

Апоптоз-цитокінова сигнальна система і генетичний поліморфізм у хворих з артеріальною гіпертензією



Л.П. Сидорчук

Буковинський державний медичний університет, Чернівці

Мета — оцінити зміни показників апоптозу лімфоцитів і цитокінового профілю у хворих із артеріальною гіпертензією (АГ) та простежити взаємозв'язок із поліморфізмом A1166C — у гені рецептора ангіотензину II першого типу (AGTR-1), Arg389Gly — у гені β_1 -адренорецептора, I/D — в гені ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ), Pro12Ala — в гені PPAR- γ 2-рецептора, асоційованого з інсулінорезистентністю, T894G — в гені ендотеліальної NO-синтази (eNOS).

Матеріали і методи. Спостерігали за 96 хворими із АГ I—III стадій та 20 практично здоровими людьми. Алелі поліморфних генів вивчали шляхом виділення геномної ДНК з венозної крові із подальшою ампліфікацією на термоциклері. Активність каспази-3 і -8, рівні TGF- β_1 , IL-1 β і TNF- α визначали імуноферментним методом. Групи сформували залежно від тяжкості АГ: 1-ша — 14 хворих із АГ I, 2-га — 27 хворих із АГ II, 3-тя — 22 хворих із АГ III та гіпертензивною енцефалопатією II ступеня, 4-та — 33 хворих із АГ III та серцевою недостатністю (СН) II функціонального класу NYHA. Дослідження проводили після відміни антигіпертензивної терапії.

Результати і обговорення. Не встановлено чіткого взаємозв'язку між показниками апоптоз-цитокінової системи крові хворих на АГ та поліморфізмом Pro12Ala в гені PPAR- γ 2-рецептора і T894G в гені eNOS. Спостерігається дещо вища активність каспази-8 і -3 в лізаті лімфоцитів у хворих із CC генотипом гена AGTR 1, ніж у хворих із AA генотипом, — (1,684 \pm 0,071) і (1,538 \pm 0,146) Од/мл відповідно ($p < 0,05$), DD генотипом гена АПФ, ніж з II генотипом, — (1,587 \pm 0,101) і (1,501 \pm 0,097) Од/мл ($p < 0,05$), ArgArg генотипом гена β_1 -адренорецептора, ніж з Gly генотипом, — (1,609 \pm 0,113) і (1,497 \pm 0,101) Од/мл ($p < 0,05$).

Вміст TGF- β_1 у плазмі крові хворих на АГ підвищується пропорційно виявленню уражень органів-мішеней, що є характерним і для вмісту в крові прозапальних цитокінів IL-1 β і TNF- α .

Висновки. Встановлено взаємозв'язок системи апоптозу (каспази-8 і -3) із генами AGTR 1 (C-алель), АПФ (D-алель), β_1 -адренорецептора (Arg-алель). Зміни активності каспази-8 і -3 та цитокінового профілю залежать від ураження органів-мішеней при АГ.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, цитокіни, апоптоз, генетичний поліморфізм.

У 2003 році Європейське товариство кардіологів, Європейське товариство гіпертензії і ВООЗ запропонували стратегію ведення хворих з артеріальною гіпертензією (АГ), засновану на оцінці чинників ризику [1, 13]. Головна мета стратегії — запобігти розвитку серцево-судинних ускладнень шля-

хом зменшення артеріального тиску (АТ) до «цільового рівня». При цьому залишається невирішеним питання: чому люди майже з однаковими чинниками ризику та порівнянними стадіями тяжкості АГ по-різному відповідають на одну й ту саму антигіпертензивну терапію?

Реакція на лікарські засоби деякою мірою визначається генетичними чинниками, котрі впливають на варіабельність відповіді на препарат [2, 8, 16, 17]. Найбільш можливий перелік «генів-кандидатів» АГ (Molecular Biology: Gene Diagnostic — Tests for Individual Risk Gene Analysis, 2006) охоплює

Стаття надійшла до редакції 3 квітня 2007 р.

Сидорчук Лариса Петрівна, к. мед. н., доцент
58029, м. Чернівці, просп. Незалежності, 123/74.
Тел.: (03722) 52-53-76, 54-73-13. E-mail: doctor@chv.ukrpack.net

різні рівні регуляції АТ: ген ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ, ACE I/D), гени калікреїну (C1386A та A1789G), ген реніну (R14+17G), ген ангіотензиногену (AGT), гени рецепторів до ангіотензину II (AGTR1, AGTR2), ген NO-синтази (eNOS-3) та ендотеліну-1 (BsiY1), ген альдостерону (CYP11B2), гени β -адренорецепторів (особливо β_1 Arg389Gly), гени ферментів метаболізму катехоламінів, гени, асоційовані з інсулінорезистентністю (PC-1 k121q) чи гени гамма-рецептора, активатора проліферації пероксисом — PPAR- γ 2 (найважливіший — Pro12Ala) [11, 16, 17, 29, 32]. До прикладу, деякі мутації генів β -адренорецепторів є причиною неадекватної відповіді 60 % пацієнтів із АГ на терапію β -адреноблокаторами (β -АБ), а пацієнти із DD генотипом гена АПФ ліпше відповідають саме на β -АБ та інгібітори АПФ (іАПФ), ніж з іншими видами мутацій. Водночас пацієнти саме з таким генотипом менш чутливі до терапії тiazидними діуретиками [2, 21]. При застосуванні іАПФ та блокаторів кальцієвих каналів у монотерапії тільки у 25–50 % хворих АТ досягає цільових рівнів, а у решти він не нормалізується. Мало того, за даними багатьох авторів, у 50–75 % пацієнтів розвиваються побічні ефекти [23]. Припускають, що причиною цього є мутації генів, котрі беруть участь у реалізації впливу препаратів на патогенетичні ланки розвитку АГ. Відповідно, підбираючи групу препаратів відповідно до мутації гена, можна збільшити адекватність відповіді на нього, поліпшити ефективність лікування. Однак результати досліджень досить суперечливі.

Дискутабельним все ще залишається вплив спадкових чинників на фенотипові вияви АГ і пенетрантність у пробандів та sibсів, зміни метаболізму вуглеводів і ліпідів, імунологічної реактивності, фібринолізу, ураження ендотелію судин, цитолізу клітин, ремоделювання міокарда тощо.

