

## ВЗАЄМОЗВ'ЯЗКИ АДИПОКІНІВ КРОВІ З МАРКЕРАМИ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ У ХВОРИХ НА НЕАЛКОГОЛЬНУ ЖИРОВУ ХВОРОБУ ПЕЧІНКИ З НАДЛИШКОВОЮ МАСОЮ ТІЛА ТА ОЖИРІННЯМ

<sup>1</sup>Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова (м. Вінниця)

<sup>2</sup>Вінницький обласний клінічний високоспеціалізований ендокринологічний центр (м. Вінниця)  
ek3727@gmail.com

**Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами.** Дана робота є фрагментом НДР кафедри клінічної фармації та клінічної фармакології Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова «Органопротекторна ефективність та безпека метаболічних коректорів в терапії коморбідних патологічних станів», № державної реєстрації: 0114U000195.

**Вступ.** Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) визнана найбільш розповсюдженим типом ураження серед усіх хронічних хвороб печінки у США та країнах західної Європи [1]

НАЖХП тісно пов'язана з ожирінням, інсулінорезистентністю і кардіоваскулярною патологією. Багатьма дослідниками НАЖХП розглядається як печінковий прояв метаболічного синдрому [2]. На сьогодні жирова тканина - активний ендокринний орган, що виконує низку ендокринних, паракринних і аутокринних функцій і в якому синтезується значна кількість гормонів і біологічно активних пептидів. При надлишковій масі тіла відбувається не лише проліферація і гіпертрофія адипоцитів, але ще інфільтрація макрофагами з подальшим розвитком запальних реакцій, внаслідок чого змінюється метаболічна активність жирової тканини. Саме тому ряд вчених вважають патологічне ожиріння хронічним системним запальним процесом [3].

Ключовим фактором у патогенезі НАЖХП є інсулінорезистентність (ІР), яку вважають печінковим компонентом резистентності до інсуліну [4,5]. Хоча патогенез НАЖХП ще повністю не з'ясований, складна взаємодія між адипокінами та цитокінами, які продукуються адипоцитами та запальними клітинами, що проникають в жирову тканину, грають вирішальну роль у розвитку метаболічного синдрому та НАЖХП [6,7]. Низький рівень адипонектину (<10 мкг/мл) у сироватці, незалежно від ІР та ІМТ, пов'язаний з розвитком неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ). Тому в майбутньому рівень адипонектину може бути використаний в якості неінвазивного предиктора НАСГ [8].

Лептин та адипонектин беруть участь у регуляції метаболічних процесів та енергетичного обміну, впливають на ендотеліальний гомеостаз. Адипонектин може функціонувати як негативний регулятор ангиогенезу. Він інгібує проліферацію та міграцію ендотеліальних клітин і помітно перешкоджає росту нових кровеносних судин [9].

Первинним дефектом, що лежить в основі розвитку ІР, є дисфункція ендотеліальних клітин судин [10].

Відомо, що ендотеліальна дисфункція може зумовлювати зв'язок між НАЖХП та ризиком виникнення серцево-судинної патології [11,12]. За наяв-

ності ішемічної хвороби серця (ІХС) із супутнім НАСГ відзначено порушення в системі NO, яке характеризується зменшенням рівня нітритів за одночасного зростання рівня NOS, що свідчить про наявність ендотеліальної дисфункції [13].

На сьогодні актуально з'ясувати патогенетичні ланцюги формування ожиріння, НАЖХП, ендотеліальної дисфункції, кардіоваскулярної патології.

**Мета дослідження.** Оцінити взаємозв'язок рівня адипокінів, маркерів ендотеліальної дисфункції зі ступенем ожиріння, інсулінорезистентністю у пацієнтів на НАЖХП.

**Об'єкт і методи дослідження.** Обстежено 195 хворих НАЖХП з надлишковою масою тіла та ожирінням, з них 68 - з надмірною масою (ІМТ-25-29,9 кг/м<sup>2</sup>), 50 - ожирінням I ступеня (ІМТ-30-34,9 кг/м<sup>2</sup>), 24 - ожирінням II ступеня (ІМТ-35-39,9 кг/м<sup>2</sup>). 53 пацієнти мали нормальну масу тіла (ІМТ-18-24,9 кг/м<sup>2</sup>). Серед обстежених 119 жінок (61,1) і 76 чоловіків (38,9%). Обстежено також 20 практично здорових осіб. Вік обстежених варіював від 27 до 59 років, медіана - 55 років (міжквартильний розмах Q<sub>1</sub>-Q<sub>3</sub>) від 40 до 61 року.

