

УРОВНИ ЦИТОКИНОВ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ У БОЛЬНЫХ ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ (ЭАГ) II СТАДИИ И РИСК ФОРМИРОВАНИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА (МС)

© 2019 г. О. А. Радаева^{1*}, А. С. Симбирцев²

*E-mail: radaevamed@mail.ru

¹ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н. П. Огарева», Саранск, Россия;

²ФГУП «Государственный научно-исследовательский институт особо чистых биопрепаратов» ФМБА России, Санкт-Петербург

Поступила: 11.03.2019. Принята: 21.03.2019

Цель – изучить содержание IL-1 β , IL-1 α , IL-1ra, IL-18, IL-18BP, IL-37, IL-6, sIL-6r, LIF, sLIFr, IGF-1, IGFBP-1, TNF- α , sTNF-RI, sVCAM-1, IL-17, IL-2, IL-4, IL-10, TGF- β 1, IL-8, CX3CL1, CXCL10, INF γ , M-CSF, IL-34, VEGF-A, EPO в сыворотке крови у больных ЭАГ II стадии без признаков метаболического синдрома (МС) и сопоставить с частотой формирования МС в последующие 5 лет наблюдения. У 200 пациентов с ЭАГ II стадии с помощью ИФА в сыворотке крови определяли содержание 28 цитокинов. В течение последующих 5 лет фиксировались случаи развития МС. По результатам многофакторного анализа с включением в регрессионную модель Кокса показателей: IL-1 β >20,3 пг/мл, LIF>9,13 пг/мл, M-CSF>453 пг/мл, IGF-1<116000 пг/мл, независимый характер «влияния» на повышение частоты формирования МС при ЭАГ II стадии в последующий пятилетний период оказывают: содержание M-CSF более 453 пг/мл (p<0,001) и IGF-1<116000 пг/мл (p<0,01).

Ключевые слова: эссенциальная гипертензия, метаболический синдром, цитокины

DOI: 10.31857/S102872210006549-8

Адрес: 430000 Саранск, ул. Ульянова, д. 26а, ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н. П. Огарева», кафедра иммунологии, микробиологии и вирусологии, Радаева Ольга Александровна.

Тел./факс: +7(8342) 321983, 8 905 378 41 98 (моб.)

E-mail: radaevamed@mail.ru

Авторы:

Радаева О. А., к. м. н., доцент кафедры иммунологии, микробиологии и вирусологии Медицинского института ФГБОУ ВО «НИ МГУ им. Н. П. Огарева», Саранск, Россия;

Симбирцев А. С., член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор, научный руководитель ФГУП «Гос.НИИ ОЧБ» ФМБА России, Санкт-Петербург.

Анализ уровня общемировой смертности ассоциированной с компонентами метаболического синдрома (абдоминальное ожирение, гиперинсулинемия, нарушение толерантности к глюкозе, гипертриглицеридемия, низкий уровень липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), высокий уровень липопротеидов низкой плотности

(ЛПНП) и артериальная гипертензия) зарегистрировал удвоение в период с 1980 по 2010 г. [1]. По данным литературы, наиболее значимым для диагностики МС маркерами служат провоспалительные цитокины IL-6 и TNF- α , лептин, медиаторы прооксидантного статуса, уровни IL-10, адипонектина и антиоксидантных факторов [2]. Особый интерес представляет цитокин-опосредованные звенья, определяющие вторичное формирование МС на фоне первичного повышения артериального давления.

Цель исследования – изучить содержание IL-1 β , IL-1 α , IL-1ra, IL-18, IL-18BP, IL-37, IL-6, sIL-6r, LIF, sLIFr, IGF-1, IGFBP-1, TNF- α , sTNF-RI, sVCAM-1, IL-17, IL-2, IL-4, IL-10, TGF- β 1, IL-8, CX3CL1, CXCL10, INF γ , M-CSF, IL-34, VEGF-A, EPO в сыворотке периферической крови у больных ЭАГ II стадии без признаков МС и сопоставить с частотой формирования МС в последующие 5 лет наблюдения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