Молекулярно-клітинні механізми патоморфологічної перебудови міокарда із розвитком гіпертрофії лівого шлуночка (ЛШ) та феномену його ремоделювання активно вивчали при хронічній серцевій недостатності (ХСН) [5, 9, 14, 22, 30]. Серед цих механізмів прогресування ХСН ключову роль відводять неспецифічній імунній активації і апоптозу клітин, регуляторами і ефекторами яких є прозапальні цитокіни, особливо інтерлейкін-1 β (IL-1 β), фактор некрозу пухлин α (TNF- α), лейкотрієн-В4 (LTB4) та каспази [3, 18]. Апоптоз регулюється апоптозо-сигнальною системою, через каспазу-1, котра передає стимулювальний сигнал на продукцію цитокінів для підвищення активності фагоцитуючих клітин крові та клітинні рецептори Fas/APO-1 (CD95) і їх розчинні форми sFas/APO-1, Fas-ліганд (FasL). Зв'язування Fas-рецептора на поверхні клітини-мішені з FasL на поверхні CD8+ лімфоциту-кілера призводить до включення механізму апоптозу (конденсації хроматину, фрагментації ДНК, ущільнення мембра-

ни). Зрештою клітина гине і підлягає фагоцитозу без розвитку запалення. Існує думка, що sFas/APO-1 здатен інгібувати зв'язування Fas/APO-1 з його лігандом, унаслідок чого блокується процес апоптозу. Тому підвищення sFas/APO-1 на ранніх стадіях захворювання розглядають як адаптивний процес, спрямований на обмеження апоптозу клітин [7]. Досліджень в Україні, в котрих оцінювали б зміни апоптоз-цитокінової системи під впливом різної антигіпертензивної терапії у хворих на АГ та її взаємозв'язок із поліморфізмом деяких генів-активаторів ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) з метою адекватного підбору антигіпертензивного засобу, проводять надзвичайно мало і стосуються вони переважно гена АПФ та рецептора першого типу до ангіотензину II [8, 11].

Мета дослідження — оцінити зміни показників апоптозу лімфоцитів і цитокінового профілю у хворих із АГ та простежити їхній взаємозв'язок із поліморфізмом A1166C в гені рецептора ангіотензину II першого типу (AGTR-1), Arg389Gly — в гені β_1 -адренорецептора, I/D — у гені АПФ, Pro12Ala — у гені PPAR- γ 2-рецептора, асоційованого з інсулінорезистентністю, T894G — в гені ендотеліальної NO-синтази (eNOS).

Матеріали і методи

Дослідження проводили на базі обласного клінічного кардіологічного диспансеру та міської поліклініки № 1 м. Чернівці з дотриманням головних положень GCP (1996), Конвенції Ради Європи з прав людини та біомедицини (від 04.04.1997 р.), Гельсінкської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964–2000) і наказу МОЗ України № 281 від 01.11.2000 р. Карту досліджень та формуляр інформованої згоди пацієнта схвалено комісією з питань біомедичної етики Буковинського державного медичного університету МОЗ України.

Критерії введення

Обстежили 96 хворих із АГ I–III стадій (14,5 % пацієнтів із АГ I, 28,1 % — із АГ II, 57,4 % — із АГ III) відповідно до класифікації ВООЗ-МОАГ, 1999 [15]. Серед них було 49 % жінок і 51 % чоловіків, середній вік становив ($51,4 \pm 9,6$) року. Через 7 діб після відміни антигіпертензивних препаратів середнє значення офісного АТ, виміряного стандартним сфігмоманометром у першу половину дня в стані спокою в положенні сидячи, тричі з інтервалом 2 хв, перевищувало 140/90 мм рт. ст. Частоту серцевих скорочень (ЧСС) визначали безпосередньо після другого вимірювання АТ. Для контролю обстежили 20 практично здорових людей, репрезентативних за віком та статтю ($p > 0,05$).

Критерії вилучення

В дослідження не брали: хворих із симптоматичною АГ, суб- і декомпенованими хворобами печінки (рівні аспаратамінотрансферази, аланінамінотрансферази перевищують верхню межу норми втричі), нирок (рівень креатиніну сироватки крові – 200 мкмоль/л і більше), ХСН, вищою за II функціональний клас (ФК) NYHA, суб- і декомпенованим цукровим діабетом, гострими порушеннями мозкового кровообігу, психічними розладами, тих, хто приймав кортикостероїди та контрацептиви, з гострим коронарним синдромом давністю до 3 міс, гострою серцевою недостатністю, загостренням хронічних запальних процесів чи гострими запальними процесами будь-якої локалізації, під час вагітності чи лактації.

Організація дослідження. Дослідження складалося з таких етапів: скринінг пацієнтів (відповідність критеріям введення); відміна антигіпертензивних засобів із повторним аналізом щодо відповідності пацієнта критеріям введення; дистрибуції поліморфізму вибраних генів-кандидатів АГ; визначення відповідних параметрів апоптоз-цитокінової системи.

Методи дослідження

Офісний середній систолічний АТ (САТ) та діастолічний АТ (ДАТ), ЧСС вимірювали за рекомендаціями Американської асоціації кардіологів. 24-годинне моніторування АТ виконували амбулаторно на апараті «ABPE-02» («Solvay», Україна) за стандартним протоколом: активація монітору через кожні 15 хв у денний період (6.00–22.00) і кожні 30 хв вночі (22.00–6.00). Показники аналізували за допомогою програмного забезпечення апарата. Також хворі проходили комплекс обстежень: ЕКГ в 12 стандартних відведеннях, ЕхоКГ (оцінка морфо-функціонального стану міокарда, фракції викиду, індексу маси міокарда); ультразвукове дослідження нирок та органів черевної порожнини; загальноклінічні та біохімічні аналізи. Ураження органів-мішеней визначали за наявності: гіпертрофії ЛШ (ЕКГ, ЕхоКГ), генералізованого звуження артерій сітківки, мікроальбумінурії чи протеїнурії, підвищення рівня креатиніну в крові (120–200 мкмоль/л). Клінічну характеристику обстежуваних наведено в табл. 1.

Алелі поліморфних ділянок A1166C в гені рецептора AGTR-1, Arg389Gly – в гені β_1 -адренорецеп-

