**ИММУННАЯ АКТИВАЦИЯ И ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ЭНДОТЕЛИЯ У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ**

**Ащеулова Татьяна Вадимовна1TatianaAshcheulova**

**Ковалёва Ольга Николаевна2OlgaKovalyova**

**Герасимчук Нина Николаевна3NinaGerasimchuk**

**1,2,3)Харьковский национальный медицинский университет**

**кафедра пропедевтики внутренней медицины № 1,**

**основ биоэтики и биобезопасности**

**Kharkiv National Medical UniversityDepartment of Propedeutics to Internal medicine №1, Basis of Bioethics and Biosafety**

**Ащеулова Татьяна Вадимовна**зав. кафедрой пропедевтики внутренней медицины №1, основ биоэтики и биобезопасности Харьковского национального медицинского университета, доктор медицинских наук, профессор,068-994-12-08

**Ковалёва Ольга Николаевна**– профессор кафедры пропедевтики внутренней медицины № 1, основ биоэтики и биобезопасности Харьковского национального медицинского университета, доктор медицинских наук, профессор, 097-314-74-33

**Герасимчук Нина Николаевна -** доцент кафедры пропедевтики внутренней медицины № 1, основ биоэтики и биобезопасности Харьковского национального медицинского университета, кандидат медицинских наук, 097-120-68-72

**Герасимчук Нина Николаевна -** ул.Плехановская 42-А, кв. 62, г.Харьков, Украина, 61001; ser-gerasimchuk@yandex.ru 097-120-68-72, 057-737-56-72 (кафедра-057-725-11-97)

Колонтитул - Иммунная активация и функциональное состояние эндотелия у больных ГБ

*Резюме*

*Цель исследования*— изучение состояния системы оксида азота, активности эндотелиальной и индуцибельной NO-синтаз во взаимосвязи с уровнем ФНО-α и его растворимого рецептора I типа (рФНО-αRI)в зависимости от степени гипертонической болезни.

*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. Об иммунной активации судили по уровню в сыворотке крови провоспалительного цитокина ФНО-α у всех обследуемых и рФНО-αRI, определяемых иммуноферментным методом. У 100 пациентов из данной группы обследуемых для изучения функционального состояния эндотелия определяли уровень стабильных конечных метаболитов оксида азота, содержание S-нитрозотиола и активность NO-синтаз биохимическим методом. Контрольную группу составили 16 практически здоровых лиц.

*Результаты.* Было установлено повышение циркулирующего уровня провоспалительных цитокинов (ФНО-α, рФНО-αRI), уровня S-нитрозотиола и активности i-NOS. В тоже время отмечалось снижение активности e-NOS и уровня конечных метаболитов оксида азота - нитритов и нитратов.

*Заключение.*У больных ГБ снижается содержание конечных метаболитов оксида азота, что косвенно указывает на уменьшение его вазоактивного пула, и повышается количество стабильного метаболита NO - S-нитрозотиола. Этот факт ассоциируется с увеличением окисления NO в условиях оксидативного стресса и эндотелиальной дисфункции. Повышение количества S-нитрозотиола у обследуемых больных может быть связано с увеличение i-NOS. Доказана роль иммунновоспалительной активации, опосредованной провоспалительными цитокинами, в частности повышением уровней активности ФНО-α и рФНО-αRI.

*Ключевые слова:* гипертоническая болезнь, оксид азота, S-нитрозотиол,

e-NOS, i-NOS, ФНО-α, рФНО-αRI.

*Введение*

Гипертоническая болезнь (ГБ) является сложной медико-социальной проблемой во всем мире, занимая одно из ведущих мест в структуре кардиальной патологии, в связи со значительной распространенностью и ранним развитием осложнений. В настоящее время проблема ГБ выходит за рамки чисто кардиологической, принимая много дисциплинарный и социально значимый характер.

Патогенез ГБ представляет собой многокомпонентный процесс. Одним из первых проявлений которого, является развитие эндотелиальной дисфункции (ЭД).

В научных исследованиях за последние годы, доказана роль иммунновоспалительной активации, опосредованной провоспалительными цитокинами, и оксидативного стресса (ОС) в развитии ЭД [1,2,3]. Среди провоспалительных цитокинов особого внимания в контексте ГБ заслуживает фактор некроза опухоли-α (ФНО-α) [4].

