

КЛІНІЧНА ТА ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА МЕДИЦИНА

© В.В. Школьник

УДК 616.12-008.331.1+616.379-008.64] – 092:616.133

В.В. Школьник

ВЗАЙМОСВЯЗЬ ИЗМЕНЕНИЙ УРОВНЯ АДИПОКИНОВ С ТОЛЩНОЮ КОМПЛЕКСА ИНТИМА-МЕДИА СОННЫХ АРТЕРИЙ У ГИПЕРТЕНЗИВНЫХ ПАЦИЕНТОВ В СОЧЕТАНИИ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Харьковский национальный медицинский университет (г. Харьков)

Данное исследование проведено в рамках научно-исследовательской работы кафедры внутренней медицины №1 и клинической фармакологии Харьковского национального медицинского университета «Визначити клініко - фармакогенетичні аспекти ефективності терапії пацієнтів метаболічним синдромом», номер государственной регистрации 0108U007047.

Вступление. Артериальная гипертензия (АГ) является одним из наиболее распространенных кардиоваскулярных заболеваний, оказывающих существенное влияние на индивидуальный прогноз. В работах B.Folkow показано, что изменение свойств сосудистой стенки является причиной повышения периферического сопротивления при АГ [11]. Поражение сосудов включает дисфункцию эндотелия, утолщение комплекса интима-медиа (ТИМ) крупных артерий, прежде всего сонных и, как следствие, развитие и прогрессирование атеросклероза.

Структурные изменения средней оболочки сонной артерии (увеличение ТИМ) находится в прямой зависимости от уровня повышения эндотелина в плазме крови у больных АГ, что подтверждает роль эндотелиальной дисфункции в формировании и прогрессировании процессов ремоделирования в сосудистом русле.

АГ наблюдается примерно у 75–80 % больных сахарным диабетом 2 типа (СД2Т). Сочетание этих двух взаимосвязанных патологий ускоряет поражение сосудистого русла от капилляров до магистральных сосудов [5]. Влияние артериального давления (АД) на сосудистую стенку в сочетании с нарушением функции эндотелия [23], нарушением углеводного и липидного обменов [6], длительным патологическим воздействием на сосудистую стенку высоких уровней глюкозы, инсулина, триглицеридов (ТГ), липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), а также активизация симпато-адреналовой и ренин-ангиотензиновой систем приводят к ремоделированию разных отделов сердечно-сосудистой системы [1].

Частому существованию АГ и СД2Т способствует взаимодействие общих наследственных и приобретенных факторов. Анализируя причины возникновения и частое сочетание АГ и диабета, многие исследователи обращали внимание на возможные общие механизмы их развития, а именно на сходный комплекс метаболических расстройств (инсулинорезистентность (ИР), ожирение, дислипидемия и др.) [2]. Развитие ИР и основных компонентов

метаболического синдрома происходит на фоне прогрессирующего системного воспаления [17].

В настоящее время особое значение в формировании дисфункции эндотелия при АГ и СД уделяют адипокинам - биологически активным веществам, продуцируемым адипоцитами и преобладающим при абдоминальном ожирении. Среди медиаторов дисфункции эндотелия при ожирении называют лептин, альфа-фактор некроза опухолей (ФНО- α), интерлейкин-6, резистин, висфатин и другие адипокины [20].

Целью настоящего исследования явилось изучение связи антрометрических и биохимических показателей и уровней провоспалительных адипокинов со структурным состоянием артерий у пациентов с ГБ, ИР и СД2Т.

Объект и методы исследования. В исследование включено 140 пациентов (82 мужчины и 58 женщин) в возрасте ($59,2 \pm 6,5$) лет с ГБ II стадии и с СД2Т. В исследование не включали пациентов с симптоматической ГБ, СД 1 типа и другими эндокринологическими нарушениями, клиническими признаками ИБС либо других заболеваний.

Для отбора групп пациентов для данного исследования были использованы модифицированные критерии ATP III (2005), одобренные в Европейских рекомендациях по лечению АГ (2007) и рекомендованы Украинским обществом кардиологов (2008) [13,26].

Больные были разделены на 4 группы. Первую группу составляли практически здоровые лица без выявленной патологии ($n = 50$), вторую группу - пациенты с ГБ II ст. ($n = 60$), третью группу – пациенты с ИР и ГБ ($n = 36$) и четвертую группу - пациенты с СД2Т и ГБ ($n = 44$). Уровень АД оценивали по среднему АД, полученному в результате трех измерений через 2 – минутные интервалы в положении сидя. Индекс массы тела определяется по формуле: ИМТ = вес (кг) / рост (м²). Нормальные значения ИМТ – до 27 кг/м².