Т а б л и ц я 1

Характеристика хворих з АГ залежно від її стадії

Показник		Здорові (n = 20)	Хворі з АГ I стадії (n = 14)	Хворі з АГ II стадії (n = 27)	Хворі з АГ III стадії (n = 55)
Стать, %:	жінки	50,0	42,9	48,2	52,7
	чоловіки	50,0	57,1	51,8	47,3
Вік, роки		43,85 ± 10,53	40,58 ± 9,76	57,75 ± 11,06	64,90 ± 12,35 $p_1 < 0,05$
Тривалість хвороби, роки		–	4,18 ± 1,64	10,68 ± 4,27 $p_1 < 0,01$	21,43 ± 5,56 $p_1 < 0,001; p_2 < 0,05$
Курці, %		65,0	53,3	32,0	34,3
Маса тіла, кг		68,31 ± 6,25	76,16 ± 6,54	84,45 ± 5,64 $p < 0,05$	81,79 ± 6,18 $p < 0,05$
Зріст, см		167,42 ± 5,56	171,31 ± 4,12	166,13 ± 3,50	166,69 ± 2,56
Індекс маси тіла, кг/м ²		24,34 ± 1,19	25,97 ± 1,59	28,81 ± 1,35 $p < 0,05$	31,41 ± 3,04 $p = 0,001; p_1 < 0,05$
АТ, мм рт. ст.:	САТ	118,40 ± 3,15	148,05 ± 4,28 $p = 0,003$	171,48 ± 7,31 $p < 0,001; p_1 = 0,001$	187,35 ± 9,29 $p < 0,001; p_1 = 0,001$
	ДАТ	72,50 ± 4,32	96,58 ± 6,42 $p < 0,001$	100,72 ± 8,49 $p < 0,001$	113,49 ± 5,84 $p < 0,001; p_1 < 0,05$
ЧСС, за 1 хв		68,20 ± 5,61	78,11 ± 5,24	79,82 ± 6,61	83,78 ± 10,25
ФВ, %		65,97 ± 4,38	65,21 ± 5,13	61,59 ± 5,22	54,89 ± 6,78
Гіпертрофія ЛШ, %		–	–	100 %	60 %
ІММ ЛШ, г/м ²		94,65 ± 2,84	101,58 ± 5,41	129,71 ± 2,41 $p < 0,001; p_1 < 0,01$	137,98 ± 3,16 $p < 0,001; p_1 < 0,01; p_2 < 0,05$

АТ – артеріальний тиск (САТ – систолічний, ДАТ – діастолічний); ЧСС – частота серцевих скорочень;

ЛШ – лівий шлуночок; ФВ – фракція викиду ЛШ; ІММ ЛШ – індекс маси міокарда ЛШ;

p – вірогідність різниці показників відносно контролю;

p_1 – вірогідність різниці показників відносно таких у пацієнтів 1-ї групи;

p_2 – вірогідність різниці показників відносно таких у пацієнтів 2-ї групи.

тора, I/D – в гені АПФ, Pro12Ala – в гені PPAR- γ 2 рецептора, асоційованого з інсулінорезистентністю, активатора проліферації пероксисом, T894G – в гені eNOS вивчали до лікування шляхом виділення геномної ДНК з лейкоцитів периферичної крові обстежуваних із подальшою ампліфікацією поліморфної ділянки за допомогою полімеразної ланцюгової реакції на ампліфікаторі «Amplu» (Москва). Фрагменти ампліфікованої ДНК розділяли методом гель-електрофорезу й забарвлювали бромистим етидієм. Фрагменти візуалізували за допомогою УФ-випромінювача.

Апоптоз за активністю каспази-1, -3 та -8 визначали в лізаті лімфоцитів (10^5 /мл) периферичної крові за допомогою реактивів BioVision (США) на імуноферментному аналізаторі (ІФА) «Униплан-М» (Росія). Вміст цитокинів у плазмі крові визначали за методом імуноферментного аналізу: TNF- α , інтерлейкіну 1 β (IL-1 β), лейкотрієну B4 (LTB4) – за допомогою набору реактивів «ProCep» (Росія), трансформувального фактора росту β_1 (TGF- β_1) – реактивів фірми «R&D Systems. Quantikine – TGF β_1 » (США); рівень плазмового β_2 -мікроглобуліну (β_2 -МГ) і фібронектину – за методом ІФА із набором реактивів «Cormay» і «Beckman Coulter» (США).

Групи сформовано залежно від тяжкості АГ: 1-ша – 14 хворих на АГ I стадії; 2-га – 27 хворих на АГ II стадії, гіпертензивне серце (гіпертрофія ЛШ); 3-тя – 22 хворі на АГ III, ускладнену хронічним порушенням мозкового кровообігу (ХПМК) – гіпертензивною енцефалопатією II ступеня. У 3 осіб

була неускладнена церебральна криза, у 8 – транзиторні ішемічні атаки в анамнезі, у 2 – ішемічний інсульт в анамнезі. 4-ту групу склали 33 хворі з АГ III, гіпертрофією ЛШ, ускладненою ХСН II ФК NYHA зі збереженням систолічної функції ЛШ. У 15 осіб була ІХС, у 12 – стабільна стенокардія I-II ФК, у 4 хворих – цукровий діабет II типу, у 4 – Q-інфаркт міокарда в анамнезі, у 28 хворих спостерігали різні види порушень ритму та провідності переважно невисоких градацій (1–2-й клас за V.Lowy, M.Wolf). Групу контролю склали 20 практично здорових осіб, репрезентативних за віком і статтю.

Статистичну обробку проводили за допомогою прикладних програм MS Excel 2003 та Primer of Biostatistics 6.05. Достовірність даних вираховували за методом парного тесту із застосуванням t-критерію Стьюдента та рангової кореляції Спірмана.

Результати та обговорення

Вірогідної залежності змін показників апоптозу і цитокінової системи у хворих з АГ від поліморфізму T894G гена eNOS, Pro12Ala гену PPAR- γ 2-рецептора не встановлено ($p > 0,05$; табл. 2). Однак у хворих із наявністю С-алеля гена AGTR1, D-алеля гена АПФ та Arg-алеля гена β_1 -АР рівні каспаз-3 та -8 були дещо вищими, ніж у хворих із AA генотипом гена AGTR1, II генотипом гена АПФ і Gly генотипом гена β_1 -АР ($p < 0,05$). Це засвідчує, що аналізовані параметри не мають чіткого взаємо-

Т а б л и ц я 2

Зміни активності каспаз у лізаті лімфоцитів (10^5 /мл) хворих з АГ залежно від генотипу ($M \pm m$)

Гени	Алелі, %	Генотип (n = 96), %	Каспаза-8, Од/мл	Каспаза-3, Од/мл	Каспаза-1, Од/мл
AGTR-1	A (72)	AA (50)	1,391 \pm 0,165	1,262 \pm 0,098	1,135 \pm 0,216
		AC (45)	1,428 \pm 0,191	1,329 \pm 0,152	1,180 \pm 0,149
	C (28)	CC (5)	1,684 \pm 0,071*	1,538 \pm 0,146*	1,240 \pm 0,108
β_1 -АР	Arg (31)	Arg389 (10)	1,609 \pm 0,113*	1,497 \pm 0,101*	1,134 \pm 0,092
		Arg389Gly (41)	1,414 \pm 0,160	1,366 \pm 0,125	1,127 \pm 0,148
	Gly (69)	389Gly (49)	1,375 \pm 0,102	1,281 \pm 0,075	1,153 \pm 0,201
		DD (29)	1,587 \pm 0,101*	1,501 \pm 0,097*	1,135 \pm 0,163
АПФ	D (52)	I/D (46)	1,401 \pm 0,155	1,310 \pm 0,180	1,146 \pm 0,124
		II (25)	1,320 \pm 0,119	1,283 \pm 0,110	1,202 \pm 0,185
		Pro12 (4)	1,452 \pm 0,154	1,308 \pm 0,116	1,129 \pm 0,099
PPAR- γ 2	Pro (25)	Pro12Ala (42)	1,380 \pm 0,115	1,299 \pm 0,151	1,140 \pm 0,112
		12Ala (54)	1,419 \pm 0,108	1,360 \pm 0,122	1,215 \pm 0,087
eNOS	T (31)	TT (5)	1,391 \pm 0,147	1,327 \pm 0,114	1,158 \pm 0,104
		TG (52)	1,402 \pm 0,130	1,301 \pm 0,105	1,122 \pm 0,191
		GG (43)	1,375 \pm 0,119	1,285 \pm 0,143	1,126 \pm 0,117

* Вірогідність різниці показників $p < 0,05$ відносно гомозигот того ж гена за показником.

