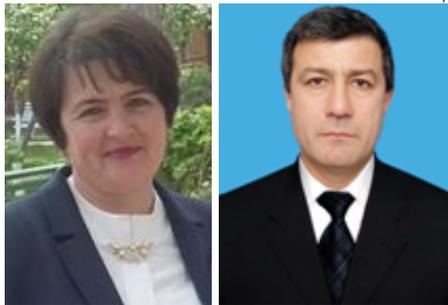


ФАКТОРЫ РОСТА И ПОВРЕЖДЕНИЯ У МУЖЧИН С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ



Наврүзова Шакар Истамовна, Солиев Алишер Урокович
Бухарский государственный медицинский институт, Республика Узбекистан, г. Бухара

АРТЕРИАЛ ГИПЕРТОНИЯ БИЛАН ОҒРИГАН ЭРКАКЛАРДА ЎСИШ ВА ЗАРАРЛАНИШ ОМИЛЛАРИ

Наврүзова Шакар Истамовна, Солиев Алишер Урокович
Бухоро давлат тиббиёт институти, Ўзбекистон Республикаси, Бухоро ш.

GROWTH FACTORS AND DAMAGE IN MEN WITH ARTERIAL HYPERTENSION

Navruzova Shakar Istamovna, Soliev Alisher Urokovich
Bukhara State Medical Institute, Republic of Uzbekistan, Bukhara

e-mail: Solal@yandex.ru

Резюме. Долзарблиги. Клиник тиббиётда катта ютуқларга қарамай, юрак қон-томир касалликлари ҳали ҳам касалланиш ва ўлим структурасида асосий ўринни эгалламоқда. Гипертензиянинг асоратлари беморларнинг ногирон бўлиб қолишига, иш қобилиятини йўқотишига, умрнинг қисқаришига, ҳаттоки ўлимга ҳам сабаб бўлиши мумкин. Беморларда гипертензиянинг асоратларини башорат қилиш ва шунга қараб уни олдини олиш долзарб ҳисобланади. Трансформирловчи ўсиш омили (TGF-β1) - буйракда фиброз ривожланишини кучайтиради, буйраklar ва бошқа ички органлар томирларининг ҳолатини баҳолаш, шунингдек эркакларда гипертония асоратларини олдини олиш учун динамик равишда TGF-β1, инсулинга ўхшаши омил (IGF-I), прокальцитонин (ПКТ), мочевино ва креатинин миқдорини аниқлаш тавсия этилади. Материал ва услублар. Тадқиқот объекти сифатида артериал гипертензия (АГ) нинг 1 ва 2 даражаси билан оғриган, 45-74 ёшидаги беморлар текширилди. Уларнинг ўртача ёши $60,0 \pm 4,9$ ни ташиқил қилди. Назорат гуруҳи тегишли ёшдаги гипертензиясиз 30 та эркакдан иборат бўлди. Тадқиқотдан истисно қилиш мезонлари: миокард инфаркти, 1-тип қандли диабет, ностабил стенокардия, феохромоцитома, бўлмачалар фибрилляцияси, мияда қон айланишининг ўткир бузилиши, дисциркулятор энцефалопатия, сийдик тош касаллиги, ўт тош касаллиги, бронхиал астма, ўпканинг сурункали обструктив касаллиги (ЎСОК). Барча беморларда клиник ва иммунологик, биокимёвий, лаборатория текширувлари ўтказилди. Таққослаш учун беморлар гипертензиянинг оғирлигига қараб тақсимланди: 1-гуруҳ – АГ 1-даража бўлган эркаклар; 2 – гуруҳ - АГ 2-даража бўлган эркаклар. Назорат гуруҳида 30 та АГ бўлмаган эркаклар иштирок этди. Инсулинга ўхшаши ўсиш омили-1 (IGF-I) концентрацияси иммунофермент усули (ИФА) билан “Diagnostic Systems Laboratories” (АҚШ) тизимлари тўплами ёрдамида аниқланди. Референт кўрсаткичлар: 81-284 нг/мл. Эндотелин (VEGF) концентрациясини аниқлаш StatFax 3200 қурилмасида «Biomedica» тест тизимлари (Австрия) ёрдамида иммунофермент таҳлил усули билан амалга оширилди. Қон плазмасидаги прокальцитонин (ПКТ) концентрациясини аниқлаш энг аниқ иммунолюминометрик усул ёрдамида амалга оширилди. Хулоса. Юқоридагиларни ҳисобга олган ҳолда, белгиланган тадқиқот маълумотлари гипертензия натижаларини башорат қилиш ва жинсни ҳисобга олган ҳолда асоратлар ривожланишининг информацион кўрсаткичларини аниқлашга имкон берди. Гипертензиянинг церебрал асоратларини олдини олиш учун вазоэндотелиал ўсиш омили ёки эндотелин (VEGF), ПКТ ва TGF-β1 - ни динамикада ўрганиш тавсия этилади.

