

©КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2018

УДК 616.12-008.331.1-055.1:575:576.3.08

Чукаева И.И.<sup>1</sup>, Ганковская Л.В.<sup>1</sup>, Орлова Н.В.<sup>1</sup>, Хавка Н.Н.<sup>2</sup>, Горяйнова С.В.<sup>1</sup>, Хорева М.В.<sup>1</sup>, Спирыкина Я.Г.<sup>1</sup>

## ИЗУЧЕНИЕ ЦИТОКИНОВОГО ПРОФИЛЯ У МУЖЧИН С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава РФ, 117997, Москва, Россия;

<sup>2</sup>ФКУЗ «Центральная медико-санитарная часть МВД России», 123060, Москва, Россия

Существующие гендерные различия влияния факторов риска на развитие сердечно-сосудистых заболеваний обуславливают необходимость изучения патогенетических причин этих особенностей. Воспалительные реакции являются одним из механизмов участия факторов риска в развитии артериальной гипертензии. Целью исследования явилось изучение взаимосвязи маркеров системного воспаления с артериальной гипертензией и факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний у мужчин. В исследование включены 60 мужчин с артериальной гипертензией, которые были разделены на группы в зависимости от риска сердечно-сосудистых событий: 30 мужчин с низким риском и 30 мужчин с высоким риском. Также были обследованы 86 пациентов с артериальной гипертензией и такими факторами риска, как ожирение, нарушение углеводного и липидного обмена. Проводилось исследование биохимических показателей и широкого спектра цитокинов: интерлейкина (IL-4, IL-8, IL-10, IL-12, IL-17, IL-18, трансформирующего ростового фактора бета (TGFβ), фактора некроза опухоли альфа (TNFα), интерферона-γ (IFN-γ). Полученные результаты сопоставлялись с данными эхокардиографии (ЭхоКГ), суточного мониторинга артериального давления (СМАД), дуплексного сканирования сонных артерий. Была выявлена прямая связь наличия факторов риска и поражения органов мишеней – гипертрофии левого желудочка, увеличения комплекса интима-медиа, а также зависимость цитокинового профиля от степени риска сердечно-сосудистых событий у мужчин. Был изучен вклад отдельных факторов риска у мужчин в развитие артериальной гипертензии и выраженность воспаления. Более выраженные изменения цитокинового профиля наблюдались у пациентов с сопутствующей гипергликемией, ожирением и дислипидемией. Также выявлена взаимосвязь цитокинового профиля с длительностью артериальной гипертензии. Корреляционный анализ выявил взаимосвязь показателей СМАД с уровнем интерлейкинов, С-реактивного белка, фибриногена. Показатели маркеров воспаления связаны с выраженностью висцерального ожирения, с индексом массы тела. Анализ результатов также показал наличие взаимосвязи гиперинсулинемии и инсулинорезистентности с воспалительными показателями. У мужчин в группе больных артериальной гипертензией наиболее выражено прослеживались взаимосвязи воспаления с показателями липидного обмена, чем с другими исследуемыми факторами риска.

Ключевые слова: артериальная гипертензия; факторы риска; риск сердечно-сосудистых событий; гендерные различия; интерлейкины; инсулинорезистентность.

Для цитирования: Чукаева И.И., Ганковская Л.В., Орлова Н.В., Хавка Н.Н., Горяйнова С.В., Хорева М.В., Спирыкина Я.Г. Изучение цитокинового профиля у мужчин с артериальной гипертензией. Клиническая лабораторная диагностика. 2018; 63 (7): 439-444. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2018-63-7-439-444>

Chukaeva I.I.<sup>1</sup>, Gankovskaya L.V.<sup>1</sup>, Orlova N.V.<sup>1</sup>, Havka N.N.<sup>2</sup>, Goryaynova S.V.<sup>1</sup>, Khoreva M.V.<sup>1</sup>, Spiryakina Ya.G.<sup>1</sup>

### STUDY OF CYTOKINE PROFILE IN MEN WITH HYPERTENSION

<sup>1</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, 117997, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>The central medical unit of the Ministry of internal Affairs of Russia, 123060, Moscow, Russia

