

I. Streszczenie

Nadciśnienie tętnicze stanowi we współczesnej populacji światowej istotny problem medyczny i społeczny. W Polsce dotyczy on 32% populacji w wieku 18-79 i wzrasta wraz z wiekiem sięgając ponad 70% populacji po 80 roku życia. Wysokie prawidłowe ciśnienie, stanowiące stan poprzedzający nadciśnienie występuje u 29% osób w Polsce. Osoby z takim ciśnieniem cechują się większym ryzykiem progresji do utrwalonego nadciśnienia. Głównymi czynnikami ryzyka rozwoju nadciśnienia są otyłość, nieaktywny tryb życia, insulinooporność, stres, dieta bogata w sól, a uboga w źródło potasu i wapnia, nadużywanie alkoholu. Patomechanizm nadciśnienia tętniczego jest skomplikowany i wciąż nie do końca poznany. Poza rzadkimi przypadkami wtórnego nadciśnienia tętniczego, w którym zdiagnozowana jest pierwotna przyczyna jego rozwoju, przyczyny pierwotnego nadciśnienia tętniczego nie są znane. Przyjmuje się, że główne komponenty patofizjologii nadciśnienia tętniczego to: dysfunkcja śródbłonna, zaburzenie pracy nerek, zaburzenie w sygnalizacji ośrodkowego układu nerwowego, stres oksydacyjny i stan zapalny w obrębie narządów docelowych (nerek, naczyń krwionośnych). Kluczowym elementem jest dysfunkcja śródbłonna, na którą największy wpływ wywierają stres oksydacyjny i stan zapalny.

W ostatnich latach wykazano, że stan zapalny, uznawany wcześniej za następstwo nadciśnienia tętniczego, jest czynnikiem, który przyczynia się do jego progresji. Zaobserwowano również, że regularny wysiłek fizyczny o średniej intensywności poprawia funkcje śródbłonna i obniża ciśnienie tętnicze krwi. Może to być skuteczna terapia leczenia lub prewencji nadciśnienia tętniczego, szczególnie w grupie ryzyka, do jakiej należą osoby z wysokim prawidłowym ciśnieniem tętniczym krwi. Nie są znane dokładne mechanizmy, na drodze których wysiłek fizyczny wywiera korzystny wpływ na układ krążenia i funkcje śródbłonna.

Celem projektu było poznanie jaki jest wpływ regularnego wysiłku fizycznego na charakterystykę leukocytów krwi obwodowej u osób z wysokim prawidłowym ciśnieniem tętniczym.

Ze względu na szeroko udokumentowaną rolę limfocytów T w rozwoju nadciśnienia, w prezentowanej pracy skupiono się przede wszystkim na charakterystyce tej populacji oraz populacji monocytów.

Do badania zrekrutowano 26 pacjentów w wieku 30-55 lat z wysokim prawidłowym ciśnieniem tętniczym krwi w spoczynku (ciśnienie skurczowe 130-139 mm Hg i/lub rozkurczowe 85-89 mm Hg). Z badania wykluczone zostały osoby cierpiące na schorzenia lub

przyjmujące leki, które mogą wpływać na funkcje śródbłonna i układ odpornościowy. Osoby zakwalifikowane do badania poddane zostały 3-miesięcznemu treningowi na cyklometrach rowerowych. Zajęcia odbywały się 3 razy w tygodniu. Każda sesja trwała około 40-60 min i składała się z rozgrzewki, ćwiczeń właściwych i ćwiczeń uspokajających. Około 10 miesięcy po zakończeniu okresu treningowego, pacjenci zostali poproszeni o przystąpienie do okresu kontrolnego, w którym prowadzili normalny tryb życia, bez regularnego, kontrolowanego wysiłku fizycznego. Przed każdym okresem (treningowym i kontrolnym) oraz po ich zakończeniu pobrane zostały próbki krwi. Z krwi izolowano jednojądrzaste komórki krwi obwodowej i analizowano je za pomocą cytometrii przepływowej. Ocenie poddano podstawowe subpopulacje limfocytów T, markery aktywacji oraz ich zdolność do produkcji cytokin. Zbadano również wpływ wysiłku fizycznego na subpopulacje monocytów, ekspresję cząsteczek adhezji i produkcję cytokin (metodą Luminex).

