

## ИЗМЕНЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ Е-АТ К БИОРЕГУЛЯТОРАМ ПРИ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ

Н.Ю. Келина, О.А. Куликова, Т.Ю. Мамелина

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Пензенская государственная технологическая академия», (ПГТА)

440039, г. Пенза, проезд Байдукова/ул. Гагарина, 1а/11.

e-mail: [nukelina@yandex.ru](mailto:nukelina@yandex.ru)

Исследованы изменения показателей е-АТ к эндогенным биорегуляторам в сыворотке крови у больных гипертонической болезнью.

Ключевые слова: естественные антитела, эндогенные биорегуляторы, гипертоническая болезнь, адаптация, гомеостаз.

Широкая распространенность гипертонической болезнью (ГБ), высокая инвалидность и риск развития более тяжелых состояний организма (ишемическая болезнь сердца, инсульт и др.) среди заболеваний сердечно – сосудистой системы ставят проблему изучения этой патологии на одно из ведущих мест в структуре заболеваемости населения при кардиологической патологии и одной из серьезнейших проблем мирового сообщества [2,5 6,7].

Вопросами изучения механизмов возникновения гипертонической болезни занимаются представители многих специальностей – биохимики, иммунологи, гематологи, экологи.

В настоящее время у кардиологов особый интерес вызывает изучение физиологических свойств нейромедиаторов и динамики в кровотоке к нейропептидам, в том числе к биогенным аминам и опиоидным пептидам [1].

Большинство исследователей разделяют точку зрения о том, что возникновение ГБ зависит от силы агрессии нейрогенных факторов и выброса в кровотоки биологически активных соединений таких как нейромедиаторы и нейропептиды [3,4].

Иммунная система это основная система поддержания молекулярного гомеостаза организма и находится в тесной связи с нервной системой организма. Активность иммунной системы связана с поиском и уничтожением чужеродных микробных факторов и с устранением или блокированием потенциально вредных для гомеостаза факторов в первую очередь действием аутоантител.

При нарушениях взаимодействия иммунной и нервной систем такие антитела могут выполнять важную компенсаторную, адаптивную и иммунорегулирующую функции [3].

В публикациях последних лет определенное внимание уделяется изучению роли сывороточных естественных антител к нейромедиаторам, как природных тестов при патогенезе гипертонической болезни.

Антитела могут вырабатываться на свойственные организму низкомолекулярные и высокомолекулярные соединения. В нормальных условиях антитела к эндогенным биорегуляторам являются компонентами сыворотки крови и синтезируются у здоровых лиц в строго определенных количествах, мало подверженных индивидуальным колебаниям. Исследования последних десятилетий выявили уникальные антистрессорные и адаптогенные способности е-АТ, их участие в нейропротекторных эффектах, антидепрессивных и антигипокстических свойств позволяют организму сохранять гомеостатические параметры.

Стойко нарушенная продукция е-АТ к нейромедиаторам сопровождается или предшествует формированием клинических манифестаций гипертонической болезни.

В отличие от физиологической нормы при развитии патологического процесса продукция аутоантител соответствующей специфичности начинает испытывать тенденцию к сдвигам. Развитие патологических изменений в органах и тканях ведут к метаболическим изменениям и поступлению их в кровь, что сопровождается реакцией иммунной системы в виде роста или снижения продукции аутоантител требуемой специфичности. Подобные реакции являются адаптационно-приспособительными и нацелены на восстановление гомеостаза за счет оптимизации клиренса метаболитов [4].

Повышенный синтез сывороточных е-АТ к нейромедиаторам сопровождается метаболическими и функциональными нарушениями, в первую очередь систем детоксикации.

Однако в литературе до сих пор нет четкого представления об изменениях показателей е-АТ к эндогенным биорегуляторам, их уровнях в сыворотке крови при динамическом наблюдении и значению для оценки тяжести состояния у пациентов с гипертонической болезнью.

