

# Варіабельність серцевого ритму та сироваткові рівні хемерину і несфатину-1 у хворих на гіпертонічну хворобу, асоційовану з ожирінням

**Мета роботи** – вивчення взаємозв'язку між концентраціями хемерину і несфатину-1 сироватки крові та особливостями параметрів варіабельності серцевого ритму (ВСР) у хворих на гіпертонічну хворобу (ГХ) залежно від наявності та ступеня ожиріння.

**Матеріали та методи.** 82 хворим на ГХ у віці 60 (55; 66) років (у тому числі 26 пацієнтів з надмірною масою тіла та 39 пацієнтів з ожирінням) виконано холтеровське моніторування (ХМ) протягом доби. Хворі були розподілені на 4 групи: до 1-ї увійшли пацієнти з ГХ та нормальною масою тіла,  $n = 17$ , середні значення ІМТ 22,75 [21,5; 24,0] кг/м<sup>2</sup>; до 2-ї – хворі на ГХ з надмірною масою тіла,  $n = 26$ , ІМТ 26,85 [25,84; 27,60] кг/м<sup>2</sup>; до 3-ї – пацієнти з ГХ і ожирінням I ступеня,  $n = 16$ , ІМТ 32,44 [31,8; 33,42] кг/м<sup>2</sup>; до 4-ї – пацієнти з ГХ і ожирінням II–III ступеня,  $n = 23$ , ІМТ 39,51 [35,5; 42,8] кг/м<sup>2</sup>. Рівень хемерину та несфатину-1 сироватки крові визначався імуноферментним методом з використанням набору реактивів Human Chemerin та Human Nesfatin-1 ELISA Kit (Kono Biotech Co., Ltd., КНР). Статистичний аналіз даних проводили з використанням комп'ютерного пакета прикладних програм для обробки статистичної інформації Statistica 6.1 for Windows (Statsoft Inc., США). Статистична обробка проводилась з використанням критеріїв Манна–Уїтні, Пірсона. Кількісні ознаки описувались медіаною (Me), значеннями верхнього (UQ) і нижнього (LQ) кватилей вибірки.

**Результати та обговорення.** При проведенні міжгрупового аналізу були виявлені статистично достовірні відмінності між групою хворих на ГХ з нормальною масою тіла та групами хворих на ГХ з надмірною масою тіла та різними ступенями ожиріння в наступних параметрах ВСР: SDNN24, rMSSD, середньодобова ЧСС, TF, HF, LF/HF та циркадний індекс (ЦІ) серцевого ритму. Проведення кореляційного аналізу у групі хворих на ГХ з нормальною масою тіла виявило потужний зворотний кореляційний зв'язок між рівнями хемерину ( $r = -0,9$ ) і несфатину-1 сироватки крові ( $r = -0,7$ );  $p < 0,05$  та SDNN24 і SDANN24; потужний прямий кореляційний зв'язок ( $r = 0,7$ ;  $p < 0,05$ ) між сироватковими рівнями обох цитокінів та кількістю шлуночкових екстрасистол (ШЕС); потужний прямий кореляційний зв'язок ( $r = 0,8$ ;  $p < 0,05$ ) між сироватковим вмістом хемерину та індексом вагосимпатичної взаємодії (LF/HF). У пацієнтів з ГХ та ожирінням I ступеня відзначався потужний прямий кореляційний зв'язок ( $r = 0,8$ ;  $p < 0,05$ ) сироваткового вмісту хемерину та низькочастотного LF компонента ВСР. Для групи хворих на ГХ із високими ступенями ожиріння був притаманний потужний прямий кореляційний зв'язок ( $r = 0,7$ ;  $p < 0,05$ ) між сироватковим вмістом хемерину і ШЕС та потужний зворотний кореляційний зв'язок ( $r = -0,7$ ;  $p < 0,05$ ) між сироватковим вмістом хемерину і ЦІ серця. Сироватковий рівень несфатину-1 у цій групі зворотно корелював з рівнем SDNN24 ( $r = -0,7$ ;  $p < 0,05$ ).

**Висновки.** Показники ВСР у пацієнтів з ГХ, надмірною масою тіла та ожирінням свідчать про наявність вегетативного дисбалансу з послабленням активності парасимпатичного відділу вегетативної нервової системи. Для пацієнтів з ГХ притаманна ригідність циркадного ритму серця, вираженість якої залежить від наявності та ступеня ожиріння. Проведення кореляційного аналізу виявило достовірний зворотний зв'язок між рівнем несфатину-1 сироватки крові та загальною добовою ВСР в обстежених пацієнтів. Рівень хемерину сироватки крові у хворих з надмірною масою тіла та ожирінням не



**О.М. Ковальова,  
Т.В. Ащеулова,  
С.В. Іванченко,  
О.В. Гончар**

Харківський національний  
медичний університет

## КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ

**Ковальова Ольга Миколаївна**  
д. мед. н., проф. кафедри  
пропедевтики внутрішньої медицини  
№ 1, основ біоетики та біобезпеки

61001, м. Харків, просп. Гагаріна, 137  
Тел. (066) 108-01-90  
E-mail: prokov@gmail.com

Стаття надійшла до редакції  
9 листопада 2016 р.