Від кожного обстеженого пацієнта прийнято інформовану згоду на використання матеріалів у наукових дослідженнях. На проведення дослідження отримано дозвіл комітету з біоетики Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова (протокол № 5 від 27 березня 2014 року).

Для встановлення діагнозу НАЖХП після ретельного аналізу клініко-анамнестичних даних застосовували такі діагностичні критерії: ультрасонографічну картину стеатогепатита; достовірні дані про невживання або вживанні мінімальних доз алкоголю (<40 г на тиждень); відсутність серологічного підтвердження вірусної етіології гепатиту [14].

НАЖХП діагностували на підставі даних ультразвукового дослідження, критеріями стеатоза (Assvix V20 Prestige) були: дистальне загасання ехосигналу; дифузна гіперехогенність паренхіми печінки, збільшення ехогенності печінки в порівнянні з нирками; нечіткість судинного малюнка.

Для оцінки наявності та вираженості фіброзу печінки проведена еластометрія, яка виконана за методикою - FibroScan (Echosens, Франція).

У всіх пацієнтів вимірювали такі параметри: зріст, масу тіла, окружність плеча, окружність талії і стегон, товщину шкірно-жирових складок. Проводили ультразвукове дослідження печінки. Забір крові для біохімічних досліджень проводили в ранкові години шляхом венепункції ліктьової вени. Після центрифугування в сироватці крові визначали за загальноприйнятими методиками активність ферментних

маркерів цитолізу: аланінамінотрансферази (АЛТ), аспартатамінотрансферази (АСТ) і холестази: лужної фосфатази (ЛФ), рівень загального білірубину і його фракцій, показників ліпідного обміну: загальний холестерин, холестерин ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ), тригліцериди, холестерин ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ).

Критерієм НАЖХП в стадії НАСГ в нашому дослідженні стало підвищення концентрації трансаміназ (АЛТ, АСТ, ЛФ) більш ніж в 2 рази від рівня, рекомендованого для практично здорових осіб.

Рівень глюкози глюкозооксидазним методом, інсуліну імуноферментним методом, оцінювали натщесерце і через 2:00 після прийому протягом 5 хвилин 75 г глюкози, розчиненої в 250-300 мл води. Наявність ІР оцінювали за рівнем індексу НОМА-ІР (Homeostasis Model Assessment Insulin Resistance), який розраховували за формулою:

$$НОМА - IR = \frac{\text{концентрація інсуліну} \left( \frac{\text{мкОД}}{\text{мл}} \right) \times \text{глюкоза натще} \left( \frac{\text{ммоль}}{\text{л}} \right)}{22,5}$$

Для визначення наявності та ступеню вираженості ІР застосовували також методику визначення коефіцієнта ІР за F. Caro, який розраховували за формулою:

$$\text{Коефіцієнт Caro} = \frac{\text{глюкоза} \left( \frac{\text{ммоль}}{\text{л}} \right)}{\text{інсулін} \left( \frac{\text{мкОД}}{\text{мл}} \right)}$$

Критеріями наявності ІР вважали значення НОМА більше 2,77, індексу Caro менше 0,33, тобто чим вище індекс НОМА та чим нижче індекс Caro тим нижча чутливість тканин до інсуліну, а ІР відповідно зростає.

У всіх обстежених визначали рівень С-реактивного білка (СРБ), ендотеліну (ЕТ-1) імуноферментним методом з використанням комерційних наборів «hsCRP ELISA» («DRG» США) і «Endothelin-1» («DRG» США). Активність фактора Віллебранда (vWF) визначали імуноферментним методом з використанням набору фірми «Shield diagnostics», Великобританія.

Рівень адипокінів (лептину та адипонектину) визначали на імуноферментному аналізаторі FaxStart (США) за наборами “Human Leptin Quantikine ELISA Kit” (RDS, США), “Human Adiponectin ELISA” (BioVendor, Чехія). Співвідношення між вмістом адипонектину та лептину представляли як десятиковий логарифм (log A/L).

Статистичний аналіз отриманих результатів проведений із застосуванням програми «STATISTICA 8» фірми Statsoft з використанням параметричних і непараметричних методів оцінки отриманих результатів. Дані представлені у вигляді медіани (Me) та міжквартильного розмаху (Q1-Q3) Нормальність розподілу перевіряли з використанням тесту Колмогорова–Смірнова. У зв'язку з асиметричним розподілом використовували непараметричний ранговий U-критерій Манна–Уїтні. Статистичну значущість різ-

ниці між порівнювальними величинами вважали вірогідною при  $p < 0,05$ .