**Цель работы** - изучить уровни е-АТ к эндогенным биорегуляторам при гипертонической болезни.

**Материалы и методы исследования:** Обследована группа из 45 пациентов с диагнозом гипертоническая болезнь из них мужчин – 20 человек, женщин – 25 человек, средний возраст  $50 \pm 7,3$  лет. Контрольная группа состояла из 41 человека – практически здоровые люди без клинических проявлений кардиологических заболеваний (по данным амбулаторного обследования) из них мужчин – 14 человек, женщин – 27 человек, средний возраст  $38 \pm 7,3$  лет.

Пациенты были обследованы на первые и третьи сутки после поступления в стационар.

Забор крови и ее подготовка к лабораторному анализу клинических и биохимических тестов осуществлялся согласно схеме принятой в практике клинко-лабораторной диагностики.

Для проведения иммуноферментного анализа у обследуемых лиц осуществляли забор 5 мл венозной крови натощак. Пробирки с кровью помещали в термостат на 30 мин. при  $T\ 37^{\circ}\text{C}$ , затем пробирку с образовавшимся сгустком оставляли на 18 часов при  $T\ 4^{\circ}\text{C}$ . Образовавшуюся сыворотку центрифугировали при 3000 об/мин. Далее полученные образцы сывороток хранили при  $T\ -20^{\circ}\text{C}$  до момента тестирования.

**Методы исследования:**

Проведен иммуноферментный анализ естественных антител к  $\beta$  – эндорфину, серотонину, брадикинину, гистамину, дофамину.

После проведения процедуры определения е-АТ в сыворотке крови рассчитывали относительный уровень определенных естественных антител в пробах, выраженный в процентах от уровня антител в контрольной сыворотке, обозначаемый в условных единицах.

- Показатели формулы периферической крови и биохимические исследования проводили по унифицированным методам, принятым для обследования в данной нозологической группе пациентов и в группе доноров.
- Математические методы анализа: использовали комплекс статистических методов с применением пакета программ IBM SPSS,20 для научных исследований.

**Результаты и обсуждение:**

В результате проведенного лабораторного анализа установлено, что при поступлении больных на лечение содержание е-АТ к биорегуляторам в сыворотке крови было повышено (табл. 1).

Выявлено, что на первые сутки поступления наблюдалось увеличение в сыворотке крови естественных антител к  $\beta$  – эндорфину на 10%, брадикинину – на 32% ( $p<0,05$ ), гистамину – на 38% ( $p<0,05$ ), серотонину – на 54% ( $p<0,05$ ) и дофамину – на 134% ( $p<0,05$ ). Содержание естественных антител к нейромедиаторам на третьи сутки наблюдения колебалось и имело разнонаправленный характер. Уровень е-АТ к серотонину был снижен на 77% ( $p<0,05$ ), дофамину – повышен на 113% ( $p<0,05$ ), гистамину, брадикинину и  $\beta$  – эндорфину были понижены до цифр, отмеченных в группе доноров (контрольной группы), принятых за норму (табл. 1).

Таблица 1. Естественные антитела в сыворотке крови в группе больных гипертонической болезнью (динамическое наблюдение)

Анализируемые показатели (усл.ед.)	Значение показателей (M±σ)		
	группа доноров (контрольная группа)	гипертоническая болезнь (1-ая группа) первые сутки	гипертоническая болезнь (1- ая группа) третьи сутки
	n=41	n=45	n=16
е – АТ к β – эндорфину	32,1±3,9	35,5±5,6	32,4±5,2 <sup>Δ</sup>
е – АТ к серотонину	31,4±4,3	48,3±6,1*	24,2±5,7* <sup>Δ</sup>
е – АТ к брадикинину	31,0±4,7	40,8±4,5*	33,1±4,8 <sup>Δ</sup>
е – АТ к гистамину	33,1±4,4	45,6±5,2*	35,6±5,1 <sup>Δ</sup>
е – АТ к дофамину	23,1±3,8	54,2±5,8*	50,4±4,6*

Примечание: \* p<0,05 по отношению к группе доноров (контрольной группе)

<sup>Δ</sup> p<0,05 по отношению к показателям первых суток наблюдения

При анализе содержания е-АТ к гистамину и серотонину к группе пациентов с гипертонической болезнью была отмечена максимальная частота выявленности этих маркеров по сравнению с естественными антителами к другим нейромедиаторам при поступлении в стационар и на третьи сутки наблюдения.

