

# Влияние ингибитора ангиотензинпревращающего фермента на концентрацию в плазме крови цитокинов и вазоактивных молекул у больных ишемической болезнью сердца и артериальной гипертонией

А.А. ХАДАРЦЕВ<sup>1</sup>, А.В. ЛОГАТКИНА<sup>1</sup>, И.В. ТЕРЕХОВ<sup>1</sup>, С.С. БОНДАРЬ<sup>1</sup>, Н.В. БОНДАРЬ<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Медицинский институт ФГБОУ ВО «Тульский государственный университет», Тула, Россия; <sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Орловский государственный университет им. И.С. Тургенева», Орел, Россия

## Резюме

**Цель исследования.** Изучение концентрации в плазме крови больных ишемической болезнью сердца (ИБС), протекающей на фоне артериальной гипертонии (АГ), цитокинов и вазоактивных молекул в зависимости от уровня ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), отражающего степень угнетения ренин-ангиотензин-альдостероновой системы РААС.

**Материалы и методы.** В ходе контролируемого когортного исследования обследовали 72 пациентов со стенокардией напряжения II—III функционального класса (ФК) по классификации NYHA и 40 здоровых в возрасте 47—65 лет. Методом иммуноферментного анализа в сыворотке крови определяли концентрацию интерлейкинов (ИЛ-2, ИЛ-12, ИЛ-17А, ИЛ-24), вазоактивных молекул брадикинина, серотонина, ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), ангиотензина-II (АТ-II), NO, эндотелина-1 (ЕТ-1), а также активность ренина плазмы. Кроме того, в качестве маркера ингибирования АПФ использовали уровень в плазме крови тетрапептида N-ацетил ser-aspartyl-pro.

**Результаты.** У больных ИБС, протекающей на фоне АГ, по сравнению с практически здоровыми лицами наблюдается уменьшение продукции ЕТ-1 и NO, сочетающееся с повышением уровня серотонина, АТ-II, а также ИЛ-17А и ИЛ-12. Выявленные изменения сопровождаются пониженной активностью ренина. При этом у лиц с низким уровнем ингибитора АПФ отмечается более выраженная продукция провоспалительного цитокина ИЛ-17А, а также высокая концентрация в плазме АПФ и NO. Высокий уровень ингибитора АПФ, отражающий приверженность пациентов к соответствующей гипотензивной терапии, ассоциируется с пониженной продукцией ИЛ-2, минимальным уровнем в сыворотке АПФ, АТ-II и NO, характеризуясь в то же время высокой продукцией ИЛ-12 и серотонина.

**Заключение.** У пациентов с ИБС и АГ высокая концентрация ингибитора АПФ в плазме, отражающая активность соответствующей гипотензивной терапии, способствует усилению механизмов расслабления сосудов, ассоциируется с риском провоспалительной активации клеток цельной крови и тромбоцитов. При этом средние уровни ингибитора АПФ, отражающие умеренную степень подавления РААС, характеризующиеся сравнительно низкой провоспалительной активацией мононуклеарных клеток, могут быть более предпочтительны, чем максимальные, с точки зрения замедления прогрессирования субклинического воспалительного процесса в сосудистой стенке и предупреждения возможных обострений ИБС. Это определяет целесообразность определения содержания ингибитора АПФ в плазме для контроля глубины угнетения активности РААС.

**Ключевые слова:** артериальная гипертония, ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, цитокины, NO, ангиотензин-II.

## Effect of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor on the plasma concentration of cytokines and vasoactive molecules in patients with coronary heart disease and hypertension

A.A. KHADARTSEV<sup>1</sup>, A.V. LOGATKINA<sup>1</sup>, I.V. TEREKHOV<sup>1</sup>, S.S. BONDAR<sup>1</sup>, N.V. BONDAR<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Medical Institute, Tula State University, Tula, Russia; <sup>2</sup>I.S. Turgenev Orel State University, Orel, Russia

**Aim.** To investigate the plasma concentrations of cytokines and vasoactive molecules in patients with coronary heart disease (CHD) in the presence of hypertension in relation to the angiotensin-converting-enzyme (ACE) inhibitor level reflecting the degree of renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) inhibition.

