



УДК 616.12.-008.331.1-085.225.2:[612.017.1+612.015.11]

ВЗАИМОСВЯЗЬ ИММУННОЙ АКТИВАЦИИ И ОКСИДАТИВНОГО СТРЕССА У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ И ИХ КОРРЕКЦИЯ КОМБИНИРОВАННОЙ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИЕЙ

RELATIONSHIP OF IMMUNE ACTIVATION AND OXIDATIVE STRESS IN PATIENTS WITH HYPERTENSION AND THEIR CORRECTION COMBINED ANTIHYPERTENSIVE THERAPY

**О.Н. Ковалёва, Т.В. Ащеулова, Н.Н. Герасимчук
O.N. Kovalyova, T.V. Ashcheulova, N.N. Gerasimchuk**

*Харьковский национальный медицинский университет
61022, г. Харьков, пр. Ленина, 4
Kharkiv National Medical University
61022, Kharkiv, Lenina ave., 4*

e-mail: pim1bioetics@gmail.com

Ключевые слова: провоспалительные цитокины, оксидативный стресс, гипертоническая болезнь, 8-изопростан, ФНО- α , рФНО- α RI, антигипертензивная терапия.

Key words: pro-inflammatory cytokines, oxidative stress, hypertension, 8-isoprostane, TNF- α , sTNF-RI, antihypertensive therapy.

Резюме. В статье представлена взаимосвязь иммуновоспалительной активации, опосредованной провоспалительными цитокинами, и оксидативного стресса (ОС) в развитии гипертонической болезни (ГБ). Дано определение понятия (ОС), который выступает промотором активации системы провоспалительных цитокинов. Особое внимание уделено 8-изопростану, как главному биологическому маркеру ОС. Среди провоспалительных цитокинов особого внимания в контексте ГБ заслуживает фактор некроза опухоли- α (ФНО- α) и его растворимый рецептор I типа (рФНО- α RI), которые позволят выявить степень зависимости между уровнем ОС и неспецифическим воспалением в организме, что представляется актуальным в целях углубленного изучения патогенеза ГБ и дает возможность их коррекции на фоне комбинированной антигипертензивной терапии. Приведены собственные данные, полученные авторами.

Summary. The by article presents the relationship immuno activation mediated by pro-inflammatory cytokines, and oxidative stress (OS) in the development of essential hypertension (EH). Given the definition of (OS), which acts promoter system activation of proinflammatory cytokines. Particular attention is given to 8-isoprostanes, as the main biological markers of OS. Among proinflammatory cytokines special attention in the context of EH deserves tumor necrosis factor- α (TNF- α) and its soluble receptor type I (sTNF-RI), which will reveal the degree of dependence between the level of the operating system and non-specific inflammation in the body that seems relevant to to enhance knowledge of the pathogenesis of hypertension and gives you the opportunity to correct them on the background of combined antihypertensive therapy. Given its own data, obtained by the authors.

Введение

Во всем мире гипертоническая болезнь (ГБ) занимает одно из ведущих мест в структуре кардиальной патологии и в связи со значительной распространенностью, ранним развитием осложнений, является сложной медико-социальной проблемой. Являясь ведущим фактором риска ишемической болезни сердца (ИБС), инсульта, нефропатии и ретинопатии, ГБ как правило, сочетается с различными компонентами метаболического синдрома, такими как ожирение, инсулинорезистентность, дислипидемия, гиперкоагуляция и воспалительная активация [Azra, Feely, 2005]. Патогенетические механизмы ГБ отличаются гетерогенностью. Исследования последних лет свидетельствуют о возможной роли иммуновоспалительной активации, опосредованной провоспалительными цитокинами, и оксидативного стресса (ОС) в развитии данного заболевания [Azra, Feely, 2005; Bautista et al., 2005].

Цитокины представляют собой пептиды, которые опосредуют межклеточные взаимодействия через специфические рецепторы на клеточной поверхности. Цитокины секретируются как иммунокомпетентными клетками, к которым можно отнести Т-лимфоциты, макрофаги и моноциты, так и неиммунокомпетентными клетками (кардиомиоциты, эндотелиоциты). Большое количество цитокинов сгруппировано по семействам. Выделяют семейство интерлейкинов (ИЛ), интерфероны, фактор некроза опухоли (ФНО), трофические



факторы. Цитокины регулируют активацию, дифференцировку, рост, смерть и эффекторные функции различных типов клеток [Симбирцев 2013], что делает их важными факторами в патофизиологии ГБ, хронической сердечной недостаточности (ХСН). Причины повышения уровня провоспалительных цитокинов остаются окончательно не изученными. Среди них выделяют наличие механической нагрузки на эндотелиоциты, характерной для ГБ, гипоксию и ишемию миокарда, увеличение концентрации в крови окисленного холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП). Кроме того, активация цитокинов при ГБ тесно связана с аутоиммунными механизмами, ОС, инфекционным процессом и накоплением вследствие этого эндотоксинов [Кузник, 2012].

