

ARTERIAL GIPERTENZIYA BILAN OG'RIGAN BEMORLARDA SITOKIN HOLATINING ARTERIAL BOSIM DARAJASIGA BOG'LIQLIGI

Aripova T.U., Yuldashev S.I.

O'zR FA Immunologiya va inson genomikasi instituti

РЕЗЮМЕ

Проведено изучение цитокинового статуса и уровня С-реактивного белка (CRP) у 65 больных артериальной гипертензией, которые составили 2 группы в зависимости от артериального давления: 1-я группа 34 больных с давлением в пределах 140/90 – 149/98 мм р.ст. 2-я группа – 31 больной с давлением выше 149/98 мм р.ст. Изучали сывороточные уровни CRP, IL-1 β , IL-6 и TNF α с использованием тест-систем «Цитокин» (СПб, Россия) методом ИФА.

Было выявлено увеличение уровня провоспалительных цитокинов по мере повышения АД. Наличие латентного воспалительного процесса у обследованного контингента может вызывать нарушение регуляции сосудистого тонуса, формировать дисфункцию эндотелия и быть патогенетическим механизмом артериальной гипертензии.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, воспаление, цитокины, С-реактивный белок.

Arterial gipertenziya (AG) dunyo katta yoshli aholisi orasida eng keng tarqalgan surunkali yuqumsiz kasalliklardan biri bo'lib, umumiy aholining 20-30 foizini tashkil etadi [3,4]. Yosh ulg'ayishi bilan arterial gipertoniyaning uchrash darajasi ortib boradi va 70 yoshga kelib 90% yetadi. AG yurak ishemik kasalligi, jumladan miokard infarkti rivojlanishining asosiy xavf omillaridan biri hisoblanadi hamda serebrovaskulyar kasalliklar, ayniqsa miya insultining bosh sababi sanaladi [5,8,9]. AG yurak yetishmovchiligi rivojlanishiga ta'sir ko'rsatadi, ayniqsa 35 yoshdan 55 yoshgacha bo'lgan davr uchun (Framingem tadqiqoti ma'lumotlari, Kannel W.B., 2000) va o'rtacha umr ko'rish davomiyligini sezilarli darajada qisqartiradi. Xususan, 40 yoshgacha bo'lgan erkaklarda AG tufayli hayot davomiyligi o'rtacha 6,1 yilga qisqaradi [1,3,6,10].

Essensial arterial gipertoniya (EAG) ko'p omilli kasalliklar qatoriga kiradi [1] va eng ko'p uchraydigan yurak-qon tomir kasalliklaridan biri bo'lib, yurak va serebrovaskulyar patologiyalar rivojlanishiga olib keladi [2]. Yurak-qon tomir asoratlari xavfi arterial bosim (AB) oshishi bilan muttasil ortib boradi, bunga yurak-qon tomir kasalliklarining boshqa xavf omillari - chekish, kam harakatli hayot tarzi, spirtli ichimliklarni suiiste'mol qilish, stresslar, qandli diabet ham sezilarli darajada sabab bo'ladi, va bunday kasalliklar keng tarqalgan [2-5].

Ko'pincha yurak-qon tomir kasalliklarida S-reaktiv oqsil (SRO) miqdorining oshishi yoki to'qimalarda

SUMMARY

Cytokine status and C-reactive protein (CRP) level were studied in 65 patients with arterial hypertension, who made up 2 groups depending on blood pressure: 1st group - 34 patients with blood pressure within 140/90 - 149/98 mmHg. Group 2 - 31 patients with blood pressure above 149/98 mmHg. Serum levels of CRP, IL-1 β , IL-6 and TNF α were studied using Cytokine test system (St. Petersburg, Russia) by ELISA method.

An increase in the level of pro-inflammatory cytokines was found as BP increased. The presence of latent inflammatory process in the examined contingent may cause impaired regulation of vascular tone, form endothelial dysfunction and be a pathogenetic mechanism of arterial hypertension.

