

УДК: 612.12-008.331;616.379-008.64;612.112.94.015.2

Ащеулова Т.В., Ковальова О.М., Сайед Муджахід Аббас, Амбросова Т.М., Смирнова В.І. ІНТЕРЛЕЙКІНЕМІЯ У ПАЦІЄНТІВ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ, ЩО АСОЦІЮЄТЬСЯ З ПОРУШЕННЯМИ ВУГЛЕВОДНОГО МЕТАБОЛІЗМУ

Харківський національний медичний університет

Ащеулова Т.В., Ковальова О.М., Сайед Муджахід Аббас, Амбросова Т.М., Смирнова В.І. Інтерлейкінемія у пацієнтів з артеріальною гіпертензією, що асоціюється з порушеннями вуглеводного метаболізму // Український медичний альманах. – 2013. – Том 16, № 3. – С. 7-11.

Метою нашого дослідження було вивчення плазматичної активності маркерів імунізапалення: прозапального цитокіну – ІЛ-18 та протизапального цитокіну – ІЛ-10 у пацієнтів АГ з супутнім ЦД 2 типу.

Обстежено 103 пацієнта на АГ, у 31 з яких (34,0 %) було діагновано наявність супутнього ЦД 2 типу та 10 осіб контрольної групи. Встановлено зростання плазматичної активності ІЛ-18 у хворих на АГ та АГ з супутнім ЦД 2 типу порівняно з контрольною групою і достовірні взаємозв'язки між концентрацією ІЛ-18 та показниками вуглеводного обміну, що свідчить про залучення імунізапальної активації до глюкометаболічних порушень у хворих на АГ. Підвищення вмісту протизапального цитокіну ІЛ-10 у хворих на АГ може розглядатися як протективна реакція з метою пригнічення активності протизапальних цитокінів. Зменшення рівню ІЛ-10 у хворих на АГ з ЦД 2 типу та наявність взаємозв'язків між його рівнем та параметрами вуглеводного обміну може підтверджувати патогенетичний зв'язок між низькою концентрацією ІЛ-10 та розвитком ЦД 2 типу. Підвищення плазматичного рівню ІЛ-18 асоціювалося зі зростанням показників маси тіла пацієнтів, наявністю АО, частоти порушень вуглеводного метаболізму (інсулінорезистентності, гіперінсулінемії) та частоти виявлення ЦД 2 типу. Отримані нами дані підтверджують гіпотезу про те, що активація прозапального цитокіна - ІЛ-18 та протизапального цитокіну – ІЛ-10 може формувати зв'язок між кардіометаболічними факторами ризику, ЦД 2 типу та АГ.

Ключові слова: імунізапалення, цитокіни, інтерлейкін-18, інтерлейкін-10, артеріальна гіпертензія, цукровий діабет 2 типу.

Ащеулова Т.В., Ковалева О.Н., Саед Муджахід Аббас, Амбросова Т.Н., Смирнова В.І. Інтерлейкін-18 і інтерлейкін-10 в залежності від глікемічного профіля пацієнтів з артеріальною гіпертензією // Український медичний альманах. – 2013. – Том 16, № 3. – С. 7-11.

Целью нашего исследования было изучение плазматической активности маркеров иммуновоспаления: провоспалительного цитокина – ИЛ-18 и противовоспалительного цитокина – ИЛ-10 у пациентов АГ с сопутствующим СД 2 типа. Обследовано 103 пациента артериальной гипертензией, у 31 (34,0 %) из которых диагностирован СД 2 типа, и 10 лиц контрольной группы. Установлено возрастание плазматической активности ИЛ-18 у больных АГ и АГ с СД 2 типа по сравнению с контрольной группой и достоверные взаимосвязи между концентрацией ИЛ-18 и показателями углеводного обмена, что свидетельствует о вовлечении иммуновоспалительной активации в глюкометаболические нарушения у больных АГ. Повышение содержания противовоспалительного цитокина – ИЛ-10 у больных АГ с предиабетом может рассматриваться как протективная реакция с целью угнетения активности провоспалительных цитокинов. Уменьшение уровня ИЛ-10 у больных АГ и СД 2 типа и наличие взаимосвязей между его уровнем и параметрами углеводного обмена может быть подтверждением патогенетической связи низкой концентрации ИЛ-10 и развитием СД 2 типа. Повышение плазматического уровня ИЛ-18 ассоциировалось с возрастанием показателей массы тела пациентов, наличием АО, частоты нарушений углеводного метаболизма (инсулинорезистентности, гиперинсулинемии) и частоты СД 2 типа. Полученные данные подтверждают гипотезу о том, что активация провоспалительного цитокина – ИЛ-18 и противовоспалительного цитокина – ИЛ-10 может формировать связь между кардиометаболическими факторами риска, СД 2 типа и АГ.

