

УДК: 616.12-008.331

АРТЕРИАЛ ГИПЕРТЕНЗИЯ БИЛАН ОҒРИГАН БЕМОРЛАРДА ЦИТОКИН НОМУТАНОСИБЛИГИДА ТЕЛМИСАРТАННИНГ РОЛИ



Насирова Азиза Акбаровна

Самарқанд давлат тиббиёт университети, Ўзбекистон Республикаси, Самарқанд ш.

РОЛЬ ТЕЛМИСАРТАНА ПРИ ЦИТОКИНОВОМ ДИСБАЛАНСЕ У БОЛЬНЫХ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Насирова Азиза Акбаровна

Самаркандский государственный медицинский университет, Республика Узбекистан, г. Самарканд

THE ROLE OF TELMISARTAN IN CYTOKINE IMBALANCE IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION

Nasirova Aziza Akbarovna

Samarkand State Medical University, Republic of Uzbekistan, Samarkand

ORCID ID <https://orcid.org/0000-0001-8795-2634>

e-mail: info@sammu.uz

Резюме. Артериал гипертензия билан оғриган беморларда цитокин номутаносиблигида телмисартаннинг ролини ўрганиш мақсадида артериал гипертензия (АГ) билан оғриган беморларда турли хил яллиғланиш ва яллиғланишга қарши интерлейкинларга телмисартаннинг иммун плейотроп таъсирини ўргандик. Олиб борган илмий изланишлар телмисартан олти ойлик антигипертензив терапия фонида кекса ёшдаги беморларда яллиғланиш цитокинлар – IL -1, IL -2, IL -6, IL -8, TNF α ва яллиғланишга қарши IL -4, IL -10 га қарши муҳим иммун плейотропик таъсира эга эканлигини аниқладик. Ушбу натижалар нафақат гипертензия билан оғриган беморларни даволашни яхшилаш, ҳамда муҳокама қилинаётган патологияда иммунитет яллиғланишини тушуниш ва телмисартан билан тузатиш нуқтаи назаридан ҳам клиник аҳамиятга эга экан.

Калит сўзи: яллиғланишга хос интерлейкинлар, яллиғланишга қарши интерлейкинлар, артериал гипертензия, плейотропик таъсир.

Abstract. We studied the immune pleiotropic effects of telmisartan on various inflammatory and anti-inflammatory interleukins in patients with AG in order to identify the role of telmisartan in cytokine imbalance in patients with hypertension. Scientific studies conducted by telmisartan against the background of six-month antihypertensive therapy have shown that it has a significant immunopletropic effect against inflammatory cytokines - IL -1, IL -2, IL -6, IL -8, tnfa and anti-inflammatory IL -4, IL -10 in elderly patients. It turns out that these results have clinical significance not only from the point of view of improving the treatment of patients with hypertension, but also from the point of view of understanding and correcting immune inflammation in the pathology under discussion using telmisartan.

Keywords: anti-inflammatory interleukins, anti-inflammatory interleukins, arterial hypertension, pleiotropic effect.

Кириш. Қон айланиш тизимининг касалликлари орасида турли хил давлатларда энг кенг тарқалган нозологик касалликлар орасида артериал гипертензия (АГ) бўлиб, унинг долзарблиги бутун жаҳон миқёсида муҳим аҳамиятга эга [2, 11].

АГ кўплаб мамлакатларда аҳолининг муайян қисмида учрайди, унинг асосий этиологик омиллари хусусан, иммунологик компонентлар ўрганилмаган бўлиб қолмоқда[7]. Ҳозирги кунда АГ сурункали иммунитет яллиғланиши билан

боғлиқ бўлиши мумкинлиги ҳақида тобора кўпроқ далиллар келтирилмоқда[15]. АГ патогенезида туғма ва адаптив иммунитет реакцияси муҳим рол ўйнашига ишора қилинмоқда[5]. Яллиғланиш цитокинлари ва фаол кислород турларини ҳосил қилиш орқали макрофаглар томирларнинг эндотелиал ва силлиқ мушак функцияларини бевосита бузиши мумкин, бу эса вазоконстрикцияга ва натижада АГ га олиб келади [6]. Ўз навбатида, Т-хужайра субпопуляциясининг индивидуал