зв'язку з цими генами, а між показниками апоптозу і описаними вище алелями трьох генів спостерігається середньої сили позитивний корелятивний зв'язок ($0,32 < r < 0,41$; $p < 0,05$).

Результати дослідження активності каспаз у лізаті лімфоцитів периферичної крові (105 клітин/мл) наведено в табл. 3. Активність каспази-8 у хворих з АГ І стадії не відрізнялася від показників практично здорових осіб. У хворих з АГ ІІ стадії в лізаті лімфоцитів активність каспази-8 збільшувалася відносно контролю на 22,1 %, а відносно такої пацієнтів із АГ І — на 15,7 % ($p < 0,01$). У хворих з АГ ІІІ стадії, ХСН ІІ ФК спостерігали найвищу активність каспази-8, котра перевищувала таку в пацієнтів із АГ І, ІІ і ІІІ стадій із ХПМК ІІ відповідно на 72,8, 49,4 і 29,8 % ($p < 0,001$).

Активність каспази-3 в лізаті лімфоцитів периферичної крові пацієнтів із АГ І стадії достовірно не відрізнялася від контрольних показників, зростаючи на 54,6 % у хворих з АГ ІІ стадії ($p < 0,001$), і досягаючи найбільших значень також у хворих з

АГ ІІІ стадії, особливо ускладненої ХСН ($p < 0,001$). Активність цього ферменту в хворих з АГ ІІІ стадії, ХСН ІІ ФК відносно контролю зростає в 2,3 рази і перевищувала таку у пацієнтів із АГ І і АГ ІІ відповідно в 1,8 та 1,5 рази ($p < 0,001$), а стосовно хворих з АГ ІІІ стадії, ускладненої ХПМК ІІ, — на 25,3 % ($p < 0,001$).

Активність каспази-1 достовірно збільшувалася, починаючи вже з І стадії АГ, на 58,3 % порівняно зі здоровими, при АГ ІІ стадії — в 2,1 рази, при АГ ІІІ стадії, ХПМК ІІ — в 2,6 рази, а при АГ ІІІ стадії, ХСН ІІ ФК — в 3,2 рази ($p < 0,001$) зі збереженням вірогідної міжгрупової різниці.

Рівні фібрoneктину, β_2 -МГ та ЛТВ4 у хворих з АГ І стадії від даних контролю достовірно не відрізнялися (табл. 4). У пацієнтів із АГ ІІ стадії плазмова концентрація фібрoneктину підвищувалася порівняно з контрольними значеннями і показниками хворих з АГ І стадії відповідно на 33,5 і 39,8 % ($p < 0,001$). При АГ ІІІ стадії ХПМК ІІ плазмовий вміст фібрoneктину сягав максимальних значень і

Т а б л и ц я 3

Активність каспаз у лізаті лімфоцитів (10^5 /мл) хворих з АГ чотирьох груп ($M \pm m$)

Група	Каспаза-8, Од/мл	Каспаза-3, Од/мл	Каспаза-1, Од/мл
Здорові (n = 20)	1,003 \pm 0,094	0,762 \pm 0,057	0,475 \pm 0,040
1-ша (АГ І стадії; n = 14)	1,059 \pm 0,011	0,946 \pm 0,128	0,752 \pm 0,124 $p < 0,001$
2-га (АГ ІІ стадії; n = 27)	1,225 \pm 0,110 $p < 0,01$; $p_1 = 0,009$	1,178 \pm 0,016 $p < 0,001$; $p_1 < 0,001$	1,009 \pm 0,022 $p < 0,001$; $p_1 < 0,01$
3-тя (АГ ІІІ стадії, гіпертензивна енцефалопатія ІІ; n = 22)	1,410 \pm 0,054 $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$; $p_2 < 0,05$	1,380 \pm 0,043 $p < 0,001$; $p_1 < 0,001$	1,229 \pm 0,087 $p < 0,001$; $p_1 < 0,001$; $p_2 < 0,001$
4-та (АГ ІІІ стадії, ХСН ІІ; n = 33)	1,830 \pm 0,041 $p < 0,001$; $p_1 < 0,001$; $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$	1,729 \pm 0,040 $p < 0,001$; $p_1 < 0,001$; $p_2 < 0,001$; $p_3 < 0,001$	1,527 \pm 0,038 $p < 0,001$; $p_1 < 0,001$; $p_2 < 0,001$; $p_3 < 0,001$

p — вірогідність різниці показників відносно контролю;

p_1 — вірогідність різниці показників відносно таких у пацієнтів 1-ї групи;

p_2 — вірогідність різниці показників відносно таких у пацієнтів 2-ї групи;

p_3 — вірогідність різниці показників відносно таких у пацієнтів 3-ї групи.

Т а б л и ц я 4

Вміст фібрoneктину, β_2 -мікроглобуліну та лейкотрієну B_4 у плазмі крові хворих з АГ ($M \pm m$)

Група	Фібрoneктин, мкг/мл	β_2 -МГ, мкг/мл	ЛТВ4, пг/мл
Здорові (n = 20)	423,55 \pm 14,30	3,61 \pm 0,24	46,41 \pm 3,02
1-ша (АГ І стадії; n = 14)	404,26 \pm 8,81	3,98 \pm 0,10	49,96 \pm 2,44
2-га (АГ ІІ стадії; n = 27)	565,34 \pm 22,45 $p < 0,001$; $p_1 < 0,001$	3,26 \pm 0,16 $p_1 < 0,00$	66,46 \pm 4,16 $p = 0,001$; $p_1 = 0,001$
3-тя (АГ ІІІ стадії, гіпертензивна енцефалопатія ІІ; n = 22)	725,83 \pm 52,16 $p < 0,001$; $p_1 < 0,001$; $p_2 < 0,001$	3,06 \pm 0,19 $p < 0,01$; $p_1 = 0,001$	83,38 \pm 4,52 $p < 0,001$; $p_1 < 0,001$; $p_2 < 0,001$
4-та (АГ ІІІ стадії, ХСН ІІ; n = 33)	697,42 \pm 36,91 $p < 0,001$; $p_1 < 0,001$; $p_2 < 0,001$	2,91 \pm 0,13 $p < 0,001$; $p_1 < 0,001$; $p_2 < 0,01$	109,87 \pm 7,03 $p < 0,001$; $p_1 < 0,001$; $p_2 < 0,001$; $p_3 < 0,001$

p — вірогідність різниці показників відносно контролю;

p_1 — вірогідність різниці показників відносно таких у пацієнтів 1-ї групи;

p_2 — вірогідність різниці показників відносно таких у пацієнтів 2-ї групи;

p_3 — вірогідність різниці показників відносно таких у пацієнтів 3-ї групи.

