

массы миокарда левого желудочка и степени её выраженности // *Практ. мед.* — 2012. — №5. — С. 118–121.

6. *Chen S.C., Chang J.M., Liu W.C. et al.* The ratio of observed to predicted left ventricular mass is independently associated with increased cardiovascular events in patients with chronic kidney disease // *Hypertens. Res.* — 2012. — Vol. 35, N 8. — P. 832–838.

7. *Devereux R.B., Reichek N.* Echocardiographic determination of left ventricular mass in man: anatomic validation of the method // *Circulation.* — 1977. — Vol. 55, N 4. — P. 613–618.

8. *Muesan M.L., Salvetti M., Paini A. et al.* Inappropriate left ventricular mass changes during treatment adversely affects cardiovascular prognosis in hypertensive patients // *Hypertension.* — 2007. — Vol. 49, N 5. — P. 1077–1083.

9. *Mureddu G.F., Pasanisi F., Palmieri V. et al.* Appropriate or inappropriate left ventricular mass in the presence or absence of prognostically adverse left ventricular hypertrophy // *J. Hypertens.* — 2001. — Vol. 19. — P. 1113–1119.

10. *Nardi E., Palermo A., Mulu G.* Inappropriately high left ventricular mass: marker of very high cardiovascular risk in patients with chronic kidney disease? // *Hypertens. Res.* — 2012. — Vol. 35, N 8. — P. 800–801.

11. *Palmieri V., de Simone G., Roman M.J. et al.* Ambulatory blood pressure and metabolic abnormalities in hypertensive subjects with inappropriately high left ventricular mass // *J. Hypertens.* — 1999. — Vol. 34, N 5. — P. 1032–1040.

12. *Palmieri V., Okin P.M., Simone G. et al.* Electrocardiographic characteristics and metabolic risk factors associated with inappropriately high left ventricular mass in patients with electrocardiographic left ventricular hypertrophy: the LIFE study // *J. Hypertens.* — 2007. — Vol. 25. — P. 1079–1085.

13. *Sadykova A., Shamkina A.* Distribution of the signs of the left ventricular hypertrophy in reproductive age hypertensive women depending on inappropriately high left ventricular myocardial mass // *J. Hypertens.* — 2012. — Vol. 30, Suppl. A. — P. e552.

14. *Simone G., Devereux R.B., Kimball T.R. et al.* Interaction between body size and cardiac workload: influence on left ventricular mass during body growth and adulthood // *Hypertension.* — 1998. — Vol. 31. — P. 1077–1082.

15. *Simone G., Kitzman D.W., Palmieri V. et al.* Association of inappropriate left ventricular mass with systolic and diastolic dysfunction: the HyperGEN study // *Am. J. Hypertens.* — 2004. — Vol. 17. — P. 828–833.

16. *Simone G., Verdecchia P., Pede S. et al.* Prognosis of inappropriate LV mass in hypertension. The MAVI study // *Hypertension.* — 2002. — Vol. 40. — P. 470–476.

17. WHO-ISH Hypertension Guidelines Committee. 1999. — World Health Organization — International society of Hypertension guidelines for the management of hypertension // *J. Hypertens.* — 1999. — Vol. 17. — P. 151–185.

УДК 612.017.1: 616-056.52: 616.12-008.331.1: 616.153

T02

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПАТОГЕНЕЗА АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ ПРИ МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ

*Альфия Фаритовна Салихова**

Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа

Реферат

Цель. Проанализировать связь между содержанием в крови специфического для ожирения цитокина (лептина), некоторых неспецифических цитокинов (интерлейкина-6, фактора некроза опухоли альфа) и артериальной гипертензией.

Методы. Обследованы 123 человека, в их числе 100 пациентов с метаболическим синдромом (критерии Международной федерации диабета 2005 г.) и 23 практически здоровых человека. Проведены общие клинические, антропометрические (масса тела и рост с расчётом индекса массы тела, окружность талии) и лабораторные (определение содержания в сыворотке крови лептина, интерлейкина-6, фактора некроза опухоли альфа, иммуноглобулинов основных классов, С-реактивного белка) исследования.

