

УДК 616.12-008.331.1-097-008.9

ЦИТОКИНЫ И БИОМЕТАЛЛЫ ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Антонов А.Р., Васькина Е.А., Чернякин Ю.Д.

Новосибирский государственный медицинский университет

Подробная информация об авторах размещена на сайте

«Учёные России» - <http://www.famous-scientists.ru>

Представлены результаты обследования 80 больных с артериальной гипертензией (АГ) и 30 здоровых доноров. Определяли противовоспалительные цитокины ФНО- α ИЛ-1 β и биометаллы Mg, Ca, Cu, Zn, Fe.

Установлены значительные изменения содержания биометаллов и цитокинов, особенно выраженные при 3 степени тяжести АГ. Выявлена корреляционная зависимость содержания цитокинов от уровня Cu и Zn.

Актуальность проблемы

Цитокины (Ц) — это группа полипептидных медиаторов, участвующих в регуляции защитных реакций организма. Защита развивается путем формирования типичной воспалительной реакции в ответ на повреждение при участии: фактора некроза опухоли- α (ФНО- α), интерлейкина 1 β (ИЛ-1 β) и некоторых других. Причем Ц менее значимы в нормальной физиологии, а синтезируются лишь при развитии защитных реакций [5]. Важным действием Ц является то, что они осуществляют связь между системами организма (иммунной, нервной, эндокринной, кроветворной) и служат для вовлечения их в регуляцию защиты. В настоящее время Ц применяются в виде лекарственных препаратов.

ФНО- α и ИЛ-1 β , являясь маркерами острого воспалительного процесса, вызывают метаболическое истощение, микрососудистую гиперкоагуляцию и гемодинамические нарушения [3].

Ц способны повышать плотность внутриклеточных мембран нейтрофилов, активируя оксидазы, ферменты перекисного окисления и вследствие этого приводить к быстрому, но обратимому, снижению внутриклеточного кальция. В низких концентрациях ФНО- α вызывал снижение фракции выброса в отсутствии динамики АД [8].

Таким образом, роль Ц при развитии воспалительного процесса представляет собой регулируемую функцию на все механизмы, но роль цитокинов в регуляции тонического гомеостаза практически не изучена [1]. Также в литературе приведены только косвенные предпосылки о взаимозависимости Ц и биометаллов (БМ) и непонятно их значение в патогенезе АГ [1].

Исходя из этого, целью исследования является: изучить уровень цитокинов (ФНО- α и ИЛ-1 β) и содержание БМ (Ca, Mg, Zn, Cu, Fe) в плазме крови при АГ в зависимости от тяжести АГ.

Таблица 1. Характеристика больных

Степень тяжести	Количество больных	Средний возраст (лет)	Срок заболевания (лет)	Систолическое АД, мм рт. ст.	Диастолическое АД, мм рт. ст.
I	7 (8,7 %)	29,8 \pm 2,2	2,4 \pm 0,4	141,5 \pm 0,58	89,5 \pm 0,76
II	48 (60 %)	48,3 \pm 2,5	10,3 \pm 1,6	165,2 \pm 1,38	99,2 \pm 0,70
III	25(31,1%)	53,2 \pm 1,9	18,3 \pm 1,6	182,1 \pm 1,60	114,04 \pm 0,16

Материалы и методы исследований

Обследовано 80 больных, поступивших в кардиологическое отделение с диагнозом АГ, контролем для которых служили 30 здоровых доноров в возрасте от 21 до 44 лет (средний возраст $31 \pm 3,2$). Из них 62 мужчины и 18 женщин в возрасте от 31 до 67 лет. Средний возраст составил $39 \pm 4,2$ года. Срок заболевания от 2 до 33 лет, в среднем $8,2 \pm 1,4$ лет. Пациенты разделены на 3 группы по тяжести АГ в зависимости от уровня АД в соответствии с классификацией ВОЗ 1999 года (табл. 1).

Методы исследования

Биометаллы (Mg, Ca, Cu, Zn, Fe) плазмы крови определяли атомно-абсорбционным методом на спектрофотометре «Unicum-939». Результаты выражали в мг/л. Противовоспалительные цитокины (ФНО- α и ИЛ-1 β) определяли иммуноферментным методом с использованием реагентов Pro Con на вертикальном спек-

трофотометре «Multiscan MCC-340». Количественное содержание цитокинов выражали в пкг/мл. Статистическая обработка проводилась с использованием пакета компьютерных программ.

Результаты исследований

Из табл. 2 видно, что в сравнении с контролем найдено повышение концентрации Mg II и III степенях тяжести АГ и снижение Ca при всех степенях тяжести АГ. Повышение уровня Cu было достоверным у больных II степени тяжести АГ, а при I и III степенях уровень Cu был не изменен. При исследовании Fe во всех группах было достоверное повышение, особенно выраженное при III степени тяжести АГ. Гипоцинкемия нарастала в зависимости от степени тяжести. Наибольшее снижение Zn было при III степени тяжести, где его уровень был ниже контрольных значений в 2,5 раза.