Калим сўзлар: Қон томир эндотелиал дисфункцияси, чап қоринча гипертрофияси, иммун тизими, артериал гипертензия, TGF-β1, IGF-I, ПКТ, мочевино, креатинин.

Abstract. Despite the great progress in clinical medicine, cardiovascular diseases still occupy the main place in the structure of morbidity and mortality. Complications of hypertension can cause patients to become disabled, lose their ability to work, shorten their life, and even cause death. It is important to predict the complications of hypertension in patients and prevent it accordingly. Transforming growth factor beta (TGF-β) enhances the development of fibrosis in the kidney, it is recommended to dynamically determine the amount of TGF-β1, insulin-like growth factor-1 (IGF-I), procalcitonin (PCT), urea and creatinine in order to assess the condition of the vessels of the kidneys and other internal vital organs, as well as to prevent complications of hypertension in men. Materials and methods. Patients aged 45-74 years with 1 and 2 degrees of Arterial hypertension (AG) were examined as the object of research. Their average age was 60.0 ± 4.9 . The con-

trol group consisted of 30 age-matched men without hypertension. Exclusion criteria from the study were myocardial infarction, type 1 diabetes mellitus, unstable angina pectoris, pheochromocytoma, atrial fibrillation, acute cerebral blood circulation disorder, dyscirculatory encephalopathy, urinary stone disease, gallstone disease, bronchial asthma, chronic obstructive pulmonary disease (COPD). All patients underwent clinical and immunological, biochemical and laboratory tests. For comparison, patients were divided according to the severity of hypertension: group 1 – men with AG 1 degree; 2 – group - men with AG 2 degree. The control group consisted of 30 non-AG men. Insulin-like growth factor-1 (IGF-1) concentration was determined by enzyme-linked immunosorbent assay (IFA) using a set of systems from «Diagnostic Systems Laboratories» (USA). Reference values: 81-284 ng/ml. Determination of the concentration of endothelin (VEGF) was carried out by the method of immunoenzymatic analysis using the "Biomedica" test systems (Austria) on the StatFax 3200 device. Determination of procalcitonin (PC) concentration in blood plasma was performed using the most accurate immunoluminometric method. Taking into account the above, the established research data made it possible to predict the results of hypertension and to determine the informative indicators of the development of complications, taking into account the gender. To prevent cerebral complications of hypertension, it is recommended to study VEGF and TGF- β 1 in dynamics.

Keywords: Vascular endothelial dysfunction, left ventricular hypertrophy, immune system, arterial hypertension, TGF- β 1, IGF-I, PC, urea, creatinine.

Введение. Старение и заболевания, связанные с образом жизни, вызывают сосудистую дисфункцию и повышают риск сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [6,7].

Клеточное старение также влияет на сосудистую систему. Это называется "старением сосудов" и хорошо известно, что оно способствует развитию ССЗ, включая артериальную гипертензию (АГ), атеросклероз и систолическую сердечную дисфункцию, а также системные метаболические нарушения [9, 10, 11].

Эндотелиальные клетки (ЭК) поддерживают сосудистый гомеостаз, а здоровые ЭК реагируют на физические и химические стимулы, продуцируя различные факторы, участвующие в регуляции сосудистого тонуса, клеточной адгезии, тромбозе, пролиферации гладкомышечных клеток и воспалении [2,4]. Факторы риска ССЗ, включая гипертензию, ожирение, диабет и старение, индуцируют старение ЭК главным образом через активацию сигнализации P53 [1,3]. В атеросклеротической бляшке обнаружены стареющие ЭК. Такие стареющие клетки продуцируют провоспалительные цитокины и способствуют развитию низкосортного стерильного воспаления и ремоделированию тканей, способствуя повышенной восприимчивости к атеросклеротическим заболеваниям [5,8,11].

Цель исследования: Изучение белковых факторов роста и повреждения при артериальной гипертензии у мужчин.