функцияларининг номутаносиблиги АГ патогенезида кўзгатувчи ҳодиса бўлиши мумкин [8]. АГ билан оғриган беморлар ўсимта некрози (TNF α) омилининг юқори даражаси ҳамда интерлейкин-6 (ИЛ-6) ва юқори сезгир С-реактив оксил [14] кўплаб аралаш омилларга мослаштирилгандан кейин ҳам ажралиб туради. Бундан ташқари, яллиғланишга қарши омиллар юқори қон босимига сабабчи эканлиги аниқланди. АГни даволашда ангиотенсин II рецепторлари блокаторлари (сартанлар) биринчи ўринли дорилар ҳисобланади, улар орасида телмисартан муҳим о'рин тутаяди [1]. Улардан фойдаланиш натижасида сартанларнинг нафақат антигипертензив таъсири балки плеётроп эффекти ҳам аниқланган [9]. Шу билан бирга, антигипертензив дори - дармонларнинг плеётропик таъсирини ўрганган тадқиқотчилар уларнинг тизимли яллиғланишига хусусан юқори сезгир С - реактив оксил ва битта интерлейкинларнинг ўзгаришига қараб баҳолашга эътиборларини қаратишган [13]. Телмисартаннинг АГ билан бўлган беморларда тизимли интерлейкин профилига таъсирини таҳлил қилишда фақат ИЛ - 4, ИЛ-10 ва ИЛ-13 [7] ва ИЛ-6, ИЛ-10 [4] кўриб чиқилган, бу интерлейкинларнинг телмисартан таъсирига иммунитет реакциясида иштирок этишини тушуниш учун етарли бўлмайди. Телмисартан таъсирида АГ билан бўлган беморларни антигипертензив даволаш фонидида бошқа қон интерлейкинларининг ўзгариши номаълум.

Тадқиқотнинг мақсади АГ билан бўлган беморларда турли хил яллиғланиш ва яллиғланишга қарши интерлейкинларга телмисартаннинг иммун плеётроп таъсирини ўрганиш.

Тадқиқот материаллари ва усуллари. Тадқиқот АГ билан оғриган 55-75 ёшдаги 82 беморни кенг қамровли клиник, лаборатория ва инструментал текширишга асосланган. Тадқиқотга кўшилиш мезонлари қуйидагилар эди: 1 – 2- даражали гипертензия, камида 55 ва 74 ёшдан ошган беморларни парвариш қилиш, илгари тизимли антигипертензив терапиянинг йуқлиги. Истисно мезонлари: коронар артерия касаллигининг клиник кўринишлари; метаболик синдроми; 1 ва 2 турдаги қандли диабет; тизимли антигипертензив терапия; 65 ёшдан кичик ва 75 ёшдан катта; сўнгги олти ой ичида миокард инфаркти, қон томирларининг турли шакллари; сурункали жигар ва буйрак касалликлари; сурункали юрак етишмовчилиги III-IV функционал синф; симптоматик АГ; телмисартанни тайинлашга қарши кўрсатмалар; азот оксиди метаболитлари даражасига таъсир қилувчи дориларни қабул қилиш; иммунологик дориларни қабул қилиш; руҳий касаллик.

АГ ташхиси 4 - қайта кўриб чиқилган "артериал гипертензиясининг олдини олиш, ташхиллаш ва даволаш бўйича Россия кардиология илмий жамиятининг Миллий тавсиялари" га мувофиқ қўйилган [11].

Тадқиқотга эрталаб (8:00-10:00 соат) телмисартанни 80 мг суткалик дозада қабул қилган 82 та беморлар киритилган.

Қон босимини кунлик мониторинг қилиш даволаниш бошланишидан олдин ва 8 ойдан кейин БПЛаб Мн СДП – 3 (ООО «Петр Телегин», Россия) монитори билан 48 соат давомида амалга оширилди.