був пов'язаний з показниками загальної ВСР, проте у більшості клінічних груп демонстрував прямий зв'язок з маркерами симпатичної гіперактивації — потужністю LF компонента ВСР, відношенням LF/HF та, як можливий наслідок, загальною кількістю ШЕС.

**Ключові слова:**

гіпертонічна хвороба, ожиріння, холтерівське моніторування, адипоцитокіни, метаболічний синдром.

**Х**вороби системи кровообігу (ХСК) посідають провідне місце в структурі захворюваності та смертності як в Україні, так і всьому світі. У структурі поширеності хвороб в Україні станом на 2015 р. частка ХСК становить 31,0 %. Згідно з результатами аналізу структури захворюваності в Україні, ХСК посідають третє місце як у жінок, так і чоловіків за показником захворюваності, але перше місце за поширеністю. При порівнянні розподілу залежності від гендерної ознаки, як в абсолютних числах, так і за показниками, ХСК у 1,3 раза частіше виявляються в осіб жіночої статі. Значну частку ХСК складає гіпертонічна хвороба (ГХ). Поширеність ГХ (усі форми) в Україні станом на 2015 р. склала 32880,5 на 100 тис. у жінок і 25916,2 на 100 тис. у чоловіків старше 18 років. Для показників захворюваності ці дані склали 2136,7 на 100 тис. для жінок і 1844,9 на 100 тис. для чоловіків [5].

Дуже частою коморбідною з ГХ патологією є ожиріння. Епідеміологічні дослідження вказують на те, що принаймні дві третини випадків гіпертензії безпосередньо пов'язані з ожирінням. На сьогодні відомо, що саме вісцеральне ожиріння асоціюється з гіпертонією і підвищеним ризиком серцево-судинних ускладнень [4, 15]. З огляду на прогресивно зростаючу кількість пацієнтів з кардіоваскулярними захворюваннями та надмірною масою тіла, пошук маркерів початкового ураження серцево-судинної системи і виявлення груп високого серцево-судинного ризику на доклінічному етапі є важливим напрямком сучасної стратегії профілактики та лікування ХСК. Одним із сучасних методів ідентифікації пацієнтів групи ризику є аналіз варіабельності серцевого ритму (ВСР), який застосовується для оцінки взаємозв'язку функціонального стану серця і вегетативної нервової системи (ВНС). Останні дослідження продемонстрували участь ВНС у регуляції продукції цитокінів [8, 10, 14]. Доведено, що жирова тканина переважно іннервується симпатичною частиною ВНС, стимулюючи ліполіз та утворення вільних жирних кислот [11]. Актуальним питанням сучасності є також вивчення впливу автономної функції серця на сироваткові рівні новітніх маркерів метаболічного синдрому. В експериментах на тваринах та

низці клінічних досліджень у різних моделях була виявлена наявність зворотного зв'язку між адипонектином та симпатичною активністю ВНС. Дослідження, проведене М. Tanida та ін., показало, що внутрішньовенне введення адипонектину знижує ниркову активність симпатичної нервової системи в моделях на тваринах. З іншого боку, дослідження з використанням  $\beta$ -адренергічних агоністів, як у пробірці, так і в природних умовах, продемонструвало зниження експресії і секреції адипонектину через пряму інгібуючу дію на адипоцити [10]. В експериментах на тваринах також доведено, що стимуляція блукаючого нерва значно пригнічує синтез фактора некрозу пухлини альфа (ФНП- $\alpha$ ). Крім того, експериментальні моделі, які вивчали сепсис, ішемію міокарда та панкреатит, зафіксували пригнічення активності таких цитокінів, як ФНП- $\alpha$ , інтерлейкін 1 (IL-1), інтерлейкін 6 (IL-6), інтерлейкін 8 (IL-8) при стимуляції блукаючого нерва. В основі цього механізму лежить взаємодія між ацетилхолін-нейротрансмітером блукаючого нерва та ацетилхолін-рецептором макрофагів. Цей зв'язок отримав назву «холінергічний протизапальний шлях» [8, 14].

Порівняно недавно були визначені нові представники системи цитокінів хемерин і несфатин-1 [9, 12]. Уточнення плейотропних ефектів та ролі даних адипоцитокінів у регуляції патогенетичних процесів організму є предметом пильного вивчення науковцями.

**Мета роботи** — вивчення взаємозв'язку між концентраціями хемерину і несфатину-1 сироватки крові та особливостями параметрів ВСР у хворих на ГХ залежно від наявності та ступеня ожиріння.