Среди провоспалительных цитокинов особого внимания в контексте ГБ заслуживает (ФНО- α). Во-первых, это обусловлено тем, что как показали экспериментальные и незначительное количество клинических исследований, гемодинамический стресс, обусловленный повышением артериального давления (АД) является одним из стимулов повышения продукции и выбросом в кровоток провоспалительных цитокинов, в том числе и ФНО- α [Goldhaber et al., 2011; Hansson et al., 2004; Ikonomidis et al., 2009]. Во-вторых, существующими данными о способности этого цитокина модулировать структуру и функцию сердечно-сосудистой системы через ряд механизмов. Так ФНО- α способен подавлять сократимость миокарда. Это может быть обусловлено блокированием β -адренергических сигналов, увеличением содержания оксида азота в сердце или изменениями гомеостаза внутриклеточного кальция [Goldhab et al., 2011]. ФНО- α может также вызывать структурные изменения в миокарде у пациентов с ГБ, с ХСН, такие, как гипертрофия кардиомиоцитов и интерстициальный фиброз [Hirota et al., 2009]. Кроме того, ФНО- α способствует апоптозу кардиомиоцитов, а также активируют металлопротеиназы и нарушает экспрессию их ингибиторов, возможно, способствуя ремоделированию сердца [Li et al., 2010] и в итоге приводит к кардиальной дисфункции.

Термин ФНО был предложен в 1975г. Назван так по своему основному биологическому эффекту - способности оказывать цитотоксическое действие на опухолевую клетку в условиях *in vivo*. Существует в двух формах альфа и бета. Способен вызывать *in vivo* геморрагический некроз некоторых опухолевых клеток, не повреждая нормальные клетки. Но вместе с тем он вызывает шок, если его продукция обусловлена бактериальными эндотоксинами. ФНО- α - гликопротеин с молекулярной массой 17400 кДа. Его образуют макрофаги, эозинофилы и естественные киллеры (14% лимфоцитов). В сыворотке крови здоровых людей ФНО- α практически не определяется. Его уровень возрастает при инфицировании, поступлении в организм бактериальных эндотоксинов.

Известны два типа активных рецепторов к ФНО- α на поверхности практически всех ядерных типов клеток, которые виртуально могут быть мишенями цитокина. Растворимые формы рецепторов, которые считаются эндогенными ингибиторами ФНО- α , образуются путем отделения экстрацеллюлярных фрагментов активных рецепторов [Nowak et al., 2002; Vasan, 2006]. ФНО- α рецептор I типа является основным медиатором биологической активности цитокина, поэтому именно этот тип растворимых рецепторов (рФНО- α RI) был выбран нами для исследования.

По данным некоторых исследователей, окислительный стресс (ОС) может быть промотором активации системы провоспалительных цитокинов. На современном этапе термином "окислительный стресс" (ОС), понимают состояние, при котором количество свободных радикалов, образующихся в организме, существенно превышает активность эндогенных антиоксидантных систем, обеспечивающих их элиминацию [Ковалёва О.Н. и др., 2005]. ОС является общей магистралью, ведущей к повреждению эндотелия сосудов. Продукты перекисного окисления липидов клеточных мембран, кроме прямого цитотоксического действия, обладают также и медиаторной активностью, являясь связующим звеном между иммунными и нейрогуморальными сдвигами в условиях измененного кровообращения. На примере кардиомиоцитов папиллярных мышц крыс было показано, что механический стресс приводит к их апоптозу на фоне генерации свободных радикалов (СР) [Tzortzis et al., 1997]. Получены данные, что СР оказывают цитотоксическое действие путем активации транскрипции гена нуклеарного фактора каппа В (NF- κ B), являющегося одним из звеньев реализации апоптоза клетки, опосредованного ФНО- α [Bautista et al., 2005]. В эксперименте также было показано индуцирующее влияние провоспалительных цитокинов на выработку СР [Czacowski et al., 2000; Lawson et al., 1999]. С другой стороны, в ряде работ описывают механизмы стимуляции и индукции активности провоспалительных цитокинов реактивными формами кислорода [Kim et al., 2000]. Высказано предположение, что ОС и иммуновоспалительные изменения, являясь звеньями патогенеза сердечнососудистой дисфункции, взаимосвязаны и могут индуцировать друг друга по принципу порочного круга.



