

Проведено експериментальне вивчення впливу амонійних солей 7,8-дизамещених 3-метилксантина на чутливість висцеральних ноцицепторів і течення запального процесу у крыс. Установлено, що сполука № 14 зменшує болючу реакцію на стимуляцію висцеральних ноцицепторів уксусною кислотою на 45,2% і має протизапальну дію, зменшуючи розвиток експериментального набряку лапки у крыс на 46,4%.

Ключові слова: амонійні соли 7,8-дизамещених 3-метилксантина, анальгетична активність, протизапальна активність.

Резюме

Таран А.В., Корнієнко В.І., Самура В.А., Романенко М.І., Мартинюк О.О. Вплив амонієвих солей 7,8-дизамещених 3-метилксантину на висцеральну стимуляцію і перебіг флогогенної запальної реакції в досліді.

Проведено дослідження впливу амонійних солей 7,8-дизамещених 3-метилксантина на чутливість висцеральних ноцицепторів та перебіг запального процесу у щурів. Встановлено, що сполука № 14 зменшує болючу реакцію на стимуляцію висцеральних ноцицепторів оцтовою кислотою на 45,2%, і виявляє протизапальну дію, зменшуючи розвиток експериментального набряку лапки у щурів на 46,4%.

Ключові слова: амонійні соли 7,8-дизамещених 3-метилксантину, анальгетична активність, протизапальна активність.

Summary

Taran A.V., Kornienko V.I., Samura V.A., Romanenko M.I., Martyniuk O.O. Influence of ammoniac salts of 7,8-dy 3-methylxantyn derivatives on viscere stimulation and inflammatory reaction in experiment.

Research of influence of ammoniacal salts of 7,8-dy 3-methylxantyn derivatives on the sensitiveness of visceral nociceptors and inflammatory process for rats. It is set that compound 14 diminishes a pain reaction on stimulation of viscere nociceptors by on 45,2 and expressed antiexsudative activity which diminishes development of experimentale edema for rats on 46,4%.

Key word: ammoniac salts of 7,8-dy 3-methylxantyn derivatives, analgetic activity, antiinflammatory activity.

Рецензент: д.мед.н., проф. Л.В.Савченкова

УДК 616.72.-002.77+616.12.-008.331.1-08:615.225.2

ВЛИВ АНТИГІПЕРТЕНЗИВНОЇ ТЕРАПІЇ З ВИКОРИСТАННЯМ КОМБІНАЦІЇ ЛІЗИНОПРИЛУ, ГІДРОХЛОРТІАЗИДУ ТА БІСОПРОЛОЛУ НА ЦИТОКІНОВИЙ ПРОФІЛЬ У ХВОРИХ З ПОЄДНАНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ ВНУТРІШНІХ ОРГАНІВ

К.В.Шишкова

Луганський державний медичний університет

Вступ

За даними епідеміологічних досліджень захворювання серцево-судинної системи є причиною смерті у 40-50% пацієнтів з ревматоїдним артритом (РА) [8]. Встановлено, що хронічний запальний процес при РА призводить до розвитку ендотеліальної дисфункції, що може викликати системні прояви РА (васкуліт), ранній розвиток атеросклерозу і розвиток гіпертонічної хвороби (ГХ) [3]. Маркери запалення (наприклад інтерлейкін (ІЛ)-1, ІЛ-6, фактор некрозу пухлини (ФНП)- α) відображають запальний процес при ревматичних захворюваннях, і в той же час багато з них розглядаються, як предиктори кардіоваскулярних ускладнень [1, 6, 7]. Наприклад ІЛ-1 стимулює проліферацію ендотеліальних клітин та прокоагулянтну активність ендотелію, ІЛ-6 сприяє підвищенню проліферації гладком'язових клітин судинної стінки ФНП- α та ІЛ-1 викликають метаболічне виснаження, мікросудинну гіперкоагуляцію та гемодинамічні порушення [5, 7].

Останнім часом в літературі багато уваги приділяється вивченню ролі неспецифічного запалення в розвитку різноманітної кардіальної патології [4]. Ряд дослідників підтвердили існування неспецифічного запалення при ГХ [6, 7]. В зв'язку з цим, вивчаються й питання впливу антигіпертензивних препаратів на рівень запальних маркерів - цитокінів. В літературі наводяться дані про можливість зниження рівня цитокінів в сироватці крові

хворих з ГХ під дією інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту (іАПФ), β -блокаторів, тiazидних діуретиків [7].

