

## **Нейроиммунные биомаркеры как молекулярные индикаторы развития предгипертензии и гипертонической болезни**

**Грудень М.А., Шерстнев В.В.**

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт нормальной физиологии имени П.К. Анохина».  
125315, Москва, ул. Балтийская, д. 8

## **Neuroimmune biomarkers as molecular indicators of the development of prehypertension and hypertension**

**Gruden M.A., Sherstnev V.V.**

P.K. Anokhin Institute of Normal Physiology,  
Baltiyskaya Str. 8, Moscow 125315, Russian Federation

**Актуальность.** Поиск прогностических и диагностических молекулярных маркеров артериальной гипертензии (АГ), в том числе и нейроиммунных биомаркеров, в настоящее время представляет одно из наиболее актуальных и перспективных направлений в разработке проблемы профилактики АГ. Показано, что АГ является основной причиной, определяющей высокую сердечно-сосудистую и цереброваскулярную заболеваемость, а также смертность не только в России, но и большинстве стран мира. Вместе с тем, в последние годы все более активно исследуется проблема ранней диагностики АГ, а именно на стадии предгипертензии (ПГ), относящейся к пациентам с артериальным давлением (АД) от 120/80 мм рт.ст до 139/89 мм рт.ст, которое соотносится с категориями «нормальное» и «высокое нормальное» АД в принятой в России классификацией и которые составляют 17% населения России. Актуальность исследований ПГ определяется тем, что лица с ПГ имеют более высокие риски развития гипертонической болезни (ГБ), сердечно-сосудистых (ССЗ) и цереброваскулярных заболеваний, например ишемического инсульта, а также общей и сердечно-сосудистой смертности по сравнению с лицами, имеющими «оптимальное» АД (менее 120/80, мм рт.ст). ПГ отличается широкой и постоянно возрастающей распространенностью, которая составила 36% в мировой популяции. Перспективным направлением исследований проблемы ПГ является разработка средств и методов индивидуального прогноза риска возникновения ПГ с использованием молекулярных биомаркеров, специализированных тест-систем и прогностических моделей, что открывает возможности ранней эффективной профилактики ПГ и её осложнений.

**Цель.** Исследование направлено на поиск и изучение персонифицированного нейроиммунного прогноза возникновения предгипертензии и предупреждение её трансформации в артериальную гипертензию.

**Материалы и методы.** Проведено обследование 156 мужчин и женщин в возрасте 30–60 лет ( $43 \pm 11$  лет, мужчин – 55% и женщин – 45%). В зависимости от уровня АД сформированы группы лиц с ПГ и оптимальным АД. Выполнено 3 комплексных (с интервалом в 12 месяцев) клинико-инструментальных, лабораторных и иммунобиохимических обследований лиц с оптимальным АД и ПГ. Среди лиц с оптимальным АД были выявлены лица с впервые диагностированным ПГ (до 10%). В сыворотке крови лиц с оптимальным давлением и ПГ используя метод твердофазного ИФА и разработанные оригинальные иммуноферментные тест-системы, а также коммерческие иммуноферментные наборы определено содержание 9 молекулярных факторов: пептидов ангиотензина II (AngII), HLDF24 и аутоантител (АТ) к ним- АТантII, АТ HLDF24; белков- эндотелина (ЭТ), S100ab и АТ к ним- АТЭТ, АТS100ab, а также АТ против провоспалительного белка S100A9. Указанные молекулярные факторы, вовлеченные в ключевые звенья базовых системы регуляции АД и патогенетические механизмы артериальной гипертензии, рассматриваются в качестве возможных биомаркеров ПГ. Статистический и корреляционный анализ (коэффициент корреляции Спирмена) полученных результатов проводили по алгоритму пакета программ Statistica 8.0 с оценкой статистической значимости различий между группами с помощью t критерия Стьюдента и U критерия Манна-Уитни. Для сравнительного изучения межгрупповых различий использовался оригинальный метод оптимальных достоверных разбиений (ОРД) с оценкой значимости по каждому из показателей с помощью рандомизированного перестановочного теста. Критическое значение статистической значимости ( $p$ ) принималось равным 0,05.