У больных гипертонической болезнью на первые сутки наблюдения были выявлены следующие зависимости: е-АТ к гистамину и серотонину увеличены и составляли  $45,6 \pm 5,2$  усл. ед. и  $48,3 \pm 6,1$  усл. ед. соответственно по отношению к контрольной группе; на третьи сутки – уровень е-АТ к серотонину снизились на 50% ( $24,2 \pm 5,7$  усл. ед.,  $p < 0,05$ ) по отношению к первым суткам наблюдения, к гистамину их образование было резко снижено до цифр в группе доноров (табл. 1; рис.1).

Полученные значения позволяют считать, что е-АТ к серотонину являются важными маркерами при лабораторном контроле у пациентов с гипертонической болезнью [1].

При анализе содержания е-АТ к дофамину мы наблюдали одинаковую динамику выявленности данных параметров в течение трех суток наблюдения.

Проведенный лабораторный контроль на первые сутки наблюдения показателей естественных антител к дофамину в сыворотке крови выявил, что уровень е-АТ к анализируемому биорегулятору составил  $54,2 \pm 5,8$  усл. ед.  $p < 0,05$ , что выше в 2,3 раза по отношению к аналогичным величинам в контрольной группе обследования, в то же время на третьи сутки наблюдения е – АТ к дофамину ( $50,4 \pm 4,6$  усл.ед.,  $p > 0,05$ ) незначительно отличались от первых суток обследования (рис. 1). Таким образом, достоверно повышенный уровень е-АТ к дофамину был характерен для пациентов с гипертонической болезнью при поступлении и на третьи сутки наблюдения. Избыточное образование е – АТ к дофамину, играющих огромную роль в развитии гипертонической болезни, зафиксированные на первые сутки незначительно снижались до третьих суток наблюдения. Это вполне объяснимо патологической активацией нейромедиатора дофамина и выраженность компенсаторных изменений в организме пациентов с гипертонической болезнью, одним из отражений которых могут быть качественные и количественные изменения естественных антител к дофамину.

При исследовании е-АТ к брадикинину на первые сутки наблюдения данные показателя составляли  $40,8 \pm 4,5$  усл. ед.,  $p < 0,05$ . Установлено его увеличение на 32% по сравнению с контрольными величинами группы доноров, к третьим суткам их образование было резко снижено до цифр в группе доноров (рис. 1). В клинической практике определение е-АТ к брадикинину в сыворотке крови применяется как медиатор воспаления.

Учитывая, что изменение в сыворотке крови естественных антител к нейромедиаторам может служить показателем, характеризующим взаимодействие ЦНС с гуморальным звеном иммунитета при патологии логично сопоставление изучаемых метаболитов опиоидной системы на примере е-АТ к  $\beta$  – эндорфину.

При анализе полученных данных е-АТ к  $\beta$  – эндорфину на первые сутки выявилось незначительное повышение на 10%, что составило  $35,5 \pm 5,6$  усл. ед. ( $p > 0,05$ ) (табл. 1), на третьи сутки наблюдалась нормализация показателей е-АТ к  $\beta$  – эндорфину  $32,4 \pm 5,2$  усл.ед. ( $p > 0,05$ ) по отношению к группе доноров (рис.1).