Ключевые слова: иммуновоспаление, цитокины, интерлейкин-18, интерлейкин-10, артериальная гипертензия, сахарный диабет 2 типа.

Ashcheulova T, Kovalyova O, Sayed M.A., Ambrosova T, Smyrnova V. Interleukinemia in patients with arterial hypertension associated with carbohydrates metabolism disorders // Український медичний альманах. – 2013. – Том 16, № 3. – С.7-11.

The aim of our research was a study of plasmatic activity of markers of immunovospalenia: proinflammatory of cytokines is IL-18 and antiinflammatory of cytokines is IL -10 for the patients of АГ with concomitant DM 2 types. 103 patients are inspected by a hyperpiesis, at 31 (34,0 %) from which DM is diagnosed 2 types, and 10 persons of control group. Growth of plasmatic activity is set IL-18 for sick AG and AG with DM 2 types as compared to a control group and reliable intercommunications between the concentration of IL-18 and by the indexes of carbohydrate exchange, that testifies to engaging of the immunity infliuation activating in glukometaabolic violations for sick AG. An increase of maintenance of antiinflammatory citokines is IL-10 for sick AG with prediabetes can be examined as a protective reaction with the purpose of oppressing of activity of proinflammatory of cytokines. Diminishing of level to IL-10 for sick AG and DM 2 types and presence of intercommunications between his level and parameters of carbohydrate exchange can be confirmation of nosotropic connection of subzero concentration of ИЛ-10 and by development of DM 2 types. Increase of plasmatic level IL-18 associated with growth of indexes of mass of body of patients, presence of propulsion MODULE, frequencies of violations of carbohydrate metabolism (insulin resist, hyperinsulinemia) and frequency of DM are 2 types. Finding confirm a hypothesis that activating of proinflammatory of cytokines is IL-18 and antiinflammatory of cytokines is IL-10 can form connection between cardiometabolic risk factors, DM 2 types and AG.

Key words: immunity infliuation, cytokines, IL-18, IL-10, hyperpiesis, a diabetes mellitus is 2 types.

Перебіг та прогноз артеріальної гіпертензії (АГ) значно погіршується за наявності супутньої патології, насамперед цукрового діабету 2 типу (ЦД 2 типу), які, як припущено, мають деякі спільні ланки патогенезу. Це стосується цитокінів, гіперактивація яких визнається однією з причин виникнення та прогресування як АГ, так і ЦД 2 типу [1,2]. Великою групою серед цитокінів виділяють інтерлейкіни (ІЛ). Нещодавні дослідження виявили зростання рівню прозапального цитокіну – ІЛ-18 у пацієнтів АГ [3] з цукровим діабетом 2 типу [4] та

у осіб з надмірною масою тіла і ожирінням [5]. Відомості щодо ІЛ-10, протизапального цитокіну, дещо протиречеві в контексті його активності при ожирінні та кардіометаболічних порушеннях [6,7]. Разом з тим, продемонстровано взаємозв'язок між циркулюючим рівнем ІЛ-10 та тканьовою чутливістю до інсуліну [8].

Аналіз даних, що отримані у вже проведених експериментальних та клінічних дослідженнях свідчить про важливе значення активації цитокінів в контексті впливу на кардіометаболічні по-

рушення у хворих на АГ. Разом з тим, недостатньо вивченими є плазматичний вміст прозапальних та протизапальних цитокінів, а саме ІЛ-18 та ІЛ-10 в взаємозв'язку з параметрами вуглеводного метаболізму у хворих на АГ, що асоційована з ЦД 2 типу.

Метою нашого дослідження було вивчення плазматичної активності маркерів імунзапалення: прозапального цитокіну – ІЛ-18 та протизапального цитокіну – ІЛ-10 у пацієнтів АГ з супутнім ЦД 2 типу.

Матеріали і методи дослідження. Обстежено 103 пацієнта на АГ: 58 жінок, що становило 56,3 % та 45 чоловіків (43,7 %), яким було проведено загально-клінічне та лабораторно-інструментальне обстеження та 10 практично здорових осіб, що склали контрольну групу. Верифікацію діагнозу, визначення стадії та ступеня АГ проведено згідно критеріїв, рекомендованих Українським товариством кардіологів та Європейським товариством з артеріальної гіпертензії / Європейським товариством з кардіології [9, 10].

