



К ХАРАКТЕРИСТИКЕ КЛЕТОЧНОГО ИММУНИТЕТА ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ

Шадманова Наргис Курбановна

Бухарский государственный медицинский институт

<https://doi.org/10.5281/zenodo.5822706>

ИСТОРИЯ СТАТЬИ

Принято: 01 января 2022 г.

Утверждено: 03 января 2022 г.

Опубликовано: 05 января 2022 г.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

вазоконстрикции,
эндотелиальная,
дисфункция, аорта,
рецепторы, лейкоциты.

АННОТАЦИЯ

В статье обсуждаются вопросы, связанные с сердечно-сосудистыми заболеваниями, в частности, артериальной гипертонией и характеристике клеточного иммунитета при артериальной гипертонии (АГ). С этой целью автором изучено состояние иммунитета в комплексе с показателями углеводного и липидного спектра нами проведена сравнительная оценка показателей в зависимости от степени АГ.

На протяжении нескольких лет ученые ведут дискуссию о роли неспецифического воспаления и клеточной пролиферации в развитии многих сердечно-сосудистых заболеваний, в частности АГ [6; с.42-44; 10; с.10-12]. Неспецифическое воспаление (НВ) является значимым компонентом поражения артериальных сосудов. Вместе с тем результаты клинических и экспериментальных исследований по изучению взаимосвязи показателей НВ и АГ немногочисленны и противоречивы [10; с.10-12].

Эндотелиальная дисфункция характеризуется преобладанием вазоконстрикции, адгезией лейкоцитов, готовностью к тромбообразованию. Присутствие факторов сердечно-сосудистого риска, таких как АГ, диабет, гиперхолестеринемия, курение,

нарушает структурно-функциональное состояние эндотелиоцитов. Длительно существующая на фоне вялотекущего воспаления эндотелиальная дисфункция сопровождается уменьшением эластичности аорты и крупных артерий и возрастанием скорости пульсовой волны у больных ГБ [2; с.3-5; 4; с.44-48]. Анализ анкетных данных показал, что для мужчин с ГБ характерен дефицит исходного содержания Т-лимфоцитов с рецепторами CD3+ и CD5+, что значительно ниже общепринятых физиологических норм, а снижение концентрации Т-клеток наблюдали у 90,90±3,06% и 100,00±3,20% людей, соответственно [8; с.86-88].

Обсуждение и результаты

Установлен дефицит фагоцитарной защиты (снижение



фагоцитарного числа) у пациентов с АГ, который наблюдался у $53,33 \pm 2,11\%$ человек. Фагоцитарная защита является основной, поскольку фагоцитоз инициирует развитие защитного иммунного ответа организма, обеспечивая уровень его активности и длительности [8; с.86-88]. У 55% больных АГ с умеренным и высоким риском в крови обнаруживаются повышенные концентрации СРБ и ИЛ-6, а также тесная связь этих показателей с уровнем АД, что свидетельствует о существовании НВ при АГ [3; с.55-61; 4; с.44-48]. Поражение органов-мишеней - закономерный этап течения неконтролируемой ЭАГ, которая приводит к развитию сердечно-сосудистых осложнений (инфаркт миокарда, инсульт, сердечная и почечная недостаточность) [1; с.41; 7; с.191-194].

Сосудистый эндотелий регулирует тонус сосудов, высвобождая сосудосуживающие и сосудорасширяющие медиаторы, которые контролируют не только сосудистый тонус, но и структуру, а также проницаемость сосудистой стенки, локальные процессы гемостаза, фибринолиза и воспаления. При эндотелиальной дисфункции баланс продукции этих биологически активных субстанций нарушается, в результате чего уменьшается эндотелий зависимая релаксация сосудов. К одним из наиболее мощных сосудосуживающих веществ принадлежит семейство эндотелинов. В физиологических концентрациях эндотелин (ЭТ) действует на эндотелиальные рецепторы, вызывая высвобождение

факторов релаксации, в более высоких - активирует рецепторы на гладкомышечных клетках, стимулируя стойкую вазоконстрикцию прежде всего на уровне микроциркуляции [11; с.195-203]. Он является основным вазоконстрикторным пептидным гормоном из группы цитокинов; его сосудосуживающий потенциал в 10 раз выше, чем у ангиотензина II [9; с.12-18].

