

УДК: 616-092

doi:

Динамика уровня сывороточного фактора, ингибирующего лейкемию (lif), и растворимого рецептора lif (slifr) при развитии эссенциальной артериальной гипертензии II стадии

Радаева О.А.¹, Симбирцев А.С.²¹ «Национальный Исследовательский Мордовский Государственный Университет им. Н.П. Огарева», Саранск, ул. Ульянова, 26а² Федеральное государственное унитарное предприятие

«Государственный научно-исследовательский институт особо чистых биопрепаратов»

Федерального медико-биологического агентства России, Санкт-Петербург, ул. Пудожская, 7

Цель — изучение сывороточных уровней LIF, sLIF и их соотношение с гемодинамическими параметрами (ЧСС, САД, ДАД, ПАД, ЦАД, сРАД, УО, МОК, ОПСС, СПВ) и содержанием вазоактивных веществ (АТ II, ET-1, NO, ADMA, SDMA, eNOS, iNOS, NT-proCNP, NT-proBNP) у пациентов с эссенциальной артериальной гипертензией (ЭАГ) II стадии. **Методы:** количество LIF, sLIF-R/gp190 и вазоактивные вещества в сыворотке определяли иммуноферментным методом. **Результаты:** у пациентов с ЭАГ II стадии вне зависимости от проведения гипотензивной терапии была более высокая концентрация LIF (7,54 (2,8) пг/мл, 7,5 (2,1) пг/мл), по сравнению с условно здоровыми — 1,25 (0,5) пг/мл, $p < 0,001$. При этом у пациентов, не получавших гипотензивные препараты, увеличивался уровень sLIF — (5800 (1470 pg/ml)) по сравнению с больными на фоне гипотензивной терапии (4100 (1380) пг/мл, $p < 0,001$) и условно здоровыми (3800 (1100) пг/мл, $p < 0,001$). При уровне sLIF-R выше 4800 пг/мл обнаруживали связь с увеличением содержания в сыворотке iNOS, NT-proBNP, ADMA, SDMA, ($r = 0,5–0,8$, $p < 0,05–0,001$) и уменьшением уровня eNOS ($r = -0,56–0,86$, $p < 0,05–0,001$), что соответствует прогрессированию заболевания. Корреляции между LIF и указанными вазоактивными веществами выявлено не было, что дает основание предполагать, что sLIF вызывает собственные патогенетические эффекты помимо антагонистической активности по отношению к LIF.

Ключевые слова: эссенциальная гипертензия, LIF, sLIF-R/gp190.

Для цитирования: Радаева О.А., Симбирцев А.С. Изменения сывороточных уровней фактора, ингибирующего лейкемию (lif), и растворимого рецептора lif (slifr) при развитии эссенциальной артериальной гипертензии II стадии. Патогенез. 2017; 15(3): 63–69.

Для корреспонденции: Радаева Ольга Александровна, канд. мед. наук, доцент. E-mail: vtlbwbyf_79@mail.ru

Финансирование. Работа выполнена при поддержке гранта Президента РФ МК-4454.2012.7.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 10.04.2017

Time course of serum levels of leukemia inhibitory factor (LIF) and soluble LIF receptor (sLIF-R) in development of stage II essential hypertension

Radaeva O.A.¹, Simbirtsev A.S.²¹ National Research Mordovian State University named after N.P. Ogarev, st. Ulyanova 26a, Saransk, Russia² State Research Institute of Highly Pure Biopreparations, 7, st. Pudozhsky, St. Petersburg, Russia

Aim. To study levels of serum LIF and sLIF-R and their correlations with hemodynamic parameters (heart rate, systolic BP, diastolic BP, pulse pressure, central BP, mean BP, stroke volume, total peripheral resistance, and pulse wave velocity) and vasoactive substances (AT II, ET-1, NO, ADMA, SDMA, eNOS, iNOS, NT-proCNP, and NT-proBNP) in patients with stage II essential arterial hypertension (EAH). **Methods.** Serum levels of LIF and sLIF-R/gp190 were measured using ELISA in 180 patients with stage II EAH. **Results:** Patients with EAH II (with or without antihypertensive therapy) had higher serum levels of LIF (7.54 (2.8) pg/ml and 7.5 (2.1) pg/ml, respectively) compared to healthy individuals (1.25 (0.5) pg/ml), $p < 0.001$. Patients not receiving a therapy had higher serum levels of sLIF-R (5800 (1470 pg/ml)) than patients receiving antihypertensive drugs (4100 (1380) pg/ml, $p < 0.001$) and healthy individual (3800 (1100) pg/ml, $p < 0.001$). In patients with EAH, sLIF-R levels higher than 4800 pg/ml correlated with increases in iNOS, NT-proBNP, ADMA, and SDMA ($r = 0.5-0.8$, $p < 0.05-0.001$) and decreases in eNOS ($r = -0.56-0.86$, $p < 0.05-0.001$), which corresponded to disease progression. LIF did not show any significant correlations with these vasoactive substances, which suggested that sLIF-R exerted its own pathogenetic effects besides antagonizing LIF. Generally, this trend was typical for patients with EAH (II stage) without antihypertensive therapy.