Для определения ИР использовали индекс НОМА - IR (нормальные значения до 2,7), который рассчитывали по формуле: (глюкоза натощак*инсулин натощак) ммоль/мл/22,5. Концентрацию инсулина натощак в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом набором производства «DRG» (США). Критериями гиперинсулинемии считали уровень инсулина натощак > 12,5 мЕд/мл. Определение концентрации глюкозы натощак проводили глюкозоксидазным методом на анализаторе

«Humolizer» (производство Германия). Определение уровня общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ) и холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) проводили в сыворотке крови ферментативным фотоколориметрическим методом наборами фирмы «Human» (производство Германии). Определение концентрации ФНО- α , резистина и висфатина в плазме крови проводили методом иммуноферментного анализа с помощью наборов (производство «Протеиновый контур», Россия; производство «MBL International Corp.», США; производство Phoenex Pharmacol., США, соответственно).

Оценка структурного состояния артерий с определением кровотока в сонных артериях и толщины комплекса интима-медиа (ТИМ) определялась с помощью метода цветного допплеровского картирования на аппарате «Logic-5» (General Electric, США) с помощью линейных датчиков 5-7,5 МГц в положении пациента лежа с опрокинутой назад головой в состоянии покоя. В качестве нормы, предложенной экспертами Европейского общества по гипертонии и Евро-пей-ского общества кардиологов в 2003 г., выбраны значения ТИМ менее 0,9 мм; увеличение ТИМ – $\geq 0,9$ мм и $< 1,3$ мм, а критерием атеросклероза обозначена ТИМ $\geq 1,3$ мм.

Полученные результаты представлены в виде среднего значения \pm стандартное отклонение от среднего значения ($M \pm SD$). Статистическую обработку данных осуществляли с помощью пакета Statistica, версия 8.0. Для оценки различий между группами при распределении, близком к нормальному, применяли критерий Стьюдента. Для анализа корреляционных связей вычисляли коэффициенты корреляции Пирсона [3]. Статистически достоверными считали различия при $p < 0,05$.

Результаты исследований и их обсуждение. Полученные результаты основных характеристик обследованных пациентов представлены в **таблице 1**.

При сравнении антропометрических показателей не были выявлены достоверные различия в возрасте, весе и росте между пациентами всех четырех групп. Не установлено статистически значимых отличий в показателях ИМТ между лицами с ГБ и пациентами с ГБ + ИР и ГБ + СД2Т ($(28,0 \pm 3,4)$; $(24,6 \pm 2,4)$ и $(32,4 \pm 3,4)$ кг/м², соответственно; $p > 0,05$), в то же время величины САД статистически различались между пациентами 2 и 4 группами и между пациентами 3 и 4 группами (**табл. 1**). Достоверные различия в показателях ИМТ, САД и ДАД были выявлены между контрольной и 4 группами ($(24,1 \pm 2,6)$ и $(32,4 \pm 2,4)$ кг/м²; $(121,0 \pm 3,2)$ мм рт.ст. и $(170,0 \pm 6,2)$ мм рт.ст.; $(80,2 \pm 2,8)$ и $(98,2 \pm 4,0)$ мм рт.ст., соответственно; $p < 0,05$).

Следует отметить, что во всех группах больных уровни концентраций ТГ были значительно выше, чем соответствующие показатели контрольной группы, в то время как уровень ХС ЛПВП был достоверно ниже в 3 и 4 группах по сравнению с контрольной группой ($(1,07 \pm 0,06)$ и $(1,06 \pm 0,11)$ ммоль/л по сравнению с $(1,31 \pm 0,05)$ ммоль/л; $p < 0,05$). Концентрация ОХС статистически значимо отличалась

между контрольной группой и группой пациентов с СД (**табл. 1**).

Исследование показателей углеводного обмена показало выраженные отличия уровня глюкозы в группе с ГБ, так и у пациентов ГБ на фоне СД и на фоне ИР по сравнению с контрольной группой. Достоверные отличия наблюдаются и между отдельными группами обследованных пациентов (**табл. 1**). Уровень инсулина натощак оказался выше в 1,7 раза во 2 группе ($15,6 \pm 4,1$) мкМЕ/мл, в 1,9 раза в 3 группе и в 2,2 раза в 4 группе ($20,3 \pm 3,4$) мкМЕ/мл по сравнению с контрольной группой ($9,36 \pm 2,2$) мкМЕ/мл; $p < 0,05$). НОМА-IR во 2, 3 и 4 группах достоверно отличается по сравнению с показателем контрольной группы. Между пациентами 2 и 3 группы и между пациентами 3 и 4 групп достоверных отличий НОМА-IR не выявлено, но статистически значимыми оказались различия данного индекса между пациентами с ГБ и пациентами с ГБ и СД2Т.

Концентрация висфатина в плазме обследованных больных показала следующую динамику. Так, в случае сочетания ГБ с СД2Т концентрация составляла ($37,2 \pm 9,7$) нг/мл и была достоверно выше по сравнению с контрольной группой ($(19,5 \pm 4,8)$ нг/мл; $p < 0,05$). В группе больных с ГБ + ИР концентрация висфатина достоверно не отличалась от контрольных значений и от концентрации висфатина во 2 и 4 группах ($(21,4 \pm 5,0)$, $(20,6 \pm 7,8)$ и $(19,5 \pm 4,8)$ нг/мл, соответственно; $p < 0,05$).