В экспериментальных условиях установлено, что дефицит ИЛ-4, цитокина с противовоспалительными свойствами, может играть существенную роль в развитии гипертензивной эклампсии. Важную роль в формировании провоспалительного фенотипа сосудистой стенки играет упомянутый выше ядерный фактор коррекции легких цепей каппа активированных В-клеток (nF-KB) - белковый комплекс, являющийся ключевым регулятором экспрессии генов при ответе клетки на внешние, в том числе иммунные воздействия.

С целью изучения состояния иммунитета в комплексе с показателями углеводного и липидного спектра нами проведена сравнительная оценка показателей в зависимости от степени АГ. Установлено статистически значимое повышение абсолютного количества лейкоцитов до $8,3 \pm 0,2$ у пациентов 2-й группы против контроля- $7,3 \pm 0,32$ ($P < 0,05$). В исследовании выявленный относительный лейкоцитоз свидетельствует о развитии осложнений основного заболевания, в наших исследованиях - осложнения АГ.

В последние годы представления об изменениях геморелогических



параметров при АГ получили дальнейшее развитие благодаря возросшему вниманию ученых к вопросу о роли лейкоцитов в динамике кровотока в микро сосудах. Полагают, что роль лейкоцитов в определении реологических свойств крови определяются следующим: 1. Повышенный объем лейкоцита, превосходящий объем эритроцита 2. Относительная жесткость лейкоцита, т.е. его малая деформируемость по сравнению с эритроцитом 3. Способность лейкоцита к адгезии к стенкам сосудов. Предполагается, что именно эти особенности определяют в 2-3 раза более медленное прохождение лейкоцита по стеклянному капилляру по сравнению с эритроцитом. Особое значение в реологии крови в микро сосудах имеет способность лейкоцитов к адгезии к стенке кровеносных сосудов. Считают, что явления адгезии лейкоцитов служат главной причиной нарушения микроциркуляции при различных патологических условиях. Лейкоциты также могут вызывать обструкцию микроциркуляторного русла на участке ишемии и дальнейшее снижение тканевого кровотока [5; с.5-13]. Поскольку на процесс ремоделирования сосудов оказывает влияние и инфильтрация меди сосуда клетками воспаления, как было отмечено выше, можно говорить о важной, хотя на сегодняшний день и недостаточно изученной роли лейкоцитов в патогенезе АГ [5; с.5-13]. Активация лейкоцитов способствует повреждению эндотелия, ухудшению реологических свойств крови, активации тромбоцитов и, в конечном

итоге, нарушению микроциркуляции [5; с.5-13].

С учетом вышеизложенных, полученный достоверный результат по нарастании уровня лейкоцитов у пациентов 2-й группы, свидетельствует о начале развития метаболических нарушений и повреждении эндотелия сосудов с нарушением микроциркуляции. При изучении лейкоцитарной формулы необходимо обязательно определение относительного количества лимфоцитов, которые отвечают за полноценное функционирование клеточного иммунитета (Т-лимфоциты), гуморального иммунитета (В-лимфоциты), а также за уничтожение атипичных клеток (NK -лимфоцитов).

Изучение относительной и абсолютной концентрации общего пула лимфоцитов при АГ также показал статистически значимое повышение у пациентов 2-й группы, против контроля- $31,2 \pm 1,78\%$ и $2,3 \pm 0,14$ в 1 мкл, до $38,1 \pm 0,9\%$ и $3,18 \pm 0,06$ в 1 мкл соответственно ($P < 0,05$). Следует отметить статистическую значимость полученного результата по повышению абсолютного числа лимфоцитов в обеих группах обследования пациентов с АГ. При этом, установлено повышение абсолютного числа лимфоцитов до $2,7 \pm 0,08$ в 1 мкл при АГ 1-й степени и до $3,18 \pm 0,06$ в 1 мкл во 2-й группе, против контрольных значений- $2,3 \pm 0,14$ в 1 мкл ($P < 0,05$). А относительная концентрация лимфоцитов в 1-й группе имела тенденцию к повышению- $35,0 \pm 1,38\%$, во 2-й группе достоверно была повышена до $38,1 \pm 0,9\%$ против контрольных значений- $31,2 \pm 1,78\%$.