**Матеріали та методи**

Обстежено 82 пацієнтів (34 чоловіків і 48 жінок) з ГХ у віці від 38 до 76 років. Верифікацію діагнозу і визначення ступеня АГ проводили відповідно до критеріїв, рекомендованих у 2013 р. Європейським товариством гіпертензії (ESH) / Європейським товариством кардіологів (ESC) та згідно наказу МОЗ України № 384 від 24.05.2012 р. [3, 13]. Діагноз ожиріння встановлювали відповідно до класифікації ВООЗ [1].

**Таблиця 1.** Середні значення показників ВСР часової ділянки у хворих на ГХ залежно від наявності та ступеня ожиріння

Показник	Хворі на ГХ з нормальною масою тіла	Хворі на ГХ з надмірною масою тіла	Хворі на ГХ з ожирінням I ступеня	Хворі на ГХ з ожирінням II–III ступеня
Середньодобова ЧСС, уд./хв	66 [61; 73]	75 [66; 80] p* = 0,02	72 [67; 76] p* = 0,02	80 [70; 85] p* = 0,004
Середній інтервал RR, мс	873 [837; 915]	825 [746; 938]	821 [792; 859]	764 [722; 808] p* = 0,02
SDNN24, мс	134,82 [116,75; 156,1]	114,06 [88,4; 136,0] p* = 0,04	109,16 [86; 131,1] p* = 0,03	111,18 [93; 128,4] p* = 0,04
SDANN24, мс	115,93 [90,52; 147,26]	100,7 [75,42; 117,93]	94,9 [66,76; 115,6]	92,06 [83,47; 115,94]
SDNN index, мс	56,4 [44,46; 67,16]	50,6 [41,8; 56,72]	52,12 [47,1; 55,42]	47,6 [42,8; 51,8]
rMSSD, мс	30,32 [22,4; 36,5]	26,75 [14,74; 27,0] p* = 0,04	24,47 [19,24; 27,9] p* = 0,03	19,8 [16,85; 23,68] p* = 0,02
pNN50, %	5,55 [2,52; 13,5]	1,98 [0,7; 3,25]	3,42 [1,63; 7,6]	1,5 [1,0; 3,0] p* = 0,04

Примітка. p\* — порівняно з хворими на ГХ з нормальною масою тіла.

Хворі були розподілені на 4 групи: до 1-ї увійшли пацієнти з ГХ та нормальною масою тіла, n = 17, у тому числі 9 (53 %) чоловіків і 8 (47 %) жінок, середній вік 62 [56,0; 72,0] роки, середні значення ІМТ 22,75 [21,5; 24,0] кг/м<sup>2</sup>; до 2-ї — хворі на ГХ з надмірною масою тіла, n = 26, у тому числі 9 (35 %) чоловіків і 17 (65 %) жінок, середній вік 60 [56,0; 64,0] років, ІМТ 26,85 [25,84; 27,60] кг/м<sup>2</sup>; до 3-ї — пацієнти з ГХ і ожирінням I ступеня, n = 16, у тому числі 6 (38 %) чоловіків і 10 (62 %) жінок, середній вік 61 [55,0; 67,0] рік, ІМТ 32,44 [31,8; 33,42] кг/м<sup>2</sup>; до 4-ї — пацієнти з ГХ і ожирінням II–III ступеня, n = 23, у тому числі 10 (44 %) чоловіків та 13 (56 %) жінок, середній вік 55 [40,0; 66,0] років, ІМТ 39,51 [35,5; 42,8] кг/м<sup>2</sup>.

До дослідження не залучалися хворі з онкологічними захворюваннями, фібриляцією передсердь, гострими і хронічними запальними процесами, дифузними захворюваннями сполучної тканини, супутніми захворюваннями щитовидної залози, з наявністю симптоматичних гіпертензій і хронічної серцевої недостатності III стадії.

Обстеження пацієнтів проводилося згідно стандартного протоколу. Додатково хворим було проведено холтеровське моніторування (ХМ) на діагностичному комплексі SDM 23 «ІКС-ТЕХНО» протягом 24 год. Аналізувались наступні статистичні характеристики ВСР часової ділянки: середньодобова частота серцевих скорочень (ЧСС, уд./хв); середній інтервал RR, мс; SDNN (стандартне відхилення середньої тривалості всіх RR-інтервалів, мс), SDANN (стандартне відхилення середньої тривалості інтервалів RR протягом 5-хвилинних інтервалів, мс); SDNN index (середнє значення стандартних відхилень RR-інтервалів, обчислених за 5-хвилинними проміжками протягом усього запису, мс); rMSSD (корінь квадратний із суми квадратів різниць

величин послідовних пар); pNN50 (відсоток сусідніх синусових інтервалів R-R, які відрізняються більш ніж на 50 мс, %). Спектральний аналіз проводився щодо наступних компонентів ВСР: високочастотних (High Frequency — HF, мс<sup>2</sup>), низькочастотних (Low Frequency — LF, мс<sup>2</sup>), дуже низькочастотних (Very Low Frequency — VLF, мс<sup>2</sup>), індексу вагосимпатичної взаємодії (LF/HF) та загальної потужності спектра ВСР (TF, мс<sup>2</sup>). Для оцінки добової динаміки ЧСС при ХМ також був розрахований циркадний індекс (ЦІ) ЧСС як відношення середньої денної до середньої нічної ЧСС [2, 7]. Рівень хемерину та несфатину-1 сироватки крові визначався імуноферментним методом з використанням набору реактивів Human Chemerin та Human Nesfatin-1 ELISA Kit (Kono Biotech Co., Ltd., КНР).

