиоловых соединений связано с образованием в костном мозге неполноценных эритроцитов и их дальнейшим поступлением в кровоток [13].

Кроме того, у детей с ДСТ в гемолизате эритро-

цитов выявлено повышение активности главных ферментов антиоксидантной защиты, а именно супероксиддисмутазы (в 1,5 раза), каталазы по сравнению с контрольной группой [13]. Более значимые изменения отмечались при ДСТ 3 степени.

Патологические формы гемоглобина у лиц с ДСТ

В исследовании содержания производных гемоглобина в крови 117 больных с ДСТ в возрасте $12,5 \pm 1,22$ года с разнообразными локомоторными и локомоторно-висцеральными проявлениями выявлено повышение содержания метгемоглобина в сравнении с контрольной группой, появление обычно отсутствующего в крови человека нитрозилгемоглобина на фоне значительного повышения количества метгемоглобина [53]. Авторы полагают, что полученные данные косвенно подтверждают предположения о том, что у пациентов с ДСТ повышается продукция монооксида азота, который является не только регулятором сосудистого тонуса, но и влияет на кислородтранспортную функцию крови. Можно полагать, что полученные данные отражают формирование латентных форм метгемоглобинемии и карбоксигемоглобинемии у пациентов с ДСТ.

Следовательно, наряду с различными вариантами нарушений структуры и функции мембран эритроцитов у лиц с ДСТ в повышенном количестве выявлены патологические формы гемоглобина, что также может сказываться на обеспечении тканей кислородом, является потенциальной причиной гипоксии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По мнению большинства авторов, у лиц с ДСТ имеется склонность к развитию анемии. С практической точки зрения это обуславливает необходимость в обязательном порядке регулярно контролировать клинический анализ крови у всех пациентов с ДСТ. Бóльшая частота встречаемости нарушений структуры эритроцитов при ДСТ обуславливает необходимость оценки эритроцитарных индексов у пациентов с ДСТ. Врач должен помнить о том, что анемия у этой группы пациентов может быть обусловлена не только самой частой причиной – дефицитом железа, но и особенностями

ми строения и функции эритроцитов, активизирующими гемолитические механизмы. Соответственно, для установления ее причин в каждом конкретном случае необходима оценка показателей обмена железа и проведение тестов, выявляющих гемолиз эритроцитов. Необходимо помнить о возможности сочетания разных механизмов возникновения анемии у одного и того же пациента.

Эритроциты имеют мезенхимальное происхождение и отражают состояние соединительной ткани в организме. К настоящему времени установлены структурно-функциональные особенности эритроидного ростка, ассоциированные с ДСТ. К ним относятся нарушения структуры подмембранного цитоскелета, изменение состава и расположения фосфолипидов внутри мембраны эритроцитов, приводящие к снижению пластичности оболочки клеток крови. Кроме того, обнаружено появление предгемолитических и дегенеративных форм эритроцитов у лиц с ДСТ, что также способствует сокращению жизненного цикла этих клеток и склонности к анемии. В то же время в ряде работ содержится противоречивая информация о нарушениях структуры и функции красных клеток крови, что диктует необходимость продолжения исследований в данной области с использованием современных методик (электронная и атомно-силовая микроскопия, тонкослойная хроматография, спектрофлуориметрия, др.). При установлении деталей их строения последние могут быть использованы как дополнительные маркеры ДСТ.

Таким образом, лица с ДСТ имеют повышенный риск развития анемии, обусловленной структурно-функциональными особенностями эритроцитов, которые могут приводить к развитию гемолиза, что необходимо учитывать при обследовании и ведении пациентов с ДСТ.