перевищував такий у зазначених вище групах відповідно на 71,4, 79,5 і 28,4 % ($p < 0,001$), без достовірної різниці з показниками пацієнтів із АГ III стадії, ХСН II ФК ($p > 0,05$).

Концентрація β_2 -МГ у плазмі крові хворих з АГ I і II стадії значно не відрізнялася від норми ($p > 0,05$; див. табл. 4). У хворих з АГ III стадії і ХПМК II рівень β_2 -МГ зменшився порівняно з контролем на 15,2 % ($p < 0,01$), з показниками пацієнтів із АГ I стадії – на 23,1 % ($p = 0,001$). При АГ III стадії, ХСН II ФК плазматична концентрація β_2 -МГ була відповідно на 19,4, 26,9 і 10,7 % нижчою, ніж у пацієнтів контрольної, 1-ї та 2-ї груп, і не відрізнялася істотно від такої у хворих з АГ III стадії, ХПМК II.

Концентрація в крові ЛТВ4 наростала, починаючи з II стадії захворювання, на 43,2 % порівняно з практично здоровими та на 33,0 % ($p = 0,001$) – з хворими з АГ I стадії (див. табл. 4). У пацієнтів 3-ї та 4-ї груп рівень цього ейкозаноїду збільшувався порівняно з контролем відповідно в 1,8 і 2,4 рази ($p < 0,001$), з показниками хворих із АГ I стадії – в 1,7 і 2,2 рази ($p_1 < 0,001$), хворих із АГ II стадії – в 1,3 і 1,7 рази ($p_2 < 0,001$). Однак максимальних значень плазматичний вміст ЛТВ4 досягав у разі ускладнення АГ ХСН і перевищував такий у хворих з АГ III стадії без ХСН на 31,8 % ($p_3 < 0,001$).

Отже, у хворих з АГ, починаючи з II стадії, зменшується вміст у крові β_2 -МГ, зростає рівень плазматичного фібронектину, сягаючи максимальних значень у хворих з АГ III стадії, ускладненою ХПМК II. При цьому підвищення концентрації лейкотрієну B_4 було найбільшим у пацієнтів із АГ III стадії, ускладненою ХСН.

Оцінку цитокінового про- та протизапального впливу проводили за рівнем у крові ІЛ-1 β , TNF- α і TGF- β_1 (табл. 5). Концентрація в плазмі крові ІЛ-1 β у пацієнтів із АГ I стадії не відрізнялася від контрольних показників, тоді як у хворих із АГ II ста-

дії (2-га група) і III стадії (3-тя, 4-та групи) достовірно перевищувала контрольні величини відповідно на 46,9, 73,0 і в 2,1 разу ($p < 0,001$). Варто вказати на пряму залежність вмісту в крові ІЛ-1 β від ступеня тяжкості АГ, починаючи з II стадії. Окрім того, плазматична концентрація ІЛ-1 β при ХСН у хворих з АГ III стадії була достовірно вищою порівняно з такою у хворих з АГ I, II і III стадій, ХПМК II відповідно на 79,5, 41,2 і 19,8 %.

Плазматичний вміст TNF- α (див. табл. 5) перевищував контрольну величину в усіх досліджуваних групах: у хворих із АГ I – на 27,3 %, із АГ II – на 59,4 %, із АГ III з ХПМК II – в 2,0 рази, із АГ III СН II ФК – в 2,4 рази ($p < 0,001$). Водночас концентрація TNF- α була максимальною у пацієнтів із АГ III стадії 3- та 4-ї груп, перевищуючи таку в хворих із АГ I та АГ II стадії на 59,6, 90,1, 27,4 % і 51,8 % відповідно, зі збереженням достовірної міжгрупової різниці (3-тя і 4-та групи; $p_3 < 0,05$).

Рівень TGF- β_1 зростає у міру тяжкості хвороби: порівняно з таким у здорових – на 27,3 % при наявності в хворих АГ I стадії ($p < 0,01$), на 74,7 % – при АГ II стадії, в 2,1 разу – при АГ III стадії, ХПМК II, у 2,8 рази – при АГ III стадії, ХСН II ФК ($p < 0,001$). У пацієнтів із АГ III 3- та 4-ї груп концентрація TGF- β_1 перевищувала таку в хворих з АГ I стадії на 61,5 % і в 2,2 рази ($p_1 < 0,001$), а в хворих з АГ II стадії – на 17,6 і 58,9 % ($p_2 < 0,01$). При цьому плазматичний рівень TGF- β_1 у пацієнтів 4-ї групи був на 35,0 % більшим ($p_3 < 0,001$), ніж у хворих 3-ї групи. Отже, вміст TGF- β_1 у крові хворих досягав максимальних значень при АГ III стадії, особливо ускладненою ХСН, що було характерним і для вмісту в крові прозапальних цитокінів ІЛ-1 β і TNF- α . Виявлялася пряма залежність від тяжкості АГ.

Пускові чинники апоптозу, в тому числі й кардіоміоцитів у хворих з АГ, до сьогодні вивчено не-

Т а б л и ц я 5

Вміст інтерлейкіну-1 β , фактора некрозу пухлин α та трансформувального фактора росту β_1 у плазмі крові хворих з АГ ($M \pm m$)

Група	ІЛ-1 β , пг/мл	TNF- α , пг/мл	TGF- β_1 , нг/мл
Здорові (n = 20)	48,19 \pm 3,84	45,08 \pm 4,52	49,14 \pm 3,13
1-ша (АГ I стадії; n = 14)	55,67 \pm 4,09	57,39 \pm 5,63 $p < 0,05$	62,54 \pm 4,80 $p < 0,01$
2-га (АГ II стадії; n = 27)	70,78 \pm 3,91 $p < 0,001$; $p_1 < 0,01$	71,88 \pm 3,31 $p < 0,001$; $p_1 < 0,01$	85,84 \pm 5,04 $p < 0,001$; $p_1 < 0,001$
3-тя (АГ III стадії, гіпертензивна енцефалопатія II; n = 22)	83,39 \pm 8,96 $p < 0,001$; $p_1 < 0,001$; $p_2 = 0,05$	91,61 \pm 5,72 $p < 0,001$; $p_1 < 0,001$; $p_2 < 0,01$	100,99 \pm 6,92 $p < 0,001$; $p_1 < 0,001$; $p_2 < 0,01$
4-та (АГ III стадії, ХСН II; n = 33)	99,94 \pm 4,09 $p < 0,001$; $p_1 < 0,001$; $p_2 < 0,001$; $p_3 < 0,05$	109,11 \pm 8,77 $p < 0,001$; $p_1 < 0,001$; $p_2 < 0,001$; $p_3 < 0,05$	136,39 \pm 7,96 $p < 0,001$; $p_1 < 0,001$; $p_2 < 0,001$; $p_3 < 0,001$

p – вірогідність різниці показників відносно контролю;

p_1 – вірогідність різниці показників відносно таких у пацієнтів 1-ї групи;

p_2 – вірогідність різниці показників відносно таких у пацієнтів 2-ї групи;

p_3 – вірогідність різниці показників відносно таких у пацієнтів 3-ї групи.

