

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

УДК 616.12-008.331.1-018.74

ИЗУЧЕНИЕ ВКЛАДА ГИПЕРЭКСПРЕССИИ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ И ПРОТИВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ В ПАТОГЕНЕЗ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

К.А. БОЧАРОВА*Белгородский государственный
национальный исследовательский
университет**e-mail: Bocharova_k@bsu.edu.ru*

В статье представлены результаты исследования иммунного статуса у студентов-медиков, страдающих артериальной гипертензией. Выявлено повышение уровня провоспалительных цитокинов: ФНО α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, противовоспалительных цитокинов: ИЛ-4, ТФР- β . Данные изменения прогрессировали с тяжестью и длительностью артериальной гипертензии.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, провоспалительные и противовоспалительные цитокины.

Актуальность проблемы. Результаты эпидемиологических исследований, проведенных во многих странах, свидетельствуют о том, что основным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний является артериальная гипертония. Причем число случаев заболевания, согласно эпидемиологическим данным, с возрастом прогрессивно растет. До середины 80-х годов прошлого столетия общепризнанным было мнение, что в подростковом и юношеском возрасте высокое артериальное давление (АД) является редкостью и регистрируется чаще всего на фоне основных заболеваний. Вместе с тем, по результатам эпидемиологических исследований артериальная гипертония (АГ) в подростковой и юношеской популяции населения в Российской Федерации составляет в среднем 4,8-14,3% [2, 3, 9]. В эпидемиологических исследованиях, проведенных за рубежом и в нашей стране, большое внимание сосредоточено в основном на изучении артериальной гипертензии у взрослых, в то время как артериальной гипертензии у подростков и лиц молодого возраста уделяется меньше внимания [1, 3, 8]. Большинство авторов согласны с утверждением, что артериальная гипертония у подростков и лиц молодого возраста определяет уровень артериального давления и здоровье пациента в дальнейшем [1, 5]. В последние годы внимание исследователей, занимающихся изучением проблемы артериальной гипертензии, все больше привлекает гипертония в молодом возрасте. Этот интерес может быть объяснен двумя причинами. Во-первых, попыткой найти истоки заболевания, которые «уходят, по-видимому, в тот возрастной период, в котором более всего формируется характер человека, его высшая нервная деятельность. А этим периодом, несомненно, является детский и юношеский» [3]. Во-вторых, тем, что в последние годы отмечается увеличение частоты гипертонической болезни у детей, подростков и юношей.

Еще совсем недавно этот недуг считался заболеванием преимущественно взрослых, чаще всего пожилых людей. Артериальная гипертония является самостоятельным заболеванием и одним из главных модифицированных факторов риска, способствующих развитию ишемической болезни сердца, инфаркта миокарда,



инсульта и в конечном итоге инвалидности и смертности. Появление повышенного артериального давления в подростковом возрасте чревато риском сохранения его в последующие годы и неблагоприятным прогнозом в отношении возникновения вышеперечисленных сердечно-сосудистых заболеваний. Поэтому ранняя диагностика артериальной гипертензии в подростковом периоде весьма актуальна с целью проведения эффективной и своевременной профилактики и лечения, что позволит предотвратить серьёзный прогноз в зрелом возрасте. Адекватные профилактические мероприятия, направленные на исключение факторов риска в юном возрасте, могут дать медицинский, социальный и экономический эффект значительно выше, чем лечение гипертонической болезни у взрослых.

Структурные и функциональные изменения, возникающие в сердце и сосудах при артериальной гипертензии, являются причиной дальнейшего прогрессирования заболевания и неблагоприятным прогностическим фактором. В настоящее время большое значение в развитии и прогрессировании сердечно-сосудистых осложнений при АГ нейроиммунноэндокринным нарушениям, эндотелиальной дисфункции. Эндотелий играет ведущую роль в регуляции тонуса сосудов, системы гемостаза, процессов воспаления [9]. Цитокины являются одними из основных медиаторов, опосредующих функцию эндотелия сосудистой стенки. Цитокины провоспалительного действия способствуют прогрессированию гипертрофии миокарда, ремоделированию сосудистого русла [8].

Известно, что, несмотря на достижение целевого уровня АД на фоне антигипертензивной терапии, не всегда удается влиять на прогноз и снизить риск развития сердечно-сосудистых осложнений. Одной из возможных причин является отсутствие корригирующего влияния терапевтических вмешательств на активность нейроиммунноэндокринного воспаления и функциональное состояние эндотелия сосудистой стенки. В этой связи перспективными являются исследования по изучению механизмов становления, развития и прогрессирования артериальной гипертензии, что позволит оптимизировать терапию заболевания, контролировать прогрессирование сердечно-сосудистых осложнений, улучшить прогноз.

Цель работы. Изучение показателей цитокинового статуса у студентов-медиков, страдающих артериальной гипертензией.

