

## ТЕРАПІЯ

УДК 612.12-008.331;616.379-008.64;612.112.94.015.2

*Т.В. Ащеулова, О.М. Ковальова, Сайєд Муджахід Аббас  
Харківський національний медичний університет*

**МАРКЕРИ ПРО- ТА ПРОТИЗАПАЛЬНОЇ АКТИВАЦІЇ  
У ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ  
З СУПУТНІМ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2-го ТИПУ**

Обстежено 103 пацієнти з артеріальною гіпертензією (АГ), у 31 з яких діагностовано ЦД 2-го типу. Встановлено, що вміст прозапального цитокіну ІЛ-18 підвищується у хворих на АГ та у хворих на АГ з супутнім ЦД 2-го типу порівняно з контрольною групою. Достовірні взаємозв'язки між ІЛ-18 та показниками вуглеводного обміну свідчать про залучення прозапальної активації до формування глюкометаболічних порушень у хворих на АГ. У хворих на АГ спостерігається підвищення рівня протизапального цитокіну ІЛ-10 порівняно з контрольною групою, що може розглядатися як протективна реакція з метою пригнічення активності прозапальних цитокінів. Пацієнти на АГ з ЦД 2-го типу характеризуються зменшеним рівнем ІЛ-10.

**Ключові слова:** імунозапалення, прозапальні цитокіни, інтерлейкін-18, протизапальні цитокіни, інтерлейкін-10, артеріальна гіпертензія, цукровий діабет 2-го типу.

Останніми роками спостерігається зростання кількості пацієнтів з серцево-судинними захворюваннями й коморбідною патологією. Яскравим прикладом такого сполучення є супутній перебіг артеріальної гіпертензії (АГ) та цукрового діабету (ЦД) 2-го типу. Асоціація АГ і ЦД 2-го типу є найбільш агресивною в контексті серцево-судинної захворюваності та смертності. Метаболічні детермінанти ЦД 2-го типу потенційно здатні запускати цілий патофізіологічний каскад, що призводить до ендотеліальної дисфункції, ураження системи окислювально-антиоксидантного балансу, гемостазу, ремоделювання серця і судин, активації імунозапальних процесів [1–4].

На сучасному етапі найбільш значущими маркерами порушень процесів імунорегуляції при запальних процесах визнають цитокіни. При аналізі активності цитокінів слід враховувати, що їх вплив на проліферацію та диференціацію клітин-мішеней відбувається в певній послідовності; важливими є тривалість, концентрація і комбінація цитокінів. Оскільки всі цитокіни взаємодіють між собою, утворюючи єдину робочу мережу, то по-

слаблення або посилення продукції окремих із них, особливо тих, що володіють плейотропними властивостями, призводить до дисбалансу всієї цитокінової мережі [5–7].

Серед цитокінів виділяють велику групу інтерлейкінів (ІЛ), що отримали свою назву за здатність здійснювати внутрішні зв'язки між різноманітними видами лейкоцитів.

ІЛ-18 – прозапальний цитокін, структурно подібний до ІЛ-1, справляє сильний ефект на активацію Т-клітин. ІЛ-18 може сприяти розвитку ендотеліальної дисфункції або стимулювати міграцію та/або проліферацію судинних гладеньком'язових клітин, викликаючи судинні зміни, що характерні для АГ. Нещодавно виявлено зростання плазматичного рівня ІЛ-18 у пацієнтів з ЦД 2-го типу, у осіб з надмірною масою тіла і ожирінням [8, 9].

ІЛ-10 є одним із представників сімейства протизапальних цитокінів, що може розглядатися як антагоніст ряду цитокінів. В експерименті показано, що ІЛ-10 знижує запалення, ендотеліальну дисфункцію, рівень артеріального тиску при гіпертензії у щурів. Виявлено асоціацію ІЛ-10 і адипонектину при

метаболічному синдромі. З'ясовано підвищений циркулюючий рівень ІЛ-10 при ожирінні та низький рівень ІЛ-10, асоційований з метаболічним синдромом. Продемонстровано значну позитивну кореляцію між циркулюючим рівнем ІЛ-10 і тканинною чутливістю до інсуліну [8, 10, 11].