Keywords: arterial hypertension, inflammation, cytokines, C-reactive protein.

makrofaglarning mavjudligi kabi nospetsifik belgilar yallig'lanish jarayoni bilan bog'liq deb hisoblanadi [7]. SRO tug'ma immun reaksiyalarda ishtirok etuvchi va komplement tizimi hamda fagotsitoz faolligini ta'minlovchi o'tkir fazali oqsildir [8]. SRO monotsitlarni interleykin-6 (IL-6), interleykin-1 beta (IL-1 β) va o'sma nekrozi omili alfa (TNF- α) [7] kabi yallig'lanishga oid sitokinlarni ajratishga, shuningdek, endotelial hujayralarni hujayra ichi adgezion molekulari (ICAM-1) va tomir hujayra adgezion molekulari (VCAM-1) [9] ekspressiyasiga undaydi, bu esa o'z navbatida yallig'lanishni yanada kuchaytiradi. So'nggi yillarda arterial gipertenziya (AG) patogenezini bevosita sitokinlar sintezi bilan bog'liq deb qaralmoqda, bunda immun tizim hujayralari va immun oqsillarning faol ishtiroki taxmin qilinmoqda [1,2,7,8]. Neyro-endokrin-immun kompleks funksiyasining birgalikda buzilishi natijasida tomirlar tonusi boshqaruvining izdan chiqishida immun gomeostaz buzilishlariga ham muhim ahamiyat berilmoqda [9,10]. Shu bilan birga, ushbu sohadagi tadqiqotlar hali o'rganishning dastlabki bosqichida bo'lib, ham immunologiya, ham kardiologiya sohasidagi olimlarning e'tiborini tortmoqda. Yurak-qon tomir kasalliklari rivojlanishida yallig'lanish sitokinlarining rolini tushunishda sezilarli yutuqlarga erishilgan bo'lsa-da [13], qon bosimini boshqarishda va arterial gipertenziya patogenezida sitokinlarning miqdoriy ifodalanishining ahamiyati hali to'liq aniqlanmagan.

Ushbu shartlar tadqiqotning maqsadini belgilab berdi – turli xavf darajasidagi arterial gipertenziya bilan ogʻrigan bemorlarda immun holatning baʼzi parametrlarini oʻrganish.

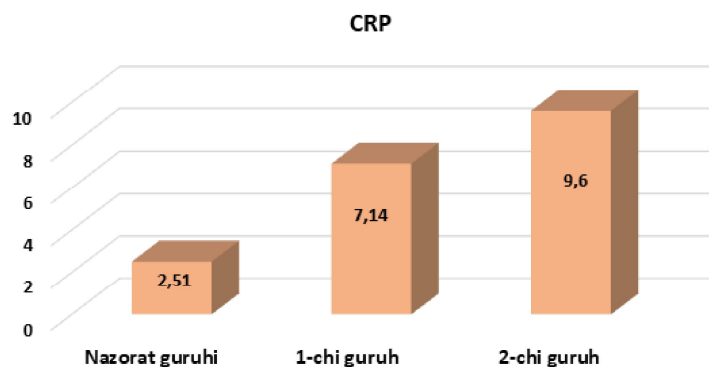
TADDIQOT MATERIALLARI VA USULLARI

Biz tomonimizdan Toshkent shahridagi Tibbiyot xodimlarining kasbiy malakasini rivojlantirish markazining koʻp tarmoqli klinikasida arterial gipertenziya (AG) bilan ogʻrigan 30 yoshdan 59 yoshgacha boʻlgan 65 nafar bemor (36 erkak va 29 ayol) tekshirildi. Xuddi shu yosh oraligʻidagi 25 nafar amalda sogʻlom shaxs nazorat guruhini tashkil etdi. Bemorlar arterial bosim (AB) darajasiga koʻra ikki guruhga ajratildi. Birinchi guruhni 34 kishi (19 erkak va 15 ayol) tashkil etdi, ularning oʻrtacha yoshi $41,1 \pm 1,3$ yil boʻlib, AB koʻrsatkichi 140/90 dan 149/98 mm sim. ust. oraligʻida qayd etildi. Ikkinchi guruhga 31 kishi (17 erkak va 14 ayol) kirdi, ularning oʻrtacha yoshi $40,8 \pm 1,5$ yil boʻlib, AB koʻrsatkichi 140/90 mm sim. ust. dan yuqori edi. Arterial qon bosimi tinch holatda Korotkov usuli bilan besh daqiqalik interval bilan uch marta oʻlchandi (JSST, 2001). CRO (C-reaktiv oqsil) miqdori «Diagnostic Systems Laboratories» (AQSH) firmasining Sero