Выяснение патогенетических механизмов развития анемии в каждом конкретном случае позволит осуществить персонализированный подход к пациенту, выбрать правильную тактику его лечения. Предварительные данные свидетельствуют о возможности создания новых лекарственных средств и реализации новых лечебных подходов к пациентам с признаками несостоятельности соединительной ткани.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Бигильдеев А.Е. Устройство и регуляция отдела стволовых мезенхимных клеток: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Москва, 2018. 46 с.
2. Фундаментальная и медицинская физиология: учебник. В 3 т. Т. 3 / под ред. А.Г. Камкина. М.: ДеЛибри, 2020. 456 с.
3. Orkin S.H., Zon L.I. Hematopoiesis: an evolving paradigm for stem cell biology. *Cell*. 2018;132:631.
4. Белова Т.А. Становление микроциркуляторных функций эритроцитов и тромбоцитов в раннем онтогенезе телят: автореф. дис. ... д-ра биол. наук. Боровск, 2011. 43 с.
5. Доморацкая Е.И., Паюшина О.В. Происхождение стволовых кроветворных клеток в эмбриональном развитии. *Журнал общей биологии*. 2018;79(5):365–373. <https://doi.org/10.1134/S0044459618050056>.
6. Bao E.L., Cheng A.N., Sankaran V.G. The genetics of human hematopoiesis and its disruption in disease. *EMBO MolMed*. 2019;11:e10316.
7. Mohandas N. Structure and Composition of the Erythrocyte. *Williams Hematology*, 10th ed, 2021. Chapter 33.
8. Кадурина Т.И., Гнусаев С.Ф., Аббакумова Л.Н. с соавт. Наследственные и многофакторные нарушения соединительной ткани у детей: алгоритмы диагностики, тактика ведения. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2014;93(5):1–40.
9. Калаева Г.Ю. Клинико-эпидемиологическая характеристика недифференцированной дисплазии соединительной ткани у подростков: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Томск, 2018. 24 с.
10. Конопля А.И., Прокопенко Л.Г., Долгарева С.А. с соавт. Структурно-функциональные свойства эритроцитов в норме и при патологии. *Курск: Изд-во КГМУ*, 2011. 190 с.