У 200 пациентов с ЭАГ II стадии в сыворотке крови на момент начала исследования иммуноферментным методом определяли содержание цитокинов, а также уровни глюкозы, ТГ, ЛПНП, ЛПВП. Критерии включения пациента в исследование: ЭАГ II стадии, длительность заболевания 10–14 лет, сопоставимая гипотензивная терапия, уровень общего холестерина < 5,0 ммоль/л, ЛПНП < 3,0 ммоль/л, ЛПВП > 1,0 ммоль/л, ТГ < 1,7 ммоль/л, ТИМ < 0,9 мм, глюкоза < 5,5 мг/дл, ИМТ < 30 кг/м². Критерии исключения: ассоциированные клинические состояния, сахарный диабет 1/2 типов, МС, симптоматическая гипертензия. В течение последующих 5 лет ежегодно регистрировали развитие МС на основе данных о ИМТ, ТИМ, уровнях глюкозы, ТГ, ЛПНП, ЛПВП.

Для статистической обработки данных использовали пакет прикладных программ Statistica 8.0. Рассчитывали абсолютный и относительный риски развития МС. Проводили построение регрессионной модели Кокса с однофакторным и многофакторным анализом.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Ретроспективный анализ особенностей «малой группы» больных ЭАГ II стадии (19 человек) с развитием за 5 лет наблюдения метаболических изменений в виде увеличения содержанием глюкозы, ЛПНП, ТГ крови выше референсных значений, а также ростом ИМТ более 30 (I степень ожирения) зарегистрировал предикторное повышение в сыворотке периферической крови содержания IL-1 β (p<0,05), IL-1 α (p<0,05), LIF (p<0,001), IGF-1 (p<0,001), M-CSF (p<0,001) при сравнении с группой без осложнений (181 человек) за анализируемый период. Данные за потенциально предикторную 5-летнюю информативность средних уровней IL-18, IL-18BP, sIL-6r, sTNF-RI, sVCAM, IL-2, IL-8, IL-4, IFN γ , IL-37, IL-17A, sLIFr, TNF- α , IGFBP-1, IL-34, VEGF-A, CX3CL1, CXCL10, TGF β 1, EPO) не выявлено (p>0,05). Дальнейший интерквартильный анализ распределения числа больных с ЭАГ и МС на 6–10 годах наблюдения с учетом уровней в сыворотке крови IL-1 β , LIF, IGF-1, M-CSF выявил, что при содержании: IL-1 β более 20,3 пг/мл – риск увеличился в 1,69 раза (p<0,05) и был равен 16%, критерий $\chi^2=2,41$ (p<0,05), C=0,18 (связь слабая), LIF более 9,13 пг/мл рост риска в 2,91 раза (p<0,001),

31%, критерий $\chi^2=5,12$ (p<0,001), C=0,17 (связь относительно сильная), M-CSF более 453 пг/мл повышение в 3,25 раза (p<0,001), что составило 62%, критерий $\chi^2=32,5$ (p<0,001), C=0,6 (связь относительно сильная). Проведенный однофакторный анализ (регрессионная модели Кокса) значимости зарегистрированных уровней изменений содержания цитокинов в сыворотке крови больных ЭАГ II стадии: IL-1 β > 20,3 пг/мл, LIF > 9,13 пг/мл, M-CSF > 453 пг/мл, IGF-1 < 116000 пг/мл в отношении развития МС в последующие 5 лет подтвердил достоверность определенных факторов. По результатам многофакторного анализа независимый характер «влияния» на повышение частоты развития МС при ЭАГ II стадии в последующий 5-летний период (предикторный характер) оказывают: содержание M-CSF более 453 пг/мл (p<0,001) и IGF-1 < 116000 пг/мл (p<0,01).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Зарегистрированный дисбаланс в системе цитокинов, сохраняющиеся как у лиц на фоне гипотензивной терапии, так без приема препаратов, является потенциальным компонентом системного прогрессирования заболевания с развитием не только классических клинически ассоциированных состояний (инфаркта миокарда, инсульта) [3], но и формированием МС. Повышение содержания M-CSF ассоциировано с ростом количества моноцитов, что на фоне комплексного увеличения IL-1 β , IL-1 α способствует дифференцировке макрофагов в сторону M1 фенотипа с последующим накоплением в жировой ткани, поддержанием воспалительного процесса [4], дисбалансом синтеза адипокинов [5]. Полученные в исследовании данные обосновывают значимость длительных проспективных исследований, направленных на изучение предикторной роли цитокинов при развитии МС.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Global Burden of Metabolic Risk Factors for Chronic Diseases Collaboration. Cardiovascular disease, chronic kidney disease, and diabetes mortality burden of cardiometabolic risk factors from 1980 to 2010: a comparative risk assessment. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014; 2(8), 634–647.
2. Srikanthan K., Feyh A., Visweshwar H., Shapiro J. I., Sodhi K. Systematic Review of Metabolic Syndrome Biomarkers: A Panel for Early Detection, Management, and Risk Stratification in the West Virginian Population. *Int. J. Med. Sci.* 2016; 13(1), 25–38.