Концентрация провоспалительного цитокина ФНО- α возрастает с прогрессированием основных компонентов метаболического синдрома, причем повышение веса, уровня ТГ и глюкозы коррелируют с повышением концентрации ФНО- α ($r = 0,340$, $p = 0,021$; $r = 0,415$, $p = 0,001$; $r = 0,042$, $p = 0,014$). Сама же концентрация цитокина в плазме крови изменяется от группы к группе, но статистические различия наблюдаются между контрольной и третьей группами и контрольной и четвертой группами ($(12,2 \pm 4,1)$ и $(26,1 \pm 2,1)$; $(12,2 \pm 4,1)$ и $(31,2 \pm 2,6)$ пг/мл соответственно, $p < 0,05$), а также между второй и четвертой группами ($(19,2 \pm 2,7)$ и $(31,2 \pm 2,4)$ пг/мл соответственно, $p < 0,05$).

Следует отметить отсутствие существенных различий в концентрации резистина между 2, 3 и 4 группами ($p > 0,05$; **табл. 1**), а также между контрольной и второй группами. Уровень резистина значимо отличается у пациентов с ГБ и СД2Т и у пациентов с ИР по сравнению с контрольной группой ($(23,6 \pm 6,3)$, $(19,4 \pm 5,2)$ и $(10,4 \pm 2,6)$ нг/мл, соответственно; $p < 0,05$).

В процессе развития АГ возможно поражение органов и систем, что обусловлено возникновением и прогрессированием структурных изменений сосудов. Увеличение толщины стенок артерий и снижение просвета сосудов повышают периферическую сосудистую резистентность и жесткость сосудов. Важно еще до проявления клинических симптомов заболевания выявить изменения сосудистой стенки. Высокоинформативным показателем, отражающим такие нарушения, является толщина комплекса

КЛІНІЧНА ТА ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА МЕДИЦИНА

Таблиця 1

Антropометрические данные, показатели липидного и углеводного обмена и уровень адипоцитокинов у обследованных пациентов

Показатели	Контроль (n=50)	ГБ (n=60)	ГБ+ИР (n=36)	ГБ+СД2Т (n=44)	Величина р
Вес, кг	78,1 ± 4,8	81,0 ± 5,1	86,2 ± 8,0	89,2 ± 8,0	1-2 р > 0,05; 2-3 р > 0,05 1-3 р > 0,05; 3-4 р > 0,05 1-4 р > 0,05; 2-3 р > 0,05
Рост, м	1,69 ± 0,07	1,70 ± 0,05	1,66 ± 0,08	1,69 ± 0,06	1-2 р > 0,05; 2-3 р > 0,05 1-3 р > 0,05; 3-4 р > 0,05 1-4 р > 0,05; 2-3 р > 0,05
Возраст, г.	57,2 ± 4,3	59,0 ± 6,5 >	52,4 ± 7,4	59,6 ± 7,0	1-2 р > 0,05; 2-3 р > 0,05 1-3 р > 0,05; 3-4 р > 0,05 1-4 р > 0,05; 2-3 р > 0,05
ИМТ, кг/м ²	24,1 ± 2,6	28,0 ± 3,4	24,6 ± 2,4	32,4 ± 2,4	1-2 р > 0,05; 2-3 р > 0,05 1-3 р > 0,05; 3-4 р > 0,05 1-4 р < 0,05*; 2-3 р > 0,05
САД, мм рт.ст.	121,0 ± 3,2	146,0 ± 8,8	149,9 ± 6,8	170 ± 6,2	1-2 р < 0,05*; 2-4 р < 0,05* 1-3 р < 0,05*; 3-4 р < 0,05* 1-4 р < 0,05*; 2-3 р > 0,05
ДАД, мм рт.ст.	80,2 ± 2,8	90,0 ± 4,4	97,2 ± 4,41	98,2 ± 4,0	1-2 р > 0,05; 2-3 р > 0,05 1-3 р < 0,05*; 3-4 р > 0,05 1-4 р < 0,05*; 2-3 р > 0,05
ОХС, ммоль/л	4,68 ± 0,33	5,24 ± 0,50	4,97 ± 0,38	6,12 ± 0,82	1-2 р > 0,05; 2-3 р > 0,05; 1-3 р > 0,05; 3-4 р > 0,05 1-4 р < 0,05*; 2-3 р > 0,05
ТГ, ммоль/л	1,01 ± 0,26	1,66 ± 0,34	1,8 ± 0,27	2,1 ± 0,44	1-2 р < 0,05*; 2-3 р > 0,05 1-4 р < 0,05*; 3-4 р > 0,05 1-3 р < 0,05*; 2-3 р > 0,05
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,31 ± 0,05	1,22 ± 0,32	1,07 ± 0,06	1,06 ± 0,11	1-2 р > 0,05; 2-3 р > 0,05; 1-4 р < 0,05*; 3-4 р > 0,05 1-3 р < 0,05*; 2-4 р > 0,05
Глюкоза натощак, ммоль/л	5,03 ± 0,15	5,77 ± 0,21	6,72 ± 0,31	7,36 ± 0,57	1-2 р < 0,05*; 2-3 р < 0,05* 1-3 р < 0,05*; 2-4 р < 0,05* 1-4 р < 0,05*; 3-4 р > 0,05
Инсулин натощак, мкМЕ/мл	9,36 ± 2,2	15,6 ± 4,1	18,2 ± 3,7	20,3 ± 3,4	1-2 р > 0,05; 2-3 р > 0,05 1-4 р < 0,05*; 2-4 р < 0,05* 1-3 р < 0,05*; 3-4 р > 0,05
HOMA-IR	2,1 ± 0,52	3,9 ± 1,04	5,48 ± 1,13	6,65 ± 1,02	1-2 р < 0,05*; 2-3 р > 0,05 1-4 р < 0,05*; 2-4 р < 0,05* 1-3 р < 0,05*; 3-4 р > 0,05
ТИМ, мм	0,62 ± 0,09	0,82 ± 0,04	0,92 ± 0,04	1,00 ± 0,04	1-3 р < 0,05*; 2-3 р > 0,05 1-2 р < 0,05*; 2-4 р < 0,05* 1-4 р < 0,05*; 3-4 р > 0,05
ФНО- α , пг/мл	12,60 ± 4,1	18,20 ± 3,7	26,40 ± 2,1	31,20 ± 2,60	1-2 р > 0,05; 2-3 р > 0,05 1-3 р < 0,05*; 2-4 р < 0,05* 1-4 р < 0,05*; 3-4 р > 0,05
Резистин, нг/мл	10,4 ± 2,6	17,4 ± 4,3	19,4 ± 5,2	23,6 ± 6,3	1-3 р < 0,05*; 2-3 р > 0,05 1-2 р > 0,05; 2-4 р > 0,05 1-4 р < 0,05*; 3-4 р > 0,05
Висфатин, нг/мл	19,5 ± 4,8	20,6 ± 7,8	21,4 ± 5,0	37,2 ± 9,7	1-3 р > 0,05; 2-3 р > 0,05 1-2 р > 0,05; 3-4 р > 0,05 1-4 р < 0,05*; 2-4 р > 0,05