Метою дослідження було вивчення рівня про- та протизапальних цитокінів у хворих з АГ залежно від наявності у них супутнього ЦД 2-го типу.

**Матеріал і методи.** Обстежено 103 хворих з АГ віком від 32 до 80 років, із них 59 жінок (57,3 %) і 44 чоловіки (42,7 %). Усім хворим було проведено загально-клінічне та лабораторно-інструментальне обстеження. Контрольну групу склали 10 практично здорових осіб (5 жінок і 5 чоловіків).

Вміст глюкози та інсуліну в плазмі крові визначали натще після 8–14-годинного нічного голодування. Концентрацію глюкози в плазмі венозної крові досліджували натще ферментативним методом з використанням стандартних наборів; концентрацію інсуліну в крові натще – з використанням набору реактивів DRG® Інсулін (EIA-2935), (DRG Instruments GmbH, Німеччина, Марбург). Глікозильований гемоглобін (HbA1c) визначали за реакцією з тіобарбітуровою кислотою. Плазматичний рівень ІЛ-18 встановлювали імуноферментним методом з використанням набору реагентів Human Interleukin 18, IL-18 ELISA Kit виробництва Wuhan EIAab Science Co., Ltd, Китай; плазматичний рівень ІЛ-10 – з використанням набору реагентів «Интерлейкин-10-ИФА-БЕСТ» виробництва «Вектор-Бест», Новосибірськ, Росія. Отримані дані статистично обробили.

**Результати та їх обговорення.** Вивчення показників, що характеризують стан вуглеводного метаболізму, показало, що гіперглікемію натще встановлено у 24 хворих (23,3 %) на АГ, гіперінсулінемію – у 26 (25,2 %). У 59 хворих (57,3 %) виявлено підвищений рівень HbA1c. Інсулінорезистентність за індексом НОМА мали 35 хворих (39,8 %). Супутній ЦД 2-го типу діагностовано у 31 пацієнта з АГ (34,0 %).

Дослідження останніх років свідчать про можливість залучення імунозапальних механізмів, плазматичними біомаркерами яких є цитокіни, до патогенезу як АГ, так і ЦД 2-го типу. ІЛ-18 є регуляторним цитокіном, схожим за структурою, характером рецепції, способом проведення сигналу, прозапальними вла-

стивостями з цитокінами сімейства ІЛ-1. При вивченні взаємозв'язку між рівнем ІЛ-18 і активністю атеросклеротичного процесу отримано суперечливі результати. Так, показано, що підвищений вміст ІЛ-18 асоціювався з наявністю субклінічного атеросклерозу, визначеного за товщиною інтимамедії сонної артерії після коригування традиційних факторів ризику, СРБ та ІЛ-6. З іншого боку, було виявлено, що підвищений рівень ІЛ-18 асоціювався з товщиною інтимамедії сонної артерії при однофакторному аналізі, але без коригування традиційних факторів ризику. В дослідженні CUDAS не було виявлено взаємозв'язку між підвищеним рівнем ІЛ-18 і субклінічними проявами атеросклерозу. Крім того, при дослідженні пацієнтів з ЦД 2-го типу і каротидна товщина інтимамедії, і швидкість пульсової хвилі брахіальної артерії значно корелювали з рівнем ІЛ-18. Встановлено щільний взаємозв'язок між рівнем ІЛ-18 і компонентами метаболічного синдрому при багатофакторному аналізі протягом трирічного спостереження [12–15].

У нашому дослідженні при порівнянні рівня маркерів імунозапалення у осіб контрольної групи та пацієнтів з АГ залежно від наявності у них ЦД 2-го типу визначено активацію прозапальної ланки імунної відповіді, про що свідчило достовірне зростання плазматичного рівня ІЛ-18 (рис. 1).