Key words: essential hypertension, leukemia inhibitory factor (LIF), sLIF-R/gp190.

For citation: Radaeva O.A., Simbirtsev A.S. Time course of serum levels of leukemia inhibitory factor (LIF) and soluble LIF receptor (sLIF-R) in development of stage II essential hypertension. *Pathogenesis*. 2017; 15(3): 63–69 (In Russian).

For correspondence: Radaeva Olga Aleksandrovna, cand. honey. sci., associate professor. E-mail: vtlbwbyf_79@mail.ru

Funding. The work was supported by the grant of the President of the Russian Federation MK-4454.2012.7.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received 10.04.2017

Введение

Изменения иммунного регулирования как значимый компонент патогенеза эссенциальной артериальной гипертензии (ЭАГ) в течение более четырех десятилетий находит новые подтверждения и интерпретации как в экспериментальных, так и в клинических исследованиях [1]. Фактор, ингибирующий лейкемию (LIF) — цитокин с плеiotропными эффектами действия, является представителем цитокинов-лигандов gp 130 (семейство IL-6). Изучается регуляторная активность LIF как в отношении ранней эмбриональной жизни (процесс имплантации blastocистов), так и его роль в значимых патофизиологических процессах взрослого организма через лиганд-рецепторное взаимодействие с эндотелиоцитами, миоцитами, нейронами, а также влияние на нейро-эндокринно-иммунный комплекс в целом [2]. Многие исследования анализируют роль LIF в регуляции сердечно-сосудистой системы. Доказывается протективный потенциал данного цитокина при повышенных нагрузках на миокард, описываются два базовых внутриклеточных сигнальных пути, реализующие эффекты LIF в кардиомиоцитах: потенцирование защиты от окислительного стресса на уровне митохондрии [3] и изменения ядерной транскрипции через активацию фактора транскрипции STAT-3 [4]. При этом спорными являются данные о влиянии LIF на сосудистую стенку при ЭАГ, так как механизм активации STAT3 — редокс чувствителен [5] и подавляется/изменяется на фоне длительно повышенного центрального АД, искажая эффекты LIF. Опровергается представление об эквивалентности STAT3 сигнализации в кардиомиоцитах и эндотелио-гладкомышечном комплексе, особенно на фоне длительного воздействия цитокинов-лигандов gp 130 (в частности LIF) [6, 7], что значимо при ЭАГ. По результатам собственных исследований [8] обнаруживают такие эффекты LIF, как перепрограммирование синтеза ряда значимых в патогенезе ЭАГ цитокинов (VEGF-A, IGF-1, IGFBP-1). На сегодняшний день отсутствует информация о совместном действии LIF и его растворимого рецептора (sLIFr) при ЭАГ, о наличии патогенетических связей с гемодинамическими параметрами, вазоактивными веществами, особенно ферментами ADMA и SDMA, изучение которых при ЭАГ актуально как на российских, так и международных научных платформах.

Цель исследования — изучить особенности динамики уровня LIF и sLIFr в сыворотке крови у больных с ЭАГ II стадии, проанализировать связь с изменением гемодинамических параметров (ЧСС, САД, ДАД, ПАД, ЦАД, срАД, УО, МОК, ОПСС, СПВ) и уровнями вазоактивных веществ (AT II, ET-1, NO, ADMA, SDMA, eNOS, iNOS, NT-proCNP, NT-proBNP), а также оценить влияние на эти процессы гипотензивных препаратов.

Материалы и методы

В течение 8 лет проводили комплексное клинико-биохимическое, инструментальное обследование 200 женщин и 100 мужчин с ЭАГ II стадии (на момент начала исследования длительность заболевания 5–9 лет), в конце пятого года наблюдения (длительность заболевания 10–14 лет). У 90 пациентов из основной группы наблюдения, имеющих II стадию ЭАГ, получающих сопоставимую гипотензивную терапию, и у 90 чел. из дополнительной группы (сопоставимы по возрасту и длительности ЭАГ II стадии, без гипотензивной терапии) определяли уровни LIF и sLIFr в сыворотке. Средний возраст пациентов — $57,5 \pm 2,8$ года (5–6 год наблюдения). Группу контроля формировали ретроспективно из 150 пациентов, которые были отобраны с начала исследования, наблюдались 8 лет, а затем были исключены показатели лиц с развившейся ЭАГ за время наблюдения, и оставили 60 чел., сопоставимых по возрасту и длительности наблюдения с группами пациентов.

Критерии включения пациента в исследование: ЭАГ II стадии, не получавшие на момент начала исследования (2008 г.) гипотензивную терапию, трудоспособный возраст (женщины до 55 лет, мужчины до 60), сопоставимые схемы базовой терапии после начала исследования, не состоявшие в родственных связях, подписание пациентом информированного согласия. Критерии исключения: ассоциированные клинические состояния, сахарный диабет I типа, метаболический синдром (на момент начала исследования), больные с выраженными локальными проявлениями атеросклероза, симптоматическая артериальная гипертензия, аутоиммунные, аллергические заболевания, перенесенные за месяц до начала исследования инфекционные заболевания, отказ пациента от долгосрочного участия в исследовании.