**Subjects and methods.** 72 patients with NYHA functional class (FC) II-III angina pectoris and 40 healthy persons at the age of 47-65 years were examined in a controlled cohort study. Enzyme immunoassay was employed to determine the serum concentrations of interleukins (IL) (IL-2, IL-12, IL-17A, and IL-24), the vasoactive molecules of bradykinin, serotonin, ACE, angiotensin-II (AT-II), NO, and endothelin-1 (ET-1), and plasma renin activity. In addition, the plasma level of the tetrapeptide N-acetyl-Ser-Asp-Lys-Pro was used as a marker for ACE inhibition.

**Results.** The patients with CHD occurring in the presence of hypertension compared with the apparently healthy individuals displayed decreased ET-1 and NO production along with elevated levels of serotonin, AT-II, as well as IL-17A and IL-12. The found changes were accompanied by reduced renin activity. Thus, the individuals with low ACE inhibitor levels showed more pronounced production of the proinflammatory cytokine IL-17A, as well as high plasma concentrations of ACE and NO. The high ACE inhibitor level that reflects patient adherence to appropriate antihypertensive therapy is associated with the reduced production of IL-2 and with the minimum serum levels of ACE, AT-II, and NO, being characterized by the high production of IL-12 and serotonin at the same time.

**Conclusion.** In patients with CHD and hypertension, the high plasma enzyme inhibitor concentration that reflects the activity of appropriate antihypertensive therapy, by contributing to the strengthening of the mechanisms of relaxation of blood vessels, is associated with the risk for proinflammatory activation of whole blood cells and platelets. The mean ACE inhibitor levels that

reflect moderate RAAS suppression and are characterized by a relatively low proinflammatory activation of mononuclear cells may be more preferable than the maximum ones, from the point of view of slowing the progression of the subclinical inflammatory process of the vascular wall and preventing possible CHD exacerbations. This determines the feasibility of estimating the plasma level of an ACE inhibitor to control the depth of inhibition of RAAS activity.

**Keywords:** hypertension, angiotensin-converting enzyme inhibitor, cytokines, NO, angiotensin-II.

АГ — артериальная гипертония  
АД — артериальное давление  
АПФ — ангиотензинпревращающий фермент  
АР — активный ренин  
АСБ — атеросклеротическая бляшка  
АТ-II — ангиотензин-II  
ИБС — ишемическая болезнь сердца

ИКК — иммунокомпетентные клетки  
РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система  
САД — систолическое АД  
ЭТ-1 — эндотелин-1  
NF-κB — ядерный фактор транскрипции  
NO — оксид азота

Ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС) играет определяющую роль в регуляции артериального давления (АД) [1, 2]. Ее компоненты, в частности ангиотензин-II (АТ-II), не только являются вазоактивными факторами, но и реализуют нейроэндокринные эффекты [2, 3]. Подавление превращения ангиотензина-I в АТ-II с помощью ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) обеспечивает гипотензивное действие, замедляя прогрессирование патологии, ассоциированной с повышенным АД. Указанное свойство ингибитора АПФ широко используется в клинической практике при лечении артериальной гипертонии (АГ), являющейся фоном для многих патологических состояний, включая ишемическую болезнь сердца (ИБС) [4, 5]. Результаты исследований свидетельствуют, что концентрация в плазме крови пептида N-ацетил ser-aspartyl-lys-pro, интегрально отражающая степень угнетения РААС, а также приверженность пациента к лечению, могут использоваться в качестве индикатора эффективности проводимой терапии у больных с ИБС [6, 7].

Вместе с тем влияние РААС на воспалительную реактивность иммунокомпетентных клеток и продукцию цитокинов, а также на проявления хронического субклинического воспаления сосудистой стенки, играющих важную роль в поддержании дисфункции эндотелия и прогрессировании атеросклероза, исследовано недостаточно [2, 5, 6]. При этом с учетом способности ингибиторов АПФ блокировать активность активируемого митогеном и JAK/STAT сигнального путей, а также модулировать активность ядерного фактора транскрипции (NF-κB), регулирующего функциональную активность клеток многих типов, предполагается влияние данного фактора на состояние иммунокомпетентных клеток у больных ИБС [7]. Способность подавлять активность сигнального пути JAK/STAT свидетельствует о возможности ингибиторов АПФ ограничивать активацию иммунокомпетентных клеток (ИКК), в том числе моноцитов и макрофагов, а также Т-лимфоцитов за счет снижения их чувствительности к провоспалитель-

ным цитокинам. В свою очередь негативное влияние ингибиторов АПФ на активность NF-κB может приводить к уменьшению продукции ИКК провоспалительных цитокинов, матриксных металлопротеиназ, активных форм кислорода и других, определяющих дестабилизацию атеросклеротической бляшки (АСБ) [5, 8].

