

КЛІНІЧНА ЕНДОКРИНОЛОГІЯ

ДИСБАЛАНС АДИПОКІНІВ ТА ПОКАЗНИКІВ СИСТЕМНОЇ ІМУНОЗАПАЛЬНОЇ АКТИВАЦІЇ У ХВОРИХ НА ЕСЕНЦІАЛЬНУ АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ ЗА НАЯВНОСТІ СУПУТНЬОГО ОЖИРІННЯ*

Вацеба М. О.

*ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»,
м. Івано-Франківськ, Україна
maryanadoc@gmail.com*

Артеріальна гіпертензія (АГ) є актуальною проблемою сучасної охорони здоров'я України. На тлі поширеності АГ спостерігається збільшення кількості осіб з АГ та ожирінням [1, 2]. Увага багатьох вчених прикута до гормоноподібних речовин жирової тканини — адипокінів, саме вони можуть стати додатковими ланками в ланцюгу патогенезу системного запалення. Значення ролі адипокінів у даних порушеннях залишається досить суперечливим [3]. Існують докази, що адипоцити можуть функціонувати як ендокринні секреторні клітини. Адипоцит пов'язаний із судинною мережею, а це означає, що адипокіни, виділені з адипоцитів, з легкістю потрапляють у системний кровоплин [4]. Їх головна функція — участь у процесах імунного запалення й регуляції енергетичного ба-

лансу, імунної відповіді, тощо. Маючи паракринний, аутокринний і ендокринний механізми дії, адипокіни впливають на процеси запалення, ангіогенезу [5, 6]. Ожиріння характеризується підвищеним рівнем лептину, який зумовлює розвиток системного запалення [7]. Адипонектин у нормальних концентраціях позитивно впливає на попередження формування ендотеліальної дисфункції, доведений його вплив на стимуляцію NO, а при гіпоадипонектинемії — процесів NO-залежної вазодилатації [3]. Найвагомішими біологічними маркерами запального процесу є С-реактивний пептид (СРП), прозапальні цитокіни (ІЛ-6). Відомо, що жирова тканина володіє власною ренін ангіотензин альдостероновою системою (РААС), а адипоцити здатні синтезувати всі її компоненти. Вони також

* Роботу виконано в рамках науково-дослідної роботи кафедри внутрішньої медицини № 2 та медсестринства ДВНЗ «ІФНМУ» «Клініко-патогенетичні особливості перебігу і лікування артеріальної гіпертензії та ішемічної хвороби серця при поєднанні їх з супутніми захворюваннями внутрішніх органів та системи крові» (державний реєстраційний № 0112U003864)

Установою, що фінансує дослідження, є МОЗ України.

Автор гарантує колективну відповідальність за все, що опубліковано в статті.

Автор гарантує відсутність конфлікту інтересів та фінансової зацікавленості при виконанні роботи та написанні статті.

Рукопис надійшов до редакції 27.11.2018.

стимулюють рецептори ангіотензину-II, збільшуючи їх афінність до паракринного ангіотензину-II. У цих умовах спостерігається підвищена активність NADPH-оксидази, високий вміст активних форм кисню, перекисів ліпідів, зростання експресії IL-6 та СРП, посилюється апоптоз

у поєднанні з порушенням функції ендотелію та розвитком запалення [8].

