

УДК 616.12 – 008.331.1:616 – 018 – 092

СТАН КЛІТИННОГО ТА ГУМОРАЛЬНОГО ІМУНІТЕТУ У ХВОРИХ НА ЕСЕНЦІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ, ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК ІЗ ПОЛІМОРФІЗМОМ ГЕНІВ**Сидорчук Л.П.***Буковинський державний медичний університет, кафедра сімейної медицини, м. Чернівці*

РЕЗЮМЕ: досліджено зміни стану клітинного та гуморального імунітету у хворих з есенціальною гіпертензією (ЕГ) та їх взаємозв'язок із поліморфізмом А1166С в гені рецептора ангіотензину II першого типу (АУТК1), Arg 389Gly в гені β_1 -адренорецептора, I/D в гені АПФ, Pro12Ala в гені PPAR- γ 2 рецептора, асоційованого з інсулінорезистентністю, T894G в гені ендотеліальної NO-синтази. У пацієнтів з ЕГ-I суттєвих змін Т-клітинної ланки імунітету не виявлено. Зі зростанням тяжкості ЕГ, починаючи з II стадії, і ускладненої серцевою недостатністю (ЕГ-III), в периферійній крові зменшується рівень Т-лімфоцитів усіх трьох фенотипів CD3+, CD4+ і CD8+, а також імуноглобулінів G та M і знижується концентрація IgA.

Ключові слова: есенціальна гіпертензія, клітинний і гуморальний імунітет, гени

Вступ. До недавнього часу патофізіологічні процеси розвитку артеріальної гіпертензії (АГ) розглядали головним чином з позицій нейрогуморальної і гемодинамічної гіпотез активації ренін-ангіотензин-альдостеронової (РААС) та симпатoadреналової систем. Однак блокада їх дії (наприклад, за допомогою інгібіторів ангіотензину-перетворюючого ферменту (І-АПФ) чи блокаторів кальцієвих каналів) у 75-50% не призводить до позитивного клінічного результату [14]. Це дає підстави думати, що важливу роль у патогенезі АГ відіграють й інші механізми, зокрема: генетичні фактори та імунний захист. Нуклеотидні заміни на певній ділянці хромосоми призводять до поліморфізму генів, у тому числі й активаторів РААС, що в свою чергу проявляється фенотипово їх експресією на периферії та специфічною відповіддю на фармакологічний препарат [4, 10]. Окремі дослідники встановили, що у носіїв D алелю гену АПФ вагомніше знижується пульсовий тиск у відповідь на І-АПФ периндоприл, ніж носії I алелю [11]; у носіїв AA-генотипу гену ангіотензину II рецептору I типу (AGTR1) суттєвіше покращувалась ендотеліальна функція та вагомніше знижувався систолічний і діастолічний тиск (САТ, ДАТ) у відповідь на блокатор AGTR1 епросартан і кандесартан, ніж у носіїв С-алелю AGTR1 [2, 6]; деякі автори вказують, що поліморфізм генів альфа-аддуцину, ангіотензиногену (AGT), AGTR1, АПФ у обстежуваних гіпертоніків чоловічої статі не впливає на антигіпертензивну відповідь блокатора кальцієвих каналів амлодипіну, β -адреноблокатора бісопрололу, тiazидного діуретика гідрохлортiazиду та блокатора AGTR1 лосартану [9]. Таким чином вивчення моно- і полігенних мутацій у хворих на АГ має велике теоретичне і практичне значення в плані диференційованого підбору медикаментозної терапії. На жаль, подібних досліджень в Україні проводиться мало [2, 5].

Дискутується також питання реакції імунної системи при дії стресового чинника, хронічному гемодинамічному перенавантаженні, органної ішемії, інтоксикації, котрі потенційно призводять у серцево-судинному континуумі до розвитку АГ і серцевої недостатності (СН). Важливими

зв'язуючими компонентами імунної відповіді, задіяними в патогенезі АГ, є клітинна і гуморальна ланки, автоантитіла, оксид азоту та його метаболіти, ендотелін-1, молекули адгезії судинної стінки тощо. Встановлено, що гіперекспресія прозапальних цитокінів асоціюється зі ступенем АГ, її тривалістю, ефективною корекцією тиску і є предиктором порушення функції лівого шлуночка, набряку легень і розвитку кардіоміопатії [8, 12, 15]. В зв'язку з цим, нашу увагу привернули зміни деяких ланок імунітету у хворих на АГ та їх можливий зв'язок із поліморфізмом генів.