Цель данного исследования — изучение состояния системы оксида азота, активности эндотелиальной и индуцибельной NO-синтаз во взаимосвязи с уровнем ФНО-α и его растворимого рецептора I типа (рФНО-αRI) в зависимости от степени ГБ.

*Материалы и методы исследования*

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 клинико-инструментального обследования верификацию диагноза и определение степени ГБ проведено согласно критериям, рекомендованным European Society of Hypertension/European Society of Cardiology (ESH/ESC), 2013. У 100 пациентов была диагностирована ГБ 1 степени; у 92 пациентов 2 степени, у 92 пациентов 3 степени. Критериями исключения больных из исследования, помимо симптоматического характера артериальной гипертензии (АГ), были сопутствующие воспалительные, эндокринные и другие заболевания, которые могли оказать влияние на активность оксидативных процессов. Для исключения вторичного характера артериальной гипертензии всем пациентам, согласно приказа МЗ Украины №247 (1998г.) выполнялся следующий объем обязательных исследований: измерение АД на ногах (у лиц моложе 45 или старше 55 лет); аускультация сердца и сосудов: шеи, в паравертебральных точках, что соответствует V-XII ребрам, а также в точках проекции почечных артерий; общий анализ крови, общий анализ мочи (неоднократно), анализ мочи по Аддису-Каковскому (Амбурже, Нечипоренко, Зимницкому); определение в крови содержания калия, натрия, креатинина, сахара, холестерина и его содержание в липопротеидах разных классов; определение суточной протеинурии, скорости клубочковой фильтрации; ЭКГ, офтальмологическое исследование глазного дна, эхокардиография, определение роста и массы тела пациента. Были проведены консультации эндокринолога, нефролога, гематолога с целью исключения вторичного характера ГБ.

Время повышения уровня АД до 5-ти лет отмечалось у 37% лиц, от 5 до 10 лет у – 26%, более 10лет - у 37%. У 9% пациентов в анамнезе отмечался ишемический инсульт, у 7% - инфаркт миокарда. У части пациентов были диагностированы такие сопутствующие заболевания, как ишемическая болезнь сердца в виде стенокардии напряжения 1-го (n=20), 2-го (n=66)и 3-го (n=48) функциональных классов, а также диффузный кардиосклероз (n=72). При изучении состояния глазного дна было установлено наличие гипертонической ангиопатии сетчатки у 70 пациентов (59,86%). Неврологическое обследование показало наличие дисциркуляторной энцефалопатии с астено-невротическим (n=59), вестибуло-атактическим синдромами (n=42) и ликворной гипертензией (n=34).

У 266 пациентов (93,66%) течение АГ было осложнено сердечной недостаточностью (СН). У 74 больных (26,06%)установлена СН I степени, у 168 (59,15%) – СН II А степени и в 24 случаях (8,45%) – СН IIБ степени. У 18 пациентов (6,34%) признаки СН не наблюдались.

У 100 пациентов из данной группы обследуемых, для изучения функционального состояния эндотелия, определяли уровень стабильных конечных метаболитов оксида азота, содержание S-нитрозотиола и активность NO-синтаз. Из них 81% женщин и 19% мужчин. При этом у 18 пациентов диагностировано ГБ 1 степени, у 27 пациентов 2 степени, у 55 пациентов 3 степени. Контрольную группу составили 16 практически здоровых лиц, по полу и возрасту сопоставимых с больными основной группы.

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.

Методика определения уровня фактора некроза опухолей-α:

набор ProCon TNFα предназначен для количественного определения ФНО-α человека в плазме, сыворотке и культуральных жидкостях в интервале концентраций 20-2000 пкг/мл. В наборе ProCon TNFα для определения ФНО-α использовано твердофазный иммуноферментный метод с применением пероксидазы хрена в качестве индикаторного фермента. Согласно методике нормальный уровень ФНО-α в сыворотке крови здоровых людей, как правило, не превышает 50 пкг/мл.

