

Фенотип гіпертригліцеридемічної талії у хворих на артеріальну гіпертензію: акцент на глюкометаболічний профіль та активність інтерлейкінів



Т. В. Ащеулова, О. М. Ковальова, М. А. Сайєд

Харківський національний медичний університет

Мета роботи — вивчити параметри глікемічного та ліпідного профілю, рівні прозапального цитокіну інтерлейкіну-18 (ІЛ-18) та протизапального цитокіну інтерлейкіну-10 (ІЛ-10) залежно від наявності фенотипу гіпертригліцеридемічної талії та статі хворих на артеріальну гіпертензію (АГ).

Матеріали і методи. Обстежено 104 пацієнти з АГ, яким було проведено загальноклінічне та лабораторно-інструментальне дослідження. Хворих розділено на групи: 1-ша — хворі з нормальною окружністю талії (ОТ) (< 90 см у чоловіків та < 85 см у жінок) та підвищеним рівнем тригліцеридів (ТГ) у плазмі крові ($\geq 1,7$ ммоль/л); 2-га група — хворі з підвищеною ОТ та нормальним рівнем ТГ у плазмі крові; 3-тя група — хворі з підвищеною ОТ та підвищеним рівнем ТГ, тобто з фенотипом гіпертригліцеридемічної талії.

Результати та обговорення. Пацієнти з АГ з фенотипом гіпертригліцеридемічної талії характеризувалися найбільш несприятливим глюкометаболічним та атерогенним профілем. Встановлено гіперактивацію прозапальної ланки імунної відповіді у хворих на АГ з фенотипом гіпертригліцеридемічної талії, про що свідчило достовірне зростання рівня прозапального цитокіну ІЛ-18, що циркулює, та відношення ІЛ-18/ІЛ-10. З'ясовано гендерні відмінності рівня цитокінової активації у хворих на АГ: більш виражену імунозапальну активацію відзначено в жінок порівняно з чоловіками.

Висновки. Пацієнти з АГ і фенотипом гіпертригліцеридемічної талії характеризувалися несприятливим глюкометаболічним та атерогенним профілем. У них виявлено гіперактивацію прозапальної ланки імунної відповіді, про що свідчить достовірне зростання рівня прозапального цитокіну ІЛ-18, який циркулює, та відношення ІЛ-18/ІЛ-10. Рівень цитокінової активації в пацієнтів з АГ характеризується гендерними відмінностями, а саме: у жінок наявна більш виражена імунозапальна активація.

Ключові слова: фенотип гіпертригліцеридемічної талії, глюкометаболічний профіль, інтерлейкін-18, інтерлейкін-10, артеріальна гіпертензія.

В епідеміологічних дослідженнях відзначено щільну асоціацію ожиріння, особливо абдомінального типу розподілу жирової тканини, з метаболічною та серцево-судинною патологією. Метаболічний синдром (МС) — кластер абдомінального ожиріння, порушеної толерантності до глюкози, дисліпідемії, артеріальної гіпертензії (АГ), взаємопов'язаний із розвитком цукрового діабету (ЦД)

2 типу та серцево-судинних захворювань (ССЗ), і тому використовується для ідентифікації осіб з високим кардіометаболічним ризиком [10].

Зростає кількість доказів того, що фенотип гіпертригліцеридемічної талії — більш вагомий і валідний маркер кардіоваскулярного ризику та кращий за МС предиктор ССЗ. У низці досліджень показано, що вимірювання окружності талії (ОТ) слугує антропометричним параметром, який корелює з наявністю вісцерального ожиріння. Однак, оскільки показник ОТ не дає змоги точно диференціювати локалізацію жирової тканини, чи то підшкірно, чи то інтраабдомінально, група дослідників запропонувала використовувати такий показник, як гіпертригліцеридемія, у ролі маркера

Стаття надійшла до редакції 15 квітня 2014 р.

Ащеулова Тетяна Вадимівна, д. мед. н., проф.
61022, м. Харків, просп. Леніна, 4
Тел. (57) 732-33-44. E-mail: tatiana.ashcheulova@gmail.com

© Т. В. Ащеулова, О. М. Ковальова, М. А. Сайєд, 2014

«дисфункції» адипозної тканини, вісцерального ожиріння та супутніх метаболічних розладів у осіб із підвищеним значенням ОТ. Цей показник, що отримав назву «фенотип гіпертригліцеридемічної талії», є комбінацією підвищеної величини ОТ і підвищеного рівня тригліцеридів (ТГ) та, на думку авторів, може бути скринінговим засобом для ідентифікації осіб з підвищеним ризиком ішемічної хвороби серця (ІХС) та ЦД 2 типу [11, 13].

Як свідчать дослідження останніх років, лише 15–20 % хворих з ожирінням не мають асоційованих порушень та/або захворювань — так званий «метаболічно здоровий» фенотип ожиріння. Частота й тяжкість порушень, пов'язаних з ожирінням, залежать не так від ступеня ожиріння, як від особливостей локалізації відкладення жирової тканини в організмі. Це зумовлено тим, що на відміну від підшкірного жиру — основного сховища ліпідів, вісцеральна жирова тканина розглядається як активний ендокринний орган, здатний синтезувати та секретувати у кровоплин широкий спектр біологічно активних субстанцій — цитокінів, що відіграють важливу роль у гомеокінезі різних систем, зокрема й серцево-судинної системи [2, 5].

Мета роботи — вивчити параметри глікемічного та ліпідного профілю, рівні прозапального цитокіну інтерлейкіну-18 (ІЛ-18) та протизапального цитокіну інтерлейкіну-10 (ІЛ-10) залежно від наявності фенотипу гіпертригліцеридемічної талії та статі хворих на артеріальну гіпертензію.

Матеріали і методи

Обстежено 104 пацієнти з есенціальною АГ, яким було проведено загальноклінічне та лабораторно-інструментальне дослідження. Офісний артеріальний тиск (АТ) вимірювали в ранкові часи в положенні пацієнта сидячи у стані спокою тричі з інтервалом 2 хв. Аналізували середньоарифметичне значення систолічного АТ (САТ) та діастолічного АТ (ДАТ). Частоту серцевих скорочень (ЧСС) визначали одразу після другого вимірювання АТ. Верифікацію діагнозу, визначення стадії та ступеня АГ здійснювали згідно із критеріями, рекомендованими Українським товариством кардіологів та Європейським товариством з артеріальної гіпертензії/Європейським товариством з кардіології [9]. У більшості пацієнтів діагностовано АГ II стадії (95 хворих, 91,3 %), тимчасом як АГ I стадії була лише у 3 (2,9 %) хворих, а АГ III стадії — у 6 (5,8 %) хворих. За рівнем АТ всі обстежені розподілилися так: 44 (42,3 %) хворих з АГ 1 ступеня, 37 (35,6 %) — з АГ 2 ступеня і 23 (22,1 %) — з АГ 3 ступеня.

У дослідження не залучали пацієнтів із вторинною АГ, супутньою автоімунною, онкологічною патологією, гострими та хронічними захворюваннями печінки та нирок, запальними процесами чи захворюваннями, вираженими порушеннями сер-

цевого ритму та провідності, гострим інфарктом міокарда чи інсультом, гострою ліво- чи правоплуночковою недостатністю, хронічною серцевою недостатністю III стадії, супутніми психічними захворюваннями, наркоманією, алкоголізмом.