Количество LIF, sLIF-R/gp190 и вазоактивные вещества в сыворотке определяли иммуноферментным методом. LIF и sLIF-R/gp190: тест-системы — eBioscience, диапазоны измерений: 0,66–200 пг/мл и 52–5000 пг/мл соответственно. Оксид азота (NO): R&D Systems, диапазон измерений: 0,78–200 мкмоль/л. Индуцибельная синтаза оксида азота (iNOS): USCN Life Science, диапазон измерений: 0,064–10 нг/мл. Эндотелиальная синтаза NO (eNOS): USCN Life Science, диапазон измерения: 5,5–1000 пг/мл. Асимметричный диметиларгинин (ADMA): Immundiagnostik, диапазон измерения: 0,04–2 мкмоль/л. Симметричный диметиларгинин (SDMA): Immundiagnostik, диапазон измерения: 0,05–4 мкмоль/л. Натрийуретический пропептид С-типа (Nt-proCNP): диапазон измерения: 0,55–40 пмоль/л. Мозговой натрийуретический пропептид (Nt-proBNP): диапазон измерения: 3–640 фмоль/мл.

Центральное систолическое артериальное давление (цСАД) измеряли с помощью аппарата A-PULSE CASPal

(HealthSTATS, Сингапур). Эхокардиологические исследования (ЭХО-КГ) проводились на аппарате «Aloka», Япония. Минутный объем кровотока (МОК) определяли, как произведение ЧСС на ударный объем (УО), среднее артериальное давление рассчитывали по формуле Вещлера—Богера: $срАДср = 0,42*САД$ (систолическое артериальное давление) + $0,58*ДАД$ (диастолическое артериальное давление), пульсовое артериальное давление (ПАД) как разницу между САД и ДАД, общее периферическое сопротивление сосудов рассчитывали по формуле: $ОПСС (дин*с/мл) = 1332*срАД/МО$. Скорость распространения пульсовой волны (СПВ) методом апplanationной тонометрии, (Sphygmocor, AtcorMedical, Австралия).

Для статистической обработки данных использовали пакет прикладных программ Statistica 10.0. Нормальность распределения показателей определяли с помощью одновыборочного критерия Колмагорова — Смирнова. Данные представлены в виде среднего арифметического (М), стандартного отклонения (σ) при нормальном распределении показателей; для признаков с отличным от нормального распределения медиана (Ме) и 25-й и 75-й процентиля ($C_{25\%}—C_{75\%}$).

Определения нормальности обосновало использование для сравнения основных групп t-критерия Стьюдента, между квартилями — Манна—Уитни. Для исследования зависимостей между интерквартильными параметрами применяли корреляционный анализ по Спирмену (r).

Результаты

По данным обследования пациентов с ЭАГ II стадии при длительности заболевания 10—14 лет вне зависимости от приема гипотензивных препаратов, зарегистрировано увеличение сывороточного уровня LIF в 6 раз ($p < 0,001$) при сопоставлении с относительно здоровыми лицами (табл. 1).

Выявлены гендерные особенности: у женщин с гипертензией концентрация LIF выше, чем у мужчин на 70% ($p < 0,001$). При этом в группе контроля данная тенденция не обнаружена ($p > 0,05$). У больных при приеме гипотензивных препаратов содержание sLIFr сопоставимо с уровнем относительно здоровых ($p > 0,05$). При отсутствии гипотензивной терапии сывороточный уровень sLIFr на 41% выше ($p < 0,001$), чем у лиц на фоне патогенетической терапии и на 52% ($p < 0,001$) при сравнении с условно здоровыми. Гендерных особенностей как в группе контроля, так и при ЭАГ не выявлено ($p > 0,05$) — табл. 1.

Для анализа связей между содержанием в сыворотке LIF/sLIFr и уровнем АД проводили анализ цитокинового профиля больных с ЭАГ II стадии с учетом степени гипертензии — I, II и III ст. (табл. 2).

У пациентов, принимающих гипотензивные препараты, при росте степени АД регистрируется увеличение уровня LIF ($p < 0,001$) без изменения sLIFr ($p > 0,05$). У больных без терапии аналогичная тенденция в отношении повышения в сыворотке LIF при переходе от I ст. ЭАГ ко II и III степеням ($p < 0,001$), но с параллельным увеличением sLIFr ($p < 0,001$). При этом концентрация

Таблица 1

Уровни LIF и sLIFr в сыворотках больных ЭАГ II стадии в зависимости от гипотензивной терапии и пола — М (σ)