Мета дослідження: вивчити стан клітинного і гуморального імунітету в пацієнтів із есенціальною гіпертензією (ЕГ) та їх взаємозв'язок із поліморфізмом А1166С в гені рецептора ангіотензину II першого типу (AGTR1), Arg389Gly в гені β_1 -адренорецептора, I/D в гені АПФ, Pro12Ala в гені PPAR- γ 2 рецептора, асоційованого з інсулінорезистентністю, T894G в гені ендотеліальної NO-синтази.

Матеріал і методи. Дослідження проводилися з дотриманням основних положень GCP (1996), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (від 04.04.1997р.), Гельсінської 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. Карта досліджень та формуляр інформованої згоди пацієнта були схвалені комісією з питань біомедицинової етики Буковинського державного медичного університету МОЗ України (м. Чернівці).

Об'єктом дослідження стали 100 хворих на ЕГ I-III стадій тяжкості, відповідно до класифікації ВООЗ-МОАГ (1999) [7], середній вік $56,72 \pm 10,32$ року, тривалість захворювання від 2 до 32 років ($16,92 \pm 5,24$), за умов, що через 7 днів після відміни антигіпертензивних препаратів середнє значення АТ, виміряного в першій половині дня, у положенні сидячи, перевищувало 140/90 мм рт.ст.; та 20 практично здорових осіб, репрезентативних за віком та статтю ($p > 0,05$).

Організація дослідження включала наступні періоди: скринінг пацієнтів; відміна антигіпертен-

ВНУТРІШНІ ХВОРОБИ

живних засобів із повторним аналізом відповідності пацієнта критеріям включення; дистрибуції поліморфізму обраних генів-кандидатів, визначення відповідних параметрів клітинного і гуморального імунітету; призначення низькодозових комбінацій раміприлу ("Egis", Угорщина), гідрохлортиазиду (ГДХТ), метопрололу тартрату ("Egis", Угорщина) чи небівололу ("Berlin Chemie", Німеччина) в індивідуально підібраних дозах 1 раз/добу. 11 хворим на ЕГ III СНП додатково призначали суб'єктик біфіформ ("Ferrosan", Данія) по 2 дози 2 рази/день та пробіотик біоспорин ("Дніпрофарм", Україна) по 2 капсули 3 рази/день, 2 тижні/квартал. Період спостереження склав 6 місяців.

Офісний середній САТ та ДАТ, ЧСС вимірювали згідно з рекомендаціями Американської асоціації кардіологів. 24-годинне моніторування АТ виконували на апараті "ABPE-02" ("SOLVAIG", Україна) за стандартним протоколом: активація монітора кожних 15 хв. у денний час (06.00-22.00) і кожні 30 хв. в нічний час (22.00-06.00). Аналіз показників проводили за допомогою програмного забезпечення даного апарату. Також всі хворі проходили комплекс обстежень: ЕКГ, Ехо-КГ, РЕГ, УЗО нирок, загальноклінічні та біохімічні аналізи, мікробіологічні дослідження мікрофлори кишечника, консультації офтальмолога і невропатолога.

Алелі поліморфних ділянок A1166C AGTR1 в гені рецептора ангіотензину II першого типу, Arg389Gly в гені β_1 -адренорецептора, I/D в гені АПФ, Pro12Ala в гені PPAR- γ 2 рецептора, асоційованого з інсулінорезистентністю, активованого проліфератором пероксисом, T894G в гені ендотеліальної NO-синтази вивчали шляхом виділення геномної ДНК з венозної крові обстежуваних із наступною ампліфікацією поліморфної ділянки за допомогою якісної полімеразної ланцюгової реакції на ампліфікаторі "Amplu" (Москва). Фрагменти ампліфікованої ДНК розділяли методом гелелектрофорезу й забарвлювали бромистим етидієм. Фрагменти візуалізували за допомогою УФ-випромінювача.

Клітинну ланку імунітету визначали за кластерами детермінації загальної кількості Т-лімфоцитів (CD3+), субпопуляцій Т-хелперів-індукторів (CD4+) і Т-супресорів-кілерів (CD8+) у цитотоксичному тесті з використанням панелі моноклональних антитіл класів CD3+, CD4+, CD8+ до лейкоцитарних диференційованих антигенів серії LT НПО "Сорбент-сервіс" (Росія). Імунорегуляторний індекс розраховували за співвідношенням Т-хелпери-індуктори / Т-супресори (CD4+/CD8+). Реакцію бластної трансформації лімфоцитів (РБТЛ) проводили з використанням фітогемаглютиніну в якості Т-клітинного мітогену. Стан гуморального імунітету визначали за вмістом сироваткових імуноглобулінів класів А, М, G (IgA, IgM, IgG) методом радіальної імунодифузії в агарі, реакцією преципітації за Mancini G. Неспецифічну резистентність хворих на ЕГ вивчали за показниками фагоцитарної активності нейтрофілів периферичної крові та фагоцитарним індексом за зага-