Статистичний аналіз даних проводили з використанням комп'ютерного пакета прикладних програм для обробки статистичної інформації Statistica 6.1 for Windows (Statsoft Inc., США). Для порівняння незалежних вибірок у зв'язку з розподілом, відмінним від нормального, застосовували непараметричний статистичний критерій Манна–Уїтні та коефіцієнт рангової кореляції Спірмена. Кількісні ознаки описували за медіаною (Me), значеннями верхнього (UQ) і нижнього (LQ) квантилей вибірки. Критичний рівень значимості при перевірці статистичних гіпотез склав p < 0,05.

### Результати та обговорення

Відповідно до поставленої мети нами був проведений аналіз показників добової ВСР у пацієнтів з ГХ залежно від наявності та ступеня ожиріння. Отримані результати представлені в табл. 1.

Велика кількість досліджень продемонстрували, що зміни показників ВСР можуть бути використані як доклінічні ознаки серцево-судинних

**Таблиця 2.** Середні значення частотних показників ВСР у хворих на ГХ залежно від наявності та ступеня ожиріння

Показник	Хворі на ГХ з нормальною масою тіла	Хворі на ГХ з надмірною масою тіла	Хворі на ГХ з ожирінням I ступеня	Хворі на ГХ з ожирінням II—III ступеня
TF, мс <sup>2</sup>	6498 [3697; 9548]	4681 [2755; 6191] p* = 0,03	4216 [3225; 4444] p* = 0,04	4376 [3317; 4831] p* = 0,04
HF, мс <sup>2</sup>	485,4 [227,7; 679,55]	272,16 [102,27; 351,03] p* = 0,03	205,56 [130,19; 298,81] p* = 0,04	198,04 [192,3; 25,5] p* = 0,03
LF, мс <sup>2</sup>	1053 [396,04; 1670,78]	884 [504,69; 1168,04]	880,05 [535,7; 1137,81]	689,9 [510,4; 814,95]
VLF, мс <sup>2</sup>	4926 [2859; 7296]	3494 [2147; 3936]	3311 [2377; 4233]	3467 [2516; 4363]
LF/HF, од.	2,14 [1,4; 2,6]	4,3 [1,8; 5,2] p* = 0,01	4,08 [1,9; 6,0] p* = 0,02	3,8 [2,2; 5,4] p* = 0,03

Примітка. p\* — у порівнянні з хворими на ГХ з нормальною масою тіла.

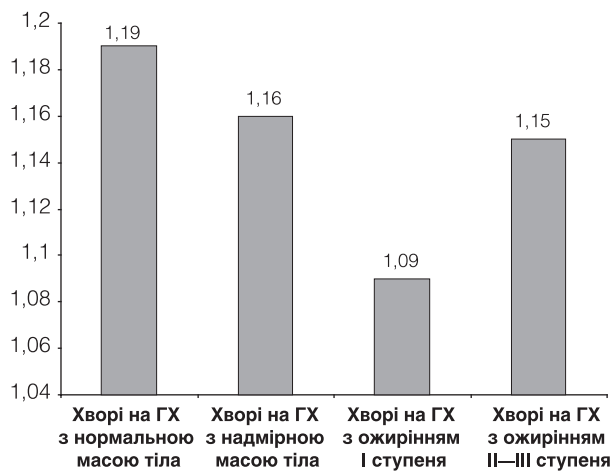
захворювань та розвитку серцево-судинних ускладнень [2, 6, 16]. Найбільш інформативними з точки зору оцінки серцево-судинного ризику в майбутньому вважаються SDNN24, SDANN24 та SDNN index [2]. Це інтегральні показники ВСР, які залежать від активності обох відділів ВНС та характеризують стан вегетативної регуляції загалом. У свою чергу, такі показники ВСР як rMSSD та pNN50, відображають вплив парасимпатичного відділу ВНС та вираженість синусової аритмії.

