

Summary

DRUG-INDUCED LIVER INJURY IN PRACTICE OF PHTHISIATRICIAN: EXPERIENCE OF COMPLEX APPLICATION OF HEPATOPROTECTOR OF AMINOACIDE NATURE AND MAGNETIC LASER THERAPY

Shevchenko O.S., Choporova O.I., Pashkov U.M., Stepanenko A.L.

Keywords: pulmonary tuberculosis, chemotherapy, side effects, arginine glutamate, magnetic laser therapy.

The estimation of frequency and character of side effects caused by chemotherapy were performed in 154 patients suffered from newly diagnosed pulmonary tuberculosis under the application of arginine glutamate and magnetic laser therapy and their combinations in the complex treatment. Toxic reactions were the dominant type of adverse reactions during TB therapy (in 46.5% of patients), while allergic and toxico-allergic reactions were registered in 18.6% and 20.9% of patients respectively. Complex application of arginine glutamate and magnetic laser therapy for 1-2-month chemotherapy reduced the frequency and severity of hepatotoxicity and adverse reactions manifested in other organs: it reduced the frequency of toxico-allergic reactions in 2.6- times ($p < 0.05$), the toxic effects were lowered in 1.9 times, allergic reactions in 1.4 times, prevented the appearance of clinical and clinical-laboratory signs of adverse hepatotoxic reactions. Application of arginine glutamate toxicity reduced the frequency of toxic reactions in 1.7 times ($p < 0.05$), removed the clinical and laboratory signs of adverse reactions. The course of MLT reduced the frequency of allergic reactions, the intensity of toxic and allergic reactions, including hepatotoxic ones.

УДК 616.12-008.331.1-092:613.263

Школьник В. В., Андреева А. А.

ИЗМЕНЕНИЕ УРОВНЕЙ ВИСФАТИНА У ГИПЕРТОНИКОВ НА ФОНЕ НАРУШЕНИЯ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА

Харьковский национальный медицинский университет

Ожирение в настоящее время рассматривают как один из основных факторов, способствующих развитию заболеваний, которые являются главными причинами смертности среди взрослого населения. В частности, ожирение является ведущим фактором риска развития. Висцеральный жир в настоящее время рассматривают как активную гормон-продуцирующую ткань. Адипокины, являются цитокинами и основными ключевыми регуляторами инсулинорезистентности. Недавно открытый адипокин висфатин обладает инсулиномиметическими свойствами. Поскольку данные о висфатине и его связи с иными маркерами инсулинорезистентности, артериальной гипертензией и ожирением очень противоречивы и изучение эффектов которого открывает новые горизонты в изучении кардиоваскулярной патологии. В связи с чем целью исследования стало изучение изменений циркулирующего висфатина у гипертензивных больных на фоне нарушения углеводного обмена с ожирением. Полученные данные свидетельствуют о том, что уровень циркулирующего висфатина увеличивается с избыточной массой тела и развитием инсулинорезистентности.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, инсулинорезистентность, ожирение, висфатин

Данное исследование является фрагментом НИР кафедры ВМ №1 и клинической фармакологии Харьковского национального медицинского университета: "Оптимізувати діагностику та корекцію судинних уражень у хворих на гіпертонічну хворобу у поєднанні з ожирінням на основі вивчення функціонального стану ендотелію та генетичних порушень" (номер госрегистрации 0112U002385).

По данным ВОЗ, излишнюю массу тела имеют 30% населения планеты, а 7% населения земного шара (250 млн. человек) страдают ожирением (ОЖ). В экономически развитых странах каждый третий житель имеет массу тела, которая больше чем на 15% превышает норму [1]. Ожирение (ОЖ) в настоящее время рассматривают как один из основных факторов, способствующих развитию заболеваний, которые являются главными причинами смертности среди взрослого населения.

В частности, ожирение (ОЖ) является ведущим фактором риска развития и прогрессирования артериальной гипертензии (АГ). Присоединение АГ потенцирует развитие органических нарушений, приводя к гиперплазии и гипертрофии гладкомышечных волокон сосудов, активации синтеза коллагена, что способствует прогрессированию атеросклероза, в результате чего сосуды становятся более жесткими [2 - 4].