Уровень стабильных конечных метаболитов оксида азота NO (нитрита NO2- и нитрата NO3-), содержание S-нитрозотиола и активность NO-синтаз (NOS) определяли биохимическим методом. Общую активность NOS оценивали согласно методике L.Green по количеству образованного после инкубирования нитрит-аниона. Полученные данные выражались в мкмоль/литр и ммоль/литр соответственно.

Все исследования иммуноферментные и биохимические были произведены на базе ЦНИИЛ ХНМУ.

Кровь у пациентов для иммуноферментного и биохимического исследований брали утром, на следующий день после поступления пациента в стационар через 12-18 часов после приема пищи. Забор крови проводили из локтевой вены. При этом все больные находились в условиях одинаковой двигательной активности и не принимали нитросодержащих препаратов, а также не употребляли продуктов с богатым содержанием нитратов и нитритов.

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)± и стандартное отклонение (SD). Соответствие данных нормальному распределению Гауса выявлялось при визуальном анализе категоризированных гистограмм, а также при использовании тестов Колмогорова-Смирнова, Шапиро-Уилка и Лилиефорса. При проверке гипотез о равенстве генеральных средних проводилась с помощью t-критерия Стьюдента и критерия согласия **ᵪ2** .

*Результаты*

В ходе проведения исследования было установлено достоверное повышение уровня показателя депонирования свободного NO – S-нитрозотиола. У обследуемых пациентов с ГБ отмечалось увеличение S-нитрозотиола в сыворотке крови в 2 раза (0,44±0,163 ммоль/л) по сравнению с группой контроля (0,22±0,039 ммоль/л) где p<0,05. Показатели содержания нитритов (NO2-) и нитратов (NO3¯)напротив, уменьшаются в сыворотке крови пациентов с ГБ. Уменьшение NO2¯ (13,85±6,25 мкмоль/л) и NO3¯ (20,17±8,15 мкмоль/л) у обследуемых пациентов по сравнению с группой контроля соответственно NO2¯ (14,19±1,80 мкмоль/л) и NO3¯ (24,06±2,46 мкмоль/л) носило характер тенденции (p>0,05).

Анализ NO-синтаз у обследуемых с ГБ показал достоверное повышение среднего показателя активности i-NOS в 2,84 раза в сравнении с группой контроля (0,591±0,093 против 0,208±0,089, при p<0,05), и в тоже время снижение активностиe-NOS в 1,05 раза (0,739±0,1 против 0,782±0,045, при p>0,05) носило характер тенденции в сравнении с группой контроля.

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 (Р<0,05). Среднее значение ФНО-α в 14,1 раза превышало контрольные значения. Подобная тенденция прослеживалась относительно растворимых фракций рецепторов к ФНО-α. Величина рФНО-αRI при ГБ также превышала аналогичную контрольной группы: (2,14±0,28) и (1,20±0,60) нг/мл соответственно (Р<0,05). 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 контролем.

В целях выяснения влияния не только наличия, а и степени повышения АД на функциональное состояние эндотелия, на синтез ФНО-α и рФНО-αRI, все больные были разделены на группы в зависимости от степени ГБ. Плазменное содержание последних показателей у обследованных больных и лиц контрольной группы представлены в таблице1.

По нашим результатам при относительно незначительном повышении уровня АД (АГ 1-й степени) и длительности заболевания 5,52±1,20 лет отмечался рост плазматического содержания ФНО-α (111,59±26,11 пкг/мл) и рФНО-αRI (2,02±0,22 нг/мл) в сравнении с нормотензивными особами (р<0,05). В дальнейшем (длительности заболевания 7,52±1,36 лет), при более значительном повышении величины АД (2 степень АГ) отмечалось более выраженное в сравнении с пациентами 1-ой степени АГ повышение продукции ФНО-α (142,15±27,17 пкг/мл; р<0,05) и рФНО- αRI (2,13±0,16 нг/мл; р>0,05). При максимальном уровне АД (АГ 3-й степени) и максимальной длительности ГБ (13,20±1,56 лет) содержание ФНО-α уменьшалось (116,78±18,53 пкг/мл; vs пациентов 2-й степени АГ; р<0,05), а рост плазматического содержания рФНО-αRI продолжался (2,19±0,08 нг/мл; р>0,05).