Материалы и методы исследования. Объектом исследования явились 60 мужчин с АГ 1 и 2 степени, в возрасте в возрасте 45-74 лет, средний возраст составил $60,0 \pm 4,9$ года. Контрольную группу составили 30 мужчин без АГ соответствующего возраста. Критериями исключения из исследования были инфаркт миокарда, сахарный диабет 1-типа, нестабильная стенокардия, феохромоцитомы, мерцательная аритмия, острое нарушение мозгового кровообращения, дисциркуляторная энцефалопатия, мочекаменная болезнь,

желчекаменная болезнь, бронхиальная астма, ХОБЛ.

Всем больным проведены клинико-иммунологические, биохимические, лабораторные исследования.

Для сравнения распределили больных в зависимости от степени тяжести АГ: 1-группа мужчин с АГ 1-степени; 2-группа- мужчины с АГ 2-степени.

Верификацию АГ проводили по требованиям Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), классифицировали по международной классификации болезней (МКБ-10). При этом придерживались классификации АСС/АНА Hypertension Guidelines (2017).

Забор крови всем исследуемым группам пациентов проводился утром между 8 и 9 часами из локтевой вены, самотеком, после 14-часового голодания. Сыворотку крови получали с помощью центрифугирования в течение 5 мин при 1500 об/мин, полученные образцы которой разливали по 1,0 мл и хранили при -25°C . Определение концентрации TGF- β 1 проводили иммуноферментным методом в строгом соответствии с инструкцией производителя. Использовались тест-системы производства фирмы «DRG Instruments GmbH» (Германия) для количественного определения TGF- β 1 в сыворотке и плазме крови человека. Порог чувствительности тест-системы: 1,9 пг/мл; специфичность: кросс-реактивность с TGF- β 2 и TGF- β 3 отсутствует. Принцип метода заключается в определении TGF- β 1 твердофазным иммуноферментным методом типа «сэндвич». Непосредственно перед проведением анализа к сывороткам разведенным буфером добавляли 1N раствор соляной кислоты для превращения латентного L-TGF- β 1 в активный TGF- β 1. После нейтрализации 1N раствором гидроксида натрия подготовленные образцы, а также стандарты для построения калибровочной кривой с известными концентрациями TGF- 1 вносили в лунки стрипов. Набор рассчитан на одновременное использование 12

стрипов по 8 лунок в каждом, всего 96 лунок, на дне которых сорбированы анти-TGF- β 1 антитела («твердая фаза»). В ходе 16-часовой инкубации при температуре 4 °С молекулы TGF- β 1 из исследуемых образцов и стандартов связывались с антителами в лунках, а несвязанный материал удалялся путем декантирования с трехкратной промывкой лунок буфером. Затем в лунки вносили специфические моноклональные мышинные антитела к TGF- β 1 и проводили инкубацию в течение 2 ч при комнатной температуре. После промывки для удаления не связавшихся антител в лунки вносили антимишинные антитела IgG, конъюгированные с биотином, затем, после короткой инкубации и промывки – ферментный комплекс стрептавидин-пероксидаза. После инкубации и промывки количество связанного в лунке фермента становится пропорциональным содержанию антигена (TGF- β 1) в исследуемом образце. На последнем этапе вносили субстрат (тетраметилбензидин), который, окисляясь под воздействием находящейся в лунке пероксидазы, изменял оптическую плотность раствора. Торможение цветовой реакции осуществлялось внесением в лунки 0,5 М раствора серной кислоты. Измерение оптической плотности выполняли с помощью фотометра «DRG ELISA-MAT 3000», производства фирмы «DRG Instruments GmbH» (Германия), при длине волны 450 нм. При этом на основании показателей оптической плотности стандартов с известными концентрациями вещества строили калибровочную кривую. Автоматически производился пересчет показателей оптической плотности в единицы концентрации (пикограммы на миллилитр, затем в нанogramмы на миллилитр [нг/мл]). По результатам опыта измеренная оптическая плотность контрольных растворов совпала с указанными в сопроводительных документах значениями с погрешностью, не превышающей $\pm 5\%$, что позволяет считать результаты определения содержания TGF- β 1 в исследуемых сыворотках достаточно точными и воспроизводимыми. Концентрация инсулиноподобного фактора роста-1 (IGF-1) определялась иммуноферментным методом (ИФА) с помощью наборов фирмы “Diagnostic Systems Laboratories” (США). Референтные величины: 81-284 нг/мл.

Определение концентрации эндотелина (VEGF) проводили методом иммуноферментного

анализа с использованием тест-систем «Biomedica» (Австрия) на аппарате StatFax 3200.

