

шень гомеостазу з огляду на їх роль у дестабілізації судинного компонента формування АГ дозволить оптимізувати антигіпертензивне лікування.

### Література

1. Gulestad L., Ueland T., Brunsvig A. et al. Effect of metoprolol on cytokine levels in chronic heart failure – a substudy in the Metoprolol Controlled-Release Randomised Intervention Trial in Heart Failure (MERIT-HF) // Am. Heart J. – 2001. – Vol. 141. – P. 418-421.
2. Gurlek A., Kilickap M., Dincer I. et al. Effect of losartan on circulating TNF-alpha levels and left ventricular systolic performance in patients with heart failure // J. Cardiovasc. Risk. – 2001. – Vol. 8, N5. – P.279-282.
3. Mann DL. Recent insights into the role of tumor necrosis factor in the failing heart // Heart Failure Reviews. – 2001. – Vol. 6. – P. 71-80.
4. Newman W.H., Castresana M.R., Webb J.G. et al. Stimulation of beta-adrenergic receptors inhibits the release of tumor necrosis factor-alpha from isolated rat heart // Crit. Care Med. – 2000. – Vol. 28, N11. – P.3593-3598.
5. Niebauer J. Inflammatory mediators in heart failure // Int. J. Cardiol. – 2000. – Vol. 72. – P. 209-213.
6. Prabhu S.D., Chandrasekar B., Murray D.R., Freeman G.L.  $\beta$ -adrenergic blockade in developing heart failure. Effects on myocardial inflammatory cytokines, nitric oxide, and remodeling // Circulation. – 2000. – Vol. 101. – P. 2103-2109.
7. Tabet J.Y., Lopes M.E., Champagne S. et al. Inflammation, cytokines and anti-inflammatory therapies in heart failure // Arch. Mal. Coeur. – 2002. – Vol. 95. – P. 204-212.
8. Tsutamoto T., Wada A., Maeda K. et al. Angiotensin II type 1 receptor antagonist decreases plasma levels of tumor necrosis factor alpha, interleukin-6 and soluble adhesion molecules in patients with chronic heart failure // J. Am. Coll. Cardiol. – 2000. – Vol. 35. – P. 714-721.

### POTENTIAL POSSIBILITIES OF THE EFFECT OF ANTIHYPERTENSIVE AGENTS ON THE ACTIVITY OF TUMOR NECROSIS FACTOR- $\alpha$

*T.V.Ashcheulova*

**Abstract.** The activity of proinflammatory cytokine – tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF $\alpha$ ) has been studied in patients with arterial hypertension, depending on a chosen drug combinations. The obtained findings suggest that antihypertensive agents may possess anti-TNF- $\alpha$  properties. On prescribing a combination of candesartan - 4 mg/lacidipine - 2 mg in comparison with a combination of bisoprolol - 5 mg/indapamide - 2.5 mg, a greater reduction of the cytokine level was observed.

**Key words:** arterial hypertension, inflammation, cytokines, tumor necrosis factor- $\alpha$ , anti-inflammatory therapy.

State Medical University (Kharkiv)

Buk. Med. Herald. – 2006. – Vol.10, №3. - P.8-10

Надійшла до редакції 2.05.2006 року

УДК 616.12-008.331.1-07:616.15

*И.В.Бабкина, Н.А.Иванова, Н.Е. Кушлинский*

### SVCAM-1 И VEGF В СЫВОРОТКЕ КРОВИ БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ

Кафедра клинической биохимии и лабораторной диагностики (зав. – проф. Н.Е.Кушлинский)

Московского государственного медико-стоматологического университета;

кафедра неврологии и нейрохирургии (зав. – проф. Н.Н.Маслова) Смоленской государственной медицинской академии

**Резюме.** Обследовано 110 больных гипертонической болезнью (ГБ): 70 мужчин и 40 женщин в возрасте 51- 75 лет ( $66,5 \pm 0,5$  лет); ГБ I ст. выявлена у 52 больных, ГБ II ст. – у 58. sVCAM-1 и VEGF определяли иммуноферментным методом с использованием готовых наборов реактивов фирмы «BenderMed System» (Австрия) для sVCAM-1 и «R&D» (США) для VEGF. Все образцы содержали sVCAM-1 и VEGF. Уровень sVCAM-1 у больных ГБ равен  $652,6 \pm 35,0$  нг/мл, VEGF –  $322,9 \pm 22,9$  пг/мл. Достоверных различий в уровнях sVCAM-1 с учетом стадии заболевания не отмечено. При содержании sVCAM-1 в крови более 800 нг/мл жалобы на головную боль отмечали чаще, чем при уровне sVCAM-1 менее 800 нг/мл. Взаимосвязи между уровнями sVCAM-1 и VEGF в крови больных