Масу тіла пацієнтів визначали з використанням стандартизованих медичних ваг натще, без взуття та в білизні, зріст вимірювали медичним ростоміром. Індекс маси тіла (ІМТ) розраховували за формулою:

$$\text{ІМТ (кг/м}^2\text{)} = \frac{\text{Маса (кг)}}{\text{Зріст (м)}^2}.$$

ОТ вимірювали на рівні пупка сантиметровою стрічкою.

Для оцінки глікемічного профілю визначали рівні глюкози, інсуліну та глікозильованого гемоглобіну (HbA_{1c}) у плазмі крові. Вміст глюкози та інсуліну в плазмі крові визначали натще після 8–14-годинного нічного голодування, у хворих без ЦД 2 типу — через 120 хв після перорального тесту на толерантність до глюкози. Концентрацію глюкози в плазмі крові досліджували ферментативним методом з використанням стандартних наборів. Концентрацію інсуліну визначали з використанням набору реактивів DRG Інсулін (EIA-2935), (DRG Instruments GmbH, Марбург, Німеччина). Вміст інсуліну натще, що перевищував 12,2 мкОд/мл, вважали за критерій гіперінсулінемії. HbA_{1c} визначали за реакцією із тіобарбітуровою кислотою.

Для оцінки наявності інсулінорезистентності використовували індекс НОМА (Homeostasis Model Assessment), який розраховували за формулою: НОМА = Інсулін натще (мкОд/мл) · Глюкоза натще (ммоль/л) / 22,5. Значення НОМА понад 2,77 вважається ознакою інсулінорезистентності.

Крім того, розраховували індекс Caro за формулою:

$$\text{Caro} = \frac{\text{Глюкоза натще (ммоль/л)}}{\text{Інсулін натще (мкОд/мл)}}.$$

Індекс FIRI (Fasting Insulin Resistance Index) визначали за формулою: FIRI = Інсулін натще (мкОд/мл) · Глюкоза натще (ммоль/л) / 25. У нормі індекс FIRI не повинен перевищувати значення 5,5.

Оцінювали такі параметри ліпідного профілю: загальний холестерин (ЗХС), ТГ, холестерин ліпопротеїнів високої густини (ХС ЛПВГ), холестерин ліпопротеїнів низької густини (ХС ЛПНГ), холестерин ліпопротеїнів дуже низької густини (ХС ЛПДНГ) та коефіцієнт атерогенності (КА). Вміст ЗХС, ТГ, ХС ЛПВГ визначали ферментативним методом з використанням стандартних наборів у біохімічному відділі центральної науково-дослідної лабораторії ХНМУ.

Значення ХС ЛПДНГ розраховували за формулою: ХС ЛПДНГ = ТГ/5.

Значення ХС ЛПНГ розраховували за формулою: ХС ЛПНГ (ммоль/л) = ЗХС – (ХС ЛПВГ + ХС ЛПДНГ).

КА розраховували за формулою:

$$KA = \frac{3XC - XC \text{ ЛПВГ}}{XC \text{ ЛПВГ}}$$

Рівень ІЛ-18 у плазмі крові визначали імуноферментним методом з використанням набору реагентів Human Interleukin 18, IL-18 ELISA Kit виробництва Wuhan EIAab Science Co., Ltd (Китай). Рівень ІЛ-10 у плазмі крові визначали з використанням набору реагентів «Интерлейкин-10-ИФА-БЕСТ» виробництва «Вектор-Бест» (РФ).

Статистичну обробку отриманих даних здійснено методами параметричної та непараметричної статистики з використанням пакета статистичних програм Statistica (Statsoft, США). Результати наведено як $M \pm m$, де M — середнє значення показника, m — стандартна похибка. Достовірність розбіжностей між показниками визначали за допомогою двовибіркового t -критерію Стюдента та ANOVA. Для дослідження взаємозв'язку між показниками здійснено кореляційний аналіз із розрахунком парних коефіцієнтів кореляції Пірсона та коефіцієнтів кореляції Спірмена.

Результати та обговорення

На підставі величини ОТ і рівня ТГ у плазмі крові хворих на АГ ми виокремили 4 фенотипи. З подальшого аналізу було вилучено 3 пацієнтів, які мали нормальний показник ОТ і нормальний рівень ТГ, оскільки за такої кількості хворих неможливо отримати статистично значущі результати. Тому статистичний аналіз продовжили у 3 групах хворих, сформованих за ознакою наявності чи відсутності фенотипу гіпертригліцеридемічної талії: до 1-ї групи ввійшли пацієнти ($n = 10$) з нормальною ОТ (< 90 см у чоловіків та < 85 см у жінок) і підвищеним рівнем ТГ у плазмі крові ($\geq 1,7$ ммоль/л); до 2-ї групи — хворі ($n = 25$) з підвищеною ОТ (≥ 90 см у чоловіків та ≥ 85 см у жінок) і нормальним рівнем ТГ ($< 1,7$ ммоль/л); 3-тя група складалася з пацієнтів ($n = 66$) із підвищеною ОТ (≥ 90 см у чоловіків та ≥ 85 см у жінок) і підвищеним рівнем ТГ ($\geq 1,7$ ммоль/л), тобто з фенотипом гіпертригліцеридемічної талії. Отже, серед хворих на АГ, що ввійшли в дослідження, у більшості (65,35%) було виявлено фенотип гіпертригліцеридемічної талії. Супутній ЦД 2 типу реєстрували у 2 (20%) хворих 1-ї групи, у 3 (12%) — 2-ї групи та у 25 (37,9%) — 3-ї групи.

Порівняльну характеристику показників периферичної гемодинаміки, антропометричних параметрів, вмісту в плазмі крові інтерлейкінів, вуглеводів та ліпідів наведено в табл. 1.

Пацієнти груп порівняння достовірно не відрізнялися за віком. Водночас хворі 3-ї групи з фенотипом гіпертригліцеридемічної талії мали статистично значущо більшу тривалість АГ і вищий середній рівень САТ і ДАТ порівняно з пацієнтами

1-ї і 2-ї групи ($p < 0,05$ у всіх випадках). Такі антропометричні показники, як маса тіла та ІМТ, у хворих 3-ї групи також перевищували показники пацієнтів 1-ї і 2-ї групи ($p < 0,05$ в обох випадках).

Зростає кількість доказів того, що МС асоціюється із хронічним запаленням і що спостерігається зростання рівня низки цитокінів паралельно зі зростанням кількості компонентів МС, тимчасом як рівень протизапальних цитокінів знижується.