ELISA test-tizimidan foydalangan holda qon plazmasida immunoferment usuli (IFA) yordamida aniqlandi. Qon zardobidagi TNF α , IL-1 β , IL-6 va IL-4 sitokinlarini aniqlash «Sitokin» (SPb, Rossiya) test-tizimlari yordamida IFA usulida amalga oshirildi. Maʼlumotlarni statistik qayta ishlash Statistica 5.1 dasturiy paketi yordamida oʻrtacha arifmetik (M), tanlanma oʻrtacha xatosi (m) va farqlarning ishonchligini (r) aniqlash bilan amalga oshirildi. Farqlarni tahlil qilish uchun Studentning t-mezoni qoʻllanildi.

NATIJALAR VA MUHOKAMA

CRO tekshiruvida arterial bosimi (AB) turli darajada boʻlgan bemorlarda uning miqdori har xil ekanligi aniqlandi. AB koʻtarilishi bilan CRO miqdori ham ortib borishi kuzatildi. Birinchi guruhda ($R < 0,05$) CRO darajasi oʻrtacha $7,14 \pm 1,1$ mkg/ml ni tashkil etdi, bu nazorat guruhi koʻrsatkichlaridan ($2,51 \pm 0,9$ mkg/ml) sezilarli darajada yuqori edi ($R > 0,01$). CRO ning eng yuqori qiymatlari ikkinchi guruhda ($9,6 \pm 1,1$ mkg/ml) qayd etildi, bu nazorat guruhiga ($R < 0,01$) va birinchi guruhga ($R < 0,05$) nisbatan sezilarli darajada yuqori edi (1-rasm).



1-rasm. Tekshirilgan shaxslarda CRP darajasi (mkg/ml).

CRO yalligʻlanish jarayonlarining oʻziga xos belgisi boʻlganligi tufayli [2] AG bilan ogʻrigan odamlarda uning yuqori qiymatlarini yalligʻlanishning mavjudligi koʻrsatkichi sifatida koʻrib chiqish kerak. CRO sintezi yalligʻlanish oldi sitokinlari - IL-6, IL-1 β va TNF α tomonidan boshqariladi. Shuning uchun sitokinlar darajasi yalligʻlanish reaksiyasini ifodalaydi [2].

IL-1 β T- va V-limfotsitlar proliferatsiyasi, antitana

hosil boʻlishi, boshqa sitokinlar sintezi induksiyasi va boshqalarni oʻz ichiga olgan keng koʻlamli biologik taʼsirga ega boʻlgan immunitet va yalligʻlanish reaksiyalarining eng universal regulyatorlaridan biridir. IL-1 β darajasining sezilarli oʻsishi nazorat guruhi maʼlumotlariga nisbatan 1 va 2-guruh shaxslarida aniqlandi ($R < 0,05$) (1-jadval).

Sitokin, pg/ml	Nazorat guruhi	AB 140/90-149/98 mm simob ustuni boʻlgan bemorlar, 1-guruh	AB 149/98 mm sim. ust. dan yuqori boʻlgan bemorlar 2-guruh
IL-1 β	$26,3 \pm 1,8$	$55,6 \pm 2,0^*$	$71,1 \pm 3,5^*$
IL-6	$17,9 \pm 1,5$	$36,2 \pm 1,7^*$	$47,5 \pm 2,8^*$
TNF α	$21,4 \pm 1,6$	$56,3 \pm 2,23$	$71,6 \pm 2,4^*$
IL-4	$6,7 \pm 0,6$	$7,1 \pm 0,7$	$5,6 \pm 0,6$