ГБ не выявлено. Как показал статистический анализ, достоверные различия в уровнях VEGF с учетом стадии заболевания у пациентов, предъявлявших жалобы на головную боль, отсутствовали. У больных ГБ с головной болью уровни VEGF в сыворотке крови зависели от стадии заболевания и были достоверно выше при ГБ II ст., чем при ГБ I ст. ( $p=0,003$ ). При содержании VEGF в крови более 200 пг/мл головную боль пациенты с АГ отмечали реже, чем при уровне VEGF менее 200 пг/мл (в 47,9% и 71,1% случаев, соответственно,  $p=0,01$ ).

Эти данные свидетельствуют о возможном участии sVCAM-1 и VEGF в патогенезе развития головной боли у больных с ГБ.

**Ключевые слова:** sVCAM-1, VEGF, гипертоническая болезнь, головная боль.

**Вступление.** Сердечно-сосудистые заболевания занимают первое место среди причин смерти населения развитых и большинства разви-

вающихся стран [1]. В числе первых из множества факторов риска их развития – артериальная гипертензия (АГ). Патогенез АГ до конца не изу-

чен, за последние десятилетия в литературе появились сообщения о роли молекулярно-биологических маркеров неоангиогенеза в течении АГ. Показано повышение уровней растворимой формы молекулы адгезии эндотелия сосудов первого типа (sVCAM-1) [3,4] и фактора роста эндотелия сосудов VEGF [5] в крови пациентов с АГ, по сравнению с практически здоровыми людьми соответствующего возраста.

**Цель исследования.** Провести сравнительный анализ содержания sVCAM-1 и VEGF у больных гипертонической болезнью (ГБ) I и II ст. с учетом клинических характеристик заболевания.

**Материал и методы.** Обследовано 110 больных ГБ: 70 мужчин и 40 женщин в возрасте от 51 до 75 лет ( $66,5 \pm 0,5$  лет); ГБ I ст. выявлена у 52 больных, ГБ II ст. – у 58.

sVCAM-1 и VEGF определяли иммуноферментным методом с использованием готовых наборов реактивов фирмы «BenderMed System» (Австрия) для sVCAM-1 и «R&D» (США) для VEGF.

Статистический анализ проводился с использованием пакета программ Statistica for Windows, Release 6.0. Распределение концентраций sVCAM-1 и VEGF отличалось от распределения Гаусса, поэтому для проведения статистического анализа параметрическими методами применяли математическое преобразование значений, а в качестве центральной характеристики использовали медиану.

**Результаты исследования и их обсуждение.** sVCAM-1 выявлен во всех исследованных образцах, среднее значение в общей группе больных АГ составило  $652,6 \pm 35,0$  нг/мл (медиана 581,3 нг/мл), пределы колебания 115,4–3732,1 нг/мл, что согласуется с данными других авторов [2,3,4]. Наиболее часто значения показателя были в пределах от 500 до 800 нг/мл.

Изучение содержания sVCAM-1 в сыворотке крови с учетом стадии заболевания показало, что при увеличении стадийности ГБ имело место увеличение уровней sVCAM-1 в сыворотке крови (по медиане) – при ГБ I ст. – 564,5 нг/мл, при ГБ II ст. – 582,3 нг/мл, однако различия были статистически не достоверны. Не выявлено достоверных различий в уровнях sVCAM-1 по медиане с учетом пола больных – у женщин – 595,6 нг/мл, у мужчин – 548,6 нг/мл.

63 (57%) пациента с АГ предъявляли жалобы на головную боль. У пациентов с наличием и отсутствием головной боли в общей группе значения sVCAM-1 достоверно не отличались (табл.1).

Следует отметить, что у пациентов с концентрацией sVCAM-1 в сыворотке крови более

800 нг/мл жалобы на головную боль предъявлялись в 2,6 раза чаще, чем при более низком содержании sVCAM-1 (72% и 28% соответственно;  $p=0,07$ ). У больных с нестерпимой головной болью уровень sVCAM-1 по медиане составил 757,5 нг/мл, с умеренной и слабой головной болью – 590,6 и 600,7 нг/мл соответственно.

Статистический анализ показал, что максимальные значения sVCAM-1 в сыворотке крови были выявлены у мужчин с АГ, предъявлявших жалобы на головную боль, при наличии наследственной предрасположенности к АГ (медиана 925,1 нг/мл).

Взаимосвязи уровня sVCAM-1 в крови с другими характеристиками заболевания не выявлены.