Оскільки питання адекватного контролю артеріального тиску в хворих на РА залишається досить складним [9], а процеси неспецифічного запалення грають непересічну роль в розвитку ГХ, вважаємо доцільним вивчити рівень прозапальних та протизапальних цитокінів в хворих на РА поєднаний з ГХ під впливом антигіпертензивної терапії.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота виконувалася відповідно до основного плану НДР Луганського державного медичного університету і є фрагментом теми "Клініко-патогенетична характеристика та лікування хворих на ревматоїдний артрит у поєднанні з гіпертонічною хворобою" (№ держреєстрації 0109U000820).

Метою роботи була оцінка рівня прозапальних та протизапальних цитокінів в сироватці крові хворих на РА при його поєднанні з ГХ під впливом різних схем антигіпертензивної терапії - комбінація іАПФ та тiazидного діуретика, комбінація іАПФ, тiazидного діуретика та β -блокатору.

Матеріали та методи дослідження

Ми спостерігали 63 хворих на РА (59 жінок і 4 чоловіка), в яких було діагностовано супутню ГХ. Вік обстежуваних коливався від 34 до 57 років (середній вік хворих склав $45 \pm 4,54$ років). Усі хворі одержували лікування, відповідне протоколам лікування ревматологічних захворювань (Клінічний протокол надання медичної допомоги хворим із ревматоїдним артритом, затверджений наказом Міністерства охорони здоров'я України від 12.10.2006 № 676). Обстежені були поділені на дві групи: до I - основної групи увійшли 32 хворих, яким у якості антигіпертензивної терапії були призначені лізиноприл в дозі 10-20 мг на добу, гідрохлортiazид в дозі 12,5 мг на добу та бісопролол в дозі 5-10 мг на добу; до II (група порівняння) - 31 хворий, які у якості антигіпертензивної терапії отримували лізиноприл в дозі 10-20 мг на добу та гідрохлортiazид в дозі 12,5 мг на добу. Забір крові для дослідження проводили в перші дні перебування пацієнтів у стаціонарі, на тлі відміни

гіпотензивних препаратів впродовж двох днів (якщо хворі на момент госпіталізації отримували антигіпертензивну терапію), та через 5 тижнів після початку лікування.

Діагноз РА встановлювали згідно критеріям Американського коледжу ревматологів (AKR, 1987). Для характеристики активності запалення використовувався комбінований індекс активності хвороби DAS 28. Рентгенологічна стадія РА визначалися за класифікацією Steinbroker. За цими критеріями у всіх хворих з першої та другої груп діагностованій РА I-III ступенів активності, II-III рентгенологічної стадії. Гіпертонічна хвороба помірної форми, II ступеня, діагностувалася після ретельного клініко-інструментального дослідження й анамнестичного обстеження згідно з наказом № 463 МОЗ України від 03.07.2006 року. Рівень цитокінів (ІЛ-1 β , ФНП- α , ІЛ-4 та ІЛ-6) у крові визначали методом імуноферментного аналізу з використанням сертифікованих в Україні тест-систем виробництва ТОВ "Протеїновий контур" - ProCon (РФ-СПб), а саме ProCon ІЛ-1 β , ProCon TNF α , ProCon ІЛ-4, ProCon ІЛ-6. Особи контрольної групи (n=31) для визначення норми були максимально порівняні за віком і статтю.

Математичну обробку отриманих результатів проводили на персональному комп'ютері Intel Pentium D 2,6 GHz з використанням відповідних пакетів ліцензійних прикладних програм WindowsXP professional, Microsoft Office 2003 [2].

Отримані результати та їх обговорення

В обох групах хворих на РА з ГХ, що були обстежені мало місце підвищення рівня прозапальних та протизапальних цитокінів в сироватці крові як це видно з таблиці 1. Рівень ІЛ-1 β в середньому був підвищеним в 3 рази, як в I так і II групі, порівняно з нормою ($P < 0,01$). В I групі цей показник сягнув $62,0 \pm 2,1$ пг/мл та в II - $62,1 \pm 2,1$ пг/мл. Достовірних відмінностей показників між досліджуваними групами виявлено не було. Аналіз вмісту ІЛ-6 у сироватці крові показав його достовірне збільшення відповідно до референтної норми в 2,5 рази в обох групах обстежуваних ($p < 0,05$), та склав $61,6 \pm 1,5$ пг/мл в II групі та $61,5 \pm 1,4$ пг/мл в I. Рівень ФНП- α в середньому в обох групах був підвищеним в 2,7 рази, і склав $255,7 \pm 3,1$ пг/