Результаты. У больных с метаболическим синдромом увеличение массы тела ассоциируется с повышением риска формирования артериальной гипертензии. У них выявлено 10-кратное повышение содержания лептина (44,69±8,96 нг/мл) в сравнении с контрольной группой (4,72±1,33 нг/мл, $p < 0,01$), при этом отмечена положительная корреляция концентрации лептина с индексом массы тела с высокой степенью значимости ($r=0,77$; $p < 0,001$). Концентрация фактора некроза опухоли альфа у 80,82% больных с метаболическим синдромом составила более 2 пг/мл, в контроле она не превышала этот показатель. Уровень интерлейкина-6 был повышен при метаболическом синдроме до 7,32 (3,25; 7,17) пг/мл в сравнении с контрольной группой — 1,53 (1,19; 2,49) пг/мл (критерий Фишера $p < 0,001$). Исследование иммуноглобулинового профиля у пациентов с метаболическим синдромом обнаружило более высокий уровень иммуноглобулина Е в сыворотке крови (97,12±66,24 МЕ/мл) по сравнению с контролем (60,47±19,04 МЕ/мл, $p=0,01$). Содержание иммуноглобулина G у пациентов с метаболическим синдромом также оказалось выше (14,61±3,50 г/л), чем у здоровых (12,57±2,07 г/л, $p=0,009$). Концентрация интерлейкина-6 и иммуноглобулина G при этом оказалась взаимосвязана с наличием артериальной гипертензии.

Вывод. Увеличение содержания иммуноглобулина G и интерлейкина-6 у больных с метаболическим синдромом можно рассматривать как значимый фактор формирования и прогрессирования артериальной гипертензии.

Ключевые слова: метаболический синдром, артериальная гипертензия, интерлейкин-6, иммуноглобулин G.

IMMUNOLOGICAL ASPECTS OF PATHOGENESIS OF METABOLIC SYNDROME-RELATED ARTERIAL HYPERTENSION *A.F. Salikhova. Bashkir State Medical University, Ufa, Russia.* **Aim.** To analyze the link between levels of adipocytokines (leptine), non-specific cytokines (interleukin-6, tumor necrosis factor- α) and arterial hypertension. **Methods.** 123 subjects, including 100 patients with metabolic syndrome (according to 2005 Criteria of International Diabetes Federation) and 23 healthy subjects, were examined. General examination was performed, body weight, height and waist circumfer-

rence were measured, body mass index was calculated. Following laboratory test were performed: serum leptin, interleukin-6, tumor necrosis factor- α , main classes of immunoglobulin, C-reactive protein levels were measured. **Results.** In patients with metabolic syndrome, increased body weight was associated with increased risk of arterial hypertension. A 10-fold increase of serum leptin level (44.69 ± 8.96 ng/ml) compared to healthy controls (4.72 ± 1.33 ng/ml, $p < 0.01$), was revealed. Leptin level elevation was strongly associated with increased body mass index ($r=0.77$; $p < 0.001$). Tumor necrosis factor- α concentration in patients with metabolic syndrome exceeded 2 pg/ml, while in healthy controls it didn't reach this level. Interleukin-6 level was elevated in patients with metabolic syndrome ($7.32 [3.25; 7.17]$ pg/ml) compared to controls ($1.53 [1.19; 2.49]$ pg/ml, Fisher's exact test, $p < 0.001$). Examination of immunoglobulin levels in patients with metabolic syndrome revealed decreased serum level of immunoglobulin E (97.12 ± 66.24 IU/ml) compared to controls (60.47 ± 19.04 IU/ml, $p=0.01$). Concentration of immunoglobulin G in patients with metabolic syndrome was also higher (14.61 ± 3.50 g/l) compared to controls (12.57 ± 2.07 g/l, $p=0.009$). Increased interleukin-6 and immunoglobulin G levels were associated with presence of arterial hypertension. **Conclusion.** Increased interleukin-6 and immunoglobulin G might be an important factor for arterial hypertension onset and progression.

Keywords: metabolic syndrome, arterial hypertension, interleukin-6, immunoglobulin G.

Метаболический синдром (МС) представляет собой одну из наиболее актуальных проблем здравоохранения в связи с распространённостью и медико-социальной значимостью. Установлено, что около 20–25% взрослого населения во всём мире имеют МС [2, 4].

Один из основных компонентов МС — артериальная гипертензия (АГ), в развитии которой, по данным последних десятилетий, значимую роль отводят изменениям в иммунной системе [5, 15].

Иммунное повреждение с воспалением сосудистой стенки может приводить к дисбалансу между факторами, синтезируемыми эндотелиоцитами. Компоненты иммунной системы повреждают и активируют эндотелиальные клетки. Возникающие при этом структурные и функциональные изменения в сосудах способствуют становлению и прогрессированию АГ [1, 3].