Определено, что ОС через цитокины обуславливает связь между ГБ и дисфункцией иммунной системы, поражением эндотелиоцитов сосудов и кардиомиоцитов. Маркерами генной чувствительности к ОС при ГБ являются полиморфизм гена *r22rhox* и активация генов — стимуляторов сосудистой НАДФ-оксидазы. ГБ характеризуется активацией генов, контролирующей выраженность воспалительных процессов, снижение чувствительности рецепторов к интерлейкинам, экспрессию ангиотензина II типа 1, эндотелина-2, -3, серотонин-рецепторную активность [Amar. et al., 2005]. Воспалительные процессы при ГБ способствуют поражению органов-мишеней [Johnson et al., 2005].

Одним из наиболее специфических биологических маркеров, позволяющих с достаточной степенью точности, достоверности и воспроизведения результатов исследования оценить уровень продукции СР, считают 8-iso-PgF₂α (8-изопростан). 8-изопростан - это продукт метаболизма в реакциях перекисного окисления арахидоновой кислоты, изомерный простагландин F₂ и его количество прямо пропорционально уровню образованных СР [Montuschi et al., 2004]. Это вещество относится к семейству эйкозаноидов, образование которых происходит при неферментативном (свободнорадикальном) окислении фосфолипидов клеточных биомембран [Czacowski, 2000]. Этот процесс не зависит от ферментативной активности циклооксигеназы, катализирующей превращение арахидоновой кислоты к простагландину.

Определение взаимосвязи активности ОС по содержанию 8-iso-PgF₂α с уровнем ФНО-α и его растворимого рецептора I типа позволит выявить степень зависимости между уровнем ОС и неспецифическим воспалением в организме, что представляется актуальным в целях углубленного изучения патогенеза АГ и усовершенствования диагностики ранних стадий формирования сердечной недостаточности.

Цель исследования

Изучение активации системы провоспалительных цитокинов во взаимосвязи с развитием оксидативного стресса в зависимости от степени ГБ и их коррекция на фоне комбинированной антигипертензивной терапии.

Материалы и методы

В условиях стационара 11 ГКБ г. Харькова было обследовано 317 особ, среди которых 284 пациента с 1-3 степенью ГБ в возрасте от 30 до 65 лет (средний возраст – 54.7±0.58) года, которым ранее не проводили регулярную антигипертензивную терапию и 33 практически здоровые лица. Из них 171 (60%) женщина и 113 мужчин (40%), длительность заболевания которых в среднем становила 10.09±0.48 лет.

На основании комплексного клиникоинструментального обследования верификацию диагноза и определение степени ГБ проведено согласно критериям, рекомендованным Украинским обществом кардиологов (2007г.) и Европейским обществом артериальной гипертензии (ESH)/Европейским обществом кардиологии (ESC) (2003). У 100 пациентов (35.21%) была диагностирована ГБ 1 степени; у 92 пациентов (32.39%) 2 степени, у 92 (32.39%) пациентов 3 степени. Критериями исключения больных из исследования, помимо симптоматического характера артериальной гипертензии (АГ), были сопутствующие воспалительные, эндокринные и других заболевания, которые могли оказать влияние на активность оксидативных процессов. У 34 пациентов из данной группы обследуемых для установления степени активности ОС был определен уровень 8-изопростана, как главного маркера ОС. Из них 27 женщин и 7 мужчин. При этом у 8 пациентов диагностирована ГБ 1 степени, у 8 пациентов 2 степени, у 18 пациентов 3 степени. Контрольную группу составили 10 практически здоровых лиц, по полу и возрасту сопоставимых с больными основной группы.

Содержание в сыворотке крови 8-iso-PgF₂α (8-изопростан) определяли иммуноферментным методом при помощи набора «8-isoprostane ELISA» фирмы «Usbiological» (США). Полученные данные выражались в пг/мл. Об иммунной активации судили по уровню в сыворотке крови провоспалительного цитокина ФНО-α у всех обследуемых и его растворимого рецептора I типа (рФНО-αRI). Показатели определяли иммуноферментным методом с помощью наборов реагентов «ProCon TNFα» («Протеиновый контур», С.Петербург, Россия) и «sTNF-RI EASIA» (BioSource Europe S.A., Belgium) соответственно. Полученные данные выражались в пкг/мл и нг/мл соответственно.

Часть обследуемых больных была разделена на группы в зависимости от вида комбинированной терапии. Исследуемые показатели изучали в динамике лечения на фоне данной терапии.