VEGF выявлен во всех образцах, его среднее содержание составило  $322,9 \pm 22,9$  пг/мл (медиана – 240,5 пг/мл). Наибольшая частота выявления показателя была в диапазоне значений от 19,9 до 200 пг/мл.

С увеличением стадии заболевания отметили увеличение значений VEGF: при ГБ I ст. медиана составила 224,9 пг/мл, при ГБ II ст. – 297,9 пг/мл.

Не отмечено различий в содержании VEGF с учетом пола больных (медиана 314,6 пг/мл – у мужчин и 231,9 пг/мл – у женщин,  $p=0,8$ ). У пациентов с головной болью медиана VEGF составила 212,4 пг/мл, без головной боли – 329,8 пг/мл (табл.1), однако различия были статистически не достоверны ( $p=0,09$ ).

Дисперсионный анализ выявил достоверное повышение концентраций VEGF ( $p=0,038$ ) в сыворотке крови у женщин с АГ без головной боли (медиана 329,3 нг/мл), по сравнению с пациентами с головной болью (медиана 201,7 нг/мл). В группах мужчин различия были статистически не достоверны (медиана 330,4 нг/мл – при отсутствии головной боли и 252,5 нг/мл – при наличии головной боли;  $p=0,9$ ).

При сравнении распределений показателя VEGF с учетом жалоб на головную боль, отметили, что у больных АГ при «низких» – до 200 пг/мл значениях VEGF жалобы на головную боль предъявляли 71,1% пациентов, а при «высоких» – более 200 пг/мл – 47,9% больных;  $p=0,01$ .

При уровнях VEGF до 200 пг/мл 87,1% женщин с АГ предъявляли жалобы на головную боль, тогда как количество мужчин с АГ и VEGF менее 200 пг/мл с головной болью и без нее было практически одинаковым.

У больных без жалоб на головную боль медиана VEGF была достоверно выше во второй стадии ГБ (441,8 и 415,7 пг/мл) против 231,9 пг/мл при в I стадии ( $p=0,003$ ). Различий в значениях VEGF у больных ГБ с головной болью с учетом

**Таблица 1**  
**sVCAM-1 и VEGF в сыворотке крови больных АГ с учетом наличия головной боли**

Группа	sVCAM-1, (M±m) нг/мл	Медиана, (нг/мл)	VEGF, (M±m) пг/мл	Медиана, (нг/мл)
Головная боль есть	628,1±29,5	609,3	285,8±28,4	212,4
Головной боли нет	685,2±71,9	564,5	329,8±36,9	329,8

стадії захворювання не виявили (217,9 пг/мл - при ГБ I ст.; 183,8 пг/мл - при ГБ II ст.) ( $p=0,7$ ). Отметили более чем двукратное повышение медианы VEGF при ГБ II ст. у больных без головной боли по сравнению с пациентами, у которых был этот симптом ( $p=0,048$ ).

При ГБ II ст. у женщин с головной болью уровни VEGF в сыворотке крови по медиане были в 3,5 раза ниже, чем у мужчин с этим же симптомом (175,6 и 612,5 пг/мл соответственно,  $p=0,049$ ).

Виявили достовірно більш низькі (медіана 191,3 пг/мл) значення VEGF у пацієнтів з головною боллю і наявністю наслідкової передраположеності к АГ, по сравнению с пациентами без наслідкової передраположеності (медіана 394,3 пг/мл;  $p=0,0017$ ).

Достовірні різниці ( $p=0,009$ ) отримані при сравненні значень VEGF в сыворотке крови у пацієнтів без головної боли при наявності или отсуствии наслідкової передраположеності к АГ (медіани 394,3 и 207,6 пг/мл соответственно).

Следует отметить, что наивысшие медианы VEGF выявлены у пациентов с АГ без головной боли при наличии сопутствующих заболеваний как в группе мужчин (485,8 пг/мл), так и в группе женщин (357,7 пг/мл). А наименьшие - у пациентов с АГ и головными болями с наличием сопутствующих заболеваний в анамнезе (148,3 пг/мл - у мужчин и 191,3 пг/мл - у женщин).

Изучение уровней VEGF с учетом наличия и степени выраженности вегетативных расстройств показало, что у мужчин с АГ и головной болью вегетативные расстройства сопровождались повышением концентрации VEGF в сыворотке крови. У женщин с АГ и головной болью выявляли довольно низкое содержание VEGF при значительных вегетативных расстройствах. Так, у женщин с ГБ II ст. и головной болью выявили обратную зависимость между концентрацией VEGF в сыворотке крови и степенью выраженности вегетативных расстройств ( $r=-0,88$ ;  $p=0,009$ ).

