

Кардіопротекторний та антиатерогенний вік-залежний фактор диференціації росту-11 у хворих на артеріальну гіпертензію в поєднанні з ожирінням

Мета роботи – вивчення особливостей змін рівнів фактора диференціації росту-11 (ФДР-11) у крові хворих на артеріальну гіпертензію (АГ) з абдомінальним ожирінням (АО) порівняно з рівнями цього фактора в практично здорових осіб та хворих на АГ без ожиріння, а також встановлення зв'язків між рівнями ФДР-11 у крові з основними факторами ризику та асимптомними ураженнями органів-мішеней.

Матеріали та методи. Проведено обстеження 51 хворого на АГ II стадії, 2–3 ступеня, з АО I–II ступеня у віці від 45–69 років, які ввійшли до основної групи. Групу порівняння склали 17 хворих на АГ II стадії, 2–3 ступеня, без ожиріння у віці від 46 до 65 років. Контрольну групу склали 20 практично здорових осіб (12 чоловіків (60%) і 8 жінок (40%) у віці від 35 до 49 років.

Усім хворим проводили загальноприйняте клінічне, лабораторне та інструментальне обстеження. Рівні ФДР-11 у крові визначали імуноферментним методом за допомогою комерційних наборів Cloude-Clone Corp, Houston, США. Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою пакетів програм Excel.

Результати та обговорення. Виявлено, що у хворих на АГ з АО рівні ФДР-11 були достовірно нижчими, ніж у практично здорових осіб і хворих на АГ без ожиріння. При цьому рівні ФДР-11 у хворих на АГ без ожиріння достовірно не відрізнялись від рівнів цього фактора в практично здорових осіб.

Встановлено, що рівні ФДР-11 у хворих на АО з більш тяжким ступенем АГ (3 ступеня) були достовірно нижчими, ніж у хворих цієї групи з менш тяжким ступенем АГ (2 ступеня). На відміну від хворих на АГ з АО, у хворих на АГ без ожиріння достовірної різниці в рівнях ФДР-11 залежно від ступеня тяжкості АГ не виявлено.

Виявлено залежність рівнів ФДР-11 від наявності або відсутності гіпертензивного серця (ГС) у хворих на АГ з АО. Встановлено, що рівні ФДР-11 у хворих на АГ з АО, в яких сформувалось ГС, були статистично достовірно нижчими, ніж у хворих цієї ж групи без ознак розвитку даного ураження серця. Аналогічної закономірності в змінах рівнів ФДР-11 серед хворих на АГ без ожиріння не виявлено.

Висновки. У хворих на АГ при її поєднанні з АО встановлено достовірне зниження рівня потужного кардіопротекторного і антиатерогенного вік-залежного фактора ФДР-11 порівняно з практично здоровими особами. Крім того, у цієї категорії хворих виявлено подальше зниження рівня в крові даного фактора при прогресуванні АГ та розвитку такого специфічного гіпертензивного ураження серця, як ГС.

Ключові слова:

артеріальна гіпертензія, абдомінальне ожиріння, гіпертензивне серце, фактор диференціації росту-11.



**С.М. Коваль,
І.О. Снігурська,
Д.К. Милославський,
М.Ю. Пенькова,
В.Ю. Гальчинська,
О.М. Щенявська**

ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України», Харків

КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ

Милославський Дмитро Кирилович
к. мед. н., ст. наук. співр.
відділу артеріальної гіпертензії та профілактики її ускладнень

61039, м. Харків, просп. Л. Малої, 2А
Тел. (057) 373-90-56
E-mail: dmiloslavsky@gmail.com

Стаття надійшла до редакції
11 березня 2019 р.

Артеріальна гіпертензія (АГ) або первинна АГ, особливо за умов її поєднаного перебігу з ожирінням, насамперед абдомінальним ожирінням (АО), залишається однією з найгостріших проблем сучасної кардіології і терапії [7, 16]. Ціла низка клінічних і експериментальних досліджень свідчать про особливо несприятливий перебіг АГ при її поєднанні з АО [8, 16]. Вказаний негативний перебіг АГ насамперед виявляється в прискоренні розвитку і прогресування асимптомних уражень органів-мішеней: ремоделювання артерій з потовщенням їх стінки, підвищенням жорсткості і формуванням атероматозних бляшок; розвиток гіпертрофії лівого шлуночка (ГЛШ) та порушення функції нирок з розвитком мікроальбумінурії й зниження швидкості клубочкової фільтрації [7, 9].