1-я клиническая группа n=102 (комбинация b-адреноблокатора и диуретика), - пациенты, которые получали бисопролол 5мг, 10мг и индапамид 2.5мг.

2-я группа n=44 (комбинация антагониста кальция и антагониста рецепторов ангиотензина 2), пациенты, которые получали лацидипин 2мг, 4мг и кандесартан 4мг, 8мг, 16мг.

3-я группа n=54 (комбинация ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и диуретика) - пациенты, которые получали 20 мг фозиноприла натрия и 12.5 мг гидрохлортиазида. Соответственно по группам у 10, 14 и 10 лиц - был определен уровень 8-изопростана.

Дозы препаратов подбирали индивидуально, при необходимости в процессе лечения её увеличивали.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с помощью программы Statistica 6 и программы Microsoft Excel 2000 (версия 9.0.3821 SR-1) и представляли исследуемые величины в следующем виде: выборочное среднее значение (Mean)±стандартная ошибка среднего значения (SE) и стандартное отклонение (SD). При проверке гипотез о равенстве генеральных средних проводилась с помощью t-критерия Стьюдента. Для оценки направленности и силы связи между показателями применяли методы корреляционного анализа с вычислением парного коэффициента корреляции r. При этом в случае нормального распределения данных использовали метод Пирсона, а в случае ненормального распределения — метод ранговой корреляции Спирмена. Проводили однофакторный дисперсионный анализ с вычислением критерия Фишера (F).

Результаты и их обсуждение

Анализ активности провоспалительных цитокинов показал значительное увеличение уровня ФНО-α у пациентов с ГБ по сравнению с контролем: (186.56±18.12) и (13.23±3.40) пкг/мл соответственно (P=0.0001). Среднее значение ФНО-α в 14.1 раза превышало контрольные значения, что может служить подтверждением данных о том, что гемодинамический стресс является одним из стимулов повышения синтеза и выброса в кровотоки провоспалительных цитокинов, в частности ФНО-α [Кузник – 2012; Симбирцев 2013; Ikonomidis et al.; 2009]. Подобная тенденция прослеживалась относительно растворимых фракций рецепторов к ФНО-α. Величина рФНО-αRI при АГ также превышала аналогичную контрольной группы: (2.14±0.28) и (1.20±0.60) нг/мл соответственно (P=0.00001). Среднее значение рФНО-αRI у пациентов с повышенной активностью ФНО-α, обусловленной повышением уровня АД, возросло в 1.78 раза, или на 78.3%, по сравнению с нормой. Было также обнаружено повышение содержания 8-iso-PgF2α в сыворотке крови пациентов с ГБ по сравнению с показателями практически здоровых лиц: (17.15±3.12) и (1.41±0.81) пг/мл соответственно, где (P<0.05). При этом уровень 8-iso-PgF2α при наличии ГБ в 12.16 раза превышал показатель группы контроля.

Итак, нами установлено повышение циркулирующего уровня провоспалительных цитокинов (ФНО-α, рФНО-αRI) и маркера оксидативного стресса — 8-iso-PgF2α у пациентов с ГБ. В целях выяснения влияния не только наличия, а и степени повышения АД на синтез ФНО-α, рФНО-αRI, а также оценки показателя наличия оксидативного стресса и степени его проявления все больные были разделены на группы в зависимости от степени ГБ. Плазменное содержание ФНО-α, рФНО-αRI и 8-изопростана у обследованных больных и лиц контрольной группы представлены в таблице 1.

Таблица 1
Table 1

Уровень ФНО-α, рФНО-αRI и 8-изопростана у пациентов с ГБ с различной степенью АГ и лиц контрольной группы
The level of TNF-α, sTNF-RI and 8-isoprostane in patients with essential hypertension with varying degrees of hypertension and control group

Показатель	Контроль	Обследованные с ГБ		
		1 степень АГ	2 степень АГ	3 степень АГ
1	2	3	4	5
ФНО-α, пкг/мл	13.23 ±3.40	111.59±26.11*	142.15±27.17*	116.78±18.53*
рФНО-αRI, нг/мл	1.20 ±0.60	2.02±0.22*	2.13±0.16*	2.19±0.08*
8-изопростан, нг/мл	1.41±0.25	4.48±0.55*	10.02±0.99* ^Δ	25.94±2.87* ^{Δ#}

Примечание: *Достоверность различий по сравнению с контрольной группой p<0.0001,

Δp<0.001 по сравнению с пациентами с ГБ с АГ 1-й степени,

#p<0.01 по сравнению с пациентами с ГБ с АГ 2-й степени.