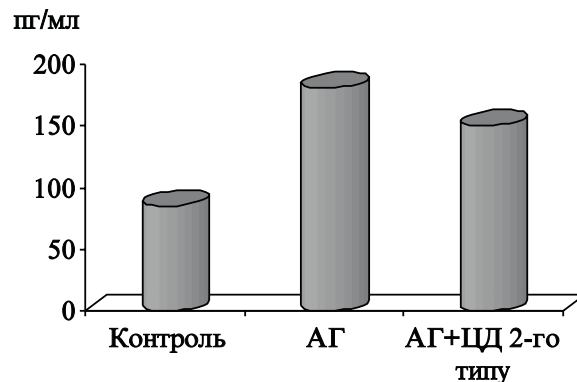


Рис. 1. Плазматичний рівень ІЛ-18 у хворих на АГ залежно від наявності супутнього ЦД 2-го типу та у осіб контрольної групи

Отримані нами результати узгоджуються з існуючими даними щодо щільної асоціації активності ІЛ-18 зі складовими метаболічного синдрому. В деяких дослідженнях з'ясовано взаємозв'язок між цим прозапальним цитокіном і ожирінням, інсулінорезистентністю, гіпертензією та дисліпідемією. Підвищений рівень циркулюючого ІЛ-18 мав місце

у хворих на ЦД 2-го типу, що призводило до мікроангіопатії, такої як нефропатія при ЦД 2-го типу. У двох проспективних когортах було показано, що підвищений рівень ІЛ-18 передував розвитку ЦД 2-го типу [16], що підтверджено і нашими результатами.

У двох дослідженнях було визначено ІЛ-18 у якості потенціального предиктора кардіоваскулярних подій в популяції з метаболічним синдромом. У великій когорті, що складалася із 1263 чоловіків і жінок з діагнозом ІХС, лише ІЛ-18 був незалежним предиктором серцево-судинної смертності в групі з метаболічним синдромом [14]. Було показано, що ІЛ-18 є сильним незалежним провісником кардіоваскулярних подій у 563 чоловіків похилого віку з метаболічним синдромом при синергічному ефекті ІЛ-18 і глюкози натще [17].

Подібні результати отримано і в нашому дослідженні. Так, встановлено зростання прозапальної активації у 23 хворих (31,9 %) на АГ з наявністю інсулінорезистентності, про що свідчило підвищення рівня ІЛ-18 [181 (174; 183) пг/мл] порівняно з 49 пацієнтами (68,1 %) з АГ без ознак інсулінорезистентності, рівень ІЛ-18 яких становив 178 (173; 182) пг/мл,  $p < 0,05$ . Підтвердженням патогенетичного значення імунозапальної активації в розвитку АГ і формуванні глюкометаболічних порушень є виявлені нами кореляційні взаємозв'язки між рівнем ІЛ-18 і масою тіла гіпертензивних пацієнтів ( $r=0,45$ ;  $p < 0,05$ ), рівнем ДАТ ( $r=0,43$ ;  $p < 0,05$ ), величиною ЧСС ( $r=0,47$ ;  $p < 0,05$ ), концентрацією глюкози ( $r=0,27$ ;  $p < 0,05$ ), інсуліну ( $r=0,29$ ;  $p < 0,05$ ), значенням НОМА ( $r=0,32$ ;  $p < 0,05$ ) у інсулінорезистентних гіпертензивних хворих.

Плазматичний рівень ІЛ-18 практично не відрізнявся у 24 хворих (33,3 %) на АГ з гіперглікемією та 48 пацієнтів (66,7 %) з нормальним рівнем глюкози натще [180 (176; 183)] і [178 (173; 187) пг/мл;  $p > 0,05$ ]. Однак аналіз взаємозв'язків у групі пацієнтів з АГ і гіперглікемією показав наявність достовірної прямої залежності між рівнем ІЛ-18 та рівнем глюкози натще ( $r=0,28$ ;  $p < 0,05$ ), HbA1c ( $r=0,47$ ;  $p < 0,05$ ), значенням НОМА ( $r=0,28$ ;  $p < 0,05$ ).