В связи с актуальностью исследования особенностей влияния уровня ингибиторов АПФ на уровень вазоактивных молекул и продукцию клетками цельной крови у пациентов с ИБС провоспалительных цитокинов целью настоящего исследования явилось изучение концентрации в плазме крови больных ИБС, протекающей на фоне АГ, цитокинов и вазоактивных молекул в зависимости от уровня ингибитора АПФ, отражающего степень угнетения РААС.

## Материалы и методы

В соответствии с поставленной целью проведено контролируемое когортное исследование с включением 72 пациентов со стенокардией напряжения II—III функционального класса (по NYHA) в возрасте 47—65 лет (средний возраст  $58,5 \pm 5,5$  года), протекающей на фоне эссенциальной АГ и проходивших плановое лечение в условиях кардиологического стационара. Средний уровень АД в основной группе составил 155,5 и 97,5 мм рт.ст. Пациенты основной группы получали в качестве гипотензивной терапии лизиноприл или эналаприл в сочетании с диуретическим препаратом тиазидного ряда (индапамид-ретард) в среднетерапевтических дозах, а также аторвастатин в средней дозе 20 мг/сут и аспирин 250 мг однократно в сутки.

Группа контроля состояла из 40 практически здоровых мужчин и женщин в возрасте 50—60 лет (средний возраст  $56,5 \pm 4,5$  года, средний уровень АД  $127,5 \pm 5,5$  и  $82,5 \pm 2,5$  мм рт.ст.). Исследование одобрено локальным этическим комитетом Медицинского института Тульского государственного университета.

Критерии включения в исследование: 1) наличие эссенциальной АГ II—III стадии (риск развития сердечно-сосудистых осложнений 3—4-й степени) в течение не менее 5 лет; 2) регулярный прием ингибиторов АПФ на про-

### Сведения об авторах:

Логаткина Анна Владимировна — асп. каф. внутренних болезней  
Терехов Игорь Владимирович — к.м.н., доцент каф. общей патологии  
Бондарь Станислав Станиславович — асп. каф. внутренних болезней  
Бондарь Нелли Владимировна — к.б.н., проф. каф. безопасности жизнедеятельности в техносфере и защиты человека в чрезвычайных ситуациях

### Контактная информация:

Хадарцев Александр Агубечирович — д.м.н., дир. Медицинского института ТулГУ, зав. каф. внутренних болезней, проф.; тел.: +7(487)273-4460; e-mail: medins@tsu.tula.ru

тяжении не менее года; 3) отсутствие обострений хронической воспалительной патологии внутренних органов, перенесенных острых заболеваний, травм и хирургических вмешательств в течение предшествующих 6 мес; 3) согласие на участие в исследовании.

Материалом для исследования служили образцы венозной гепаринизированной крови (5 мл), собранной в утренние часы. При поступлении пациентов в клинику в плазме крови определяли концентрацию интерлейкинов (ИЛ) 2, 12, 17А, 24, серотонина, эндотелина-1 (ЭТ-1), оксида азота (NO), брадикинина, активного ренина (АР), АТ-II, АПФ, а также его ингибитора — N-ацетил-ser-asp-lys-pro.

Исследование биохимических маркеров выполняли методом иммуноферментного анализа на автоматическом анализаторе Personal LAB («Adaltis Italia S.p.A.», Италия). При проведении анализа использовали наборы производства «BenderMedsystems» (Австрия), «R&D Systems Inc» (США), «AssayPro» (США), «Cayman Chemical» (США).

Статистическую обработку данных осуществляли в программе Statistica 6,0. В ходе исследования определяли среднее выборочное ( $\bar{x}$ ), 25-й и 75-й процентиля ( $q_{25}$ ;  $q_{75}$ ), медиану выборки ( $Me$ ). Статистическую значимость межгрупповых различий оценивали с использованием критерия *H* Крускала—Уоллиса.

## Результаты

Оценки исследованных факторов представлены в таблице.