Полученные результаты изучения лейкоформулы: относительный и абсолютный лимфоцитоз у пациентов с АГ свидетельствуют об сопутствующих хронических заболеваниях (вирусные, бактериальные, паразитарные и аллергические заболевания) при АГ. Следовательно, полученные результаты изучения лейкоформулы крови у пациентов с АГ показывают, во-первых, в зависимости от степени АГ в динамике лейкоциты в крови повышаются в результате повреждения эндотелия сосудов и нарушения микроциркуляции; во-вторых, доказано влияние сопутствующих хронических вирусно-бактериальных заболеваний на течение основного заболевания и развития осложнений АГ. Таким образом, учитывая важность влияния сопутствующих хронических бактериальных и вирусных заболеваний на течение АГ, для ранней профилактики развития осложнений основного заболевания необходимо динамическое изучение, анализ количества лейкоцитов и лимфоцитов крови и своевременное лечение вирусно-бактериальных заболеваний, а также санация очагов хронической инфекции.

Анализ клеточного состава Т-лимфоцитов позволил определить относительные и абсолютные значения субпопуляций. Известно, изучение CD3+ лимфоцитов позволяет идентификации зрелых интактных Т-клеток. В исследовании у пациентов с АГ 1-й степени установлено снижение относительного количества CD3+ лимфоцитов до $53,6 \pm 1,31\%$ и до $50,2 \pm 0,9\%$ при АГ 2-й степени ($P < 0,05$), по

отношению контрольных значений $56,2 \pm 1,67\%$. Полученный результат имеет статистическую значимость только по отношению пациентам 2-й группы обследования и свидетельствует о взаимосвязи со степенью тяжести течения АГ. Следовательно, снижение уровня CD3+ лимфоцитов свидетельствует о гипореактивности или иммунологического паралича при АГ 2-й степени. Абсолютные значения CD3+ лимфоцитов при этом показали повышение до $1,59 \pm 0,04$ в 1 мкл у пациентов с АГ 2-й степени ($P < 0,05$), по отношению контрольных значений $1,29 \pm 0,08$ в 1 мкл. При этом у пациентов 1-й группы была отмечена тенденция к повышению до $1,45 \pm 0,05$ в 1 мкл крови. Количественная оценка субпопуляции CD3+ лимфоцитов позволяет проводить дифференциальную диагностику первичных и вторичных иммунодефицитов. На основании анализа субпопуляции CD3+ лимфоцитов нам удалось определить природу иммунодефицита. Все установленное подтверждает вывод о том, что в динамике в зависимости от степени тяжести при АГ формируется иммунологический паралич, что в свою очередь способствует развитию иммуно-метаболических нарушений и осложнений АГ.

В диагностике состояния клеточного иммунитета и антителообразования особо важное значение имеет количество CD4+ лимфоцитов. Известно, CD4+ клетки в функциональном отношении делятся на два вида хелперных лимфоцитов: Т-хелперы 1-го порядка (Th1-клетки) и 2-



го порядка (Th2-клетки). Различные CD4+ Т-клетки продуцируют разные наборы цитокинов. Th1-клетки (их называют еще клетками гиперчувствительности замедленного типа – ГЗТ) – цитокины для клеточного иммунного ответа: интерлейкин 2 (IL-2), IL-3, IFN- γ , TNF-a, TNF-b, - среди которых дискриминантным цитокином является IFN- γ . Th2 секретируют набор цитокинов, необходимый для гуморального иммунного ответа: IL-3, 4, 5, 6, 10, 13, TNF-b, - среди которых дискриминантным цитокином является IL-4. Для уточнения характера воспалительного процесса (вирусный, бактериальный или аллергический) у пациентов обследуемых групп проводили анализ количественного и качественного состава CD4+ лимфоцитов. Выявили снижение относительного процента до $-31,0 \pm 0,77\%$ у пациентов 1-й группы ($P < 0,05$), и до $-29,6 \pm 0,47\%$ у пациентов 2-й группы ($P < 0,05$), против контроля - $34,3 \pm 0,91\%$, что имеет статистическую значимость в обеих группах и свидетельствует о состоянии гипореактивности и вторичного иммунодефицита при АГ. Абсолютное значение CD4+ лимфоцитов при этом показало достоверное повышение до $0,94 \pm 0,02$ в 1 мкл крови при АГ 2-й степени ($P < 0,05$), против контроля- $0,79 \pm 0,05$ в 1 мкл крови. А у пациентов с АГ 1-степени его значение имело тенденцию к повышению до $0,83 \pm 0,03$ в 1 мкл крови. Полученный результат показал ответную реакцию организма на воспалительный процесс.