Gender differences in the risk factors' influence on the development of cardiovascular diseases determine the study of the pathogenetic causes of these features. Inflammatory is one of the mechanisms for the participation of risk factors in the development of hypertension. The aim of the study was to investigate the relationship between inflammatory biomarkers with hypertension and cardiovascular risk factors in men. The study included 60 men with hypertension who were divided into groups depending on the risk of cardiovascular events: 30 men with low risk and 30 men with high risk. 86 hypertensive patients with risk factors such as obesity, impaired glucose metabolism, impaired lipid metabolism also were examined. Biochemical parameters and a wide range of cytokines: IL-4, IL-8, IL-10, IL-12, IL-17, IL-18, TGF-β, TNF-α, IFN-γ were estimated. The obtained results were compared with echocardiographic (EchoCG), ambulatory blood pressure monitoring (ABPM), duplex scanning of the carotid arteries. A direct correlation between the risk factors and target organs' damage – left ventricular hypertrophy, increased intima-media complex thickness, was revealed. The dependence of cytokine profile from risk of cardiovascular events in men was also revealed. We studied the contribution of individual risk factors in men in the development of hypertension and the severity of inflammation. More significant changes in the cytokine profile observed in patients with concomitant hyperglycemia, obesity and dyslipidemia. A correlation between cytokine profile and duration of hypertension also revealed. Correlation analysis revealed the relationship between ABPM parameters and levels of interleukins, HS-CRP, and fibrinogen. Biomarkers of inflammation associated with the severity of visceral obesity, with a BMI. Analysis of results also showed the relationship between hyperinsulinemia or insulin resistance and inflammatory biomarkers. The relationship of inflammation with lipid metabolism in hypertensive men was more significant than with the other studied risk factors.

Key words: hypertension; risk factors; risk of cardiovascular events; gender differences; interleukins; insulin resistance.

Для корреспонденции: Орлова Наталья Васильевна, д-р мед. наук, проф. кафедры поликлинической терапии лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова; e-mail: vrach315@yandex.ru

**For citation:** [Chukaeva I.I.] Gankovskaya L.V., Orlova N.V., Havka N.N., Goryaynova S.V., Khoreva M.V., Spiryakina Ya.G. Study of cytokine profile in men with hypertension. 2018; 63 (7): 439-444 (in Russ.) DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2018-63-7-439-444>

**For correspondence:** Orlova N.V., Doctor of Medical Sciences, Professor of Outpatient Therapy Department, Pirogov Russian National Research Medical University; e-mail: [vrach315@yandex.ru](mailto:vrach315@yandex.ru)

**Information about authors:**

Gankovskaya L.V., <https://orcid.org/0000-0003-1271-3078>

Havka N.N., <https://orcid.org/0000-0002-6884-2306>

Khoreva M.V., <https://orcid.org/0000-0002-9305-8679>

Orlova N.V., <https://orcid.org/0000-0002-4293-3285>

Goryaynova S.V., <https://orcid.org/0000-0001-8506-1723>

Spiryakina Ya.G., <https://orcid.org/0000-0002-1006-4118>

**Conflict of interests.** The authors declare the absence of conflict of interests.

**Acknowledgment.** The study had no sponsor support.

Received 05.03.2018

Accepted 02.04.2018

Высокая распространённость сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) определяет необходимость изучения патогенетических механизмов влияния факторов риска на их развитие. В то же время существуют особенности влияния факторов риска на развитие заболеваний у мужчин и женщин. Гендерные различия в развитии ССЗ связывают с особенностями метаболизма и активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, различиями структурно-функциональных параметров почек и развития гипертрофии миокарда левого желудочка (ЛЖ), а также с наличием у женщин такого фактора риска ССЗ, как менопауза [1]. Для женщин наиболее значимым фактором риска ССЗ является ожирение. Если у мужчин увеличение индекса массы тела (ИМТ) на  $1 \text{ кг/м}^2$  ассоциировано с увеличением риска сердечной недостаточности на 5%, то у женщин по данным Фрамингемского исследования – на 7%. [2]. Кроме того, на фоне артериальной гипертензии (АГ) у женщин, в отличие от мужчин, чаще наблюдается развитие диастолической дисфункции с сохранённой фракцией выброса ЛЖ. Гендерные и возрастные различия выявлены также и в липидном обмене. В период постменопаузы при уменьшении концентрации эстрогенов у женщин наблюдается изменение липидного профиля: снижение липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) и повышение уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) [3]. С постменопаузальным периодом связывают увеличение встречаемости гиперурикемии, которая также является предиктором развития как АГ, так и других ССЗ [4].

По результатам исследования ЭПОХА-2007 было сделано предположение, что преимущественный риск развития АГ в молодом возрасте у мужчин обусловлен более высоким распространением факторов риска и часто наличием нескольких факторов риска ССЗ у мужчин в сравнении с женщинами. В свою очередь увеличение распространённости АГ среди женщин пожилого возраста связывают с более высокой продолжительностью жизни женского населения и низким риском общей смертности. Другие исследования показали, что с наступлением менопаузы сочетание нескольких факторов риска ССЗ среди женщин встречается чаще, чем среди мужчин [5]. Факторы риска развития ССЗ у мужчин имеют свои отличительные особенности. Это значительные физические и умственные нагрузки, большее распространение курения и употребления алкоголя среди мужчин, гиподинамия, апноэ сна. Имеют место и особенности течения гипертонии. Эректильная дисфункция, встречающаяся у 37% гипертоников, рассматривается как проявление

поражения органов-мишеней. У мужчин гипертония часто развивается в молодом возрасте, в 30–35 лет, при этом мужчины менее привержены лечению, что приводит как к поздней диагностике, так и к снижению эффективности лечения.