**Результати досліджень та їх обговорення.** За результатами нашого дослідження встановлено, що показники СРБ, активності vWF, ЕТ-1 у хворих на НАЖХП з надлишковою масою тіла та ожирінням статистично значуще були більшими порівняно з показниками практично здорових осіб (**табл. 1**). Показник СРБ був більшим у 2,51 – 4,01 раза, активність vWF була більшою в 1,47 – 1,78 раза, рівень ЕТ-1 був більшим у 2,36 – 3,11 раза ( $p < 0,05$ ).

Показники вуглеводного обміну теж змінювались порівняно з показниками практично здорових осіб (**табл. 2**). Рівень інсуліну у всіх хворих на НАЖХП був статистично значуще більшим. Так у хворих з нормальною масою тіла був більшим у 1,60 раза, з надлишковою масою тіла – в 2,23 раза, з ожиріння 1 ступеня – у 2,86 раза, з ожиріння 2 ступеня – у 3,06 раза ( $p < 0,05$ ). У хворих з надлишковою масою та ожирінням статистично значуще були більшими показники рівня глюкози (у 1,36 - 1,59 раза), індекса НОМА-ІР (у 2,25 – 4,48 раза). Індекс Caro був меншим у 1,65 – 1,89 раза.

Ми спостерігали, що концентрація лептину в сироватці крові у хворих на НАЖХП була статистично значуще вищою (у 2,05-3,78 раза) порівняно з показниками практично здорових осіб (**табл. 3**). Разом з тим, у осіб надлишковою масою та ожирінням нижчими виявились показники концентрації адипонектину (у 1,54-1,92 раза) та індексу log A/L (у 1,16-1,32 раза).

**Таблиця 1.**

**Критерії запалення та функції ендотелію у хворих НАЖХП з надлишковою масою тіла та ожирінням, Me(Q1-Q3)**

Показник	Контроль	НАЖХП			
	Нормальна маса тіла	Нормальна маса тіла	Надлишкова маса тіла	Ожиріння 1 ступеня	Ожиріння 2 ступеня
ІМТ (кг/м <sup>2</sup> )	22,83 (21,52-24,03)	23,10 (22,07-23,83)	26,09 (25,56-27,28)	32,05 (31,05-33,40)	36,59 (35,29-38,01)
СРБ (мг/л)	1,68 (0,28-1,96)	3,64 (1,68-4,32)	4,19* (2,80-5,90)	5,81* (4,37-7,40)	6,73* (4,84-8,79)
Фактор фон Віллебранда (%)	92,42 (77,15-103,24)	106,33 (93,63-122,25)	136,00* (115,55-156,43)	146,45* (135,75-166,05)	164,72* (149,53-180,03)
ЕТ-1 пг/мл	5,11 (4,47-5,71)	7,62 (6,56-11,20)	12,08* (9,80-14,57)	14,70* (12,68-15,69)	15,53* (14,98-16,10)

**Примітка.** \* – статистично значущі відмінності ( $p < 0,05$ ) за критерієм Манна-Уїтні між відповідними показниками у порівнянні з показниками практично здорових осіб.

Графічний аналіз взаємозв'язку концентрації адипонектину з ІМТ у хворих на НАЖХП представлений на **рис. 1**. Встановлено наявність сильного зворотного кореляційного взаємозв'язку між даними параметрами, так коефіцієнт кореляції Спірмена склав -0,76 при  $p = 0,0000$ .

Кореляційний аналіз виявив наявність прямої залежності між НОМА-ІР та концентрацією лептину ( $r = 0,8$ ;  $p = 0,0000$ ) і зворотного зв'язку між НОМА-ІР та концентрацією адипонектину ( $r = -0,66$ ;  $p = 0,0000$ ) та індексом log A/L ( $r = -0,71$ ;  $p = 0,0000$ ) Очевидно, що зниження концентрації адипонектину при паралельному збільшенні вмісту лептину підсилюють ІР.

