© О. А. Радаева, А. С. Симбирцев, 2019
УДК 612.017.1:612.17
DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2019.14023>
ISSN – 2073-8137

АНАЛИЗ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИХ СВЯЗЕЙ IL-18, IL-18BP, IL-37 И ВАЗОАКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ (AT II, ET-1, NO, ADMA, SDMA, eNOS, iNOS, NT-proCNP И NT-proBNP) ПРИ ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

О. А. Радаева¹, А. С. Симбирцев²

¹ Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н. П. Огарева, Саранск, Россия

² Государственный научно-исследовательский институт особо чистых биопрепаратов, Санкт-Петербург, Россия

ANALYSIS OF THE PATHOGENETIC RELATIONSHIP BETWEEN IL18, IL18BP, AND IL37 AND VASOACTIVE SUBSTANCES (AT II, ET-1, NO, ADMA, SDMA, eNOS, iNOS, NT-proCNP AND NT-proBNP) IN ESSENTIAL ARTERIAL HYPERTENSION

Radaeva O. A.¹, Simbirtsev A. S.²

¹ N. P. Ogarev National Research Mordovia State University, Saransk, Russia

² State Research Institute of Highly Pure Biopreparations, Saint Petersburg, Russia

Представлен анализ связи сывороточных концентраций IL-18, IL-18BP, IL-37 с вазоактивными веществами (ADMA, SDMA, NO и др.) у пациентов с ЭАГ II стадии. Рост SDMA у больных ЭАГ II стадии связан с отношением содержания в сыворотке крови трех представителей семейства IL-1: IL-18, IL-18BP, IL-37. Повышение IL-18 более 358 пг/мл на фоне IL-18BP и IL-37 менее 6200 и 74 пг/мл соответственно коррелирует с ростом SDMA и снижением NO, что характерно для пациентов с длительностью ЭАГ II стадии 10–14 лет без гипотензивной терапии. Прием гипотензивных препаратов характеризуется увеличением в сыворотке содержания IL-37, IL-18 BP и синергизмом эффектов в виде подавления активности IL-18, вторичным снижением SDMA на фоне роста NO.

Ключевые слова: IL-18, IL-18BP, IL-37, эссенциальная гипертензия

The objective of this study is to analyze the relationship between serum concentrations of IL18, IL18BP, and IL37 and vasoactive substances (AT II, ET-1, NO, etc.) in patients with Stage II EAH. SDMA growth in Stage II EAH patients is linked with the ratio of three members of the IL1 family in the blood serum: IL18, IL18BP and IL37. An increase of IL18 of more than 358 pg/mL against a background of IL18BP and IL37 no less than 6200 pg/mL and 74 pg/mL, respectively, correlates with a growth in SDMA and reduction in NO that is typical for patients with Stage II EAH lasting 10–14 years without antihypertensive therapy. Treatment with antihypertension therapy exhibits an increase in IL37 and IL18BP concentrations in the serum, as well as synergistic effects in the form of IL18 suppression and an additional reduction in SDMA amidst NO growth.

Keywords: IL-18, IL-18BP, IL-37, essential hypertension

Для цитирования: Радаева О. А., Симбирцев А. С. АНАЛИЗ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИХ СВЯЗЕЙ IL-18, IL-18BP, IL-37 И ВАЗОАКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ (AT II, ET-1, NO, ADMA, SDMA, eNOS, iNOS, NT-proCNP И NT-proBNP) ПРИ ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2019;14(1.2):235–238. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2019.14023>

For citation: Radaeva O. A., Simbirtsev A. S. ANALYSIS OF THE PATHOGENETIC RELATIONSHIP BETWEEN IL18, IL18BP, AND IL37 AND VASOACTIVE SUBSTANCES (AT II, ET-1, NO, ADMA, SDMA, eNOS, iNOS, NT-proCNP AND NT-proBNP) IN ESSENTIAL ARTERIAL HYPERTENSION. *Medical News of North Caucasus*. 2019;14(1.2):235–238. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2019.14023> (In Russ.)

На сегодняшний день более 1 миллиарда людей страдают ЭАГ, и это количество вырастет до 1,5 млрд к 2025 году [1]. Последние исследования укрепили концепцию об иммунологических основах гипертонии [2].

Данные литературы о едином рецепторном комплексе реализации эффектов IL-18 и IL-37 [3, 4] подчеркнули патогенетическую значимость совместного анализа изменений в системе IL-18/IL-18BP и IL-37 при ЭАГ.