мл та $254,8 \pm 3,2$ пг/мл в I та II групах відповідно. Розбіжності між показниками груп були недостовірними. Рівень ІЛ-4 виявився підвищеним в 2,4 рази в обох групах пацієнтів, що були обстежені, порівняно з показниками референтної норми ($p < 0,05$). Середні значення в I групі досягли $113,3 \pm 2,2$ пг/мл, коли в II - $113,6 \pm 2,3$ пг/мл. Співвідношення ІЛ-1 β /ІЛ-4 при порівнянні зі здоровими особами виявилось підвищеним в середньому в 1,3 рази ($p < 0,05$). Розбіжності між рівнем ІЛ-4 та співвідношенням ІЛ-1 β /ІЛ-4 в обох групах хворих на РА з ГХ були не достовірними.

Таблиця 1

Вміст прозапальних цитокінів у крові хворих на ревматоїдний артрит поєднаний з гіпертонічною хворобою (M \pm δ)

Показник	Норма (n=31)	I група (n=32)	II група (n=31)
ІЛ-1 β , пг/мл	$20,0 \pm 1,1$	$62,0 \pm 2,1 (p < 0,01)$	$62,1 \pm 2,1 (p < 0,01)$
ІЛ-6, пг/мл	$24,1 \pm 1,2$	$61,5 \pm 1,4 (p < 0,05)$	$61,6 \pm 1,5 (p < 0,05)$
ФНП- α , пг/мл	$94,7 \pm 2,8$	$255,7 \pm 3,1 (p < 0,05)$	$254,8 \pm 3,2 (p < 0,05)$
ІЛ-4, пг/мл	$47,2 \pm 1,6$	$113,3 \pm 2,2 (p < 0,05)$	$113,6 \pm 2,3 (p < 0,05)$
ІЛ-1 β /ІЛ-4	$0,42 \pm 0,02$	$0,55 \pm 0,06 (p < 0,05)$	$0,55 \pm 0,02 (p < 0,05)$

Примітка: у таблиці р відображає вірогідність розбіжностей між показниками хворих та нормою.

Через п'ять тижнів після призначення лікування були отримані результати дослідження прозапальних та протизапальних цитокінів в сироватці крові хворих на РА поєднаний з ГХ, що свідчили про тенденцію до зниження рівня як прозапальних, так і протизапального цитокінів (табл.2). Так в II групі (група порівняння) рівень ІЛ-1 β знизився в 1,3 рази, коли в I (основній) групі в 1,6 рази ($p < 0,05$) і склав $38,3 \pm 2,1$ пг/мл та $49,1 \pm 1,9$ пг/мл в I та II групах відповідно, але все ж таки це перевищувало норму в 1,9 рази ($p < 0,05$).

Рівень ІЛ-6 також більш виражено знизився в сироватці крові хворих з I групи - в 2 рази ($30,5 \pm 1,8$ пг/мл), в порівнянні з групою II, де цей показник склав $39,7 \pm 1,6$ пг/мл, що було в 1,5 рази нижче, ніж результат до початку лікування ($p < 0,05$). Не зважаючи на тенденцію до зниження цього показника в хворих з I групи, він перевищував норму майже в 1,4 рази ($p < 0,05$).

Аналіз рівня ФНП- α після призначення лікування також показав тенденцію до зниження, в порівнянні з рівнем до початку лікування. Так в I групі рівень цього показника знизився майже в 1,9 рази, і склав $135,6 \pm 2,8$ пг/мл, але все ж перевищував норму ($94,7 \pm 2,8$ пг/мл) в 1,43 рази ($p < 0,05$). В II групі зменшення рівня ФНП- α було менш вираженим, вміст в сироватці крові знизився в 1,7 рази та залишався вище показника референтної норми в 1,5 рази ($p < 0,05$).

Рівень ІЛ-4 в сироватці крові обстежених нами хворих теж мав тенденцію до зниження. В основній групі він склав $85,4 \pm 2,5$ пг/мл, що було в 1,3 рази нижче ніж значення цього показника до лікування. В II групі (порівняння) цей показник склав $96,2 \pm 2,1$ пг/мл, що в свою чергу було в 1,18 рази нижче, ніж цей показник до лікування ($p < 0,05$). Але незважаючи на позитивні зміни рівня ІЛ-4 пов'язані з лікуванням, цей показник ні в I ні в II групі не досягнув значення норми. В основній групі він в 1,8 рази, а в групі порівняння в 2,03 рази перевищував референтну норму ($p < 0,05$).