До дослідження не включали пацієнтів з вторинною АГ, за наявності супутньої аутоімунної, онкологічної патології, гострих та хронічних захворювань печінки та нирок, запальних процесів чи захворювань, виражених порушень серцевого ритму та провідності, гострого інфаркту міокарда чи інсульту, гострої ліво- чи правошлуночкової недостатності, хронічної серцевої недостатності III ст., супутніх психічних захворювань, наркоманії, алкоголізму.

Вміст глюкози та інсуліну в плазмі крові визначали натще після 8-14-годинного нічного голодування. Дослідження концентрації глюкози в плазмі венозної крові натще проведено ферментативним методом з використанням стандартних наборів. Визначення концентрації інсуліну в крові натще проведено з використанням набору реактивів DRG® Інсулін (EIA-2935), (DRG Instruments GmbH, Німеччина, Марбург). Згідно нормативів використаної методики, плазматичний вміст інсуліну натще, що перевищував 12,2 мОд/мл вважався за критерій гіперінсулінемії.

Для оцінки наявності інсулінорезистентності використовувалася індекс НОМА (НОмеостазис Model Assessment), який розраховували за формулою:

$$\text{НОМА} = \frac{\text{Інсулін натще} \left(\frac{\text{мОд}}{\text{мл}} \right) \times \text{глюкоза натще} \left(\frac{\text{ммоль}}{\text{л}} \right)}{22.5}$$

Значення НОМА, що перевищує 2,77 вважається критерієм інсулінорезистентності.

Визначення глікозильованого гемоглобіну (HbA1c) проводилося за реакцією з тіобарбітуровою кислотою. Визначення плазматичного рівню ІЛ-18 проводилося імуноферментним методом з використанням набору реагентів "Human Interleukin 18. IL-18 ELISA Kit" виробництва "Wuhan EIAab Science Co.,Ltd", China.

Визначення плазматичного рівню ІЛ-10 проводилося з використанням набору реагентів «Інтерлейкін-10-ИФА-БЕСТ» виробництва «Вектор-Бест», Новосибирск, Россия.

Статистичну обробку отриманих даних проведено методами непараметричної статистики з ви-

користанням пакету статистичних програм Statistica 8.0 for Windows (Statsoft, USA). Для характеристики центральної закономірності та варіабельності ознак у групах обстежених осіб обчислювали медіану (Me) та міжквартильний інтервал із наведеним значень нижнього, 25 % квартиля (LQ) та верхнього, 75 % квартиля (UQ), результат виражали у вигляді Me (LQ; UQ). Визначення тертилів проведено за 33,3 та 66,6 процентилями. Вірогідність відмінностей у незалежних групах оцінювали за допомогою U-критерія Манна-Уїтні (Mann-Whitney). У всіх статистичних розрахунках пороговою величиною рівня значимості р обрано 0,05.

Результати та їх обговорення. Пацієнтів АГ було розділено на групи залежно від наявності у них супутнього ЦД 2 типу: 1 група 72 пацієнта (66,0 %) АГ та 2 група 31 пацієнт (34,0 %) АГ з супутнім ЦД 2 типу.

При порівнянні рівню маркерів імунзапалення у осіб контрольної групи та пацієнтів АГ залежно від наявності у них ЦД 2 типу, нами визначено, що рівень ІЛ-18 (180 (173;186) пг/мл) та ІЛ-10 (90,30 (88,30; 90,80) пг/мл) пацієнтів АГ перевищував рівень цитокінів контрольної групи (ІЛ-18 – 85 (83; 88) пг/мл; ІЛ-10 – 61,50 (61,30; 62,10) пг/мл; $p < 0,05$ в обох випадках) (рис. 1). У пацієнтів АГ, що супроводжувалася супутнім ЦД 2 типу рівень ІЛ-18 знижувався в порівнянні з пацієнтами АГ без ЦД 2 типу (150 (136; 164) пг/мл; $p < 0,05$), але був вищим за рівень ІЛ-18 у групі контролю ($p < 0,05$). Плазматична активність ІЛ-10 характеризувалася подібними до ІЛ-18 змінами, тобто його рівень у пацієнтів АГ був достовірно вищим проти контролю. Та відзначено зменшення вмісту ІЛ-10 у пацієнтів АГ, що асоційована з ЦД 2 типу (78,54 (75,50; 80,12) пг/мл; $p < 0,05$), що однак було вищим за аналогічне значення контрольної групи ($p < 0,05$).

