

РІВЕНЬ УРОТЕНЗИНУ-II У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ У ПОЄДНАННІ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ

Коваль С.М., Старченко Т.Г., Першина К.С., Замазій А.Є., Литвинова О.М.

ДУ „Інститут терапії ім. Л.Т.Малої АМН України”, м. Харків

Артеріальна гіпертонія (АГ) та цукровий діабет (ЦД) найбільш поширені хронічні захворювання, які у поєднанні суттєво підвищують кардіоваскулярний ризик, що визначає зацікавленість дослідників до пошуку нових патогенетичних чинників даної патології [3]. Останнім часом активно вивчається роль нового вазоактивного пептиду уротензину-II (УТ-II), який за своєю вазоконстрикторною дією значно перевищує ендотелін-1 [2,13]. Крім того УТ-II володіє профіброгенними ефектами, ініціюючи процеси серцево-судинного фіброзування [12]. Маються експериментальні дослідження, які припускають роль УТ-II в розвитку АГ шляхом залучення його в центральні механізми регуляції артеріального тиску [5]. В експерименті зі стрептозотоцином на щурах доведена діабетогенна дія даного пептиду [9]. Значна увага приділяється вивченню ролі УТ-II в процесах серцевого ремоделювання як в клінічних, так і в експериментальних умовах [7].

Однак, не зважаючи на чисельні ефекти УТ-II, дослідження його рівнів проводилося переважно в експерименті. Тому метою даної роботи є вивчення рівнів УТ-II у хворих на гіпертонічну хворобу (ГХ) з нормальним вуглеводним обміном та в разі поєднання ГХ з ЦД 2 типу.

Таблиця 1. Рівень УТ-II в крові обстежених (пг/мл)

ГХ (n = 30)	ГХ у поєднанні з ЦД 2 типу (n = 30)	Контрольна група (n = 14)
33,64 ± 3,21*	45,18 ± 4,73*	12,39 ± 3,36

Примітка. * - різниця вірогідна в порівнянні з контрольною групою, p<0,001.

Вірогідно високі рівні УТ-II у хворих на ГХ незалежно від наявності чи відсутності ЦД 2 типу, можливо, свідчать про роль потужної вазопресорної речовини – УТ- II у виникненні АГ.

Проведено аналіз рівню У-II у хворих обох груп в залежності від статі. При цьому було виявлено, що у хворих на ГХ без ЦД рівень

Матеріали і методи. Було обстежено 30 хворих на ГХ у поєднанні з ЦД 2 типу та 30 хворих на ГХ –з нормальним вуглеводним обміном. Контрольну групу склали 14 практично здорових осіб. Вивчення рівнів УТ-II в крові обстежених проводили імуноферментним засобом. Ліпідний спектр крові обстежених визначали ферментним засобом. Вивчали рівні загального холестерину (ХС), тригліцеридів (ТГ), ХС ліпопротеїдів низької, дуже низької та високої щільності (ХС ЛПНЦ, ХС ЛПДНЦ, ХС ЛПВЦ). Вивчення модифікованих ліпопротеїдів низької щільності проводили за рівнем малонового діальдегіду (МДА) фотометричним методом. Результати оцінювали в нмоль МДА на 1 мг білка.

Результати дослідження. При визначенні рівня УТ-II в сироватці крові у хворих на ГХ у поєднанні з ЦД 2 типу та без нього встановлено його суттєве підвищення відносно показника здорових осіб. Так, рівень УТ-II у хворих на ГХ склав (34,01 ± 3,21) пг/мл, у хворих на ГХ у поєднанні з ЦД 2 типу - (41,68 ± 4,73) пг/мл, що вірогідно відрізнялось від показників контрольної групи (табл. 1).

Не було встановлено вірогідних відмінностей вмісту У-II у хворих на ГХ з супутнім ЦД 2 типу у порівнянні з пацієнтами на ГХ без порушеного вуглеводного обміну (p>0,05).

даного пептиду у чоловіків вірогідно не відрізнявся від даного показника у жінок. Так, рівень УТ-II у хворих чоловічої статі на ГХ склав (36,41 ± 4,94) пг/мл, а у жінок - (30,86 ± 4,35) пг/мл, p > 0,05. В той же час у хворих на ГХ з супутнім ЦД 2 типу виявлені вірогідні відмінності рівню УТ-II у чоловіків у порівнянні з жінками (табл. 2).