Незважаючи на відсутність суттєвої та достовірної різниці між вмістом ІЛ-18 у 18 (25 %) пацієнтів з АГ і гіперінсулінемією [181 (176; 193) пг/мл] та у 54 (75 %) пацієнтів з АГ без гіперінсулінемії [179 (173; 186) пг/мл,  $p > 0,05$ ] мали місце взаємозв'язки між вмістом

ІЛ-18 та масою тіла ( $r=0,49$ ;  $p < 0,05$ ), рівнем інсуліну ( $r=0,44$ ;  $p < 0,05$ ), величиною НОМА ( $r=0,36$ ;  $p < 0,05$ ).

Подібні результати було отримано в дослідженні [18], автори якого встановили достовірні взаємозв'язки між концентрацією ІЛ-18 та складовими метаболічного синдрому: АО, тригліцеридами, холестерином ліпопротеїдів високої щільності (зворотний зв'язок), глюкозою, інсуліном натще. Причому значення рівня ІЛ-18 прогресивно зростало залежно від кількості метаболічних факторів ризику.

Нами встановлено, що під час запальної реакції також спостерігається продукція протизапальних цитокінів з тенденцією модуляції запального процесу (рис. 2).

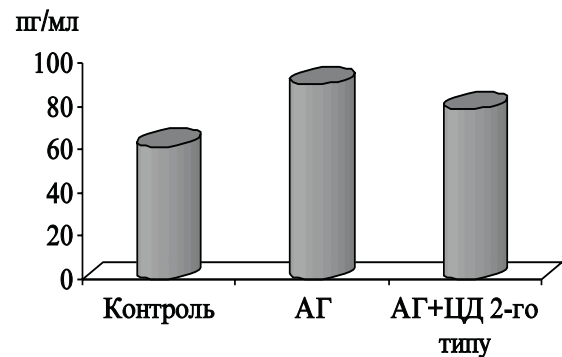


Рис. 2. Плазматичний рівень ІЛ-10 у хворих з АГ залежно від наявності супутнього ЦД 2-го типу та у осіб контрольної групи

Так, середній рівень ІЛ-10 зростав у хворих на АГ [90,30 (88,30; 90,80) пг/мл] порівняно з особами контрольної групи [61,50 (61,30; 62,10) пг/мл;  $p < 0,05$ ], що може бути розцінено як протективна реакція. Можливо, зростання рівня 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-го типу [(78,54 (75,50; 80,12) пг/мл)].

Отримані нами результати підтверджують існуючі щодо асоціації низького рівня ІЛ-10 з погіршенням вуглеводного обміну та розвитком ЦД 2-го типу. Нещодавні дослідження продемонстрували взаємозв'язок між низькою концентрацією у сироватці крові ІЛ-10 і клінічними подіями: підвищеним ризиком розвитку ЦД 2-го типу та серцево-судинних захворювань. Іншими дослідниками було висунуто гіпотезу щодо впливу низької здатності до продукції ІЛ-10 на розвиток

метаболического синдрома та ЦД 2-го типу в осіб старечого віку. З метою перевірки даної гіпотези було обстежено 599 мешканців Лейдена віком 85 років і більше. В результаті виявлено пряму залежність між низькою продукцією ІЛ-10 (тобто прозапальною відповіддю, за думкою науковців) та високим рівнем у сироватці крові глюкози, HbA1c, ЦД 2-го типу та дисліпидемією [19]. У нашому дослідженні встановлено подібні дані, пацієнти на АГ з гіперглікемією мали достовірно нижчий рівень ІЛ-10 [88,50 (88,12; 90,20) пг/л], ніж гіпертензивні пацієнти з нормальним рівнем глюкози натще [90,45 (88,45; 90,85) пг/мл].

#### Висновки

1. Вміст прозапального цитокіну – інтерлейкіну-18 підвищується у хворих на арте-

ріальну гіпертензію та артеріальну гіпертензію з супутнім цукровим діабетом 2-го типу порівняно з контрольною групою.

2. Достовірні взаємозв'язки між інтерлейкіном-18 і показниками вуглеводного обміну свідчать про залучення прозапальної активації до глюкометаболических порушень у хворих на артеріальну гіпертензію.