Қон зардобидаги интерлейкинлар миқдори Бесктон Дискинсон ФАСС Санто 2 (АҚШ) аппаратда оқим ситометрияси усули билан СБА (БО Био - ссиенсес, АҚШ) тўпламидан фойдаланган ҳолда текширилди.

Тадқиқот беморларнинг ёзма розилигини олгандан кейин амалга оширилди.

Олинган натижаларни қайта ишлашда Статистика 10.0 дастури ва мезони ишлатилган 2 ҳисобланган статистик жиҳатдан муҳим фарқларни баҳолаш учун $p < 0,05$.

Телмисартаннинг АГ билан касалланган кекса беморларнинг тизимли интерлейкин ҳолатига плеётропик таъсирини баҳолашда 6 ойдан сўнг, яллиғланиш ва яллиғланишга қарши интерлейкинларнинг кўпчилигида статистик жиҳатдан сезиларли ўзгариш аниқланди. Бунда, телмисартан таъсири остида ИЛ-8 даражаси 1,0 баравар ва ИЛ -2 даражаси 1,2 баравар камайди ($p < 0,01$).

Статистик жиҳатдан аҳамиятли, аммо юқорида айтиб ўтилган тизимли интерлейкинларга нисбатан камроқ даражада, гипертензия билан оғриган кекса беморларда қонда ИЛ - 1 β ва TNF α нинг олдинги босими пасайган. Ўрганилган яллиғланишга қарши интерлейкинлар орасида 8 ойлик телмисартан гипертензив терапиясидан сўнг ИЛ -18 қон таркибида ишончли ўзгаришлар кузатилмади.

Шу билан бирга, АГ билан касалланган 55-75 ёшли беморларни телмисартан билан олти ойлик антигипертензив даволашнинг муҳим ва муҳим иммун - плеётропик таъсири анти - диспозицион тизимли интерлейкинлар – ИЛ -4 ва ИЛ -10 даражасининг статистик жиҳатдан сезиларли даражада ошиши билан бирга келади. Шу билан бирга, қонда ИЛ -10 контцентрацияси 6 ойлик клиник кузатувдан сўнг телмисартан эритмаси остида бошқа яллиғланишга қарши тизимли ИЛ - 4 таркибига қараганда сезиларли даражада ошди.

Шунинг учун, бошқа тадқиқотларда етарлича ўрганилган ва аниқланган телмисартаннинг гипертензив таъсирига қўшимча равишда, биз бир вақтнинг ўзида ушбу препаратнинг тизимли яллиғланишга қарши интерлейкинларга таъсири-

ни ўрганиб чиқдик ва телмисартан ҳам яллиғланиш, ҳам яллиғланишга қарши интерлейкинларга плейотропик таъсир кўрсатишини аниқладик. Шунингдек яллиғланиш интерлейкинларининг аксарияти IL -1α, IL -2, IL -6, IL -8, TNF-α, яллиғланишга қарши интерлейкинлари IL -4 ва IL -10 даражасининг ишончли кўтарилиши билан сезиларли даражада камайишини кўрсата олдик.

Телмисартан таъсирида жигар ва бошқа органларда IL-10 нинг белгиланган плейотропик ўсиши артериал гипертензия билан оғриган беморлар учун зарурдир, чунки IL-10 атерогенезга турли ингибирловчи таъсир кўрсатади, шу жумладан матритсали металлопротеиназалар, яллиғланишга хос интерлейкинлар ва хужайралардаги циклооксигеназа-2 ифодаси, липидлар ва макрофаглар алмашинувидаги ўзгаришлардир [10].