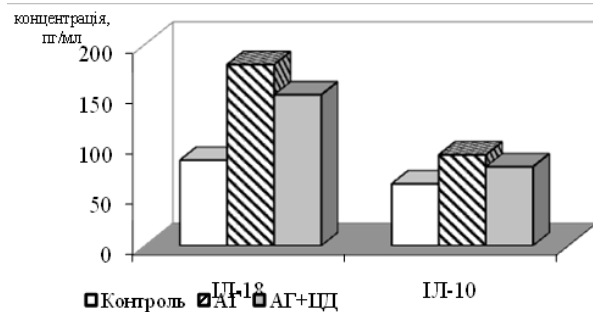


Рис. 1. Плазматичний вміст ІЛ-18, ІЛ-10 у обстежених пацієнтів та осіб групи контролю

ІЛ-18 – 18,3 кДа, нещодавно відкритий цитокін (клонований у 1995 році), структурно подібний до ІЛ-1, спричинює сильний ефект на активацію Т-клітин. Експериментальні докази свідчать, що експресія ІЛ-18 та/або його рецепторів можуть стимулюватися катехоламінами або ангіотензином, двома факторами, що залучено до патофізіології АГ. ІЛ-18, прямо чи через оксидативний стрес і матриксні металопротеїнази, може порушувати ендотеліальну функцію або стимулювати міграцію та/або проліферацію судинних гладеньком'язових клітин викликаючи судинні зміни, що характерні для АГ [3]. Нещодавні дослідження виявили зростання плазматичного рівню ІЛ-18 у пацієнтів з цукровим

діабетом 2 типу [4] та у осіб з надмірною масою тіла і ожирінням [5].

З метою більш детального аналізу взаємозв'язку між плазматичною активністю ІЛ-18 та перебігом як АГ, так ЦД 2 типу ми розділили пацієнтів на фертильні групи залежно від рівню ІЛ-18. Тертیلی за рівнем ІЛ-18 становили 165 пг/мл та 180 пг/мл, таким чином виділено тертильні групи: 1 групу (n=26) з інтервалом значень менше 165 пг/мл, 2 групу (n=39) з інтервалом значень 165–179 пг/мл, 3 групу (n=38) з інтервалом значень 180 пг/мл і більше.

Таблиця 1. Порівняльна характеристика факторів кардіометаболічного ризику у пацієнтів АГ за тертильними групами рівню ІЛ-18 в крові

Пацієнти, кількість осіб (%)	Групи за тертилями рівня ІЛ-18 в крові			Всього
	1 група, n=26	2 група, n=39	3 група, n=38	
АГ	2 (2,7 %)	37 (50,7 %)	34 (46,6 %)	73 (100 %)
АГ та ЦД 2 типу	24 (77,4 %)	2 (6,5 %)	5 (16,1 %)	31 (100 %)
Абдомінальне ожиріння	24 (30,8 %)	27 (34,6 %)	27 (34,6 %)	78 (100 %)
Нормальна маса тіла	11 (50,0 %)	6 (27,3 %)	5 (22,7 %)	22 (100 %)
Надмірна маса тіла	13 (30,2 %)	14 (32,6 %)	16 (37,2 %)	43 (100 %)
Ожиріння 1 ступеня	6 (26,1 %)	10 (43,5 %)	7 (30,4 %)	23 (100 %)
Ожиріння 2 ступеня	5 (22,7 %)	8 (36,4 %)	9 (40,9 %)	22 (100 %)
Ожиріння 3 ступеня	0	1 (33,3 %)	2 (66,7 %)	3 (100 %)
Інсулінорезистентність	8 (22,9 %)	14 (40,0 %)	13 (37,1 %)	35 (100 %)
Гіперглікемія	15 (62,5 %)	4 (16,7 %)	5 (20,8 %)	24 (100 %)
Гіперінсулінемія	3 (11,5 %)	11 (42,3 %)	12 (46,2 %)	26 (100 %)

Примітка: * відсотки від загальної кількості пацієнтів відповідного контингенту.

Нормальна маса тіла була у більшості пацієнтів 1 групи, надмірна маса тіла – у 3 групі. Ожиріння виявило тенденцію до зростання частоти у пацієнтів з більш високим рівнем ІЛ-18. Інсулінорезистентність та гіперінсулінемія, також, найчастіше мали місце у пацієнтів 2 та 3 тертильної групи, в той час як гіперглікемія зустрічалася з максимальною частотою у 1 тертильній за рівнем ІЛ-18 групі.