Данные экспериментальных и клинических исследований свидетельствуют о росте продукции провоспалительных цитокинов в ответ на относительно краткосрочные перегрузки повышенным давлением. В результате ряда проведенных экспериментов установлено, что при более длительной гипертензии наблюдалось генерализованное снижение выброса биоактивности ФНО-α независимо от уровня АД **[**4,5]. Подобную тенденцию было обнаружено и в нашем исследовании.

Установлено, что уровень ФНО-α и рФНО-αRI возрастали при увеличении длительности АГ. У пациентов с продолжительностью заболевания до 5-ти лет содержание ФНО-α соответствовало 108,82±22,00 пкг/мл, рФНО-αRI – 2,00±0,13 нг/мл; при продолжительности АГ от 5-ти до 10-ти лет имели место достоверно высокие средние значения ФНО-α – 118,32±24,00 пкг/мл и рФНО-αRI – 2,12±0,18 нг/мл(р<0,05, в обоих случаях). У пациентов с максимальным сроком заболеваемости наблюдались следующие средние величины ФНО-α – 114, 88±24,11пкг/мл и рФНО-αRI – 2,28 ±0,14 нг/мл (р<0,05, в обоих случаях). Однако динамика показателей соотношения ФНО-α/рФНО-αRI показывает на снижение уровня иммунновоспалительной активности при длительном (более 10 лет) течении АГ. Размер ФНО-α/рФНО-αRI, отображающий соотношение комплекса лиганд/рецептор, контрольной группы практически здоровых лиц составляла 11,03±2,84. Так, у пациентов со сроком течения АГ до 5-ти лет (1-я группа) данный показатель соответствовал 54,41, несущественно возрос до 55,81 при длительности АГ от 5-ти до 10-ти лет (2-я группа) и снизился до 50,39 у лиц с длительностью АГ более 10 лет (3-я группа). Изучение динамики данного показателя, показало его рост у пациентов с различной длительностью АГ по сравнению со здоровыми лицами (контроль vs пациентов со сроком течения АГ до 5-ти лет, от 5-ти до 10-ти лет и более 10 лет; p<0,05 по критерию **ᵪ2**). Максимальное значение обнаружено у пациентов с длительностью АГ от 5 до 10 лет, отображающее более значительный рост ФНО-α по сравнению с его естественным антагонистом – рФНО-αRI (p = 0,99 vs пациентов со сроком течения АГ до 5-ти лет; p = 0,77 vs пациентов со сроком течения АГ более 10-ти лет; по критерию **ᵪ2**). У пациентов с длительностью АГ более 10 лет наблюдалось снижение величины ФНО-α/рФНО-αRI по сравнению с пациентами 1-й и 2-й групп,(p = 0,97 vs пациентов со сроком течения АГ до 5-ти лет; по критерию **ᵪ2**).

Как видно из таблицы №1, у пациентов с ГБ отмечалось достоверное увеличение содержания уровня S-нитрозотиола в сыворотке крови: в 1,87 раза (у лиц с АГ – 1-й степени), в 1,97 раза (у лиц с АГ- 2-й степени) и в 2 раза (у лиц с АГ – 3-й степени) по сравнению с группой контроля. При 3-й степени АГ среднее значение S-нитрозотиола было максимальным по сравнению со 2-й и 1-й степенью АГ, при 2-й степени АГ данный показатель превышает значение последнего при 1-й степени АГ. Сравнивая среднее значение S-нитрозотиола по степени АГ, оно носил характер тенденции (p>0,05).

Показатели содержания нитритов и нитратов, напротив, были снижены по сравнению с группой контроля. Наиболее значительно снижены последние показатели у обследуемых больных с АГ 3-йстепени: NO2¯ в 1,04 раза (p>0,05) и NO3¯в 1,2 раза (p<0,05) по сравнению с группой контроля. При 2-й степени АГ показатель нитритов не имеет различий по сравнению его с последним в группе контроля. Недостоверно снижались данные показатели при сравнении последних у лиц 3-й степени со 2-й и

1-й, и у лиц между 2-й и 1-й степенью АГ.