Таблиця 2. Рівень УТ-II в крові обстежених в залежності від статі (M±m)

ГХ без ЦД		ГХ з ЦД 2 типу	
Чоловіки	Жінки	Чоловіки	Жінки
36,41 ± 4,94**	30,86 ± 4,35	57,94 ± 6,74*	32,44 ± 4,68

Примітка. * - Різниця вірогідна в порівнянні між чоловіками і жінками, p<0,001; ** - Різниця вірогідна в порівнянні між групами чоловіків, p<0,05.

Такі зміни УТ-II обумовлені проявами хронічного стресу, при якому відбувається значне зниження імунореактивності пептиду в крові, особливо у чоловіків [1]. Відомо, що людина чи експериментальна тварина чоловічої статі шви-

дше в часі та сильніше за дією реагує на стресові ситуації. При цьому зростає синтез та секреція гормону стресу. На обмінні процеси в організмі людини впливають соціальні, побутові та інші стресогенні фактори, на які особливо гостро реагують чоловіки. Саме цю особливість

гують чоловіки. Саме цю особливість чоловічого організму слід пов'язувати з більш важким перебігом серцево-судинних захворювань.

Проведено аналіз рівню УТ-II в залежності від наявності чи відсутності надлишкової ваги. При цьому було встановлено, що при ГХ з та без абдомінального ожиріння (АО) рівень даного пептиду склав відповідно (38,09±2,4) пг/мл і (22,95±2,7) пг/мл, $p < 0,01$. Дані показники вірогідно відрізнялись від рівню УТ-II в контрольній групі ($p < 0,01$, $p < 0,01$). Слід зазначити, що рівень УТ-II у хворих на ГХ з АО суттєво не відрізнявся від його параметрів при ГХ у поєднанні з ЦД 2 типу. Вірогідні дані були отримані лише в разі порівняння УТ-II у хворих на ГХ з ЦД 2 типу та пацієнтів на ГХ без АО.

Було встановлено позитивний кореляційний зв'язок між рівнем УТ-II та надлишковою масою тіла при ГХ з ЦД 2 ($r=0,42$, $p<0,05$). Отримані дані можуть свідчити про роль УТ-II в розвитку інсулінорезистентності у хворих на ГХ

з ЦД 2 типу та при ГХ з АО.

Слід зазначити, що в літературі маються протилежні дані стосовно рівнів УТ-II у хворих з надлишковою масою тіла. Так, за даними одних авторів було виявлено зменшення рівнів УТ-II в крові хворих на АГ у поєднанні з АО у порівнянні з пацієнтами на АГ, що мали нормальну вагу [6]. В той же час інші автори вважають, що надлишкова маса тіла асоціюється з високим рівнем даного пептиду [11]. Відомо, що ожиріння є незалежним фактором ризику розвитку серцевої недостатності (СН), хронічної ішемічної хвороби серця (ХІХС). Значне перевищення вмісту УТ-II у хворих на ГХ з ЦД 2 типу та при ГХ з АО свідчить про можливий вклад даного пептиду в розвиток хронічної СН. Крім того, порушення вуглеводного обміну, наявність АО поєднуються з негативними змінами стану ліпідного обміну. Так, вивчення стану ліпідного обміну виявило більш виражені порушення його в разі поєднання ГХ та ЦД 2 типу (табл. 3).

Таблиця 3. Показники ліпідного обміну та рівень МДА в обстежених групах

Показник	ГХ	ГХ з ЦД 2 типу
ЗХ, ммоль/л	5,62 ± 0,12	6,12 ± 0,31
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	2,78 ± 0,1	3,43 ± 0,12**
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	0,87 ± 0,09	1,14 ± 0,09*
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,38 ± 0,05	1,03 ± 0,04*
ТГ, ммоль/л	1,69 ± 0,1	2,5 ± 0,16**
МДА, нмоль/ мг білка	12,24 ± 0,52	18,03 ± 0,64**

Примітка. ** - $p < 0,01$, * - $p < 0,05$; p - достовірність різниці показників у хворих на ГХ та ЦД 2 типу у порівнянні з групою хворих на ГХ.