Статистически значимые результаты были получены в отношении CD8+-лимфоцитов. Установлено достоверное повышение

как относительного, так и абсолютного значения CD8+-лимфоцитов при АГ не зависимо от степени тяжести ее течения. У пациентов 1-й группы относительная концентрация при этом повышается до $-25,3 \pm 0,58\%$ ($P < 0,05$), во 2-й группе до $-29,4 \pm 0,46\%$ ($P < 0,05$), против контроля - $22,5 \pm 0,77\%$. Абсолютные значения также были повышенными до $0,68 \pm 0,02$ в 1 мкл крови ($P < 0,05$) при АГ 1-й степени и до $0,93 \pm 0,01$ в 1 мкл крови при АГ 2-й степени ($P < 0,05$), против контроля - $0,51 \pm 0,03$ в 1 мкл. Полученные результаты позволили заключению о том, что при АГ у пациентов наблюдается повышение супрессорной активности лимфоцитов на фоне снижения киллерной активности. Следовательно, при АГ в зависимости от степени тяжести развивается иммуно-метаболический дисбаланс, на фоне иммунологического паралича наблюдается компенсаторная ответная реакция на острый и хронический воспалительный процесс.

На сегодня известно прогностическое значение соотношения между CD4/CD8+-лимфоцитами (иммунорегуляторный индекс - ИРИ). Это показатель состояния иммунной системы, который показывает происходящие в организме изменения. В исследовании установлено статистически значимое снижение ИРИ независимо от степени тяжести АГ. При этом при АГ 1-й степени ИРИ снижен до $1,22 \pm 0,03$ ($P < 0,05$), а при АГ 2-й степени - до $1,0 \pm 0,03$ против контроля- $1,52 \pm 0,04$ ($P < 0,05$). Все результаты подтверждают формирование вторичного иммуно-дефицитного состояния при АГ независимо от степени тяжести. Так как у пациентов с



АГ установлена коморбидная патология и установлена реакция организма на воспалительный процесс, интересно было определение уровня CD16+-лимфоцитов, ответственных за противовирусный иммунитет. Их называют еще натуральными киллерами (NK-клетки). CD16+-лимфоциты обладают цитотоксической активностью против различных внутриклеточных инфекций и опухолевых клеток.

Для изучения состояния противовирусного и противобактериального иммунитета определили концентрацию CD16+-лимфоцитов в крови у пациентов с АГ. Установлено достоверное повышение их абсолютных значений у пациентов 1-й и 2-й группы до $0,41 \pm 0,02$ в 1мкл и $0,59 \pm 0,02$ в 1 мкл соответственно, по отношению к контролю $0,28 \pm 0,03$ в 1 мкл крови ($p < 0,05$), что подтверждает ответную реакцию организма на воспаление вирусной и бактериальной природы. При АГ киллерная активность была достоверно повышена у пациентов 2-й группы $19,0 \pm 0,8\%$ против контроля $12,4 \pm 1,1\%$ ($p < 0,05$). А при АГ 1-й степени относительная концентрация CD16+-лимфоцитов имела тенденцию к повышению до $15,2 \pm 1,03\%$. Значит, киллерная активность повышается при АГ в зависимости от степени тяжести гипертонии.

Для дифференцировки стадии воспалительного процесса, проводили анализ уровня CD25+-лимфоцитов, показывающие раннюю стадию воспаления. Выявили статистически значимое повышение абсолютных значений CD25+-лимфоцитов как при 1-

й степени, так и при 2-й степени АГ до $0,58 \pm 0,03$ в 1 мкл и $0,86 \pm 0,02$ в 1 мкл соответственно, против контрольного показателя $0,41 \pm 0,04$ в 1 мкл ($p < 0,05$). При этом выявили более высокое, 2-х кратное повышение абсолютных значений CD25+-лимфоцитов при АГ 2-й степени, что позволяет заключению о том, что более тяжелое течение АГ сопровождается активацией компенсаторной ответной реакции организма. При этом функциональная активность CD25+-лимфоцитов в 1,5 раза повышается при АГ 2-й степени до $27,2 \pm 0,93\%$ против контроля $18,1 \pm 1,29\%$ ($p < 0,05$). А легкое течение АГ сопровождается тенденцией к повышению относительного числа CD25+-лимфоцитов до $21,6 \pm 1,34\%$.