Обнаружено, что увеличение синтеза провоспалительных цитокинов — фактора некроза опухоли альфа (ФНО α), интерлейкина-6 (ИЛ-6) и других — при АГ вызывает прогрессирование нарушений в системе реологии крови, которое сопровождается повышением периферического сосудистого сопротивления и нарушением сосудистого тонуса. Установлено, что у пациентов с абдоминальным ожирением ФНО α способствует снижению количества оксида азота (NO) — эндотелиального фактора релаксации сосудов, а также активирует синтез эндотелина — эндогенного вазоконстриктора. По сведениям **P.H. Dessein и соавт. [9]**, повышение уровня ИЛ-6 больше ассоциируется с дисфункцией эндотелия, чем увеличение содержания ФНО α .

По данным **Horak K. и Larson D. [13]**, увеличение содержания иммуноглобулинов (Ig) класса G (IgG) при АГ указывает на наличие вялотекущего воспаления в сосудистой стенке. Вместе с тем, в исследованиях **D.M. Mar-**

tirosyan и соавт. [15] уровень IgG при АГ не превышал референсные значения.

Противоречивость и недостаточная изученность роли иммунной системы в механизмах развития АГ при МС свидетельствуют о необходимости дальнейших исследований в этом направлении.

Целью нашего исследования было изучение иммунологических особенностей при МС и их взаимосвязи с развитием АГ.

В исследование включены 100 человек: 36 (36%) мужчин и 64 (64%) женщины в возрасте от 20 до 76 лет (средний возраст $50,66 \pm 12,1$ года) с МС (критерии Международной федерации диабета 2005 г.). Средний индекс массы тела (ИМТ) составил $35,79 \pm 5,33$ кг/м².

В контрольную группу включены 23 практически здоровых человека (16 женщин и 7 мужчин), средний возраст $45 \pm 12,85$ года, средний ИМТ составил $23,16 \pm 2,28$ кг/м².

Проведены общие клинические, антропометрические (масса тела и рост с расчётом ИМТ, окружность талии) и лабораторные исследования.

Содержание Ig основных классов (IgA, IgM, IgG) исследовали методом радиальной иммунодиффузии в геле по Манчини с использованием диагностических моноспецифических сухих сывороток против IgG (H+L), IgG (H), IgM (H), IgA (H) производства ФГУП «НПО "Микроген"» МЗ РФ (Москва). Уровень IgE анализировали иммуноферментным методом с помощью набора реагентов для иммуноферментного определения общего IgE в сыворотке крови человека (ООО «Компания Алкор Био», Санкт-Петербург).

Уровень ИЛ-6 и ФНО α в сыворотке крови исследовали иммуноферментным методом с применением моно- и поликлональных антител к ИЛ-6 и ФНО α , используя набор реагентов «Интерлейкин-6-ИФА-БЕСТ», «Альфа-ФНО-ИФА-БЕСТ» (Новосибирск).

Содержание лептина в сыворотке крови определяли посредством иммуноферментного анализа с помощью моноклональных антител к лептину с применением набора реагентов «DRG Leptin ELISA (EIA-2395)» (Германия).

Для качественного и полуколичественного определения содержания С-реактивного белка в сыворотке крови методом латекс-агглютинации использовали набор реагентов производства ООО «Ольвекс Диагностикум» (Санкт-Петербург).

Статистический анализ данных осуществляли при помощи пакета программ Statistica 6.0. Характер распределения всех изучаемых признаков оценивали с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. При нормально распределённых показателях данные представлены в виде $M \pm \sigma$ (M – среднее значение, σ – стандартное отклонение). Числовые данные показателей с негауссовским распределением представлены в виде медианы и процентилей Me (25; 75): Me – медиана, 25-й и 75-й процентиля. Сравнение двух независимых групп по непрерывным признакам осуществляли с помощью непарного t -теста Стьюдента, точного критерия Фишера и χ^2 . Оценку взаимосвязи изучаемых признаков проводили с использованием метода корреляции по Пирсону и непараметрической корреляции Спирмена (r – коэффициент корреляции). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05.

Среди больных с МС 52 (52%) человека имели артериальное давление $\geq 140/90$ мм рт.ст., 29 (29%) пациентов принимали антигипертензивные препараты.

При МС в сочетании с АГ ИМТ ($37,86 \pm 6,05$ кг/м²) оказался выше, чем при МС и нормальном уровне артериального давления ($34,22 \pm 4,84$ кг/м², $p=0,002$).