Одним з найбільш частих і ранніх уражень органів-мішеней при АГ, особливо в разі її перебігу на тлі АО, є ГЛШ. У зв'язку із складністю та багатофакторністю патогенезу ГЛШ та її дуже значним негативним внеском у прогноз АГ це ураження серця в сучасній англійській літературі визначають терміном «гіпертензивна хвороба серця», а в Україні – терміном «гіпертензивне серце» (ГС) [5, 20].

До найбільш вагомих механізмів розвитку і прогресування ГС при АГ у хворих на АО, крім суто гемодинамічних чинників (перевантаження серця тиском, притаманне АГ, та перевантаження об'ємом, притаманне АО), належить активація низки метаболічних та нейрогуморальних факторів, які володіють, передусім, вазоконстрикторними, прозапальними, прогіпертрофічними та профіброгенними властивостями [9, 12, 13, 20].

Серед нейрогуморальних факторів патогенезу ГС, за останніми даними, одну з ключових ролей може відігравати фактор диференціації росту-11 (ФДР-11) [15, 18]. Цей фактор належить до суперсімейства трансформуючого фактора росту β (ТФР- β), представники якого є одними з найпотужніших профіброгенних субстанцій, залучених у процеси розвитку і прогресування [22, 23]. На відміну від інших представників цього сімейства, ФДР-11 володіє потужними кардіопротекторними та вазопротекторними властивостями, які переконливо продемонстровані в експериментальних дослідженнях: ФДР-11 гальмує прогресування ГЛШ і дегенеративні зміни судин, асоційовані з віком [3, 15, 18], проявляє антисклеротичну дію та низку позитивних метаболічних ефектів [17, 18]. Крім того, ФДР-11 сприяє підвищенню м'язового тону, гальмує дегенеративні зміни в ЦНС, покращує когнітивні функції і посилює регенерацію тканин у старих тварин [4, 10]. У зв'язку з виявленими

у ФДР-11 геропротекторними властивостями та даними про зниження його продукції з віком, цей фактор розглядається як вік-залежний «білок молодості» [2, 4, 11].

Однак роль ФДР-11 у патогенезі АГ та розвитку ГС залишається вкрай недостатньо вивченою. У літературі існують лише поодинокі роботи, які стосуються вивчення рівня даного фактора при серцево-судинних захворюваннях у людини, у тому числі при гіпертензії [14, 19].

Мета роботи – вивчення особливостей змін рівнів ФДР-11 у крові хворих на АГ з АО порівняно з рівнями цього фактора в практично здорових осіб та хворих на АГ без ожиріння, а також встановлення зв'язків між рівнями ФДР-11 у крові з основними факторами ризику та асимптомними ураженнями органів-мішеней.

Матеріали та методи

В умовах спеціалізованого відділення гіпертензій та захворювань нирок ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України» проведено обстеження 51 хворого на АГ II стадії, 2–3 ступеня, з АО I–II ступеня у віці від 45–69 років, які ввійшли до основної групи. Групу порівняння склали 17 хворих на АГ II стадії, 2–3 ступеня, без ожиріння у віці від 46 до 65 років.

В основній групі хворих на АГ з АО було 29 (57%) чоловіків і 22 (43%) жінки у середньому віці ($57,23 \pm 5,56$) року. АГ 2 ступеня було діагностовано у 30 (59%) хворих, 3 ступеня – у 21 (41%) хворого, АО I ступеня – у 34 (67%) хворих, АО II ступеня – у 17 (33%). Тривалість АГ від 1 до 5 років становила у 24 (47%) хворих, від 6 до 10 років – у 27 (53%) хворих. Тривалість АО від 1 до 5 років виявлено у 14 (28%) хворих, від 6 до 10 років – у 15 (29%) та більше 10 років – у 22 (43%).

Дисліпідемію (ДЛП) діагностовано у 48 (94%) хворих, гіперглікемію натще (ГГН) – у 8 (16%), порушення толерантності до глюкози (ПТГ) – у 10 (20%), гіперурикемія (ГУЕ) – у 12 (24%) хворих. У 33 (65%) виявлено інсулінорезистентність (ІР). ГЛШ (ГС) діагностувалась у 33 (65%) хворих, мікроальбумінурія – у 8 (16%). У 10 (20%) виявлено серцеву недостатність (СН) зі збереженою фракцією викиду І ФК за NYHA.

У групі порівняння (хворі на АГ без ожиріння) було 10 (59%) чоловіків і 7 (41%) жінок у середньому віці ($54,56 \pm 4,67$) року. АГ 2 ступеня було діагностовано у 9 (53%) хворих, 3 ступеня – у 8 (47%). Тривалість АГ від 1 до 5 років становила у 7 (41%) хворих, від 6 до 10 років – у 10 (59%).