3. Радаева О. А., Симбирцев А. С. М-CSF, IL-34, VEGF-A как факторы риска развития инфаркта миокарда, острого нарушения мозгового кровообращения у больных эссенциальной артериальной гипертензией. Российский иммунологический журнал. 2015; 9(18). № 1, 93–101. [Radaeva O. A., Simbirtsev A. S. M-CSF, IL-34, VEGF-A as risk factors of myocardial infarction and stroke in patients with essential hypertension. Russian Journal of Immunology. 2015; 9(18). № 1, 93–101.]
4. Nagareddy P. R., Kraakman M., Masters S. L., Stirzaker R. A., Gorman D. J., Grant R. W., Dragoljevic D., Hong E. S., Abdel-Latif A., Smyth S. S., Choi S. H., Korner J., Bornfeldt K. E., Goldberg I. J., Murphy A. J. Adipose tissue macrophages promote myelopoiesis and monocytoysis in obesity. *Cell Metab.* 2014; 19 (5), 821–835.
5. Khalyfa A., Kheirandish-Gozal L., Gozal D. Exosome and Macrophage Crosstalk in Sleep-Disordered Breathing-Induced Metabolic Dysfunction. *Int. J. Mol. Sci.* 2018; 19 (11), 3383–3341.

LEVELS OF PERIPHERAL BLOOD CYTOKINES AND THE RISK FOR METABOLIC SYNDROME IN PATIENTS WITH STAGE II ESSENTIAL HYPERTENSION

© 2019 O. A. Radaeva^{1*}, A. S. Simbirtsev²

*E-mail: radaevamed@mail.ru

¹National Research Mordovia State University, Saransk, Russia;

²State Research Institute of Highly Pure Biopreparations, FMBA, St. Petersburg, Russia

Received: 11.03.2019. **Accepted:** 21.03.2019

The aim of this study was to investigate a correlation between the levels of IL-1 β , IL-1 α , IL-1ra, IL-18, IL-18BP, IL-37, IL-6, sIL-6r, LIF, sLIFr, IGF-1, IGFBP-1, TNF- α /sTNF-RI, sVCAM-1, IL-17, IL-2, IL-4, IL-10, TGF- β 1, IL-8, CX3CL1, CXCL10, INF γ , M-CSF, IL-34, VEGF-A, EPO in the peripheral blood of patients with stage II EH and the rate of metabolic syndrome (MS) occurring in a 5-year follow-up period. Twenty-eight cytokines were measured using ELISA in the peripheral blood samples of 200 patients with stage II EH. The patients were followed up for 5 years to keep track of MS. The multivariate Cox regression analysis was applied to the following parameters: IL-1 β >20,3 pg/ml; LIF>9,13 пг/мл; M-CSF>4538 pg/ml; IGF-1<116000 pg/ml. The analysis revealed that M-CSF>453 pg/ml ($p < 0.001$) and IGF-1<116000 pg/ml ($p < 0.001$) correlated with an increase in the risk for MS in stage II EH.

Key words: essential hypertension, metabolic syndrome, cytokines

Authors:

Radaeva O. A., ✉ PhD, docent of chair of Immunology, Microbiology, Virology, National Research Mordovia State University, Saransk, Russia. **E-mail:** radaevamed@mail.ru;

Simbirtsev A. S., Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Doctor of Medical Sciences, Professor, State Research Institute of Highly Pure Biopreparations, FMBA, St. Petersburg, Russia.