В данном случае у лиц с АГ 1-й степени, отрыв экстрацеллюлярных частей ФНО- α RI при высоком циркулирующем уровне цитокина можно расценить как адаптивный механизм, который, с одной стороны уменьшает количество активных рецепторов на поверхности клеточных мембран, а с другой стороны, путем связывания с ФНО- α , растворимые формы рецепторов (рФНО- α RI) могут нейтрализовать его биоактивность. У лиц с АГ 2-й степени, параллельное возрастание рФНО- α RI возможно недостаточно для нейтрализации негативного действия ФНО- α , о чем свидетельствует дальнейшее увеличение соотношения ФНО- α /рФНО- α RI – 66.74 в сравнении с пациентами 1-й степени АГ (55.24) и нормотензивными особами (11.03). При максимальном уровне АД и максимальной длительности ГБ уровень ФНО- α уменьшался, что частично может быть обусловлено его связыванием с рФНО- α RI. С другой стороны, не исключена возможность того, что ФНО- α запускает апоптозный каскад, что приводит к гибели клеток продуцентов цитокина. Дальнейшее увеличение рФНО- α RI на фоне уменьшения ФНО- α имеет позитивное значение. Тот факт, что величина ФНО- α /рФНО- α RI – 53.32 и плазматический уровень ФНО- α , несмотря на снижение, все же превышает аналогичные показатели пациентов с АГ 1-й степени и здоровых лиц, может свидетельствовать о том, что такой уровень рФНО- α RI неспособен инактивировать цитотоксичность ФНО- α .

Как видно из таблицы 1 у пациентов с ГБ отмечалось увеличение содержания 8-изопростана в сыворотке крови в 3.2 раза, 7.1раза и 18.4 раза по сравнению с лицами контрольной группы (соответственно 1-й, 2-й и 3-й степени АГ). При сопоставлении содержания 8-изопростана у лиц с ГБ в зависимости от уровня АД выявлено, что по мере прогрессирования АГ наблюдалось повышение концентрации 8-изопростана в сыворотке крови: у пациентов с АГ 3-й степени он превышал аналогичный показатель у пациентов с 1-й в 5.8 раза и 2-й степенью в 2.58 раза. У пациентов с АГ 2-й степени величина 8-изопростана была на 123.7% выше по сравнению с пациентами с АГ 1-й степени, а у лиц с АГ 3-й степени величина указанного параметра была на 158.9 % выше по сравнению с пациентами с АГ 2-степени.

При анализе взаимосвязей уровней 8-iso-PgF2 α , ФНО- α и рФНО- α RI были получены следующие данные: повышение активности ФНО- α обратно коррелирует с содержанием рФНО- α RI ($r=-0.159$, $P=0.603$) и имеет прямую взаимосвязь с уровнем 8-iso-PgF2 α ($r=0.097$; $P=0.589$). Получена обратная взаимосвязь уровня 8-iso-PgF2 α с содержанием в крови рФНО- α RI ($r=-0.49$; $P=0.054$). При оценке силы взаимосвязей содержания 8-iso-PgF2 α и ФНО- α у пациентов с различной степенью тяжести АГ выяснилось, что наиболее сильная зависимость ($r=0.464$; $P=0.29$) между повышением уровня этих веществ наблюдается при начальной стадии развития АГ, а наименьшая – при тяжелом течении АГ ($r=0.035$, $P=0.905$).

Динамика средних величин изучаемых показателей в ходе комбинированной антигипертензивной терапии представлена в таблице 2.

Таблица 2

Table 2

Динамика плазматического уровня цитокинов и 8-изопростана в сыворотке крови на фоне комбинированной антигипертензивной терапии у обследуемых лиц
Dynamics of plasma levels of cytokines and 8-isoprostane in blood serum against combination antihypertensive therapy in the examinees persons

Группа больных	Показатель	До лечения	Через 2 месяца лечения
1	2	3	4
1-я группа	ФНО- α , пкг/мл	115.21 \pm 19.61	44.75 \pm 8.21
	рФНО- α RI, нг/мл	2.17 \pm 0.12	2.41 \pm 0.03
	ФНО- α /рФНО-RI	53.09	18.57
	8-изопростан, нг/мл	20.49 \pm 17.36	12.3 \pm 7.27
2-я группа	ФНО- α , пкг/мл	13.64 \pm 22.58	44.99 \pm 5.63
	рФНО- α RI, нг/мл	21.0 \pm 0.16	2.63 \pm 0.53
	ФНО- α /рФНО-RI	63.16	17.11
	8-изопростан, нг/мл	12.67 \pm 9.63	2.42 \pm 1.49
3-я группа	ФНО- α , пкг/мл	78.24 \pm 13.67	40.60 \pm 5.80
	рФНО- α RI, нг/мл	2.25 \pm 0.21	2.38 \pm 0.19
	ФНО- α /рФНО-RI	34.77	17.06
	8-изопростан, нг/мл	20.20 \pm 11.97	10.16 \pm 7.61