Таблиця 2

Вміст прозапальних цитокінів у крові хворих на ревматоїдний артрит поєднаний з гіпертонічною хворобою під впливом антигіпертензивної терапії (M \pm δ)

Показник	Норма (n=31)	I група (n=32)	II група (n=31)	P
ІЛ-1 β , пг/мл	$20,0 \pm 1,1$	$38,3 \pm 2,1^*$	$49,1 \pm 1,9^*$	$< 0,05$
ІЛ-6, пг/мл	$24,1 \pm 1,2$	$30,5 \pm 1,8^*$	$39,7 \pm 1,6^*$	$< 0,05$
ФНП- α , пг/мл	$94,7 \pm 2,8$	$135,6 \pm 2,8^*$	$146,1 \pm 3,1^*$	$< 0,05$
ІЛ-4, пг/мл	$47,2 \pm 1,6$	$85,4 \pm 2,5^*$	$96,2 \pm 2,1^*$	$< 0,05$
ІЛ-1 β /ІЛ-4	$0,42 \pm 0,02$	$0,45 \pm 0,02^*$	$0,51 \pm 0,03^*$	$< 0,05$

Примітка: * - у таблиці відображає вірогідність розбіжностей між показниками хворих та нормою при $p < 0,05$; P < 0,05 - вірогідність розбіжностей між I та II групами.

При вивченні коефіцієнта співвідношення ІЛ-1 β /ІЛ-4 після призначення антигіпертензивної терапії, знайдено, що у пацієнтів із РА та супутньою ГХ, що входили до I групи, цей коефіцієнт у середньому складав $0,45 \pm 0,02$, що було в 1,2 рази нижче, ніж до початку лікування ($p < 0,05$). В II групі цей показник склав $0,51 \pm 0,03$, що було в 1,07 рази нижче, ніж результат до початку лікування в цій групі хворих ($p < 0,05$).

При порівнянні співвідношення ІЛ-1 β /ІЛ-4 в обох групах пацієнтів, що знаходилися під спостереженням було визначено, що незважаючи на зниження рівня прозапальних та протизапального цитокінів, цей показник залишався підвищеним, у порівнянні з референтною нормою ($p < 0,05$).

Приведені вище дані ілюструють більш значний вплив на цитокіновий профіль хворих на РА поєднаний з ГХ, комбінованої схеми антигіпертензивної терапії з включенням трьох препаратів (лізиноприл, бісопролол та гідрохлортiazид) ніж з використанням тільки іАПФ та діуретика. Але, незважаючи на позитивні зміни в системі цитокінів під впливом комбінованої антигіпертензивної терапії, все ж таки рівні вивчаємих нами маркерів запалення залишалися підвищеними у порівнянні з нормою. Це вказує на те, що не варто недооцінювати внесок поєднаної патології - РА, оскільки він характеризується хронічним запаленням того чи іншого ступеня вираженості, а отже і підвищенням в сироватці крові маркерів запального процесу.

Висновки

1. Під впливом антигіпертензивної терапії в вивчаємих групах хворих встановлено тенденцію до зниження рівня прозапальних та протизапального цитокінів, що проявлялася в зниженні рівнів ІЛ-1 β , ІЛ-6, ФНП- α , ІЛ-4 та співвідношення ІЛ-1 β /ІЛ-4.

2. Більш суттєве зниження рівнів маркерів системного запального процесу відбулося в групі хворих, що в якості антигіпертензивної терапії отримували комбінацію з трьох препаратів - іАПФ, β -блокатор та тiazидний діуретик, ніж в групі порівняння, де використовувалася двухкомпонентна схема з використанням тільки іАПФ та тiazидного діуретика.

3. Рівні вивчаємих нами маркерів запалення на фоні гіпотензивної терапії залишалися підвищеними в обох групах хворих у порівнянні з нормою, що пояснюється наявністю в обстежуваних супутньої патології - РА, який є хронічним запальним захворюванням.

4. В подальшому вважаємо доцільним вивчити вплив запропонованої комбінації препаратів на біохімічні показники у хворих зі сполученою патологією.