ІЛ-18 — 18,3 кДа, відносно нещодавно відкритий (клонований у 1995 р.) прозапальний цитокін, що є членом суперсімейства ІЛ-1, справляє значний вплив на активацію Т-клітин. ІЛ-18, один із основних імунорегуляторних цитокінів, індукує продукцію інтерферону- γ , що зумовлює його важливе значення як чинника протиінфекційного та протипухлинного захисту організму [3]. Нещодавно з'явилися припущення щодо ролі ІЛ-18, цитокіну з потужними атерогенними властивостями, у розвитку ожиріння. Експресію ІЛ-18 mRNA встановлено в адипозній тканині людини й показано, що вміст ІЛ-18 mRNA в адипозній тканині та системний рівень ІЛ-18 взаємопов'язані із вмістом жирової тканини в нижніх кінцівках і високим показником співвідношення ОТ до окружності стегон у хворих на ВІЛ-асоційовану ліподистрофію. У деяких дослідженнях виявлено взаємозв'язок між активністю ІЛ-18 і наявністю ожиріння, інсулінорезистентності, АГ та дисліпідемії, тобто з компонентами МС [4, 6, 12]. У нашому дослідженні під час аналізу активності цитокіну виявлено, що середній рівень ІЛ-18 був достовірно вищий ($p < 0,05$) у 3-й групі хворих на АГ з фенотипом гіпертригліцеридемічної талії (178,98 пг/мл) порівняно з пацієнтами 1-ї і 2-ї груп (167,73 та 172,40 пг/мл відповідно; $p < 0,05$).

Слід зазначити, що цитокіни в організмі людини тісно взаємопов'язані та існує динамічний баланс між рівнем прозапальних і протизапальних цитокінів, що циркулюють. ІЛ-10 — протизапальний цитокін людини, гомодимер з молекулярною масою 37 кДа. Кожний мономер складається зі 160 амінокислот з молекулярною масою 18,5 кДа. ІЛ-10 продукується активованими лімфоцитами, макрофагами і тканинними базофілами. Дані щодо біологічних ефектів ІЛ-10 дещо суперечливі — від початково описаних імуносупресивних до деяких імуностимуляційних властивостей. У контексті проблеми, що обговорюється, було припущено залучення ІЛ-10 до імунозапального процесу при МС у щільному взаємозв'язку з адипонектином. Група дослідників виявила підвищений рівень ІЛ-10, що циркулює, у жінок з ожирінням, і низький рівень ІЛ-10, асоційований з МС. В іншому дослідженні в пацієнтів з ожирінням рівень ІЛ-10 також був підвищеним, однак МС не був асоційований зі зниженням рівня ІЛ-10. Існують повідомлення, що лише андройдний тип ожиріння асоці-

Т а б л и ц я 1

Гемодинамічні, антропометричні показники, рівень інтерлейкінів, глікемічний і ліпідний профіль хворих на АГ залежно від ОТ та рівня ТГ

Показник	1-ша група (n = 10)	2-га група (n = 25)	3-тя група (n = 66)
Вік, роки	51,18 ± 3,09	62,72 ± 1,13	56,98 ± 0,88
Тривалість АГ, роки	6,36 ± 1,24	9,68 ± 1,28	10,00 ± 0,98*
САТ, мм рт. ст.	142,91 ± 0,99	159,44 ± 3,23*	166,50 ± 1,83*
ДАТ, мм рт. ст.	91,64 ± 0,93	100,32 ± 1,48*	100,89 ± 0,94
ЧСС, за 1 хв	78,00 ± 1,64	79,56 ± 1,50	76,23 ± 1,04
Зріст, м	1,72 ± 0,02	1,66 ± 0,02	1,70 ± 0,01
Маса тіла, кг	72,18 ± 3,08	84,16 ± 2,81*	89,15 ± 1,72*
ІМТ, кг/м ²	23,95 ± 0,91	30,21 ± 1,00*	31,05 ± 0,61*
ОТ, см	79,45 ± 1,90	104,04 ± 2,19*	104,38 ± 1,34*
ІЛ-18, пкг/мл	167,73 ± 7,21	172,40 ± 5,61*	178,97 ± 2,38**
ІЛ-10, пкг/мл	87,44 ± 2,03	77,97 ± 1,07	88,79 ± 0,64
Глюкоза, ммоль/л	5,14 ± 0,31	5,92 ± 0,35	6,95 ± 0,12*
Інсулін, мкОд/мл	12,52 ± 2,79	12,31 ± 1,41	14,66 ± 0,95*
Саго	0,53 ± 0,7	0,59 ± 0,06	0,41 ± 0,02
НОМА	2,90 ± 0,70	2,95 ± 0,33	3,32 ± 0,27*
FIRI	2,64 ± 0,64	2,92 ± 0,38	3,04 ± 0,25*
НbA _{1c} , %	5,74 ± 0,38	7,18 ± 0,49	6,12 ± 0,20
ЗХС, ммоль/л	6,08 ± 0,49	4,58 ± 0,13	5,95 ± 0,17
ТГ, ммоль/л	2,82 ± 0,13	0,99 ± 0,06	2,71 ± 0,05
ХС ЛПВГ, ммоль/л	1,04 ± 0,09	1,27 ± 0,03	1,12 ± 0,04
ХС ЛПНГ, ммоль/л	3,76 ± 0,41	2,87 ± 0,11	3,60 ± 0,14
ХС ЛПДНГ, ммоль/л	1,28 ± 0,06	0,45 ± 0,03	1,23 ± 0,02
КА	5,16 ± 0,58	2,66 ± 0,11	4,57 ± 0,17

*Різниця щодо показників пацієнтів 1-ї групи статистично значуща (p < 0,05).

**Різниця щодо показників пацієнтів 2-ї групи статистично значуща (p < 0,05).

юється із супутнім зниженням ІЛ-10, на підставі чого було зроблено висновок про те, що тип розподілу жирової тканини визначає зменшення рівня цього цитокіну [1, 2, 8].

Результати нашого дослідження вказують на вищий рівень цього інтерлейкіну у хворих на АГ з гіпертригліцеридемічною талією (88,79 пкг/мл), однак відмінності між групами порівняння не достовірні (p > 0,05) (87,44 та 77,97 пкг/мл у 1-й та 2-й групі відповідно).

Під час аналізу показників, які відображають стан вуглеводного метаболізму (див. табл. 1), відзначено, що хворі 3-ї групи характеризувалися достовірно вищим рівнем глюкози, інсуліну натще, вищими значеннями індексів інсулінорезистентності НОМА та FIRI (p < 0,05) порівняно з хворими на АГ 1-ї і 2-ї групи, що підтверджує результати попередніх досліджень, які встановили предиктивну роль фенотипу гіпертригліцеридемічної талії в розвитку ЦД 2 типу.

Аналіз показників ліпідного профілю засвідчив, що концентрація у плазмі крові ЗХС, ХС ЛПНГ

була вищою, а концентрація ХС ЛПВГ — нижчою у хворих 3-ї групи порівняно з 1-ю і 2-ю груп групою пацієнтів з АГ. Тобто хворі на АГ з фенотипом гіпертригліцеридемічної талії мали більш негативний профіль атерогенного метаболічного ризику порівняно з хворими на АГ, у яких відзначено ізольоване підвищення показника ОТ чи рівня ТГ.

Ми встановили наявність достовірних прямих кореляційних взаємозв'язків між вмістом у плазмі крові хворих на АГ 2-ї групи прозапального цитокіну ІЛ-18 і рівнем глюкози (r = 0,654; p < 0,05), інсуліну (r = 0,654; p < 0,05) натще та індексом Саго (r = 0,654; p < 0,05).