11. Смирнова Е.В. Состояние системы гемостаза и особенности клинического течения хронического гастродуоденита у детей с дисплазией соединительной ткани: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Томск, 2007. 24 с.
12. Mosca M. Mixed connective tissue diseases: new aspects of clinical picture, prognosis and pathogenesis. *Isr. Med. Assoc. J.* 2014;16(11):725–726.
13. Пономарева Д.А. Клиническое значение нарушений периферического звена эритрона при недифференцированной дисплазии соединительной ткани у детей: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Томск, 2009. 32 с.
14. Пономарева Д.А., Нагаева Т.А., Балашова И.И., Швецова Н.М. Морфологическая характеристика эритроцитов при недифференцированной дисплазии соединительной ткани у детей. *Педиатрическая фармакология.* 2014;11(1):62–65.
15. Бедряева М.В. Морфофункциональные особенности эритроцитов и бета-адренэргическая активность у лиц молодого возраста с синдромом соединительнотканной дисплазии сердца: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Иваново, 2005. 19 с.
16. Делягин В.М., Аксёнова Н.С., Петрениц Т.Н., Румянцев С.А. Геморрагический синдром при дисплазии соединительной ткани. Лечение и профилактика. 2021;1(11):27–32.
17. Карчинская Т.В. Изменчивость эритроцитов как адаптация у лиц молодого возраста на фоне соединительнотканной дисплазии: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Саратов, 2008. 24 с.
18. Дубов С.К. Система гемостаза у пациентов с синдромом соединительнотканной дисплазии: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Владивосток, 2004. 23 с.
19. Саакян Ш.С. Исследование структуры цитоскелета эритроцитов: автореф. дис. ... канд. физ.-мат. наук. Ереван, 1998. 20 с.
20. Шипунова И.Н. Иерархическая структура стромального микроокружения кроветворной ткани в норме и при заболеваниях системы крови: автореф. дис. ... д-ра биол. наук. Москва, 2018. 50 с.
21. Нагаева Т.А., Балашова И.И., Пономарева Д.А. Клиническая оценка нарушений структурно-метаболического статуса эритроцитов периферической крови при дисплазии соединительной ткани у детей. *Кубанский научный медицинский вестник.* 2009;6:57–60.
22. Физиология: учебник / под ред.: В.М. Смирнова, Д.С. Свешникова, А.Е. Умрюхина. М.: Изд-во «Медицинское информационное агентство», 2019. 520 с.
23. Фундаментальная и медицинская физиология: учебник. В 3 т. Т. 1 / под ред. А.Г. Камкина. М.: Делибри, 2019. 392 с.
24. Gallagher P.G. Hemolytic Anemias: Red Blood Cell Membrane and Metabolic Defects. *Goldman-Cecil Medicine.* 2020;1:1046–1055. <https://doi.org/10.1016/B978-1-4377-1604-7.00164-0>.
25. Мокрушников П.В., Панин Л.Е., Панин В.Е. с соавт. Структурные переходы в мембранах эритроцитов (экспериментальные и теоретические модели). Новосибирск: ИГАСУ (СИБСТРИН), 2019. 284 с.
26. Михайлова С.Г. Вклад клеточных свойств эритроцитов в обеспечение эффективности микроциркуляции и их модификация под влиянием ионов кальция и механического стресса: автореф. дис. ... канд. биол. наук. Ярославль, 2012. 25 с.
27. Мороз В.В., Голубев А.М., Черныш А.М. с соавт. Изменения структуры поверхности мембран эритроцитов при длительном хранении донорской крови. *Общая реаниматология.* 2012;8(1):52–60. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2012-1-5>.
28. Franco R.S., Puchulu-Campanella M.E., Barber L.A. et al. Changes in the properties of normal human red blood cells during in vivo aging. *Am J Hematol.* 2013;88:44.
29. Perona J.S., Gonzalez E., Aguilar-Cordero M.J. et al. Structural and Compositional Changes in Erythrocyte Membrane of Obese Compared to Normal-Weight Adolescents. *J Membrane Biol.* 2013;246(12):939–947. <https://doi.org/10.1007/s00232-013-9596-x>.
30. Вохминцев А.П., Сайфиев Р.Р., Фролова О.В. Деформируемость эритроцитов и способы ее клинической диагностики. *Современные наукоемкие технологии.* 2004;3:54–55.
31. Карпова Е.Б., Чемоданов В.В. Показатели микровязкости мембран эритроцитов у больных атопическим дерматитом на фоне соединительнотканной дисплазии. *Вестник Ивановской медицинской академии.* 2007;1–2(12):91–92.
32. Глотов А.В. Клиническая и структурно-функциональная характеристика иммунной системы при дисплазии соединительной ткани: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Новосибирск, 2005. 42 с.
33. Терещенко Л.Г. Структурно-функциональное состояние мембран эритроцитов при дисплазии соединительной ткани: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Новосибирск, 1994. 22 с.
34. Чеснокова Н.П., Понукалина Е.В., Бизенкова М.Н. Особенности структуры и функции эритроцитарной мембраны. *Успехи современного естествознания.* 2015;1:328–331. URL: <https://natural-sciences.ru/ru/article/view?id=34842>.
35. Кленова Н.А., Кленов Р.О. Строение, метаболизм и функциональная активность эритроцитов человека в норме и патологии. Самара: Издательство Самарск. ун-та, 2009. 114 с.
36. Шерстюкова Е.А. Нарушения молекулярной структуры мембран длительно хранящихся эритроцитов, предназначенных для гемотрансфузии: автореф. дис. ... канд. биол. наук. Москва, 2020. 24 с.
37. Ревин В.В., Громова Н.В., Ревина Э.С. с соавт. Изменения морфометрических показателей эритроцитов и кислородсвязывающих свойств гематопорфирина гемоглобина при сердечно-сосудистых заболеваниях. Саранск: Издательство Мордовск. ун-та; 2019. 101 с.
38. Arashiki N., Kimata N., Manno S. et al. Membrane peroxidation and methemoglobin formation are both necessary for band 3 clustering: mechanistic insights into human erythrocyte senescence. *Biochemistry.* 2013;52:5760.
39. Вахромеев А.П. Клинические и биохимические особенности преждевременного разрыва плодных оболочек у беременных с недифференцированной дисплазией соединительной ткани при недоношенной беременности: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Иваново, 2019. 24 с.
40. Торшин И.Ю., Громова О.А. Дисплазия соединительной ткани, магний и нуклеотидные полиморфизмы. *Кардиология.* 2008;48(10):57–65.
41. Громова О.А. Дефицит магния как проблема современного питания у детей и подростков. *Педиатрическая фармакология.* 2014;1:20–30.
42. Иванова И.И., Гнусаев С.Ф., Коваль Н.Ю. с соавт. Метаболические аспекты недифференцированной дисплазии соединительной ткани у детей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2012;4:103–111.
43. Фадеева Т.С. Новый подход к ведению беременности у женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани: автореф. дис. ...канд. мед. наук. Москва, 2021. 24 с.
44. Mosca M., Tani C., Vagnani S. et al. The diagnosis and classification of undifferentiated connective tissue diseases. *J. Autoimmun.* 2014;48–49:50–52. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2014.01.019>.