Збільшення рівня лептину та зниження рівня адипонектину в сироватці крові є маркерами ІР, ендотеліальної дисфункції, атеросклерозу [15]. Зниження рівня адипонектину і, особливо, зниження інтеграль-

**Показники вуглеводного обміну у хворих на НАЖХП з надлишковою масою тіла та ожирінням, Me(Q1-Q3)**

Показник	Контроль	НАЖХП			
	Нормальна маса тіла	Нормальна маса тіла	Надлишкова маса тіла	Ожиріння 1 ступеня	Ожиріння 2 ступеня
Глюкоза (ммоль/л)	4,12 (4,05-5,12)	4,76 (4,10-5,10)	5,60* (5,22-5,92)	6,10* (5,36-7,27)	6,55* (6,12-6,85)
Інсулін (мкОД/л)	7,52 (5,10-10,2)	12,03* (10,80-12,50)	16,80* (15,65-18,23)	21,50* (20,10-22,28)	22,95* (21,98-23,58)
Індекс НОМА IR	1,52 (1,30-1,86)	2,56 (2,15-2,93)	4,18* (3,53-4,78)	5,85* (5,02-6,86)	6,81* (5,99-7,16)
Індекс Саго	0,53 (0,48-0,62)	0,41 (0,36-0,44)	0,32* (0,31-0,34)	0,29* (0,26-0,35)	0,28* (0,27-0,30)

**Примітка.** \* – статистично значущі відмінності (p<0,05) за критерієм Мана-Уїтні між відповідними показниками у порівнянні з показниками практично здорових осіб.

**Показники адипоцитокінів у хворих на НАЖХП з надлишковою масою тіла та ожирінням, Me(Q1-Q3)**

Показник	Контроль	НАЖХП			
	Нормальна маса тіла	Нормальна маса тіла	Надлишкова маса тіла	Ожиріння 1 ступеня	Ожиріння 2 ступеня
Адипонектин (мкг/мл)	17,23 (13,12-18,85)	16,50 (14,53-18,15)	11,20* (10,18-12,96)	9,45* (8,90-10,00)	9,00* (8,48-9,25)
Лептин (нг/мл)	4,26 (3,83-5,25)	5,76* (5,13-6,20)	8,55* (7,50-10,00)	12,50* (11,58-13,00)	16,10* (15,40-16,90)
Індекс log A/L	3,62 (3,40-3,74)	3,47* (3,38-3,52)	3,13* (3,01-3,23)	2,87* (2,85-2,91)	2,74* (2,72-2,77)

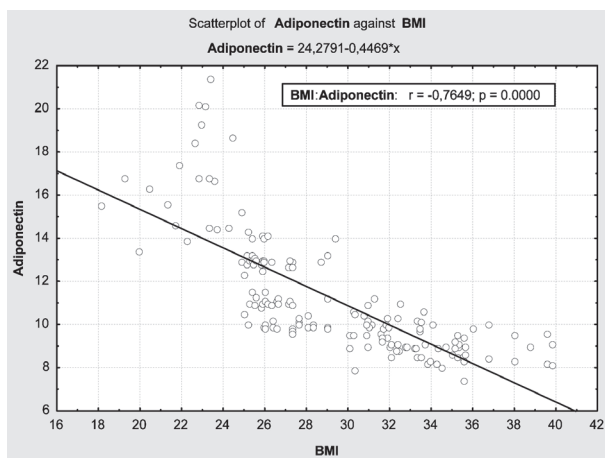
**Примітка.** \* – статистично значущі відмінності (p<0,05) за критерієм Мана-Уїтні між відповідними показниками у порівнянні з показниками практично здорових осіб.

**Таблиця 2.** тину, коефіцієнт кореляції Спірмена склав - 0,55 при p = 0,0000 (**рис. 2**).

При дослідженні взаємозв'язку маркера ендотеліальної дисфункції ET-1 з концентрацією С-реактивного білка (**рис. 3**) встановлено наявність прямого кореляційного взаємозв'язку середньої сили (r = 0,58, p = 0,0000). Літературні дані свідчать [17], що інтенсивність виділення СРБ тісно пов'язана з особливостями ліпідного обміну й інсулінорезистентністю, які сприяють розвитку атеросклерозу, атеротромбозу (через розвиток ендотеліальної дисфункції), але патогенетичні механізми розвитку цих процесів залишаються недостатньо вивченими.