У больных с МС выявлено 10-кратное повышение содержания лептина ($44,69 \pm 8,96$ нг/мл) в сравнении с контрольной группой ($4,72 \pm 1,33$ нг/мл, $p=0,00$), при этом наблюдалась положительная корреляция с высокой степенью значимости концентрации лептина с ИМТ ($r=0,77$, $p=0,000$). Кроме того, исследование цитокинового статуса выявило повышение уровня ФНО α при МС. Концентрация ФНО α у 80,82% больных с МС составила более 2 пг/мл, в то время как в контроле этот показатель не превышал 2 пг/мл (критерий Фишера $p=0,0$). Анализ зависимости АГ от синтеза

лептина и ФНО α статистически значимой взаимосвязи не выявил.

Оценка содержания провоспалительного цитокина ИЛ-6 обнаружила его увеличение при МС до 7,32 (3,25; 7,17) пг/мл в сравнении с контрольной группой, где концентрация составила 1,53 (1,19; 2,49) пг/мл (критерий Фишера $p=0,000$). У больных с МС уровень ИЛ-6 оказался в 65,27% случаев выше 3,5 пг/мл, в то время как у всех здоровых значения ИЛ-6 были менее 3,5 пг/мл. Следует отметить, что у больных с МС, ассоциированным с АГ, обнаружено увеличение содержания ИЛ-6 [$5,51$ (2,66; 11,11) пг/мл] по сравнению с больными с МС и нормальным уровнем артериального давления [$3,99$ (3,30; 5,68) пг/мл, $p=0,01$].

Для более детального исследования роли ИЛ-6 в патогенезе АГ проведено сравнение содержания цитокина в группах с МС, сопоставимых по ИМТ. Результаты исследования показали, что у больных с МС при равнозначном ИМТ наличие АГ ассоциировалось с увеличением концентрации ИЛ-6 ($p=0,02$), что свидетельствует о значимости этого цитокина в формировании АГ (табл. 1).

Таблица 1

Содержание интерлейкина-6 (ИЛ-6) в сыворотке крови при метаболическом синдроме в зависимости от наличия артериальной гипертензии (АГ)

Показатель	Группа с АГ (n=39)	Группа без АГ (n=30)
ИМТ, кг/м ²	36,00 \pm 4,76	34,22 \pm 4,84
ИЛ-6, пг/мл	8,65* (2,66; 11,11)	5,62 (3,30; 5,68)

Примечание: *различия с контрольной группой статистически значимы ($p < 0,05$); ИМТ – индекс массы тела.

Полученные данные согласуются со сведениями литературы, по которым увеличение синтеза ИЛ-6 жировой тканью при МС способствует пролиферации эндотелиоцитов, гладкомышечных клеток сосудистой стенки и прогрессированию АГ [12].

Проведённое исследование обнаружило прямую связь между концентрациями ИЛ-6 и С-реактивного белка ($r=0,53$; $p=0$), который рассматривают как маркёр системного воспаления. Полученные результаты согласуются с данными литературы о способности цитокина ИЛ-6 стимулировать синтез С-реактивного белка в печени. Показано, что увеличение концентрации С-реактивного белка ассоциируется с абдоминальным ожирением, эндотелиальной дисфункцией и атеросклеротическими кардиоваскулярными заболеваниями [6].

При исследовании иммуноглобулинового профиля у пациентов с МС обнаружен более высокий уровень IgE в сыворотке крови ($97,12 \pm 66,24$ МЕ/мл) по сравнению с контролем ($60,47 \pm 19,04$ МЕ/мл, $p=0,01$). Содержание IgG у больных с МС также оказалось выше ($14,61 \pm 3,50$ г/л), чем у здоровых ($12,57 \pm 2,07$ г/л, $p=0,009$). У пациентов с МС, ассоциированным с АГ, обнаружена тенденция к увеличению содержания IgG ($15,2 \pm 3,93$ г/л) по сравнению с больными с МС без повышения артериального давления ($13,8 \pm 2,67$ г/л, $\chi^2=3,37$, $p=0,066$). Корреляционный анализ выявил прямую связь концентрации ИЛ-6 с уровнем IgG и IgE, наиболее значимую у пациентов, имеющих 2-ю ($r=0,48$, $p=0,002$) и 3-ю ($r=0,66$, $p=0,004$) степени ожирения, что согласуется со сведениями о способности ИЛ-6 активизировать антителообразование [11].

Учитывая литературные сведения о роли воспаления сосудистой стенки в развитии АГ, выявленное увеличение содержания IgG и ИЛ-6 у больных с МС и повышенным уровнем артериального давления можно рассматривать как значимый фактор формирования и прогрессирования АГ.