достатньо. Дослідження I. Lorepena і співавт. [19] свідчать, що у хворих з АГ зростає рівень кардіотрофіну-1 (КТ), котрий, взаємодіючи з рецепторами глікопротеїну gp130 і LIF на кардіоміоцитах, активує останні і стимулює JAK/STAT чинники гіпертрофії і апоптозу. Цю гіпотезу підтверджено прижиттєвою ендоміокардіальною біопсією у 10 пацієнтів із АГ та гіпертрофією ЛШ зі збереженою його функцією та у 14 пацієнтів із гіпертрофією ЛШ й маніфестною ХСН. Апоптоз кардіоміоцитів був достовірно вищим у хворих з АГ при ХСН ($p < 0,01$). При цьому gp130 «survival pathway» був пригніченим саме при розвитку ХСН у хворих із АГ. R.A. Oliveira та співавт. на моделі АГ у мишей встановили взаємозв'язок маркерів запалення IL-1 β , TNF- α і IL-6 із гіпертрофією ЛШ та апоптозом через ядерний фактор транскрипції NF- κ B/IKB залежно від віку [24]. Ключовим шляхом реалізації апоптозу, в тому числі й при серцево-судинній патології, є каспазний, котрий реалізується через спеціалізовані рецептори – Fas (CD95) і рецептор TNF- α (TNFR1 α – CD120a). Активізуються каспаза-8 (Fas) і каспаза-2 (TNFR1 α), котрі через каспазу-3 зумовлюють активізацію ендонуклеаз і фрагментацію ядра клітини [7].

Прозапальні цитокіни IL-1 β і TNF- α здатні потенціювати продукцію один одного, вони синтезуються не тільки клітинами крові (Т-лімфоцитами, макрофагами і моноцитами), а й клітинами судинного ендотелію, фібробластами, міокардіоцитами, епітеліальними клітинами тощо [3]. У низці праць неодноразово підтверджували тісні кореляційні зв'язки між їхніми рівнями та тяжкістю клінічних виявів ХСН і розвитком гіпертрофії ЛШ при АГ [9, 30]. Вони впливають на 5-ліпооксигеназний метаболізм арахідонової кислоти і синтез відповідно LTB $_4$, котрий є активним контрактильним агентом гладеньких м'язів судин і в експерименті провокує їхній спазм [20, 26]. Доведено також роль запалення в патогенезі атеросклерозу, котрий лежить в основі більшості серцево-судинних хвороб, у тому числі й АГ [4].

До ранніх маркерів ураження органів-мішеней при АГ чи розвитку ускладнень при ІХС та атеросклерозі належать β_2 -мікроглобулін і фібронектин [6, 10, 25, 27]. У низці праць було доведено, що підвищена екскреція β_2 -МГ із сечею є раннім предиктором ураження каналцевого епітелію нирок при есенціальній АГ ще до появи в сечі більш високомолекулярного альбуміну, а в плазмі – збільшення рівня креатиніну [10, 28]. β_2 -МГ є мембраноклітинноасоційованим 100-амінокислотним білком, компонентом лімфоцитарного HLA-комплексу, рівень якого може зростати в сироватці при неспецифічних запальних процесах (зв'язок із CD4+ лімфоцитами-хелперами), малігнізації, хворобах нирок тощо [28].

Фібронектин як універсальний опсонін, ендотоксинозв'язувальний фактор утворює з ендотоксином кишкової палички макромолекулярні ком-

плекси, здатні в умовах надмірного протеолізу дисоціювати з вивільненням ендотоксину. В зоні хронічного запалення, в т. ч. ендотелію судин, вивільнений фібронектин, маючи спорідненість до фібрину, котрий завжди синтезується в ділянці ураження, формує макромолекулярний комплекс «фібронектин-фібрин» для прикриття місця «дефекту». Це рано чи пізно призводить до розвитку периваскулярного та інтерстиційного фіброзу [7, 12, 22, 25, 31].

Таким чином, дослідження продемонструвало тісну залежність активності апоптозо-цитокінової системи від стадії АГ, її ускладнень та незначну залежність від поліморфізму аналізованих генів-активаторів РААС. Такі дослідження в Україні проводили під керівництвом професора В.Й. Целуйко, в яких вивчали поліморфізм гена АПФ у хворих з гострим інфарктом міокарда, метаболічним синдромом Х, гіпертонічною хворобою, генетичними аспектами дисліпопротеїдемії та атеросклерозу [11]. Засвідчено тяжчий клінічний перебіг цих хвороб у носіїв D-алеля, ніж у гомозигот по інсерції за результатами добового моніторингу АТ, агрегації тромбоцитів, показниками ліпідного обміну. І.П. Кайдашев і співавт. виявили, що поліморфізм гена ангіотензину II рецептора першого типу визначає тяжкість перебігу ренопаренхіматозної гіпертензії [8]. А-алель частіше виявляли у хворих із тяжчим перебігом АГ на тлі пієлонефриту, однак саме носії генотипів AA та AC давали найкращу антигіпертензивну відповідь на приймання кандесартану протягом 4 міс. Т.Р. Hiltunen та співавт. встановили, що поліморфізм генів альфа-адудіну, ангіотензиногену, АПФ та AGTR-1 є предиктором антигіпертензивного ефекту амлодипіну, біспрололу, гідрохлортіазиду та лосартану у чоловіків із АГ [16]. В інших працях вказують на те, що важливою причиною резистентності до лікування хворих на АГ є саме поліморфізм генів, котрі беруть участь у реалізації патогенезу АГ [17, 23].

Отже, отримані результати можуть стати підґрунтям для призначення адекватної генетично детермінованої терапії у пацієнтів із АГ.

Висновки

1. Не встановлено чіткого взаємозв'язку між показниками апоптозо-цитокінової системи крові хворих з АГ та поліморфізмом Pro12Ala – в гені PPAR- γ 2-рецептора і T894G – в гені eNOS. Наявність С-алеля гена AGTR1, D-алеля гена АПФ, Arg-алеля в гені β_1 -адренорецептора у таких хворих супроводжується підвищенням вмісту каспази-8 і каспази-3 в лізаті лімфоцитів.