Цель – изучение содержания IL-18, IL-18BP, IL-37 в сыворотке крови пациентов с ЭАГ с последующим анализом патогенетических связей с вазоактивными веществами (AT II, ET-1, NO, ADMA, SDMA, eNOS, iNOS, NT-proCNP и NT-proBNP) в зависимости от длительности заболевания и приема гипотензивных лекарственных средств.

Материал и методы. В структуре исследования наблюдались 200 пациентов с ЭАГ II стадии. На 1 и 5 годах наблюдения у 100 пациентов в сыворотке периферической крови (длительность заболевания 5–9 и 10–14 лет соответственно) иммуноферментным методом определяли уровни: IL-18 (тест-системы – Bender MedSystems, диапазон: 9–5000 пг/мл), IL-18BP (R&D Systems, 0,51–100 нг/мл), IL-37 (Fine Biotech, 31,2–2000 пг/мл), а также вазоактивных веществ: AT II, ET-1, NO, ADMA, SDMA, eNOS, iNOS, NT-proCNP и NT-proBNP. Критерии включения в исследование: ЭАГ II стадии, анамнез заболевания 4–9 лет и без гипотензивной терапии в начале исследования, сопоставимая терапия в последующий период, 1955–1956 года рождения, подписание пациентом информированного согласия. Критерии исключения: ассоциированные клинические состояния, сахарный диабет 1/2 типов, аутоиммунные, аллергические заболевания, симптоматическая гипертензия. Группа контроля (условно здоровые) – 90 человек (САД от 100 до 120 мм рт. ст. и ДАД 60–80 мм рт. ст.), сопоставимые по возрасту с группой наблюдения. На 5 году формировалась дополнительная группа: длительность ЭАГ – 10–14 лет, без гипотензивной терапии, сопоставимая по возрасту и другим параметрам с основной группой.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакетов прикладных программ Stat Soft Statistica 10.0 (США). Нормальность распределения показателей определяли с помощью одновыборочного критерия Колмагорова – Смирнова, что обосновало использование t-критерия Стьюдента и корреляционный анализ Пирсона при сравнении групп в зависимости от длительности ЭАГ и приема гипотензивных препаратов, при сравнении данных интерквартильного анализа – критерий Манна – Уитни и корреляционный анализ Спирмана. Результаты представлены – среднее арифметическое (M) и стандартное отклонение (σ) при нормальном распределении, медиана (Me) и персентили ($Q_{0,25}$ – $Q_{0,75}$) при отличном от распределения Гаусса – Лапласа.

Результаты и обсуждение. Концентрация IL-18 у больных ЭАГ II стадии в сыворотке крови на момент начала исследования (длительность заболевания 5–9 лет) превышала уровень условно здоровых (298 (84) пг/мл и 168 (59) пг/мл соответственно ($p < 0,001$)). Данная закономерность подтвердилась через 5 лет наблюдения вне зависимости от приема гипотензивных препаратов (ЭАГ II стадия (терапия) – 371 (84) пг/мл, ЭАГ II стадия, (без терапии) – 357 (94) пг/мл и здоровые – 181 (54) пг/мл), но с достоверным ростом содержания цитокина при увеличении длительности заболевания. При изучении уровня

IL-18BP, выступающего в качестве растворимого белка «ловушки» для IL-18: на момент начала исследования у больных с ЭАГ II стадии – 5270 (1200) пг/мл, условно здоровые – 4200 (980) пг/мл, $p < 0,001$. Через 5 лет наблюдения у лиц без терапии уровень IL-18BP (6265 (1930) пг/мл) выше ($p < 0,001$), чем в начале исследования, но ниже ($p = 0,006$) при сравнении с группой при приеме гипотензивных препаратов (6710 (1980) пг/мл). У здоровых без достоверной динамики ($p < 0,05$) при сравнении с началом исследования (4380 (1040) пг/мл). У пациентов при длительности заболевания 10–14 лет и без приема гипотензивных препаратов нарушается буферный 20-кратный молярный избыток IL-18BP над уровнем IL-18, что является патофизиологическим звеном потери контроля воспалительной активности IL-18 [5] и может быть одним из компонентов при формировании эндотелиальной дисфункции с последующим ремоделированием сосудистой стенки. Уровень противовоспалительного представителя семейства IL-1 – IL-37 при длительности ЭАГ 10–14 лет на фоне терапии (92 (24,5) пг/мл) был сопоставим с группой контроля (87 (28,3) пг/мл, $p > 0,05$) и достоверно выше ($p < 0,001$), чем у лиц на фоне терапии (66,3(21,4) пг/мл).