Рассматривая активность e-NOS у пациентов с разной степенью АГ, установлено достоверное снижение средних значений последнего показателя: в 1,06 раза или на 6,14% (у лиц с АГ 1-й степени), в 1,1 раза или на 10,62% (у лиц с АГ 2-й степени) и в 1,02 раза или на 2,69% (у лиц с АГ 3-й степени) в сравнении с группой контроля, где p<0,05. Вместе с тем, активность i-NOS у данной категории больных достоверно превышала среднее значение активности последнего показателя нормотензивных особ: в 2,8 раза или на 181,25% (у лиц с АГ 1-й степени), в 2,7 раза или на 169,97% (у лиц с АГ 2-й степени), и в 2,9 раза или на 192,3% (у лиц с АГ 3-й степени), при р < 0,05.

В результате проводимого корреляционного анализа у пациентов с АГ 1 и 2 степью между плазменным содержанием ФНО-α и активностью

i-NOS была получена недостоверная прямая корреляционная зависимость (при АГ 1-ой степени r=0,311; p=0,38; при АГ 2-ой степени r=0,294; p=0,40). У лиц с АГ 3-ей степени между последними показателями получена достоверная обратная корреляционная связь, где r=-0,676; p=0,032. Полученный результат объясняется снижением выброса ФНО-α, в результате истощения клеток-продуцентов цитокина с возрастом и длительностью АГ с одной стороны, и инактивации его растворимыми рецепторами рФНО-αRI с другой стороны.

*Обсуждение*

Итак, нами установлено повышение циркулирующего уровня провоспалительных цитокинов (ФНО-α, рФНО-αRI), уровня S-нитрозотиола и активности i-NOS. В тоже время было отмечено снижение активности e-NOS и уровня конечных метаболитов оксида азота – нитритов и нитратов.

В данном случае у лиц с АГ 1-й степени отрыв экстрацеллюлярных частей рФНО-αRI при высоком циркулирующем уровне цитокина можно расценить как адаптивный механизм, который, с одной стороны уменьшает количество активных рецепторов на поверхности клеток-мишеней, а с другой стороны, путем связывания с ФНО-α, растворимые формы рецепторов (рФНО- αRI) могут нейтрализовать его биоактивность. У лиц с АГ 2-й степени параллельное возрастание рФНО-αRI возможно недостаточно для нейтрализации негативного действия ФНО-α, о чем свидетельствует дальнейшее увеличение соотношения ФНО-α/ рФНО-αR – 66,74 в сравнении с пациентами 1-й степени АГ (55,24) и нормотензивными особами (11,03). При максимальном уровне АД (3-я степень) содержание ФНО-α уменьшалось vs пациентов 2-й степени АГ, что частично может быть обусловлено его связыванием с рФНО-αRI. С другой стороны, не исключена возможность того, что ФНО-α запускает апоптотический каскад, что приводит к гибели клеток продуцентов цитокина. Дальнейшее увеличение рФНО-αRI на фоне уменьшения ФНО-α имеет позитивное значение. Последнее утверждение объясняется тем, что растворимые рецепторы рФНО-αRI являются ингибиторами ФНО-α, поскольку связываясь с циркулирующими в кровотоке ФНО-α инактивируют активность цитокина [6,7].

Тот факт, что величина ФНО-α/рФНО-αRI – 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-αRI неспособен инактивировать цитотоксичность ФНО-α.

Рассматривая функциональное состояние эндотелия, было получено, что концентрация S-нитрозотиола возрастала параллельно увеличению уровня АД у пациентов с 1-й, 2-й и 3-й степенью АГ, а концентрация нитритов и, в большей степени, нитратов наоборот убывала у последних пациентов, что говорит о возможности буферного накопления в нитрозотиолах NO. Снижение же синтеза NO у данной категории лиц, можно объяснить уменьшением активности e-NOS, ускоренным метаболизмом NO (при повышенном образовании свободных радикалов) или их комбинацией, что и наблюдается нами в данном случае.