Результаты анализа свидетельствуют о повышении у обследованных пациентов по сравнению с практически здоровыми продукции ИЛ-2 на 40,6% ( $p=0,056$ ), ИЛ-12 на 73,3% ( $p=0,00001$ ), ИЛ-17А на 44,1% ( $p=0,001$ ). Указанные изменения сопровождались снижением концентрации ИЛ-24 на 43,2% ( $p=0,0009$ ). В плазме крови таких пациентов отмечалось повышение уровня серотонина на 129% ( $p=0,00001$ ), АТ-II на 137% ( $p=0,00001$ ), протекавшее на фоне снижения продукции NO на 14% ( $p=0,62$ ), брадикинина на 4,4% ( $p=0,31$ ), АПФ на 0,8% ( $p=0,12$ ) и ЭТ-1 на 22,5% ( $p=0,06$ ). Выявленные изменения сопровождались увеличением содержания в плазме ингибитора АПФ в среднем на 29% ( $p=0,055$ ), а также понижением активности ренина на 16,1% ( $p=0,09$ ).

Таким образом, у обследованных больных выявлено статистически значимое изменение продукции провоспалительных цитокинов и вазоактивных молекул, в том числе серотонина и АТ-II. Это свидетельствует об активации клеточно-опосредованного адаптивного иммунного ответа и тромбоцитов на фоне вазоконстрикторных влияний, а также тенденции к снижению продукции NO и брадикинина. Указанные изменения ассоциировались с повышенным уровнем систолического АД (САД) на 21,9% ( $p=0,047$ ), диастолического — на 18,8% ( $p=0,09$ ).

Таким образом, проводимая гипотензивная терапия сопровождалась эффектом расслабления сосудов, обусловленным в большей мере сокращением секреции вазоконстриктора ЭТ-1. Возможно, указанные проявления объясняются эффектами аторвастатина, способствующего нормализации функции эндотелия у больных АГ и ИБС [1]. На этом фоне высокая продукция провоспалительных цитокинов позволяет констатировать, что их

продуценты (преимущественно ИКК) малочувствительны к эффектам ингибиторов ГМГ-КоА редуктазы.

Вместе с тем повышенный уровень АТ-II при сниженной концентрации ингибитора АПФ и тенденции к уменьшению концентрации самого АПФ свидетельствует о недостаточной приверженности больных к гипотензивной терапии ингибиторами АПФ либо о некорректно подобранной дозе. Наблюдаемое снижение активности ренина, очевидно, является следствием приема диуретиков.

Анализ результатов оценки концентрации ингибитора АПФ в плазме крови позволил разделить группу пациентов с АГ на 3 подгруппы. В 1-ю подгруппу вошли 18 пациентов, у которых уровень ингибитора АПФ находился в диапазоне 1-го квартиля выборочной совокупности (0,5—2,37 нмоль/мл). Средний уровень АД в данной подгруппе составил  $175,5 \pm 5,5$  и  $95,0 \pm 2,5$  мм рт.ст. Во 2-ю подгруппу распределены 39 пациентов, у которых концентрация ингибитора АПФ находилась в диапазоне 2—3-го квартиля (2,37—5,16 нмоль/мл). В данной подгруппе средний уровень АД составил  $145,0 \pm 3,5$  и  $85,0 \pm 3,0$  мм рт.ст. 3-ю подгруппу составили 15 пациентов, у которых уровень ингибитора АПФ находился в диапазоне 4-го квартиля (5,17—10,1 нмоль/мл). В данной подгруппе средний уровень АД составил  $155,0 \pm 3,0$  и  $90,5 \pm 5,0$  мм рт.ст. Проведенный анализ выявил статистически значимые межподгрупповые различия САД ( $p=0,048$ ). Диастолическое АД в указанных подгруппах статистически значимо не различалось.

В подгруппе с низким уровнем ингибитора АПФ по сравнению с практически здоровыми отмечено снижение концентрации ЭТ-1 на 17,1% ( $p=0,074$ ), ИЛ-24 на 42,7% ( $p=0,0005$ ), брадикинина на 69,9% ( $p=0,0001$ ), АР на 19,1% ( $p<0,0001$ ), ИЛ-12 на 8,4% ( $p=0,75$ ). При этом низкий уровень ингибитора АПФ, очевидно, являвшийся следствием низкой приверженности пациентов к лечению, на что указывает повышенный на 27,5% ( $p=0,032$ ) уровень САД, по сравнению с группой контроля ассоциировался с повышением продукции ИЛ-2 на 8,2% ( $p=0,58$ ), ИЛ-17А на 257,7% ( $p=0,00014$ ), АПФ на 528% ( $p=0,013$ ), серотонина на 102,1% ( $p=0,098$ ), АТ-II на 153,5% ( $p<0,0001$ ), NO на 218,2% ( $p<0,0001$ ).