Телмисартан терапияси фониди 14 ҳафтадан сўнг АГ ва метаболик синдромли беморларда IL -10 нинг $4,2 \pm 0,99$ пг/мл дан $7,2 \pm 0,25$ пг/мл гача ишончли ($p < 0,001$) тўпланиши ва С-реактив оксил ва IL -6 нинг $8,2 \pm 1,91$ пг/мл дан $4,2$ пг/мл гача пасайиши кузатилди $\pm 1,4$ пг/мл ($p < 0,01$). Биз нафақат юқорида кўриб чиқилган IL -10, IL -4, IL -6 тизимларига, балки IL -1, IL -2, IL -8, TNFα ва IL -18 га плейотропик таъсирларни кўрсатамиз ва фақат кейинги ҳолатларда телмисартаннинг статистик жиҳатдан аҳамиятли таъсири аниқланмаган. АГ ва метаболик синдромли беморларда телмисартан билан 12 ҳафта давомида IL -10 даражасининг ошиши инсулин рецепторлари фаолиятининг қисман яхшиланиши билан изохлаганиши мумкин, чунки метаболик синдромли инсулинга чидамли беморлар ушбу гормонга нормал сезгирлиги бўлган беморларга қараганда IL-10 даражасининг пастлиги билан тавсифланади. Телмисартан билан даволашдан кейин IL-10 даражасининг ошиши брадикинин ишлаб чиқариш учун жавоб берадиган рецепторларнинг стимуляцияси билан ҳам боғлиқ бўлиши мумкин [16].

Ушбу тадқиқот натижаларини ҳисобга олган ҳолда, замонавий иммунология учун муҳим клиник аҳамиятга эга бўлган кекса беморларида б ойлик телмисартан таъсирининг турли интерлейкинларга нисбатан сезиларли иммун плейотропик таъсирини кўрсатиш керак.

Хулоса. Телмисартан олти ойлик антигипертензив терапия фониди кекса ёшдаги беморларда яллиғланиш цитокинлар – IL -1, IL -2, IL -6, IL -8, TNFα ва яллиғланишга қарши IL -4, IL -10 га қарши муҳим иммун плейотропик таъсирга эга. Ушбу натижалар нафақат гипертензия билан оғриган беморларни даволашни яхшилаш, ҳамда муҳокама қилинаётган патологияда иммунитет яллиғланишини тушуниш ва телмисартан билан

тузатиш нуктаи назаридан ҳам клиник аҳамиятга эга.

Адабиётлар:

1. Аронов В.С., Фришман В.Г. Современное медикаментозное лечение гипертонии: фокус на последние рекомендации // Медицименты, 2018. Т. 78, № 5. С. 567-576. [Aronow W.S., Frishman W.H. Contemporary Drug Treatment of Hypertension: Focus on Recent Guidelines. Medikamenty = Drugs, 2018, Vol. 78, no. 2, pp. 567-576. (In Russ.)]
2. Лутай Ю.А. Рассогласование суточных биоритмов артериального давления и частоты сердечных сокращений у пожилых пациентов с инфарктом миокарда // Научные результаты биомедицинских исследований, 2021. Т. 7, № 1. С. 80-85. [Lutai Yu.A. Mismatch of daily biorhythms of blood pressure and heart rate in elderly patients with myocardial infarction. Nauchnye rezultaty biomeditsinskikh issledovaniy = Research Results of Biomedicine, 2021, Vol. 7, no. 1, pp. 80-85. (In Russ.)]
3. Ризаев Ж. А. и др. Значение коморбидных состояний в развитии хронической сердечной недостаточности у больных пожилого и старческого возраста // Достижения науки и образования. – 2022. – №. 1 (81). – С. 75-79.
4. Ризаев Ж. А., Хакимова С. З., Заболотских Н. В. Результаты лечения больных с хроническим болевым синдромом при дорсопатии бруцеллезного генеза // Uzbek journal of case reports. – 2022. – Т. 2. – №. 3. – С. 18-25.
5. Ризаев Ж. А., Гадаев А. Г., Абдуллаев Д. Ш. Параллели патогенеза заболеваний пародонта и хронической сердечной недостаточности // Dental Forum. – Общество с ограниченной ответственностью "Форум стоматологии", 2017. – №. 4. – С. 70-71.
6. Ризаев Ж. А., Шодикулова Г. З., Пулатов У. С. Revmatoid artritda anemiya va gaptoglobin fenotipining ta'siri // Журнал биомедицины и практики. – 2022. – Т. 7. – №. 6.
7. Ризаев Ж. А., Гадаев А. Г., Абдувакилов Ж. У. Иммунологические аспекты патогенеза патологии пародонта у больных с хронической сердечной недостаточностью // Journal of biomedicine and practice. – 2016. – Т. 1. – №. 1. – С. 6-10.
8. Махмонов Л. С., Ризаев Ж. А., Гадаев А. Г. Helicobacter pylori ва уни темир ҳамда витамин в12 танқислиги камқонлиги юзага келишидаги аҳамияти. – 2021.
9. Justin R.A., Crowley S.D. The role of macrophages in hypertension and its complications. Pflugers Arch., 2017, Vol. 469, no. 3-4, pp. 419-430.
10. Khan X., Boisvert W.A. Interleukin-10 protects