КЛІНІЧНА ТА ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА МЕДИЦИНА

интима медиа (ТИМ) [22]. При исследовании ТИМ у пациентов 2 группы отмечено увеличение ТИМ на сонной артерии на 25 % ($0,82 \pm 0,04$) мм по сравнению с контрольной группой ($(0,62 \pm 0,09)$ мм; $p < 0,05$). У пациентов 3 группы ТИМ увеличивался до ($0,92 \pm 0,05$) мм. Значительное увеличение ТИМ наблюдается у пациентов с СД2Т и ГБ по сравнению с контрольной группой и с группой пациентов с ГБ ($(1,00 \pm 0,04)$; $(0,62 \pm 0,09)$ и $(0,82 \pm 0,04)$ мм, соответственно; $p < 0,05$). Следует отметить достоверные отличия в величинах ТИМ и у пациентов группы ГБ с ИР по сравнению с контрольной группой (табл. 1; $p < 0,05$). Величины ТИМ в 3 и 4 группах свидетельствуют о распространении раннего атероматозного процесса в сонных артериях. Итак, с прогрессированием метаболических нарушений и АГ наблюдается увеличение концентрации ФНО- α , резистина и висфатина в плазме крови пациентов, на фоне увеличения показателей КИМ.

Обсуждение. Адипоциты экспрессируют и секрецируют большое число пептидов – гормонов и цитокинов, или «адипоцитов», которые локально и на расстоянии осуществляют аутокринные, паракринные и эндокринные эффекты. Они работают совместно с другими тканями и органами, такие как, скелетные мышцы, кора надпочечников, легкие и симпатическая нервная система, играют важную роль в формировании аппетита и энергетического баланса, иммунитета, чувствительности к инсулину, ангиогенезе, контроле АД, липидного обмена и гомеостаза [19]. Известно, что адипокины рассматриваются как связующее звено между компонентами метаболического синдрома и повышенным риском кардиоваскулярных заболеваний.

Висфатин (фактор, увеличивающий колонии пре-В клеток), 52 kDa секретируемый протеин широко экспрессируется, но адипозный висфатин имеет специфичное висцеральное депо и уровень висфатина в сыворотке крови положительно коррелирует с висцеральной адипозностью. Висфатин

обладает инсулиноподобными эффектами и может активировать рецепторы инсулина [12].