В отличие от подкожного жира, висцераль-

ный жир в настоящее время рассматривают как активную гормон-продуцирующую ткань. Проявляя паракринный, аутокринный и эндокринный механизмы действия. Адипокины влияют на метаболизм липидов, гомеостаз глюкозы, процессы воспаления, свертывания, иммунитета, ангиогенеза, образования костной ткани, опухолевого роста и др. [5]. Известно более 50 адипокинов. Они гетерогенны по структуре и выполняемым функциям. Адипокины, в основном, являются цитокинами и основными ключевыми регуляторами инсулинорезистентности (ИР) [6].

Известно, что жировая ткань владеет собственной ренин-ангиотензин-альдостероновой системой (РААС), которая играет значительную роль в функционировании жировой ткани [7]. Адипоциты способны синтезировать все компоненты РААС. Они так же стимулируют рецепторы ангиотезина II (АТ-II), увеличивая их аффинность к паракринному АТ-II [8]. Наличие взаимосвязи между уровнем ангиотензиногена, ОЖ и

АГ, показана в експерименте на трансгенних мишах, которые экспрессируют избыток ангиотензиногена в жировой ткани. В тоже время при висцеральном ОЖ у них отмечается повышение артериального давления (АД) [9-11]. Предполагают, что локальный ангиотензиноген может быть фактором роста адипоцитов. Так, было показано, что при увеличении уровня 11—бета-гидроксистероидной дегидрогеназы, которая принимает участие в образовании кортизола, развивается АГ со всеми признаками метаболического синдрома. При этом у женщин с ОЖ выявлена гиперэкспрессия гена, который кодирует ренин, ангиотензин превращающий фермент (АПФ), рецепторы к АТ- II 1-го типа в подкожной абдоминально жировой ткани [12]. Активность тканевой РААС связана с синтезом адипокинов в жировой ткани [13]. Доказано, что АТ-II вызывает экспрессию лептина в адипоцитах, что свойственно локально-синтезированному АТ-II в отличие от системного АТ- II [14].

Недавно выявленный адипокин в 2005 году висфатин (также известный как преклеточный специализирующий фактор) - синтезируется у людей преимущественно в висцеральной жировой ткани, и его плазменная концентрация увеличивается при развитии ОЖ. Kralisch S. et al. отмечали, что висфатин преимущественно секретируется висцеральным жиром и его концентрация, а в плазме повышается при развитии ОЖ у мышей [15]. Висфатин является пептидом, который первоначально был обнаружен в печени, скелетных мышцах, костном мозге в качестве фактора роста предшественников В - лимфоцитов. Это обусловило такие названия этой биологически активного вещества - PBEF (precursor B-cell enhancing factor) и eNampt (extracellular forms of nicotinamide phosphoribosyltransferase). Этап образования никотинамида фосфорибозилтрансферазы (Nampt) - это стадия, которая лимитирует скорость реакции образования никотинамиддинуклеотиду (NAD, НАД). Nampt имеет внутриклеточную (iNampt) и внеклеточную (eNampt) формы [16, 17]. Последняя проявляет инсулиномиметичную активность при связывании с рецепторами инсулина в тканях и названа висфатином [18, 19]. Висфатин синтезируется не только клетками белой жировой ткани, но и эндотоксин-неполноценными нейтрофилами, в которых они предупреждают апоптоз через механизмы, опосредованные каспазы-3 и -8. Висфатин может вызвать воспалительное состояние [20]. Данные о висфатине и его связи с иными маркерами ИР, гипертонической болезнью (ГБ) и ОЖ очень противоречивы и изучение эффектов которого открывает новые горизонты в изучении кардиоваскулярной патологии.

Цель исследования

Изучение изменения уровней циркулирующего висфатина у гипертензивных больных на фоне ИР и ОЖ.

Материалы и методы исследования

Включали обследование 78 пациентов с АГ в сочетании с ИР и ожирением. Обследование больных проводилось в стационаре ДУ «Институт терапии им. Л.Т. Малой НАМН Украины», и является базой кафедры внутренней медицины №1 и клинической фармакологии Харьковского национального медицинского университета.