Сопоставление концентраций IL-18 и IL-18BP у больных ЭАГ II стадии при длительности патологии 5–9 лет без приема гипотензивных препаратов (начало исследования) не выявило корреляционных линий с сывороточными уровнями вазоактивных веществ (AT II, ET-1, NO, ADMA, SDMA, eNOS, iNOS, NT-proCNP и NT-proBNP), $p > 0,05$. При увеличении длительности гипертонии (10–14 лет) и отсутствии гипотензивной терапии на фоне роста IL-18 формируются положительные связи между IL-18 и SDMA ($r = 0,51$; $r = 0,58$, $p < 0,05$) с отрицательным влиянием на уровень NO ($r = -0,52$, $p < 0,05$) без средних корреляционных линий IL-18BP и IL-37 с данными показателями ($p > 0,05$). SDMA – структурный изомер ADMA – не влияет на активность eNOS, но конкурирует с аргинином за трансмембранные переносчики в клетку, ограничивая его доступность для eNOS и снижая последующее образование NO [6], что является значимым патогенетическим компонентом прогрессирования ЭАГ за счет как блокирования синтеза основного протективного фактора сосудистой стенки через eNOS, так и вторично через потенцирование вазоспастического потенциала. Интерквартильный анализ связи уровней IL-18 и сывороточных концентраций SDMA, NO зарегистрировал закрепление выявленной тенденции ($r = 0,78$, $p < 0,001$ и $r = -0,72$, $p < 0,001$) при уровне IL-18 более 433 пг/мл (IV квартиль (табл.). При этом у пациентов без терапии, но характеризующихся индивидуальным повышением IL-18BP и IL-37 в группе (IV квартили) – более 7567 и 80,8 пг/мл, проявляются агонистические эффекты в виде снижения уровня SDMA ($p < 0,05$), что носит протективный характер и подчеркивает дозозависимые эффекты действия в системе IL-18/IL-18BP и IL-37. У лиц с длительностью ЭАГ II стадии 10–14 лет при гипотензивной терапии в течение 5 лет (при сопоставимых уровнях IL-18 с больными на фоне терапии) отсутствуют связи ($p > 0,05$) между IL-18 и SDMA, NO (табл.). Отличием данной группы являются более высокие концентрации в сыворотке IL-37 и IL-18BP с протективными эффектами в виде снижения SDMA ($r = -0,59$, $p < 0,05$) и повышения NO ($r = 0,54$, $p < 0,05$), которые по данным интерквартильного анализа закрепляются при уровнях IL-37 более 92 пг/мл и IL-18BP более 6300 пг/мл (III – IV квартили).

Таблица

Интерквартильный анализ уровней IL-18 и изменений концентраций NO, SDMA в сыворотке крови больных с ЭАГ II стадии при различной длительности ЭАГ II стадии и гипотензивной терапии (Ме [25–75 %])

Длительность ЭАГ 5–9 лет (без терапии)	I квартиль (84–240) пг/мл n=25	II квартиль (241–298) пг/мл n=25	III квартиль (299–355) пг/мл n=25	IV квартиль (356–526) пг/мл n=25
NO, мкмоль/л	10 [7,3–12,2] r=–0,22	9,58 [6,1–12,7] r=–0,21	9,23 [5,4–12,1] r=–0,29	8,6 [6,2–11,6] r=–0,45
SDMA, мкмоль/л	0,43 [0,12–0,66] r=0,19	0,44 [0,1–0,65] r=0,25	0,43 [0,15–0,67] r=0,28	0,45 [0,18–0,69] r=0,35
ЭАГ 10–14 лет (без терапии)	I квартиль (103–289) пг/мл n=23	II квартиль (290–357) пг/мл n=22	III квартиль (358–432) пг/мл n=22	IV квартиль (433–611) пг/мл n=23
NO, мкмоль/л	24 [21,1–28,9] r=–0,31	23,8 [19,3–27,7] r=–0,44	18,8 [15,3–21,2]* ^{I,II} r=–0,51'	14,3 [11–17,2]* ^{I,II,III} r=–0,72*
SDMA, мкмоль/л	0,52 [0,39–0,61] r=–0,24	0,57 [0,38–0,65] r=0,32	0,69 [0,53–0,79] ^{I,II} r=0,62'	0,82 [0,7–0,87]* ^{I,II,III} r=0,78*
ЭАГ 10–14 лет (терапии)	I квартиль (143–311) пг/мл n=25	II квартиль (312–371) пг/мл n=25	III квартиль (372–427) пг/мл n=25	IV квартиль (428–598) пг/мл n=25
NO, мкмоль/л	16,7 [10,7–19,3] r=–0,18	15,2 [6,4–18,6] r=–0,2	15,3 [10,4–20,5] r=–0,29	14,8 [9–19,2] r=–0,32
SDMA, мкмоль/л	0,54 [0,22–0,88] r=0,28	0,53 [0,33–0,91] r=0,32	0,58 [0,25–0,86] r=0,22	0,52 [0,32–0,89] r=0,35

Примечание. Уровень достоверности: ' – <0,05, ^ – <0,01, * – <0,001 при сравнении с указанным квартилем или корреляция с уровнем IL-18.