Одним из звеньев патогенеза ГБ является оксидативный стресс. Как нами уже было отмечено ранее в предыдущих статьях, это подтверждается увеличением уровня 8-изопростана в сыворотке крови, как главного маркера ОС, по сравнению с практически здоровыми лицами, причем степень увеличения зависит от уровня АД [8,9]. Свободные перекисные радикалы инактивируют e-NOS и активируют i-NOS [10]. Оксидативный стресс в патогенезе ГБ, как повреждающий механизм, способствует активации иммунных механизмов, опосредованных провоспалительными цитокинами, и дальнейшему прогрессированию заболевания. Имеющая место неспецифическая активация макрофагов и моноцитов при тяжелых стрессорных нарушениях микроциркуляции, является индуктором синтеза провоспалительных цитоконов (в частности, ФНО-α, а также интерлейкина-1α (ИЛ-1), интерлейкина-1β (ИЛ- β), интерлейкина-6 (ИЛ-6) и др.).Кроме этого, как показали экспериментальные и незначительное количество клинических исследований, гемодинамический стресс, обусловленный повышением АД, является одним из стимулов повышения продукции и выбросом в кровоток провоспалительных цитокинов, в том числе и ФНО-α [10,11].Однако при длительном (более 10 лет) течении АГ наблюдается снижение уровня иммунновоспалительной активности независимо от уровня АД [12].

Исходя из выше изложенного, мы можем предположить, что у рассматриваемой нами категории лиц с ГБ ФНО-α, является одним из факторов повышения активности i-NOS. Однако, учитывая полученный нами корреляционный результат у лиц с АГ 3 степени и данных таблицы №1, можно думать, что активность i-NOS повышается также за счет увеличения напряжения оксидативного стресса у данной категории лиц. Научными исследованиями последних лет доказана роль иммунного воспаления, опосредованное провоспалительными цитокинами, и оксидативного стресса (ОС) в развитии ЭД [4,13].

Повышение количества плазменного уровня S-нитрозотиола у обследуемых лиц может быть связано с увеличением активности i-NO-синтазы [10], с нарушением антиоксидантной защиты [8]. S-нитрозотиолы рассматривают как физиологическое депо NO [14].

*Выводы*

1. Таким образом, одной из наиболее ранних фаз в патогенезе ГБ является развитие эндотелиальной дисфункции, которая проявляется снижением содержания конечных метаболитов оксида азота (нитритов и нитратов), уменьшением активности эндотелиальной NOS в сыворотке крови и одновременно повышением активности индуцибельной NOS, уровня показания депонирования свободного NO – S-нитрозотиола.

2. Доказана роль иммунновоспалительной активации, опосредованной провоспалительными цитокинами, в частности фактора некроза опухолей - альфа (ФНО-α) и его растворимого рецептора I типа (рФНО-αRI) в развитии эндотелиальной дисфункции. В пользу последнего утверждения выступает повышение уровней активности ФНО-α и его растворимого рецептора I типа рФНО-αRI, причем степень увеличения зависит как от уровня повышения артериального давления, так и продолжительности течения гипертонической болезни. Однако исходя из результатов ряда клинических исследований и собственных данных было установлено, что при более длительной гипертензии наблюдалось генерализованное снижение выброса биоактивности ФНО-α независимо от уровня АД.