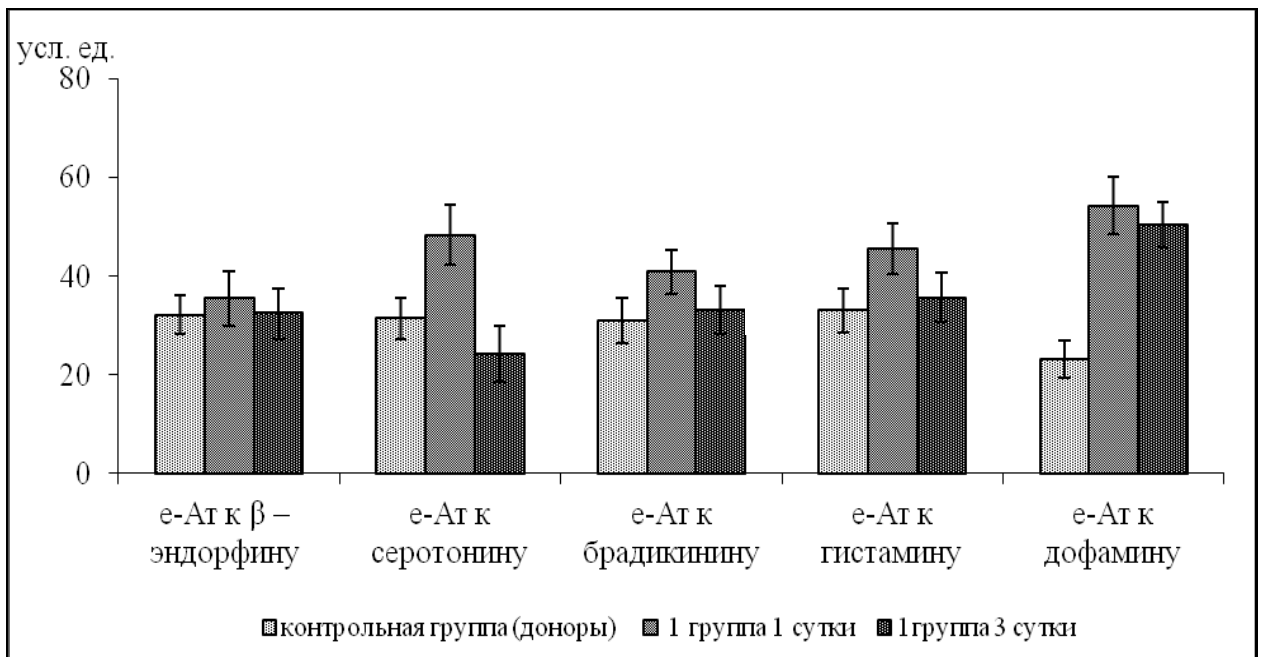


Рисунок 1. E-AT к эндогенным биорегуляторам у больных гипертонической болезнью (динамическое наблюдение)

Примечание: \*  $p < 0,05$  по отношению к группе доноров (контрольной группе)

<sup>Δ</sup>  $p < 0,05$  по отношению к показателям первых суток наблюдения

Таким образом, при развитии гипертонической болезни происходит специфическое изменение гуморального иммунитета, выражающееся в увеличении уровня антител, связывающих эндогенные нейромедиаторы.

На основании анализа результатов лабораторного контроля в сыворотке крови пациентов с гипертонической болезнью определены е-АТ к гистамину, серотонину, характеризовавшиеся наибольшим ответом. Обнаруживаются отличия в содержании естественных антител к нейромедиаторам в сыворотке крови по сравнению с контрольной группой (группа доноров).

Изучение состава естественных антител к нейромедиаторам в сыворотке крови больных гипертонической болезнью выявил, что определение анализируемого комплекса лабораторных параметров, проведенных на основе иммуноанализа может явиться методом изучения нейроиммунных связей при гипертонической болезни путем оценки в сыворотке крови больных уровня е-АТ к нейромедиаторам, имеющим непосредственное отношение к патогенезу заболевания.

Как показали исследования сывороточных е-АТ к нейромедиаторам увеличение их уровня на первые сутки, в последующем, на третьи сутки наблюдения проявляются дисбалансом спектра анализируемых естественных антител отмеченного в снижении их уровня до показателей, выявленных в контрольной группе (группа доноров).