В первой группе больных на фоне лечения биспролола с индапамидом, средний уровень ФНО- α достоверно уменьшился ($p=0.00001$ согласно парного критерия Вилкоксона) на 70.46 пкг/мл в сравнении с исходным показателем до лечения, что составляет 61.16%. Средний уровень растворимого рФНО- α RI, который является природным ингибитором ФНО- α , увеличился с 2.17 \pm 0.12 нг/мл в начале исследования до 2.41 \pm 0.03 нг/мл по окончании периода



наблюдения ($p=0.0356$ согласно парного критерия t -Стьюдента) или на 0.24 нг/мл (11.06%) в результате лечения. Значительное уменьшение соотношения $\text{ФНО-}\alpha/\text{pФНО-}\alpha\text{RI}$ на 34.52 (65.02%) свидетельствует о преимущественном росте уровня $\text{pФНО-}\alpha\text{RI}$ наряду со снижением $\text{ФНО-}\alpha$. Так как, растворимые формы рецепторов это природные антагонисты $\text{ФНО-}\alpha$, снижение данного соотношения отображает подавление аутоиммунной и апоптотической активности у пациентов в результате лечения.

Во второй группе больных на фоне лечения комбинации лацидипина с кандесартаном, среднее значение $\text{ФНО-}\alpha$ уменьшилось на 87.65 пкг/мл ($p=0.00002$ согласно парного критерия Вилкоксона) в сравнении с исходным показателем до лечения, что составляет 66.08%. В отношении $\text{pФНО-}\alpha\text{RI}$ отмечено обратную тенденцию, то есть рост его среднего уровня на 0.53 нг/мл (25.24%) в результате лечения. Уменьшение величины $\text{ФНО-}\alpha/\text{pФНО-}\alpha\text{RI}$ на 72.9% свидетельствует об изменении соотношения лиганд /рецептор, то есть снижение $\text{ФНО-}\alpha$ на фоне роста $\text{pФНО-}\alpha\text{RI}$ отображает значительное снижение уровня аутоиммунной активации под влиянием 10-недельной терапии АРАII+АК.

В третьей группе больных на фоне лечения комбинации фозиноприла натрия с гидрохлортиазидом достигнуто существенного снижения среднего значения $\text{ФНО-}\alpha$ с 78.24 ± 13.67 пкг/мл до 40.60 ± 5.80 пкг/мл ($p=0.001$ согласно парного критерия Вилкоксона). В отношении $\text{pФНО-}\alpha\text{RI}$ обнаружен незначительный и недостоверный рост среднего уровня с 2.25 ± 0.21 нг/мл в начале исследования до 2.38 ± 0.19 нг/мл по окончании периода наблюдения ($p=0.556$ согласно парного критерия t – Стьюдента). Среднее значение плазматического уровня $\text{pФНО-}\alpha\text{RI}$ вследствие лечения выросло на 0.13 нг/мл (5.78%). Размер $\text{ФНО-}\alpha/\text{pФНО-}\alpha\text{RI}$ уменьшилась на 17.71 или примерно вдвое - на 50.93%, в сравнении с исходным уровнем до лечения, что также отражает снижение уровня аутоиммунной активации под влиянием терапии.

Анализируя полученные данные в отношении уровня 8-изопростана через 2 месяца от начала терапии на фоне комбинации 3-ей группы препаратов уровень 8-изопростана уменьшается на 49.71% от исходного уровня и соответственно в 1.99 раза становится ниже. Через 2 месяца терапии на фоне комбинации 2-ой группы препаратов наблюдалось уменьшение содержания в сыворотке крови 8-изопростана на 80.9% по сравнению с исходным уровнем и соответственно в 5.24 раза становится ниже. На фоне 1-ой группы комбинации в течении 2-х месяцев терапии уровень 8-изопростана также уменьшатся на 40% от исходного уровня и соответственно в 1.66 раза становится ниже.

При комбинированной терапии больных бета-адреноблокатором и диуретиком (бисопрололом и индапамидом), ингибитором-АПФ и диуретиком (фозиноприлом и гидрохлортиазидом) динамика снижения уровня 8-ИП через 2 месяца от начала лечения имела аналогичную тенденцию.