*Конфликт интересов*

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

*Библиография*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | ЛИТЕРАТУРА | REFERENCES |
| 1 | Ащеулова Т.В., Заика М.В., Герасимчук Н.Н.. Взаимосвязь иммунной активации и оксидативного стресса при прогрессировании артериальной гипертензии. *Український терапевтичний журнал.* 2007; 2:12-15. | Ashcheulova T.V., Zaika M.V., Gerasimchuk N.N.Relationships between immune activation and oxidative stress in arterial hypertension progression.*Ukraїns’kii terapevtichnii zhurnal.* 2007; 2:12-15. (In Russ.).  |
| 2 | Jing Wu, Mohamed A. Saleh, Annet Kirabo, Hana A. Itani et al. Immune activation caused by vascular oxidation promotes fibrosis and hypertension. *Journal of Clinical Investigation* 2016;126(1):50–67. doi:10.1172/JCI80761. | Jing Wu, Mohamed A. Saleh, Annet Kirabo, Hana A. Itani et al. Immune activation caused by vascular oxidation promotes fibrosis and hypertension. *Journal of Clinical Investigation* 2016;126(1):50–67. doi:10.1172/JCI80761. |
| 3 | Susan J.Allison Hypertension: Oxidative stress and immune activation in hypertension.*Nature Reviews Nephrology.* 2016; 12: 4.[doi.org/10.1038/nrneph.2015.200](http://dx.doi.org/10.1038/nrneph.2015.200) | Susan J.Allison Hypertension: Oxidative stress and immune activation in hypertension.*Nature Reviews Nephrology.* 2016; 12: 4.[doi.org/10.1038/nrneph.2015.200](http://dx.doi.org/10.1038/nrneph.2015.200) |
| 4 | Bautista L, Veram L, Arenas I. Independent association between inflammatory markers (C-reactive protein, interleukin 6 and TNF-alpha) and essential hypertension. *Journal of Human Hypertension.* 2005; 19: 149—154. doi:10.1038/sj.jhh.1001785 | Bautista L, Veram L, Arenas I. Independent association between inflammatory markers (C-reactive protein, interleukin 6 and TNF-alpha) and essential hypertension. *Journal of Human Hypertension.* 2005; 19: 149—154. doi:10.1038/sj.jhh.1001785 |
| 5 | Bergman M.R., Kao R.H., Mc Cune S.A. Myocardial tumor necrosis factor-alfa secretion in hypertensive and hear failure-prone rats. Physiol;1999:277(2),543-55 | Bergman M.R., Kao R.H., Mc Cune S.A. Myocardial tumor necrosis factor-alfa secretion in hypertensive and hear failure-prone rats. Physiol;1999:277(2),543-550 |
| 6 | Nowak J., Rozentryt P., Szewczyk M. et al. Tumor necrosis factor receptors s TNF-RI and s TNFRII in advanced chronic heart failure. Pol. Arch. Med Wewn.2002;107 (3): 223—229. | Nowak J., Rozentryt P., Szewczyk M. et al. Tumor necrosis factor receptors s TNF-RI and s TNFRII in advanced chronic heart failure. Pol. Arch. Med Wewn.2002;107 (3): 223—229. |
| 7 | Nozaki N., Yamaguchi S.,Yamaoka M.,Okuyama M. et al. Enhanced Expression and Shedding of Tumor Necrosis Factor (TNF) Receptors from Mononuclear Leukocytes in Human Heart Failure. [Journal of Molecular and Cellular Cardiology](http://www.jmmc-online.com/%22%20%5Co%20%22Journal%20of%20Molecular%20and%20Cellular%20Cardiology). 1998;30(10):2003-2012doi.org/10.1006/jmcc.1998.0761 | Nozaki N., Yamaguchi S.,Yamaoka M.,Okuyama M. et al. Enhanced Expression and Shedding of Tumor Necrosis Factor (TNF) Receptors from Mononuclear Leukocytes in Human Heart Failure. [Journal of Molecular and Cellular Cardiology](http://www.jmmc-online.com/%22%20%5Co%20%22Journal%20of%20Molecular%20and%20Cellular%20Cardiology). 1998;30(10):2003-2012doi.org/10.1006/jmcc.1998.0761 |
| 8 | Ковалёва О.Н., Герасимчук Н.Н., Сафаргалина-Корнилова Н.А., Смирнова В.И., Потабенко С.В. Уровень 8-изопростана и активность антиоксидантних ферментов у больных гипертонической болезнью. *Проблеми екології та медицини.* 2011;15(3-4):13-16. | Kovaleva O.N., Gerasimchuk N.N., Safargalina-Kornilova N.A., Smirnova V.I., Potabenko S.V. Level of 8-isoprostan and antioxidant enzyme activity in patiens with arterial hypertension.*Problemi ekologії ta meditsini.* 2011; 15(3-4): 13-16. (In Ukr.).  |
| 9 | Ковалева. О.Н., Ащеулова Т.В., Герасимчук Н.Н. Взаимосвязь иммунной активации и оксидативного стресса у больных гипертонической болезнью и их коррекция комбинированной антигипертензивной терапией. *Научные ведомости.* 2015; 16(213): 52-59 | Kovaleva. O.N., Ashcheulova T.V., Gerasimchuk N.N.Relationship of immune activation and oxidative stress in patients with hypertension and their correction combined antihypertensive therapy. *Nauchnye vedomosti.*2015; 16(213): 52-59. (In Russ.). |
| 10 | ТопчийИ.И. Окислительный стресс, повышение содержания асимметричного диметиларгининаи разобщенность NO-синтаз как факторы развития артериальной гипертензии при хронической болезни почек. *Український терапевтичний журнал.* 2007; 3:8-14. | Topchii I.I.Oxidative stress, increase of level of asymmetric dimethylarginineand uncoupled nitric oxide synthases as risk factorsof arterial hypertension and chronic renal disease.*Ukraїns'kii terapevtichnii zhurnal.* 2007; 3:8-14. (In Russ.). |
| 11 | Симбирцев А.С. Цитокины в патогенезе инфекционных и неинфекционных заболеваний человека. *Медицинский академический журнал.* 2013; 13(3): 18-41. | Simbirtsev A.S. Сytokines in the pathogenesis of infectious and noninfectious human diseases.*Meditsinskii akademicheskii zhurnal.*2013; 13(3): 18-41. (In Russ.). |
| 12 | Ащеулова Т.В.,Ковальова О.М. Біфункціональна роль фактора некрозу пухлини α та розчинних рецепторів до фактора некрозу пухлиниα у прогресуванні артеріальної гіпертензії. *Український кардіологічний журнал. 2007;6: 48-53.* | Ashcheulova T.V.,Koval'ova O.M. Bіfunktsіonal'na rol' faktora nekrozu pukhlini α ta rozchinnikh retseptorіv do faktora nekrozu pukhliniα u progresuvannі arterіal'noї gіpertenzії. *Ukraїns'kii kardіologіchnii zhurnal. 2007;6: 48-53.*(In Ukr.) |
| 13 | A. Mahmud, J.Feely J. Arterial stiffness is related to systemic inflammation in essential hypertension. Hypertension.2005; 46:. 1118—1122.doi:10.1161/01.HYP.0000185463.27209.b0 | A. Mahmud, J.Feely J. Arterial stiffness is related to systemic inflammation in essential hypertension. Hypertension.2005; 46:. 1118—1122.doi:10.1161/01.HYP.0000185463.27209.b0 |
| 14 | Hogg N. Biological chemistry and clinical potential of S-nitrosothiols. *Free Radical Biology Medicine.*2000; 28: 1478 – 1486.doi.org/10.1016/S0891-5849(00)00248-3 | Hogg N. Biological chemistry and clinical potential of S-nitrosothiols. *Free Radical Biology Medicine.* 2000; 28: 1478 – 1486. doi.org/10.1016/s0891-5849(00)00248-3 |