За результатами нашого дослідження (див. табл. 1), підвищення індексу маси тіла (ІМТ) у пацієнтів з ГХ достовірно асоціювалось зі зниженням значень SDNN24 і rMSSD та підвищенням середньодобової ЧСС, що свідчить про наявність вегетативного дисбалансу з послабленням активності парасимпатичного відділу ВНС. Отримані результати підтверджувалися даними аналізу показників ВСР частотної ділянки (табл. 2). Так, хворі на ГХ з надмірною масою тіла та ожирінням мали достовірно нижчі значення показника загальної потужності спектра (TF) за рахунок HF компонента, який переважно відображає активність парасимпатичного відділу ВНС та достовір-

но вищі значення індексу вагосимпатичної взаємодії (LF/HF). Тобто, аналізуючи отримані дані, можна зробити висновок, що навіть наявність надмірної маси тіла є фактором ослаблення парасимпатичного «захисту» серця.

Одним з показників стабільної вегетативної організації добового ритму серця є ЦІ. Зниження ЦІ менш ніж 1,2 спостерігається при захворюваннях, пов'язаних з вегетативною «денервацією» серця та асоціюється з несприятливим прогнозом і високим ризиком раптової смерті у хворих групи ризику [7]. У нашому дослідженні найбільш несприятливою за цим показником виявилась група хворих на ГХ з ожирінням I ступеня (рисунок). Рівень ЦІ серця у цій групі склав 1,09 [1,0; 1,17], що було достовірно нижче, ніж у хворих на ГХ з нормальною масою тіла: 1,19 [1,12; 1,27]; p = 0,03; надмірною масою тіла: 1,16 [1,1; 1,23]; p = 0,04 та високими ступенями ожиріння 1,15 [1,09; 1,21]; p = 0,03. Для більш детального вивчення ми проаналізували відсоткове співвідношення хворих за рівнем ЦІ у різних групах. Так, у групі хворих на ГХ з нормальною масою тіла 11 хворих (64 %) мали значення ЦІ нижче 1,2; у групі хворих на ГХ з надмірною масою тіла цей відсоток становив 69 % (18 хворих); у групі пацієнтів з ГХ та ожирінням I ступеня — 100 % (16 хворих); у групі пацієнтів з ГХ та ожирінням II—III ступеня — 83 % (19 хворих). Згладжування циркадного профілю серцевого ритму при приєднанні ожиріння є маркером виснаження адаптивних резервів ритму серця, що клінічно асоціюється з поганим прогнозом і високим ризиком аритмогенних синкопальних станів.

З метою вивчення взаємозв'язків між концентраціями хемерину і несфатину-1 сироватки крові та особливостями параметрів ВСР нами був проведений внутрішньогруповий кореляційний аналіз. При аналізі отриманих результатів у групі хворих на ГХ з нормальною вагою був виявлений потужний зворотний кореляційний зв'язок між рівнями хемерину (r = -0,9) і несфатину-1 сироватки крові (r = -0,7; p < 0,05) та SDNN24 і



**Рисунок.** Циркадний індекс серця у хворих на ГХ залежно від наявності та ступеня ожиріння

SDANN24; потужний прямий кореляційний зв'язок ( $r = 0,7$ ;  $p < 0,05$ ) між сироватковими рівнями обох цитокінів та кількістю шлуночкових екстра-сistol (ШЕС); потужний прямий кореляційний зв'язок ( $r = 0,8$ ;  $p < 0,05$ ) між сироватковим вмістом хемерину та індексом вагосимпатичної взаємодії (LF/HF). У групі хворих на ГХ з надмірною масою тіла значущих кореляційних зв'язків виявлено не було. У пацієнтів з ГХ та ожирінням I ступеня відзначався потужний прямий кореляційний зв'язок ( $r = 0,8$ ;  $p < 0,05$ ) сироваткового вмісту хемерину та низькочастотного LF компонента BCP. Для групи хворих на ГХ з високими ступенями ожиріння був притаманний потужний прямий кореляційний зв'язок ( $r = 0,7$ ;  $p < 0,05$ ) між сироватковим вмістом хемерину і ШЕС та потужний зворотний кореляційний зв'язок ( $r = -0,7$ ;  $p < 0,05$ ) між сироватковим вмістом хемерину і ЦІ серця. Сироватковий рівень несфатину-1 у цій групі зворотно корелював з рівнем SDNN24 ( $r = -0,7$ ;  $p < 0,05$ ).

Результати проведеного кореляційного аналізу свідчать про наявність достовірного зворотного зв'язку між рівнем несфатину-1 сироватки крові та загальною добовою BCP в обстежених пацієнтів. Ослаблення цього зв'язку у хворих на ранніх етапах розвитку ожиріння, на наш погляд, пов'язане з наявністю великої кількості додаткових дисрегуляторних впливів (у тому числі показаної раніше вираженої гіперактивації системи прозапальних цитокінів), іншим проявом чого було достовірне зниження у таких пацієнтів ЦІ ЧСС. Рівень хемерину сироватки крові у хворих з надмірною масою тіла та ожирінням не був пов'язаний з показниками загальної BCP, проте у більшості клінічних груп демонстрував прямий зв'язок з маркерами симпатичної гіперактивації — потужністю LF компонента BCP, відношенням LF/HF та, як можливий наслідок, загальною кількістю ШЕС.