3. У хворих на артеріальну гіпертензію спостерігається підвищення вмісту протизапального цитокіну – інтерлейкіну-10 порівняно з контрольною групою, що може розглядатися як протективна реакція з метою пригнічення активності прозапальних цитокінів.

4. Хворі на артеріальну гіпертензію з цукровим діабетом 2-го типу мають зменшений рівень інтерлейкіну-10.

#### Список літератури

1. Амбросова Т.Н. Роль нарушенной углеводного обмена и активности провоспалительных цитокинов в развитии артериальной гипертензии, ассоциированной с ожирением / Т.Н. Амбросова, О.Н. Ковалева, Т.В. Ащеулова // Український кардіологічний журнал. – 2009. – № 5. – С. 61–65.
2. Артеріальна гіпертензія. Оновлена та адаптована клінічна настанова, заснована на доказах (2012) / Робоча група з артеріальної гіпертензії Української асоціації кардіологів // Артеріальна гіпертензія. – 2012. – № 1 (21). – С. 96–152.
3. Гопцій О.В. Активність адипоцитокінів залежно від наявності інсулінорезистентності у хворих на артеріальну гіпертензію з ожирінням / О.В. Гопцій, О.М. Ковальова // Медицина сьогодні і завтра. – 2009. – № 1. – С. 62–67.
4. Гіперцитокінемія та гіперлептинемія у хворих на артеріальну гіпертензію з ожирінням / О.В. Гопцій, Т.В. Ащеулова, Т.М. Амбросова, О.М. Ковальова // Журнал АМН України. – 2009. – Т.15, № 3. – С. 582–589.
5. Амбросова Т.Н. Взаимосвязи активности ФНО- $\alpha$  с развитием инсулинорезистентности у больных артериальной гипертензией, ассоциированной с ожирением / Т.Н. Амбросова, О.Н. Ковалева, Т.В. Ащеулова // Ліки України. – 2009. – № 1. – С. 120–123.
6. Ащеулова Т.В. Біфункціональна роль фактора некрозу пухлин- $\alpha$  та розчинних рецепторів до фактора некрозу пухлин- $\alpha$  у прогресуванні артеріальної гіпертензії / Т.В. Ащеулова, О.М. Ковальова // Український кардіологічний журнал. – 2007. – № 6. – С. 55–59.
7. Цитокины: общебиологические и кардиальные эффекты / О.Н. Ковалева, Т.Н. Амбросова, Т.В. Ащеулова, С.В. Демьянец. – Харьков, 2007. – 226 с.
8. Інтерлейкін-18 та інтерлейкін-10 залежно від глікемічного профілю хворих з артеріальною гіпертензією / О.М. Ковальова, Т.В. Ащеулова, Х. Х. Аль Шейх Диб, Сайед Муджахид Аббас // Кровообіг та гемостаз. – 2012. – № 1–2. – С. 83–87.
9. Ковальова О.М. Інтерлейкін-18 та кардіометаболический ризик / О.М. Ковальова, Т.В. Ащеулова, Сайед Муджахид Аббас // Журнал АМН України. – 2012. – №. – С. 74–80.
10. Інтерлейкін-10 у пацієнтів з артеріальною гіпертензією з супутніми глюкометаболическими порушеннями / Т.В. Ащеулова, О.М. Ковальова, Т.М. Амбросова, Х.Х. Аль Шейх Диб // Імунологія та алергологія. – 2012. – № 4. – С. 49–54.
11. Ащеулова Т.В. Сигнальні молекули апоптозу та імунозапалення у хворих на артеріальну гіпертензію з супутнім цукровим діабетом 2 типу / Т.В. Ащеулова, Х.Х. Аль Шейх Діб // Актуальні проблеми сучасної медицини : Вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2012. – Т. 12. – Вип. 3 (39). – С. 8–12.
12. Interleukin-18 levels are not associated with subclinical carotid atherosclerosis in a community population. The Perth Carotid Ultrasound Disease Assessment Study (CUDAS) / С.М. Chapman, В.М. McQuillan, J.P. Beilby [et al.] // Atherosclerosis. – 2006. – Vol. 189. – P. 414–419.