Література

1. Герцог О.А. Роль провоспалительных цитокинов в патогенезе ревматоидного артрита / О.А.Герцог, С.В.Сенников // *Аллергология и иммунология*. - 2005. - № 4. - С. 465-471.
2. Лапач С.Н. Основные принципы применения статистических методов в клинических испытаниях / С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич - Киев: МОРИОН, 2002. - 160 с.
3. Лобанова, О.С. Состояние эндотелиальной дисфункции у больных ревматоидным артритом при наличии артериальной гипертензии / О.С. Лобанова, В.Ф. Киричук, А.П. Ребров // *Рязанский медико-биологический вестник им. акад. Павлова*. - 2007. - № 4. - С.32-38.
4. Сидорчук Л.П. Динаміка вмісту інтерлейкіну-1 β , фактору некрозу пухлин- α та трансформувального фактора росту- β 1 у хворих на артеріальну гіпертензію під впливом лікування / Л.П. Сидорчук // *Врачебная практика*. - 2009. - № 5. - С.15-20.
5. Цитокины: общебиологические и кардиальные эффекты / [Ковалева О.Н., Т.Н. Амбросова, Т.В. Ащеулова, С.В. Демьянец]. - Харьков: Харьковский государственный медицинский университет, 2007. - 226 с.
6. Шилкина Н.П. Артериальная гипертензия и системный воспалительный процесс: современное состояние проблемы / Н.П. Шилкина, И.Е. Юнонин, С.А. Столярова [и др.] // *Терапевтический архив*. - 2008. - № 5 - С.91-96.
7. Bautica L.E. Independent association between inflammatory markers (C-reactive protein, interleukin 6 and TNF-alpha) and essential hypertension / L.E. Bautica, L.M. Vera, I.A. Arenas [et al.] // *J.Hum.Hypertens*. - 2005. - Vol.19(Suppl.2). - P.149-154.
8. Maradit-Kremers H. Increased unrecognized coronary heart disease and sudden deaths in rheumatoid arthritis: a population-based cohort study / H. Maradit-Kremers, C.S. Crowson, P.J. Nicola [et al.] // *Arthritis Rheum*. - 2005. - Vol.52. - P.402-411.
9. Panoulas V.F. Prevalence and associations of hypertension and its control in patients with rheumatoid arthritis / V.F.

Panoulas, K.M. Douglas, H.J. Milionis [et al.] // *Rheumatology (Oxford)*. - 2007. - Vol. 46 (Suppl. 9). - P. 1477-1482.

Резюме

Шишкова К.В. Влия антигипертензивной терапии с использованием комбинации лизиноприлу, гидрохлортиазиду та бисопрололу на цитокиновый профиль у больных с поєднаною патологією внутрішніх органів.

У статті викладені дані, отримані при дослідженні рівнів прозапальних і протизапального цитокінів у пацієнтів з ревматоїдним артритом в поєднанні з гіпертонічною хворобою. Виявлено зниження досліджуваних показників під впливом комбінованої антигипертензивної терапії. Більш виражені зміни були зафіксовані в групі пацієнтів, які отримували інгібітор ангіотензинперетворюючого ферменту, β-блокатор та діуретик, в порівнянні з групою, де пацієнти отримували тільки інгібітор ангіотензинперетворюючого ферменту та діуретик.

Ключові слова: ревматоїдний артрит, гіпертонічна хвороба, цитокіни, антигипертензивна терапія.

Резюме

Шишкова Е.В. Влияние антигипертензивной терапии с использованием комбинации лизиноприла, гидрохлортиазид и бисопролола на цитокиновый профиль у больных с сочетанной патологией внутренних органов.

В статье изложены данные полученные при исследовании уровней провоспалительных и противовоспалительного цитокинов у пациентов с ревматоидным артритом в сочетании с гипертонической болезнью. Выявлено снижение исследуемых показателей под влиянием комбинированной антигипертензивной терапии. Более выраженные изменения были зафиксированы в группе пациентов, которые получали ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, β-блокатор и диуретик, по сравнению с группой, где пациенты получали только ингибитор ангиотензинпревращающего фермента и диуретик.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, гипертоническая болезнь, цитокины, антигипертензивная терапия.

Summary

Shishkova K. The influence of antihypertensive therapy with the use of combination of lisinopril, hydrochloriazid, bisoprolol on the cytokine profile in patients with associated pathology of internal organs.

The article presents data obtained in the study of levels of proinflammatory and antiinflammatory cytokines in patients with rheumatoid arthritis in combination with hypertension. Reducing the levels of cytokines detected under the influence of combination antihypertensive therapy. More pronounced changes were observed in patients who treated with angiotensin-converting enzyme inhibitor, β-blocker and diuretic, compared with the group, where patients treated only with angiotensin-converting enzyme inhibitor and diuretic.

Key words: rheumatoid arthritis, hypertension, cytokines, antihypertensive therapy.

Рецензент: д.мед.н., проф. І.В.Лоскутова

ЕКОЛОГІЧНІ ПРОБЛЕМИ ЕКСПЕРИМЕН- ТАЛЬНОЇ ТА КЛІНІЧНОЇ МЕДИЦИНИ