Wyniki wskazują, iż 3-miesięczny, regularny wysiłek fizyczny nie wpłynął na skład podstawowych subpopulacji limfocytów T, monocytów, limfocytów B i komórek NK. Nie zaobserwowano zmian w ekspresji markerów aktywacji na powierzchni limfocytów T CD4+ oraz CD8+. Wysiłek fizyczny spowodował spadek ekspresji markera wczesnej aktywacji w populacji limfocytów T podwójnie ujemnych, w okresie kontrolnym: $606,88 \pm 259,09$ vs $646,25 \pm 250,99$; pod wpływem treningu $843,13 \pm 426,52$ vs $648,50 \pm 231,23$; $p=0,035$. Trening nie wpłynął na zdolność limfocytów T do produkcji cytokin. We wszystkich subpopulacjach monocytów zaobserwowano wzrost ekspresji markerów adhezji CD11b i CD11c. Dla monocytów klasycznych CD14^{high} CD16⁻ CD11b⁺ wartości dla okresu kontrolnego: $2170,20 \pm 1222,17$ vs $2072,30 \pm 1658,15$; pod wpływem treningu: $3686,70 \pm 2921,07$ vs $5336,30 \pm 4362,93$; $p=0,015$. Dla subpopulacji monocytów CD14^{high} CD16⁺ CD11b⁺ wyniki wynosiły, dla okresu kontrolnego: $2340,20 \pm 1330,30$ vs $2139,20 \pm 1636,08$; pod wpływem treningu: $3856,70 \pm 3004,80$ vs $5303,65 \pm 4200,77$; $p=0,008$. Dla subpopulacji monocytów CD14^{dim} CD16⁺ CD11b⁺ wartości wynosiły, dla okresu kontrolnego: $1111,95 \pm 706,57$ vs $1073,30 \pm 757,87$; pod wpływem treningu: $1444,35 \pm 1084,01$ vs $1897,25 \pm 1486,34$; $p=0,035$. W przypadku ekspresji markera CD11c wartości dla subpopulacji CD14^{high} CD16⁻ CD11c⁺ wynosiły, w okresie kontrolnym: $994,12 \pm 266,98$ vs $921,54 \pm 497,28$; pod wpływem treningu: $1396,77 \pm 633,52$ vs $2119,89 \pm 1444,01$; $p=0,035$. Dla subpopulacji monocytów CD14^{high} CD16⁺ CD11c⁺ wartości wynosiły, dla okresu kontrolnego: $2514,19 \pm 822,29$ vs $2353,89 \pm 1381,04$; pod wpływem treningu: $3204,39 \pm 1079,12$ vs $4847,54 \pm 2691,37$; $p=0,035$. Ekspresja markera była najwyższa dla subpopulacji CD14^{dim} CD16⁺ CD11c⁺ i wynosiła, dla okresu kontrolnego: $3239,58 \pm 1135,25$ vs $3119,19 \pm 1672,74$; pod wpływem treningu:

3754,35±1438,61 vs 5835,19±3559,47; p=0,051. Nie zaobserwowano wpływu wysiłku fizycznego na produkcję cytokin przez monocyty oraz na poziom osoczowych markerów stanu zapalnego.

Wnioski: Regularny wysiłek fizyczny nie wykazuje istotnego wpływu na badane parametry układu odpornościowego u osób z wysokim prawidłowym ciśnieniem tętniczym krwi.

Abstract

Hypertension is in the contemporary world's population, important medical and social problem. In Poland, it relates to 32% of the population aged 18-79 and increases with age, reaching 70% of the population over 80 years of age. Prehypertension, occurs in 29% of people in Poland. People with such level of blood pressure are characterized by a greater risk of progression to hypertension. The main risk factors for hypertension include obesity, inactive lifestyle, insulin resistance, stress, diet high in salt and low in potassium and calcium source, alcohol abuse. Pathomechanism of hypertension is complex and still not fully understood. Except in rare cases of secondary hypertension, which is diagnosed with primary cause of its development, the cause of essential hypertension is not known. It is assumed that the main components of the pathophysiology of hypertension is: endothelial dysfunction, impaired renal functions, impaired signaling in the central nervous system, oxidative stress and inflammation of the target organs (kidneys, blood vessels). A key element is endothelial dysfunction, on which oxidative stress and inflammation exert the greatest impact.