У мужчин с АГ и головной болью выявили положительную корреляционную связь между концентрацией VEGF в сыворотке крови и показателями степени выраженности истерии.

Корреляційний аналіз залежності между концентрацией VEGF и sVCAM-1 в сыворотке крови больных АГ не выявил.

Независимо от пола больных сочетание «низких» концентраций VEGF ( $<200$  пг/мл) с «высокими» уровнями sVCAM-1 ( $>800$  нг/мл) в сыворотке крови отмечали у пациентов с АГ и головной болью ( $p=0,01$ ).

Подводя итоги настоящего исследования, следует отметить, что изменения экспрессии VEGF, по содержанию в сыворотке крови, в большей степени характеризуют течение АГ, чем sVCAM-1. Наличие у больных с АГ и головной болью сочетания «низких» концентраций VEGF с «высокими» уровнями sVCAM-1 может иметь связь с патогенезом развития этого симптома.

### Вывод

Наличие головных болей у больных АГ характеризуется сочетанием «низких» уровней VEGF ( $<200$  пг/мл) с «высокими» уровнями sVCAM-1 ( $>800$  нг/мл) в сыворотке крови.

### Перспективы дальнейших исследований.

Исследования в этой области являются актуальными и перспективными, поскольку влияние на экспрессию VEGF и sVCAM-1 может стать одним из новых подходов к разработке схем терапии АГ.

### Литература

1. Мамедов М.Н., Оганов Р.Г. Артериальная гипертензия в клинической практике врача: современная стратегия диагностики и лечения // Качество жизни. Медицина. – 2005. – Т.10, N3. – С.10-16.
2. Buemi M., Allegra A., Aloisi C., et al. Cold pressor test raises serum concentrations of ICAM-1, VCAM-1, and E-selectin in normotensive and hypertensive patients // Hypertension. – 1997. – Vol.30, N4. – P.845-847.
3. Palomo I., Marin P., Alarcon M. et al. Patients with essential hypertension present higher levels of sE-selectin and sVCAM-1 than normotensive volunteers // Clin. Exp. Hypertens. – 2003. – Vol. 25, N8. – P.517-523.
4. Parissis J.T., Korovesis S., Giazitzoglou E. et al. Plasma profiles of peripheral monocyte-related inflammatory markers in patients with arterial hypertension. Correlations with plasma endothelin-1 // Int. J. Cardiol. – 2002. – Vol.83, N1. – P.21-23.
5. Zacharieva S., Atanassova I., Nachev E. et al. Markers of vascular function in hypertension due to Cushing's syndrome // Metab. Res. – 2005. – Vol.37, N1. – P.36-39.

## SVCAM-1 AND VEGF IN THE SERUM OF PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION

*I.V.Babkina, N.A.Ivanova, N.E.Kushlinsky*

**Abstract.** The authors have examined 110 patients with essential hypertension (EH): 70 men and 40 women aged 51 – 75 years ( $66,5 \pm 0,5$  years); EH of stage I was diagnosed in 52 patients, EH of stage II – in 58. sVCAM-1 and VEGF were measured by means of immuno enzyme analysis with the use of finished assay kits from the “Bender Med Systems” company (Austria) for sVCAM-1 and “R&D” (USA) for VEGF. All the specimens contained sVCAM-1 and VEGF. The level of sVCAM-1 in EH patients equaled  $652,6 \pm 35,0$  ng/ml, VEGF –  $322,9 \pm 22,9$  pg/ml. No significant differences in sVCAM-1 concentrations were noticed, taking account the stages of the disease. Complaints of a headache were more common with the blood content of sVCAM more than 800 ng/ml than with the level of sVCAM-1 less than 800 ng/ml. No correlation was revealed between the levels of sVCAM-1 and VEGF. No significant differences were available in the levels of VEGF, with due regard for the stage of disease in patients presenting complaints of a headache, as evidenced by a statistical

analysis. The blood serum VEGF levels in EH patients depended on the stage of the disease and were significantly higher with EH of stage II than with stage I ( $p=0,003$ ). EH patients' complaints of a headache were less common in case of the blood VEGF levels content more than 200 pg/ml than with the VEGF level less than 200 pg/ml (in 47,9 and 71,1% of the cases respectively,  $p=0,01$ ). These findings are indicative of a possible participation of sVCAM-1 and VEGF in the pathogenesis headache development in patients with EH.