При порівнянні абсолютних антропометричних та гемодинамічних показників у тертильних групах нами виявлено, що пацієнти 1 групи були достовірно старшими за віком проти пацієнтів 2 та 3 групи (табл. 2). Щодо антропометричних показників, то

У кожній групі ми підраховували абсолютну та відсоткову кількість обстежених осіб, у яких діагностовано АГ без ЦД 2 типу, АГ з ЦД 2 типу, та які мали інші фактори ризику, такі як АО, надмірну масу тіла чи ожиріння різного ступеню, інсулінорезистентність, гіперглікемію натще та гіперінсулінемію натще (табл. 1).

В результаті порівняння встановлено, максимальну кількість пацієнтів з АГ без супутнього ЦД 2 типу у 2 та 3 тертильних групах, в той час, як пацієнти з АГ та супутнім ЦД 2 типу відносилися до 1 тертильної групи.

нами виявлено нечітку тенденцію їх зростання паралельно до підвищення рівню ІЛ-18. Тривалість підвищення АТ характеризувалася максимальним значенням у пацієнтів 1 тертильної групи, рівень підвищення АТ та ЧСС практично не відрізнялися в тертильних групах. При вивченні показників вуглеводного метаболізму нами з'ясовано, що пацієнти 3 тертильної групи з максимальним рівнем ІЛ-18 характеризувалися максимальним рівнем інсуліну натще та величиною НОМА. В той час, як рівень глюкози натще та Hb_{A1c} показали зворотну тенденцію і були вищими у пацієнтів з нижчим рівнем ІЛ-18.

Таблиця 2. Антропометричні, гемодинамічні, вуглеводні показники пацієнтів на АГ, розподілених за тертилями рівня ІЛ-18 в крові, Me (LQ; UQ)

Показники	Групи за тертилями рівню ІЛ-18 в крові		
	1 група, n=26	2 група, n=39	3 група, n=38
Вік, років	62 (53; 71)	60 (44; 67)*	56 (49; 65)*
Зріст, м	1,66 (1,52; 1,79)	1,72 (1,60; 1,82)*	1,70 (1,58; 1,85)
Маса тіла, кг	84 (65; 96)	85 (76; 115)	85 (65; 115)
ІМТ, кг/м ²	28,13 (22,20; 37,38)	28,73 (24,82; 37,98)	29,34 (23,92; 37,50)
ОТ, см	99 (84; 120)	100 (93; 120)	100 (82; 121)
ОС, см	104 (92; 131)*	105 (92; 126)	106 (93; 124)
Тривалість АГ, років	9,00 (4; 20)*	7,00 (2,00; 25,00)	6,00 (1,00; 20,00)
САТ, мм рт. ст	140 (130; 180)*	150 (130; 200)	150 (120; 200)
ДАТ, мм рт. ст	90 (80; 100)*	90 (80; 105)	90 (80; 110)
ЧСС, уд/хв	85 (76; 96)*	80 (64; 90)	82 (68; 98)
Інсулін, мкОД/мл	8,78 (7,20; 20,00)*	8,60 (7,53; 26,67)	9,92 (7,30; 28,42)
Глюкоза, ммоль/л	5,75 (4,48; 7,80)*	4,76 (4,17; 5,60)	4,59 (3,90; 5,92)
Hb_{A1c} , %	7,55 (4,10; 10,40)*	6,90 (4,10; 9,50)	5,20 (3,93; 7,50)*
НОМА	2,41 (1,56; 5,23)*	1,84 (1,45; 6,25)	2,47 (1,36; 8,02)
ІЛ-18, пг/мл	145 (125; 157)*	173 (165; 178)	186 (180; 205)*
ІЛ-10, пг/мл	78,42 (71,30; 80,68)*	89,80 (85,00; 92,30)*	90,40 (84,50; 93,20)*

Примітка: 1. * — відмінності відносно 1 тертильної групи вірогідні при $p < 0,05$; 2. † — відмінності відносно 2 тертильної групи вірогідні при $p < 0,05$; 3. ‡ — відмінності відносно групи контролю вірогідні при $p < 0,05$.