Таблица 2. Содержание биометаллов в плазме крови доноров и больных АГ (мг/л)

Группы больных	Биометаллы				
	Mg	Ca	Cu	Zn	Fe
Здоровые доноры (n=30)	$25 \pm 1,63$	$195,6 \pm 20,5$	$3,78 \pm 0,83$	$2,26 \pm 0,26$	$10,4 \pm 2,18$
АГ I степени (n=7)	$28,1 \pm 1,42$	$144,4 \pm 8,3^*$	$4,0 \pm 0,51$	$1,47 \pm 0,14^*$	$15,8 \pm 2,14^*$
АГ II степени (n=48)	$44,2 \pm 3,32^*$	$132,3 \pm 6,2^*$	$4,1 \pm 0,42^*$	$1,1 \pm 0,32^*$	$18,3 \pm 3,21^*$
АГ III степени (n=25)	$49,3 \pm 5,14^*$	$129,3 \pm 7,3^*$	$3,8 \pm 0,54$	$0,9 \pm 0,11^*$	$19,8 \pm 2,31^*$

Примечание: * — достоверные различия с донорами ($p < 0,05$).

Таблица 3. Содержание цитокинов ФНО- α и ИЛ-1 β в сыворотке крови при артериальной гипертензии

Группы больных	Цитокины (пкг/мл)	
	ФНО- α	ИЛ-1 β
Здоровые доноры (n=30)	$42,41 \pm 2,47$	$46,32 \pm 2,54$
АГ I степени (n=7)	$47,4 \pm 3,53$	$60,63 \pm 3,02^*$
АГ II степени (n=48)	$115,8 \pm 13,5^*$	$96,1 \pm 9,84^*$
АГ III степени (n=25)	$77,83 \pm 6,48^*$	$77,83 \pm 6,48^*$

Примечание: * — достоверные различия с контролем ($p < 0,05$).

Достоверного повышения ФНО- α у больных I степени тяжести АГ не выявлено (табл. 3), а при II степени тяжести этот показатель вдвое выше, чем в контроле ($p < 0,05$). При III степени повышение ФНО- α составило в 1,8 раз выше по сравнению с контролем.

Анализ уровня ИЛ-1 β выявил схожую картину с содержанием ФНО- α , но при этом достоверно высокий уровень этого цитокина выявлен во всех группах больных АГ. При I степени повышение в сравнении с контролем в 1,2 раза, при II степени в 2 раза и при III степени — в 1,7 раза.

При корреляционном анализе содержания БМ и цитокинов выявлена положительная связь Mg с ФНО- α ($r = +0,59$) и ИЛ-1 β ($r = +0,43$), а также отрицательная Ca с ФНО- α ($r = -0,53$) и положительная Zn с ФНО- α ($r = +0,44$). Выявленные корреляционные зависимости были достоверными ($p < 0,05$). Для Cu и Fe корреляционные связи были слабыми и недостоверными.

Обсуждение результатов

Анализируя полученные данные можно сказать, что в гамме метаболических нарушений при АГ нарушения обмена цитокинов и микроэлементов занимают не последнее место и проявляются особенно ярко при 3 степени тяжести АГ.

Изменения БМ имели разнонаправленный характер и с патофизиологической точки зрения эти нарушения можно определить как «синдром комбинированного дисбаланса биометаллов» [4, 6].

Наращение Mg в зависимости от тяжести АГ является защитно-приспособительной реакцией, направленной на предотвращение вазоспастических реакций. В исследованиях гипермагниемия значительно нарастала при II и III степенях тяжести АГ и сочеталась с гипокальциемией. Это сочетание неблагоприятно для возникновения аритмий [2].

Выявленное повышение уровня Fe, БМ, играющего большую роль в интенсификации процессов перекисного окисления липидов через снижение активности глутатионпероксидазы, является фактором риска развития ИБС и соответственно

АГ [12]. В любом случае, повышенный уровень железа крови можно расценивать как отягощающий фактор, участвующий в патогенезе АГ.

Выявленная гипоцинкемия видимо обусловлена истощением запаса этого БМ в крови, по причине участия в процессах антиоксидантной защиты, а также перераспределением его в миокард. Снижение концентрации Zn, особенно при тяжелой АГ III степени, снижает антиоксидантную защиту, так как этот БМ является активным центром фермента супероксиддисмутазы [10].

Купродефицит проявлялся только при 3 степени АГ, а при I и II степенях уровень Cu был сравним с контролем. Снижение концентрации Cu является неблагоприятным фактором, учитывая участие этого биометалла в активации синтеза оксида азота, одного из основных регуляторов сосудистого тонуса [11].