**Key words:** sVCAM-1, VEGF, essential hypertension, headache.

State Medico-Stomatological University (Moscow, Russia),  
State Medical Academy (Smolensk, Russia)

Buk. Med. Herald. – 2006. – Vol.10, №3. – P.10-13

Надійшла до редакції 26.06.2006 року

УДК 618.19-006.6

*Н.В.Бородай<sup>1</sup>, І.О.Дацюк<sup>1</sup>, Ю.В.Лозовська<sup>1</sup>, С.Ю.Скляр<sup>2</sup>*

## ПУХЛИННІ АСОЦІАЦІЇ В СІМ'ЯХ ХВОРИХ НА РАК МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ

<sup>1</sup> Інститут експериментальної патології, онкології та радіобіології ім. Р.С.Кавецького НАН України, м. Київ

<sup>2</sup> Інститут онкології АМН України, м. Київ

**Резюме.** Проведені дослідження в родовах 102 хворих на рак молочної залози та встановлені асоціації пухлин і факторів, які можуть вплинути на виникнення раку молочної залози в родичів хворих. У сім'ях хворих розрахована генетична компонента і частота захворюю-

вання на рак молочної залози та інших злоякісних новоутворень, які з ним асоціюються.

**Ключові слова:** рак молочної залози, спадковість, генетична компонента.

**Вступ.** Захворюваність на рак молочної залози (РМЗ) у багатьох країнах світу має тенденцію до зростання і за зведеними даними популяційного ракового реєстру європейських країн злоякісні пухлини молочної залози в Європі займають перше місце серед усіх пухлин у жінок. В Україні РМЗ посідає також перше місце серед злоякісних пухлин у жінок. Згідно з даними Національного канцер-реєстру України, у 2004 році в країні на РМЗ захворіло 15183 жінки (59,5 випадку на 100 тис. жіночого населення). Кількість зареєстрованих смертей від даного захворювання у 2004 році становила в Україні 7565 випадків, (29,7 випадків на 100 тис. жіночого населення) [9]. Такий стан пов'язаний в основному з усе ще не високим загальним рівнем ранньої діагностики цієї патології і незадовільними результатами лікування [4,11,12].

Високі показники захворюваності та смертності, сумнівний прогноз щодо повного одужання, низька якість життя хворих роблять проблему РМЗ однією з найбільш важливих у клінічній онкології [1,10,16].

РМЗ – це мультифакторне захворювання, виникнення якого розглядають як результат взаємодії низки генетичних факторів і чинників навколишнього середовища, включаючи етнічні, географічні, соціальні, виробничі та інші [3, 13]. У розвитку пухлин легені, стравоходу, шлунка провідну роль прийнято надавати канцерогенам. Для пухлин молочної залози, яєчника та тіла матки вклад екзогенних впливів досить помірний і розвиток онкологічної патології пояснюється переважно генетичними факторами [5]. Для злоякісних пухлин молочної залози, яєчників, ендометрія встановлено процентний внесок факторів

навколишнього середовища і генетичних чинників у розвитку патологічного злоякісного процесу [2]. Тільки в деяких випадках можна стверджувати про спадкову схильність до раку, пов'язану з гермінальними мутаціями. До спадкових форм відносяться пухлини в членів ракових сімей (кровні родичі) та у хворих з деякими рідкісними синдромами, що успадковуються моногенно (онкогенетичні синдроми). Виділено три спадкових стани, залежно від характеру накопичення РМЗ у сім'ях: 1) сім'ї з накопиченням тільки РМЗ (органоспецифічний, сайтспецифічний – 25,7%); 2) сім'ї з накопиченням РМЗ, що асоціюється з іншими пухлинами жіночої репродуктивної системи (яєчники, ендометрій – 27,8 %); 3) сім'ї із синдромом Lynch 2, Li-Fraumeni (накопичення в сім'ях злоякісних новоутворень різної локалізації, одним з яких є РМЗ, – 46,5%) [15].

За даними світової літератури, спадкові форми РМЗ, включаючи їх генетично, гетерогенні варіанти, становлять 5 – 10 % загальної захворюваності на ці пухлини [7]. Ризик повторного виникнення аналогічного захворювання для неуразжених членів таких сімей (матерів, сестер та дочок) сягає 50 %, у той час як для жінок, які не мають родичок, уражених злоякісними новоутвореннями, цей ризик становить тільки 1,5 %. Важливою особливістю групи високого ризику є можливість її виявлення серед населення або за фенотиповими ознаками (онкогенетичні синдроми), або на основі аналізу анамнестичних даних про захворюваність на рак кровних родичів.

**Мета дослідження.** Визначити асоціації пухлин у родовах хворих на рак молочної залози