ДЛП діагностовано у 12 (71%) хворих, ГГН – у 3 (18%), ПТГ не виявлено, ГУЕ – у 4 (24%).

У 7 (41%) виявлено ІР. ГЛШ (ГС) діагностувалась у 9 (53%) хворих, мікроальбумінурія – у 2 (12%). СН зі збереженою фракцією викиду І ФК за NYHA виявлено у 3 (18%) хворих. Стадію і ступінь АГ, наявність АО і його ступінь, фактори, які, крім офісного артеріального тиску, впливають на прогноз і використовуються для стратифікації загального серцево-судинного ризику, визначали згідно з рекомендаціями Європейського товариства гіпертензії, Європейського товариства кардіологів та Асоціації кардіологів України [1, 6].

Контрольну групу склали 20 практично здорових осіб (12 чоловіків (60%) і 8 жінок (40%) у віці від 35 до 49 років (середній вік $(41,55 \pm 3,17)$ року).

До обстеження не залучались хворі на вторинну АГ, стабільну ішемічну хворобу серця (стабільну стенокардію), гострі серцево-судинні захворювання, серцеву недостатність (СН) із середньорівневою фракцією викиду (ФВ) і зниженою ФВ та СН зі збереженою ФВ II і вище ФК за NYHA, цукровим діабетом, а також пацієнти, які страждають на гострі або хронічні запальні процеси, хронічну хворобу нирок тяжче помірної, клінічно виражені захворювання печінки, ендокринних органів і крові.

Усім хворим проводили антропометричне дослідження з визначенням маси тіла, зросту та індексу маси тіла, обводу талії та стегон; загально-клінічні лабораторні дослідження, які включали визначення рівнів ліпідів у крові (загальний холестерин (ЗХС), холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ), холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ), тригліцеридів (ТГ), показників вуглеводного обміну (глюкоза крові натще та через 2 год після стандартного тесту навантаження глюкозою, рівень інсуліну крові натще з визначенням індексу ІР), показників пуринового обміну (рівень сечової кислоти (СК) у крові), рівнів у крові сечовини та креатиніну з розрахунком швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) за рекомендаціями KDIGO (2012); інструментальні дослідження (ЕКГ спокою, дозоване фізичне навантаження у вигляді велоергометрії, ехокардіографію та пробу з 6-хвилинною ходьбою).

Показники ліпідів сироватки крові (ЗХС та ТГ) визначали ферментативним методом за допомогою аналізатора імуноферментного Humareader № 2106–1709, Німеччина. Вміст ХС ЛПВЩ досліджували тим же методом після преципітації інших класів ліпопротеїдів. Рівень ХС ЛПНЩ розраховували за формулою W.T. Fritdwal [1].

Рівень глюкози крові (зразки венозної крові) визначали фотометричним методом (автоматич-

ний біохімічний аналізатор – фотометр загального призначення Humalyzer 2000, Німеччина).

Визначення рівня інсуліну в крові проводили методом імуноферментного аналізу (напівавтоматичний імуноферментний мікропланшетний аналізатор ImmunoChem-2100, США) за допомогою стандартних наборів фірми DRG, Німеччина. Коефіцієнти ІР розраховували за допомогою алгоритму НОМА (Homeostatic Model Assessment).

Рівні СК у сироватці крові визначали за допомогою наборів Cormay (Польща). ГУЕ діагностували при рівні СК більше, ніж 360 мкмоль/л за рекомендаціями Європейської ліги по боротьбі з ревматизмом EULAR (2016) [21].

Для оцінки електричних параметрів серцевої діяльності використовували електрокардіограф триканальний «Фукуда FX-326U», № 21081287, артеріальний тиск вимірювали за допомогою сфігмоманометра Microlife BP AG 1–10 (Угорщина).

Дозоване фізичне навантаження проводили за допомогою ступінчасто-зростаючої проби у вигляді велоергометрії на приладі SECA. Фізичний стан обстежених хворих оцінювали за К. Соорег, пробу інтерпретували за модифікованим протоколом R. Bruce.

Для оцінки структурно-функціонального стану серця використовували комплекс медичний діагностичний ультразвуковий Aloka SSD280 LS (Японія), а також стандартну методику реєстрації та розрахунку показників. Проводили дослідження в М- та В-режимах із застосуванням загальноприйнятих методів. При М-модальному режимі ехокардіографії вимірювали кінцевий діастолічний та кінцевий систолічний розміри (КДР та КСР) лівого шлуночка (ЛШ), КДР правого шлуночка, ударний об'єм ЛШ, товщину стінок ЛШ в діастолу, товщину міжшлуночкової перетинки (ТМШП) і задньої стінки ЛШ (ТЗСЛШ), визначали ФВ. Індекс відносної товщини стінок (ІВТС) ЛШ визначали за формулою $(ІВТС = (ТМШП + ТЗСЛШ) / КДР)$.