ВЫВОДЫ

1. Метаболический синдром характеризуется изменениями в иммунном статусе в виде повышения синтеза цитокинов (интерлейкина-6, лептина, фактора некроза опухоли альфа), а также иммуноглобулинов классов Е и G.

2. Выявленное увеличение концентрации интерлейкина-6, ассоциирующееся с артериальной гипертензией, свидетельствует о значимости данного иммунного фактора в механизмах повышения артериального давления. Повидимому, это обусловлено пролиферацией эндотелиоцитов и гладкомышечных клеток сосудов.

3. Прямая связь интерлейкина-6 и иммуноглобулинов класса G наряду с тенденцией к увеличению содержания последних при метаболическом синдроме указывает на роль активности образования иммуноглобулинов данного класса в развитии артериальной гипертензии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бочарова К.А. Эндотелиальная дисфункция и показатели цитокинового статуса у больных гипертензивной болезнью // Научные ведомости. Серия Медицина. Фармация. — 2010. — №4 (75). — С. 36–40.
2. Мамедов М.Н. Консенсус Международной федерации диабета по определению метаболического синдрома: акты и комментарии // Рационал. фармакотерап. в кардиол. — 2009. — №6. — С. 47–50.
3. Сафроненко А.В., Маляков Ю.С., Харсеева Г.Г. Иммунологические аспекты рефрактерной артериальной гипертензии // Мед. науки. Фундаментал. исслед. — 2012. — №2. — С. 124–127.
4. Alberti K.G., Zimmet P., Shaw J. The metabolic syndrome — a new worldwide definition // Lancet. — 2005. — Vol. 366. — P. 1059–1062.
5. Atlas M., Var A., Kose C. et al. Endothelial dysfunction in high fructose containing diet fed rats: Increased nitric oxide and decreased endothelin-1 levels in liver tissue // Dicle Med. J. — 2010. — Vol 37, N. 3. — P. 193–198.
6. Arumalla V.K., Kathayini R. Serum high sensitivity C-reactive protein in different grades of obesity // Res. J. Pharm., Biol. Chem. Sci. — 2011. — Vol. 2, N. 4. — P. 1041.
7. Bogdanski J., Suliburska J., Grabanska K. et al. Effect of 3-month L-arginine supplementation on insulin resistance and tumor necrosis factor activity in patients with visceral obesity // Eur. Rev. Med. Pharm. Sci. — 2012. — Vol. 16. — P. 816–823.
8. Cerri E.M. Obesity and endothelial dysfunction: mechanisms, method development and interventions: A thesis submitted to The University of Birmingham for the degree of doctor of philosophy. — Birmingham, 2009. — 262 p.
9. Desein P.H., Joffe B.J., Singh Sh. Biomarkers of endothelial dysfunction, cardiovascular risk factors and atherosclerosis in rheumatoid arthritis // Arthr. Res. Therap. — 2005. — Vol. 7. — P. R634–R643 (DOI 10.1186/ar1717). — <http://arthritis-research.com/content/7/3/R634> (дата обращения: 12.03.2013).
10. Goraca A. New views on the role of endothelin // Endocr. Regul. — 2002. — Vol. 36. — P. 161–167.
11. Heijink I.H., Vellenga E., Borger P., Postma D.S. Interleukin-6 promotes the production of interleukin-4 and interleukin-5 by interleukin-2-dependent and -independent mechanisms in freshly isolated human T cells // Immunology. — 2002. — Vol. 107. — P. 316–324.
12. Hernandez-Rodriguez J., Segarra M., Vilardell C. et al. Elevated production of interleukin-6 is associated with a lower incidence of disease-related ischemic events in patients with giant-cell arteritis // Circulation. — 2003. — Vol. 107. — P. 2428–2434.
13. Horak K., Larson D. Immune dysfunction and immunotherapy in heart disease. Immune basis of hypertension in humans / Watson R.R., Larson D. eds. — Blackwell Pub, 2007. — Part 1. — Ch. 4. — P. 28–33.
14. Kotchen T.A. Obesity-related hypertension: epidemiology, pathophysiology, and clinical management // Am. J. Hypertens. — 2010. — Vol. 23, N 11. — P. 1170–1178.
15. Martirosyan D.M., Miroshnichenko L.A., Kulakova S.N. et al. Amaranth oil application for coronary heart disease and hypertension // Lipids in Health and Disease. — 2007. — Vol. 6, N 1. — BioMedCentral. 05.01.2007. — <http://www.lipid-world.com/content/6/1/1> (дата обращения: 21.01.2014).