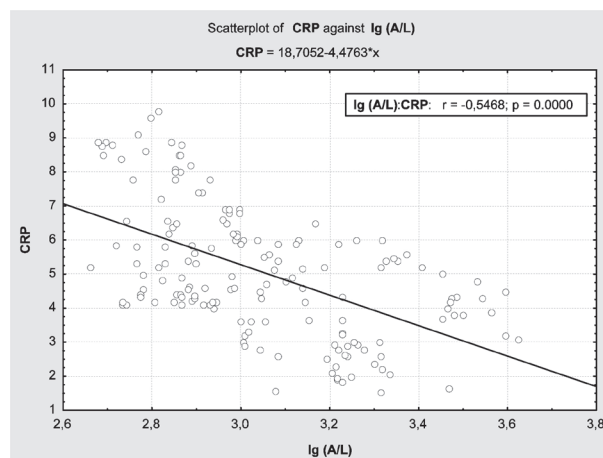
Нами виявлений прямий сильний взаємозв'язок (**рис. 4**) маркера ендотеліальної дисфункції ET-1 з vWF (r = 0,75;

**Таблиця 3.**



**Рис. 1.** Взаємозв'язок концентрації адипонектину з індексом маси тіла у пацієнтів на НАЖХП з надлишковою масою тіла та ожирінням.

**Примітка:** r - коефіцієнт кореляції Спірмена;  
p - достовірність коефіцієнта кореляції.



**Рис. 2.** Взаємозв'язок концентрації С-реактивного білка з показником десятичного логарифму співвідношення між вмістом адипонектину та лептину у пацієнтів на НАЖХП з надлишковою масою тіла та ожирінням.

**Примітка:** r - коефіцієнт кореляції Спірмена;  
p - достовірність коефіцієнта кореляції.

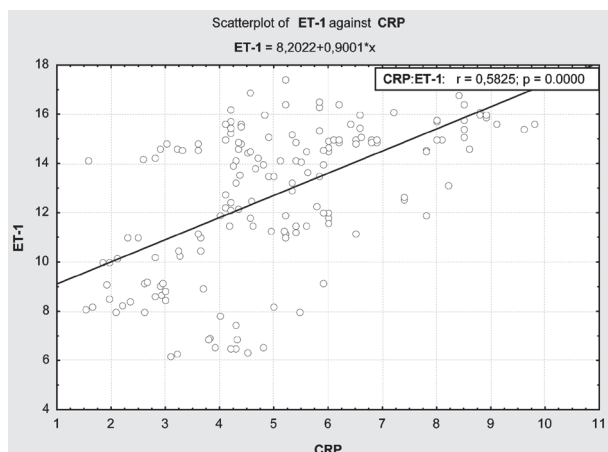
ного показника дисадипокінемії  $lg \frac{\text{Адипонектин}}{\text{Лептин}}$  у сироватці крові має тісний взаємозв'язок з підвищенням ІМТ, окружністю талії та окружністю талії/стегон, ІР та дисліпідемією [16].

Порівняльний аналіз рівня маркера запалення СРБ у хворих з ожирінням показав наявність прямого взаємозв'язку з НОМА-ІR (r=0,58; p=0,0000), рівнем глюкози (r=0,44; p=0,0000) та інсуліну (r=0,66; p=0,0000) в крові.

Відзначено наявність зворотного зв'язку концентрації СРБ з показником десятичного логарифму співвідношення між вмістом адипонектину та леп-

p = 0,0000). Відповідно до сучасних уявлень, vWF вважають маркером гострої фази реакції запалення і тромбозу та взаємодіє, в першу чергу, з колагеном і мікрофібрилами субендотелію [18]. Збільшення рівня ET-1 і активності vWF в плазмі крові говорить про порушення вазоконстрикторної та адгезивної функції ендотелію у хворих на НАЖХП.

**Висновки.** У хворих на НАЖХП з надлишковою масою тіла та ожирінням підвищення рівня лептину, зниження рівня адипонектину у сироватці крові асоціювалося з підвищенням індексу маси тіла, інсулінорезистентністю, збільшенням концентрації СРБ.

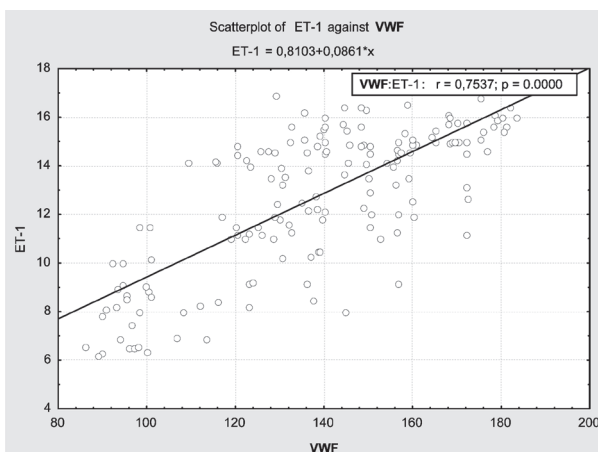


**Рис. 3.** Взаємозв'язок концентрації ендотеліну-1 з концентрацією С-реактивного білка у пацієнтів на НАЖХП з надлишковою масою тіла та ожирінням.