Таким образом, проведенные исследования подтвердили, что содержания антител к нейромедиаторам в кровотоке могут служить параметрами лабораторного контроля у больных с гипертонической болезнью.

Изучение клинко-биохимического состава крови у 45 обследованных пациентов показало некоторое нарушение в функциональных пробах печени и почек и периферической крови (табл. 2, 3).

Для выявления скрытых явлений функциональной недостаточности систем детоксикации было проведено сопоставление 20 параметров клинко-биохимических показателей крови в группе пациентов с гипертонической болезнью и аналогичных тестов лабораторного анализа в контрольной группе (доноры).

Результаты оценки функции печени проявились дисбалансом активности изучаемых ферментов, что зафиксировано увеличением в сыворотке крови как ЛДГ, так и в активности АлАТ и АсАТ в группе обследованных пациентов (табл. 2).



Таблица 2. Биохимические параметры крови у больных гипертонической болезнью (исходное состояние)

Анализируемые параметры	Значение показателей (M±σ)	
	группа доноров (контрольная группа)	гипертоническая болезнь (1-ая группа)
	n=41	n=45
Мочевина (ммоль/л)	4,1±0,36	5,2±1,01*
Креатинин (мкмоль/л)	84,6±1,53	105,6±2,61*
Билирубин (мкмоль/л)	16,8±3,37	13,5±2,6
Глюкоза (ммоль/л)	4,6±0,18	5,3±0,81
Холестерин (мкмоль/л)	4,5±0,17	5,2±0,82
АсАТ (нмоль/с×л)	16,5±1,12	26,3±1,12*
АлАТ (нмоль/с×л)	15,8±1,27	28,1±1,28*
КФК (Ед/л)	109±11,6	119,7±10,8
ЛДГ (Ед/л)	250±13,9	359,5±18,4*
Триглицериды (ммоль/л)	1,03±0,1	1,3±0,22

Примечание: \*  $p < 0,05$  по отношению к группе доноров (контрольной группе)

Лабораторный контроль показателей выявил, что у больных гипертонической болезнью уровень активности ЛДГ составил  $359,5 \pm 18,4$  Ед/л ( $p < 0,05$ ). Содержание в крови данного фермента на 44% выше, чем у пациентов в контрольной группе. Активность ферментов в крови АсАТ и АлАТ достоверно повышена на 60% и 77%, соответственно, по сравнению с этими же показателями у доноров (табл. 2).

Нами выявлены достоверные отличия в превышении мочевины – на 27% и креатинина – 25% в сравнении с контрольной группой (табл. 2).

Проведенные исследования подтвердили напряжение систем детоксикации организма, проявившие себя повышенным уровнем катаболизма белка.

Характерным для данной группы больных явилось повышение концентрации триглицеридов. В крови больных гипертонической болезнью уровень триглицеридов был повышен на 23% ( $p > 0,05$ ) по сравнению с группой доноров (контрольной группой). Известно, что данный показатель является фактором риска при возникновении и развитии гипертонической болезни.

При сопоставлении других параметров клинико-лабораторного контроля сыворотки крови больных с гипертонической болезнью достоверного изменения концентраций по сравнению с аналогичными параметрами клинико-лабораторного контроля в группе доноров не выявлено.

Таким образом, анализ биохимических нарушений у пациентов в анализируемой группе показал повышение активности АлАТ и АсАТ трансаминаз. Отмечено достоверное увеличение активности ЛДГ. Параметры уровня мочевины и креатинина были достоверно выше аналогичным в группе доноров.

Развитие нарушений в функционировании систем детоксикации у больных гипертонической болезнью приводит к обменным нарушениям, подтвержденным лабораторными показателями.

Нарушение комплексобразующей функции гепатоцитов в печени подтвердилось увеличением уровня трансаминаз. Изменения в функциональных пробах печени были выражены в активности ЛДГ.

Выявленные нарушения в функциональных пробах у больных гипертонической болезнью связаны с напряжением компенсаторных особенностей печеночной ткани (табл. 2).