В патогенезе гипертонии и других ССЗ значимая роль отводится иммунопатогенетическим механизмам. Изменения функций иммунной системы на уровне как гуморального, так и клеточного иммунитета, а также сдвиг воспалительных медиаторов в сторону воспаления являются ответственными за развитие гипертензии [6]. В то же время гендерные различия преобладания факторов риска и связанной с ними регуляции артериального давления (АД) предполагают особенности цитокиновых реакций при данной нозологии, что подтверждается рядом исследований [7].

Цель исследования – изучить взаимосвязь маркёров системного воспаления с АГ и факторами риска ССЗ у мужчин.

**Материал и методы.** Было обследовано 60 мужчин с АГ в поликлинике ГКБ №13 г. Москвы. Их разделили на две равные группы: в 1-ю включены пациенты с АГ с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений (ССО), во 2-ю – с низким сердечно-сосудистым риском. 15 здоровых мужчин составили группу контроля. Также было обследовано 86 мужчин с АГ на базе Медицинского центра при Спецстрое России. Пациенты были разделены на две группы: в 3-ю группу включён 31 мужчина с сахарным диабетом (СД) и нарушениями толерантности к углеводам (НТУ), в 4-ю – 55 мужчин без нарушений углеводного обмена. Стратификация сердечно-сосудистого риска проводилась на основании шкалы, представленной в рекомендациях, утверждённых Российским медицинским обществом по артериальной гипертонии.

В исследование не включались пациенты, перенёвшие острые нарушения коронарного и/или мозгового кровообращения, пациенты с положительным нагрузочным тестом, с симптоматической АГ, злокачественными новообразованиями, системными заболеваниями, заболеваниями почек, вторичным ожирением (эндокринное, гипоталамическое, ятрогенное), с обострением хронических заболеваний на момент обследования.

Исследования проводились в лаборатории ГКБ №13, лаборатории Медицинского центра при Спецстрое России, на кафедре иммунологии Медико-биологического факультета РНИМУ им Н.И. Пирогова.

Всем пациентам проводились: клинический анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови (общий белок, мочевины, креатинин, мочевины

Таблица 1

**Показатели ЭхоКГ в группах больных АГ с высоким и низким риском ССО**

Показатель	1-я группа, высокий риск (n = 30)	2-я группа, низкий риск (n = 30)	p
ФВ, %	61,5 (58,0–68,0)	66,0 (59,0–70,0)	0,14
ММЛЖ, г	220 (178–256)	191 (169–205)	< 0,05
Правая ОСА, мм	0,90 (0,80–0,97)	0,73 (0,70–0,80)	< 0,01
Левая ОСА, мм	0,90 (0,80–0,96)	0,75 (0,70–0,80)	< 0,01

Примечание. ФВ – фракция выброса; ОСА – общая сонная артерия.

кислота, глюкоза, билирубин общий и прямой, гамма-глутамилтранспептидаза, креатинфосфокиназа, лактатдегидрогеназа, калий, натрий, хлор, холестерин, триглицериды, ЛПВП, ЛПНП, липопротеиды очень низкой плотности, С-реактивный белок (СРБ). Биохимические исследования проводились на автоматических биохимических анализаторах Hitachi-902, 912 (Roche Diagnostics, Япония). Для выявления нарушений углеводного обмена определяли гликемию натощак, уровень гликированного гемоглобина. В случаях обнаружения (или наличия в анамнезе) пограничных значений гликемии натощак, проводился глюкозотолерантный тест. Для оценки действия инсулина рассчитывали индекс Саго – концентрация глюкозы в крови (в моль/л)/концентрация инсулина (в мкМЕ/мл) натощак. Значение индекса менее 0,33 считали косвенным признаком наличия инсулинорезистентности (ИР).

Определение цитокинов (IL-4, IL-8, IL-10, IL-12, IL-17, IL-18, TGFβ, TNFα, IFN-γ) проводилось методом твёрдофазного иммуноферментного анализа. Использовались наборы реактивов для иммуноферментного анализа цитокинов (IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, TNFα, IFN-γ) человека фирмы «Протеиновый контур» (Санкт-Петербург). Для определения IL-6, IL-18 использовали коммерческие наборы для иммуноферментного анализа фирмы «Вектор-Бест» (Россия), для определения концентрации IL-17 – наборы фирмы «e-Biosciences» (США).