Більш глибоке розуміння механізму взаємодії між ВНС та жировою тканиною, що є активним

гормоносинтезуючим органом, може бути шляхом до покращання якості ідентифікації пацієнтів групи серцево-судинного ризику та сприяти розробці нових методів лікування з урахуванням патофізіологічних механізмів.

### Висновки

1. Показники BCP у пацієнтів з ГХ, надмірною масою тіла та ожирінням свідчать про наявність вегетативного дисбалансу з ослабленням активності парасимпатичного відділу ВНС. Підвищення ІМТ у пацієнтів з ГХ достовірно асоціювалось зі зниженням значень SDNN24 та rMSSD, загальної потужності спектра (TF) за рахунок HF компонента, підвищенням середньодобової ЧСС та достовірно вищими значеннями індексу вагосимпатичної взаємодії (LF/HF).

2. Для пацієнтів з ГХ притаманна ригідність циркадного ритму серця, вираженість якої залежить від наявності та ступеня ожиріння.

3. При проведенні кореляційного аналізу був виявлений достовірний зворотний зв'язок ( $r = -0,7$ ;  $p < 0,05$ ) між рівнем несфатину-1 сироватки крові та загальною добовою BCP (SDNN24, SDANN24) в обстежених пацієнтів. Вміст хемерину сироватки крові зворотно корелював ( $r = -0,9$ ;  $p < 0,05$ ) із SDNN24 та SDANN24 у групі хворих на ГХ з нормальною вагою, але не був пов'язаний з показниками загальної BCP у пацієнтів з надмірною масою тіла та різними ступенями ожиріння. У пацієнтів з ГХ та ожирінням I ступеня відзначався потужний прямий кореляційний зв'язок ( $r = 0,8$ ;  $p < 0,05$ ) сироваткового вмісту хемерину та низькочастотного LF компонента BCP. Для групи хворих на ГХ з високими ступенями ожиріння був притаманний потужний прямий кореляційний зв'язок ( $r = 0,7$ ;  $p < 0,05$ ) між сироватковим вмістом хемерину і ШЕС та потужний зворотний кореляційний зв'язок ( $r = -0,7$ ;  $p < 0,05$ ) між сироватковим вмістом хемерину і ЦІ серця.

**Конфлікт інтересів відсутній. Участь авторів:** концепція і дизайн дослідження — О.М. Ковальова, Т.В. Ащеулова; збір та обробка матеріалу — С.В. Іванченко; написання тексту — С.В. Іванченко, О.В. Гончарь; статистичне опрацювання даних — С.В. Іванченко, О.В. Гончарь; редагування тексту — О.М. Ковальова.

### Список літератури

- Біловол О.М., Ковальова О.М., Попова С.С. та ін. Ожиріння в практиці кардіолога та ендокринолога. — Тернопіль: Укр. мед-книга, 2009. — 620 с.
- Жарінов О.Й., Куць В.О. Холтеровське та фрагментарне моніторування ЕКГ. — К., 2010. — 127 с.
- Журавлева Л.В. Современная стратегия лечения артериальной гипертензии // Методические рекомендации для врачей интернов, врачей кардиологов, врачей терапевтов, врачей общей практики. — Харьков, ХНМУ. — 2013. — 24 с.
- Ковалева О.Н., Амбросова Т.Н., Ащеулова Т.В., Гетман Е.А. Адипокины: биологические, патофизиологические и метаболические эффекты // Внутренняя медицина. — 2009. — № 3 (15). — С. 14—19.
- Коваленко В.М., Корнацький В.М. Проблеми здоров'я і медичної допомоги та модель покращання в сучасних умовах. — К.: Гордон, 2016. — 261 с.

6. Мальцева Л.М., Шишкин А.Н. Вариабельность ритма сердца как предиктор сердечно-сосудистой патологии у пациентов с метаболическим синдромом // Вестник СПбГУ.— 2012.— № 1.— С. 18—22.
7. Яблунчанский Н.И., Мартыненко А.В. Вариабельность сердечного ритма в помощь практическому врачу. Для настоящих врачей.— Харьков, 2010.— 131 с.
8. Alexander H., Paul J.M., Richard A. et al. The relationship between heart rate variability and inflammatory markers in cardiovascular diseases // Psychoneuroendocrinology.— 2008.— Vol. 33 (10).— P. 1305—1312.
9. Ayada C., Toru Ü., Korkut Y. Nesfatin-1 and its effects on different systems // Hippokratia.— 2015.— Vol. 19 (1).— P. 4—10.
10. Barbosa-Ferreira M., Mady C., Ianni B.M. et al. Dysregulation of Autonomic Nervous System in Chagas' Heart Disease Is Associated with Altered Adipocytokines Levels // PLoS One.— 2015.— Vol. 10 (7).— Doi: 10.1371/journal.pone.0131447.
11. Bartness T.J., Shrestha Y.B., Vaughan C.H. et al. Sensory and sympathetic nervous system control of white adipose tissue lipolysis // Mol. Cell Endocrinol.— 2010.— Vol. 29 (318).— P. 34—43.
12. Bozaoglu K., Bolton K., McMillan J. et al. Chemerin is a novel adipokine associated with obesity and metabolic syndrome // Endocrinology.— 2007.— Vol. 148.— P. 4687—4694.
13. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension // J. Hyperten.— 2013.— Vol. 31 (7).— P. 1281—1357.
14. Haensel A., Mills P.J., Nelesen R.A. et al. The relationship between heart rate variability and inflammatory markers in cardiovascular diseases // Psychoneuroendocrinology.— 2008.— Vol. 33.— P. 1305—1312.
15. Shah R.V., Murthy V.L., Abbasi S.A. et al. Visceral adiposity and the risk of metabolic syndrome across body mass index: the MESA Study // JACC Cardiovasc Imaging.— 2014.— Vol. 7 (12).— P. 1221—1235.
16. Villareal R.P., Liu B.C., Massumi A. Heart rate variability and cardiovascular mortality // Curr. Atherosclerosis Rep.— 2002.— Vol. 4.— P. 120—127.