льноприйнятими методиками; тестом відновлення нітросинього тетразолію (НСТ-тест) – на основі реакції відновлення поглинутого фагоцитом розчинного нітросинього тетразолію в нерозчинний диформазаан [3]. Окислювальний метаболізм нейтрофілів та моноцитів-макрофагів – за допомогою методу хемоломінесценції [13]. Рівень циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) визначали за Гриневичем Ю.А., Алферовим А.М. [1].

Статистичну обробку проводили за допомогою прикладних програм MS[®] Excel[®] 2003[™] та Primer of Biostatistics[®] 6.05. Достовірність отриманих даних вираховували методом парного тесту із застосуванням t-критерію Student та рангової кореляції Spearman.

Результати дослідження та їх обговорення. Залежності змін досліджуваних параметрів клітинної та гуморальної ланок імунітету у хворих на ЕГ від поліморфізму обраних генів (A1166C AGTR1, Arg389Gly в гені β_1 -AP, Pro12Ala в гені PPAR- γ 2 рецептора, T894G-NOS-3 в гені eNOS) нами не встановлено. Це засвідчує, що параметри фібринолізу кодуються не вище обраними генами-активаторами РААС та розвитку інсулінорезистентності. В зв'язку з цим були сформовані групи дослідження в залежності від тяжкості ЕГ: 1 групу включали 15 хворих на ЕГ I стадії; 2 групу – 30 хворих на ЕГ II стадії (гіпертензивне серце); 3 групу – 22 хворих на ЕГ III, ускладненою хронічним порушенням мозкового кровообігу (ХПМК) – гіпертензивна енцефалопатія II ст; 4 групу – 33 хворих на ЕГ III, ускладненою серцевою недостатністю II ФК (СН, NYHA). Групу контролю склали 20 практично здорових осіб, відповідного віку і статі ($p > 0,05$).

Зміни параметрів Т-клітинної ланки імунітету у хворих на ЕГ до лікування наведені в таблиці 1. Кількість у крові CD3+ клітин у хворих на ЕГ-I не відрізнялась від контрольних показників. Водночас, починаючи з II стадії захворювання, вміст CD3+ вагомо зменшився на 14,9% ($p < 0,001$) у 2 групі, на 20,5% ($p < 0,001$) у хворих на ЕГ-III ХПМК II, на 26,9% ($p < 0,001$) у пацієнтів із ЕГ-III СН II зі збереженням достовірної міжгрупової різниці. Аналогічну тенденцію до зниження спостерігали за вмістом CD4+ та CD8+ клітин відповідно на 14,9% і 17,9% ($p < 0,001$) у хворих на ЕГ-II, на 23,3% і 23,4% ($p < 0,001$) у хворих на ЕГ-III ХПМК II, та на 29,3% і 31,8% ($p < 0,001$). У пацієнтів із ЕГ-I вміст субпопуляцій Т-клітин (CD4+, CD8+) практично відповідав контрольним величинам. А у хворих на ЕГ-III СН II рівні CD4+ і CD8+ лімфоцитів були меншими за такі у хворих на ЕГ-I та ЕГ-II відповідно на 24,2% і 27,2% ($p < 0,001$) та 16,9% і 16,8% ($p < 0,001$) зі збереженням міжгрупової різниці за CD8+ у хворих на ЕГ-III ХПМК II ($p = 0,03$). Незважаючи на зменшення кількості як CD4+, так і CD8+ клітин, імунорегуляторний індекс у жодній із досліджуваних груп хворих достовірних змін не зазнавав, однак мав тенденцію до зростання.