Вивчення кореляційних взаємозв'язків у хворих на АГ 3-ї групи з фенотипом гіпертригліцеридемічної талії показало наявність достовірної залежності позитивного напрямку між рівнями у плазмі крові ІЛ-18 та ІЛ-10 (r = 0,358; p < 0,05). Крім того, виявлено кореляційний зв'язок між рівнями ЗХС та інсуліну (r = 0,307; p < 0,05) і індексами інсулінорезистентності Саго (r = 0,359; p < 0,05), НОМА (r = 0,285; p < 0,05), FIRI (r = 0,278; p < 0,05), зво-

ротний достовірний взаємозв'язок між рівнями ХС ЛПВГ й інсуліну натще ($r = -0,435$; $p < 0,05$) та індексами інсулінорезистентності Саго ($r = -0,492$; $p < 0,05$), НОМА ($r = -0,333$; $p < 0,05$), FIRI ($r = -0,353$; $p < 0,05$), слабкий кореляційний зв'язок між ХС ЛПНГ й інсуліном ($r = 0,253$; $p < 0,05$) та індексом Саго ($r = 0,312$; $p < 0,05$).

Ми проаналізували гендерні особливості показників у кожній групі хворих (табл. 2).

Чоловіки й жінки 1-ї групи суттєво не відрізнялися за віком, рівнем САТ, ДАД, ЧСС ($p > 0,05$ у всіх випадках), водночас антропометричні показники — зріст, маса тіла, ІМТ та ОТ — пацієнтів з АГ чоловічої статі були достовірно вищими за антропометричні показники жінок ($p < 0,05$).

Під час аналізу активності прозапальних і протизапальних інтерлейкінів у плазмі крові ми вста-

новили, що рівень прозапального цитокіну ІЛ-18 у плазмі крові жінок 1-ї групи достовірно перевищував рівень цитокіну в чоловіків цієї ж групи (рис. 1).

Рівень протизапального цитокіну ІЛ-10, що циркулює, у жінок перевищував середні значення цитокіну в чоловіків цієї групи, однак ці відмінності були недостовірними (рис. 2).

Під час вивчення балансу прозапальної і протизапальної ланки імунної відповіді, показником якого слугує відношення ІЛ-18/ІЛ-10, встановлено, що у хворих 1-ї групи жіночої статі середнє значення вказаного відношення незначно та недостовірно перевищувало таке у хворих 1-ї групи чоловічої статі (рис. 3).

Пряму кореляційну залежність виявлено у чоловіків 1-ї групи між рівнем ІЛ-18 і рівнями інсуліну

Таблиця 2
Гендерні відмінності гемодинамічних, антропометричних показників, рівня інтерлейкінів, глікемічного й ліпідного профілю у хворих 1-ї групи

Показники	Чоловіки (n = 6)	Жінки (n = 4)
Вік, роки	52,67 ± 5,15	49,25 ± 4,37
Тривалість АГ, роки	8,83 ± 1,54	4,00 ± 0,91*
САТ, мм рт. ст.	142,67 ± 1,61	142,50 ± 1,26
ДАТ, мм рт. ст.	91,67 ± 1,31	90,50 ± 1,26
ЧСС, за 1 хв	78,67 ± 2,82	77,00 ± 2,08
Зріст, м	1,75 ± 0,30	1,71 ± 0,03
Маса тіла, кг	78,50 ± 3,87	63,25 ± 1,71*
ІМТ, кг/м ²	24,85 ± 1,45	22,10 ± 0,65*
ОТ, см	80,33 ± 2,36	76,00 ± 2,94*
ІЛ-18, пкг/мл	160,83 ± 9,35	169,00 ± 11,11*
ІЛ-10, пкг/мл	85,98 ± 2,99	87,58 ± 2,98
ІЛ-18/ІЛ-10	1,87 ± 0,08	1,93 ± 0,11
Глюкоза, ммоль/л	5,33 ± 0,55	5,12 ± 0,19
Інсулін, мкОд/мл	11,05 ± 3,12	15,69 ± 6,43*
Саго	0,60 ± 0,10	0,45 ± 0,11*
НОМА	2,62 ± 0,78	3,66 ± 1,63*
FIRI	2,38 ± 0,70	3,33 ± 1,50*
HbA _{1c} , %	5,34 ± 0,40	5,91 ± 0,79
ЗХС, ммоль/л	6,06 ± 0,83	6,11 ± 0,70
ТГ, ммоль/л	2,83 ± 0,22	2,73 ± 0,13
ХС ЛПВГ, ммоль/л	1,21 ± 0,13	0,84 ± 0,06*
ХС ЛПНГ, ммоль/л	3,56 ± 0,62	4,03 ± 0,73
ХС ЛПДНГ, ммоль/л	1,29 ± 0,10	1,24 ± 0,06
КА	4,00 ± 0,38	6,45 ± 1,09*

*Різниця щодо показників чоловіків статистично значуща ($p < 0,05$).

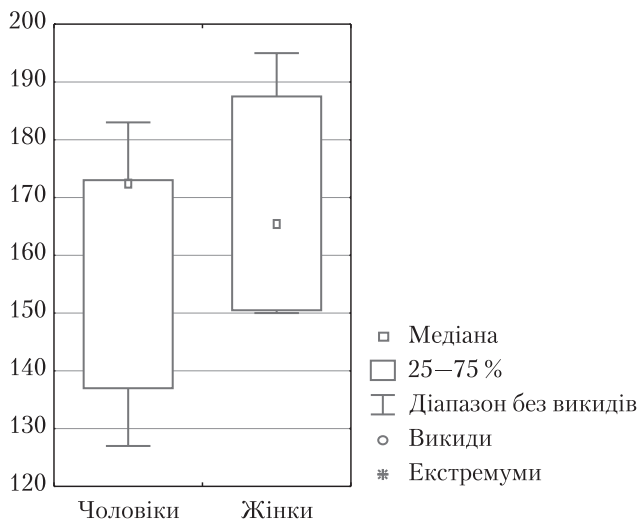


Рис. 1. Рівень ІЛ-18 у плазмі крові залежно від статі у хворих на АГ 1-ї групи ($p < 0,05$)



Рис. 2. Рівень ІЛ-10 у плазмі крові залежно від статі у хворих на АГ 1-ї групи ($p > 0,05$)

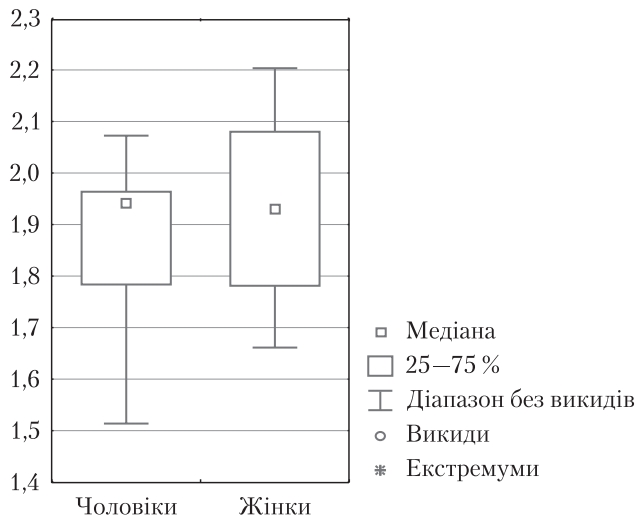


Рис. 3. Відношення ІЛ-18/ІЛ-10 залежно від статі у хворих 1-ї групи ($p > 0,05$)