Мета дослідження. Оцінити рівні адипонектину, лептину, СРП та IL-6 у хворих на есенціальну артеріальну гіпертензію (ЕАГ) з ожирінням та з'ясувати кореляційний взаємозв'язок між даними показниками.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Обстежено 80 хворих на ЕАГ II стадії 2 ступеня з ожирінням — основна група та 40 хворих на ЕАГ II стадії 2 ступеня без ожиріння — група порівняння. Хворі основної групи були розділені в залежності від ступеня ожиріння: 40 хворих з ожирінням I ступеня, 22 хворих — II ступеня та 18 хворих — III ступеня. Хворі всі чоловіки, середній вік — $58,64 \pm 3,25$ років. З метою порівняння досліджуваних показників з варіантами норми обстежено 15 практично здорових осіб. В усіх хворих на момент обстеження були виключені гострі і/або загострення хронічних запальних процесів. У хворих вивчали — зріст, масу тіла, індекс маси тіла (ІМТ), обвід талії (ОТ), обвід стегон (ОС), індекси ОТ/ОС. Ступінь ожиріння оцінювали за ІМТ $\text{кг}/\text{м}^2$ (ВООЗ, 2000). Вміст IL-6 у крові (набір Bender medsystem Mouse IL-6 ELISA, USA) визначали імуноферментним методом «сендвіч-аналізу». Визначення СРП та лептину в крові проводили імунотурбометричним методом з використанням набору фірми DRG (США), методом «сендвіча». Визначення адипонектину проводили з використанням набору фірми BioVendor Human Adiponectin.

Статистичне опрацювання результатів виконували за допомогою програмного за-

безпечення — табличного процесора «Microsoft Excel» і пакета прикладних програм «Statistica v. 6.0» (StatSoft, USA). Для груп вираховували середні значення показників та їхні стандартні похибки ($M \pm m$, де M — середня величина, m — її стандартна похибка). Вірогідність розходження середніх величин оцінювали за допомогою парного t -критерію Ст'юдента. Характер розподілу отриманих варіаційних рядів було перевірено за допомогою критерію Shapiro-Wilk W (Шапіро–Вилка W тест), який засвідчив нормальний (гаусівський) характер розподілу даних. Кореляційний аналіз проводили за коефіцієнтом Пірсона (R_{xy}).

Робота проведена відповідно до положень Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації, Статуту Української асоціації з біоетики та нормами GCP (1992 р.), згідно вимог і норм ICH GCP (2002 р.), типових положень з питань етики МОЗ України № 66 від 13.02.2006. Всі пацієнти висловили інформовану згоду на участь в дослідженні та були повністю обізнані про методи та обсяг дослідження. Протокол дослідження був затверджений комітетом з оцінки етики.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Згідно наведених в таблиці 1 даних, рівень адипонектину у хворих основної групи був достовірно нижчим на 45,61 %, ніж у здорових осіб та на 43,87 %, ніж у групі порівняння.

Стратифікація обстеженого загалом хворих за наявності та відсутності ожиріння засвідчила більш виразне підвищення рівнів лептину за наявності ожиріння ($p < 0,001$), що обґрунтовує доцільність використання цього показника для подаль-

шого застосування в якості діагностичного параметру вищезначеного супутнього захворювання.

Рівень IL-6 в основній групі у 2,36 рази перевищував показник групи порівняння. СРП у хворих з ожирінням був вищим в 1,90 рази у зіставленні з хворими без ожиріння. Встановлено, що у хворих з коморбідною патологією зростає імунозапальна активація за достовірним збільшенням вмісту IL-6 та СРП в крові.

Спостерігалось зниження рівня адипонектину в міру наростання маси тіла (табл. 2).

У хворих з ожирінням III ступеня адипонектин був нижчим на 52,37 % в порівнянні з групою порівняння. Лептин найвищий у хворих з ожирінням III ступеня, перевищуючи його у групі порівняння в 2,77 рази, також, ІЛ-6 перевищував аналогічний показник групи порівняння в 2,42 рази. Концен-

трація СРП була найвищою при III ступені ожиріння, перевищуючи рівень СРП групи порівняння на 94,79 %.

При проведенні кореляційного аналізу між адипонектином та ІЛ-6 встановлено зворотний кореляційний зв'язок середньої сили ($r = -0,42$, $p = 0,01$). Також мав місце зворотний кореляційний зв'язок сильної сили між концентрацією адипонектину та лептину ($r = -0,79$, $p = 0,001$).