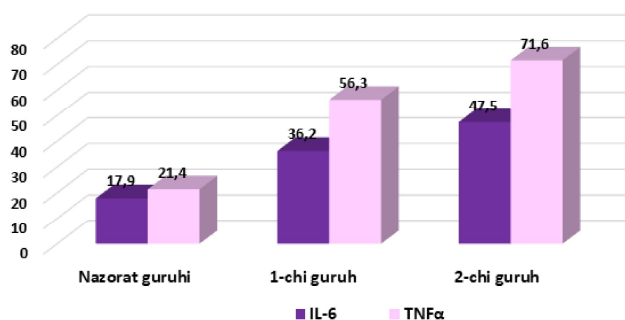
Izoh: *Qiymatlar nazorat guruhiga nisbatan olindi ($P < 0,05 - 0,001$)

IL-1 β induksiyasi oqsil boʻlganligi sababli, uning sintezi toʻqimalarning shikastlanishiga javoban boshlanadi va yalligʻlanish rivojlanishi uchun zarur [4, 8],

qon bosimi oshganda uning qondagi miqdorining oshishi qon bosimi darajasining yalligʻlanish jarayoniga maʼlum darajada bogʻliqligini koʻrsatadi. G. Torre-Amione va

boshqalarning ta’kidlashicha, IL-1 β neyromediatorlar ishlab chiqarish darajasini modulyatsiya qilish va simpatoadrenal tizimni rag’batlantirishga qodir, bu esa qon bosimining oshishiga olib keladi [10].

Qon bosimi oshganda yallig’lanish jarayonining rivojlanishini IL-6 va TNF α sitokinlari ham ko’rsatadi, ularning darajasi bizning tadqiqotimizda qon bosimi oshgani sayin ortadi.



2-rasm. Yallig’lanish oldi sitokinlari IL-6 va TNF α darajasi, pg/ml.

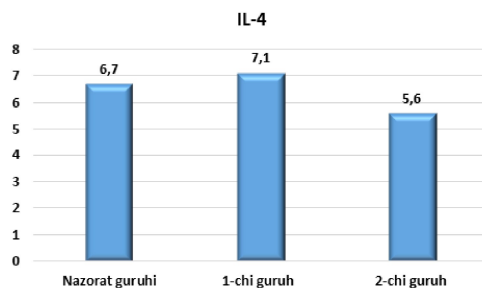
IL-6 turli xil hujayralar, jumladan, T- va V-hujayralar, monotsitlar, fibroblastlar, keratinotsitlar, endotelial hujayralar va boshqalar tomonidan ishlab chiqariladi. IL-6 asosan immun tizimi, gemopoez va yallig’lanishga ta’sir ko’rsatuvchi turli hujayra populyatsiyalarining o’sishi va differentsiatsiyasini boshqaradi. Ushbu ko’plab ta’sirlar sitokinlar tizimiga birlashtirilgan bo’lib, unda turli sitokinlar (IL-1, TNF, PDGF, interferonlar va boshqalar) IL-6 ni qo’zg’atadi yoki qo’zg’atadi va yakuniy ta’sirlar IL-6 va boshqa sitokinlarning (IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IFN γ , GM-CSF, M-CSF, CSF va boshqalar) sinergizmiga yoki antagonistik o’zaro ta’siriga olib keladi. IL-1 va TNF bilan birgalikda u gepatotsitlarda o’tkir fazali oqsillar sintezini induksiyalaydi. Bizning tadqiqotlarimizda qon bosimining oshishi bilan IL-6 darajasi oshadi, shu bilan birga arterial gipertenziyalı shaxslar guruhida ushbu sitokinning maksimal qiymati ($P < 0,001$).

TNF α miqdori qon bosimining oshishi bilan ortib boradi va nazorat guruhlariga nisbatan o’rtacha va yuqori darajadagi arterial gipertenziya bo’lgan shaxslar guruhlarida ishonchlilik darajasiga erishadi ($p < 0,05$). TNF α darajasining oshishi ko’plab mualliflar

tomonidan tomirlar endoteliysi shikastlanish omili sifatida ko’rib chiqiladi. Shunday qilib, TNF α titri va yelka arteriyasining NO ga bog’liq relaksatsiyasi o’rtasida bog’liqlik mavjudligi ko’rsatilgan [9]. TNF α erkin radikallar generatsiyasining oshishiga yordam beradi va tomirlar endoteliysi apoptozi va azot oksidi inaktivatsiyasi jarayonlarining jadallashishiga sabab bo’lishi mumkin. Bularning barchasi tomirlarning endoteliyaga bog’liq relaksatsiyasini zaiflashtiradi [8].