Уровни цитокинов (пг/мл)	Группа контроля, n = 60		Больные ЭАГ (терапия), n = 90		Больные ЭАГ (без терапии), n = 90	
	М, n = 30	Ж, n = 30	М, n = 45	Ж, n = 45	М, n = 45	Ж, n = 45
	1	2	3	4	5	6
LIF	1,25 (0,5)		7,54 (2,8) ^{*с контролем}		7,5 (2,1) ^{*с контролем}	
	1,2 (0,38)	1,31 (0,36)	5,8 (1,8) ^{*1}	9,77 (2,3) ^{*2,3}	5,63 (1,9) ^{*1}	9,47 (2,17) ^{*2,5}
sLIFr	3800 (1100)		4100 (1380)		5800 (1470) ^{*с контр. и тер.}	
	3740 (1025)	3920 (1170)	4020 (1770)	4210 (1680)	5760 (1424) ^{*1,3}	5840 (1480) ^{*2,4}

Примечание. Уровень достоверности: ¹⁾ <0,05, ²⁾ <0,01, ³⁾ <0,001 при сравнении с указанной группой (М — мужчины, Ж — женщины).

Таблица 2

Сывороточные уровни LIF и sLIFr в зависимости от степени ЭАГ II стадии и приема гипотензивных препаратов (Ме (25%—75%))

Уровни (пг/мл)	I степень ЭАГ		II степень ЭАГ		III степень ЭАГ	
	Терапия, n = 25	Без терапии, n = 20	Терапия, n = 25	Без терапии, n = 22	Терапия, n = 15	Без терапии, n = 18
	1	2	3	4	5	6
LIF	5,8 [3,6-7,1]	5,1 [3,3-6,9]	8,1 [5,3-11] ^{*1}	8,2 [5,1-10,1] ^{*2}	11,3 [12,8-9,9] ^{*1,3}	12 [10,7-13,2] ^{*2,4ст}
sLIFr	4005 [3526-4750]	4685 [4120-5620] ^{^1}	4187 [3400-4867]	5400 [4740-5900] ^{*2,3}	4223 [3465-4850]	6250 [5200-7330] ^{*2,4,5}

Примечание. Уровень достоверности: ¹⁾ <0,05, ²⁾ <0,01, ³⁾ <0,001 при сравнении с указанной группой

sLIFr выше ($p < 0,001$), чем у больных на фоне терапии при сопоставлении групп с идентичной степенью изменения АД (табл. 2).

Изменение АД отражает дисбаланс гемодинамических факторов, отражающих кровоток, сопротивление стенки сосудов за счет изменения архитектоники, волемиической статус, сократительную функцию миокарда. У пациентов на фоне приема гипотензивных препаратов повышение LIF в сыворотке положительно коррелировало с уровнем САД ($r = 0,54$, $p < 0,05$), САД ($r = 0,57$, $p < 0,05$), ср АД ($r = 0,56$, $p < 0,05$), а также параметрами, отражающими сократительную активность миокарда — УО ($r = 0,57$, $p < 0,05$), МОК ($r = 0,67$, $p < 0,05$) и периферическое сопротивление сосудов — ОПСС ($r = 0,52$, $p < 0,05$); sLIFr — только с уровнем ДАД ($r = 0,54$, $p < 0,05$). У больных, не принимающих гипотензивные препараты, увеличивается степень корреляции LIF с уровнями САД ($r = 0,78$, $p < 0,01$), ДАД ($r = 0,65$, $p < 0,05$), САД ($r = 0,71$, $p < 0,01$), срАД ($r = 0,72$, $p < 0,05$), ОПСС ($r = 0,89$, $p < 0,001$), СПВ ($r = 0,61$, $p < 0,05$). При этом отсутствуют достоверные корреляционные линии с УО ($r = 0,41$, $p > 0,05$) и МОК ($r = 0,37$, $p > 0,05$), которые регистрировалась у лиц на фоне терапии. sLIFr в группе без терапии имеет корреляции аналогичные по спектру и направлению с LIF: САД ($r = 0,74$, $p < 0,01$), ДАД ($r = 0,67$, $p < 0,05$), САД ($r = 0,88$, $p < 0,001$), ср.АД ($r = 0,69$, $p < 0,05$), показателями периферического сопротивления ОПСС ($r = 0,71$, $p < 0,01$), СПВ ($r = 0,7$, $p < 0,01$).

Зарегистрированная связь LIF и sLIFr со степенью повышения АД, соотносящиеся с изменением параметров гемодинамики, обосновывала анализ их влияния на уровень некоторых вазоактивных веществ. Проанализированы сывороточные уровни пептидов АТ II, ЕТ-1, NO, АДМА, SDMA, eNOS, iNOS, NT-proCNP, NT-proBNP у больных ЭАГ II стадии как на момент начала исследования (анамнез гипертензии 5—9 лет), так через 5 лет (анамнез заболевания 10—14 лет). Пациенты ЭАГ II стадии при

длительности патологии 5—9 лет при сопоставлении с условно здоровыми характеризовались повышением сывороточных уровней классических вазопрессоров: АТ II и ЕТ-1 ($p < 0,001$), что прогрессировало при анамнезе заболевания 10—14 лет ($p < 0,001$) и было максимальным в группе без терапии ($p < 0,001$) — табл. 3.