2. Активність каспази-8, каспази-3 і каспази-1 в лізаті лімфоцитів хворих з АГ при ураженні органів-мішеней достовірно зростає порівняно зі здоровими та хворими з АГ I стадії.

3. Вміст TGF- β ₁ у плазмі крові хворих з АГ підвищується пропорційно до виявлення уражень органів-мішеней, що є характерним і для вмісту в крові прозапальних цитокінів IL-1 β і TNF- α .

Перспектива дослідження полягає в розробці та аналізі ефективності фармакогенетично обрнунто-

ваного лікування хворих з АГ залежно від поліморфізму обраних генів за даними клінічного спостереження, якості життя, добового моніторингу АТ, ЕхоКГ, доплерографії сонних артерій, динаміки лабораторних даних, розрахунку ризиків серцево-судинних ускладнень.

Література

1. Амосова К.М. Европейские рекомендации по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в клинической практике // Серце і судини.— 2004.— № 1.— С. 17–23.
2. Бабак О.Я., Кравченко Н.А., Виноградова С.В. Генетические аспекты эффективности фармакотерапии при сердечно-сосудистой патологии // Укр. тер. журн.— 2006.— № 2.— С. 92–99.
3. Бережная Н.М. Интерлейкины и формирование иммунологического ответа при злокачественном росте // Аллергол. и иммунол.— 2000.— № 1.— С. 45–61.
4. Братусь В.В., Талева Т.В. Воспаление как патогенетическая основа атеросклероза // Укр. кардіол. журн.— 2007.— № 1.— С. 90–96.
5. Воронков Л.Г. Хроническая сердечная недостаточность.— К.: ТОВ «Инфо-Ф», 2002.— 136 с.
6. Дзяк Г.В., О.А. Коваль, А.П. Иванов, А.І. Шевцова. Тип деградації фібрoneктину як новий додатковий чинник ризику тромботичних та геморагічних ускладнень гострого інфаркту міокарда із зубцем Q // Серце і судини.— 2007.— № 1 (17).— С. 39–51.
7. Драник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология.— М.: МИА, 2003.— 604 с.
8. Кайдашев І.П., Расін М.С., Нерух І.А. та ін. Клінічна ефективність кандесартану у хворих з ренопаренхіматозною гіпертензією залежно від генотипу ангіотензину II 1-го типу // Лікарська справа.— 2006.— № 7 (1088).— С. 62–66.
9. Кременева Л.В., Абатурова О.В. Молекулярно-клеточные механизмы ремоделирования миокарда при сердечной недостаточности // Клини. мед.— 2003.— № 2.— С. 4–7.
10. Кулинич Р.Л. Клинико-диагностическое значение бета-2-микроглобулинурии как маркера поражения почек у больных гипертонической болезнью // Укр. мед. альманах.— 2004.— № 5, 7.— С. 85–88.
11. Целуйко В.Й., Кравченко Н.А., Львова А.Б., Ляшенко А.В. Полиморфизм гена ангиотензинпревращающего фермента при сердечно-сосудистой патологии // Цитология и генетика.— 2002.— № 5.— С. 30–33.
12. Anversa P., Kajstura J., Olivetti G. Myocyte death in heart failure // Curr. Opin. Cardiol.— 1996.— Vol. 11.— P. 245–251.
13. Brindle P, Emberson J, Lampe F et al. Predictive accuracy of the Framingham coronary risk SCORE in British men: prospective cohort study // BMJ.— 2003.— Vol. 327.— P. 1267.
14. Feldman A.M., Combes A., Wagner D. The role of tumor necrosis factor in the pathophysiology of heart failure // Am. J. Cardiol.— 2000.— Vol. 35.— P. 537–544.
15. Guidelines Subcommittee of the World Health Organization – International Society of Hypertension (WHO-ISH). 1999 World Health Organization – International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension // J. Hypertension.— 1999.— Vol. 17.— P. 151–183.
16. Hiltunen T.P., Suonsyrja T., Hannila-Handelberg T. et al. Alpha adrenergic, AGT, ACE and AGTR1 Gene polymorphisms as predictors of antihypertensive effects of amlodipine, bisoprolol, hydrochlorothiazide and losartan in Hypertensive males // J. Hypertension — 2006.— Vol. 24 (suppl. 4).— P. 286.— S.86.
17. Hlubočka Z., Jachymova M., Horky K. et al. Association of selected candidate genes polymorphisms with essential hypertension and resistance to therapy // J. Hypertension.— 2006.— Vol. 24 (suppl. 4).— P. 16.95.
18. Levasheva E.V., Kobalava Z.D., Kotovskaya Y.V. et al. Cytokine levels in patients with different types of left ventricular hypertrophy // J. Hypertension.— 2006.— Vol. 24 (suppl. 4).— P. 2.130.
19. Loperena I., Gonzalez A., Lopez B. et al. Decreased GP130 survival pathway in the transition from left ventricular hypertrophy to heart failure in hypertensive patients // J. Hypertension — 2006.— Vol. 24 (suppl. 4).— P. 2.147.— S.53.
20. Manev R, Manev H. 5-Lipoxygenase as a putative link between cardiovascular and psychiatric disorders // Crit. Rev. Neurobiol.— 2004.— Vol. 16 (1–2).— P. 181–186.
21. Mason D.A., Moore J.D., Green S.A. et al. A gain-of-function polymorphism in a G-protein coupling domain of the human β ₁-adrenergic receptor // J. Biol. Chem.— 1999.— Vol. 274.— P. 12670–12674.
22. McMurray J., Swedberg K., Hogg K. Heart failure with preserved left ventricular systolic function // J. Am. Coll. Cardiol.— 2004.— Vol. 43.— P. 317–327.
23. Mooser V., Waterworth D.M., Isenhour T., Middleton L. Cardiovascular pharmacogenetics in the SNP era // J. Thromb. Haemost.— 2003.— Vol. 1, Is.7.— P. 1398–1402.
24. Oliveira R.A.F., Davel A.P.C., Miana M. et al. Markers of inflammation in ageing and hypertensive heart // J. Hypertension — 2006.— Vol. 24 (suppl. 4).— P. 2.188.— S.63.
25. Pancov R, Yamada K.M. Fibronectin at a glance // J. Cell Science.— 2002.— Vol. 115.— P. 3861–3863.
26. Samuelsson B. Advances in prostaglandin and leukotriene research: basic science and new clinical applications // 11th International Conf. on Advances in Prostaglandin and Leukotriene Research.— Florence (Italy), 2000.— P. 25–34.
27. Schrader J., Luders S., Kulschewski A. et al. Microalbuminuria and tubular proteinuria as risk predictors of cardiovascular morbidity and mortality in essential hypertension: final results of a prospective long-term study (MARPLE Study) // J. Hypertension.— 2006.— Vol. 24.— P. 541–548.
28. Soldin SJ, Hicks JM, Bailey J. et al. Pediatric reference ranges for B2-microglobulin and ceruloplasmin // Clin. Chem.— 1997.— Vol. 43.— S199.
29. Tikhonoff V., Stolarz K., Brand E., Freson K. et al. The metabolic syndrome in relation to three candidate Genes in 6 European populations // J. Hypertension.— 2006.— Vol. 24 (suppl. 4).— 4A.3.
30. Tracey K.J., Cerami A. Tumor necrosis factor: a pleiotropic cytokine and therapeutic agent // Ann. Rev. Immunol.— 1994.— Vol. 45.— P. 491–503.
31. Weber K. Fibrosis, a common pathway to organ failure. Angiotensin II and tissue repair // Semin. Nephrol.— 1997.— Vol. 17.— P. 467–491.
32. Wown F., Melander O., Carison J. et al. The Arg389Gly Variant of the β ₁ adrenergic receptor is associated with familial, early onset myocardial infarction in a Swedish population // J. Hypertension — 2006.— Vol. 24 (suppl. 4).— 3B.5