Таблиця 1

Вміст Т-лімфоцитів та їх популяцій у крові хворих на есенціальну гіпертензію до лікування ($M \pm m$)

| Групи хворих | CD3 ⁺ (%) | CD4 ⁺ (%) | CD8 ⁺ (%) | CD4 ⁺ /CD8 ⁺ (%) | РБТЛ на ФГА (%) | |
|--------------------------------------|---|--|--|--|-----------------------|---|
| Контроль (практично здорові), (n=20) | 67,12±2,72 | 47,24±1,18 | 22,29±1,02 | 2,14±0,15 | 65,94±1,68 | |
| ЕГ I стадії (n=15) 1 група | 63,00±2,09 | 44,06±2,07 | 20,88±0,68 | 2,18±0,10 | 62,94±2,98 | |
| ЕГ-II стадії (n=30) 2 група | 57,09±1,90 p<0,001 p ₁ <0,01 | 40,19±1,46 p<0,001 p ₁ <0,05 | 18,28±1,05 p<0,001 p ₁ <0,01 | 2,24±0,19 | 58,90±1,22 p<0,001 | |
| ЕГ-III | ХНМК II, (n=22) 3 група | 53,38±1,95 p<0,001 p ₁ <0,001 | 36,23±1,94 p<0,001 p ₁ <0,001 p ₂ =0,02 | 17,08±0,65 p<0,001 p ₁ <0,001 | 2,28±0,21 | 54,07±1,65 p<0,001 p ₁ <0,001 p ₂ <0,01 |
| | СН II, (n=33) 4 група | 49,00±2,76 p<0,001 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 | 33,40±1,24 p<0,001 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 | 15,20±0,87 p<0,001 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₃ =0,03 | 2,30±0,17 | 51,27±1,58 p<0,001 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 |

Примітки: p – ступінь достовірності різниць показників відносно контролю; p₁ – ступінь достовірності різниць показників відносно таких у пацієнтів 1 групи; p₂ – ступінь достовірності різниць показників відносно таких у пацієнтів 2 групи; p₃ – ступінь достовірності різниць показників відносно таких у пацієнтів 3 групи; n – число спостережень.

Таблиця 2

Вміст імуноглобулінів у крові хворих на есенціальну гіпертензію до лікування ($M \pm m$)

| Групи хворих | IgM (г/л) | IgG (г/л) | IgA (г/л) | |
|--------------------------------------|----------------------------|---|---|--|
| Контроль (практично здорові), (n=20) | 1,01±0,07 | 16,49±0,85 | 3,84±0,20 | |
| ЕГ I стадії (n=15) 1 група | 1,09±0,06 | 17,54±0,67 | 3,58±0,10 | |
| ЕГ-II стадії (n=30) 2 група | 1,14±0,06 | 18,52±0,98 p=0,04 | 3,35±0,16 p<0,001 | |
| ЕГ-III | ХНМК II, (n=22) 3 група | 1,17±0,02 p<0,001 | 19,20±1,24 p<0,01 | 3,13±0,18 p<0,001 p ₁ <0,001 |
| | СН II, (n=33) 4 група | 1,27±0,06 p<0,001 p ₁ <0,001 p ₂ =0,03 p ₃ <0,05 | 20,13±1,08 p<0,001 p ₁ <0,01 | 2,89±0,11 p<0,001 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 |

Примітки: p – ступінь достовірності різниць показників відносно контролю; p₁ – ступінь достовірності різниць показників відносно таких у пацієнтів 1 групи; p₂ – ступінь достовірності різниць показників відносно таких у пацієнтів 2 групи; p₃ – ступінь достовірності різниць показників відносно таких у пацієнтів 3 групи; n – число спостережень.

Дослідження РБТЛ на фітогемаглютинін показало, що цей показник функціональної активності лімфоцитів відповідав контрольним величинам у пацієнтів із ЕГ-I зі зниженням у хворих на ЕГ-II і III відповідно на 10,7% і 18,0% (p<0,001), особливо ЕГ ускладненої СН II – на 22,2% (p<0,001). У останніх РБТЛ у відповідь на ФГА була меншою, ніж у хворих на ЕГ-I та ЕГ-II на 18,5% і 12,9% (p<0,001) відповідно.

Таким чином у хворих на ЕГ-I суттєвих змін Т-клітинної ланки імунітету за вмістом у крові

CD3⁺, CD4⁺ і CD8⁺ не виявляється із незначним зниженням Т-хелперів-індукторів. Зі зростанням тяжкості ЕГ, починаючи з II стадії, а надто ускладненої серцевою недостатністю, в периферичній крові зменшується рівень Т-лімфоцитів усіх трьох фенотипів – CD3⁺, CD4⁺ і CD8⁺.