Примітка:  $r$  - коефіцієнт кореляції Спірмена;  
 $p$  - достовірність коефіцієнта кореляції.

Розвиток хвороби асоціюється з розвитком ендотеліальної дисфункції (підвищенням концентрації ET-1 і активності vWF).

Встановлений прямий кореляційний зв'язок середньої сили між концентраціями ET-1 та СРБ.



**Рис. 4.** Взаємозв'язок концентрації ендотеліну-1 з фактором фон Віллебранда у пацієнтів на НАЖХП з надлишковою масою тіла та ожирінням.

Примітка:  $r$  - коефіцієнт кореляції Спірмена;  
 $p$  - достовірність коефіцієнта кореляції.

**Перспективи подальших досліджень.** Досить актуальним є пошук методів терапевтичної корекції порушень секреції адипокінів і їх впливу на метаболізм і функції гепатоцитів, ендотеліоцитів і інших окремих клітин.

## Література

- Sayiner M, Koenig A, Henry L, Younossi ZM. Epidemiology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis in the United States and the Rest of the World. *Clin Liver Dis* 2016 May 20;(2):205-14. PMID: 27063264 DOI: 10.1016/j.cld.2015.10.001
- Anstee QM, McPherson S, Day CP. How big a problem is non-alcoholic fatty liver disease? *BMJ* 2011 July 18;343:d3897. PMID: 21768191 DOI: 10.1136/bmj.d3897
- Weisberg SP, McCann D, Desai M, Rosenbaum M, Leibel RL, Ferrante AW Jr. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J. Clin. Invest.* 2003 Dec;112(12):1796-808. PMID: PMC296995 DOI: 10,1172 / JCI19246
- Babak OI, Kolesnikova OV, Shut IV. Vplyv syrovatkovoho rivnia adyponektynu na vyrazhenist nealkoholnoho steatozu pechinky u khvorykh na tsukrovyy diabet 2 typu z nadlyshkovoio masoiu tila. *Suchasna gastroenterolohiia* 2011;1(57):5-11. [in Ukrainian].
- Pivtorak KV. The role of systemic inflammation and endothelial dysfunction in pathogenesis of cardiovascular disease in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *J. Hepatol.* 2016 Dec;64(2):S486. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0168-8278\(16\)00830-8](https://doi.org/10.1016/S0168-8278(16)00830-8)
- Finelli C, Tarantino G. What is the role of adiponectin in obesity related non-alcoholic fatty liver disease? *World J Gastroenterol.* 2013 Feb 14;19(6):802-12. PMID: PMC3574877 DOI: 10,3748 / wjg.v19.i6.802
- Polyzos SA, Toulis KA, Goulis DG, Zavos C, Kountouras J. Serum total adiponectin in nonalcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *Metabolism* 2011 Mar; 60(3):313-26. PMID: 21040935 DOI: 10,1016 / j.metabol.2010.09.003
- Kobyliak NM, Mykhalyshyn HP, Savcheniuk OA, Falalieieva TM. Patofiziologichna rol adyponektynu v rozvytku ozhyrinnia ta suputnykh zakhvoriuvan. *Svit medytsyny ta biolohii.* 2013;3(40):81-7. [in Ukrainian].
- Brakenhielm E, Veitonmaki N, Cao R, Kihara Sh, Matsuzawa Yu, Zhivotovsky B, Funahashi T, et al. Adiponectin-induced antiangiogenesis and antitumor activity involve caspase-mediated endothelial cell apoptosis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2004 Feb 24;101(8):2476-81. PMID: PMC356975
- Koval Vlu. Adypotsytokiny ta endotelialna dysfunksiia pry khronichnomu pankreatyti. *Ukraina. Zdorovia natsii.* 2015;1(33):144-8. [in Ukrainian].
- Federico A, Dallio M, Masarone M, Persico M, Loguercio C. The epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease and its connection with cardiovascular disease: role of endothelial dysfunction. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2016 Nov;20(22):4731-41. PMID: 27906428.
- Tsyntar TP, Fediv OI, Stupnytska Hla, Hluhovska SV. Endotelialna dysfunksiia ta morfofunktsionalni vlastyvyosti erytrotsyty pry nealkoholnomu steatohepatyti, poiednanomu z khronichnym obstruktyvnyym zakhvoriuvanniam lehen, u khvorykh na ozhyrinnia. *Mizhnarodnyi endokrynolohichnyi zhurnal.* 2017;13(6):415-9. DOI: <http://dx.doi.org/10.22141/2224-0721.13.6.2017.112881> [in Ukrainian].
- Skrpynyk IM, Maslova HS, Shcherbak OV. Osoblyvosti porushen stanu oksydu azotu u khvorykh na ishemichnu khvorobu sertsia v poiednanni z nealkoholnym steatohepatytom u dynamitsi patohenychnoho likuvannia. *Ukrainskyi terapevtychnyi zhurnal.* 2017;(3):20-5. [in Ukrainian].
- Svintsitskyi AS, Dzeman MI, Dynnyk NV. Osoblyvosti stanu zahalnoadaptyvnykh reaktsii orhanizmu pry zakhvoriuvanniakh pechinky. *Suchasna gastroenterolohiia.* 2012;4(66):47-52. [in Ukrainian].
- Marsche G, Zelzer S, Meinitze A, Kern S, Meissl S, Pregartne G, et al. Adiponectin Predicts High-Density Lipoprotein Cholesterol Efflux Capacity in Adults Irrespective of Body Mass Index and Fat Distribution. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017 Nov 1;102(11):4117-23. DOI: 10.1210/jc.2017-00933
- Stanislavchuk MA, Al Salim AA, Zaichko NV. Zv'язok dysadyponemii z kardiometabolichnymy chynnykamy ta strukturno-funktsionalnym stanom sertsia u cholovikiv z pisliainfarktym kardiosklerozom. *Bukovynskyi medychnyi visnyk.* 2017;21(1):154-9. [in Ukrainian].
- Hontsariuk DO, Khrystych TM, Fediv OI, Teleki YaM. Rol S-reaktyvnoho bilka v rozvytku khronichnoi zapalnoi reaktsii, aterosklerozu, insulin-orezystentnosti u khvorykh iz poiednanniam aterosklerozu ta khronichnoho pankreatytu. *Praktychna anhiolohiia.* 2012;3-4(52-53):21-5. [in Ukrainian].
- Tereshchenko SN, Zhyrov YV, Malychenko EV, Kazantseva EA. Sravnytelnaia kharakterystyka ynhybytorov anhyotenzyn prevrashchaisheho fermenta ramypryla y analapryla v lecheny khronicheskoi serdechnoi nedostatochnosti u zhenshchyn. *Kardiolohiia.* 2010;(4):64-8. [in Russian].