При длительности гипертензии 10—14 лет в сыворотке также регистрируется достоверное увеличение концентрации АДМА и SDMA ($p < 0,001$) — ферментов, блокирующих синтез NO, в первую очередь, через eNOS, не определяемое при меньшей длительности патологии ($p > 0,05$). При этом общее содержание NO (основного релаксанта) увеличено во всех группах пациентов с ЭАГ II стадии, причем, на фоне роста уровня iNOS у больных с гипертензией этот эффект наблюдается не зависимо от терапии ($p < 0,01$). Уровень двух членов семейства натрийуретических пептидов (NT-proCNP и NT-proBNP) был увеличен во всех группах больных ($p < 0,001$), но уровень NT-proBNP достоверно увеличивался при большей длительности заболевания ($p < 0,001$) и максимально среди больных с ЭАГ II стадии ($p < 0,001$) при отсутствии гипотензивной терапии ($p < 0,001$). В то же время уровень NT-proCNP наиболее значительно увеличивался у пациентов с меньшей длительностью заболевания ($p < 0,001$), но уменьшался при большем анамнезе патологии ($p < 0,001$) — табл. 3.

Проанализированы сила и направление корреляционных линий LIF/sLIFr девяти вазоактивных пептидов (АТ II, ЕТ-1, NO, АДМА, SDMA, eNOS, iNOS, NT-proCNP, NT-proBNP). У больных на фоне приема гипотензивных препаратов увеличение сывороточной концентрации LIF связано с ростом уровня классического вазопрессора — АТ II ($r = 0,51$, $p < 0,05$) и уменьшением уровня NT-proBNP ($r = -0,74$, $p < 0,01$); с другими факторами корреляция была недостоверной ($p > 0,05$). sLIFr не имеет корреляции с вазоактивными веществами в данной группе больных ($p > 0,05$). У пациентов без гипотензивной те-

Таблица 3

Общая характеристика сывороточных концентраций вазоактивных веществ у больных с ЭАГ II стадии с учетом длительности заболевания и гипотензивной терапии

	Здоровые, n = 60	Длительность ЭАГ 5—9 лет (без терапии), n = 90	Длительность ЭАГ 10—14 лет (терапия), n = 90	Длительность ЭАГ 10—14 лет (без терапии), n = 90
	1	2	3	4
АТ II, пг/мл	36 (9,2)	50 (13,6)* ¹	71 (14,2)* ^{1,2}	92 (15,3)* ^{1,2,3}
ЕТ-1, фмоль/мл	0,27 (0,08)	0,69 (0,18)* ¹	0,9 (0,22)* ^{1,2}	1,2 (0,25)* ^{1,2,3}
NO, мкмоль/л	4,58 (1,22)	9,67 (1,54)* ¹	15,2 (2,71)* ^{1,2}	19,8 (3,6)* ^{1,2,3}
АДМА, мкмоль/л	0,42 (0,06)	0,46 (0,08)	0,86 (0,12)* ^{1,2}	0,99 (0,14)* ^{1,2,3}
SDMA, мкмоль/л	0,37 (0,11)	0,41 (0,12)	0,54 (0,15)* ^{1,2}	0,64 (0,11)* ^{1,2,3}
eNOS, пг/мл	45 (6,2)	60 (8,73)* ¹	38 (6,05)* ^{1,2}	30 (3,93)* ^{1,2,3}
iNOS, нг/мл	0,27 (0,06)	0,32 (0,1) ^{^1}	0,52 (0,13)* ^{1,2}	0,74 (0,15)* ^{1,2,3}
NT-proBNP, фмоль/мл	6,2 (1,6)	11,5 (2,1)* ¹	18,6 (1,9)* ^{1,2}	25,3 (2,3)* ^{1,2,3}
NT-proCNP, пмоль/мл	1,42 (0,3)	4,8 (1,1)* ¹	2,9 (0,98)* ^{1,2}	2,6 (1,04)* ^{1,2}

Примечание. Уровень достоверности: [^] — $< 0,05$, [^] — $< 0,01$, * — $< 0,001$ при сравнении с указанной группой (1 — здоровые, 2 — больные с длительностью ЭАГ II стадии 5—9 лет (без терапии), 3 — с длительностью 10—14 лет (на фоне терапии), 4 — с длительностью 10—14 лет (без терапии)).