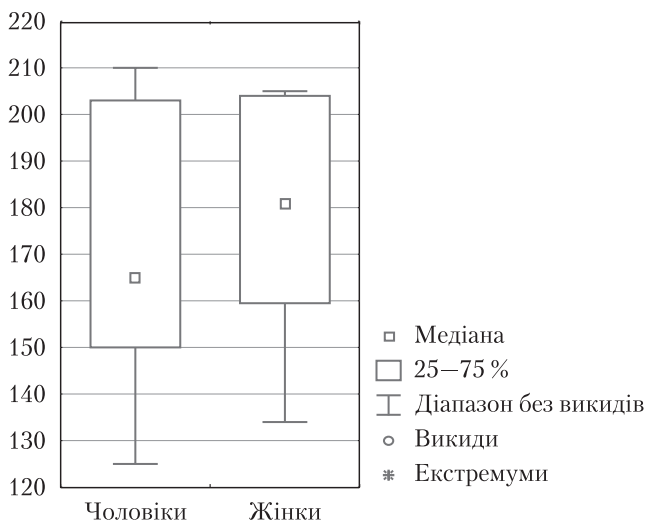


Рис. 4. Рівень ІЛ-18 у плазмі крові залежно від статі у хворих 2-ї групи ($p > 0,05$)

натще ($r = 0,642$; $p < 0,05$), ЗХС ($r = 0,471$; $p < 0,05$), ТГ ($r = 0,556$; $p < 0,05$), ХС ЛПВГ ($r = 0,626$; $p < 0,05$). Зворотню достовірну залежність встановлено між рівнем ІЛ-10, що циркулює, і рівнем інсуліну натще ($r = -0,983$; $p < 0,05$) та між рівнем ІЛ-10 й індексами інсулінорезистентності – Саго ($r = -0,855$; $p < 0,05$), НОМА ($r = -0,911$; $p < 0,05$), FIRI ($r = 0,904$; $p < 0,05$).

У жінок 1-ї групи виявлено достовірний кореляційний взаємозв'язок позитивного напрямку між рівнями ІЛ-18 та рівнем інсуліну натще ($r = 0,316$; $p < 0,05$), HbA_{1c} ($r = 0,986$; $p < 0,05$), ТГ ($r = 0,884$; $p < 0,05$), ХС ЛПНГ ($r = 0,345$; $p < 0,05$), ХС ЛПДНГ ($r = 0,877$; $p < 0,05$). Зворотний напрямок мав достовірний взаємозв'язок між рівнями ІЛ-18 і ХС ЛПВГ ($r = 0,361$; $p < 0,05$).

Вивчення гендерних відмінностей у пацієнтів 2-ї групи показало (табл. 3), що хворі різної статі

Т а б л и ц я 3
Гендерні відмінності гемодинамічних, антропометричних показників, рівня інтерлейкінів, глікемічного й ліпідного профілю у хворих 2-ї групи

Показники	Чоловіки (n = 25)	Жінки (n = 17)
Вік, роки	62,72 ± 1,13	62,94 ± 1,39
Тривалість АГ, роки	9,68 ± 1,28	9,65 ± 1,48
САТ, мм рт. ст.	159,44 ± 3,23	159,41 ± 4,16
ДАТ, мм рт. ст.	100,32 ± 1,48	99,53 ± 1,90
ЧСС, за 1 хв	79,56 ± 1,50	79,11 ± 1,80
Зріст, м	1,66 ± 0,02	1,63 ± 0,02
Маса тіла, кг	84,16 ± 2,81	79,71 ± 3,12*
ІМТ, кг/м ²	30,21 ± 1,00	29,38 ± 1,25*
ОТ, см	104,04 ± 2,19	102,71 ± 2,49
ІЛ-18, пкг/мл	172,40 ± 5,61	169,53 ± 7,04
ІЛ-10, пкг/мл	77,97 ± 1,07	76,26 ± 0,73
ІЛ-18/ІЛ-10	2,22 ± 0,08	2,23 ± 0,10
Глюкоза, ммоль/л	5,92 ± 0,35	5,36 ± 0,24
Інсулін, мкОд/мл	12,31 ± 1,41	11,41 ± 1,30
Саго	0,59 ± 0,06	0,55 ± 0,06
НОМА	2,95 ± 0,33	2,67 ± 0,30
FIRI	2,92 ± 0,38	2,42 ± 0,27
HbA_{1c} , %	7,18 ± 0,49	7,06 ± 0,49
ЗХС, ммоль/л	4,58 ± 0,13	4,66 ± 0,14
ТГ, ммоль/л	0,99 ± 0,06	0,98 ± 0,08
ХС ЛПВГ, ммоль/л	1,27 ± 0,03	1,29 ± 0,03
ХС ЛПНГ, ммоль/л	2,87 ± 0,11	2,93 ± 0,12
ХС ЛПДНГ, ммоль/л	0,45 ± 0,03	0,44 ± 0,03
КА	2,66 ± 0,11	2,64 ± 0,11

*Різниця щодо показників чоловіків статистично значуща ($p < 0,05$).

достовірно не відрізнялися за віком, тривалістю АГ, рівнем САТ, ДАТ, ЧСС і зростом ($p > 0,05$).

Такі параметри трофологічного статусу, як маса тіла, ІМТ, ОТ, у чоловіків достовірно перевищували ці показники в жінок 2-ї групи ($p < 0,05$).

Аналіз рівня інтерлейкінів у плазмі крові виявив тенденцію до зростання прозапального компонента імунзапальної відповіді в чоловіків порівняно із жінками, про що свідчило вище значення середнього рівня прозапального цитокіну ІЛ-18 у хворих чоловічої статі порівняно з хворими жіночої статі 2-ї групи (рис. 4).

Середній рівень протизапального цитокіну ІЛ-10 також був вищим у чоловіків порівняно із жінками 2-ї групи, але ці відмінності мали характер тенденції та були недостовірними (рис. 5).

Недостовірними також виявилися розбіжності щодо середнього значення відношення ІЛ-18/

ІЛ-10 з незначною перевагою показника в чоловіків 2-ї групи (рис. 6).

Під час кореляційного аналізу в жінок 2-ї групи виявлено достовірний зв'язок між рівнем ІЛ-10 та ЧСС ($r = -0,586$; $p < 0,05$), зростом ($r = -0,661$; $p < 0,05$), HbA_{1c} ($r = -0,482$; $p < 0,05$), що мав негативний напрям. Рівень ІЛ-18 прямо корелював з індексом Саго ($r = 0,631$; $p < 0,05$), величина ІЛ-18/ІЛ-10 — із ЧСС ($r = 0,518$; $p < 0,05$), зростом ($r = 0,511$; $p < 0,05$), Саго ($r = 0,528$; $p < 0,05$) у жінок 2-ї групи. У чоловіків цієї групи встановлено достовірний взаємозв'язок між рівнем ІЛ-18 у плазмі крові та рівнем глюкози венозної крові натще ($r = 0,527$; $p < 0,05$), рівнем інсуліну натще ($r = 0,679$; $p < 0,05$), індексом Саго ($r = 0,781$; $p < 0,05$).

Порівняльну характеристику гендерних відмінностей показників у хворих 3-ї групи (пацієнти з

АГ з підвищеною ОТ та підвищеним рівнем ТГ, тобто з фенотипом гіпертригліцеридемічної талії), наведено в табл. 4.