Результаты исследования показали, что повышение уровня ингибитора АПФ до среднего сопровождается увеличением продукции ИЛ-2 на 21,7% ( $p=0,052$ ), ИЛ-12 на 58,7% ( $p=0,0001$ ), ИЛ-24 на 52,9% ( $p=0,0002$ ), брадикинина на 254,7% ( $p<0,0001$ ), серотонина на 12,3% ( $p=0,06$ ) и АР на 7,5% ( $p=0,1$ ). На этом фоне отмечалось снижение уровня АПФ на 82,5% ( $p=0,002$ ), NO на 71,8% ( $p=0,0001$ ), ИЛ-17А на 52,4% ( $p=0,0002$ ) при повышении уровня ЭТ-1 на 1,1% ( $p=0,7$ ). При этом, несмотря на сохранение повышенного уровня АТ-II по сравнению с предыдущей подгруппой, у обследованных больных отмечался отчетливый гипотензивный эффект лечения, выражавшийся в статистически значимом снижении САД на 21% ( $p=0,042$ ).

Дальнейший рост концентрации в плазме крови ингибитора АПФ до максимальной сопровождался увеличением продукции ЭТ-1 на 2,4% ( $p=0,2$ ), ИЛ-17А на 11,9% ( $p=0,055$ ), NO на 8,7% ( $p=0,1$ ), АПФ на 21,9% ( $p=0,03$ ), серотонина на 10% ( $p=0,07$ ). На фоне максимального содержания иАПФ отмечалось снижение продукции ИЛ-2 на 27,4% ( $p=0,025$ ), ИЛ-12 на 5,8% ( $p=0,2$ ), ИЛ-24 на 5,8% ( $p=0,2$ ), брадикинина на 10,2% ( $p=0,07$ ), АТ-II на 14,8% ( $p=0,041$ ), АР на 3,7% ( $p=0,2$ ). Анализ показал, что в дан-

## Концентрация исследованных факторов

Фактор	Контрольная группа				Основная группа			
	х	q25	Ме	q75	х	q25	Ме	q75
ЭТ-1, фмоль/мл	1,11	0,94	1,06	1,22	0,86	0,73	0,94	1,02
ИЛ-2, пг/мл	2,55	2,29	2,55	3,16	2,84*	2,45	2,78	3,26
ИЛ-12, пг/мл	2,38	2,2	2,37	2,47	3,43*	2,75	3,41	3,7
ИЛ-17А, пг/мл	1,04	0,65	1,09	1,39	1,88*	1,5	1,83	2,3
ИЛ-24, пг/мл	2,74	2,64	2,73	2,84	2,36*	2,12	2,33	2,62
НО, мкмоль/л	0,77	0,67	0,82	0,86	0,74	0,61	0,75	0,89
Брадикинин, нг/мл	2,49	2,25	2,39	2,66	2,67	2,3	2,56	2,76
АПФ, пг/мл	4,57	3,15	4,46	5,14	5,29	4,62	5,48	6,09
Серотонин, пг/мл	71,6	63,7	70,4	75,6	164,1*	150,6	168,7	182,4
АР, нг/мл	21,5	18,9	21,7	24,4	18,0	14,7	17,0	21,1
АТ-II, пг/мл	15,7	15,7	16,1	16,8	37,2*	33,6	37,0	40,4
Ингибитор АПФ, нмоль/л	3,26	2,82	3,41	3,63	4,2*	2,37	3,6	5,16

Примечание. \* —  $p < 0,05$ .

ной подгруппе больных по сравнению с подгруппой с минимальным уровнем ингибитора АПФ САД снизилось на 13% ( $p=0,051$ ).

Таким образом, несмотря на сохранение повышенного уровня АПФ в плазме крови в данной подгруппе, в целом уровень данного фермента оставался ниже, чем в подгруппе с минимальным содержанием ингибитора АПФ. Статистически значимое снижение концентрации АТ-II и формирование тенденции к понижению активности ренина плазмы позволяют предполагать сравнительно высокую приверженность к лечению таких больных.