Материалы и методы исследования. В исследование были включены 24 студента медицинского факультета НИУ «Белгородский государственный университет», страдающих артериальной гипертензией. Степень, стадию, риск развития сердечно-сосудистых осложнений определяли в соответствии с рекомендациями по АГ Всероссийского научного общества кардиологов, 2010. Клиническая характеристика больных представлена в табл. 1.

Таблица 1

Клиническая характеристика обследованных больных

Клиническая характеристика	Данные
Число наблюдений (количество человек)	24
Мужчины	20
Женщины	4
Средний возраст (лет)	17,1±1,6
Анамнестическая длительность заболевания (лет)	2,9±2,9
Степень артериальной гипертензии	
I степень (количество человек)	18
II степень (количество человек)	6

В исследование не включали больных симптоматической АГ, сахарным диабетом или ассоциированными клиническими состояниями по определению ВНОК 2010 г., воспалительными заболеваниями любой локализации.

Группа контроля была представлена 20 здоровыми донорами.



Содержание трансформирующего фактора роста – β_1 (ТФР- β_1) исследовали иммуноферментным методом (Amersham). Содержание про- и противовоспалительных цитокинов оценивали иммуноферментным методом с помощью тест-систем Procon «Протеиновый контур» (Россия).

Статистический анализ выполнен с помощью программы Statistica 6.0 for Windows.

Результаты и их обсуждение. Эндотелиальные клетки принимают активное участие как в регуляции сосудистого тонуса, реологических свойств крови, так и сосудистой проницаемости и процессов воспаления [2]. Цитокины являются одними из основных медиаторов, опосредующих функцию эндотелия. Цитокины провоспалительного действия рассматриваются в качестве маркеров прогрессирования поражения сосудистого русла [4].

Проведенная оценка содержания цитокинов провоспалительного действия (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО α , ИНФ- γ) у больных АГ показала достоверное увеличение их концентрации в сравнении с контрольной группой (табл. 2).

Таблица 2

Содержание провоспалительных цитокинов в сыворотке крови больных АГ

№	Группы обследованных	n	ФНО α	ИЛ-1 β	ИЛ-6	ИЛ-8	ИНФ- γ
1.	Контроль	20	31,1 \pm 2,8	37,5 \pm 3,9	17,2 \pm 2,1	18,4 \pm 2,1	14,1 \pm 0,7
2.	Больные АГ I ст.	18	130,5 \pm 6,9 ^{*1}	100,1 \pm 9,0 ^{*1}	64,7 \pm 5,2 ^{*1}	60,7 \pm 3,7 ^{*1}	25,1 \pm 0,9 ^{*1}
3.	Больные АГ II ст.	6	321,1 \pm 9,2 ^{*1,2}	223,2 \pm 7,8 ^{*1,2}	212,6 \pm 6,2 ^{*1,2}	149,9 \pm 5,7 ^{*1,2}	42,7 \pm 5,1 ^{*1,2}

Наибольший уровень провоспалительной цитокинемии выявлен у больных II ст. АГ. Концентрация ФНО α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, ИНФ- γ превышала аналогичные показатели у больных АГ I ст. соответственно в 1,6 раза, в 2,5 раза, в 3,6 раза, в 3,2 раза, и в 1,9 раза. Гиперэкспрессия провоспалительных цитокинов потенцирует прогрессирование нарушений в системе реологии крови, что сопровождается увеличением периферического сосудистого сопротивления, способствует процессам ремоделирования сосудистого русла, нарушению сосудистого тонуса, являющихся пусковым механизмом формирования и прогрессирования АГ.

Для цитокинов характерны плейотропность, дублирующие и перекрывающие эффекты, взаимодействие цитокинов в каскадах единой регуляторной системы [7]. Малая изученность активности противовоспалительных цитокинов при АГ обуславливает перспективность их изучения. В последние годы привлекает определение ростовых факторов и, в частности, трансформирующего фактора роста – β_1 (ТФР- β_1) при сердечно-сосудистой патологии в связи с их свойствами влиять на процессы ремоделирования сердца и сосудов, развитие осложнений при сердечно-сосудистой патологии. Определение концентрации ТФР- β_1 показало ее увеличение у больных АГ (80,1 \pm 5,4 пг/мл, $p < 0,01$) в сравнении с контролем (41,1 \pm 5,9 пг/мл). Наибольшее содержание ТФР- β_1 имело место в группе больных АГ II ст (87,2 \pm 6,9 пг/мл). Следует отметить, что ТФР- β_1 может действовать как противовоспалительный фактор: клетки экспрессируют ТФР- β_1 как ингибитор продукции провоспалительных цитокинов ФНО α и ИЛ-8, что косвенно подтверждается наличием прямой корреляционной связи между уровнем ТФР- β_1 и ФНО α ($r=0,77$, $p < 0,01$), ТФР- β_1 и ИЛ-8 ($r=0,74$, $p < 0,01$).

Следует отметить плейотропный характер ТФР- β_1 , если на начальных этапах воспаления усиление продукции ТФР- β_1 играет защитную роль, то когда степень активации перестает быть адекватной, первоначальный защитный механизм перерастает в патологический процесс, результатом которого является гиперпролиферация фибробластов, гладкомышечных клеток и развитие ремоделирования сосудистого русла.