Для отбора групп пациентов для данного исследования были использованы модифицированные критерии АТР III (2005), которые были одобрены и в Европейских рекомендациях по лечению АГ 2007 года, и рекомендованы Украинским обществом кардиологов 2008 года.

Больные были разделены на 4 группы. Первую группу составляли практически здоровые лица без выявленной патологии (n = 19), вторую группу - пациенты, у которых была определена ГБ (n = 22), третью группу – пациенты с ИР, ОЖ и ГБ (n = 30), четвертую группу – ГБ + ОЖ без ИР (n = 24). Средний возраст которых составил 53,5 ± 8,6 лет.

Уровень артериального давления (АД) оценивали по среднему АД, полученному в результате трех измерений через 2 – минутные интервалы в положении сидя.

Индекс массы тела (ИМТ) 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» (Германия). Критериями гиперинсулинемии считали уровень инсулина натощак > 12,5 мЕд/мл.

Определение концентрации глюкозы натощак проводили глюкозоксидазным методом, на анализаторе «Humolizer» (производство Германия).

Уровень висфатина в плазме крови определяли иммуноферментным методом с помощью набора методом ELISA (производство Phoenix Pharmacol., CA) согласно прилагаемой инструкции.

Все результаты представлены в виде среднего значения ± стандартное отклонение от среднего значения (M ± SE). Достоверность полученных результатов вычисляли методом парного двухвыборочного теста с использованием t-критерия Стьюдента. Статистически достоверными считали различия при p < 0,05.

Результаты и обсуждение

У больных между 1 и 3, 4 группой при сравнении антропометрических показателей отмечались достоверные различия в показателях ИМТ, САД и ДАД ((24,27 ± 4,53) кг/м², (32,62 ± 5,36) кг/м² и (28,2 ± 4,73) кг/м²; (117,0 ± 6,2) мм рт.ст., (167,0 ± 7,4) мм рт.ст. и (162,1 ± 6,8) мм рт.ст.; (80,2 ± 4,4) мм рт.ст., (96,4 ± 6,7) мм рт.ст.

и (91,8 ± 5,9) мм рт.ст. соответственно; $p < 0,05$).

Не установлено значительных отличий в показателях веса и ИМТ между лицами с (ГБ + ОЖ + ИР) и с (ГБ + ОЖ без ИР) ((86,1 ± 19,3) кг и (97,24 ± 21,05) кг; (28,2 ± 4,73) кг/м² и (32,62 ± 5,36) кг/м², соответственно; $p > 0,05$), в то же время величины САД и ДАД статистически различались ((153,0 ± 8,8) мм рт.ст. и (167,0 ± 7,4) мм рт.ст.; (90,7 ± 6,0) мм рт.ст. и (96,4 ± 6,7) мм рт.ст., соответственно; $p < 0,05$) между этими двумя группами. Значительные нарушения показателей углеводного обмена наблюдаются в уровнях глюкозы у пациентов группы с (ГБ + ОЖ + ИР), так пациентов с ГБ и ОЖ без ИР ((5,6 ± 1,22) ммоль/л и (6,5 ± 2,29) ммоль/л, соответственно; $p < 0,05$). Уровень инсулина натощак оказался выше в 1,4 раза во 2 группе (15,6 ± 6,51) мкМЕ/мл и в 1,5 раза в 4 группе (18,3 ± 7,1) мкМЕ/мл по сравнению с контрольной группой ((4,5 ± 2,5) мкМЕ/мл; $p < 0,05$). НОМА-IR во 2, 3 и 4 группах был значительно выше, по сравнению каждой с контрольной группой ((3,3 ± 1,34), (3,9 ± 2,29) и (5,35 ± 2,82) по сравнению с (0,96 ± 0,54); $p < 0,05$), тогда как этот индекс только между 3 и 4 группами также достоверно отличался ($p > 0,05$).