Yallig’lanish reaksiyasini boshqarishdan tashqari, IL-1, IL-6 va TNF α endoteliotsitlar proliferatsiyasini rag’batlantiradi, yallig’lanish o’chog’iga qon hujayralarini jalb qiladi, fibroblastlar tomonidan kollagen sintezini kuchaytiradi [1, 6], bu esa tomirlarda yallig’lanish rivojlanishida tomirlar devorining tuzilishini o’zgarishiga olib keladi va qon bosimining oshishida patogenetik rol o’ynashi mumkin.

IL-4 ning yallig’lanishga qarshi ta’sir mexanizmi TNF α ishlab chiqarilishini bostirish va antitanalar hosil bo’lishini rag’batlantirishdan iborat. Biz qon bosimining oshishi bilan IL-4 darajasining pasayish tendensiyasini aniqladik, bu, ehtimol, gipertoniya guruhida uning yallig’lanishga qarshi faolligining pasayishini ko’rsatadi.



3-rasm. Yallig’lanishga qarshi sitokin darajasi - IL-4, pg/ml.

Yallig’lanishning AB darajasi bilan bog’liqligini o’rganilayotgan yallig’lanish belgilari va AB ko’rsatkichlari o’rtasida o’tkazilgan korrelyatsion tahlil ma’lumotlari tasdiqlaydi. Tekshirilganlarning umumiy guruhida CRO SAB ($r = 0,48$) va DAB ($r = 0,41$) ($r < 0,05$) bilan to’g’ridan to’g’ri bog’liqlikka ega.

Biroq, turli darajadagi AB bo’lgan guruhlarda CRPO va AB o’rtasidagi korrelyatsion bog’liqliklar o’rganilganda, korrelyatsiyalar 1- va 2-guruhlarda aniqlandi. O’rta darajadagi AG bilan og’rigan odamlar guruhida CRP SAB ($r = 0,36$) bilan, yuqori darajadagi AG guruhida esa SAB ($r = 0,32$) va DAB ($r = 0,41$)

($r < 0,05$) bilan korrelyatsiyalandi. Shu bilan birga, CRO darajasiga yosh va boshqa xavf omillarining ta'sirini istisno qilish mumkin, chunki ular va CRP o'rtasida bog'liqlik yo'q.

Yallig'lanish oldi sitokinlari va AB o'rtasidagi korrelyatsion aloqalar AB normal bo'lgan shaxslar guruhida qayd etila boshlandi. Asosan korrelyatsiyalar SAB darajasi bilan aniqlanadi, korrelyatsiya koeffitsiyentlari 0,31 dan 0,55 gacha ($p < 0,05$) oralig'ida o'zgarib turadi. DAB darajasi bilan korrelyatsiyalar AG bilan og'rigan odamlarda paydo bo'ladi. Shunday qilib, korrelyatsion tahlil AB darajasi va yallig'lanish faolligi o'rtasidagi bog'liqlikni tasdiqlaydi.

XULOSA

Tadqiqot natijalari shuni ko'rsatdiki, CRO AG bilan bog'liq bo'lgan yallig'lanish markeri sifatida ko'rib chiqilishi mumkin. Qon bosimi ko'tarilishi tendensiyasi bo'lgan bemorlarda qon plazmasida S-reaktiv oqsil miqdori birinchi guruh bemorlariga nisbatan (3,6 marta, $P < 0,001$) yuqori ekanligi aniqlandi.

O'tkazilgan tadqiqotlar AB darajasi va latent yallig'lanish jarayonining ifodalanishi o'rtasida bog'liqlik mavjudligini ko'rsatdi, shu bilan birga AB 130/85 dan 139/89 mm sim. ust. gacha bo'lganda yallig'lanish jarayonining intensivligida sifat o'zgarishlari kuzatiladi. Yallig'lanish oldi sitokinlari (IL-1, IL-8, TNF α) miqdori ham AB 130/85 dan 139/89 mm simob ustunigacha bo'lgan darajada sezilarli darajada oshadi.