Корреляционный анализ показал, что в наших исследованиях концентрация висфатина коррелирует только с ИМТ ($r = 0,31$, $p < 0,05$). Хотя у пациентов более молодого возраста также не обнаружена корреляция между НОМА-IR, ИМТ и концентрацией висфатина [14], но наблюдалась подобная зависимость у пациентов с большой массой тела и диабетом 2 типа [15]. Вероятно, в условиях хронической патологии и ожирения висфатин действует как дополнительный фактор, компенсирующий функцию инсулина. Chen et al. показали, что концентрация висфатина увеличивается в 2 раза при СД2Т [10]. По нашим данным, уровень висфатина в плазме также значительно увеличен в 4 группе и положительно коррелирует с ТГ сыворотки ($r = 0,63$, $p < 0,05$). Поскольку повышенный уровень ТГ является маркером СД, эти данные можно использовать как подтверждение связи изменений циркулирующего висфатина в прогрессировании АГ и СД2Т.

Итак, уровень концентрации висфатина в плазме крови значительно повышается у пациентов с СД2Т и ГБ. Обнаружена положительная корреляция концентрации висфатина с изменениями концентрации ТГ и индексом ИМТ, усугубляющаяся с развитием компонентов МС. Мы предполагаем, что висфатин играет определенную роль в регуляции липидного метаболизма у пациентов с ГБ и СД2Т.

Резистин является членом семейства цистеин – обогащенных секреторных протеинов, называемых «резистин – подобные молекулы» (RELM) или «обнаруженные в зоне воспаления» (FIZZ) [18]. Резистин у людей экспрессируется на низком уровне в адипоцитах, но в больших количествах в мононуклеарных клетках крови [8]. Резистин активирует эндотелиальные клетки (ЭК) и может инициировать или сохранять атеросклеротического состояния. Резистин повышает концентрации глюкозы и инсулина и ухудшает гипергликемический ответ на инсулин. У людей физиологическая роль резистина при

Таблица 2

Корреляционный анализ основных показателей у пациентов обследованных групп

r / p	ИМТ, кг/м ²	САД, мм рт.ст.	ДАД, мм рт.ст.	ОХС, ммоль/л	ТГ, ммоль/л	ЛПВП, ммоль/л	Глюкоза, ммоль/л	Инсулин, мкМЕ/мл	НОМА	ТИМ, мм	Висфатин, нг/мл	Резистин, нг/мл	ФНО α , пг/мл
ТИМ, мм	0,29/ $<0,05^*$	NS	NS	-	0,26/ $<0,05^*$	NS	0,68/ $<0,05^*$	0,41/ $<0,05^*$	0,34/ $<0,05^*$	-	-	-	0,47/ $<0,05^*$
Висфатин, нг/мл	0,31/ $<0,05^*$	-	-	-	0,63/ $<0,05^*$	-	-	-	-	-	-	NS	-
Резистин, нг/мл	0,24/ $<0,05^*$	NS	-	-	-	-0,19/ $<0,05^*$	0,35/ $<0,05^*$	-	0,37/ $<0,05^*$	-	NS	-	0,39/ $<0,05^*$
ФНО α , пг/мл	0,34/ $<0,05^*$	0,31/ $<0,05^*$	-	-	0,41/ $<0,05^*$	-	0,42/ $<0,05^*$	0,32/ $<0,05^*$	-	0,47/ $<0,05^*$	0,32/ $<0,05^*$	-	-

Примечание: г – коэффициент Пирсона; р – достоверность различий; * – достоверные различия при $p < 0,05$; (-) – отсутствие корреляционной зависимости; NS – недостоверная корреляционная зависимость.

КЛІНІЧНА ТА ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА МЕДИЦИНА

ожирении, ИР и диабете нуждается в дальнейшем изучении.

По нашим данным, уровень резистина у пациентов с (ГБ+СД2Т) коррелирует с концентрацией глюкозы крови ($r = 0,35$, $p < 0,05$). Циркулирующий в крови резистин значительно повышается параллельно с концентрациями инсулина натощак, глюкозы натощак и липидов (ОХС и ТГ), подтверждая, что этиология резистина относится к увеличению адипозности. Концентрация резистина статистически значимо отличались у пациентов с ГБ и СД2Т по сравнению с контрольной группой и позитивно коррелирует с ИМТ ($r = 0,24$, $p < 0,05$) и с индексом НОМА – IR ($r = 0,37$, $p < 0,05$), что согласуется с данными других авторов [7], но отрицательно коррелирует с концентрацией ХС ЛПВП ($r = -0,19$, $p < 0,05$) (табл. 1, 2). Резистин – важное связующее звено между возрастающей массой тела и ИР. Возможно, висцеральный жир играет определенную роль на ранних стадиях развития метаболического синдрома, например, на стадии нарушения глюкозотolerантности.