С учетом противовоспалительной активности ИЛ-10 и его свойств влиять на продукцию ИЛ-1 β и ФНО α иммунными клетками, проведено определение данного цитокина в сыворотке крови больных АГ. Наибольшее его содержание (33,2 \pm 0,9 пг/мл, $p < 0,01$) определено при II ст. АГ, то есть у пациентов, имеющих более



длительный анамнез АГ. Установлена прямая корреляционная зависимость между содержанием ИЛ-10 и ФНО α ($r=0,67$, $p<0,01$); ИЛ-10 и ИЛ-1 β ($r=0,63$, $p<0,01$).

Отмечено так же увеличение уровня в сыворотке крови больных АГ ИЛ-4, наибольшая его концентрация определена при II ст. АГ ($61,5\pm 4,9$ пг/мл). Выявлена прямая корреляционная связь между уровнем ИЛ-4 и провоспалительными цитокинами ФНО α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, коэффициенты корреляции соответственно составили ($r=0,55$, $p<0,05$; $r=0,61$, $p<0,01$; $r=0,49$, $p<0,05$). Повышение уровня ИЛ-4 при АГ носит компенсаторный характер по отношению к цитокинам провоспалительного действия.

Заключение. Таким образом, проведенные исследования выявили активацию провоспалительных цитокинов, коррелирующую с тяжестью артериальной гипертензии и длительностью гипертензивного анамнеза. Наряду с провоспалительной цитокинемией имеет место повышение содержания противовоспалительных цитокинов, что вероятно, носит компенсаторный характер и направлено на подавление продукции провоспалительных цитокинов с целью ограничения воспаления и тяжести поражения сосудистого русла при артериальной гипертензии. Определение иммунных механизмов формирования и становления артериальной гипертензии открывает новые возможности направления оптимизации патогенетической терапии данного заболевания.

Работа выполнена в рамках гранта ФЦП Развитие научного потенциала высшей школы 2010г. – 1.1 – 300 – 151 – 0136.

Литература

1. Александров, А.А. Эпидемиология и профилактика повышенного артериального давления у детей и подростков /А.А. Александров, В.Б. Розанов// Росс. педиатр. журнал. – 1998. – №2. – С 16-20.
2. Бабак, О.Я. Окислительный стресс, воспаление и эндотелиальная дисфункция – ключевые звенья сердечно-сосудистой патологии при прогрессирующем заболевании почек/ О.Я. Бабак, И.И. Точий// Украинский терапевтический журнал. – 2004. – №4. – С.10-17.
3. Выявление и диспансерное наблюдение детей с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний в экологических условиях крайнего севера и Сибири (методические рекомендации) /д.м.н., проф. Прахин Е.И.; к.м.н., Эверт Л.С.; к.м.н., Зайцева О.И. // Под общей редакцией д.м.н., член – корр. РАМН Манчук В.Т. Красноярск, КГМА, 2003., – 68 с.
4. Демьянов, А.В. Диагностическая ценность исследования уровней цитокинов в клинической практике/ А.В.Демьянов, Л.Ю.Котов, А.С.Симбирцев// Цитокины и воспаление. – 2003. – №3. – С.20-33.
5. Диагностика, лечение и профилактика артериальной гипертензии у детей и подростков (методические рекомендации) // Приложение №1 к журналу «Педиатрия». – 2003. – №2.
6. Звездина, И.В. Артериальное давление в старшем подростковом возрасте // Росс.педиатр.журнал. - 2006.- № 6.- С 16-19.
7. Ковальчук, Л.В. Система цитокинов / Л.В. Ковальчук, Л.В. Ганковская, Э.И. Рыбакова. – М.: Изд-во РГМУ, 1999. – 72 с.
8. Мирилашвили, Т.М. Эффекты флувастатина на состояние эндотелиальной функции и маркеры воспаления при АГ и дислипидемии/ Т.М. Мирилашвили, С.В. Виллефельде, Ж.Д. Кобалова// Клиническая фармакология и терапия. – 2006. – №4. – С. 30-32.
9. Шальнова, С.А. Распространенность артериальной гипертонии среди населения России / С.А. Шальнова, А.Д. Деев, Р.Г. Оганов // Укрепление здоровья и профилактика заболеваний. – 2001. – №2. – С.3-7.

THE STUDY OF PROINFLAMMATORY AND ANTI-INFLAMMATORY CYTOKINES CONTRIBUTION IN PATHOGENESIS OF ARTERIAL HYPERTENSION

K.A. BOCHAROVA

*Belgorod National
Research University*

*e-mail:
Bocharova_k@bsu.edu.ru*

The article presents results of research, concerning immune status at medical students, suffering from arterial hypertension. Increase of proinflammatory (TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8) and antiinflammatory (IL-4, TGF- β) cytokines level was discovered. These changes progressed according to the severity and duration of arterial hypertension.

Key words: arterial hypertension, proinflammatory and anti-inflammatory cytokines.