13. Impact of inflammatory markers on cardiovascular mortality in patients with metabolic syndrome / C. Espinola-Klein, H.J. Rupperecht, C. Bickel [et al.] // Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil. – 2008. – Vol. 15. – P. 278–284.
14. Low production capacity of interleukin-10 associates with the metabolic syndrome and type 2 diabetes. The Leiden 85-plus study / E. Exel, J. Gusssekloo, A.J.M. Craen [et al.] // Diabetes. – 2002. – Vol. 51. – P. 1088–1092.
15. Elevated interleukin-18 levels are associated with the metabolic syndrome independent of obesity and insulin resistance / J. Hung, B.M. McQuillan, C.M.L. Chapman, [et al.] // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2005. – Vol. 25. – P. 1268–1273.
16. Serum interleukin-18 levels are associated with nephropathy and atherosclerosis in Japanese patients with type 2 diabetes / A. Nakamura, K. Shikata, M. Hiramatsu [et al.] // Diabetes Care. – 2005. – Vol. 28. – P. 2890–2895.
17. Arterial stiffness is independently associated with interleukin-18 and components of the metabolic syndrome / M. Troseid, I. Seljeflot, T.W. Weiss [et al.] // Atherosclerosis. – 2010. – Vol. 209 (2). – P. 337–339.
18. Interleukin-18 is a strong predictor of cardiovascular events in elderly men with the metabolic syndrome: synergistic effect of inflammation and hyperglycemia / M. Troseid, I. Seljeflot, E.M. Hjerkin, H. Arnesen // Diabetes Care. – 2009. – Vol. 32. – P. 486–492.
19. Associations of serum IL-18 levels with carotid intima-media thickness / H. Yamagami, K. Kitagawa, T. Hoshi [et al.] // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2005. – Vol. 25. – P. 1458–1462.

***T.V. Ащеулова, О.Н. Ковалёва, Саед Муджахид Аббас***

**МАРКЕРЫ ПРО- И ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ АКТИВАЦИИ У БОЛЬНЫХ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И СОПУТСТВУЮЩИМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-го ТИПА**

Обследовано 103 пациента с артериальной гипертензией (АГ), у 31 из которых диагностирован СД 2-го типа. Установлено, что содержание провоспалительного цитокина ИЛ-18 повышается у больных АГ и АГ с сопутствующим СД 2-го типа по сравнению с контрольной группой. Достоверные взаимосвязи между ИЛ-18 и показателями углеводного обмена свидетельствуют о вовлечении провоспалительной активации в формирование глюкометаболических нарушений у больных АГ. У больных АГ наблюдается повышение содержания противовоспалительного цитокина ИЛ-10 по сравнению с контрольной группой, что может рассматриваться как протективная реакция с целью подавления активности провоспалительных цитокинов. Больные АГ с СД 2-го типа характеризуются уменьшением уровня ИЛ-10.

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

***T.V. Ashcheulova, O.N. Kovalyova, Sayed Mudzhaheed Abbas***

**MARKERS OF PRO- AND ANTI-INFLAMMATORY ACTIVATION IN ARTERIAL HYPERTENSION PATIENTS WITH CONCOMITANT DIABETES MELLITUS 2 TYPE**

103 patients with AH were examined, in 31 patients of which (34.0 %) DM 2 type was diagnosed. It was found that proinflammatory cytokine – IL-18 levels were elevated in AH and AH with concomitant type 2 DM as compared with control group. Significant correlations between IL-18 and carbohydrates metabolism parameters suggest proinflammatory cytokines involving in glucometabolic disorders in patients with AH. It was detected elevation of anti-inflammatory cytokine – IL-10 content in AH that can be considered as protective reaction to suppress proinflammatory cytokines activity. Patients with AH with DV 2 type were characterized by IL-10 levels reducing.

**Key words:** immunoinflammation, proinflammatory cytokines, interleukin-18, anti-inflammatory cytokines, interleukin-10, arterial hypertension, diabetes mellitus 2 type.

*Поступила 19.11.13*