### О.Н. Ковалева, Т.В. Ащеулова, С.В. Иванченко, А.В. Гончарь

Харьковский национальный медицинский университет

## Вариабельность сердечного ритма и сывороточные уровни хемерина и несфатина-1 у больных гипертонической болезнью, ассоциированной с ожирением

**Цель работы** — изучение взаимосвязи между концентрациями хемерина и несфатина-1 сыворотки крови и особенностями параметров вариабельности сердечного ритма (ВСР) у больных гипертонической болезнью (ГБ) в зависимости от наличия и степени ожирения.

**Материалы и методы.** 82 больным ГБ в возрасте 60 (55; 66) лет (в том числе 26 пациентов с избыточным весом и 39 пациентов с ожирением) выполнено холтеровское мониторирование (ХМ) в течение суток. Больные были разделены на 4 группы: в 1-ю вошли пациенты с ГБ и нормальной массой тела,  $n = 17$ , средние значения ИМТ 22,75 [21,5; 24,0] кг/м<sup>2</sup>; во 2-ю — больные ГБ с избыточным весом,  $n = 26$ , ИМТ 26,85 [25,84; 27,60] кг/м<sup>2</sup>; в 3-ю — пациенты с ГБ и ожирением I степени,  $n = 16$ , ИМТ 32,44 [31,8; 33,42] кг/м<sup>2</sup>; в 4-ю — пациенты с ГБ и ожирением II—III степени,  $n = 23$ , ИМТ 39,51 [35,5; 42,8] кг/м<sup>2</sup>. Уровень хемерина и несфатина-1 сыворотки крови определялся иммуноферментным методом с использованием набора реактивов Human Chemerin и Human Nesfatin-1 ELISA Kit (Kono Biotech Co., Ltd., КНР). Статистический анализ данных проводили с использованием компьютерного пакета прикладных программ для обработки статистической информации Statistica 6.1 for Windows (Statsoft Inc., США). Статистическая обработка проводилась с использованием критериев Манна—Уитни, Пирсона. Количественные признаки описывались медианой (Me), значениями верхнего (UQ) и нижнего (LQ) квартилей выборки.

**Результаты и обсуждение.** При проведении межгруппового анализа были выявлены статистически достоверные различия между группой больных ГБ с нормальным весом и группами больных ГБ с избыточным весом и различными степенями ожирения в следующих параметрах ВСР: SDNN24, rMSSD, среднесуточная ЧСС, ТФ, HF, LF/HF и циркадный индекс (ЦИ) сердечного ритма. Проведение корреляционного анализа в группе больных ГБ с нормальной массой тела выявило сильную обратную корреляционную связь между уровнями хемерина ( $r = -0,9$ ) и несфатина-1 сыворотки крови ( $r = -0,7$ ;  $p < 0,05$ ) и SDNN24, SDANN24; сильную прямую корреляционную связь ( $r = 0,7$ ;  $p < 0,05$ ) между сывороточными уровнями обоих цитокинов и количеством желудочковых экстрасистол (ЖЭС); сильную прямую корреляционную связь ( $r = 0,8$ ;  $p < 0,05$ ) между содержанием хемерина сыворотки крови и индексом вагосимпатического взаимодействия (LF/HF). У пациентов с ГБ и ожирением I степени отмечалась сильная прямая корреляционная связь ( $r = 0,8$ ;  $p < 0,05$ ) между уровнем хемерина сыворотки крови и низкочастотным LF компонентом ВСР. Для группы больных ГБ с высокими степенями ожирения была характерна сильная прямая корреляционная связь ( $r = 0,7$ ;  $p < 0,05$ ) между сывороточным уровнем хемерина и ЖЭС и сильная обратная корреляционная связь ( $r = -0,7$ ;  $p < 0,05$ ) между сывороточным уровнем хемерина и ЦИ сердца. Сывороточный уровень несфатина-1 в этой группе обратно коррелировал с уровнем SDNN24 ( $r = -0,7$ ;  $p < 0,05$ ).