**Результаты.** Получены данные по концентрации маркеров и уровню аутоантител к ним у лиц с оптимальным давлением и ПГ. С помощью различных ста-

статистических методов и методов интеллектуального анализа данных, у обследуемых с оптимальным давлением и ПГ проведены сравнительный и корреляционный анализы результатов содержания исследованных молекулярных факторов и показателей ФР ГБ: артериальное давление, индекс массы тела (ИМТ), табакокурение, статус потребления алкоголя и поваренной соли, физическая активность, стресс, прием пероральных контрацептивов, наследственная отягощенность по ССЗ, сахарному диабету и почечным заболеваниям, гипертрофия левого желудочка сердца, профессиональная занятость, а также показатели уровня глюкозы, содержание мочевины, мочевой кислоты и креатина, общего холестерина (ХС), холестерина липопротеинов низкой и высокой плотности (ХС-ЛПНП, ХС-ЛПВП), триглицеридов (ТГ). Изучены взаимосвязи содержания изученных молекулярных факторов и аутоантител к ним в крови у пациентов между группами с нормотонией, ПГ и АГ. Получены результаты, характеризующие индивидуальные динамические изменения уровня аутоантител к потенциальным биомаркерам АГ, которые могут быть использованы для персонифицированной оценки степени риска возникновения АГ. Результаты анализа свидетельствуют, что определенное содержание пептида HLDF24 и уровень антител к нему в сыворотке крови у мужчин и женщин могут рассматриваться в качестве основного прогностического биомаркера ПГ (87% выявляемости). Показано, что факторы риска формирования ПГ являются: повышенное содержание ХС и ХС-ЛПНП, интеллектуальный характер трудовой деятельности, а также сочетание определенных ФР. Обнаружено, что лица с оптимальным АД и ПГ характеризуются значимыми особенностями структуры связей (количество, состав, направленность и сила корреляцией) между содержанием аутоантител к использованным молекулярным факторам пептидного и белкового геноза, а также между показателями факторов риска

и содержанием молекулярных факторов. Документированы достоверные гендерные различия спектра факторов риска и содержания молекулярных факторов у лиц с ОП и ПГ. У мужчин ПГ ассоциирована с повышением содержания креатинина в крови с табакокурением, тогда как у женщин – с гипертрофией левого желудочка сердца, стрессом и наследственной отягощенностью по гипертонической болезни. Женщины с ПГ имеют более низкий уровень Анг II по сравнению с таковыми из группы с ОП. Мужчины с ПГ характеризуются более высоким содержанием ЭТ и АТS100ab по сравнению с лицами мужского пола из группы ОП. Построены прогностические модели риска возникновения ПГ в период 1–2 лет полученные с использованием компьютерных технологий распознавания (использовалось 6 методов) на основе показателей содержания исследованных молекулярных факторов и факторов риска развития ПГ. Сравнительный анализ построенных моделей показал, что наиболее эффективной является прогностическая модель, полученная методом градиентного «бустинга» на основе показателей содержания молекулярных факторов. Эта модель характеризуется высокой предсказательной силой, высокими значениями специфичности и общей точности, а также высокой значимостью связи прогноза и реального возникновения ПГ. Модель представляется перспективной для практического использования в виде программы, оценивающей вероятность возникновения ПГ в период 1–2 года.

**Заключение.** Полученные данные указывают, что ГБ является мультифакторным заболеванием и характеризуется, в частности, нарушением нейроиммунологической регуляции, которая ассоциирована с сосудистой дисфункцией. Получены результаты, характеризующие индивидуальные динамические изменения уровня аутоантител к потенциальным биомаркерам АГ, которые могут быть использованы для персонифицированной оценки степени риска возникновения АГ.