Принцип работы набора: в наборах использовались «сэндвич»-варианты твёрдофазного иммуноферментного анализа. Для реализации этого варианта используются два моноклональных антитела с различной эпитопной специфичностью к исследуемому IL. Одно из них иммобилизовано на твёрдой фазе (внутренняя поверхность лунок), второе конъюгировано с биотином. На первой стадии анализа IL, содержащийся в калибровочных и исследуемых пробах, связывается с антителами, иммобилизованными на внутренней поверхности лунок. На второй стадии анализа иммобилизованный IL взаимодействует с конъюгатом вторых антител – биотином. Количество связавшегося конъюгата прямо пропорционально количеству IL в исследуемом образце. На последней стадии анализа в лунки вносят авидин-пероксидазу. Во время инкубации с субстратной смесью происходит окрашивание раствора в лунках. Степень окраски прямо пропорциональна количеству связавшихся меченых антител. После измерения оптической плотности раствора в лунках на основании калибровочной кривой рассчитывается концентрация IL в определяемых образцах.

Клиническое обследование пациентов включало сбор анамнеза, физикальный осмотр (общий осмотр пациента), антропометрическое исследование, измерение АД. Обследование пациентов проводилось двукратно с перерывом 6 мес.

Антропометрическое исследование включало определение роста (в м), массы тела (в кг), измерение окружности талии (в см), вычисление ИМТ (в кг/м<sup>2</sup>). Массу тела определяли натощак без обуви, в нижнем белье, на стандартизированных весах. ИМТ рассчитывался как частное от деления массы тела (в кг) на рост в квадрате (в м<sup>2</sup>). Окружность талии измеряли в положении

стоя, на пациенте только нижнее бельё. Мерная лента держалась горизонтально, на середине расстояния между вершиной гребня подвздошной кости и нижним боковым краем ребёр.

АГ диагностировали при измерении офисного и клинического АД по методу Короткова. АД измеряли в положении сидя, рука на столе, манжета накладывалась на плечо на уровне сердца. АД исследовалось в покое после 10-минутного отдыха, двукратно, с интервалом 2 мин. За регистрируемое значение принималось среднее из двух измерений.

Для более объективной оценки АД проводилось суточное мониторирование АД (СМАД), позволяющее учитывать суточную вариабельность АД. Исследование проводилось на амбулаторном рекодере кровяного давления RZ-250. Измерения проводились с интервалом 15 мин днём и 30 мин ночью в течение 24–25 ч. Нами оценивались следующие показатели: средние значения АД систолического и диастолического (САД и ДАД), показатели нагрузки давлением (индекс времени); индекс измерений и индекс площадей использовались для количественной оценки эпизодов повышения АД. Учитывались максимальные и минимальные значения САД и ДАД. Для определения периодов сна и бодрствования пациенты заполняли дневник.

В процессе исследования использовался наиболее распространённый и высокоточный метод неинвазивной диагностики ССЗ – эхокардиография (ЭхоКГ). Данное исследование проводилось для оценки как анатомии, так и функции ЛЖ. ЭхоКГ проводилась на аппарате

Таблица 2

**Уровень цитокинов у больных АГ с высоким и низким уровнем риска ССО**

IL, пг/мл	1-я группа, высокий риск ССО (n = 31)	2-я группа, низкий риск ССО (n = 55)	Контроль (n = 15)	p
IL-6	1,16 (0,48–2,51)	1,55 (0,68–2,70)	0,0 (0,0–10,41)	$p_{1-2} = 0,46$ $p_{1-к} = 0,32$ $p_{2-к} = 0,39$
IL-10	4,92* (2,95–6,45)	5,18* (3,64–7,35)	6,63 (5,72–9,52)	$p_{1-2} = 0,31$ $p_{1-к} = 0,046$ $p_{2-к} = 0,005$
IL-17	0	0	0	
IL-18	211,11 (71,45–334,89)	205,13 (74,0–299,71)	167,35 (147,62–290,74)	$p_{1-2} = 0,89$ $p_{1-к} > 0,06$ $p_{2-к} = 0,99$
TNFα	4,45 (1,39–9,72)	3,33 (1,67–10,28)	1,67 (0,56–3,05)	$p_{1-2} = 0,96$ $p_{1-к} = 0,12$ $p_{2-к} = 0,07$

Примечание. \* –  $p < 0,05$  для различий с группой контроля(к).