Выводы

1. Таким образом, одним из звеньев патогенеза ГБ является оксидативный стресс, что проявляется в увеличении содержания 8-изопростана в сыворотке крови по сравнению с практически здоровыми лицами, причем степень увеличения зависит от уровня АД. Оксидативный стресс в патогенезе ГБ, как повреждающий механизм, способствует активации иммунных механизмов, опосредованных провоспалительными цитокинами, и дальнейшему прогрессированию заболевания.

2. Полученные нами в процессе терапии результаты свидетельствуют об антииммуновоспалительном и антиапоптотичном эффектах при назначении комбинированной антигипертензионной терапии. Наиболее выраженный результата у лиц на фоне терапии: лацидипина с кандесартаном и бисопролола с индапамидом.

3. В тоже время можно сделать вывод о благоприятной динамике уровня 8-изопростана на фоне вышеуказанных схем комбинированной антигипертензивной терапии. Необходимо отметить, что наиболее максимальное снижение уровня 8-изопростана (в течение двух месяцев терапии) наблюдается на фоне лацидипина и кандесартана, при этом уровень последнего приближается к уровню контрольной группы.

Литература

Ковалёва О.Н., Беловол А.Н., Заика М.В., 2005. Роль оксидативного стресса в кардиоваскулярной патологии. Журн. АМН Украины, 11(4): 660-670.

Кузник Б.И., 2012. Цитокины, атеросклероз, инфаркт миокарда и атеротромбоз. Проблемы клинической медицины, 1: 18-26.



- Симбирцев А.С., 2013. Цитокины в патогенезе инфекционных и неинфекционных заболеваний человека. Медицинский академический журнал, 3: 18-41.
- Amar J., Ruidavets J.B., Peyrieux J.C. et al., 2005. C-reactive protein elevation predicts pulse pressure reduction in hypertensive subjects. *Hypertension*, 46(1): 151.
- Azra M., Feely J. 2005. Arterial stiffness is related to systemic inflammation in essential hypertension. *Hypertension*, 46: 1118–1122.
- Bautista L.E., Veram L.M., Arenas I.A., Gamarra G. 2005. Independent association between inflammatory markers (C-reactive protein, interleukin-6, and TNF- α) and essential hypertension. *J. Hum. Hypertens*, 19: 149–154.
- Bautista L. E., Hoffman A., Baltimore D. 2005. Circuitry of nuclear factor kappaB signaling. *Immunol. Rev*, 210: 171–186.
- Cracowski J.L., Stance Labesque F., Bessard G. 2000. Isoprostanes: new markers of oxidative stress. Fundamental and clinical aspects. *Rev. Med. Intern*, 21: 304–307.
- Goldhaber J.I., Kim K.H., Natterson P.D. 2011. Effects of TNF- α on $[Ca^{2+}]_i$ and contractility in isolated adult rabbit ventricular myocytes. *Amer. J. Physiology*, 271: 1449-1455.
- Hansson G.K., Grainger D. J., Grainger R.J. 2004. TGF- β in atherosclerosis. *Arterioscler. Thromb. Vase. Biol.*, 24: e137-e138.
- Hirota H., Chen J., Betz U.A. 2009. Loss of a gp130 cardiac muscle cell survival pathway is a critical event in the onset of heart failure during biomechanical stress. *Cell*, 97: 189-198.
- Ikonomidis I., Androetti F., Economou E. 2009. Increased proinflammatory cytokines in patients with chronic stable angina and their reduction by aspirin. *Circulation*, 100:793-798.
- Johnson R.S., Rodriguez-Iturbe B., Kang D.H. et al. 2005. A unifying pathway for essential hypertension. *Am. J. Hypertens*, 18(3): 431-440.
- Kim K.I., Lee J.H., Chang H.J. 2008. Association between blood pressure variability and inflammatory marker in hypertensive patients. *Circ. J.*, 72 (2): 293–298.
- Lawson J.A., Rokach J., Fitz Gerald G.A. 1999. Isoprostanes: formation, analysis and use as indices of lipid peroxidation in vivo. *J. Biol. Chemistry*, 274: 24441–24444.
- Li Y.Y., Feng Y.O., Kadokami T. 2010. Myocardial extracellular matrix remodeling in transgenic mice overexpressing tumor necrosis factor alpha can be modulated by anti-tumor necrosis factor alpha therapy. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, 97: 12746-1275.
- Montuschi P., Barnes P.J., Jackson Roberts L. 2004. Isoprostanes: markers and mediators of oxidative stress. *The FASEB Journal*, 18: 1791-1800.
- Nowak J., Rozentryt P., Szewczyk M. et al. 2002. Tumor necrosis factor receptors s TNF-RI and s TNFRII in advanced chronic heart failure. *Pol. Arch. Med Wewn*, 107 (3): 223–229.
- Tzortzis J.D., Sivik D.A., Chang D.L. et al. 1997. Chronic oxidative stress induces a hypertrophic phenotype and apoptosis in neonatal rat cardiac myocytes. *Circulation*, 96: 149–153.
- Vasan R.S. 2006. Biomarkers of cardiovascular disease: molecular basis and practical considerations. *Circulation*, 113: 2335–2362.