рапии корреляционные линии отличны от группы, получающих лечение по поводу ЭАГ. LIF сохраняет положительную связь с АТ II, увеличивая силу ($r = 0,69, p < 0,01$), но с отменой достоверности корреляционных линий с NT-proBNP ($r = -0,33, p > 0,05$), данная тенденция развивается на фоне положительной связи между sLIFr и NT-proBNP ($r = 0,51, p < 0,05$). В группе без терапии у sLIFr положительная корреляция с ферментами ADMA ($r = 0,51, p < 0,05$), SDMA ($r = -0,61, p < 0,05$) и iNOS ($r = 0,53, p < 0,05$) на фоне отрицательной связи с eNOS ($r = 0,69, p < 0,05$). Формирование новых связей совпадает с ростом у больных данной группы сывороточной концентрации sLIFr, что обосновало значимость интерквартильного анализа уровня sLIFr и содержания NT-proBNP, ADMA, SDMA, iNOS у лиц с длительностью 10–14 лет в группах с учетом проведения гипотензивной терапии. У лиц с ЭАГ II стадии, не принимающих гипотензивные препараты, только при уровне sLIFr выше 4800 пг/мл (II квартиль) формируется достоверная положительная связь с iNOS, NT-proBNP, ADMA, SDMA при отрицательном влиянии на eNOS, с увеличением степени достоверности при переходе к III и IV квартилям. Пациенты без терапии, но с минимальным увеличением в сыровотке sLIFr (I квартиль), характеризовались достоверно низкими уровнями iNOS, NT-proBNP, ADMA, SDMA при максимальном в группе содержании eNOS, без достоверных корреляционных линий с данными показателями (табл. 4).

Больные, получающие гипотензивные препараты, при уровне sLIFr менее 5100 пг/мл (I–III) достоверных связей с iNOS, NT-proBNP, ADMA, SDMA и их содержание в сыровотке было сопоставимо с пациентами без терапии I квартиля изменения цитокина. У больных с максимальным уровнем увеличения sLIFr на фоне терапии (IV квартиль) имели корреляционные линии сопоставимые с лицами без терапии при уровне sLIFr более 4800 пг/мл (II–IV квартили). Изменение корреляционных связей между sLIFr и iNOS, NT-proBNP, ADMA, SDMA, eNOS носило дозозависимый характер. При анализе связей LIF с iNOS, NT-proBNP, ADMA, SDMA, eNOS, АТII интерквартильных изменений выявлено не было.

Обсуждение

На сегодняшний день значение LIF в регуляции патофизиологических процессов миокарда, эндотелиально-гладкомышечного комплекса, нейроглии не подвергается сомнению. При этом неоднозначность экспериментальных данных о месте данного цитокина при ремоделировании сосудистой стенки, формировании эндотелиальной дисфункции, на фоне информации о протективной роли в плане уменьшения риска развития ХСН обосновывает актуальность анализа изменения его сывороточной концентрации совместно с растворимым рецептором (sLIFr) — фактором с потенциально антагонистической направленностью действия [9], данные о физиологичес-

Таблица 4

Интерквартильный анализ сывороточных уровней sLIFr и изменение концентраций iNOS, eNOS, NT-proBNP, SDMA и ADMA у больных с ЭАГ II стадии

ЭАГ 10–14 лет (без терапии)	I квартиль (1833-4800) пг/мл, n = 23	II квартиль (4801-5800) пг/мл, n = 22	III квартиль (5801-6796) пг/мл, n = 22	IV квартиль (6797-9700) пг/мл, n = 23
iNOS, нг/мл	0,48 [0,39-0,58] $r = 0,27$	0,64 [0,52-0,78] ^{*1} $r = 0,51$ ^{sLIFr}	0,8 [0,63-0,91] ^{*1,II} $r = -0,74$ ^{sLIFr}	0,93 [0,87-1,1] ^{*1-III} $r = 0,79$ ^{sLIFr}
eNOS, пг/мл	34,7 [31,2-38,3] $r = 0,27$	28 [26,2- 32,7] ^{*1} $r = -0,49$	27,4 [24,8-30,4] ^{*1} $r = -0,71$ ^{IL-1β}	24 [21,7-25,8] ^{*1-III} $r = -0,86$ ^{IL-1β}
NT-proBNP, фмоль/мл	22 [20,7-23,6] $r = 0,41$	23,6 [23-25,2] ^{*1} $r = 0,56$ ^{sLIFr}	25,7 [24,3-27,5] ^{*1,II} $r = 0,73$ ^{sLIFr}	28,8 [26-30,3] ^{*1-III} $r = 0,82$ ^{sLIFr}
ADMA, мкмоль/л	0,86 [0,72-0,98] $r = 0,46$	1,01 [0,9-1,12] ^{*1} $r = 0,58$ ^{LIF}	1,22 [1,1-1,27] ^{*1,II} $r = 0,72$ ^{sLIFr}	1,33 [1,28-1,4] ^{*1-III} $r = 0,79$ ^{sLIFr}
SDMA, мкмоль/л	0,54 [0,4-0,64] $r = -0,22$	0,56 [0,39-0,68] $r = 0,28$	0,7 [0,57-0,78] ^{1,II} $r = 0,64$ ^{sLIFr}	0,81 [0,7-0,9] ^{*1,III} $r = 0,79$ ^{sLIFr}
ЭАГ 10–14 лет (терапии)	I квартиль (1380-3099) пг/мл, n = 25	II квартиль (3100-4100) пг/мл, n = 25	III квартиль (4101-5100) пг/мл, n = 25	IV квартиль (5101-7823) пг/мл, n = 25
iNOS, нг/мл	0,41 [0,23-0,57] $r = 0,27$	0,43 [0,2- 0,64] $r = 0,42$	0,49 [0,21-0,67] $r = 0,46$	0,69 [0,5-0,8] ^{*1-III} $r = 0,7$ ^{sLIFr}
eNOS, пг/мл	44,7 [39-48,9] $r = -0,18$	42 [38,5- 49,7] $r = -0,32$ ^{IL-1α}	37,7 [31-42,8] ^{1,II} $r = -0,44$	28,7 [25-34] ^{*1-III} $r = -0,72$ ^{sLIFr}
NT-proBNP, фмоль/мл	16,1 [13,2-17,3] $r = 0,22$	16,9 [13,7-18,2] $r = 0,31$	19,6 [15,1-21,9] ^{*1,II} $r = 0,47$	22,5 [21,2-23,7] ^{*1-III} $r = 0,52$ ^{sLIFr}
ADMA, мкмоль/л	0,63 [0,54-0,77] $r = 0,38$	0,7 [0,53-0,82] $r = 0,42$	0,82 [0,71-0,94] ^{*1,II} $r = 0,43$	1,1 [0,91-1,18] ^{*1-III} $r = 0,62$ ^{sLIFr}
SDMA, мкмоль/л	0,53 [0,39-0,64] $r = -0,21$	0,51 [0,38-0,62] $r = 0,27$	0,67 [0,52-0,8] ^{1,II} $r = 0,42$	0,8 [0,69-0,9] ^{*1,III} $r = 0,51$ ^{sLIFr}