Исследование уровня висфатина в плазме исследуемых групп показало следующую динамику. Так, в случае сочетания ГБ с ОЖ и ИР и без нее концентрация была достоверно выше, чем в контрольной группе и составляла ((40,6 ± 8,85) нг/мл, (35,1 ± 7,7) нг/мл и (17,8 ± 3,9) нг/мл; $p < 0,05$). В группе больных с ГБ концентрация висфатина достоверно не отличалась от контрольных значений ((22,4 ± 8,8) нг/мл и (17,8 ± 3,9) нг/мл, соответственно; $p < 0,05$). Концентрация висфатина, по нашим данным, коррелирует только с ИМТ ($r = 0,31$, $p < 0,001$). Вероятно, что в условиях хронической патологии висфатин действует как дополнительный фактор в метаболизме глюкозы, компенсирующий функцию инсулина. Гипергликемия вызывала повышение концентрации висфатина в плазме крови. Кроме этого, можно предположить определенную роль висфатина в липидном метаболизме у пациентов с ГБ и СД2Т.

Выводы

Таким образом, результаты исследования показали возрастание уровней циркулирующего гормона висфатина у пациентов с ГБ в сочетании с ОЖ и ИР и без ИР. Выявлена взаимосвязь между концентрацией висфатина и ИМТ, что свидетельствует о его гиперпродукции у пациентов с избыточной массой тела.

Продолжение проведения исследований в

Реферат

ЗМІНА РІВНІВ ВІСФАТИНУ У ГІПЕРТОНІЧНИХ ХВОРИХ НА ТЛІ ПОРУШЕННЯ ВУГЛЕВОДНОГО ОБМІНУ

Школьник В.В., Андреева А.О.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, інсулінорезистентність, ожиріння, висфатин

Ожиріння в даний час розглядають як один з основних факторів, що сприяє розвитку захворювань, які є головними причинами смертності серед дорослого населення. Зокрема, ожиріння є провідним

этом направлении, изучение гормонов жировой ткани, сопутствующего изменения липидного и углеводного обменов, позволит более углубленно изучить патогенез метаболических расстройств у пациентов с гипертонической болезнью, точнее прогнозировать возрастание кардиоваскулярного риска и разрабатывать своевременные профилактические мероприятия.

Литература

1. Wyatt S.B. Overweight and obesity: prevalence, consequences, and causes of a growing public health problem / S.B. Wyatt, K.P. Winters, P.M. Dubbert // *American Journal Medicine Science* – 2006. – V. 331. – P. 166-174.
2. Лукьянов М.М. Жесткость артериальной стенки как фактор сердечно-сосудистого риска / М.М. Лукьянов, С.А. Бойцов // *Сердце*. – 2010. – Т. 9, №3 (53). – С. 156-160.
3. Сиренко Ю.М. Артеріальна гіпертензія та супутня патологія / Ю.М. Сиренко. – Донецьк: видавництво «Заславський О.Ю.», 2010. – 384 с.
4. Горбась І.М. Контроль артеріальної гіпертензії серед населення: стан проблеми за даними епідеміологічних досліджень / І.М. Горбась // *Укр. кард. Журнал*. – 2007. – №2. – С. 21-26.
5. Ingelsson E. Clinical Correlates of Circulating Visfatin Levels in a Community-Based Sample / E. Ingelsson // *Diabetes Care*. – 2007. – V. 30, № 5. – P. 1278-1280.
6. Yamawaki H. Vascular effects of novel adipocytokines: focus on vascular contractility and inflammatory responses / H. Yamawaki // *Biol. Pharm. Bull.* – 2011. – V. 34, №3. – P. 307-310.
7. Thatcher S. The adipose renin-angiotensin system: role in cardiovascular disease / S. Thatcher, F. Yiannikouris, M. Gupta, L. Cassis // *Mol Cell Endocrinol.* – 2009. – V.302. – P. 111-117.
8. Негода С.В. Ожирение и артериальная гипертония: теория и практика выбора оптимального гипотензивного препарата / Негода С.В. – М.,: 2012. – 80 с.
9. Engeli S. Physiology and pathophysiology of the adipose tissue renin-angiotensin system / S. Engeli, R. Negrel, A.M. Sharma // *Hypertension*. – 2000. – V.35, №6. – P. 1270-1277.
10. Paul M. Physiology and local renin-angiotensin system / M. Paul, A.P. Mehr, R. Kreutz // *Physiol. Rev.* – 2006. – V.86. – P. 747-803.
11. Trayhurn P. Adipocyte biology [Text] / P. Trayhurn // *Obesity reviews*. – 2007. – V. 8. – P. 41-44.
12. Gorzelniak K. Hormonal regulation of the human adipose tissue renin-angiotensin system - relationship to obesity and hypertension / K. Gorzelniak, S. Engeli, J. Janke [et al.] // *J. Hypertens.* – 2002. – V. 20. – P. 1115-1120.
13. Engeli S. Weight loss and the renin-angiotensin-aldosterone system [Text] / S. Engeli, J. Bohnke, K. Gorzelniak [et al.] // *Hypertension*. – 2005. – V. 45. – P. 356-362.
14. Cassis L.A. Differential effects of local versus systemic angiotensin II in the regulation of leptin release from adipocytes / L.A. Cassis, V.L. English, K. Bharadway [et al.] // *Endocrinology*. – 2004. – V.145. – P. 169-174.
15. Kralisch S. Interleukin-6 is a negative regulator of visfatin gene expression in 3T3-L1 adipocytes / S. Kralisch, J. Klein, Lossner [et al.] // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* – 2005. – V. 289. – P. 901-919.
16. Zhang L.Q. Nicotinamide Phosphoribosyltransferase in Human Diseases / L.Q. Zhang, D.P. Heruth, S.Q. Ye // *J. Bioanal. Biomed.* – 2011. – V. 7. №3. – С. 13-25.
17. Moschen A.R. Pre-B cell colony enhancing factor/NAMPT/visfatin in inflammation and obesity-related disorders / A.R. Moschen, R.R. Gerner, H. Tilg // *Curr. Pharm. Des.* – 2010. – V.16. №17. – P. 1913-1920.
18. Sethi J.K. Is PBEF/Visfatin/Nampt an authentic adipokine relevant to metabolic syndrome? / J.K. Sethi // *Curr. Hypertens. Rep.* – 2007. – V. 9. – P. 33-38.
19. Luk T. Pre-B cell colony-enhancing factor (PBEF)/visfatin: a novel mediator of innate immunity [Text] / T. Luk, Z. Malam, J. C. Marshall // *Journal of Leukocyte Biology*. – 2008. – V. 83. – P. 804-816.
20. Sommer G. Visfatin/PBEF/Nampt: structure, regulation and potential function of a novel adipokine / G.Sommer // *Clin. Sci. (Lond)*. – 2008. – V. 115. – P. 13-23.