ІЛ-10 є одним із представників сімейства протизапальних цитокінів, цей цитокін є гомодимером

з молекулярною масою 37 кДж. Кожний мономер складається з 160 амінокислот з молекулярною

масою 18,5 кДж. ІЛ-10 продукується активованими лімфоцитами, макрофагами та тканиновими базофілами; активується після зв'язування з клітинними рецепторами високого ступеня спорідненності. З'ясовано підвищений циркулюючий рівень ІЛ-10 при ожирінні та низький рівень ІЛ-10, що був асоційованим з метаболічним синдромом. У іншому дослідженні пацієнтів з ожирінням рівень ІЛ-10 також був підвищеним, однак метаболічний синдром не був асоційованим зі зниженням рівню ІЛ-10. Продемонстровано значну позитивну кореляцію між циркулюючим рівнем ІЛ-10 та тканинвою чутливістю до інсуліну. Крім того, ІЛ-10 також асоціювався з іншими показниками, щільно пов'язаними з чутливістю до інсуліну, такими як вміст інсуліну натще та після навантаження глюкозою [6]. У нашому дослідженні виявлено, що рівень ІЛ-10 зростав паралельно до зростання рівню ІЛ-18 у пацієнтів АГ, що може бути розцінено у якості проєктивної реакції.

Нами проведено кореляційний аналіз у всіх трьох тертильних групах з метою визначення можливих взаємозв'язків між показниками, що вивчалися. Так, статистично вірогідні кореляційні зв'язки, що виявлені у процесі даного аналізу зображено на рис. 2.

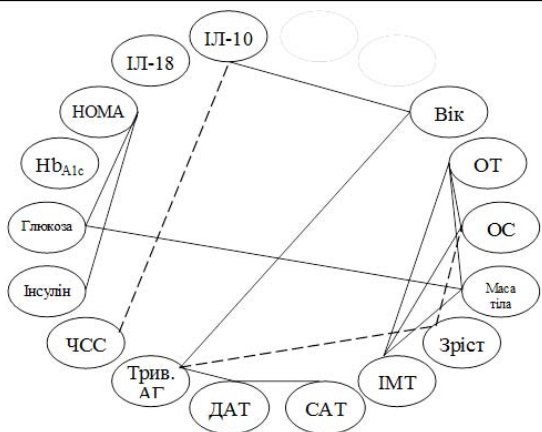


Рис. 2. Кореляційні взаємозв'язки при рівні ІЛ-18 в крові менше 165 пг/мл (1 тертильна група)

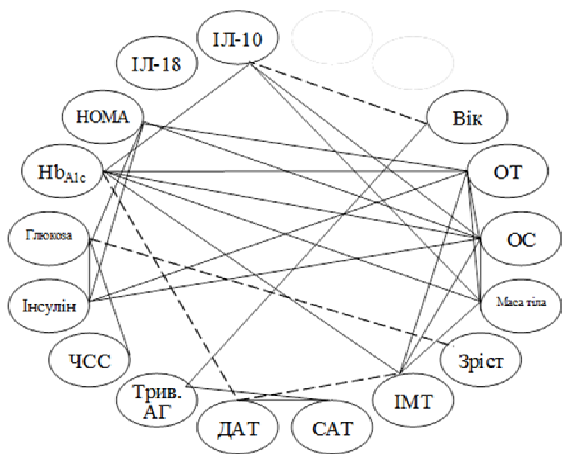


Рис. 3. Кореляційні взаємозв'язки при рівні ІЛ-18 в крові 165-179 пг/мл (2 тертильна група)

Достовірних зв'язків між рівнем ІЛ-18 та антропометричними, гемодинамічними показниками,

вуглеводним метаболізмом не було виявлено. Разом з тим, вміст ІЛ-10 прямо залежав від віку пацієнтів ($r=0,48$; $p<0,05$) та зворотний зв'язок мав місце між його рівнем та величиною ЧСС ($r=-0,55$; $p<0,05$). Достовірну позитивну залежність виявлено між масою тіла та рівнем глюкози ($r=0,40$; $p<0,05$), між тривалістю АГ та рівнем ДАТ ($r=0,42$; $p<0,05$), віком пацієнтів ($r=0,51$; $p<0,05$). Встановлено прямий взаємозв'язок між величиною ІМТ та ОТ ($r=0,45$; $p<0,05$), ОС ($r=0,74$; $p<0,05$).

У 2 тертильній за рівнем ІЛ-18 групі встановлено наявність більшої кількості достовірних кореляційних взаємозв'язків (рис. 3). У 2 тертильній групі з рівнем ІЛ-18 в плазмі крові у межах від 165 до 179 пг/мл виявлено достовірний зв'язок між рівнем ІЛ-18 та рівнем глюкози ($r=0,27$; $p<0,05$), і значенням ІМТ ($r=0,31$; $p<0,05$).