Концентрация SDMA зависит от функции почек (обратно коррелирует с СКФ) и выступает как чувствительный маркер для легкой почечной недостаточности [6, 7], что значимо при ЭАГ. Ряд данных демонстрируют нереальный характер роста SDMA за счет повышения маркеров воспаления [8] с указанием актуальности изучения данных патогенетических линий. По нашим результатам рост SDMA у больных ЭАГ II стадии связан с отношением содержания в сыворотке крови трех представителей семейства IL-1: IL-18, IL-18BP, IL-37 – и носит сложный характер. Повышение IL-18 более 358 пг/мл на фоне содержания в сыворотке крови IL-18 и IL-37 менее 6200 и 74 пг/мл соответственно ассоциируется со стимулирующим вектором, направленным на SDMA, что характерно только для пациентов с длительностью ЭАГ II стадии 10–14 лет без гипотензивной терапии. Прием препаратов характеризуется увеличением в сыворотке содержания IL-37 и в 50 % случаев достижением концентрации более 74 пг/мл, что снижает уровень SDMA на фоне роста NO. IL-18BP и IL-37 проявляют синергизм в патофизиологических линиях корреляции с вазоактивными веществами (протективными в отношении гипертензии), при этом IL-37 выступает доминирующим фактором. По экспериментальным литературным данным функ-

циональное комплексобразование между IL-37 и IL-18BP происходит за счет единых рецепторных единиц IL-37 с IL-18ra, но данный синергизм физиологически значим в случае снижения соотношения уровней IL-18BP и IL-18 при сохранении концентрации IL-37 [9], что характерно для пациентов на фоне гипотензивной терапии.

Заключение. Полученные результаты отражают перспективность изучения связей IL-18, IL-18BP, IL-37 с ферментами ADMA и SDMA, анализ роли которых при эндотелиальной дисфункции признан значимым на 7-м Международном симпозиуме по асимметричному диметиларгинину (2016).

Информированное согласие: Получение биологического материала для исследования (кровь) производилось с учетом положений Хельсинкской декларации ВМА (2000) и протокола Конвенции Совета Европы о правах человека и биомедицине (1999). Организация исследования одобрена этическим комитетом ФГБОУ «НИ МГУ им. Н. П. Огарева» (протокол № 12 от 14.12.2008). Все пациенты подписывали добровольное информированное согласие.

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Wenzel U., Turner J. E., Krebs C., Kurts C., Harrison D. G. [et al.]. Immune Mechanisms in Arterial Hypertension. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2016;27(3):677–686. <https://doi.org/10.1681/ASN.2015050562>
- Nosalski R., McGinnigle E., Siedlinski M., Guzik T. J. Novel Immune Mechanisms in Hypertension and Cardiovascular Risk. *Current Cardiovascular Risk Reports*. 2017;11(4):12. <https://doi.org/10.1007/s12170-017-0537-6>
- Zhan Q., Zeng Q., Song R., Zhai Y., Xu D. [et al.]. IL-37 suppresses MyD88-mediated inflammatory responses in human aortic valve interstitial cells. *Molecular Medicine*. 2017;4(23):83–91. <https://doi.org/10.2119/molmed.2017.00022>
- Zhu R., Sun H., Yu K. Interleukin-37 and Dendritic Cells Treated With Interleukin-37 Plus Troponin I Ameliorate Cardiac Remodeling After Myocardial Infarction. *Journal of the American Heart Association*. 2016;5(12):e004406. <https://doi.org/10.1161/JAHA.116.004406>
- Dinarelli C. A., Novick D., Kim S., Kaplanski G. Interleukin-18 and IL-18 Binding Protein. *Frontiers in Immunology*. 2013;4:289. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2013.00289>
- Yerramilli M., Farace G., Quinn J., Yerramilli M. Kidney Disease and the Nexus of Chronic Kidney Disease and Acute Kidney Injury: The Role of Novel Biomarkers as Early and Accurate Diagnostics. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice*. 2016;46(6):961–93. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2016.06.011>