In recent years it has been shown that inflammation, previously regarded as a consequence of hypertension, is a factor which contributes to its progression. It was also observed that regular moderate physical activity improves endothelial function and reduces blood pressure. This may be an effective therapy for treating or preventing hypertension, especially in high risk group that includes prehypertensive patients. Possible mechanisms by which the exercise has a positive effect on the cardiovascular system and endothelial function are not fully understood.

The aim of this project was to find out what is the impact of regular exercise on the characteristics of peripheral blood leukocytes in prehypertensive subjects.

Due to the widely documented role of T cells in the development of hypertension, in the present study we focused mostly on the characteristics of that population and the populations of monocytes.

To this study we recruited 26 patients, prehypertensive at rest (systolic blood pressure 130-139 mmHg and / or diastolic 85-89 mm Hg), aged 30-55 years. We excluded those suffering from diseases or taking medication that may affect the endothelial function and the immune system. Patients eligible for the study were subjected to the 3-month training on cyclometers. Classes were held 3 times a week. Each session lasted about 40-60 minutes and consisted of warm-up, main exercises and calm-down exercises. About 10 months after the end of the training period, patients were asked to join the control period, in which they led a normal life, without regular, supervised exercise. Before each period (training and control) and after their completion blood samples were collected. Peripheral blood mononuclear cells were isolated and analyzed by flow cytometry. We evaluated the basic subpopulations of T cell, activation markers and their ability to produce cytokines. Influence of physical exercise on subsets of monocytes, the expression of adhesion molecules and cytokine production (by Luminex) was also examined.

This results indicate that three months, regular exercise did not affect the basic subpopulation of T cells, monocytes, B cells and NK cells. There were no changes in the expression of activation markers on the surface of CD4 + and CD8 + T lymphocytes. Physical activity caused a decline in expression of the early activation marker in a population of double negative T cells, in the control period: 606.88 ± 259.09 vs 646.25 ± 250.99 ; under the influence of a workout 843.13 ± 426.52 vs 648.50 ± 231.23 ; $p = 0.035$. Training did not affect the ability of T cells to produce cytokines. In all subpopulations of monocytes we showed an increase in expression of markers of monocyte adhesion CD11b and CD11c. Classical monocyte CD14^{high} CD16⁻ CD11b⁺ values for the control period were: 2170.20 ± 1222.17 vs 2072.30 ± 1658.15 ; under the influence of training: 3686.70 ± 2921.07 vs 5336.30 ± 4362.93 ; $p = 0.015$. For the subpopulation of CD16 + CD14^{high} CD11b + monocytes the results were, for the control period: 2340.20 ± 1330.30 vs 2139.20 ± 1636.08 ; under the influence of training: 3856.70 ± 3004.80 vs 5303.65 ± 4200.77 ; $p = 0.008$. For the subpopulation of CD16 + CD14^{dim} CD11b + monocytes values were, for the control period: 1111.95 ± 706.57 vs 1073.30 ± 757.87 ; under the influence of training: 1444.35 ± 1084.01 vs 1897.25 ± 1486.34 ; $p = 0.035$. When comparing the expression of CD11c we observed: for subpopulation of CD16⁻ CD14^{high} CD11c⁺, in the control period: 994.12 ± 266.98 vs 921.54 ± 497.28 ; under the influence of training: 1396.77 ± 633.52 vs 2119.89 ± 1444.01 ; $p = 0.035$. For the subpopulation of CD16 + CD14^{high} CD11c + values were, for the control period: $2514.19 \pm$

822.29 vs 2353.89 ± 1381.04; under the influence of training: 3204.39 ± 1079.12 vs 4847.54 ± 2691.37; p = 0.035. Expression of CD11c was the highest for CD14dim CD16 + CD11c + subpopulation and was, for the control period: 3239.58 ± 1135.25 vs 3119.19 ± 1672.74; under the influence of training: 3754.35 ± 1438.61 vs 5835.19 ± 3559.47; p = 0.051. There was no effect of physical exercise on cytokine production by monocytes and plasma levels of inflammatory markers.

Conclusion: Regular physical activity does not have a significant modulatory effect on immune function in prehypertensive patients.