При анализе показателей периферической крови на первые сутки наблюдения отмечено достоверное повышение эозинофилов - на 87%, СОЭ – на 82%, моноцитов – на 64%, лейкоцитов – на 30% и снижение палочкоядерных нейтрофильных клеток – на 18%, на третьи сутки – отмечено достоверное повышение СОЭ – на 96%, эозинофилов - на 87%,

лейкоцитов – на 20% и снижение моноцитов – на 42% и палочкоядерных нейтрофильных клеток – на 12% по отношению к цифрам контрольной группы (доноров) (табл. 3).

Итак, у больных гипертонической болезнью в исходном состоянии и при динамическом наблюдении (третьи сутки) отмечен относительно высокий дисбаланс числа клеток периферической крови. Выявленное увеличение отдельных клеток крови можно расценить как благоприятную реакцию организма, что можно констатировать, как возможное сохранение его адаптационной способности.

Таблица 3. Форменные элементы крови у больных гипертонической болезнью (динамическое наблюдение)

Этапы исследования	контрольная группа	Сутки наблюдения	
		1	3
Анализируемые параметры	Значение показателей (M±σ)		
	n=41	n=45	n=16
Гемоглобин (г/л)	134±2,07	143,4±9,93	131,4±10,14
Эритроциты (10 <sup>12</sup> /л)	4,3±0,06	4,7±0,15*	4,24±0,32 <sup>Δ</sup>
Лейкоциты (10 <sup>9</sup> /л)	5,2±0,35	6,7±1,2*	6,27±2,1*
Цветной показатель (ед.)	0,9±0,01	0,91±0,14	0,91±0,1
СОЭ (мм/ч)	8,3±0,61	15,2±1,02*	16,3±1,8*
Эозинофилы (%)	1±0,39	1,8±0,37*	1,8±0,8*
Палочкоядерные нейтрофилы (%)	2,7±0,37	2,3±0,48	2,4±0,67
Сегментоядерные нейтрофилы (%)	59,3±1,43	57,2±2,36	61,6±2,96
Лимфоциты (%)	35,5±1,58	33,5±2,09	32,6±2,56
Моноциты (%)	1,9±0,27	3,2±0,32*	1,6±0,5 <sup>Δ</sup>

Примечание: \* p<0,05 по отношению к группе доноров (контрольной группе)

<sup>Δ</sup> p<0,05 по отношению к показателям первых суток наблюдения

При динамическом анализе показателей периферической крови отмечено снижение к третьим суткам наблюдения уровня эритроцитов ( $4,24 \pm 0,32$ ;  $p < 0,05$ ), количества моноцитов ( $1,6 \pm 0,5$ ;  $p < 0,05$ ), лейкоцитов ( $6,27 \pm 2,1$ ;  $p < 0,05$ ) по отношению к данным первых суток наблюдения.

Таким образом, у больных гипертонической болезнью до третьих суток наблюдения отмечена реакция организма направленная на сохранение адаптационно-приспособительных механизмов, что подтверждено данными лабораторного контроля.

Взаимосвязи в анализируемом спектре естественных антител на первые сутки наблюдения проявились между е-АТ к  $\beta$  - эндорфину и дофамину ( $r=0,8$ ;  $p < 0,05$ ), е-АТ к  $\beta$  - эндорфину и брадикинину ( $r=0,7$ ;  $p < 0,05$ ), е-АТ к дофамину и серотонину ( $r=0,6$ ;  $p < 0,05$ ).

Корреляционные взаимосвязи параметров форменных элементов периферической крови проявились между лимфоцитами и сегментоядерными нейтрофилами ( $r=-0,9$ ;  $p < 0,05$ ).

Выявленные зависимости анализируемых параметров характеризовались на третьи сутки наблюдения у больных гипертонической болезнью разнонаправленной средней степенью корреляционной зависимостью между е-АТ к дофамину и сегментоядерными клетками ( $r=-0,6$ ;  $p < 0,05$ ).