Полученные результаты позволили заключить о том, что при АГ у пациентов с иммуно-метаболическим дисбалансом абсолютное количество CD20+-лимфоцитов повышается в 3,5 раза ($p < 0,05$), CD25+-лимфоцитов - в 1,5 раза ($p < 0,05$), CD16+-лимфоцитов в 2,1 раза ($p < 0,05$), против контрольных показателей. АГ у пациентов развивается на фоне иммуно-метаболического дисбаланса и сопровождается активацией компенсаторных противовоспалительных ответных реакций организма. Следовательно, компенсаторная противовоспалительная реакция организма в ответ на вирусы, бактерии, аллергены, паразиты, внутриклеточные инфекции и установленные в исследовании факторы риска со временем способствует истощению иммунитета, усугублению



метаболического синдрома, прогнозирует развития иммунологического паралича зависимости от степени АГ. Оценка состояния очищения организма от поврежденных, инфицированных и старых клеток при АГ показал достоверное повышение как абсолютных, так и относительных показателей CD95+ лимфоцитов независимо от степени АГ. При АГ 1-й степени концентрация CD95+ лимфоцитов повышается до $26,9 \pm 1,35\%$ ($p < 0,05$), при АГ 2-й степени до $28,4 \pm 1,07\%$ ($p < 0,05$), против контроля - $21,0 \pm 1,38\%$ и имеет статистическую значимость. Абсолютное значение CD95+ лимфоцитов повышается до $0,72 \pm 0,03$ в 1 мкл при АГ 1-й степени и до $0,9 \pm 0,03$ в 1 мкл по отношению контролю - $0,48 \pm 0,04$ в 1 мкл. Анализ апоптоза показал 2-х кратное повышение абсолютного количества CD95+ лимфоцитов при АГ 2-й степени, а при АГ 1-й степени он повышен в 1,5 раза.

Выводы

В результате, полученные результаты свидетельствуют об активации процесса апоптоза при АГ на фоне иммуно-метаболического дисбаланса и вторичного иммунодефицита. АГ чаще протекает на фоне иммуно-метаболического дисбаланса и сопровождается активацией компенсаторных противовоспалительных ответных реакций организма. При этом с усугублением метаболического синдрома при АГ происходит снижение иммунитета. Развитие иммунологического паралича зависит от степени АГ. Установленный иммуно-метаболический дисбаланс в зависимости от стажа и степени тяжести АГ, способствует формированию очаговых изменений в сердечно-сосудистой ткани и полиорганной недостаточности, в целом, как осложнение АГ.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Гаврилюк Е.В., Шибан Л.И., Конопля Е.Н., Михин В.П. Нарушения иммунного статуса у больных ишемической болезнью сердца. // Аллергология и иммунология. – 2008. - 9(1). – С.41
2. Головач И.Ю. Гипертрофия левого желудочка и артериальная гипертензия: новые патогенетические и терапевтические концепции. Медицина сегодня. 2013; 460 (9): 3–5.
3. Дмитриев В.А. и соавт. С-реактивный белок и интерлейкин-6 при поражении органов-мишеней на ранних стадиях у больных гипертонической болезнью. // Кардиологический вестник. – 2007. - XIV(2). – С. 55–61
4. Закирова А.Н., Фаткуллина Е.З., Закирова Н.Э. Профибротические факторы и ремоделирование миокарда левого желудочка у женщин с артериальной гипертензией и метаболическим синдромом. // Медицинский вестник Башкортостана. – 2013. - 8(3). – С.44–48



5. Козловский, В.И., Акуленок А.В. Активация лейкоцитов, роль в повреждении эндотелия и развитии сердечно-сосудистой патологии // Вестник ВГМУ. – 2005. – Т. 4, № 2. – С. 5-13.
6. Кривошей И.В. Изучение полиморфизма генов цитокинов у больных гипертонической болезнью. // Медицина и образование в Сибири. – 2013. - 6: - С.42–44
7. Мансимова О.В., Гаврилюк Е.В., Конопля Е.Н. Иммуномодулирующие и кардиопротективные эффекты милдроната и мексикора в условиях острого коронарного синдрома. // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2010. - 9(1). – С. 191–194.
8. Морозова О.С., Поповская Е.В. Иммунологическая реактивность у мужчин с гипертонией в условиях Арктики. // Вестник Уральской медицинской академической науки. – 2014.– 2.– С. 86–88.
9. Степанова Ю.И., Гончар И.А. Эндотелин-зависимые эффекты при цереброваскулярной патологии ишемического генеза // Медицинские новости. – 2013. – № 10. – С. 12–18.
10. Шаврин А.П., Головской Б.В. Исследование связи маркеров воспаления с уровнем артериального давления. // Цитокины и воспаление. – 2006.- 5(4). – С.10–12
11. Kawanabe Y., Nauli S.M. // Cell. Mol. Life Sci.– 2011. Vol.68 (2). – P.195– 203.