Таблиця 1

**Порівняльна характеристика показників
системної імунзапальної активації та рівнів адипокінів
в обстежених хворих, $M \pm m$**

Показник, од. виміру	Здорові (n = 15)	Основна група (n = 80)	Група порівняння (n = 40)
Адипонектин, мкг/мл D	14,58 $\pm$ 0,65	7,93 $\pm$ 0,22*** – 45,61 – 43,87	14,13 $\pm$ 0,25* – 3,08
Лептин, нг/мл D	4,60 $\pm$ 0,40	12,03 $\pm$ 0,39*** 161,52 128,71	5,26 $\pm$ 0,23* 14,34
ІЛ-6, пг/мл D	5,60 $\pm$ 0,14	32,00 $\pm$ 0,49*** 471,25 136,68	13,52 $\pm$ 0,82** 141,42
СРП, мг/л D	4,30 $\pm$ 0,25	12,05 $\pm$ 0,12*** 180,23 90,06	6,34 $\pm$ 0,48** 47,44

Примітки:

- Достовірність різниці даних порівняно з величинами здорових людей (* — $p > 0,05$; ** — $p < 0,001$).
- Достовірність різниці даних порівняно з величинами хворих групи порівняння (# — $p < 0,001$).
- Δ_1 — різниця показника у відсотках порівняно з величинами здорових людей, %.
- Δ_2 — різниця показника у відсотках порівняно з величинами хворих групи порівняння, %.

Таблиця 2

**Порівняльна характеристика показників
системної імунзапальної активації та рівнів адипокінів
в обстежених хворих, $M \pm m$**

Показник, од. виміру	Здорові (n = 15)	Основна група (n = 80)			Група порівняння (n = 40)
		Ожиріння I ступеня (n = 40)	Ожиріння II ступеня (n = 22)	Ожиріння III ступеня (n = 18)	
Адипонектин, мкг/мл	14,58 $\pm$ 0,65	9,34 $\pm$ 0,40 ***	8,13 $\pm$ 0,19 ***	6,73 $\pm$ 0,20 ***	14,13 $\pm$ 0,25 *
Лептин, нг/мл	4,60 $\pm$ 0,40	8,90 $\pm$ 0,15 ***	11,68 $\pm$ 0,16 ***	14,58 $\pm$ 0,19 ***	5,26 $\pm$ 0,23 *
ІЛ-6, пг/мл	5,60 $\pm$ 0,14	30,38 $\pm$ 0,97 ***	32,22 $\pm$ 0,83 ***	32,84 $\pm$ 0,72 ***	13,52 $\pm$ 0,82 **
СРП, мг/л	4,30 $\pm$ 0,25	12,19 $\pm$ 0,32 ***	11,67 $\pm$ 0,13 ***	12,35 $\pm$ 0,15 ***	6,34 $\pm$ 0,48 **

Примітки:

- Достовірність різниці даних порівняно з величинами здорових людей (* — $p > 0,05$; ** — $p < 0,001$).
- Достовірність різниці даних порівняно з величинами хворих групи порівняння (# — $p < 0,001$).

В літературі наведені дані щодо підвищення маркерів СІА, а саме ФНП-а в крові хворих на ЕАГ на фоні ожиріння. Також, спостерігалось підвищення рівня СРП та ІЛ-6 при поєднанні АГ зі стенокардією [11]. З виникненням кардіоваскулярних подій тісно корелює підвищення рівня ІЛ-6 [9]. Ми ж довели наявність патологічних значень СРП та ІЛ-6 в крові хворих з коморбідною патологією. Високі рівні ІЛ-6 в обстежених нами хворих, дають підстави прогнозувати несприятливий перебіг коморбідного стану та продовжити контроль і лікування даної когорти хворих з метою запобігання виникнення серцево-судинних подій. Слід зазначити, що підвищення ІЛ-6 та СРП корелювало з ІМТ, що дає можливість стверджувати про негативний вплив ожиріння на розвиток запального процесу при поєднаній патології. Отже, достовірно вищі показники маркерів СІА у хворих на ЕАГ з ожирінням очевидно обумовлені наявністю ожиріння, що слід враховувати з подальшою метою лікування таких хворих.