чинником артеріальної гіпертензії. Вісцеральний жир в даний час розглядають як активну гормон-продукуючу тканину. Адіпокіни є цитокінами та основними ключовими регуляторами інсулінорезистентності. Нещодавно відкритий адіпокин вісфатин володіє інсуліноміметическіми властивостями. Оскільки дані про вісфатин і його зв'язки з іншими маркерами інсулінорезистентності, артеріальної гіпертензії та ожиріння дуже суперечливі і вивчення ефектів якого відкриває нові горизонти у вивченні кардіоваскулярної патології. Що і сформувало мету дослідження вивчення змін циркулюючого вісфатину у гіпертензивних хворих на тлі порушення вуглеводного обміну з ожирінням. Отримані дані свідчать про те, що рівень циркулюючого вісфатину збільшується з надмірною масою тіла і розвитком інсулінорезистентності.

Summary

VISFATIN CHANGES IN HYPERTENSIVE PATIENTS ON THE BACKGROUND OF CARBOHYDRATE METABOLIC DISORDERS

Shkolnik V.V., Andreyeva A.O.

Key words: hypertension, insulin resistance, obesity, visfatin.

Obesity is one of the main factors contributing to the development of diseases which are the major causes of lethality among adult population. In particular obesity is the leading factor in hypertension. Today visceral fat is considered to be an active hormone-producing tissue. Adipokines, and cytokines are key regulators of insulin resistance. Newly discovered adipokine as visfatin may produce an insulin-like action. As data on visfatin and its relation with other markers of insulin resistance, hypertension and obesity are contradictory enough therefore the studying of its effects breaks new ground in the branch of cardiovascular pathology. This has allowed us to formulate the objectives of the study focusing on the assessment of changes in circulating visfatin in hypertensive patients under carbohydrate metabolic disorders and concomitant obesity. The findings indicate the level of circulating visfatin increases with obesity and insulin resistance development