Масу міокарда ЛШ (ММЛШ) і індекс (ІММЛШ) розраховували за формулою Американського товариства ехокардіографії та ГЛШ діагностували при підвищенні ІММЛШ більше 115 г/см^2 для чоловіків і 95 г/см^2 для жінок (2) [6].

Вміст ФДР-11 у крові хворих на АГ з АО та без ожиріння і практично здорових осіб контрольної групи визначали імуноферментним методом за допомогою комерційних наборів Cloude-Clone Corp, Houston, США.

Для статистичної обробки результатів використовували комп'ютерну програму SPSS21 для

Таблиця 1. Рівні ФДР-11 у крові хворих на АГ з АО, хворих на АГ без ожиріння та практично здорових осіб контрольної групи (Ме [25%; 75%])

Показник	Група обстежених		
	Практично здорові особи (n = 20)	Хворі на АГ з АО (n = 51)	Хворі на АГ без ожиріння (n = 17)
Рівень ФДР-11 у крові, пг/мл	25,80 [17,15; 34,38]	16,67 [6,75; 23,84] p < 0,05; p ₁ > 0,05	19,12 [11,66; 30,99] p > 0,05

Примітка. p — статистична значущість відмінностей показників у хворих на АГ порівняно з практично здоровими особами; p₁ — статистична значущість відмінностей показників у хворих на АГ з АО порівняно з хворими на АГ без ожиріння.

Таблиця 2. Рівні ФДР-11 у крові хворих на АГ з АО залежно від ступеня тяжкості АГ (Ме [25%;75%])

Показник	Група обстежених		
	Практично здорові особи (n = 20)	Хворі на АГ 2 ступеня з АО (n = 30)	Хворі на АГ 3 ступеня з АО (n = 21)
Рівень ФДР-11 у крові, пг/мл	25,80 [17,15; 28,38]	19,21 [10,75; 23,84] p > 0,05	8,34 [6,75; 16,10] p < 0,05; p ₁ < 0,05

Примітка. p — статистична значущість відмінностей показників у хворих на АГ порівняно з практично здоровими особами; p₁ — статистична значущість відмінностей показників у хворих на АГ 3 ступеня з АО порівняно з хворими на АГ 2 ступеня з ожирінням.

Windows XP. Використовували методи описувальної статистики, U-критерій Манна—Уїтні, кореляційний аналіз (коефіцієнт Спірмена), метод логістичної регресії. Перевірка на нормальність проводилась за критерієм згоди Колмогорова—Смірнова. При обробці статистичних результатів враховували той факт, що запропоновані до аналізу і вивчення ознаки не мали нормального розподілу в групах. Тому в роботі основні дані представлені у вигляді медіани й інтерквартильного інтервалу (Ме [25%; 75%]). Величина довірчого інтервалу, який був прийнятий за статистично достовірний в даному дослідженні, — 95% (рівень значимості p = 0,05). Для перевірки нульової гіпотези при порівнянні груп використовували непараметричний критерій Уїлкоксона (для динаміки). Для порівняння різних груп використовували критерій Манна—Уїтні.

Результати та обговорення

При аналізі рівнів у крові ФДР-11 у хворих на АГ з АО та без ожиріння в порівнянні з такими у практично здорових осіб встановлено наступні дані. Рівні в крові ФДР-11 у хворих на АГ без ожиріння достовірно не відрізнялись від рівнів цього фактора у практично здорових осіб контрольної групи. Водночас у хворих на АГ з АО рівні в крові ФДР-11 були достовірно нижчими, ніж у практично здорових осіб контрольної групи. Більш того, у хворих на АГ з АО вони були також достовірно нижчими, ніж у хворих на АГ без ожиріння (табл. 1).

Надалі під час дослідження особливостей змін рівнів у крові ФДР-11 в обох групах хворих на АГ залежно від статі, віку, тяжкості та тривалості АГ і АО, клініко-лабораторних та інструментальних показників, наявності або відсутності

факторів ризику серцево-судинних захворювань, субклінічних уражень органів-мішеней та встановлених серцево-судинних і ниркових захворювань отримано наступні результати.