Т. М. Амбросова та О. М. Ковальова в своїх роботах наводять дані, які свідчать, що адипонектин має антиатерогенний ефект, пригнічує механізми трансформації макрофагів і гладких міоцитів судинної стінки в пінисті клітини, а гіпоадипонектинемія сприяє кальцифікації коронарних артерій. Гіпоадипонектинемія корелює з погіршенням ендотеліальної вазодилатації, а у нормальних фізіологічних концентраціях адипонектин позитивно впливає на по-

передження формування ендотеліальної дисфункції [3]. На важливу роль лептину в регуляції жирового обміну як ланки патогенезу атеросклерозу, артеріальної гіпертензії, стеатозу печінки також свідчать дані інших авторів. Роль лептину, як незалежного фактора ризику ішемічної хвороби серця і порушень коронарного кровоплину, підтверджено результатами багатоцентрового дослідження The West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS) [12]. Жирова тканина володіючи ауто-, пара- і ендокринними функціями, може впливати на функцію інших органів, включаючи судинну стінку в цілому організмі, секретуючи велику кількість речовин, що мають різну біологічну дію та можуть викликати розвиток супутніх ожирінню ускладнень. На користь значної ролі адипонектину в патогенезі ЕАГ та ожиріння також свідчить виявлений зворотний кореляційний зв'язок між адипонектином та ІЛ-6.

Отже, ЕАГ з ожирінням характеризується патологічними показниками інтенсивності СІА, лептину і адипонектину. Отримані нами дані свідчать про активацію прозапальної ланки імунітету у хворих на ЕАГ з ожирінням. Таким чином, виявлені асоціації таких біомаркерів, як лептин, адипонектин, СРП та ІЛ-6, за наявності ЕАГ та ожиріння не тільки допомагають встановити їх роль в патогенезі даних захворювань, але і обґрунтовують ризик розвитку ускладнень та перспективність їх визначення в рамках проведення профілактичної терапії.

ВИСНОВКИ

Коморбідний стан (ЕАГ з ожирінням) характеризується посиленням системної імунізапальної активації ($p < 0,001$), патологічними змінами рівнів адипокінів ($p < 0,001$), порівняно з хворим на ЕАГ без ожиріння.

Інтенсивність системної імунізапальної активації є вищою у хворих з коморбідним

станом, в порівнянні з хворими без нього, підтвердженням чого є переважання вмісту ІЛ-6 у 2,4 рази ($p < 0,001$), СРП у 1,9 рази ($p < 0,001$), а також наявність гіпоадипонектинемії ($p < 0,001$) та гіперлептинемії ($p < 0,001$).

ЛІТЕРАТУРА
(REFERENCES)

1. Robocha hrupa z arterialnoi hipertenzii ukrainskoi asotsiatsii kardiologiv. *Arteria'na Hipertenziia* 2018; 4 (60): 26-47.
2. Sirenko YuM. *Arterialna Hipertenziia* 2018; 3 (59): 19-22.
3. Ambrosova TM, Kovalova OM. *Eksperym Klin Medy-tsyna* 2012; 3 (56): 99-105.
4. Gelsinger C, Tschoner A, Kaser S. *Wien Med Wochenschr* 2010; 160 (15-16): 377-390. doi: 10.1007/s10354-010-0781-6.
5. Skybchuk VA, Skybchuk YaV. *Ukr Med Chasopys* 2012; 6 (62): 45-51.
6. Strilchuk LM. *Arterialna Hipertenziia* 2017; 3 (53): 71-72.
7. Mitchenko OI, Romanov VIu, Yanovska KO. *Ukr Kardiolog Zhurn* 2012; 2: 40-47.
8. Babak OIa, Andrieieva AO. *Ukr Terapevtych Zhur* 2013; 1: 63-67.
9. Mishchenko LA, Svishchenko YeP, Bezrodnyi VP. *Halytskyi Likar Visn* 2012; 19 (4): 55-58.
10. Stadnik SM. *Liky Ukrainy* 2013; 9-10 (175-176): 30-34.
11. Vizir VA, Honcharov OV, Sodomov AS. *Zaporozh Med Zhurn* 2013; 4 (79): 5-9.
12. Radchenko OM, Kit ZM, Radchenko LM. *Bukovyn Med Visn* 2013; 17 (4): 117-120.