ФНО- α , является важным медиатором воспаления и может индуцировать некоторые другие воспалительные цитокины [24]. Известно, что ФНО- α способствует развитию ИР путем ингибирования экспрессии генов, которые являются основными для сигнализации инсулина и дифференциации адипоцитов. Циркулирующий ФНО- α и экспрессия гена в адипозной ткани повышается с ИР [7]. У людей экспрессия гена ФНО- α в адипозной ткани коррелирует с ИМТ и гиперинсулинемией, тогда как потеря веса снижает уровни ФНО α [24]. Показана связь плазменных уровней ФНО- α натощак с ИР в Framingham Offspring Study [16]. В наших исследованиях наблюдается прямая корреляция между концентрацией этого цитокина и основными показателями ИР – уровнями глюкозы и инсулина натощак (табл. 2). Прогрессирование метаболического синдрома иявление в диагнозе СД приводят к статистически достоверным изменениям показателей углеводного обмена, которые коррелируют с концентрацией ФНО- α . Уровень ФНО- α также коррелирует с повышением концентрации ТГ ($r = 0,41$, $p = 0,01$) и весом пациентов ($r = 0,34$; $p < 0,05$), что согласуется с данными других авторов [9].

Итак, секреция ФНО- α , возрастающая при метаболических нарушениях, тесно связана с абдоминальной жировой тканью и сопряжена с изменениями липидного (ТГ) и углеводного (глюкоза, инсулин) профиля крови, чем способствует повышению риска атеросклероза.

Патология крупных сосудов – одна из главных причин смертности при СД2Т [24]. Высокой частоте этой патологии при диабете способствуют многие факторы. Один из них – АГ. Изменения в сердце, головном мозге, глазах, почках и сосудах у больных АГ могут обнаруживаться не только на ранних стадиях, но и иногда предшествуют ее развитию и тогда служат предвестниками формирования ГБ.

Показана тесная корреляция толщины комплекса интима-медиа (ТИМ) в сонных артериях с нарушением липидного состояния крови, гиперинсулинемией, курением, повышением САД. Задолго до клинических проявлений атеросклероза в интиме и субэндотелиальном слое артерии запускается сложный патологический механизм формирования атеромы.

Сосудистый эндотелий является одной из мишней ФНО- α . Обладая способностью индуцировать апоптоз эндотелиоцитов, ФНО- α вызывает генерализацию в клеточной мембране активных форм кислорода (супероксид-радикалов), а также NO; влияет на эндотелий, усиливая экспрессию молекул адгезии [24]. Вероятно, при МС сосудистая дисфункция развивается задолго до явных нарушений углеводного обмена, что свидетельствует о важности раннего выявления ИР как фактора риска эндотелиальной дисфункции. Под влиянием комплекса характерных для синдрома ИР гормонально метаболических и гемодинамических нарушений функция эндотелия претерпевает сложные изменения, что в итоге приводит к преобладанию вазоконстрикции и создает предпосылки для возникновения и быстрого прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний. Наряду с ИР развитию дисфункции эндотелия способствуют и повышенные концентрации адипоцитинов, и провоспалительное состояние [9].

Полученные изменения ТИМ у обследованных пациентов свидетельствуют о распространении раннего атероматозного процесса в сонных артериях. Корреляционный анализ показал прямую зависимость величины ТИМ с основными показателями углеводного и липидного метаболизма (ТГ, глюкоза, инсулин натощак, НОМА-IR). Наблюдаемые достоверные связи ТИМ с концентрацией ФНО- α в плазме дают возможность предположить, что, вероятно, воспалительные процессы в эндотелии сосудов предшествуют и способствуют изменениям просвета сосудов и толщины сосудистой стенки.

Повышение концентрации циркулирующих адипокинов связано с воспалительным процессом, который, по мнению многих авторов, играет ключевую роль в этиологии атеросклероза и диабета [4, 21, 25]. Корреляция концентрации ФНО- α , резистина и висфатина с ИМТ и показателями углеводного обмена подтверждают, что адипокины, возможно, имеют важное значение в метаболических изменениях, предшествующих или связанных с ИР. Ранее было показано, что ФНО- α и резистин участвуют в развитии ожирения и ИР у людей [7, 21]. ФНО- α действует как высокоорганизованный цитокин, влияющий на синтез, секрецию и активность других адипокинов, которые воздействуют на эндотелий. На молекулярном уровне он повышает адгезию лейкоцитов к эндотелию, активирует провоспалительный путь, зависимый от ядерного фактора kB (NF-kB), индуцирует экспрессию в ЭК молекул адгезии сосудов и эндотелин-1 [24]. Вероятно, ФНО- α действительно инициирует повышение концентрации резистина, о чем свидетельствует корреляционная зависимость

КЛІНІЧНА ТА ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА МЕДИЦИНА

изменений уровня ФНО- α и резистина у обследованных пациентов нашего исследования.

Выводы.

1. Установлено, что с прогрессированием основных компонентов МС (ГБ, ИР) усугубляются нарушения углеводного и липидного метаболизма.

2. Выявлена увеличенная продукция адипокинов (ФНО- α , резистина и висфатина) у гипертоников с ИР и с СД2Т.

3. Отмечена взаимосвязь между концентрацией ФНО- α и избыточным весом тела, показателями углеводного (уровни глюкозы, индекс НОМА – IR) и липидного обмена (ТГ).