Таблица 1

**Уровень S-нитрозотиола, NO2¯, NO3-, i-NOS, e-NOS, ФНО-α, рФНО-αRI у пациентов ГБ с различной степенью АГ и лиц контрольной группы**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Показатель | Контроль | Обследованные с ГБ |
| 1 степень АГ | 2 степень АГ | 3 степень АГ |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| S-нитрозотиол(ммоль/л) | 0,22±0,39 | 0,413±0,159\* | 0,434±0,178\* | 0,460±0,157\* |
| NO2¯ (мкмоль/л) | 14,19±1,8 | 13,7±4,61 | 14,2±7,467 | 13,6±6,16 |
| NO3- (мкмоль,л) | 24,06±2,46 | 21,62±7,62 | 20,09±9,62 | 19,73±7,63\* |
| i-NOSпмоль/(хв.х мг. белка) | 0,208±0,089 | 0,585±0,086\* | 0,561±0,094\* | 0,608±0,09\*# |
| e-NOS пмоль/(хв.х мг. белка) | 0,782±0,045 | 0,734±0,079\* | 0,699±0,131\* | 0,761±0,10\*# |
| ФНО-α, пкг/мл | 13,23 ± 3,40 | 111,59±26,11\* | 142,15±27,17\* Δ | 116,78±18,53\*# |
| рФНО-αRI, нг/мл | 1,20 ± 0,60 | 2,02±0,22\* | 2,13±0,16\* | 2,19±0,08\* |

Примечание:\*достоверность различий по сравнению с контрольной группой p<0,05;

Δ р < 0,05 по сравнению с пациентами с АГ 1-й степени;

# р < 0,05 по сравнению с пациентами с АГ 2-й степени.