Таблица 3

Размеры ЛП и ММЛЖ у больных АГ с нарушением углеводного обмена

Показатель	3-я группа (n = 31)	4-я группа (n = 55)	p
ЛП, см	4,1 (3,85–4,25)	4,01 (3,8–4,22)	> 0,05
ММЛЖ, г	245 (223–264)	237,8 (208–245)	< 0,05

Таблица 4

Уровень провоспалительных цитокинов у больных АГ с нарушением углеводного обмена

Цитокины, пг/мл	3-я группа	4-я группа	p
IL-6	1,6 (1,4–1,8)	1,3 (1,1–1,53)	> 0,05
IL-8	25,9 (21,2–32,4)	49,3(39,2–58,2)	< 0,05
TNF $\alpha$	3,9 (3,1–4,7)	2,06 (1,7–2,3)	< 0,05

Таблица 5

Уровень противовоспалительных цитокинов у больных АГ с нарушением углеводного обмена

Цитокины, пг/мл	3-я группа	4-я группа	p
IL-4	6,0 (4,5–7,2)	9,4 (6,8–11,6)	0,05
IL-10	3,74 (2,65–4,68)	10,8 (8,14–13,56)	< 0,05
TGF $\beta$	13,2 (12,1–14,4)	14,97 (14,4–15,2)	0,05

«LOGIQTM-400» (США), датчик 3,25 мГц по стандартной методике с использованием рекомендаций Американского эхокардиографического общества.

Для выявления субклинического атеросклеротического поражения сосудистой стенки пациентам проводилось дуплексное сканирование сонных артерий (СА) на ультразвуковой системе «LOGIQTM-400» (США) линейным датчиком с частотой излучения 7 МГц. Определялась толщина комплекса интима–медиа (КИМ) СА в трёх точках: 10 мм до луковички СА, 10 мм от входа в луковичку и 10 мм после бифуркации – на уровне внутренней СА.

Электронная база данных обследуемых пациентов составлена в формате Microsoft Excel 2003. Результаты исследования обработаны с использованием комплексной системы анализа данных (пакета прикладных программ для научно-технических расчётов) STATISTICA 8.0. Данные представлены в виде М (медиана), 25% процентиль – 75% процентиль. Для оценки достоверности различий между двумя группами использовались критерии Манна – Уитни. Различия считались достоверными при  $p < 0,05$ . Зависимость между разными показателями определяли путём регрессионного и корреляционного анализа. Сила связей оценивалась по критерию ранговой корреляции Спирмена: сильная при  $r = 0,7$  и более, средняя при  $r = 0,3–0,7$ , слабая при  $r = 0,3$  и менее. Направленность связей оценивалась по знаку коэффициентов корреляций.

**Результаты.** Сравнение показателей ЭхоКГ больных АГ с различным сердечно-сосудистым риском выявило достоверно значимое увеличение массы миокарда левого желудочка (ММЛЖ) у пациентов с высоким риском ССО. КИМ, измеренный на общих СА, достоверно выше у пациентов высокого риска ССО. Таким образом, выявлена прямая связь наличия факторов риска и поражения органов-мишеней в виде гипертрофии ЛЖ и ремоделирования сосудов (табл. 1).

При изучении показателей воспаления было выявлено,

что уровень IL-6 у пациентов с АГ низкого и высокого риска достоверно выше показателей контрольной группы. Уровень IL-10 составил 5,18 (3,64 – 7,35) пг/мл в группе пациентов низкого риска, 4,92 (2,95 – 6,45) пг/мл в группе пациентов высокого риска и 6,63 (5,72 – 9,52) пг/мл в контрольной группе; при этом концентрация IL-10 у пациентов с АГ независимо от степени риска была достоверно ниже, чем в контрольной группе. Уровень IL-18 у пациентов с АГ был выше, чем у здоровых, однако различия были статистически недостоверными. Разница уровня TNF $\alpha$  также не была достоверна (табл. 2).

Таким образом, у мужчин с АГ как низкого, так и высокого риска ССО уровень противовоспалительного IL-10 оказался достоверно ниже, чем в контрольной группе. Достоверных различий в уровнях воспалительных маркеров у мужчин с АГ и разным сердечно - сосудистым риском не получено.

Для оценки вклада углеводных нарушений в развитие АГ было проведено изучение поражения сердца по данным ЭхоКГ и показателей воспаления у пациентов с СД и нарушениями толерантности к углеводам.

При анализе данных ЭхоКГ пациентов с нарушенным углеводным обменом (3-я группа) гипертрофия миокарда ЛЖ была выявлена у 52% пациентов: 37% – концентрическая гипертрофия, 11% – эксцентрическая гипертрофия, 4% – асимметрическая гипертрофия миокарда ЛЖ. Нарушений систолической функции ЛЖ выявлено не было. Нарушения диастолической функции ЛЖ определялись у 39% пациентов. Дилатация левого предсердия (ЛП) имела у 43% пациентов (табл. 3).