Примечание. Уровень достоверности: ¹) <0,05, ²) <0,01, ³) <0,001 при сравнении с указанным квартилем или корреляция с sLIFr.

ких эффектах которого ограничены. В нашем исследовании установлено, что увеличение содержания LIF в циркуляции у больных ЭАГ II стадии сохраняется вне зависимости от проводимой гипотензивной терапии, но с изменением патофизиологического вектора: при отсутствии гипотензивной терапии отсутствует стимулирующее влияние на УО и МОК, но усиливаются эффекты действия в виде увеличения САД, ЦАД, ДАД, на фоне сохранения положительной связи с вазоконстриктором АП II и нивелирования отрицательной — с NT-proBNP — фактором, обладающим гипотензивными свойствами, но и способствующим дилатационным процессам камер сердца, что соотносится с прогрессированием ХСН и увеличением риска развития сердечно-сосудистой смертности [10]. Возможно, одним из путей реализации LIF протекции миокарда при положительных инотропных эффектах, является блокирование NT-proBNP, но которое определяется при длительности ЭАГ II стадии 10–14 лет только в группе, принимающих гипотензивные препараты. Сопоставляя полученные результаты и данные литературы о LIF-благоприятном действии на сократительную функцию миокарда, без риска формирования ХСН [11], можно предположить неоднозначность данного эффекта и наличие дополнительных элементов патогенетической цепи, способствующих или блокирующих данные свойства. Важно отметить, что содержание LIF в сыворотке пациентов с/без гипотензивной терапии сопоставимо (дозозависимые эффекты в различных квартилях не выявлены), отличительным компонентом двух групп является увеличение уровня sLIFr у больных без гипотензивных препаратов. У лиц на фоне терапии концентрация sLIFr была в среднем сопоставима со здоровыми и без корреляционных связей как с гемодинамическими показателями (исключение ДАД), так и с вазоактивными веществами. При этом направление корреляционных линий в отношении NT-proBNP и NT-proCNP, а также eNOS носило обратный характер при сравнении с LIF, что может отражать LIF-блокирующие свойства. Повышение концентрации sLIFr (наиболее выраженное в группе без терапии и IV квартиле на фоне терапии), усилило антагонистическое влияние цитокина на NT-proBNP, возможно, как за счет опосредованного действия через снижение активности LIF, что проявилось в отмене подавляющего действия LIF на NT-proBNP, выявленного в группе на фоне лечения при меньшем содержании sLIFr. При этом повышение содержания sLIFr не изменило достоверности положительной связи между LIF и АТ II, а также с уровнем САД и ЦАД, что указывает на потенциально низкий порог реализации данного эффекта (при меньшем уровне LIF) или на наличие активности растворимого комплекса sLIFr-LIF в отношении рецепторов эндотелий-гладкомышечного комплекса, взаимодействие с которыми запускает каскад реакций приводящих к повышению вазопрессора и последующему росту показателей, характеризующих сопротивление сосудистого русла (ОПСС, СПВ).