Изучая цитокины при АГ, мы учитывали тот факт, что они обладают значительным прооксидантным влиянием. Особый интерес в этом представляют ИЛ-1 β и ФНО- α , как цитокины, обладающие стимулирующим действием на нейтрофилы. В исследованиях выявлено достоверное повышение содержания данных цитокинов в крови больных АГ всех степеней тяжести, причем максимальное повышение отмечается при II степени тяжести, а у больных III степени тяжести эти показатели несколько ниже, чем у больных АГ II степени тяжести, но выше, чем у больных АГ I степени тяжести. Такое различие, очевидно, связано с тем, что у больных АГ III степени тяжести повышены показатели прооксидантной активности и связано это с активацией всех ферментных систем, в связи с нарушением эндотелиальной функции [1, 9].

Полученные корреляционные зависимости свидетельствуют о взаимозависимости биометаллов (Mg, Ca, Zn, Fe) и цитокинов в про- и антиоксидантных процессах. ФНО- α и ИЛ-1 β , являясь маркерами острого воспалительного процесса вызывают метаболическое истощение, микрососудистую гиперкоагуляцию [7].

Снижение активности ферментных систем прогрессирует и при III степени тяжести АГ становится более выраженным нарушением окислительного равновесия, развивается эндотелиальная дисфункция и усиливаются вазопрессорные процессы.

Выводы

1. При артериальной гипертензии выявлены значительные изменения БМ (Mg, Ca, Cu, Zn, Fe), нарастающие в зависимости от степени тяжести АГ.

2. Наиболее выраженное повышение концентрации в крови провоспалительных цитокинов (ФНО- α и ИЛ-1 β) произошло при II степени тяжести АГ.

3. Корреляционная зависимость содержания биометаллов от цитокинов указывает на участие их в системе антиоксидантной защиты и в развитии эндотелиальной дисфункции, так как биометаллы входят в состав супероксиддисмутаза.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Васькина Е. А., Демин А.А. Эндотелиальная дисфункция и окислительный стресс при артериальной гипертензии. Новосибирск: Сибмедииздат.- 2003.- 92 с.

2. Громова О. А. Физиологическая роль и значение магния в терапии (обзор) // Тер. архив.- 2004.- № 10.- С. 58–62.

3. Маянский Д. Н., Урсов И. Г. Лекции по клинической патологии: руководство для врачей. Новосибирск, 1997.- 247 с.

4. Новиков В. С., Горанчук В. В., Шустов Е. Б. Физиология экстремальных состояний. СПб.: Наука.- 1998.- 247 с.

5. Симбирцев А. С. Цитокины новая система регуляции защитных реакций

организма // Цитокины и воспаление.- 2002.- № 1.- С. 9–14.

6. Титов В.Н., Е.В. Ощепкова., В.А.Дмитриев Эндогенное воспаление и биохимические аспекты онтогенеза артериальной гипертензии // Клин. лаб. диагностика.- 2005.- № 5.- С. 3–10.

7. Цырендоржиев Д. Д., Демин А. А., Бондарева З. Т. и др. Окислительный стресс при артериальной гипертензии // Хроническое воспаление: тез. докл. 2-го Всерос. симп. Новосибирск.- 2000.- С. 103.

8. Bozkurt B., Kribbs S. B., Clubb F. J. et al. Pathophysiologically relevant concentration necrosis factor- α promote progressive left ventricular dysfunction and remodel // Circulation. 1998. Vol. 97. P. 1382–1391.

9. Holland J. A. O'Donnell R. W. chong M. M., Johnson D. K., Ziegler L. M. Endothelial cell oxidant production-effect of NADPH oxidase inhibitors // Endothelium. 2000. Vol. 7, N 2. P. 109–119.

10. Peczkowska M., Kabat M., Sitkowska H., Mirocha M., Pulawska M., Sznajderman M. Zinc metabolism in essential hypertension and during angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy // Trace Elem. and Elec. 1997. Vol. 14, N 2. P. 82–86.

11. Plane F., Wigmore S., Angelini G. D., Jeremy J. U. Effect of copper on nitric oxide synthase and guanylyl cyclase activity in the rat isolated aorta // British J. of Pharmacol. 1997. Vol. 121, N 2. P. 345–350.

12. Tuomainen T. P., Punnonen K., Nyysönen K., Salonen J. T. Association between body iron stores and the risk of acute myocardial infarction in men // Circulation. 1998. Vol. 97, N 15. P. 1461–1466.

CYTOKINES AND BIOMETALS IN ARTERIAL HYPERTENSION

Antonov A.R., Vaskina E.A., Chernyakin Yu.D.

Novosibirsk State Medical University

The assay presents the results of 80 patients with arterial hypertension (AH) and 30 healthy donors. Anti-inflammatory cytokines (tumor necrosis factor - α , interleukin -1 β) as well as biometals Mg, Ca, Cu, Zn, Fe were estimated.

We determined significant change in biometals and cytokines contents especially marked in third- degree arterial hypertension. Correlation dependence between cytokine content and Cu and Zn levels was revealed.