Чоловіки й жінки цієї групи не відрізнялися достовірно за віком, тривалістю АГ, ЧСС. Середня величина САТ, ДАТ була достовірно вищою у жінок порівняно з чоловіками.

Вміст ІЛ-18 у плазмі крові жінок цієї групи достовірно перевищував такий у чоловіків з фенотипом гіпертригліцеридемічної талії (рис. 7).

Рівень ІЛ-10 у жінок характеризувався недостовірно вищими середніми значеннями порівняно з чоловіками (рис. 8).

Середнє значення відношення ІЛ-18/ІЛ-10 свідчило про недостовірну перевагу прозапальної активності над протизапальною у жінок 3-ї групи порівняно з чоловіками цієї ж групи (рис. 9).

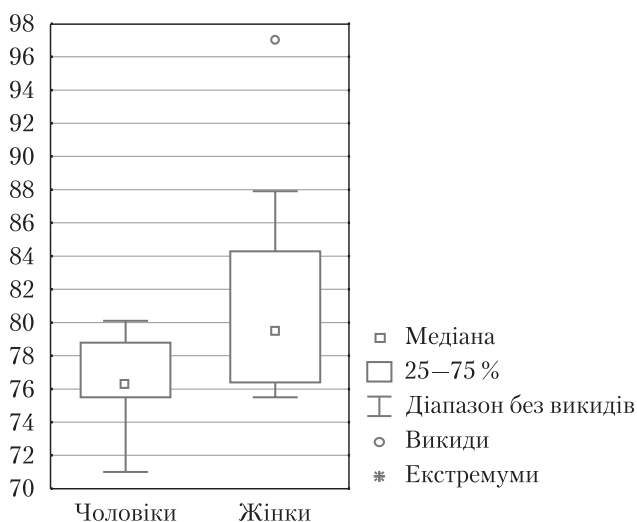


Рис. 5. Рівень ІЛ-10 у плазмі крові залежно від статі у хворих на АГ 2-ї групи ($p > 0,05$)

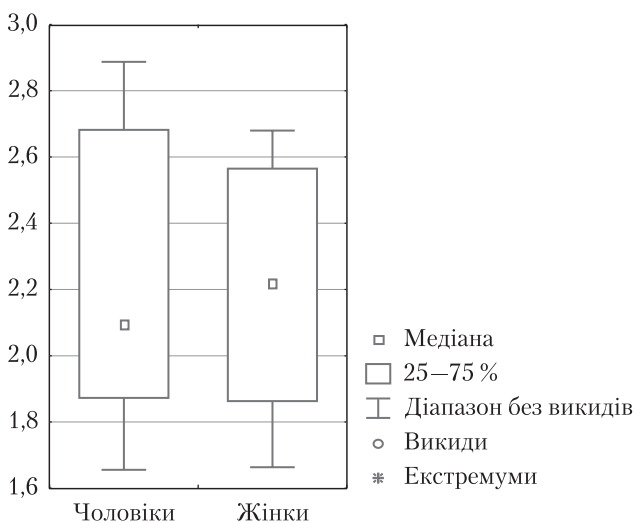


Рис. 6. Відношення ІЛ-18/ІЛ-10 залежно від статі у хворих на АГ 2-ї групи ($p > 0,05$)

Т а б л и ц я 4

Гендерні відмінності гемодинамічних, антропометричних показників, рівня інтерлейкінів, глікемічного й ліпідного профілю у хворих 3-ї групи

Показники	Чоловіки (n = 29)	Жінки (n = 37)
Вік, роки	55,69 ± 1,36	58,00 ± 1,14
Тривалість АГ, роки	9,62 ± 1,44	10,30 ± 1,34
САТ, мм рт. ст.	158,14 ± 2,68	162,35 ± 2,50*
ДАТ, мм рт. ст.	99,79 ± 1,37	101,76 ± 1,27*
ЧСС, за 1 хв	75,38 ± 1,77	76,89 ± 1,25
Зріст, м	1,71 ± 0,01	1,68 ± 0,02
Маса тіла, кг	92,21 ± 2,70	86,76 ± 2,18*
ІМТ, кг/м ²	30,72 ± 0,98	31,31 ± 0,78
ОТ, см	105,28 ± 2,17	103,68 ± 1,69
ІЛ-18, пкг/мл	167,76 ± 3,52	180,62 ± 2,93*
ІЛ-10, пкг/мл	87,43 ± 1,24	89,85 ± 0,56
ІЛ-18/ІЛ-10	1,92 ± 0,04	2,01 ± 0,04
Глюкоза, ммоль/л	4,98 ± 0,21	4,93 ± 0,14
Інсулін, мкОд/мл	14,36 ± 1,49	14,90 ± 1,23
Саго	0,42 ± 0,03	0,40 ± 0,03
НОМА	3,26 ± 0,44	3,37 ± 0,34
FIRI	3,01 ± 0,40	3,06 ± 0,32
HbA_{1c} , %	6,13 ± 0,32	6,10 ± 0,26
ЗХС, ммоль/л	6,32 ± 0,29	5,66 ± 0,20*
ТГ, ммоль/л	2,82 ± 0,08	2,63 ± 0,06
ХС ЛПВГ, ммоль/л	1,15 ± 0,06	1,09 ± 0,05
ХС ЛПНГ, ммоль/л	3,89 ± 0,22	3,38 ± 0,17
ХС ЛПДНГ, ммоль/л	1,28 ± 0,04	1,19 ± 0,03
КА	4,66 ± 0,21	4,50 ± 0,26

*Різниця щодо показників чоловіків статистично значуща ($p < 0,05$).

Параметри вуглеводного обміну достовірно не відрізнялися у хворих на АГ 3-ї групи з підвищеним рівнем ТГ та підвищеною ОТ. Серед показників, що характеризують стан ліпідного метаболізму, виявили достовірні розбіжності лише щодо рівня ЗХС, який був вищим у чоловіків порівняно з жінками.

Під час кореляційного аналізу в жінок 3-ї групи виявлено достовірний прямий зв'язок між рівнем ІЛ-18 та ОТ ($r = 0,357$; $p < 0,05$), рівнем інсуліну натще ($r = 0,306$; $p < 0,05$), HbA_{1c} ($r = 0,329$; $p < 0,05$). Рівень ІЛ-10 обернено корелює з ОТ ($r = -0,362$; $p < 0,05$) та індексом Саго ($r = -0,340$; $p < 0,05$). У чоловіків 3-ї групи встановлено достовірний взаємозв'язок між рівнем ІЛ-10 у плазмі крові та ДАТ ($r = 0,389$; $p < 0,05$), ТГ ($r = 0,399$; $p < 0,05$), ХС ЛПДНГ ($r = 0,402$; $p < 0,05$). Відношення ІЛ-18/

ІЛ-10 достовірно корелює з рівнем ЗХС ($r = 0,465$; $p < 0,05$), ТГ ($r = 0,368$; $p < 0,05$), ХС ЛПНГ ($r = 0,450$; $p < 0,05$).