Вміст ІЛ-10 прямо корелював з масою тіла ($r=0,32$; $p<0,05$), ОС ($r=0,32$; $p<0,05$), і НЬА1с ($r=0,33$; $p<0,05$) та зворотно з віком пацієнтів ($r=-0,34$; $p<0,05$). Крім того, виявлено позитивну залежність рівню інсуліну від ОТ ($r=0,33$; $p<0,05$), ОС ($r=0,58$; $p<0,05$).

За даними кореляційного аналізу у 3 тертильній групі з рівнем ІЛ-18 у плазмі крові 180 пг/мл та вище відзначено достовірний взаємозв'язок між ІЛ-18 та НЬА1с ($r=0,26$; $p<0,05$) (рис. 4).

Значення ІМТ у цій тертильній групі позитивно корелювало з віком пацієнтів ($r=0,33$; $p<0,05$), ОТ ($r=0,70$; $p<0,05$), ОС ($r=0,54$; $p<0,05$) та негативно – з рівнем інсуліну ($r=-0,44$; $p<0,05$), глюкози ($r=-0,41$; $p<0,05$), НОМА ($r=0,46$; $p<0,05$).

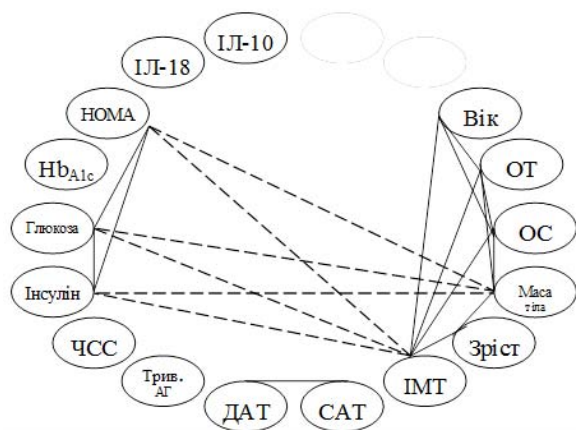


Рис. 4. Кореляційні взаємозв'язки при рівні ІЛ-18 в крові 180 пг/мл та вище (3 тертильна група)

Отримані нами результати узгоджуються з існуючими щодо щільної асоціації активності ІЛ-18 та складовими метаболічного синдрому. Підвищений рівень циркулюючого ІЛ-18 мав місце у хворих на ЦД 2 типу, що призводило до мікроангіопатії, такої як нефропатія при ЦД 2 типу. У двох проспективних когортах було показано, що підвищений рівень ІЛ-18 передував розвитку ЦД 2 типу. У деяких дослідженнях з'ясовано взаємозв'язок між цим прозапальним цитокіном та ожирінням, інсулінорезистентністю, гіпертензією та дисліпідемією. [11,12], що підтверджено і нашими результатами.

Нещодавні дослідження продемонстрували взаємозв'язок між низькою концентрацією у сироватці крові чи продукцією ІЛ-10 та клінічними по-

діями: підвищеним ризиком розвитку ЦД 2 типу та серцево-судинних захворювань. Іншими дослідниками було висунуто гіпотезу щодо впливу низької здатності до продукції ІЛ-10 на розвиток МС та ЦД 2 типу у осіб старечого віку. З метою перевірки даної гіпотези було обстежено 599 мешканців Лейдену віком 85 років та вище [13]. В результаті виявлено пряму залежність між низькою продукцією ІЛ-10 (тобто прозапальною відповіддю за думкою науковців) та високим рівнем в сироватці крові глюкози, НbA1c, ЦД 2 типу та дисліпидемією.

Було встановлено, що під час запальної реакції, також, спостерігається продукція протизапальних цитокінів з тенденцією модуляції запального процесу. Подібні дані отримано і у нашому дослідженні. Так, середній рівень ІЛ-10 зростав у хворих на АГ, що може бути розцінено як протективна реакція. Можливо зростання рівню ІЛ-10 є спробою зменшити продукцію прозапальних цитокінів, що продовжує тривати. Разом з тим, рівень цього протизапального цитокіну знижувався у хворих на АГ, що поєднана з ЦД 2 типу.