### ВЗАЄМОЗВ'ЯЗКИ АДІПОКІНІВ КРОВІ З МАРКЕРАМИ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ У ХВОРИХ НА НЕАЛКОГОЛЬНУ ЖИРОВУ ХВОРОБУ ПЕЧІНКИ З НАДЛИШКОВОЮ МАСОЮ ТІЛА ТА ОЖИРІННЯМ

Півторак К. В., Шевчук Н. А., Півторак Н. А.

**Резюме.** Досліджено взаємозв'язки рівня адипокінів, маркерів ендотеліальної дисфункції зі ступенем ожиріння, інсулінорезистентністю у пацієнтів на НАЖХП. Розвиток хвороби асоціюється з розвитком ендотеліальної дисфункції (підвищенням концентрації ендотеліну-1 і активності фактора Віллебранда). Встановлений прямий кореляційний зв'язок середньої сили між концентраціями ендотеліну-1 та С-реактивного білка. Зроблено висновок, що у хворих на НАЖХП з надлишковою масою тіла та ожирінням підвищення рівня лептину, зниження рівня адипонектину у сироватці крові асоціюється з підвищенням індексу маси тіла, інсулінорезистентністю, збільшенням концентрації С-реактивного білка.

**Ключові слова:** неалкогольна жирова хвороба печінки, надлишкова маса тіла, ожиріння, адипонектин, лептин, ендотелін-1.