4. Показана тесная связь между увеличенными показателями КИМ и прогрессированием метаболических нарушений, уровнем АД, на фоне

повышенных концентраций адипокинов, демонстрируя взаимоотношения между метаболическими нарушениями, воспалением и функцией эндотелия у гипертоников.

Перспективы дальнейших исследований.

Продолжение проведения исследований в этом направлении, изучение факторов воспаления и гормонов жировой ткани, сопутствующего изменения липидного и углеводного обменов, ТИМ, ассоциированных с АГ позволит более углубленно изучить патогенез метаболических расстройств у пациентов с гипертонической болезнью, точнее прогнозировать возрастание кардиоваскулярного риска и разработать своевременные профилактические мероприятия.

Список литературы

1. Богачев Р.С. Влияние эналаприла на состояние миокарда левого желудочка и механизмы атерогенеза у больных артериальной гипертонией / Р.С. Богачев, И.Б. Базика, С.А. Долгинцева // Кардиология. – 2000. - № 12. - :С. 61–63.
2. Грицаенко Г.А. Кардиоренальный синдром как предиктор ремоделирования сосудов у больных артериальной гипертонией / Г.А. Грицаенко, Л.Н. Хусаинова, И.Г. Беляева, Л.Н. Мингазетдинова // Фундаментальные исследования. – 2010. – № 3 – С. 37-43.
3. Лапач С.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием / С.Н. Лапач, А.В. Губенко, П.Н.Бабич. - Excel.— К.: Морион, 2001.— 408 с.
4. Метаболический синдром / Под ред. чл.-корр. РАМН Г.Е.Ройтберга. : М54 пресс-информ, 2007. - 224 с.
5. Шляхто Е.В. Ремоделирование сердца при гипертонической болезни / Е.В. Шляхто, А.О. Конради // Сердце. - 2002. - Т.1 – № 5(5) – С. 13–18
6. Яфасов К.М. Дислипидемия при сахарном диабете 2-го типа: патогенез и лечение / К.М. Яфасов, Н.В. Дубянская // Кардиология. - 2001. - № 9. - С. 74–77.
7. Ali A. Rizvi Inflammation markers as mediators of vasculo-endothelial dysfunction and atherosclerosis in the metabolic syndrome and type 2 diabetes / Ali A. Rizvi // Chin Med J. - 2007. - Vol.120(21).- P.1918-1924.
8. Banerjee R.R. Resistin: molecular history and prognosis / R.R. Banerjee, M.A. Lazar // J. Mol. Med. - 2003. - Vol. 81. - P. 218.
9. Cardellini M. Carotid artery intima-media thickness is associated with insulin-mediated glucose disposal in nondiabetic normotensive offspring of type 2 diabetic patients / M. Cardellini, M.A. Marini, S. Frontoni [et al.] // Am J. Physiol. Endocrinol. Metab. - 2007. - Vol. 292. - P. E347–E352.
10. Chen M.P. Elevated plasma level of visfatin/pre-B colony-enhancing factor in patients with type 2 diabetes mellitus / M.P. Chen // J. Clin.Endocr.Metab. - 2006. - Vol. 91. - P. 295-299.
11. Folkow B. Physiological aspects of primary hypertension / B. Folkow // Physiol Rev. - 1990. - Vol. 62. - P. 565-581.
12. Fukuhara A. Visfatin: a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin / A. Fukuhara, M. Matsuda, M. Nishizawa // Science. - 2005. - Vol. 307. - P. 426-430.
13. Grundy S.M. Diagnosis and Management of the Metabolic Syndrome: An American Heart Association / S.M. Grundy, J.I. Cleeman, S.R. Daniels // National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. Circulation. - 2005. - Vol.112. - P. 2735–2752.
14. Guzik T.J. Adipocytokines novel link between inflammation and vascular function? / T.J. Guzik, D. Mangalat, R. Korbut // J. Physiology Pharmacology. - 2006. - Vol. 57. - P. 505-528.
15. Haider D.G. Increased plasma visfatin concentrations in morbidly obese subjects are reduced after gastric banding / D.G. Haider, K. Schindler, G. Schaller // J. Clin. Endocrinol. Metab. - 2006. - Vol. 91. - P. 1578–1581.
16. Hidekuni Inadera.The usefulness of circulating adipokine levels for the assessment of obesity-related health problems / Inadera Hidekuni //International Journal of Medical Sciences. - 2008. - Vol. 5(5). - P. 248-262.
17. Hanefeld M. Anti-Inflammatory Effects of Pioglitazone and/or Simvastatin in High Cardiovascular Risk Patients With Elevated High Sensitivity C-Reactive Protein The PIOSTAT Study / M. Hanefeld, N. Marx, A. Przytzner // J. Am. Coll. Cardiol. – 2007. - Vol. 49. - P. 290-297.
18. Panagiotis Koulias. Lin Effects of Adipocyte-Derived Cytokines on Endothelial Functions: Implication of Vascular Disease / Koulias Panagiotis, M.D., Hong Chai, M.D., Ph.D., Peter H. Lin // Journal of Surgical Research. - 2005. - Vol. 126. - P. 121–129.
19. Ritchie S.A. The link between abdominal obesity, metabolic syndrome and cardiovascular disease / S.A. Ritchie, J.M.C. Connell // Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases. - 2007. - Vol.17. - P. 319-326.
20. Shankar S.S. Obesity and endothelial dysfunction / S.S. Shankar, H.O. Steinberg // Semin. Vasc. Med. - 2005. - Vol. 5. - P. 56 – 64.
21. Steppan C.M. The hormone resistin links obesity to diabetes / C.M. Steppan, S.T. Bailey, S. Bhat // Nature. - 2001. - Vol. 409. - P. 307–312.
22. Syed Abdus Saboor Aftab Thickness of the intima media as a new correlate for atherosclerosis risk factors in Indian type 2 diabetes patients / Syed Abdus Saboor Aftab // International Journal of Diabetes Mellitus. - 2009. - №1. - P. 7–10.
23. Verma S. Fundamentals of endothelial function for the clinical cardiologist / S. Verma, T. Anderson // Circulation. - 2002. - Vol. 105. - P. 546–549.