Рівні в крові ФДР-11 ні у хворих на АГ з АО, ні у хворих на АГ без ожиріння, ні у практично здорових осіб контрольної групи достовірно не відрізнялись залежно від статі та віку. Також не було знайдено достовірних відмінностей в рівнях даного фактора у хворих на АГ з АО і без ожиріння за наявності або відсутності таких факторів серцево-судинного ризику, як ДЛП, ГГН, ПТГ, ІР та ГУЕ. Не було виявлено достовірної різниці в рівнях ФДР-11 в обох групах хворих на АГ залежно від тривалості АГ. Ступінь АО та тривалість ожиріння також не асоціювались із достовірними змінами в рівнях ФДР-11 у групі хворих на АГ з АО.

Аналіз рівнів ФДР-11 у хворих на АГ з АО і без нього не дозволив виявити достовірних різниць у рівнях цього фактора в підгрупах хворих з наявністю або відсутністю такого субклінічного ураження органів-мішеней, як мікроальбурія, та наявності або відсутності СН, вияви якої в обстежених хворих були виражені в мінімальному ступені (СН реєструвалась в межах І ФК за NYHA зі збереженою фракцією викиду).

Водночас рівні ФДР-11 у хворих на АО з більш тяжким ступенем АГ (у межах 3 ступеня), були достовірно нижчими, ніж у хворих цієї групи з менш тяжким ступенем АГ (2 ступеня) (табл. 2). На відміну від хворих на АГ з АО, у хворих на АГ без ожиріння достовірної різниці в рівнях ФДР-11 залежно від ступеня тяжкості АГ не виявлено.

Інша дуже важлива закономірність у змінах рівнів ФДР-11 була виявлена у хворих на АГ

Таблиця 3. Рівні ФДР-11 у крові хворих на АГ з АО залежно від наявності або відсутності ГС (Ме [25%; 75%])

Показник	Група обстежених		
	Практично здорові особи (n = 20)	Хворі на АГ з АО та ГС (n = 33)	Хворі на АГ з АО без ГС (n = 18)
Рівень ФДР-11 у крові, пг/мл	25,80 [17,15; 34,38]	10,21 [6,75; 15,63] p < 0,05; p ₁ < 0,05	18,10 [10,59; 23,84] p > 0,05

Примітка. p — статистична значущість відмінностей показників у хворих на АГ порівняно з практично здоровими особами;
p₁ — статистична значущість відмінностей показників у хворих на АГ з АО та ГС порівняно з хворими на АГ з АО без ГС.

з АО залежно від наявності або відсутності ГС. Так, встановлено, що рівні ФДР-11 у хворих на АГ з АО, в яких сформувалось ГС, були статистично достовірно нижчими, ніж у хворих цієї ж групи без ознак розвитку даного ураження серця (табл. 3.). Аналогічної закономірності в змінах рівнів ФДР-11 у хворих на АГ без ожиріння не виявлено.

У результаті проведення кореляційного аналізу були встановлені достовірні зворотні кореляційні зв'язки між рівнем ФДР-11 і наступними показниками: з ІММЛШ ($R = -0,44$; $p < 0,05$), розміром лівого передсердя ($R = -0,38$; $p < 0,05$), рівнем систолічного артеріального тиску ($R = -0,38$; $p < 0,05$) та рівнем інсуліну натще ($R = -0,35$; $p < 0,05$) у хворих на АГ з АО.

Достовірних кореляційних зв'язків між рівнем ФДР-11 й іншими дослідженими показниками (віком, статтю, тривалістю АГ, ступенем АО і його тривалістю, наявністю дисліпидемії, початкових порушень вуглеводного обміну, ІР, ГУЕ, мікроальбумінурії, ШКФ) у хворих на АГ з АО не виявлено.

Достовірних кореляційних зв'язків між рівнем ФДР-11 і вказаними вище клінічними, лабораторними та структурно-функціональними показниками в групі хворих на АГ без ожиріння не виявлено.

Таким чином, у хворих на АГ в поєднанні з АО виявлено достовірне зниження рівня ФДР-11 порівняно з практично здоровими особами контрольної групи. У даній групі хворих рівень ФДР-11 був достовірно нижчим при 3 ступені АГ, аніж при 2 ступені, а також достовірно нижчим у хворих з наявністю ГС порівняно з хворими без нього.

Обговорюючи отримані дані, слід зазначити, що виявлене в роботі достовірне зниження рівня ФДР-11 в крові хворих на АГ з АО, порівняно з хворими на АГ без ожиріння, вказує на залученість даного фактора в патогенез АГ саме при її перебігу на тлі АО. Це також знаходить підтвердження у виявлених в роботі даних, які свідчать

про значне зниження рівнів ФДР-11 у хворих на АГ з АО при прогресуванні АГ від 2 до 3 ступеня, а також при розвитку такого специфічного для гіпертензії ураження серця, як ГЛШ або ГС.