Анализ показал, что в подгруппе с высоким уровнем ингибитора АПФ по сравнению с практически здоровыми отмечалось снижение концентрации ЭТ-1 на 24,3% ( $p=0,03$ ), ИЛ-2 на 4,3% ( $p=0,3$ ), ИЛ-24 на 17,5% ( $p=0,046$ ), НО на 2,6% ( $p=0,4$ ), брадикинина на 4% ( $p=0,3$ ), АР на 16,3% ( $p=0,044$ ). Однако при этом наблюдалось повышение продукции ИЛ-12 на 37% ( $p=0,023$ ), ИЛ-17А на 90,4% ( $p=0,007$ ). Кроме того, уровень АПФ, несмотря на высокую концентрацию ингибитора АПФ в плазме крови в данной подгруппе все же оставался повышенным на 34,1% ( $p=0,027$ ), уровень серотонина на 149,7% ( $p<0,0001$ ), а АТ-II на 115,9% ( $p<0,0001$ ). Все это способствовало сохранению у таких больных по сравнению с группой контроля повышенного на 21,5% САД ( $p=0,048$ ).

## Обсуждение

Результаты исследования позволяют утверждать, что патологический процесс у обследованных больных протекает на фоне повышенной концентрации в плазме серотонина, АТ-II и АПФ, указывающих на активацию тромбоцитов, а также РААС. При этом повышенный уровень АТ-II в сочетании с АГ способствует гипертрофии миокарда и прогрессированию ИБС.

Повышенный уровень цитокинов — ИЛ-12 и ИЛ-17А, продуцирующихся активированными макрофагами, Т-хелперами-1 и -17, ассоциированный со снижением продукции ИЛ-24, в отсутствие клинических проявлений инфекционного процесса, а также обострения хронической воспалительной патологии может рассматриваться как одно из проявлений субклинического им-

муновоспалительного процесса в сосудистой стенке [9, 10]. Результаты проведенного исследования свидетельствуют, что повышенная продукция исследованных цитокинов как проявление активации макрофагов и Т-лимфоцитов ассоциирована с активностью РААС. Подобная ассоциация может рассматриваться в качестве комбинированного фактора патогенеза атеросклероза, определяющего возможность прогрессирования заболевания и развитие его осложнений у обследованных больных.

Вместе с тем очевидно, что прием статинов способствует поддержанию функции эндотелия у таких больных на уровне, обеспечивающем относительную компенсацию вазопрессорных влияний АТ-II, за счет сокращения продукции ЭТ-1. При этом также очевидно, что диуретики способствуют снижению активности ренина плазмы, стабилизируя и ограничивая в определенной мере активность РААС.

Проведенный анализ также показал, что низкий уровень ингибитора АПФ у обследованных пациентов, свидетельствующий в пользу низкой приверженности их к лечению, сочетается с повышенной продукцией ИЛ-17А, отражающей стимуляцию нейтрофилов Т-хелперами-17, сопровождаясь, кроме того, высоким уровнем АПФ и АТ-II, указывающим на активацию РААС [1, 2, 4]. Таким образом, гипотензивная терапия, в частности ингибиторами АПФ, является фактором, сдерживающим прогрессирование патологических изменений у больных ИБС, за счет ограничения провоспалительной активности иммунокомпетентных клеток и эффекторных молекул, определяющих вазопрессорные эффекты РААС.

Отражая приверженность к гипотензивной терапии, увеличение содержания в плазме ингибитора АПФ до средних значений ассоциируется с увеличением прежде всего концентрации брадикинина, ИЛ-12, ИЛ-2, ИЛ-24, а также снижением продукции ИЛ-17А и АПФ. При этом уменьшение продукции ИЛ-17А, определяющего цитотоксические провоспалительные реакции на фоне повышения уровня ИЛ-2 и ИЛ-12, указывает на стимуляцию у таких больных макрофагов противовоспалительного фенотипа М2, способствующих угнетению воспалительной реакции сосудистой стенки [5, 8]. В свою очередь повы-

шение продукции ИЛ-24, наблюдаемое в данной подгруппе, также свидетельствует об усилении противовоспалительных влияний со стороны иммунокомпетентных клеток и подавлении пролиферативной активности мезенхимальных элементов, участвующих в формировании АСБ — миоцитов, фибробластов и макрофагов [11].

Следует отметить, что повышение уровня брадикинина, наблюдаемое на фоне увеличения уровня ингибитора АПФ, способствует не только расслаблению сосудов, но и (за счет стимуляции синтеза простаглицина) снижению агрегации тромбоцитов, что может иметь значение для профилактики тромбообразования и прогрессирования ИБС [1, 4].