7. Emrich I. E., Zawada A. M., Martens-Lobenhoffer J., Fliser D., Wagenpfeil S. [et al.]. Symmetric dimethylarginine (SDMA) outperforms asymmetric dimethylarginine (ADMA) and other methylarginines as predictor of renal and cardiovascular outcome in non-dialysis chronic kidney disease. *Clinical Research in Cardiology*. 2018;107(3):201-213. <https://doi.org/10.1007/s00392-017-1172-4>
8. Chen S., Martens-Lobenhoffer J., Weissenborn K., Kielstein J., Lichtinghagen R. [et al.]. Association of dimethylarginines and mediators of inflammation after acute ischemic stroke. *Journal of Neuroinflammation*. 2012;9:251. <https://doi.org/10.1186/1742-2094-9-251>
9. Conti P., Lessiani G., Kritas S. K., Ronconi G., Caraffa A. [et al.]. Mast cells emerge as mediators of atherosclerosis: Special emphasis on IL-37 inhibition. *Tissue & Cell*. 2017;49(3):393-400. <https://doi.org/10.1016/j.tice.2017.04.002>

Сведения об авторах:

Радаева Ольга Александровна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры иммунологии, микробиологии и вирусологии; тел.: 89053784198; e-mail: vtlbwbyf_79@mail.ru

Симбирцев Андрей Семенович, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, научный руководитель; тел.: 88122304948; e-mail: simbirtsev@hpb-spb.com; <http://orcid.org/0000-0002-8228-4240>

© Коллектив авторов, 2019

УДК 616.735.5.002.61:34.49.003

DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2019.14024>

ISSN – 2073-8137

РОЛЬ НЕФАГОЦИТИРУЮЩИХ ГРАНУЛОЦИТОВ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ В КЛЕТОЧНЫХ РЕАКЦИЯХ ПРИ ВОСПАЛЕНИИ

А. Г. Сирак, Е. И. Пискарева, О. Г. Магомедова, А. П. Арутюнова,
Е. Г. Неменушчая, М. О. Диденко, З. М. Кочкарова, М. Г. Перикова

Ставропольский государственный медицинский университет, Россия

THE ROLE OF NONPHAGOCYtic GRANULOCYTES OF PERIPHERAL BLOOD IN CELL REACTIONS IN INFLAMMATION

Sirak A. G., Piskareva E. I., Magomedova O. G., Arutjunova A. P.,
Nemenushchaya E. G., Didenko M. O., Kochkarova Z. M., Perikova M. G.

Stavropol State Medical University, Russia

Проведена экспериментальная оценка роли нефагоцитирующих гранулоцитов в клеточных реакциях при воспалительном процессе. Воспалительный процесс исследован с помощью модели формалинового отека и экспериментальной подкожной гранулемы на 24 крысах-самцах линии Wistar массой 180–220 г. Установлена фазовая реакция нефагоцитирующих гранулоцитов, первая кратковременная, наиболее интенсивная фаза наблюдается в течение первых суток после воспроизведения воспаления, вторая фаза (14–28 суток) менее интенсивная, продолжительная, проявляется повторным умеренным усилением дегрануляции клеток одновременно с нарастанием их количества. Интерфазный период, имеющий место на 3–7-е сутки, характеризуется снижением интенсивности дегрануляции нефагоцитирующих гранулоцитов и восстановлением их количества.

Ключевые слова: нефагоцитирующие гранулоциты, воспаление, эксперимент

The article is devoted to the experimental evaluation of the role of non-phagocytic granulocytes in cellular reactions in inflammatory process. The inflammatory process was investigated using the model of formalin edema and experimental subcutaneous granuloma on 24 male Wistar rats weighing 180–220 g. The phase reaction of non-phagocytic granulocytes, the first short-term, the most intense phase, observed during the first day after the reproduction of inflammation, the second phase (14–28 days) is less intense, prolonged, manifested by a repeated moderate increase in cell degranulation simultaneously with the increase in their number. The interphase period, which takes place on the 3–7 day, is characterized by a decrease in the intensity of degranulation of non-phagocytic granulocytes and the restoration of their number.

Keywords: nonphagocytic granulocytes, inflammation, experiment

Для цитирования: Сирак А. Г., Пискарева Е. И., Магомедова О. Г., Арутюнова А. П., Неменушчая Е. Г., Диденко М. О., Кочкарова З. М., Перикова М. Г. РОЛЬ НЕФАГОЦИТИРУЮЩИХ ГРАНУЛОЦИТОВ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ В КЛЕТОЧНЫХ РЕАКЦИЯХ ПРИ ВОСПАЛЕНИИ. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2019;14(1.2):238-241. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2019.14024>