Literature

- Kovaljova O.N., Belovol A.N., Zaika M.V., 2005. Rol' oksidativnogo stressa v kardiovaskuljarnoj patologii. *Zhurn. AMN Ukrainy*, 11(4): 660-670. (in Russian).
- Kuznik B.I., 2012. Citokiny, ateroskleroz, infarkt miokarda i aterotromboz. *Problemy klinicheskoy mediciny*, 1: 18-26. (in Russian).
- Симбирцев А.С., 2013. Цитокины в патогенезе инфекционных и неинфекционных заболеваний человека. *Медицинский академический журнал*. 3.18-41. (in Russian).
- Amar J., Ruidavets J.B., Peyrieux J.C. et al., 2005. C-reactive protein elevation predicts pulse pressure reduction in hypertensive subjects. *Hypertension*, 46(1): 151.
- Azra M., Feely J. 2005. Arterial stiffness is related to systemic inflammation in essential hypertension. *Hypertension*, 46: 1118–1122.
- Bautista L.E., Veram L.M., Arenas I.A., Gamarra G. 2005. Independent association between inflammatory markers (C-reactive protein, interleukin-6, and TNF- α) and essential hypertension. *J. Hum. Hypertens*, 19: 149–154.
- Bautista L. E., Hoffman A., Baltimore D. 2005. Circuitry of nuclear factor kappaB signaling. *Immunol. Rev*, 210: 171–186.
- Cracowski J.L., Stance Labesque F., Bessard G. 2000. Isoprostanes: new markers of oxidative stress. Fundamental and clinical aspects. *Rev. Med. Intern*, 21: 304–307.
- Goldhaber J.I., Kim K.H., Natterson P.D. 2011. Effects of TNF- α on $[Ca^{2+}]_i$ and contractility in isolated adult rabbit ventricular myocytes. *Amer. J. Physiology*, 271: 1449-1455.
- Hansson G.K., Grainger D. J., Grainger R.J. 2004. TGF- β in atherosclerosis. *Arterioscler. Thromb. Vase. Biol.*, 24: e137-e138.
- Hirota H., Chen J., Betz U.A. 2009. Loss of a gp130 cardiac muscle cell survival pathway is a critical event in the onset of heart failure during biomechanical stress. *Cell*, 97: 189-198.
- Ikonomidis I., Androetti F., Economou E. 2009. Increased proinflammatory cytokines in patients with chronic stable angina and their reduction by aspirin. *Circulation*, 100:793-798.



Johnson R.S., Rodriguez-Iturbe B., Kang D.H. et al. 2005. A unifying pathway for essential hypertension. *Am. J. Hypertens*, 18(3): 431-440.

Kim K.I., Lee J.H., Chang H.J. 2008. Association between blood pressure variability and inflammatory marker in hypertensive patients. *Circ. J.*, 72 (2): 293–298.

Lawson J.A., Rokach J., Fitz Gerald G.A. 1999. Isoprostanes: formation, analysis and use as indices of lipid peroxidation in vivo. *J. Biol. Chemistry*, 274: 24441–24444.

Li Y.Y., Feng Y.O., Kadokami T. 2010. Myocardial extracellular matrix remodeling in transgenic mice overexpressing tumor necrosis factor alpha can be modulated by anti-tumor necrosis factor alpha therapy. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, 97: 12746-1275.

Montuschi P., Barnes P.J., Jackson Roberts L. 2004. Isoprostanes: markers and mediators of oxidative stress. *The FASEB Journal*, 18: 1791-1800.

Nowak J., Rozentryt P., Szewczyk M. et al. 2002. Tumor necrosis factor receptors s TNF-RI and s TNFRII in advanced chronic heart failure. *Pol. Arch. Med Wewn*, 107 (3): 223–229.

Tzortzis J.D., Sivik D.A., Chang D.L. et al. 1997. Chronic oxidative stress induces a hypertrophic phenotype and apoptosis in neonatal rat cardiac myocytes. *Circulation*, 96: 149–153.

Vasan R.S. 2006. Biomarkers of cardiovascular disease: molecular basis and practical considerations. *Circulation*, 113: 2335–2362.