45. Аникин В.В., Беганская Н.С., Андреева Е.В. с соавт. Особенности периферической крови при дисплазии соединительной ткани. Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». 2019;4:14–20. <https://doi.org/10.21626/vestnik/2019-4/02>.
46. Мосур Е.Ю. Спектрофотометрический метод определения содержания основных производных гемоглобина: автореф. дис. ... канд. физ.-мат. наук. Омск, 2007. 19 с.
47. Прошин А.Н., Машин В.В., Белова Л.А., Белов Д.В. Структура интракраниальных вен и упруго-вязкостные свойства мембран эритроцитов подростков с соединительнотканной дисплазией. Ульяновский медико-биологический журнал. 2021;3:47–60. <https://doi.org/10.34014/2227-1848-2021-3-47-60>.
48. Созарукова М.М. Нейтрофилы и эритроциты как источники свободных радикалов в крови и сывороточный альбумин как мишень их действия: автореф. дис. ... канд. биол. наук. Москва, 2017. 24 с.
49. Ревин В.В., Громова Н.В., Ревина Э.С. с соавт. Роль антиоксидантов и доноров оксида азота в регуляции белкового состава цитоскелета эритроцитов в условиях экспериментальной гипоксии. Саранск: Издательство Мордовск. ун-та; 2017. 60 с.
50. Phaniendra A., Jestadi D.B., Periyasamy L. Free radicals: properties, sources, targets, and their implication in various diseases. Indian J Clin. Biochem. 2014;30(1):11–26. <https://doi.org/10.1007/s12291-014-0446-0>.
51. Pugh C.W. Modulation of the hypoxic response. AdvExp Med Biol. 2016;903:259.
52. Цой И.В. Окислительный стресс и состояние сосудистого эндотелия при атеросклеротических стенозах внутренних сонных артерий: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Москва, 2020. 21 с.
53. Бескровная Е.В., Глотов А.В., Добрых С.В. с соавт. Особенности газового состава гемоглобина у больных дисплазией соединительной ткани. Вестник Омского университета. 2007;1:19–22.

Сведения об авторах

Ирина Игоревна Иванова – кандидат медицинских наук, доцент;
Ирина Илларионовна Макарова – доктор медицинских наук, профессор;
Шамсият Муслимовна Ибрагимова – студент;
Камила Джаферовна Саидалиева – студент;
Фарахноз Саъдиевна Султонова – студент.

Information about the authors

Irina I. Ivanova – Ph.D. in medicine, Associate Professor;
Irina I. Makarova – Doctor of Science (Medicine), Professor;
Shamsiyat M. Ibragimova – Student;
Kamila D. Saidalieva – Student;
Farihnoz S. Sultonova – Student.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflicts of interests. The authors declare no conflicts of interests.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Этическая экспертиза не применима.

Ethics approval is not applicable.

Информированное согласие не требуется.

Informed consent is not required.

Статья поступила в редакцию 04.05.2022; одобрена после рецензирования 17.08.2022; принята к публикации 08.11.2022.

The article was submitted 04.05.2022; approved after reviewing 17.08.2022; accepted for publication 08.11.2022.