При изучении показателей воспаления у больных с нарушениями углеводного обмена в сравнении с показателями пациентов без таковых в 3-й группе выявлен более высокий уровень СРБ 4,2 (2,2–6,5) мг/л и фибриногена 3,4 (2,4–4,2) ммоль/л. В 4-й группе (без нарушений углеводного обмена) соответственно 3,0 (1,8–5,8) мг/л и 3,1 (2,7–3,87) ммоль/л, однако различия не были статистически достоверными. При сопоставлении риска возможных ССО с уровнем СРБ [8] было выявлено преобладание пациентов 3-й группы (с углеводными нарушениями) среди больных с высоким риском ССО.

Уровень провоспалительного IL-6 у больных АГ без нарушений углеводного обмена не отличался достоверно от уровня IL-6 у пациентов с СД и НТУ. При анализе активности противовоспалительного IL-8 отмечались достоверно более низкие показатели цитокина в группе пациентов с сопутствующими СД 2-го типа и НТУ, достоверной разницы между уровнями IL-8 в подгруппах с СД 2-го типа и НТУ выявлено не было. В группе больных с нарушениями углеводного обмена отмечался достоверно более высокий уровень TNF $\alpha$ , при этом достоверной разницы между подгруппами с СД 2-го типа и НТУ по TNF $\alpha$  не выявлено (табл. 4).

При анализе уровня цитокинов выявлено, что у больных АГ с СД и НТУ уровень IL-4, IL-10, TGF $\beta$  ниже, чем в группе больных без нарушений углеводного обмена (достоверные отличия выявлены для IL-10 (табл. 5)).

Нами был проведён анализ влияния длительности АГ на маркеры воспаления. По длительности заболевания каждая из групп (с нарушением и без нарушения углеводного обмена) была разделена по анамнезу заболевания: до 5 лет и более 5 лет. У пациентов без нарушений углеводного обмена при длительности АГ менее 5 лет отмечались достоверно более низкие зна-

чения СРБ 2,9 (2,2–3,5) мг/мл в сравнении с больными АГ длительностью более 5 лет 5,35 (4,8–6,5) мг/мл. У больных с нарушениями углеводного обмена длительное течение АГ приводило к статистически более высокому показателю фибриногена 3,87 (3,4–4,2) ммоль/л в сравнении с АГ < 5 лет – 2,9 (2,4–3,2) ммоль/л. По другим показателям воспаления между группами больных с разной длительностью АГ достоверных различий не выявлено.

Для определения корреляционных связей с изучаемыми биохимическими и воспалительными показателями мы использовали результаты СМАД как наиболее тесно коррелирующие с поражением органов-мишеней [9]. Нами были выявлены следующие корреляции:

1. САД и висцеральная жировая ткань (ВЖТ) ( $r = 0,46, p < 0,07$ ),
2. САД и уровень глюкозы натощак ( $r = 0,48, p < 0,05$ ),
3. САД и С-пептид ( $r = 0,4, p < 0,06$ ),
4. САД и TNF $\alpha$  ( $r = 0,76, p < 0,02$ ) во 2-й группе,
5. САД и СРБ ( $r = 0,31, p < 0,02$ ),
6. ВУП (величина утреннего подъёма АД) и TNF $\alpha$  ( $r = 0,4, p < 0,05$ ).

Для оценки влияния степени ожирения на показатели воспаления пациенты были разделены на две группы с учётом ИМТ: группа с ИМТ < 34,9, группа с ИМТ  $\geq 35$ . Проведённый анализ выявил, что при увеличении степени ожирения в плазме крови повышается уровень фибриногена, СРБ и TNF $\alpha$ . Уровень провоспалительных IL-8 и IL-10 при увеличении массы тела снижается. Однако выявленные изменения не были статистически достоверными.

При проведении корреляционного анализа между изучаемыми показателями, отражающими жировой обмен и воспалительные показатели, были получены следующие данные:

1. ВЖТ и фибриноген ( $r = 0,4, p < 0,05$ ),
2. ВЖТ и IL-10 ( $r = -0,3, p < 0,09$ ).

У больных с АГ без нарушений углеводного обмена корреляционные взаимосвязи выявляются в меньшей степени, чем в общей группе пациентов и в основном связаны с массой тела пациентов:

1. ИМТ и TNF $\alpha$  ( $r = 0,4, p < 0,06$ ),
2. ИМТ и IL-4 ( $r = 0,4, p < 0,05$ ),
3. Общая жировая ткань и TNF $\alpha$  ( $r = 0,46, p < 0,06$ ),

При анализе взаимосвязи гиперинсулинемии и ИР с воспалительными показателями были получены следующие данные:

1. Инсулин натощак и СРБ ( $r = 0,44, p < 0,05$ ),
2. Индекс Саго и фибриноген ( $r = -0,6, p < 0,01$ ),
3. Индекс Саго и СРБ ( $r = -0,31, p < 0,17$ ),
4. Индекс Саго и IL-6 ( $r = -0,34, p < 0,17$ ),
5. Индекс Саго и TNF $\alpha$  ( $r = -0,33, p < 0,18$ ).