against atherosclerosis by modulating multiple atherogenic macrophage function. *Thromb. Haemost.*, 2015, Vol. 113, no. 3, pp. 505-512.

11. Kringos D.S., Wienke G.W., Hutchinson A. Building primary care in a changing Europe. World Health Organization, Geneva, 2015. 174 p.

12. Leon-Cabrera S., Arana-Lechuga Y., Esqueda-León E. Reduced systemic levels of IL-10 are associated with the severity of obstructive sleep apnea and insulin resistance in morbidly obese humans. *Mediators Inflamm.*, 2015, Vol. 2015, 493409. doi: 10.1155/2015/493409.

13. McMaster W.G., Kirabo A., Madhur M.S. Inflammation, immunity, and hypertensive end-organ damage.

14. *Circ. Res.*, 2015, Vol. 116, no. 6, pp. 1022-1033.

15. Mian M.O., Paradis P., Schiffrin E.L. Innate immunity in hypertension. *Curr. Hypertens. Rep.*, 2014, Vol. 16, no. 2, 413. doi: 10.1007/s11906-013-0413-9.

16. Nosalski R., McGinnigle E., Siedlinski M. Novel immune mechanisms in hypertension and cardiovascular risk. *Curr. Cardiovasc. Risk Rep.*, 2017, Vol. 11, no. 4, 12. doi: 10.1007/s12170-017-0537-6.

17. Taddei S., Bortolotto L. Unraveling the pivotal role of bradykinin in ACE inhibitor activity. *Am. J. Cardiovasc. Drugs*, 2016, Vol. 16, no. 5, pp. 309-321.

18. Зиядуллаев Ш. и др. Эффективность урапидила в неотложной терапии гипертонических кризов осложненных острой гипертонической энцефалопатией //Журнал проблемы биологии и медицины. – 2017. – №. 2 (94). – С. 40-42.

19. Бабамурадова З., Насирова А., Искандарова Ф. Эндотелиальная дисфункция при хронической сердечной недостаточности в сочетании с

сахарным диабетом //Журнал кардиореспираторных исследований. – 2021. – Т. 2. – №. 3. – С. 49-52.

20. Шодикулова Г. З., Элламонов С. Н., Насирова А. А. Частота встречаемости дилатационной кардиомиопатии в узбекской популяции //Вестник науки и образования. – 2020. – №. 13-2 (91). – С. 44-48.

РОЛЬ ТЕЛМИСАРТАНА ПРИ ЦИТОКИНОВОМ ДИСБАЛАНСЕ У БОЛЬНЫХ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Насирова А.А.

Резюме. Мы изучили иммунные плейотропные эффекты телмисартана на различные воспалительные и противовоспалительные интерлейкины у пациентов с АГ с целью выявления роли телмисартана в дисбалансе цитокинов у пациентов с артериальной гипертензией. Научные исследования, проведенные телмисартаном на фоне шестимесячной антигипертензивной терапии, показали, что он оказывает значительное иммуноплейотропное действие против воспалительных цитокинов – Ил -1, Ил -2, Ил -6, Ил -8, *tnfa* и противовоспалительных Ил -4, Ил -10 у пациентов пожилого возраста. Оказывается, эти результаты имеют клиническое значение не только с точки зрения улучшения лечения пациентов с гипертензией, но и с точки зрения понимания и коррекции иммунного воспаления при обсуждаемой патологии с помощью телмисартана.

Ключевые слова: воспалительно-специфические интерлейкины, противовоспалительные интерлейкины, артериальная гипертензия, плейотропный эффект.