Определение концентрации прокальцитонина (ПКТ) в плазме крови проведено с использованием наиболее точного иммунолюминесцентного метода.

Результаты и их обсуждение. Изучая гендерные особенности факторов риска развития АГ, мы не нашли данные о реализации иммунных факторов роста и повреждения в зависимости от пола при АГ. Интересен был патомеханизм течения АГ у мужчин на молекулярном уровне. Для сравнительной оценки полученных данных были проведены исследования по изучению концентрации факторов роста и повреждения, медиаторов воспаления у мужчин с АГ. Выявили достоверное двухкратное повышение концентрации ПКТ у мужчин 1-группы- $0,2\pm 0,01$ нг/мл и 2-группы $0,14\pm 0,01$ нг/мл, против контрольных значений- $0,07\pm 0,03$ нг/мл ($p<0,05$). Полученный результат доказывает наличие бактериального инфицирования и системного воспаления у мужчин с АГ (табл. 1).

Инсулиноподобный фактор роста (IGF-I) при АГ был повышен до $134\pm 0,05$ нг/мл у пациентов 1-группы и 2-группы- $134\pm 0,09$ нг/мл, против контроля- $112,0\pm 0,9$ нг/мл. Установленные высокий сдвиг уровня IGF-I в крови (в 1,2 раза) отмечается при дислипидемии у мужчин при АГ, что показал наличие ожирения как ведущий фактор риска развития метаболического синдрома при АГ. Для прогнозирования развития осложнений АГ нами было также изучена концентрация VEGF, что позволило установить повышение его в 3,5 раза у пациентов 1-группы - $267\pm 18,03$ пг/мл и в 2,8 раза у пациентов 2-группы - $214,1\pm 16,95$ пг/мл по отношению контрольных показателей - $75,4\pm 2,2$ пг/мл. С учетом выше указанных для профилактики церебральных осложнений АГ рекомендуется исследование VEGF в динамике. Пороговое значение VEGF в крови, в пользу повышения риска церебральных осложнений АГ у мужчин является VEGF $\geq 185,5$ пг/мл. Ссылаясь на данные современной литературы, был проведен анализ уровня TGF- β 1, в результате выявили тенденцию к снижению у пациентов 1-группы до $16,3\pm 0,49$ пг/мл и повышение до $36,7\pm 4,67$ пг/мл у пациентов 2-группы ($P<0,05$), по отношению показателей контрольной группы- $19,2\pm 1,8$ пг/мл.

Таблица 1. Факторы роста и повреждений при АГ

| Показатели крови | Контрольная группа n=30 | Мужчины n=60 | |
|-----------------------|----------------------------|----------------------|------------------------|
| | | 1-гр | 2-гр |
| ПКТ, нг/мл | $0,07\pm 0,03$ | $0,2\pm 0,01^*$ | $0,14\pm 0,01^*$ |
| IGF-I, нг/мл | $112,0\pm 0,9$ | $134\pm 0,05^{***}$ | $134\pm 0,09^{***}$ |
| VEGF, пг/мл | $75,4\pm 2,2$ | $267\pm 18,03^{***}$ | $214,1\pm 16,95^{***}$ |
| TGF- β 1, пг/мл | $19,2\pm 1,8$ | $16,3\pm 0,49$ | $36,7\pm 4,67^*$ |

Примечание: * Значения достоверны по отношению к контрольной группе ($P<0,05$ - 0,001)

Установленный дисбаланс в концентрации TGF-β1 при АГ у мужчин показал взаимосвязь с исходом АГ. Статистически значимое повышение уровня TGF-β1 в 1,9 раза выявили у пациентов с АГ 2-степени. При этом у больных также выявили последствия гипертонии: гипертрофия левого желудочка сердца и ангиопатия сосудов почек. Такое заключение подтверждается клинико-лабораторным обследованием.

Заключение. С учетом выше указанных установленных данные исследования позволили прогнозированию исхода АГ и определению информативных индикаторов развития осложнений с учетом пола. Для профилактики церебральных осложнений АГ рекомендуется исследование VEGF и TGF-β1 в динамике.