Апоптоз-цитокиновая сигнальная система и генетический полиморфизм у больных с артериальной гипертензией

Л.П. Сидорчук

Цель — оценить изменение показателей апоптоза лимфоцитов и цитокинового профиля у больных с артериальной гипертензией (АГ) и проследить их взаимосвязь с полиморфизмом A1166C в гене рецептора ангиотензина II первого типа (AGTR-1), Arg389Gly в гене β_1 -адренорецептора, I/D — в гене ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), Pro12Ala — в гене PPAR- γ 2-рецептора, ассоциированного с инсулинорезистентностью, T894G — в гене эндотелиальной NO-синтазы (eNOS).

Материалы и методы. Под наблюдением находилось 96 больных с АГ I—III стадий и 20 практически здоровых человек. Аллели полиморфных генов изучали методом выделения геномной ДНК из венозной крови с последующей амплификацией на термоциклере. Активность каспаз-3 и -8, уровни TGF- β_1 , IL-1 β , TNF- α определяли иммуноферментным методом. Группы сформировали в зависимости от тяжести АГ: 1-я — 14 больных с АГ I, 2-я — 27 больных с АГ II, 3-я — 22 больных с АГ III и гипертензивной энцефалопатией II степени, 4-я — 33 больных с АГ III и сердечной недостаточностью (СН) II функционального класса NYHA. Исследования проводили после отмены антигипертензивной терапии.

Результаты и обсуждение. Не установлено четкой взаимосвязи между показателями апоптоз-цитокиновой системы крови больных с АГ и полиморфизмом Pro12Ala в гене PPAR- γ 2-рецептора и T894G в гене eNOS. Наблюдается несколько повышенная активность каспаз-8 и -3 в лизате лимфоцитов у больных с CC генотипом гена AGTR-1, чем у больных с AA генотипом, — (1,684 \pm 0,071) и (1,538 \pm 0,146) Ед/мл соответственно ($p < 0,05$), DD генотипом гена АПФ, чем с II генотипом, — (1,587 \pm 0,101) и (1,501 \pm 0,097) Ед/мл ($p < 0,05$), ArgArg генотипом гена β_1 -адренорецептора, чем с Gly генотипом, — (1,609 \pm 0,113) и (1,497 \pm 0,101) Ед/мл ($p < 0,05$).

Содержание TGF- β_1 в плазме крови больных с АГ повышается пропорционально выявлению повреждений органов-мишеней, что характерно и для содержания в крови провоспалительных цитокинов IL-1 β и TNF- α .

Выводы. Установлена взаимосвязь системы апоптоза (каспазы-8 и -3) с генами AGTR-1 (C-аллель), АПФ (D-аллель), β_1 -адренорецептора (Arg-аллель). Изменения активности каспаз-8 и -3 и цитокинового профиля зависят от повреждения органов-мишеней при АГ.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, цитокины, апоптоз, генетический полиморфизм.

Apoptosis-cytokine signaling system and genetic polymorphism in patients with arterial hypertension

L.P. Sydorчук

The purpose is to analyze the changes of indexes of lymphocyte apoptosis and cytokine profile in patients with arterial hypertension (AH) and to follow their correlation with polymorphism of A1166C in the gene of the first type receptor of angiotensin II (AGTR-1), Arg389Gly in the gene of β_1 -adrenergic receptor, I/D in the gene of angiotensin converting enzyme (ACE), Pro12Ala in the gene of PPAR- γ 2 receptor associated with insulin resistance, T894G in the gene of endothelial NO-synthase (eNOS).

Materials and methods. The study included 96 patients with AH of I–III stages of severity and 20 practically healthy persons. Alleles of polymorphic genes were studied using the method of genomic DNA selection from venous blood with the following amplification by means of PCR based method. Caspases-3 and -8 activities, levels of IL-1 β , TNF- α , TGF- β_1 were defined by immune enzyme analysis. The groups were formed according to AH severity: 1st — 14 patients with AH I; 2nd — 27 patients with AH II; 3rd — 22 patients with AH III and hypertensive encephalopathy II; 4th — 33 patients with AH III and heart failure (HF) of II NYHA functional class. The investigation was conducted after antihypertensive therapy cancellation.

Results and discussion. No reliable correlation was revealed between the indexes of the blood apoptosis-cytokine system in hypertensive patients and polymorphism of Pro12Ala in the gene of PPAR- γ 2 receptor and T894G in the gene of eNOS. The caspase-8 and -3 activities in lymphocyte lysate were more increased in patients with CC genotype of AGTR1 gene (1.684 \pm 0.071 and 1.538 \pm 0.146 EU/ml, $p < 0.05$), DD genotype of ACE gene (1.587 \pm 0.101 and 1.501 \pm 0.097 EU/ml, $p < 0.05$), ArgArg genotype of β_1 -adrenergic receptor gene (1.609 \pm 0.113 and 1.497 \pm 0.101 EU/ml, $p < 0.05$), than in patients with AA genotype of AGTR1 gene, II genotype of ACE gene and Gly genotype of β_1 -adrenergic receptor gene.

TGF- β_1 level in blood plasma of patients with AH increases in proportion with target-organ damage onset. The same tendency has been revealed in pro-inflammatory cytokines IL-1 β and TNF- α blood levels.

Conclusions. The correlation between the apoptosis system (caspase-8 and -3) and genes AGTR1 (C allele), ACE (D allele), β_1 -adrenergic receptor (Arg allele) was established. The changes of caspase-8 and -3 activities and cytokine profile depend on the target-organ damage in hypertensive patients.

Key words: arterial hypertension, cytokines, apoptosis, genetic polymorphism.