ДИСБАЛАНС АДІПОКІНІВ ТА ПОКАЗНИКІВ СИСТЕМОЇ
ІМУНОЗАПАЛЬНОЇ АКТИВАЦІЇ У ХВОРИХ НА ЕСЕНЦІАЛЬНУ АРТЕРІАЛЬНУ
ГІПЕРТЕНЗІЮ ЗА НАЯВНОСТІ СУПУТНЬОГО ОЖИРІННЯ

Вацеба М. О.

ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»,
м. Івано-Франківськ, Україна
maryanadoc@gmail.com

Метою роботи було оцінити рівні адипонектину, лептину, СРБ та ІЛ-6 у хворих на есенціальну артеріальну гіпертензію з супутнім ожирінням. Нами обстежено 80 хворих на есенціальну артеріальну гіпертензію II стадії 2 ступеня з ожирінням, розподілені на три групи в залежності від ступеня ожиріння: 40 хворих з ожирінням I ступеня, 22 хворих — II ступеня та 18 хворих — III ступеня. Групу порівняння склали — 40 хворих на артеріальну гіпертензію без ожиріння. Рівень адипонектину у хворих основної групи був достовірно нижчим ніж у групі порівняння ($p < 0,001$). У хворих з ожирінням була вищою концентрація лептину ($p < 0,001$) в порівнянні з хворими без ожиріння. Рівень ІЛ-6 та СРП у хворих на АГ з ожирінням був достовірно вищим ($p < 0,001$), в порівнянні з показниками групи порівняння. У хворих з III ступенем ожиріння рівень адипонектину був нижчим ($p < 0,001$) у порівнянні зі здоровими та групою порівняння ($p < 0,001$). Рівень лептину виявлений найвищим у хворих з ожирінням III ступеня, перевищуючи його концентрацію в здорових осіб у 3,16 рази ($p < 0,001$) і в 2,77 рази ($p < 0,001$) його рівень у групі порівняння. Також, у хворих з ожирінням III ступеня рівень ІЛ-6 був найвищим, достовірно перевищуючи аналогічний показник у групі здорових та в групі порівняння. Концентрація СРП була найвищою при III ступені ожиріння, перевищуючи рівень СРП здорових ($p < 0,001$) та групи порівняння ($p < 0,001$). Між адипонектином та ІЛ-6 встановлено зворотний кореляційний зв'язок середньої сили ($r = -0,42$, $p = 0,01$), а також зворотний кореляційний зв'язок сильної сили між концентрацією адипонектину та лептину ($r = -0,79$, $p = 0,001$). ЕАГ з ожирінням має важчий перебіг, ніж без супутньої патології та характеризується вищими показниками інтенсивності системної імунізапальної активації та патологічними значеннями лептину і адипонектину.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, ожиріння, адипокіни, цитокіни.

DISBALANCE OF ADYPOKINS AND INDICATORS
OF SYSTEMIC IMMUNO-INFLAMMATORY ACTIVATION
IN PATIENTS WITH ESSENTIAL ARTERIAL HYPERTENSION AND OBESITY

M. O. Vatsaba

State University «Ivano-Frankivsk National Medical University», Ivano-Frankivsk, Ukraine
maryanadoc@gmail.com