Литература:

1. Бубновский С.М. / Здоровые сосуды, или зачем человеку мышцы? Головные боли, или зачем человеку плечи?: моногр. / С.М. Бубновский. - М.: Эксмо, 2016. - 564 с.
2. Воробьева Е.Н. и др. /Дисфункция эндотелия при сердечно-сосудистых заболеваниях: факторы риска, методы диагностики и коррекции // Acta Biologica Sibirica. 2016. №1.
3. Ганиева Ш., & Яхъяева Ф. (2022). Современные патогенетические аспекты кардиоренального синдрома. Eurasian Journal of Medical and Natural Sciences, 2(6), 167–173. извлечено от
4. Наврузова Ш.И. (2022). Диагностическое Значение Показателей Клеточного Иммуитета При Артериальной Гипертензии. Central Asian journal of medical and natural sciences, 3(2), 421-426.
5. Ганиева Ш.Ш. (2021). Клинико-Лабораторная Оценка Состояния Здоровья Больных Хронической Обструктивной Болезнью Легких, Перенесших Коронавирусную Инфекцию. Central Asian journal of medical and natural sciences, 76-80.
6. Costantino S, et al. Ageing, metabolism and cardiovascular disease. J Physiol. 2016;594(8):2061–73.
7. Ghebre YT, et al. Vascular Aging: Implications for Cardiovascular Disease and Therapy. Transl Med (Sunnyvale). 2016;6(4).
8. Furuuchi R et al Boysenberry polyphenol inhibits endothelial dysfunction and improves vascular health. PLoS One. 2018 Aug 14;13(8):e0202051.
9. Grassi G., Mark A., Esler M. The sympathetic nervous system alterations in human hypertension // Circulat. Res. - 2015. - Vol. 116(6). - P. 976–990.
10. Yuan L, et al. A role of stochastic phenotype switching in generating mosaic endothelial cell heterogeneity. Nat Commun 2016;7:10160.
11. Yoshida Y, et al. p53-Induced inflammation exacerbates cardiac dysfunction during pressure overload. J Mol Cell Cardiol. 2015;85:183–98.

ФАКТОРЫ РОСТА И ПОВРЕЖДЕНИЯ У МУЖЧИН С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Наврузова Ш.И., Солиев А.У.

Резюме. Актуальность. Несмотря на большой прогресс клинической медицины, сердечно-сосудистые заболевания по-прежнему занимают основное место в структуре заболеваемости и смертности. Осложнения артериальной гипертензии могут привести к инвалидности пациентов, потере трудоспособности, сокращению их жизни и даже смерти. Важно прогнозировать осложнения артериальной гипертензии у пациентов и соответствующим образом предотвращать их. TGF-β усиливает развитие фиброза в почках, рекомендуется динамическое определение количества TGF-β1, IGF-I, ПКТ, мочевины и креатинина с целью оценки состояния сосудов почек и других внутренних жизненно важных органов, а также для профилактики осложнений гипертонической болезни у мужчин. Материалы и методы. В качестве объекта исследования были обследованы пациенты в возрасте 45-74 лет с артериальной гипертензией (АГ) 1 и 2 степени. Их средний возраст составил 60,0±4,9 года. Контрольную группу составили 30 мужчин того же возраста без артериальной гипертензии. Критериями исключения из исследования были инфаркт миокарда, сахарный диабет 1 типа, нестабильная стенокардия, феохромоцитомы, фибрилляция предсердий, острое нарушение мозгового кровообращения, дисциркуляторная энцефалопатия, мочекаменная болезнь, желчнокаменная болезнь, бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ). Всем пациентам были проведены клинико-иммунологические, биохимические и лабораторные исследования. Для сравнения больные были разделены по степени тяжести артериальной гипертензии: 1-я группа – мужчины с АГ 1 степени; 2 – группа – мужчины с АГ 2 степени. Контрольную группу составили 30 мужчин без АГ. Концентрация инсулиноподобного фактора роста-1 (IGF-1) определялась иммуноферментным методом (ИФА) с помощью наборов фирмы “Diagnostic Systems Laboratories” (США). Референтные величины: 81-284 нг/мл. Определение концентрации эндотелина (VEGF) проводили методом иммуноферментного анализа с использованием тест-систем «Biomedica» (Австрия) на аппарате StatFax 3200. Определение концентрации прокальцитонина (ПКТ) в плазме крови проведено с использованием наиболее точного иммунолюминиметрического метода. Статистическую обработку полученных результатов проводили методами параметрической и непараметрической статистики. Заключение. С учетом выше указанных установленных данные исследования позволили прогнозированию исхода АГ и определению информативных индикаторов развития осложнений АГ рекомендуется исследование VEGF и TGF-β1 в динамике.

Ключевые слова: дисфункция эндотелия сосудов, гипертрофия левого желудочка, иммунная система, артериальная гипертензия, ТФР-β1, ИФР-I, ФХ, мочевина, креатинин.