Отримані дані, особливо стосовно зниження рівня ФДР-11 у хворих на АГ з АО, в яких було діагностовано ГС, знаходять достатньо вагому підтримку у низці експериментальних досліджень, що свідчать про виражену антигіпертрофічну, антиремоделюючу та антиатерогенну дію ФДР-11 [2, 3, 18].

З урахуванням виявлених у нашій роботі дуже переконливих ознак зниження продукції ФДР-11 при АГ з АО, особливо при тяжкому перебігу АГ і розвитку ГС, а також результатів цілої низки експериментальних досліджень, які свідчать про виражені кардіо- і вазопротекторні властивості даного фактора й асоціацію зниження його продукції з розвитком патологічного ремоделювання серця, зокрема ГЛШ [3, 15], можна припустити, що ФДР-11 відіграє дуже важливу роль у механізмах, які протидіють розвитку гіпертензивного ураження серця при АГ, зокрема при її поєднаному перебігу з АО.

Висновки

У хворих на АГ при її поєднаному перебігу з АО встановлено достовірне зниження рівня потужного кардіопротекторного й антиатерогенного вік-залежного фактора ФДР-11 порівняно з практично здоровими особами контрольної групи. Крім того, у цієї категорії хворих виявлено подальше зниження рівня даного фактора в крові при прогресуванні АГ та розвитку такого специфічного гіпертензивного ураження серця, як ГС.

Робота виконана в рамках НДР відділу артеріальної гіпертонії ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України» «Розробити способи профілактики прогресування гіпертензивного серця у хворих на гіпертонічну хворобу з ожирінням на основі вивчення молекулярно-генетичних, гуморальних і структурно-функціональних факторів» (2017–2019).

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція та дизайн дослідження — С.М. Коваль; формулювання висновків — І.О. Снігурська; аналіз отриманих даних, статистична обробка результатів — Д.К. Милославський; оформлення тексту — М.Ю. Пенькова; налагодження методики визначення рівнів в крові ФДР-11 — В.Ю. Гальчинська; визначення рівнів в крові ФДР-11 — О.М. Щенявська.