На фоне высоких уровней ингибитора АПФ наблюдаемая максимальная продукция ИЛ-17А в сочетании с повышением уровня ИЛ-2 указывает на стимуляцию дифференцировки Т-лимфоцитов в направлении развития Т-хелперов-17 и усиления провоспалительной активации клеток цельной крови, в том числе нейтрофилов. Учитывая статистически значимые различия продукции ИЛ-17А у пациентов с АГ, можно полагать, что в патогенезе заболевания и поддержании хронического воспалительного процесса в сосудистой стенке играют роль Т-хелперы-17, активность которых, очевидно, модулируется РААС [9, 10]. Высокий уровень ингибитора АПФ, характеризуясь в целом снижением концентрации вазоконстриктора АТ-II в плазме крови, тем не менее сопровождается существенным снижением концентрации брадикинина, что способствует ограничению эффектов расслабления сосудов, проявляющемуся тенденцией к более высокому АД у таких больных.

Таким образом, повышение концентрации ингибитора АПФ в плазме крови, способствуя усилению механизмов расслабления сосудов, сопровождается также стимуляцией провоспалительной активности клеток цельной крови и тромбоцитов, что может служить одной из причин недостаточной эффективности ингибитора АПФ и неполного контроля АД у таких больных. При этом средние уровни ингибитора АПФ, которые характеризуются сравнительно низкой провоспалительной активацией мононуклеарных клеток, могут быть более предпочтительными с точки зрения замедления прогрессирования субклинического воспаления сосудистой стенки и профилактики обострения ИБС, что определяет целесообразность контроля содержания ингибитора АПФ в плазме. Исследованная динамика вазоактивных медиаторов и цитокинов в зависимости от активности РААС позволяет предположить наличие тесных взаимосвязей степени ингибирования РААС и провоспалительной активации иммунокомпетентных клеток, носящих функциональный характер и определяющихся модуляцией молекулярных

процессов в клетках компонентами РААС, в частности ингибитором АПФ. Данные взаимосвязи, очевидно, играют роль в патогенезе атеросклероза, влияя на стабильность АСБ и течение ИБС.

С учетом имеющихся взаимосвязей можно полагать, что неполный контроль АД вследствие недостаточного подавления АПФ будет способствовать активации мононуклеарных клеток и нейтрофилов с дестабилизацией АСБ и тромбообразованию, приводя к обострению ИБС. Чрезмерное подавление активности АПФ в свою очередь не способствует снижению уровня АТ-II, проявляясь к тому же дефицитом брадикинина, что ограничивает гипотензивный и антипролиферативный эффект терапии.

## Заключение

ИБС, сочетающаяся с АГ, протекает на фоне изменений продукции цитокинов, в частности повышения продукции ИЛ-2, ИЛ-12, ИЛ-17А и снижения ИЛ-24, свидетельствующих о провоспалительной активации клеток цельной крови, в частности Т-хелперов-1 и -17, способствующей поддержанию хронического воспаления в сосудистой стенке. Кроме того, у обследованных пациентов отмечено повышение уровня серотонина, определяющееся активацией тромбоцитов, а также концентрации АТ-II и ингибитора АПФ, определяющих прогрессирование ИБС, за счет сохранения АГ, ремоделирования миокарда, усиления агрегации тромбоцитов и тромбообразования.

Противовоспалительные и антипролиферативные эффекты ингибитора АПФ у обследованных больных реализуются за счет снижения продукции ИЛ-17А и повышения продукции ИЛ-24. Эффекты расслабления сосудов ингибитором АПФ, очевидно, связаны со снижением концентрации АПФ, АТ-II и ЭТ-1, а также повышением уровня брадикинина, способствующих расслаблению сосудов, уменьшению тромбоцитарной агрегации и замедлению ремоделирования миокарда.

Высокий уровень ингибитора АПФ ассоциирован со снижением продукции NO, сочетающимся с повышением активности ренина плазмы, содержания серотонина и продукции ИЛ-17А, что может способствовать ограничению эффективности ингибиторов АПФ при их длительном применении в высоких дозах и стимуляции провоспалительной активности иммунокомпетентных клеток и агрегационную активность тромбоцитов.