Стан гуморальної імунної відповіді у хворих на ЕГ за вмістом у крові IgA, IgM, IgG наведено в таблиці 2. Результати дослідження свідчать про відсутність вагомих змін концентрації IgM, IgG і IgA в крові хворих на ЕГ-I. У пацієнтів із ЕГ-II

ВНУТРІШНІ ХВОРОБИ

рівень IgM вагомо не змінювався при незначному зростанні IgG на 12,3% ($p<0,05$) і зниженні IgA на 12,8% ($p<0,001$) без суттєвих відмінностей по відношенню до показників 1-ої групи. Більш вагомі зміни гуморальної ланки спостерігали у хворих на ЕГ-III, де концентрація IgM і IgG зросла у 3-й групі на 28,6% і 16,4% ($p<0,001$), а в 4-й – на 39,6% і 22,1% ($p<0,001$) відповідно, зі збереженням вірогідної міжгрупової різниці тільки у хворих на ЕГ-III СН II за вмістом IgM. Рівень у крові хворих на ЕГ-III IgA продовжував зменшуватися у 3-й і 4-й групах на 18,5% і 24,7% ($p<0,001$) відповідно по відношенню до контрольних значень, на 12,6% і 19,3% ($p<0,001$) по відношенню до пацієнтів із ЕГ-

I і при появі серцевої недостатності у хворих на ЕГ-III концентрація імуноглобуліну А стала меншою на 13,7% ($p<0,001$), ніж у хворих на ЕГ-II. Таким чином, зміни гуморальної ланки імунітету в хворих на ЕГ характеризуються зниженням у крові концентрації IgA, починаючи з II стадії, без особливих відхилень за вмістом IgM і IgG. У хворих на ЕГ-III СН II зростає рівень IgG і IgM (при вагому превалюванні останнього) і знижується концентрація IgA, це свідчить, що ураження організмів мішеней (ЕГ-II) і ще більше – поява ускладнень при тривалій артеріальній гіпертензії (ЕГ-III) супроводжується дисімуноглобулінемією і дисфункцією моноцитарно-макрофагальної системи.

Таблиця 3

Функціональна активність нейтрофілів, вміст циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) та молекул середньої маси (МСМ) у крові хворих на есенціальну гіпертензію до лікування ($M\pm m$)

| Групи хворих | Фагоцитарна активність (%) | Фагоцитарний індекс | НСТ-тест (%) | ЦІК (ум.од.) | МСМ (ум.од.) | |
|--------------------------------------|----------------------------|---------------------------------------|--|---|--|--|
| Контроль (практично здорові), (n=20) | 67,66±2,65 | 5,09±0,20 | 15,76±0,64 | 87,76±2,28 | 0,161±0,011 | |
| ЕГ I стадії (n=15) 1 група | 69,35±4,53 | 5,25±0,23 | 18,31±0,38 $p<0,01$ | 99,38±3,56 $p<0,001$ | 0,199±0,024 | |
| ЕГ-II стадії (n=30) 2 група | 65,00±4,72 | 4,67±0,22 $p_1<0,01$ | 19,00±0,48 $p<0,001$ | 115,57±3,16 $p<0,001$ $p_1<0,001$ | 0,233±0,018 $p<0,001$ | |
| ЕГ-III | ХНМК II, (n=22) 3 група | 62,60±2,17 $p<0,01$ $p_1<0,05$ | 3,90±0,13 $p<0,001$ $p_1<0,001$ $p_2<0,01$ | 20,23±0,49 $p<0,001$ $p_1<0,01$ | 140,85±6,00 $p<0,001$ $p_1<0,001$ $p_2<0,001$ | 0,253±0,028 $p<0,001$ $p_1<0,05$ |
| | СН II, (n=33) 4 група | 60,00±2,70 $p<0,001$ $p_1=0,03$ | 3,40±0,23 $p<0,001$ $p_1<0,001$ $p_2=0,005$ $p_3<0,05$ | 23,53±0,81 $p<0,001$ $p_1<0,001$ $p_2<0,001$ $p_3<0,01$ | 151,53±4,36 $p<0,001$ $p_1<0,001$ $p_2<0,001$ $p_3<0,05$ | 0,294±0,027 $p<0,001$ $p_1<0,001$ $p_2<0,001$ |

Примітки: p – ступінь достовірності різниць показників відносно контролю; p_1 – ступінь достовірності різниць показників відносно таких у пацієнтів 1 групи; p_2 – ступінь достовірності різниць показників відносно таких у пацієнтів 2 групи; p_3 – ступінь достовірності різниць показників відносно таких у пацієнтів 3 групи; n – число спостережень.