Список літератури

1. Серцево-судинні захворювання. Класифікація, стандарти діагностики та лікування кардіологічних хворих / За ред. проф. В.М. Коваленка, проф. М.І. Лутая, проф. Ю.М. Сиренка.— К., 2011.— 96 с.
2. Bitto A., Kaeberlein M. Rejuvenation: it's in our blood // *Cell Metab.*— 2014.— Vol. 20 (1).— P. 2—4. doi: 10.1016/j.cmet.2014.06.007.
3. Brack A.S. Ageing of the heart reversed by youthful systemic factors // *The EMBO J.*— 2013.— Vol. 32 (16).— P. 2189—2190. doi: 10.1038/emboj.2013.162.
4. Bueno J.L., Ynigo M., de Miguel C. et al. Growth differentiation factor 11 (GDF11) — a promising anti-ageing factor — is highly concentrated in platelets // *Vox Sang.*— 2016.— Vol. 111 (4).— P. 434—436. doi: 10.1111/vox.12438.
5. Drazner M.H. The Progression of Hypertensive Heart Disease // *Circulation.*— 2011.— Vol. 123 (3).— P. 327—334. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.845792.
6. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) // *Eur. Heart J.*— 2013.— Vol. 34 (28).— P. 2159—2219. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehf151>.
7. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension // *Eur. Heart J.*— 2018.— Vol. 39.— P. 3021—3104. doi:10.1093/eurheartj/ehy339.
8. Hall J.E., do Carmo J.M., da Silva A.A. et al. Obesity-induced hypertension: interaction of neurohumoral and renal mechanisms // *Circ. Res.*— 2015.— Vol. 116 (6).— P. 991—1006. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.305697.
9. Hall M.E., Hall J.E. Pathogenesis of hypertension // *Hypertension: a companion to Braunwald's heart disease*. Edit. by G.L. Bakris, M.J. Sorrentino.— 2018.— P. 33—51.
10. Harper S.C., Brack A., MacDonnell S. et al. Is Growth Differentiation Factor 11 a Realistic Therapeutic for Aging-Dependent Muscle Defects? // *Circ. Res.*— 2016.— Vol. 118 (7).— P. 1143—1150. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.307962.
11. Khavinson V.Kh., Kuznik B.I., Tarnovskaya S.I. et al. GDF11 Protein as a Geroprotector // *Biol. Bulletin Rev.*— 2016.— Vol. 6 (2).— P. 141—148. <https://doi.org/10.1134/S207908641602002X>.
12. Koval S., Snigurska I., Grozna L., Bozhko V. Features changes blood levels adiponektin in patients with essential hypertension and obesity and impaired glucose tolerance // *J. Hyperten.*— 2014.— Vol. 32 (1).— P. 362.
13. Koval S., Iushko K., Starchenko T. Relations of apelin with cardiac remodeling in patients with hypertension and type 2 diabetes // *Folia Medica.*— 2018.— Vol. 60 (1).— P. 117—123.
14. Kuznik B.I., Davydov S.O., Stepanov A.V. et al. The role of growth differentiation factors 11 and 15 (GDF11, GDF15), eotaxin-1 (CCL11) and junctional adhesion molecule a (JAM-A) in the regulation of blood pressure in women with essential hypertension // *MOJ Gerontol. Ger.*— 2018.— Vol. 3 (1).— P. 71—75.
15. Loffredo F.S., Steinhauser M.L., Jay S.M. et al. Growth Differentiation Factor 11 Is a Circulating Factor that Reverses Age-Related Cardiac Hypertrophy // *Cell.*— 2013.— Vol. 153 (4).— P. 828—839. doi: 10.1016/j.cell.2013.04.015.
16. Mancia G., Grassi G., Redon J. Manual of hypertension of the European Society of Hypertension.— CRC Press, 2014.— 617 p.
17. McPherron A.C. Metabolic functions of myostatin and GDF11 // *Immunol Endocr Metab // Agents Med. Chem.*— 2010.— Vol. 10 (4).— P. 217—231. doi: 10.2174/187152210793663810.
18. Mei W., Xiang G., Li Y. et al. GDF-11 protects against endothelial injury and reduces atherosclerotic lesion formations in apolipoprotein E-Null mice // *Mol. Ther.*— 2016.— Vol. 24 (11).— P. 1926—1938 doi: 10.1038/mt.2016.160.
19. Olson K.A., Beatty A.L., Heidecker B. et al. Association of growth differentiation factor 11/8, putative anti-aging factor, with cardiovascular outcomes and overall mortality in humans: analysis of the Heart and Soul and HUNT3 cohorts // *Eur. Heart J.*— 2015.— Vol. 36 (48).— P. 3426—3434. doi: 10.1093/eurheartj/ehv385.
20. Struijker-Boudier H.A.J. Structural cardiovascular changes in hypertension // *Manual of Hypertension of the European Society of Hypertension / Ed. by G.Mancia, G. Grassi, J. Redon.*— 2014.— P. 129—134.
21. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout // *Ann. Rheum. Dis.*— 2016.— Vol. 76.— P. 29—42. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209707.
22. Williams G., Zentar M.P., Gajendra S. et al. Transcriptional basis for the inhibition of neural stem cell proliferation and migration by the TGFβ-family member GDF11 // *PLoS One.*— 2013.— Vol. 8 (11).— P. e78478. doi: 10.1371/journal.pone.0078478.
23. Zhang Y., Wei Y., Liu D. et al. Role of growth differentiation factor 11 in development, physiology and disease // *Oncotarget.*— 2017.— Vol. 8 (46).— P. 81604—81616. doi: 10.18632/oncotarget.20258.

С.Н. Коваль, И.А. Снегурская, Д.К. Милославский, М.Ю. Пенькова, В.Ю. Гальчинская, Е.Н. Щенявская

ГУ «Национальный институт терапии имени Л.Т. Малой НАМН Украины», Харьков

Кардиопротекторный и антиатерогенный возраст-зависимый фактор дифференциации роста-11 у больных с артериальной гипертензией в сочетании с ожирением

Цель работы — изучение особенностей изменения уровней фактора дифференциации роста-11 (ФДР-11) в крови у больных с артериальной гипертензией (АГ) с абдоминальным ожирением (АО) в сравнении с уровнями данного фактора у практически здоровых лиц и больных с АГ без ожирения, а также установление взаимосвязей между уровнями ФДР-11 в крови с основными факторами риска и асимптомными поражениями органов-мишеней.

Материалы и методы. Проведено обследование 51 больного АГ II стадии, 2—3 степени, с АО I—II степени в возрасте от 45—69 лет, которые вошли в основную группу. Группу сравнения составили 17 больных с АГ II стадии, 2—3 степени без ожирения в возрасте от 46 до 65 лет. Контрольную группу составили 20 практически здоровых лиц (12 мужчин (60%) и 8 женщин (40%) в возрасте от 35 до 49 лет.