Такі суттєві зміни з боку показників ліпідного обміну свідчать про високу схильність пацієнтів на ГХ, обтяжених ЦД 2 типу, до розвитку атеросклерозу. Це підтверджується даними дослідження UKPDS, в якому показано, що ризик розвитку ІХС при ЦД 2 типу залежить від вихідного рівню ЛПНЩ та ЛПВЩ [10]. Особливо небезпечними є утворення модифікованих ліпопротеїдів, рівень яких за даними МДА значно вищий у хворих на ГХ з ЦД 2 типу у порівнянні з пацієнтами на ГХ без ЦД. В проведеному дослідженні в обох групах хворих МДА значно перевищував показники здорової групи (1,48 ± 0,08) нмоль/ мг білка). Вільно-радикальні процеси та системне запалення, яке спостерігається при атеросклерозі, асоціюється з ендотеліальною дисфункцією. Ендотелій судин при ЦД страждає за рахунок метаболічних порушень, гемодинамічних змін та імунологічних факторів, які здатні безпосередньо пошкоджувати ендотеліальні клітини. При цьому, ендотелій вже сам стає джерелом біологічно активних речовин – вазодилітаторів та вазоконстрикторів, в т.ч. УТ-II, здатних викликати розвиток та прогресування діабетичних мікроангіопатій [4].

Всі основні типи клітин, які мають в стінці судин, включаючи ендотеліоцити, макрофаги моноцитарного походження та гладеньком'язеві клітини, здатні індукувати вільно радикальне окислення ЛПНЩ, що супроводжується збільшенням їх атерогенності. Макрофаги та піністи клітини є головною особливістю збагачених ліпі-

дами та нестабільних атеросклеротичних бляшок, які продукують ряд біологічно активних речовин, що підсилюють процеси атеросклерозу. Припускають, що УТ-II, який синтезується в більшій мірі моноцитами, макрофагами та лімфоцитами атеросклеротичної бляшки у порівнянні з піністими клітинами та тромбоцитами, володіє проатерогенною дією [13]. Це підтверджується даними експериментальних та клінічних досліджень, в яких показаний зв'язок між рівнем УТ-II в плазмі крові та важкістю атеросклеротичних змін [14]. Можливо процеси атеросклерозу перш за все пов'язані зі ступенем локального підвищення УТ-II у пацієнтів з цією поєднаною патологією, про що свідчать результати вивчення УТ-II в ізольованих сегментах атеросклеротично ураженої аорти, що пов'язують з пара/аутокринною дією УТ-II. Тому з'ясування ролі УТ-II в патогенезі атеросклерозу є перспективним напрямком досліджень, оскільки антагоністи УТ-II здатні попереджувати розвиток атеросклеротичного процесу.

У теперішній час не існує єдиною думки про етіопатогенез АГ, асоційованої з метаболічним синдромом, про причинно-наслідкові зв'язки АГ та інсулінорезистентності. Однак, не викликає сумніву те, що в основі патогенезу ГХ у поєднанні її з супутніми метаболічними порушеннями лежать зміни потужного вазоконстрикторного пептиду УТ-II.

Висновки:

1. У хворих на ГХ з та без ЦД спостерігається вірогідне в підвищення рівнів УТ-II у

порівнянні з контрольною групою.

2. Виявлені гендерні відмінності рівню УТ-II у хворих на ГХ, асоційованою з ЦД 2 типу.

3. У хворих на ГХ як з АО, так і без нього

спостерігається вірогідне підвищення УТ-II у порівнянні зі здоровими особами, однак, більш суттєві підвищення УТ-II спостерігаються в разі наявності АО.

ЛИТЕРАТУРА:

1. **Бахтинов А.П.** Биологические эффекты уротензина-II – гормона каудальной нейросекреторной системы позвоночных животных и человека / А.П.Бахтинов // Вестник Брянского госуниверситета.- 2010.- №4.- С.93-100.
2. **Зуєв К.О.** Уротензин II – нова сходинка в розумінні патогенезу кардіоваскулярної, ендокринної і ниркової патології / К.О.Зуєв // Международный эндокринологический журнал. – 2006.- № 3 (5).- С.13- 18.
3. **Сиренко Ю.Н.** Гипертоническая болезнь и артериальные гипертензии / Ю.Н Сиренко – Донецк: Издатель Заславский А.Ю., 2011.- 288с.
4. **Мухин И.А.** Микроальбуминурия – универсальный маркер неблагоприятного прогноза / И.А. Мухин, В.В.Фомин, С.В. Моисеев // - Клини. мед.- 2008.- №11.-С.4-9.
5. **Clozel M.** Pharmacology of the urotensin II receptor antagonist palosuran: first demonstration of a pathophysiological role of the urotensin system / M.Clozel, C. Binkert, C.B.Qiu. et al. // J. Pharmacol. Exp. Ther.- 2004.- 311.- P.204-212.
6. **Gruson D.** Raised plasma urotensin II in type 2 diabetes patients is associated with the metabolic syndrome phenotype / D. Gruson, M.Rousseau, J-M. Ketelslegers et al. // J. Clinical of Hypertens. – 2010.- v.12.-P. 653-660.
7. **Lin Y.** Central cardiovascular action of urotensin II in spontaneously hypertensive rats / Y. Lin, T.Tsuchihashi, K.Matsumura et al. // Hypertens. Res.- 2003.- 26 (10).- P. 839-845.
8. **Loirand G.** Urotensin II and atherosclerosis / G. Loirand, M. Rolli-Derkinderen, P.Pacaud // Peptides.- 2008.- 29(5).- Pp. 778-782.
9. **Maguire J.J.** Is urotensin-II the new endothelin? // J.J. Maguire, A.P. Davenport // Br. J. Pharmacol. – 2002.- Nov;137(5).- P. 579-88.
10. **Papadopoulos P.** Urotensin-II and cardiovascular remodeling / P. Papadopoulos, N. Bousette, A.Giaid // - Peptides. – 2008.- 29(5).-P.764-9.
11. **Skoczylas A.** Influence of amlodipin, bisoprolol, indapamide or valsartan on plasma urotensin II concentration in obese patients with arterial hypertension / A. Skoczylas, A.Gaida, M. Zarzecki et al. // 19-th European Meeting on Hypertension, Milan, 12-16 June - 2009.- Abstract book. - P 8.214.
12. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group / Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33) // Lancet. - 1998. - Vol. 9131, № 352. - P. 837-853.
13. **Watanabe T.** Human urotensin II potentials the mitogenic effect of mildly oxidized low-density lipoprotein on vascular smooth muscle cells: comparison with other vasoactive agents and hydrogen peroxide / T. Watanabe, K.Takahashi, T.Kanome et al. // Hypertens. Res.. - 2006 a.- 29.-P. 821-831.
14. **Zhang Y.** Urotensin II accelerates cardiac fibrosis and hypertrophy of rats induced by isoproterenol / Y. Zhang, Y. Li., B Liu // -Pharmacologica Sinica. – 2007.- January; 28 (1).- P 36-43.

Коваль С.М., Старченко Т.Г., Першина К.С., Замазій А.Є., Литвинова О.М. Рівень уротензину-II у хворих на гіпертонічну хворобу у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу // Український медичний альманах. – 2012. – Том 15, № 1. – С. 60-62.

Представлені результати вивчення вмісту в крові нового вазоактивного пептиду уротензину-II у хворих на гіпертонічну хворобу з та без цукрового діабету 2 типу. Показані гендерні відмінності даного гормону у хворих на гіпертонічну хворобу, асоційовану з цукровим діабетом 2 типу. Встановлено вплив абдомінального ожиріння на рівень уротензину-II.

Ключові слова: гіпертонічна хвороба, цукровий діабет 2 типу, уротензин-II.

Коваль С.Н., Старченко Т.Г., Першина Е.С., Замазій А.Є., Литвинова О.Н. Уровень уротензина-II у больных гипертонической болезнью в сочетании с сахарным диабетом 2 типа // Український медичний альманах. – 2012. – Том 15, № 1. – С. 60-62.

Представлены результаты изучения содержания в крови нового вазоактивного пептида уротензина-II у больных гипертонической болезнью с и без сахарного диабета 2 типа. Показаны гендерные отличия данного гормона у больных гипертонической болезнью, ассоциированной с сахарным диабетом 2 типа. Установлено влияние абдоминального ожирения на уровень уротензина-II.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, сахарный диабет 2 типа, уротензин-II.

Koval, S.N., Starchenko T.G., Pershina K.S., Zamazyi A.Y., Litvinova O.N. Level urotensin-II in patients with essential hypertension combined with type 2 diabetes mellitus // Український медичний альманах. – 2012. – Том 15, № 1. – С. 60-62.

The results of study content in the blood of a new vasoactive peptides urotensin-II in hypertensive patients with and without type 2 diabetes mellitus are presented. Showing gender differences of this hormone in patients with essential hypertension associated with type 2 diabetes mellitus. The influence of abdominal obesity on the level urotensin-II was established.

Key words: essential hypertension, diabetes mellitus, urotensin-II.

Надійшла 10.11.2011 р.
Рецензент: проф. Л.М.Іванова