Дослідження останніх років свідчать про те, що вісцеральне ожиріння — це запальний стан низького ступеня активності, асоційований з розвитком інсулінорезистентності, ЦД 2 типу та ССЗ. Точне підґрунтя взаємозв'язку між ожирінням та запаленням до кінця не з'ясовано. Однак саме той факт, що адипозна жирова тканина людини потенційно здатна продукувати запальні протеїни, які отримали загальну назву адіпокіни — адіпонектин, фактор некрозу пухлин α , ІЛ-6, ІЛ-8 та ін., може пояснювати цей взаємозв'язок. Нещодавно було показано продукцію та викид у системний кровоплин ІЛ-18 з адипозної тканини людини, ізольованих адипоцитів *in vitro* та скелетних м'язів. Як і більшість відомих адіпокінів, ІЛ-18 продукується переважно не жировими клітинами в адипозній тканині й має прозапальні властивості *in vitro* та *in vivo*. Відзначено залучення ІЛ-18 до атерогенезу, взаємозв'язок із нестабільністю атеросклеротичної бляшки та кардіоваскулярною смертністю. Крім того, існують відомості щодо підвищення рівня ІЛ-18 при ожирінні, у жінок із синдромом полікістозу яєчників та ЦД 2 типу [2, 3, 5]. У нашому дослідженні отримано подібні дані, що свідчать про зростання активності ІЛ-18 у плазмі крові у хворих на АГ за наявності підвищення показника ОТ, що відображає абдомінальний тип ожиріння. Ми також встановили кореляційні взаємозв'язки між рівнем ІЛ-18 у плазмі крові й параметрами глікометаболічного профілю.

Незважаючи на те, що жінки без ЦД 2 типу мають сприятливіший профіль серцево-судинного ризику порівняно з чоловіками (одна з гіпотез пояснює це тим, що жінки, особливо молодого

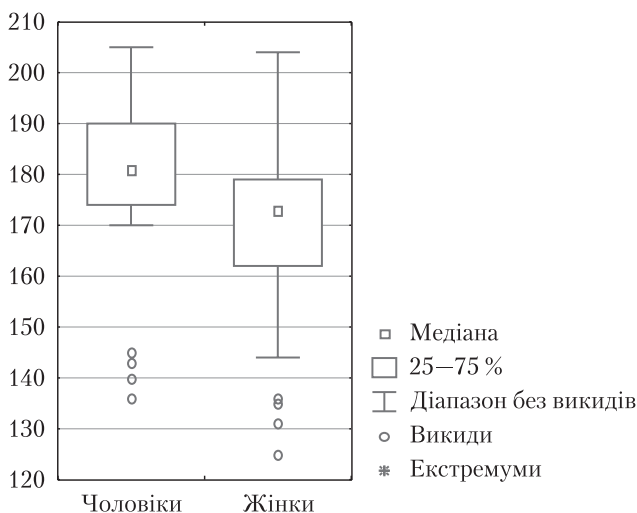


Рис. 7. Рівень ІЛ-18 у плазмі крові залежно від статі у хворих 3-ї групи ($p < 0,05$)



Рис. 8. Рівень ІЛ-10 у плазмі крові залежно від статі у хворих 3-ї групи ($p > 0,05$)

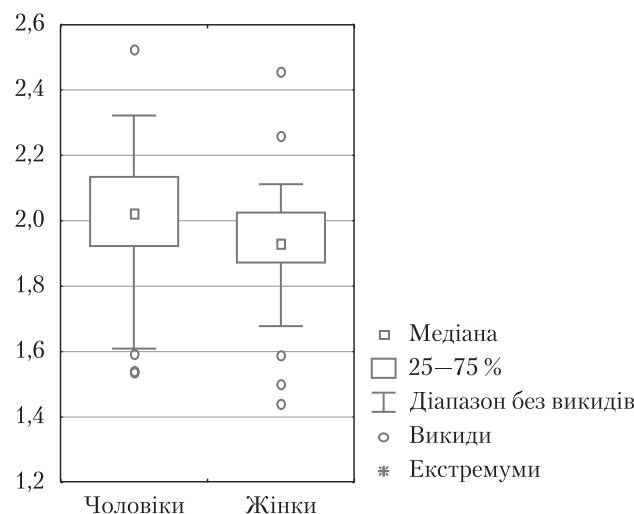


Рис. 9. Відношення ІЛ-18/ІЛ-10 залежно від статі у хворих 3-ї групи ($p > 0,05$)

віку, мають більшу чутливість до інсуліну, тобто меншу інсулінорезистентність), ці переваги зменшуються або зникають за наявності ЦД 2 типу. Результати досліджень свідчать про те, що в жінок із ЦД 2 типу коронарні мікрovasкулярні захворювання виникають частіше ніж у чоловіків. Також добре відомо, що жінки із ЦД 2 типу мають вищий ризик розвитку ІХС порівняно з чоловіками. Такі гендерні відмінності не зрозумілі й не можуть бути пояснені традиційними біологічними та психологічними чинниками. Одним із можливих пояснень можуть слугувати результати досліджень, у яких виявлено, що жінки з порушеною толерантністю до глюкози мають більший атерогенний профіль ризику порівняно з чоловіками до початку клінічної маніфестації та встановлення діагнозу ЦД 2 типу. Ці спостереження зумовили появу гіпотези «годинника, що цокає», згідно з якою зростання ризику ССЗ серед осіб із ЦД 2 типу може бути зумовлене радше тривалим атерогенним профілем, ніж гіперглікемією *per se*. У подальшому увага дослідників зосередилася на ролі чинників ризику, зокрема маркерів ендотеліальної дисфункції та запалення як прекурсорів ССЗ і ЦД 2 типу [7]. Дані нашого дослідження узгоджуються із цими результатами й указують на більш щільну асоціацію глюкометаболічних порушень, дисліпідемії та інтерлейкінової гіперактива-

ції в жінок, хворих на АГ. Отримані нами результати можуть свідчити про те, що фенотип гіпертригліцеридемічної талії слугує простим маркером для ідентифікації осіб з високим кардіометаболічним та атерогенним ризиком. Крім того, визначення наявності фенотипу гіпертригліцеридемічної талії може бути використано як скринінговий підхід у запобіганні розвитку ЦД 2 типу.

Висновки

Хворі на артеріальну гіпертензію з підвищеною окружністю талії та підвищеним рівнем тригліцеридів у плазмі крові, тобто з фенотипом гіпертригліцеридемічної талії, характеризувалися найбільш несприятливим глюкометаболічним та атерогенним профілем.

Встановлено гіперактивацію прозапальної ланки імунної відповіді у хворих на артеріальну гіпертензію з фенотипом гіпертригліцеридемічної талії, про що свідчило достовірне зростання рівня прозапального цитокіну інтерлейкіну-18, що циркулює, та відношення рівнів інтерлейкіну-18/інтерлейкіну-10.

З'ясовано гендерні відмінності цитокінової активації в пацієнтів з артеріальною гіпертензією: відзначено більш виражену імунозапальну активацію в жінок порівняно з чоловіками.