**Выводы.** Показатели ВСР у пациентов с ГБ, избыточным весом и ожирением свидетельствуют о наличии вегетативного дисбаланса с ослаблением активности парасимпатического отдела вегетативной нервной системы. Пациентам с ГБ присуща ригидность циркадного ритма сердца, выраженность которой зависит от наличия и степени ожирения. Проведение корреляционного анализа выявило достоверную обратную корреляционную связь между уровнем несфатина-1 сыворотки крови и общей суточной ВСР. Уровень хемерина сыворотки крови у больных с избыточным весом и ожирением не был связан с показателями общей ВСР, однако в большинстве клинических групп демонстрировал прямую связь с маркерами симпатической гиперактивации — мощностью LF компонента ВСР, отношением LF / HF и, возможно, общим количеством ЖЭС.

**Ключевые слова:** гипертоническая болезнь, ожирение, холтеровское мониторирование, адипоцитокينات, метаболический синдром.

O.M. Kovalyova, T.V. Ashcheulova, S.V. Ivanchenko, O.V. Honchar

Kharkiv National Medical University

## Heart rate variability, serum chemerin and nesfatin 1 in patients with hypertension associated with obesity

**Objective** – to investigate the relation between serum chemerin and nesfatin 1 levels and parameters of heart rate variability (HRV) in patients with hypertension, depending on the presence and grade of obesity.

**Materials and methods.** Holter ECG monitoring was performed in 82 hypertensive patients aged 60 (55 to 66) years (include in 26 overweight and 39 obese patients). The patients were divided into four groups: the 1st one consisted of patients with hypertension and normal body weight,  $n = 17$ , the mean BMI value 22.75 [21.5 to 24.0] kg/m<sup>2</sup>; the 2nd group included patients with hypertension and overweight,  $n = 26$ , BMI 26.85 [25.84 to 27.60] kg/m<sup>2</sup>; the 3rd consisted of patients with hypertension and I grade obesity,  $n = 16$ , BMI 32.44 [31.8 to 42.8] kg/m<sup>2</sup>. The serum chemerin and nesfatin 1 levels were determined by ELISA using Human Chemerin and Human Nesfatin 1 ELISA Kits (Kono Biotech Co., Ltd., China). Statistical analysis was performed using Statistica for Windows 6.1 software package (Statsoft Inc., USA). Statistical analysis was performed using Mann–Whitney, Pearson criteria. Quantitative parameters were described with median (Me), the values of the upper (UQ) and lower (the LQ) quartiles sample.

**Results and discussion.** The results of intergroup analysis showed significant differences between the groups of hypertensive patients with normal weight and groups of patients with overweight and different grades of obesity in the following parameters: HRV as SDNN24, rMSSD, average daily heart rate, TF, HF, LF/HF and circadian index (CI) of heart rate. Correlation analysis in hypertensive patients with normal weight showed a strong negative correlation between levels of chemerin ( $r = -0.9$ ) and nesfatin 1 ( $r = -0.7$ ,  $p < 0.05$ ) and serum SDNN24 and SDANN24; strong positive correlation ( $r = 0.7$ ,  $p < 0.05$ ) between serum levels of both cytokines and the number of ventricular ectopic beats (VEB); strong positive correlation ( $r = 0.8$ ,  $p < 0.05$ ) between serum chemerin and LF/HF ratio. Patients with hypertension and I gr. obesity had a strong positive correlation ( $r = 0.8$ ,  $p < 0.05$ ) between serum chemerin and LF component of HRV. Hypertensive patients with high grades of obesity had a strong positive correlation ( $r = 0.7$ ,  $p < 0.05$ ) between serum chemerin and VEB and a strong negative correlation ( $r = -0.7$ ,  $p < 0.05$ ); between serum chemerin and CI. Serum levels of nesfatin 1 in this group negatively correlated with SDNN24 ( $r = -0.7$ ,  $p < 0.05$ ).

**Conclusions.** The HRV indices in patients with hypertension, overweight and obesity indicate the presence of autonomic imbalance with attenuation of parasympathetic activation. For patients with hypertension, a rigid circadian rhythm of the heart is typical, the severity of which depends on the presence and grade of obesity. The correlation analysis revealed significant negative relationship between the serum nesfatin 1 and general HRV in the observed patients. Serum chemerin levels in patients with overweight and obesity were not associated with indices of general HRV, but in most clinical groups showed a direct relationship with the markers of sympathetic hyperactivation – capacity of LF component of HRV, LF / HF ratio and, as a possible consequence, a number of VEB.

**Key words:** hypertension, obesity, Holter monitoring, adipocytokines, metabolic syndrome.