Таким образом, проведенный корреляционный анализ выявил наличие взаимосвязи между показателями периферической крови и лабораторными данными, оценивающими функциональное нарушение систем детоксикации, и проявился средней степенью зависимости отрицательной направленностью. Вместе с тем, определена корреляция между АсАТ и триглицеридами ( $r=0,5$ ;  $p < 0,05$ ).

Это свидетельствует о том, что показатели периферической крови такие как лимфоциты и сегментоядерные нейтрофильные клетки взаимосвязаны с тестами, отражающими функциональную способность печени.

Наибольшее число корреляций выявилось между форменными элементами крови. Этот факт подтверждает то, что форменные элементы крови изменяются и реагируют раньше и сильнее, чем биохимические показатели. Следовательно, для ранней интегральной оценки состояния организма при гипертонической болезни целесообразно исследовать показатели периферической крови в комплексе с тестами, отражающими гуморальный иммунный ответ.

Таким образом, проведение рациональной лабораторной диагностики, комплексная оценка показателей периферической крови, гуморального звена иммунитета, функциональное состояние печени в первые сутки позволило определить

дифференцированный подход к оценке изменения иммуно-биохимических параметров в динамике (до трех суток) наблюдения за течением гипертонической болезни.

Литература:

1. Бунова С.С., Карловская Н.Н., Винжегина А.М., Дударева Е.А. Нейрогуморальные и психоэмоциональные аспекты гипертонической болезни // Артериальная гипертензия. – 2008. – т. 14. – № 4. – С.341 – 346.
2. Громов А.А., Кручинина М.В., Рабко А.В. Инновационные технологии в профилактике сердечно – сосудистых заболеваний // Материалы III Национального конгресса терапевтов. – М., Изд. «Бионика», 2008. – С.59 – 60.
3. Полетаев А.Б. «Регуляторные антитела» // Сборник «Моноклональные антитела в нейробиологии» – Новосибирск – 1995. – С. 37 – 47.
4. Умрюхин А.Е. Антитела в механизмах вегетативных и поведенческих функций организма // Фундаментальные исследования. – 2013. – № 3 (часть 2). – С. 425-430.
5. Шляхто Е.В. Патогенез гипертонической болезни // Сердечная недостаточность. – 2002. – № 1. – С. 12 – 13.
6. Intengan H.D., Schiffrin E.L., Structure and mechanical properties of resistance arteries in hypertension: role of adhesion molecules and extracellular matrix determinants. Hypertension. – 2000. – V. 36. – P. 312 –318.
7. Segers P., Stergiopoulos N., Westerhof N. Quantification of the contribution of cardiac and arterial remodeling to hypertension // Hypertension. 2000. – Vol. 36. – P. 760.

THE VARIATION OF THE E-AT THE BIOREGULATORS IN HYPERTENSION

N.Yu. Kelina , O.A. Kulikova , T.Yu. Mamelina

The changes in the indicators of e-antibodies to endogenous биорегуляторам in the blood serum of patients with essential hypertension.

Key words: natural antibodies, endogenous bioregulators, hypertension, adaptation, homeostasis.

Келина Нина Юрьевна – Адрес места работы – г. Пенза пр. Байдукова/ул. Гагарина/1а/11г. Домашний адрес – Пенза, ул. Вяземского 41-46, номер телефона – 89093168201, e-mail: [nukelina@yandex.ru](mailto:nukelina@yandex.ru) – будет вестись переписка.

Куликова Ольга Анатольевна – Адрес места работы – г. Пенза пр. Байдукова/ул. Гагарина/1а/11. Домашний адрес –г. Заречный, проспект Мира 52-150, номер телефона – 89063952282, e-mail: [kulichochik@rambler.ru](mailto:kulichochik@rambler.ru)

Мамелина Татьяна Юрьевна – Адрес места работы – г. Пенза пр. Байдукова/ул. Гагарина/1а/11. Домашний адрес – 440072, г. Пенза, ул. Антонова 17-136, номер телефона -89273738455, e-mail: [tmamelina@yandex.ru](mailto:tmamelina@yandex.ru)