### ВЗАИМОСВЯЗЬ АДИПОКИНОВ КРОВИ С МАРКЕРАМИ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ У БОЛЬНЫХ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ С ИЗБЫТОЧНОЙ МАССОЙ ТЕЛА И ОЖИРЕНИЕМ

Пивторак Е. В., Шевчук Н. А., Пивторак Н. А.

**Резюме.** Исследованы взаимосвязи уровня адипокинов, маркеров эндотелиальной дисфункции со степенью ожирения, инсулинорезистентностью у пациентов НАЖБП. Развитие болезни ассоциируется с развитием эндотелиальной дисфункции (повышением концентрации эндотелина-1 и активности фактора Виллебранда). Установлена прямая корреляционная связь средней силы между концентрациями эндотелина-1 и С-реактивного белка. Сделан вывод, что у больных НАЖБП с избыточной массой тела и ожирением повышение уровня лептина, снижение уровня адипонектина в сыворотке крови ассоциируется с повышением индекса массы тела, инсулинорезистентностью, увеличением концентрации С-реактивного белка.

**Ключевые слова:** неалкогольная жировая болезнь печени, избыточная масса тела, ожирение, адипонектин, лептин, эндотелин-1.

### INTERRELATION OF ADIPOKINS OF BLOOD WITH MARKERS OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH NONALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE WITH OVERWEIGHT AND OBESITY

Pivtorak K. V., Shevchuk N. A., Pivtorak N. A.

**Abstract.** *The purpose of the study* – evaluate the relationship between the level of adipokins, markers of endothelial dysfunction with the degree of obesity, insulin resistance in patients with NAFLD.

*Object and methods.* 195 patients with overweight and obesity were examined, 68 of them were overweight (BMI-25-29.9 kg / m<sup>2</sup>), 50 were obese of the 1st degree (BMI-30-34.9 kg / m<sup>2</sup>), 24 – Obesity II degree (BMI-35-39.9 kg / m<sup>2</sup>) and 53 patients had normal body mass (BMI-18-24.9 kg / m<sup>2</sup>). Among the surveyed there were 119 women (61.1) and 76 men (38.9%). Also we examined 20 practically healthy people.

The level of glucose was assessed by glucose oxidase method, insulin by the immunoassay method in patient on an empty stomach. The presence of insulin resistance was estimated at the level of the HOMA-IR index.

All subjects were assigned the level of C-reactive protein, endothelin (ET-1) immunoassay using the “hsCRP ELISA” (“DRG” USA) and “Endothelin-1” (“DRG” USA). The activity of the Villebrand factor (vWF) was determined by the immune enzyme method used by the company “Shield diagnostics”, Great Britain.

The level of adipokines (leptin and adiponectin) was determined using “Human Leptin Quantikine ELISA Kit” (RDS, USA), “(BioVendor, Czech Republic) on the Immunoassay Analyzer, FaxStart (USA). The ratio between the content of adiponectin and leptin was represented as a decimal logarithm (log A / L).

The statistical analysis of the obtained results was carried out using the STATISTICA 8 program of Statsoft Company using parametric and nonparametric methods for evaluating the obtained results.

*Results and discussion.* Correlation analysis revealed a direct correlation between HOMA-IR and leptin concentration ( $r = 0.8$ ;  $p = 0.0000$ ) and inverse correlation relation between HOMA-IR and adiponectin concentration ( $r = -0.66$ ;  $p = 0.0000$ ) and index log A / L ( $r = -0.71$ ;  $p = 0.0000$ ) It is evident that the decrease in the concentration of adiponectin with a parallel increase in the content of leptin increases IP. A comparative analysis of the level of CRP inflammation marker in obese patients showed a direct relationship with HOMA-IR ( $r = 0.58$ ;  $p = 0.0000$ ), glucose ( $r = 0.44$ ;  $p = 0.0000$ ) and insulin ( $r = 0.66$ ;  $p = 0.0000$ ) in the blood.

*Conclusions.* In patients with NAFLD, overweight and obesity with increasing levels of leptin, the decrease in serum adiponectin levels was associated with an increase in body mass index, insulin resistance, and an increase in CRP concentrations.

The development of the disease is associated with the development of endothelial dysfunction (increased concentrations of ET-1 and vWF activity).

A direct correlation connection of average strength between the concentrations of ET-1 and CRP is established.

**Key words:** nonalcoholic fatty liver disease, overweight, obesity, adiponectin, leptin, endothelin-1.

Рецензент – проф. Бобирьова Л. Є.

Стаття надійшла 24.08.2018 року