В группе больных АГ с нарушениями углеводного обмена взаимосвязи воспаления с показателями липидного обмена прослеживались наиболее выражено:

1. ЛПНП и IL-4 ( $r = 0,47, p < 0,05$ ),
2. ЛПНП и IL-8 ( $r = 0,45, p < 0,05$ ),
3. ЛПНП и TNF $\alpha$  ( $r = 0,39, p < 0,08$ ),
4. Индекс атерогенности и IL-8 ( $r = 0,48, p < 0,05$ ),
5. Индекс атерогенности и СРБ ( $r = 0,56, p < 0,01$ )

**Обсуждение.** Изучаемые нами факторы риска ССЗ – абдоминальное ожирение и нарушения углеводного обмена являются составляющими метаболического

синдрома, в основе развития которого значительная роль отводится ИР. Имеющиеся в литературе данные свидетельствуют о влиянии ИР на активность показателей воспаления [10]. В связи с этим можно предположить, что полученные нами изменения исследуемых цитокинов напрямую связаны с ИР. Исследователями выявлена взаимосвязь ИР с ожирением и воспалительными реакциями [11]. Корреляционные связи ИР с IL у больных АГ, выявленные в нашем исследовании, подтверждают опосредованный механизм влияния факторов риска ожирения и нарушения толерантности к глюкозе на участие цитокиновых реакций в развитии АГ. В исследовании подтверждена взаимосвязь висцерального ожирения и воспаления у больных с АГ, что отражает корреляция уровня IL с ВЖТ. Таким образом, центральный тип ожирения, который характерен для мужчин, является существенным фактором риска развития АГ с участием системы воспаления [12]. Наиболее выраженная связь установлена на основании корреляции между показателями воспаления и нарушениями липидного обмена. Были выявлены положительные корреляционные связи индекса атерогенности и холестерина с ИР и тощачным инсулином и обратная корреляция с ЛПВП. Эти данные подтверждают закономерное развитие нарушений липидного обмена у мужчин с СД 2-го типа и другими нарушениями углеводного обмена. Полученные нами данные совпадали с результатами других исследователей, выявивших взаимосвязь нарушений углеводного и липидного обмена с развитием воспалительных реакций у больных ИБС и также подчеркивающих значительную роль ИР в данных процессах [13]. Роль ИР в развитии других ССЗ также активно изучается. С нарушениями углеводного обмена и ИР связывают фибрилляцию предсердий, причём отмечают гендерные различия в развитии ремоделирования миокарда [14]. Китайскими исследователями выявлена связь повышения уровня провоспалительных IL с развитием андрогенного дефицита, следствием чего являются метаболические нарушения и ранняя сердечно-сосудистая патология [15]. Аналогичные результаты получены и российскими учеными о связи ожирения со снижением уровня тестостерона и развитием ИБС [16].

Нами была выявлена достоверно более выраженная гипертрофия ЛЖ у мужчин с высоким сердечно-сосудистым риском. Безусловно, сочетание нескольких факторов риска, что характерно для мужчин, сопровождается повышенной активностью воспалительных реакций, развитием АГ с ранним поражением органов-мишеней, в том числе и функционально-анатомическим изменением сердца. Наличие нескольких факторов риска у мужчин приводит к раннему развитию АГ, которая может наблюдаться уже с 18 лет [17].

**Заключение.** Наличие множественных факторов риска сердечно-сосудистых событий у мужчин оказывает более значимое влияние на эндотелиальную дисфункцию и гипертрофию миокарда ЛЖ, чем единичные факторы риска. Степень подъёма АД и длительность АГ взаимосвязаны с выраженностью цитокиновых реакций. Выявлены корреляционные связи факторов риска с показателями АД, уровнем IL и ИР. У мужчин выявлено наибольшее число корреляционных связей уровня IL с показателями липидного профиля.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА (пп. 2-4, 6, 8, 10-13, 15  
см. REFERENCES)