Висновки:

1. У хворих на АГ та АГ з супутнім ЦД 2 типу плазматичний вміст прозапального цитокіну ІЛ-

18 підвищувався порівняно зі здоровими особами. Виявлено достовірні взаємозв'язки між ІЛ-18 та показниками вуглеводного обміну, що свідчить про залучення імунозапальної активації до глюкометаболічних порушень у хворих на АГ.

2. Підвищення вмісту протизапального цитокіну ІЛ-10 у хворих на АГ може розглядатися як протективна реакція з метою пригнічення активності протизапальних цитокінів. Зменшення рівню ІЛ-10 у хворих на АГ з ЦД 2 типу та наявність взаємозв'язків між його рівнем та параметрами вуглеводного обміну може підтверджувати патогенетичний зв'язок між низькою концентрацією ІЛ-10 та розвитком ЦД 2 типу.

3. Підвищення плазматичного рівню ІЛ-18 асоціювалося зі зростанням показників маси тіла пацієнтів, наявністю АО, частоти порушень вуглеводного метаболізму (інсулінорезистентності, гіперінсулінемії) та частоти виявлення ЦД 2 типу.

4. Отримані нами дані підтверджують гіпотезу про те, що активація прозапального цитокіна - ІЛ-18 та протизапального цитокіну - ІЛ-10 може формувати зв'язок між кардіометаболічними факторами ризику, ЦД 2 типу та АГ.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ:

1. **Горбась І.М.** Програма профілактики та лікування артеріальної гіпертензії в Україні: підсумки виконання / І.М. Горбась // Здоров'я України. – 2011. – №3(18). – С.32-34.
2. **Colwell J. A.** Type 2 Diabetes, Pre-Diabetes, and the Metabolic Syndrome / J. A. Colwell. // JAMA. – 2011. – Vol. 306(2). – P.215.
3. **Rabkin SW.** The role of interleukin 18 in the pathogenesis of hypertension-induced vascular disease / SW. Rabkin // Nature Reviews Cardiology. – 2009. – Vol.6. – P.192-199.
4. **Fischer CP.** Elevated plasma interleukin-18 is a marker of insulin-resistance in type 2 diabetic and non-diabetic humans / CP Fischer, LB Perstrup, A Berntsen, [et al.] // Clin Immunol. – 2005. – Vol.117. – P.152-160.
5. **Escobar-Morreale HF.** Serum interleukin-18 concentrations are increased in the polycystic ovary syndrome: relationship to insulin resistance and to obesity / HF Escobar-Morreale, JI Botella-Carretero, G Villuendas, [et al.] // J Clin Endocrinol Metab. – 2004. – Vol.89. – P.806-811.
6. **Esposito K.** Association of low interleukin-10 levels with the metabolic syndrome in obese women / K. Esposito, A. Pontillo, F. Giugliano, [et al.] // J Clin Endocrinol Metab. – 2003. – Vol.88. – P.1055-1058.
7. **Calcaterra V.** Adiponectin, IL-10 and metabolic syndrome in obese children and adolescents / V. Calcaterra, M. De Amici, C. Klersy, [et al.] // Acta Biomed. – 2009. – Vol.80(2). – P.117-123.
8. **Straczkowski M.** Plasma interleukin-10 concentration is positively related to insulin sensitivity in young healthy individuals / M. Straczkowski, I. Kowalska, A. Nokolajul, [et al.] // Diabetes Care. – 2005. – Vol.28. – P.2036-2037.
9. 2007 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. – 2007. – Vol.28. – P.1462-1536.
10. **Mancia G.** Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document / G.Mancia, S.Laurent, E.Agabiti – Rosei [et al.] // J. Hypertension. – 2009. – Vol.27. – P. 2121-2158.
11. **Bruun JM.** Interleukin-18 in plasma and adipose tissue: effects of obesity, insulin resistance, and weight loss / JM. Bruun, B. Stallknecht, JW. Helge, B. Richelsen // Eur J Endocrinol. – 2007. – Vol.157. – P.465-471.
12. **Fischer CP.** Elevated plasma interleukin-18 is a marker of insulin-resistance in type 2 diabetic and non-diabetic humans / CP. Fischer, LB. Perstrup, A. Berntsen, [et al.] // Clin Immunol. – 2005. – Vol.117. – P.152-160.
13. **Exel E.** Low production capacity of interleukin-10 associates with the metabolic syndrome and type 2 diabetes. The Leiden 85-plus study / E. Exel, J. Gussekloo, AJM Craen [et al.] // Diabetes. – 2002. – Vol.51. – P.1088-1092.

Надійшла 04.04.2013 р.
Рецензент: проф. Ю.Г.Бурмак