Як свідчать дані, наведені в таблиці 3, показники неспецифічної резистентності за фагоцитарною активністю і фагоцитарним індексом нейтрофілів не змінювались вагомо у хворих на ЕГ-I, проте НСТ-тест дещо зростав і перевищував контроль на 16,2% ($p<0,01$). У хворих на ЕГ-II показник тесту з нітросинім тетразолієм збільшувався відносно контролю на 20,6% ($p<0,001$), але фагоцитарна активність і фагоцитарний індекс практично не змінились, при деякому зниженні по відношенню до хворих на ЕГ-I. Найбільших змін досліджувані параметри зазнавали у хворих на ЕГ-III: фагоцитарна активність нейтрофілів зменшувалась відносно такої в осіб контрольної групи на 7,5% ($p<0,01$) у 3-й групі і на 11,3% ($p<0,001$) у 4-й групі, а в порівнянні з даними пацієнтів із ЕГ-I – на 13,4% і 13,5% ($p<0,05$) відповідно. Ще більшою мірою

знижувався фагоцитарний індекс нейтрофілів, зміни якого склали відповідно 23,4% і 33,2% ($p<0,001$), 25,7% і 35,2% ($p_1<0,001$) та 16,5% і 27,2% ($p_2<0,01$) зі збереженням достовірності по відношенню до 3-ї групи. Щодо НСТ-тесту, то цей показник, навпаки, зростав, стаючи найбільшим у хворих на ЕГ-III ХНМК II і ЕГ-III СН II, перевищуючи як контрольні величини (на 28,4% та 49,3%, $p<0,001$), так і дані пацієнтів із ЕГ-I – відповідно на 10,5% ($p_1<0,01$) і 28,5% ($p_1<0,001$), а у хворих на ЕГ-III СН II НСТ-тест виріс ще і по відношенню до пацієнтів із ЕГ-II та ЕГ-III ХНМК II на 23,8% ($p_2<0,001$) і 16,3% ($p_3<0,01$) відповідно.

Таким чином, отримані результати свідчать, що в міру зростання ступеня тяжкості гіпертензії, починаючи з II стадії та появи ускладнень при III стадії, особливо серцевої недостатності, поступово

знижується фагоцитарна активність і, дещо більше, фагоцитарний індекс нейтрофілів. Разом з тим, тест відновлення нітросинього тетразолію, навпаки, збільшується відповідно до ступеня тяжкості ЕГ, що свідчить про інтенсифікацію процесів генерації нейтрофілами активних форм кисню.

Зазначені зміни неспецифічної резистентності супроводжувались підвищенням вмісту циркулюючих імунних комплексів та молекул середньої маси відносно контролю відповідно на 13,2% і 23,6% у хворих на ЕГ-I, на 31,7% і 44,7% у хворих на ЕГ-II, на 60,5% і 57,1% у хворих на ЕГ-III ХПМК II і на 72,7% та 82,6% у хворих на ЕГ-III СН II ($p < 0,001$). Спостерігалась і достовірна міжгрупова різниця: у хворих на ЕГ-II вміст у крові ЦІК був на 16,3% більшим ($p < 0,001$), ніж у хворих на ЕГ-I при незначних змінах за рівнем МСМ. При ЕГ-III ХПМК II та ЕГ-III СН II рівень ЦІК перевищував такий у пацієнтів із ЕГ-I на 41,7% і 52,5% та був більшим, ніж у хворих на ЕГ-II відповідно на 21,9% і 31,1% ($p < 0,001$). Наявність такого ускладнення, як серцева недостатність, призвела до вірогідного зростання ЦІК у хворих на ЕГ-III на 7,6% по відношенню до пацієнтів із ЕГ-III ХПМК II. Максимальні значення за вмістом МСМ спостерігали також у хворих на ЕГ-III (3-тя, 4-та групи), котрі перевищували такі у хворих на ЕГ-I і II відповідно на 27,1% і 47,7% та на 26,2% у 4-ій групі. Отже, накопичення в крові ЦІК і МСМ у хворих на ЕГ виявляє чітку пряму залежність від тяжкості есенціальної гіпертензії та появи її ускладнень.

Висновки.

1. Не встановлено чіткого взаємозв'язку між змінами показників клітинного і гуморального імунітету, неспецифічної резистентності у хворих на ЕГ та поліморфізмом A1166C AGTR1 в гені

рецептора ангіотензину II першого типу, Arg389Gly в гені β_1 -адренорецептора, I/D в гені АПФ, Pro12Ala в гені PPAR- γ 2 рецептора, T894G в гені eNOS.

2. Зміни неспецифічної імунної резистентності організму хворих на ЕГ характеризуються зниженням фагоцитарної активності і фагоцитарного числа нейтрофілів при появі ускладнень у хворих на ЕГ-III стадії (особливо серцевої недостатності) та збільшенням показників НСТ-тесту вже при I стадії захворювання із поступовим наростанням відповідно тяжкості захворювання.