1. Нейфельд И.В., Бобылева И.В., Скупова И.Н. Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний у постменопаузальных женщин в зависимости от индекса массы тела. *Бюллетень медицинских интернет-конференций*. 2012; 2(12): 1001–3.
5. Скибицкий В.В. Факторы риска и структура кардиоваскулярной патологии у женщин в климаксе различного генеза. *Проблема женского здоровья*. 2007; 3(2): 21–8.
7. Радаева О.А., Симбирцев А.С. Гендерные особенности системы интерлейкина 1 у женщин с эссенциальной артериальной гипертензией. *Цитокины и воспаление*. 2014; 3(13): 31–7.
9. Чазова И.Е., Ощепкова Е.В., Жернакова Ю.В. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Клинические рекомендации. *Кардиологический вестник*. 2015; 1(X): 3–30.
14. Онучина Е.Л., Соловьев О.В., Онучин С.Г., Мочалова О.В., Поздняк А.О. Гендерные особенности развития фибрилляции предсердий у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. *Практическая медицина*. 2012; 65: 92–6.
16. Донцов А.В. Связь ожирения и андрогенного статуса у больных ишемической болезнью сердца. IX Международная (XVIII Всероссийская) Пироговская научная медицинская конференция студентов и молодых ученых. *Вестник Российского государственного медицинского университета*. 2014; 2: 138.
17. Кривенко В.И., Пахомова С.П., Гриненко Т.Ю., Федорова Е.П., Непрядкина И.В., и др. Особенности артериальной гипертензии у мужчин призывного возраста. *Медицина неотложных состояний*. 2013; 2(49): 95–6.

#### REFERENCES

1. Neyfel'd I.V., Bobileva I.V., Skupova I.N. Risk factors for cardiovascular disease in postmenopausal women, depending on the body mass index. *Byulleten' meditsinskikh internet-konferentsiy*. 2012; 2(12): 1001–3.
2. Castelli W.P., Anderson K., Wilson P.W., Levy D. Lipids and risk of coronary heart disease. The Framingham Study. *Ann. Epidemiol.* 1992; 2: 23–8.
3. Sharma A. M. Adipose tissue: a mediator of cardiovascular risk. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2002; 26(Suppl 4): 5–7.
4. Krishnan E. Hyperuricemia and incident heart failure. *Circ. Heart-Fail.* 2009; 2(6): 556–562.

5. Skibitskiy V.V. Risk factors and structure of cardiovascular pathology in women in menopause of various genesis. *Problemy zhenskogo zdorov'ya*. 2007; 3 (2): 21–8.
6. Bautista L.E., Veram L.M., Arenas I.A., Gamarra G. Independent association between inflammatory markers (C-reactive protein, interleukin-6, and TNF-a) and essential hypertension. *J. Hum. Hypertension*. 2005; 19: 149–54.
7. Radaeva O.A., Simbirtsev A.S. Gender peculiarities of interleukin 1 system in women with essential hypertension. *Tsitokiny i vospalenie*. 2014; 3 (13): 31–7.
8. Ledue T., Rifai N. Preanalytic and analytic sources of variations in CRP measurement implications for cardiovascular disease risk assessment. *Clin. Chem.* 2003; 49 (8): 1258–71.
9. Chazova I.E., Oshchepkova E.V., Zhernakova Yu.V. Diagnosis and treatment of hypertension. Clinical recommendations. *Kardiologicheskiy vestnik*. 2015; 1 (X): 3–30.
10. Cseh K., Winkler G., Melczer Z., Baranyi E. The role of tumor necrosis factor (TNF)-alpha resistance in obesity and insulin resistance. *Diabetologia*. 2000; 43 (4): 525.
11. Hotamasligil G.S. Molecular mechanism of insulin resistance and the role of the adipocyte. *Int. J. Obes.* 2000; 24 (Suppl. 4): 23–7.
12. Regitz-Zagrosek V., Lehmkuhl E., Weickert M.O. Gender differences in the metabolic syndrome and their role for cardiovascular disease. *Clin. Res. Cardiol.* 2006; 95(3):136–47.
13. Wannamethee S.G., Lowe G.D., Shaper A.G., Rumley A., Lennon L., et al. The metabolic syndrome and insulin resistance: relationship to haemostatic and inflammatory markers in older non-diabetic men. *Atherosclerosis*. 2005; 181(1): 101–8.
14. Onuchina E.L., Solov'ev O.V., Onuchin S.G., Mochalova O.V., Pozdnyak A.O. Gender features of the development of atrial fibrillation in patients with type 2 diabetes mellitus. *Prakticheskaya medicina*. 2012; 65: 92–6.
15. Yun-mei Yang, Xue-ying Lv, Wei-dong Huang, Zhe-rong Xu, Ling-jiao Wu. Study of androgen and atherosclerosis in old-aged male. *J. Zhejiang Univ. Sci. B.* 2005; 6(9): 931–5.
16. Dontsov A.V. The relationship between obesity and androgen status in patients with coronary heart disease. IX International (XVIII All-Russian) Pirogov Scientific Medical Conference of Students and Young Scientists. *Vestnik Rossiyskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta*. 2014; 2: 138.
17. Krivenko V.I., Pakhomova S.P., Grinenko T.Yu., Fedorova E.P., Nepryadkina I.V., et al. Features of hypertension in men of draft age. *Meditsina neotlozhnykh sostoyaniy*. 2013; 2 (49): 95–6.

Поступила 05.03.18  
Принята к печати 02.04.18