Yallig'lanish oldi sitokinlar qon tomirlar endoteliysi funksiyasini o'zgartirishi mumkinligini hisobga olsak [3], qonda ularning konsentratsiyasining oshishi AB oshishining sabablaridan biri bo'lishi mumkin. Taxmin qilish mumkinki, AG shakllanishi boshqa patogenetik omillar bilan bir qatorda latent yallig'lanish jarayonining mavjudligi va uning faolligi bilan chambarchas bog'liq. Ushbu yo'nalishdagi keyingi tadqiqotlar ushbu jarayonlar o'rtasidagi munosabatlarni yanada aniqroq aniqlash imkonini beradi.

ADABIYOTLAR

1. Лямина Н. П. Клинико-лабораторные и прогностические особенности маскированной артериальной гипертензии у работающих женщин среднего возраста/ Лямина Н.П., Наливаева А.В., Малинова Л.И., Сенчихин В.Н.//Артериальная гипертензия. 2015. Т. 21. № 1. С. 93-99.
2. Осипова О. А. Цитокины в развитии и прогрессировании хронической сердечной недостаточности / Осипова О. А., Власенко М. А.// Вестник новых медицинских технологий. – 2012. - №2. – С. 233-237.
3. Осипова О.А. Роль провоспалительных цитокинов в развитии хронической сердечной недостаточности /Осипова О.А., С.Б. Суязова // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова.- 2013.- №2.-С.130-135.
4. Радаева О.А., Костина Ю.А., Еремеев В.В., Искандярова М.С., Солодовникова Г.А. Цитокины как потенциальная мишень иммунотерапии артериальной гипертензии и вторичных сердечно-сосудистых осложнений // Современные проблемы науки и образования. – 2021. – № 3. ;
5. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=30941> (дата обращения: 09.02.2023).
6. Симбирцев А.С. Цитокины: классификация и биологические функции // Цитокины и воспаление.- 2004 Т. 3, №2.-С. 16-22.
7. Симбирцев А.С. Цитокины - новая система регуляции защитных реакций организма // Цитокины и воспаление. - 2002. - Т. 1, № 1. - С. 9–16.
8. Шальнова С.А., Марцевич С.Ю., Деев А.Д. и др. Исследование ПРОЛОГ: снижение риска сердечно-сосудистых заболеваний у больных артериальной гипертензией под влиянием антигипертензивной терапии // Кардиоваск. терапия и профилактика. - 2005. - № 4. - С. 10–15.
9. Токмачев Р. Е. Участие цитокинов в развитии сердечной недостаточности //Молодой ученый. — 2015. — №3. — С. 296-298. — URL<https://moluch.ru/archive/83/15046/>
10. Шляхто Е.В., Кардиология. Национальное руководство. Краткое издание [Электронный ресурс] / Шляхто Е.В. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2019. - 816 с. – ISBN 978-5-9704-4876-2 - Режим доступа:
11. <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970448762.html>
12. Chuang SY. C-reactive protein predicts systolic blood pressure and pulse pressure but not diastolic blood pressure: the Cardiovascular Disease Risk Factors Two-Township Study/Chuang SY, Hsu PF, Chang HY// Am J Hypertens.-2013.-Vol.26. P.657–664.
13. Fang L. Systemic inflammation is associated with myocardial fibrosis, diastolic dysfunction, and cardiac hypertrophy in patients with hypertrophic cardiomyopathy/Fang L, Ellims AH// Am J Transl Res.- 2017.-Vol.9(11). P.5063-5073. eCollection 2017
14. Kim HJ. Association of Exercise Capacity, Cardiac Function, and Coronary Artery Calcification with Components for Metabolic Syndrome/ HJ. Kim, MC. Joo//Biomed Res Int.- 2018.- Vol.2018.-P.4619867. doi: 10.1155/2018/4619867. Collection 2018.
15. Soliev A.U., Immuno-Inflammatory and Hormonal Status with Arterial Hypertension. // International Journal of Health Systems and Medical Science. -Spain, -2022, -Volume 1, №6. -P.229-232.