3. У хворих на ЕГ-I суттєвих змін Т-клітинної ланки імунітету за вмістом у крові CD3+-клітин, CD4+ і CD8+-лімфоцитів не виявляється, при незначному зниженні Т-хелперів-індукторів. Зі зростанням тяжкості ЕГ, починаючи з II стадії, а надто ЕГ-III, ускладненої серцевою недостатністю, в периферичній крові зменшується рівень Т-лімфоцитів усіх трьох фенотипів – CD3+, CD4+ і CD8+, що супроводжується пригніченням реакції бласттрансформації лімфоцитів у відповідь на ФГА.

4. Зміни гуморальної ланки імунітету у хворих на ЕГ характеризуються зниженням у крові концентрації IgA, починаючи з II стадії, без особливих відхилень вмісту IgM і IgG. У хворих на ЕГ-III СН II зростає рівень IgG і IgM (при вагомому переважанні останнього) і знижується концентрація IgA.

Перспектива даного дослідження полягає в розробці патогенетично обґрунтованого лікування виявлених порушень клітинної та гуморальної ланок імунітету у хворих на ЕГ із наступною оцінкою його ефективності.

ЛІТЕРАТУРА

1. Гриневич Ю.А., Алферов А.Н. Определение иммунных комплексов в крови онкологических больных // Лаборатор. дело. – 1981. – №8. – С.493-495.
2. Кайдашев І.П., Расін М.С., Нерух І.А. та ін. Клінічна ефективність кандесартану у хворих з ренопаренхіматозною гіпертензією залежно від генотипу ангіотензину II I-го типу // Лікарська справа. – 2006. – №7 (1088). – С.62-66.
3. Клиническая иммунология и аллергология / Под ред. А.В. Караулова. – М.: МИА, 1999. – 604 с.
4. Пузырев В.П. Генетика артериальной гипертензии // Клиническая медицина. – 2003. – №1. – С.12-18.
5. Целуйко В.Й., Кравченко Н.О., Почепцова О.Г., Ляшенко А.Б. Генетические аспекты дислипидемий и атеросклероза // Нова медицина. – 2003. – №4 (9). – С.35-37.
6. Eliseyeva M., Srojedinova N., Kurbanova D. Assessment of angiotensin-II type 1 receptor gene polymorphism with vasoprotective efficiency of eprosartan in hypertensive patients // J.Hypertension – 2006. – Vol.24 (suppl 4). – P.16.102. – S.335.
7. 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.
8. Hegewisch S., Weh H.J., Hossfeld D.K. TNF-induced cardiomyopathy // Lancet. – 1990. – Vol.2. – P.294-295.
9. Hiltunen T.P., Suonsyrja T., Hannila-Handelberg T., et al. Alpha-adducin, AGT, ACE, and AGTR1 Gene polymorphism as predictors of antihypertensive effects of amlodipine, bisoprolol, hydrochlorothiazide and losartan in hypertensive males // J.Hypertension – 2006. – Vol.24 (suppl 4). – P.4. 286. – S.86.
10. Hlubocka 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. – S.333.
11. Jankowska K., Gluszek J., Niklas A. Changes in blood pressure dependent on polymorphism of ACE gene in patients with essential hypertension treated with ACE inhibitor // J.Hypertension – 2006. – Vol.24(suppl 4). – P.16.111. – S.337.
12. 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. – S.49.
13. Metcalf J.A., Gallin W.M.N., Root K.R. Laboratory manual of neutrophil function. – New York: Raven Press, 1986. – 191 p.

ВНУТРІШНІ ХВОРОБИ

14. 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.
15. Tracey K.J., Cerami A. Tumor necrosis factor: a pleiotropic cytokine and therapeutic agent // *Ann. Rev. Immunol.* – 1994. – Vol.45. – P.491-503.

SUMMARY

CELLULAR AND HUMORAL IMMUNITY STATE IN ESSENTIAL HYPERTENSIVE PATIENTS, CONNECTION WITH GENES POLYMORPHISMS

Sydorchuk L.P.

Cellular and humoral immunity state changes in essential hypertensive (EH) patients and their connection with polymorphism of A1166C AGTR1 in gene of angiotensin II type 1 receptor, Arg389Gly in β_1 -adrenergic receptor gene, I/D in gene of ACE, Pro12Ala in gene of PPAR- γ 2 receptor, T894G in gene of endothelial NO-synthase were evaluated. There were found no mentioned above connections; in EH-I patients wasn't revealed any significant changes in T-cellular nor humoral immunity chains. An increase of hypertension severity (EH-II) and complications onset (EH-III, especially with heart failure) caused of T-lymphocytes level of CD3+, CD4+ and CD8+ phenotypes decreasing and immunoglobulins G and M levels rising with parallel IgA reduction.