Указанные обстоятельства свидетельствуют о целесообразности определения уровня ингибитора АПФ в плазме крови с целью осуществления контроля активности РААС при длительном применении соответствующих лекарственных средств.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Диагностика и лечение артериальной гипертензии (Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов). *Системные гипертензии*. 2010;3:5-27. [Recommendations for the management of arterial hypertension Russian Medical Society of Arterial Hypertension and Society of Cardiology of the Russian Federation. *Sistemnye gipertenzii*. 2010;3:5-27. (In Russ.)].
2. Елисеева Е.Ю. Ангиотензинпревращающий фермент, его физиологическая роль. *Вопросы медицинской химии*. 2001;1(47):43-54. [Eliseeva E Ju. Angiotensin-converting enzyme its physiological role. *Voprosy medicinskoj himii*. 2001;1(47):43-54. (In Russ.)].
3. Mian MO, Barhoumi T, Briet M, Paradis P, Schiffrin EL. Deficiency of T-regulatory cells exaggerates angiotensin II-induced

- microvascular injury by enhancing immune responses. *J Hypertens*. 2016;34(1):97-108.  
<https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000000761>
4. Мордвинова Е.В., Ощепкова Е.В., Федорович А.А. Состояние крупных артерий и сосудов микроциркуляторного русла кожи у больных артериальной гипертензией высокого и очень высокого риска и влияние на них антигипертензивной терапии. *Системные гипертензии*. 2016;13(2):11-16. [Mordvinova EV, Oshchepkova EV, Fedorovich AA. The major arteries and skin microcirculatory vessels status and antihypertensive therapy effect on them in hypertensive patients with high and very high cardiovascular risk. *Systemic Hypertension*. 2016;13(2):11-16. (In Russ.)].
5. Хадарцев А.А., Морозов В.Н., Хрупачев А.Г., Карасева Ю.В., Морозова В.И. Депрессия антистрессовых механизмов как основа развития патологического процесса. *Фундаментальные исследования*. 2012. № 4-2. С. 371-375. [Hadarcev AA, Morozov VN, Hrupachev AG, Karaseva JuV, Morozova VI. Ression of anti-stress mechanisms as a basis of pathologic process's development. *Fundamental'nye issledovanija*. 2012;4-2:371-375. (In Russ.)].
6. Терехов И.В., Солодухин К.А., Никифоров В.С., Ломоносов А.В. Использование радиоволнового зондирования водосодержащих сред миокарда у больных с артериальной гипертензией. *Российский кардиологический журнал*. 2013;5(103):40-43. [Terehov IV, Soloduhin KA, Nikiforov VS, Lomonosov AV. Radiometry of water-containing myocardial tissue in patients with arterial hypertension. *Rossiiskij kardiologicheskij zhurnal*. 2013;5(103):40-43. (In Russ.)].
7. Hrenak J, Paulis L, Simko F. N-acetyl-seryl-aspartyl-lysyl-proline (Ac-SDKP): Potential target molecule in research of heart, kidney and brain. *Curr Pharm Des*. 2015;21(35):5135-5143.
8. Hung YH, Hsieh WY, Hsieh JS, Liu FC, Tsai CH, Lu LC, Huang CY, Wu CL, Lin CS. Alternative Roles of STAT3 and MAPK Signaling Pathways in the MMPs Activation and Progression of Lung Injury Induced by Cigarette Smoke Exposure in ACE2 Knockout Mice. *Int J Biol Sci*. 2016;12(4):454-465.  
<https://doi.org/10.7150/ijbs.13379>
9. Coelho dos Santos JS, Menezes CA, Villani FN, Magalhães LM, Scharfstein J, Gollob KJ, Dutra WO. Captopril increases the intensity of monocyte infection by *Trypanosoma cruzi* and induces human T helper type 17 cells. *Clin Exp Immunol*. 2010;162(3):528-36. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.2010.04270.x>
10. Norlander AE, Saleh MA, Kamat NV, Ko B, Gnecco J, Zhu L, Dale BL, Iwakura Y, Hoover RS, McDonough AA, Madhur MS. Interleukin-17A Regulates Renal Sodium Transporters and Renal Injury in Angiotensin II-Induced Hypertension. *Hypertension*. 2016;68(1):167-174.  
<https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.07493>
11. Persaud L, De Jesus D, Brannigan O. Mechanism of Action and Applications of Interleukin 24 in Immunotherapy. Lemarié A, ed. *International Journal of Molecular Sciences*. 2016;17(6):869.  
<https://doi.org/10.3390/ijms17060869>

Поступила 03.10.16