The aim of the work was to evaluate the levels of adiponectin, leptin, CRP and IL-6 in patients with essential hypertension with concomitant obesity. We examined 80 patients with hypertension and obesity, which were divided into three groups depending on the degree of obesity: 40 patients with obesity I degree, 22 patients — II degree and 18 patients — III degree. The comparison group was 40 patients with arterial hypertension without obesity. The level of adiponectin in patients of the main group was significantly lower than in the comparator group ($p < 0.001$). In obese patients, there was a higher concentration of leptin ($p < 0.001$) compared with

patients without obesity. The level of IL-6 and CRP in obese patients with hypertension was significantly higher ($p < 0.001$), compared to the comparison group. In patients with obesity of the III degree, the level of adiponectin was lower ($p < 0.001$) compared with healthy subjects and the comparison group ($p < 0.001$). The level of leptin was found to be highest in patients with obesity of the third degree, exceeding its concentration in healthy subjects by 3.16 times ($p < 0.001$) and 2.77 times ($p < 0.001$) in the level of comparison. Also, in patients with obesity of the third grade, the level of IL-6 was the highest, significantly exceeding the similar indicator in the healthy group and in the comparison group. The CRP concentration was highest at the third stage of obesity, exceeding the CRP of healthy ($p < 0.001$) and comparison groups ($p < 0.001$). Between adiponectin and IL-6, the correlation of the mean strength ($r = -0.42$, $p = 0.01$) was found, as well as a reverse correlation connection of strong force between the adiponectin and leptin ($r = -0.79$, $p = 0.001$). Essential arterial hypertension with obesity has more severe course than without concomitant pathology and is characterized by higher rates of indicators of systemic immuno-inflammatory activation and pathological values of leptin and adiponectin.

Key words: arterial hypertension, obesity, adipokines, cytokines.

ДИСБАЛАНС АДИПОКИНОВ И ПОКАЗАТЕЛЕЙ СИСТЕМНОЙ ИММУНОВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ АКТИВАЦИИ У БОЛЬНЫХ ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ С СОПУТСТВУЮЩЕМ ОЖИРЕНИЕМ

Вацеба М. О.

ДВНЗ «Ивано-Франковский национальный медицинский университет»,
г. Ивано-Франковск, Украина
maryanadoc@gmail.com

Целью работы было оценить уровни адипонектина, лептина, СРБ и IL-6 у больных эссенциальной артериальной гипертензией с сопутствующим ожирением. Обследовано 80 больных с артериальной гипертензией и ожирением, которые были разделены на три группы в зависимости от степени ожирения: 40 больных с ожирением I степени, 22 больных — II степени и 18 больных — III степени. Группу сравнения составили — 40 больных артериальной гипертензией без ожирения. Уровень адипонектина у больных основной группы был достоверно ниже, чем в группе сравнения ($p < 0,001$). У больных с ожирением была выше концентрация лептина ($p < 0,001$) по сравнению с больными без ожирения. Уровень IL-6 и СРБ у больных АГ с ожирением был достоверно выше ($p < 0,001$), по сравнению с показателями группы сравнения. У больных с III степени ожирением уровень адипонектина был ниже ($p < 0,001$) по сравнению со здоровыми и группой сравнения ($p < 0,001$). Уровень лептина обнаружен высоким у больных с ожирением III степени, превышая его концентрацию у здоровых лиц в 3,16 раза ($p < 0,001$) и в 2,77 раза ($p < 0,001$) его уровень в группе сравнения. Также у больных с ожирением III степени уровень IL-6 был высоким, достоверно превышая аналогичный показатель в группе здоровых и в группе сравнения. Концентрация СРБ была самой при III степени ожирения, превышая уровень СРБ здоровых ($p < 0,001$) и группы сравнения ($p < 0,001$). Между адипонектина и IL-6 установлена обратная корреляционная связь средней силы ($r = -0,42$, $p = 0,01$), а также обратная корреляционная связь сильной силы между концентрацией адипонектина и лептина ($r = -0,79$, $p = 0,001$). ЭАГ с ожирением имеет более тяжелое течение, чем без сопутствующей патологии и характеризуется высокими показателями интенсивности СИА и патологическими значениями лептина и адипонектина.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, ожирение, адипокины, цитокины.