Література

1. Ащеулова Т. В., Ковальова О. М., Амбросова Т. М., Аль Шейх Діб ХХ. Інтерлейкін-10 у пацієнтів артеріальною гіпертензією з супутніми глюкометаболічними порушеннями // Імунол. та алергол. — 2012. — № 3. — С. 84–89.
2. Ащеулова Т. В., Ковальова О. М., Амбросова Т. М., Сайєд М. А. Інтерлейкінемія, абдомінальне ожиріння у хворих на артеріальну гіпертензію // Укр. мед. альманах. — 2012. — Т. 15, № 5 (Додаток). — С. 11–14.
3. Ковальова О. М., Ащеулова Т. В., Сайєд М. А. Інтерлейкін-18 та кардіометаболічний ризик // Журн. АМН України. — 2012. — Т. 8, № 1. — С. 74–80.
4. Ashcheulova T., Ambrosova T., Kovalyova O. et al. Biomarkers of immune inflammatory activity in hypertension associated with pre-diabetes and diabetes mellitus 2 type // J. Hypertens. — Vol. 31, e-suppl. A, June 2013 ESH 2013 Abstract Book. — P. 553–554.
5. Ashcheulova T., Ambrosova T., Kovalyova O., Abbas Saed Mudzha-hid. Abdominal obesity and adipokines activity in patients with arterial hypertension // J. Hypertens. — Vol. 31, e-suppl. A, June 2013 ESH 2013 Abstract Book. — P. e349.
6. Bruun J. M., Stallknecht B., Helge J. W., Richelsen B. Interleukin-18 in plasma and adipose tissue: effects of obesity, insulin resistance, and weight loss // Eur. J. Endocrinol. — 2007. — Vol. 157. — P. 465–471.
7. Donahue R. P., Reiman K., Rafalson L. B. et al. Sex differences in endothelial function markers before conversion to pre-diabetes: does the clock start ticking earlier among women? // Diabetes Care. — 2007. — Vol. 30. — P. 354–359.
8. Exel E., Gusselkloo J., Craen A. J. M. et al. Low production capacity of interleukin-10 associates with the metabolic syndrome and type 2 diabetes. The Leiden 85-plus study // Diabetes. — 2002. — Vol. 51. — P. 1088–1092.
9. Mancia G., Laurent S., Agabiti-Rosei E. et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document // J. Hypertens. — 2009. — Vol. 27. — P. 2121–2158.
10. Pradhan A. Obesity, metabolic syndrome, and type 2 diabetes: inflammatory basis of glucose metabolic disorders // Nutr. Rev. — 2007. — Vol. 65. — P. S152–S156.
11. Sam S., Haffner S., Davidson M. H. et al. Hypertriglyceridemic waist phenotype predicts increased visceral fat in subjects with type 2 diabetes // Diabetes Care. — 2009. — Vol. 39. — P. 1916–1920.
12. Troseld M., Seljeflot I., Hjerkin E. M., Arnesen H. Interleukin-18 is a strong predictor of cardiovascular events in elderly men with metabolic syndrome // Diabetes Care. — 2009. — Vol. 32 (3). — P. 486–492.
13. Zhang M., Gao Y., Chang H. et al. Hypertriglyceridemic-waist phenotype predicts diabetes: a cohort study in Chinese urban adults // BMC Public Health. — 2012. — Vol. 12. — P. 1081–1090.

Фенотип гипертриглицеридемической талии у больных артериальной гипертензией: акцент на глюкометаболический профиль и активность интерлейкинов

Т. В. Ащеулова, О. Н. Ковалёва, М. А. Саед

Харьковский национальный медицинский университет

Цель работы — изучить параметры гликемического и липидного профиля, уровни провоспалительного цитокина интерлейкина-18 (ИЛ-18) и противовоспалительного цитокина интерлейкина-10 (ИЛ-10) в зависимости от наличия фенотипа гипертриглицеридемической талии и пола больных артериальной гипертензией (АГ).

Материалы и методы. Обследовано 104 больных АГ, которым было проведено общеклиническое и лабораторно-инструментальное исследование. Пациентов разделили на группы: 1-я группа — больные с нормальной окружностью талии (ОТ) (< 90 см у мужчин и < 85 см у женщин) и повышенным уровнем триглицеридов (ТГ) ($\geq 1,7$ ммоль/л); 2-я группа — больные с повышенной ОТ и нормальным уровнем ТГ; 3-я группа — больные с повышенной ОТ и повышенным уровнем ТГ, то есть с фенотипом гипертриглицеридемической талии.

Результаты и обсуждение. Пациенты с АГ при наличии фенотипа гипертриглицеридемической талии характеризовались наиболее неблагоприятными глюкометаболическим и атерогенным профилем. Установлено гиперактивацию провоспалительного звена иммунного ответа у больных АГ с фенотипом гипертриглицеридемической талии, о чем свидетельствовало достоверное возрастание уровня циркулирующего провоспалительного цитокина ИЛ-18 и отношения ИЛ-18/ИЛ-10. Определены гендерные отличия уровня цитокиновой активации у больных АГ: более выраженная иммуновоспалительная активация была у женщин по сравнению с мужчинами.

Выводы. Пациенты с АГ и фенотипом гипертриглицеридемической талии характеризовались неблагоприятным глюкометаболическим и атерогенным профилем. У них выявлена гиперактивация противовоспалительного звена иммунного ответа, о чем свидетельствует достоверное увеличение уровня циркулирующего противовоспалительного цитокина ИЛ-18 и отношения ИЛ-18/ИЛ-10. Уровень цитокиновой активации у пациентов с АГ характеризуется гендерными различиями, а именно: у женщин имеет место более выраженная иммуновоспалительная активация.

Ключевые слова: фенотип гипертриглицеридемической талии, глюкометаболический профиль, интерлейкин-18, интерлейкин-10, артериальная гипертензия.

Hypertriglyceridemic waist phenotype in patients with arterial hypertension: accent on glucometabolic profile and interleukins activity

T. V. Ashcheulova, O. M. Kovalyova, M. A. Syed

Kharkiv National Medical University

The aim — to investigate glycemic and lipid profile parameters, pro-inflammatory cytokine — interleukin-18 (IL-18) — and anti-inflammatory cytokine — interleukin-10 (IL-10) — levels depending on hypertriglyceridemic waist phenotype presence and gender of patients with arterial hypertension (AH).

Materials and methods. 104 hypertensive patients were examined by clinical, laboratory, and instrumental methods. Patients were divided into groups: 1st group — patients with normal waist circumference (WC) (< 90 cm in males; < 85 cm in females) and elevated triglyceride (TG) levels (≥ 1.7 mmol/l); 2nd group — patients with increased WC and normal TG levels; 3rd group — increased WC and elevated TG levels, that is hypertriglyceridemic waist phenotype.

Results and discussion. It was found that patients with AH and hypertriglyceridemic waist phenotype were characterized by most unfavorable glucometabolic and atherogenic profile. We have detected pro-inflammatory chain of immune response activation in hypertensive patients with hypertriglyceridemic waist phenotype that was confirmed by significant elevation of pro-inflammatory cytokine IL-18 circulating levels and IL-18/IL-10 ratio. Gender differences in cytokines activation, more significant immunoactivation in hypertensive women as compared with hypertensive men was shown.

Conclusions. Patients with hypertension and Hypertriglyceridemic waist phenotype were characterized by unfavorable glucometabolic and atherogenic profile. They revealed hyperactivation of inflammatory immune response level, as evidenced by the significant increase in circulating levels of anti-inflammatory cytokine IL-18 and IL-18/IL-10 ratio. Level of cytokine activation in patients with hypertension is characterized by gender differences, namely: women have a more pronounced immunological activation.

Key words: hypertriglyceridemic waist phenotype, glucometabolic profile, interleukin-18, interleukin-10, arterial hypertension.