Всем больным проводили общепринятое клиническое, лабораторное и инструментальное обследование. Уровни ФДР-11 в крови определяли иммуноферментным методом с помощью коммерческих наборов Cloude-Clone Corp, Houston, США. Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью пакетов программ Excel.

Результаты и обсуждение. Выявлено, что у больных с АГ и АО уровни ФДР-11 были достоверно ниже, чем у практически здоровых лиц и у больных с АГ без ожирения. При этом уровни ФДР-11 у больных с АГ без ожирения достоверно не отличались от уровней этого фактора у практически здоровых лиц.

Установлено, что уровни ФДР-11 у больных с АО с более тяжелой степенью АГ (3 стадии) были достоверно ниже, чем у больных этой группы с менее тяжелой степенью АГ (2 стадии). В отличие от больных с АГ и АО, у больных с АГ без ожирения достоверной разницы в уровнях ФДР-11 в зависимости от степени тяжести АГ не выявлено.

Выявлена зависимость уровней ФДР-11 от наличия или отсутствия гипертензивного сердца (ГС) у больных с АГ и АО. Установлено, что уровни ФДР-11 у больных с АГ и АО, у которых сформировалось ГС, были статистически достоверно ниже, чем у больных этой группы без признаков данного поражения сердца. Аналогичной закономерности в изменениях уровней ФДР-11 среди больных с АГ без ожирения не выявлено.

Выводы. У больных с АГ при ее сочетании с АО установлено достоверное снижение уровня мощного кардиопротекторного и антиатерогенного возраст-зависимого фактора ФДР-11 в сравнении с практически здоровыми лицами. Кроме того, у этой категории больных выявлено дальнейшее снижение уровня в крови данного фактора при прогрессировании АГ и развитии такого специфического гипертензивного поражения сердца, как ГС.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, абдоминальное ожирение, гипертензивное сердце, фактор дифференциации роста-11.

S.M. Koval, I.O. Snihurska, D.K. Miloslavsky, M.Yu. Penkova, V.Yu. Galchinska, O.M. Schenyavska

SI «National Institute of Therapy named after L.T. Mala of the NAMS of Ukraine», Kharkiv

Cardioprotective and antiatherogenic age-dependent growth differentiation factor 11 in patients with arterial hypertension in combination with obesity

Objective — to study the features of changes in the levels of growth differentiation factor 11 (FDR 11) in the blood of patients with arterial hypertension (AH) with abdominal obesity (AO) in comparison with the levels of this factor in practically healthy individuals and in patients with AH without obesity, and to establish the relationships between blood FDR 11 levels with the major risk factors and asymptomatic target organ damage.

Materials and methods. The examinations were performed on 51 patients (29 men and 22 women) with AH stage II, 2–3 degrees in combination with AO I–II degrees aged 45 to 69 years and 17 patients (10 men and 7 women) with AH without obesity aged 45 to 69 years.

The control group consisted of 20 practically healthy individuals (12 men and 8 women) aged 35 to 49 years. All patients underwent routine clinical, laboratory and instrumental examination. The blood FDR 11 levels were determined by ELISA using commercial Cloude-Clone Corp, Houston, USA. Statistical processing of the obtained results was carried out using the Excel software packages.

Results and discussion. It has been revealed that in patients with AH and AO the blood FDR 11 levels were significantly lower than in practically healthy individuals and in patients with AH without obesity. At the same time, blood FDR 11 levels in patients with AH without obesity did not significantly differ from the levels of this factor in practically healthy individuals.

It has been established that blood FDR 11 levels in patients with AO with more severe AH (3 degree) were significantly lower than in patients of this group with less severe AH (2 degree). In contrast to the patients with AH and AO, no significant difference in FDR 11 levels depending on the AH severity was defined for the patients with AH without obesity.

The dependence of blood FDR 11 levels on the presence or absence of hypertensive heart (HH) in patients with AH and AO was revealed. It has been established that blood FDR 11 levels in patients with AH and AO, who developed HH, were significantly lower than in patients of this group without signs of this heart damage. There was no similar pattern in the changes in blood levels of FDR 11 among patients with AH without obesity.

Conclusions. In patients with AH, combined with AO, a significant decrease in the level of powerful cardioprotective and antiatherogenic age-dependent factor-FDR 11 was established in comparison with healthy individuals. In addition, in this category of patients, further decrease in the blood level of this factor was revealed with the progression of AH and with the development of such specific hypertensive heart damage as hypertensive heart.

Key words: arterial hypertension, abdominal obesity, hypertensive heart, growth differentiation factor 11.