Key words: essential hypertension, cellular and humoral immunity, genes

УДК 616.12-008.331.1-053.9:575.1

ЗАЛЕЖНІСТЬ ЗДАТНОСТІ ДО ВАЗОДИЛАТАЦІЇ ВІД ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНУ АНГІОТЕНЗИН-ПЕРЕТВОРЮЮЧОГО ФЕРМЕНТУ В ОСІБ ПОХИЛОГО ВІКУ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ

Стаднюк Л.А., Рябець Н.В., Подольська С.В., Левенко І.Є.

Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л.Шупика, м. Київ

РЕЗЮМЕ: в роботі представлені результати обстеження 98 пацієнтів з артеріальною гіпертензією і 27 нормотоніків похилого віку. Всім обстеженим визначали інсерційно-делеційний поліморфізм гену АПФ, проводили загальне клінічне обстеження, ехокардіографію, добове моніторування АТ, проби на ендотеліальну дисфункцію (класична проба з реактивною гіперемією і проба з нітрогліцерином). У результаті дослідження показано, що при пробі з реактивною гіперемією серед хворих з АГ при DD генотипі гену АПФ суттєво більший приріст ЛШК, порівняно з хворими з II генотипом та з особами з ID генотипом без АГ. Ступінь ендотеліаль-залежної вазодилатації (ЕЗВД) у виділених групах обстежених був схожий. Ендотеліаль-незалежна вазодилатація (ЕНЗВД) у хворих з АГ суттєво нижча порівняно з особами похилого віку без АГ. При цьому у хворих з АГ при DD генотипі гену АПФ вона суттєво менша, а приріст ЛШК більший, порівняно з II генотипом.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, інсерційно-делеційний поліморфізм, дисфункція ендотелію, генотип

Вступ. У багатьох дослідженнях показано, що серцево-судинні захворювання, зокрема артеріальна гіпертензія, супроводжуються порушенням функції ендотелію. Порушення ендотеліаль-залежної вазодилатації (ЕЗВД) описані при артеріальній гіпертензії (АГ) у людини і на моделях у тварин [18, 22, 29]. Суттєву роль у порушенні функції ендотелію відіграє ренін-ангіотензинова система (РАС), зокрема її компонент – ангіотензин-перетворюючий фермент (АПФ), який перетворює ангіотензин I в ангіотензин II і здійснює інактивацію брадикініну – одного із основних стимуляторів виділення ендотелієм NO.

В роботах учених [17, 33] показано, що дисфункція ендотелію при гіпертонії може мати спадковий характер. На сьогоднішній день результати робіт, які висвітлюють зв'язок поліморфізму гену АПФ зі станом ендотеліальної функції, досить суперечливі.

У гомозигот DD рівень АПФ майже вдвічі вищий за II [6, 24, 27, 31], що може сприяти дисфункції ендотелію. Результати множинного регресійного аналізу свідчать, що 19% рівня брадикініну залежать від I/D поліморфізму гену АПФ, і гено-

тип II пов'язаний з найбільш високим рівнем брадикініну [14]. *Butler R. з співаєм.* [9] показали, що у здорових молодих осіб з DD генотипом спостерігається пригнічення виділення стимульованого ендотелієм NO і гірша відповідь на донатори NO [9]. Схожі дані отримали і *Mulder зі співаєм.* [23]. *Prasad A. зі співаєм.* [26] виявили менший приріст діаметру коронарних судин і коронарного кровотоку у відповідь на введення нітропрусиду натрію у хворих на ІХС, які мали генотип DD, порівняно з групою II [26]. *Perticone F. зі співаєм.* [30] виявили меншу ЕЗВД у хворих з АГ, які мали DD генотип, порівняно з II і ID. В групі здорових подібних закономірностей не виявлено [25]. Цікавою є робота *Tanriverdi H. зі співаєм.* [30], в якій показано, що у атлетів регулярні ізотонічні вправи можуть покращувати ЕЗВД, особливо у осіб з II генотипом, мало впливаючи на ЕЗВД у осіб з DD і ID генотипами [30].

Разом із тим при вивченні внутрішньої грудної артерії людини, отриманої під час АКШ показано, що хворі з DD генотипом мали більш високий базальний рівень NO, ніж хворі з II генотипом [2]. *Rossi G. зі співаєм.* [28] при використанні ацетил-