КЛІНІЧНА ТА ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА МЕДИЦИНА

24. Waleed Aldhahi. Adipokines, Inflammation, and the Endothelium in Diabetes / Aldhahi Waleed, Hamdy Osama // Current Diabetes Reports. - 2003. - Vol. 3. - P. 293–298.
25. Yuan M. Reversal of obesity and diet-induced insulin resistance with salicylates or targeted disruption of Ikkbeta / M. Yuan, N. Konstantopoulos, J. Lee // Science. - 2001. - Vol. 293. - P. 1673–1677.
26. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension // J. Hypertension.- 2007.- Vol. 25.- P. 1105–1187.

УДК 616.12-008.331.1+616.379-008.64] – 092:616.133

ВЗАЙМОСВЯЗЬ ИЗМЕНЕНИЙ УРОВНЯ АДИПОКИНОВ С ТОЛЩИНОЙ КОМПЛЕКСА ИНТИМА-МЕДИА СОННЫХ АРТЕРИЙ У ГИПЕРТЕНЗИВНЫХ ПАЦИЕНТОВ В СОЧЕТАНИИ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Школьник В.В.

Резюме. Артериальная гипертензия (АГ) - одно из наиболее распространенных кардиоваскулярных заболеваний. Метаболический синдром, в состав которого входит АГ рассматривается как совокупность гормональных и метаболических нарушений, взаимосвязанных факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета. Развитие воспалительных процессов в данных патологических условиях сопровождается параллельным возрастанием содержания цитокинов – медиаторов воспаления, гормонов жировой ткани. При этом наблюдается утолщение комплекса интима-медиа крупных артерий, прежде всего сонных и, как следствие, развитие и прогрессирование атеросклероза.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, сахарный диабет 2 типа, адипокины, ТИМ.

УДК 616.12-008.331.1+616.379-008.64] – 092:616.133

ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК ЗМІН РІВНЯ АДІПОКІНІВ З ТОВЩИНОЮ КОМПЛЕКСУ ІНТИМА-МЕДІА СОННИХ АРТЕРІЙ У ГІПЕРТЕНЗИВНИЙ ПАЦІЄНТІВ У ПОЄДНАННІ З ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ

Школьник В.В.

Резюме. Артеріальна гіпертензія (АГ) - одне з найбільш поширеніх кардіоваскулярних захворювань. Метаболічний синдром, до складу якого входить АГ розглядається як сукупність гормональних і метаболічних порушень, взаємопов'язаних факторами ризику розвитку серцево-судинних захворювань і цукрового діабету. Розвиток запальних процесів в даних патологічних умовах супроводжується паралельним зростанням змісту цитокінів - медіаторів запалення, гормонів жирової тканини. При цьому спостерігається потовщення комплексу інтима-медіа великих артерій, насамперед сонних і, як наслідок, розвиток і прогресування атеросклерозу.

Ключові слова: гіпертонічна хвороба, цукровий діабет 2 типу, адіпокіни, ТІМ.

UDC 616.12-008.331.1+616.379-008.64] – 092:616.133

Relationship Between Changes Levels Of Adipokines With The Thickness Of Intima-Media Carotid Arteries In Hypertensive Patients Combined With Diabetes

Shkolnik V. V.

Summary. Arterial hypertension (AH) - one of the most common cardiovascular diseases. Metabolic syndrome, which includes hypertension treated as a combination of hormonal and metabolic disorders, related risk factors for cardiovascular disease and diabetes. Development of inflammatory processes in these pathological conditions accompanied by a parallel increase in cytokines - mediators of inflammation, adipose tissue hormones. This is accompanied by thickening of the intima-media of large arteries, especially carotid and as a consequence, the development and progression of atherosclerosis.

Key words: hypertension, type 2 diabetes, adipokines, TIM.

Стаття надійшла 5.10.2011 р.