Наибольший интерес представляют данные о формировании положительных связей sLIFr при уровне более 4800 пг/мл с iNOS, ADMA, SDMA, с увеличением силы и степени достоверности при росте концентрации цитокина, так как данные эффекты не относятся к антагонистическому действию через LIF. ADMA, являясь метилированным аналогом L-аргинина (субстрата для синтеза

NO), конкурентно ингибирует функциональную активность eNOS [12], что снижает образование NO и его доступность в рамках вазорелаксации и вазопротекции [13]. 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 [14]. Связи увеличения sLIFr со снижением общего уровня NO у больных с ЭАГ II стадии выявлено не было, что, возможно, объясняется поддержанием и даже ростом его концентрации за счет действия iNOS, повышение который определяется при росте в сыворотке sLIFr. Данная тенденция является неблагоприятной, так как iNOS может реализовывать повреждающее действие на сосудистую стенку.

Принципиальное значение имеет понимание роли LIF в комплексе с sLIFr, который обладает как антагонистическими в отношении LIF, так и потенциальными собственными патогенетически значимыми дозозависимыми эффектами (при концентрации более 4800 пг/мл), приводящими к прогрессированию ЭАГ II стадии через связи с ADMA, SDMA и eNOS, iNOS. Углубление понимания различий в схемах прогрессивного течения ЭАГ у пациентов при различном уровне LIF и sLIFr (как части единой цитокиновой сети) позволит расширить патогенетические схемы развития заболевания, на основании чего в будущем возможно создание шкал расчета индивидуального прогноза развития осложнений, анализа эффективности, как для классических гипотензивных препаратов, так и для разработки новых подходов к терапии.

References

1. Loperena R., Harrison D.G. Oxidative Stress and Hypertensive Diseases. *Med. Clin. North. Am.* 2017; 101(1): 169-193.
2. Mathieu M.-E., Saucourt C., Mournetas V., Gauthereau X., Theze N., Praloran V. et al. LIF-Dependent Signaling: New Pieces in the Lego. *Stem Cell Rev.* 2012; 8(1); 10-15.
3. Wu R., Wyatt E., Chawla K., Tran M., Ghanefar M., Laakso M., et al. Hexokinase II knockdown results in exaggerated cardiac hypertrophy via increased ROS production. *Mol. Med.* 2012; 4: 633-646.
4. Zgheib C., Zouein F.A., Kurdi M., Booz G.W. Differential STAT3 Signaling in the Heart: Impact of Concurrent Signals and Oxidative Stress. *JAK-STAT.* 2012; 1(2): 101-110.
5. Wu J., Xia S., Kalionis B., Wan W., Sun T. The Role of Oxidative Stress and Inflammation in Cardiovascular Aging. *BioMed Research International.* 2014; 615312.doi:10.1155/2014.
6. Gonzalez A., Ravassa S., Loperena I., Lopez B., Beaumont J., Querejeta R., et al. Association of depressed cardiac gp130-mediated antiapoptotic pathways with stimulated cardiomyocyte apoptosis in hypertensive patients with heart failure. *J. Hypertens.* 2007; 25(10): 2148-2157.
7. Hua Y., Nair S. Proteases in cardiometabolic diseases: Pathophysiology, molecular mechanisms and clinical applications. *Biochimica et biophysica acta.* 2015; 1852(2): 195-208.
8. Radaeva O.A., Simbirtsev A.S. Serum levels leukemia inhibitory factor plays a crucial role in the progression to essential hypertension. *Meditsinskii akademicheskii zhurnal.* 2015; 15 (1): 34-42. (in Russian)
9. Радаева О.А., Симбирцев А.С. Изменение уровня фактора, ингибирующего лейкемию, в сыворотке периферической крови связано с прогрессированием эссенциальной артериальной гипертензии. *Медицинский академический журнал.* 2015; 15 (1): 34-42.
9. Rose-John S. Interleukin-6 Family Cytokines. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* 2017; pii: a028415. doi: 10.1101/cshperspect.a028415

10. Geng Z., Huang L., Song M., Song Y. N-terminal pro-brain natriuretic peptide and cardiovascular or all-cause mortality in the general population: A meta-analysis. *Scientific Reports*. 2017;7:41504. doi:10.1038/srep41504.

11. Zouein F.A., Kurdi M., Booz G.W. LIF and the Heart: Just Another Brick in the Wall? *European cytokine network*. 2013; 24(1): 11-19.

12. Papageorgiou N., Androulakis E., Papaioannou S., Antoniadis C., Tousoulis D. Homoarginine in the shadow of

asymmetric dimethylarginine: from nitric oxide to cardiovascular disease. *Amino Acids*. 2015; 47(9): 1741-1750.

13. Shin S., Thapa S.K., Fung H-L. Cellular interactions between L-arginine and asymmetric dimethylarginine: Transport and metabolism. *PLoS ONE*. 2017; 12(5): e0178710. doi:10.1371/journal.pone.0178710.

14. Dahlem D.P., Neiger R, Schweighauser A. Plasma Symmetric Dimethylarginine Concentration in Dogs with Acute Kidney Injury and Chronic Kidney Disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 2017; 31(3): 899-804.

Сведения об авторах:

Радаева Ольга Александровна — канд. мед. наук, доцент

Симбирцев Андрей Семенович — член-корр. РАН, доктор мед. наук, профессор, заместитель директора