

УДК 616.12-008.331.1-092-08:616-056.52]:612.397.4

А.А. Соколенко, Л.П. Сидорчук, М.О. Соколенко

ЗМІНИ СЕКРЕТОРНОЇ АКТИВНОСТІ АДИПОЦИТІВ ТА ВМІСТУ ЛІПІДІВ ПІД ВПЛИВОМ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ І ОЖИРІННЯ. РОЛЬ ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНІВ

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

Резюме. Досліджено динаміку лептину, адипонектину та ліпідів у 110 хворих на есенційну артеріальну гіпертензію і абдомінальне ожиріння під впливом комплексного лікування залежно від поліморфізму генів ядерного рецептора $g2$ активатора проліферації пероксисом (PPAR- $g2$, Pro12Ala) та ангіотензин-перетворювального ферменту (ACE, I/D).

Встановлена залежність ефективності лікування від генотипів аналізованих генів.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, ожиріння, адипокіни, ліпіди, гени ACE (I/D), (PPAR- $g2$, Pro12Ala), лікування.

Вступ. За даними прогнозів експертів ВООЗ, до 2025 року половина населення планети страждатиме на аліментарне ожиріння. Вже сьогодні 2/3 мешканців американського континенту "розплачуються" за свій спосіб життя абдомінальним ожирінням (АО). У країнах Західної Європи таких налічується до 30 % дорослих, у Східній Європі – до 38-42 % [9]. Необхідно зауважити, що жирова тканина володіє вираженою ендокринною активністю, а адипокіни та цитокіни, які вона продукує, долучені до всіх процесів формування компонентів метаболічного синдрому (МС), інсулінорезистентності (ІР), хронічної системної запальної відповіді, ліпопероксидації, оксидативного стресу, активації процесів зсідання крові тощо [1-4, 11, 18]. Особливий інтерес серед адипокінів представляють лептин та адипонектин. Рецептори до лептину розташовані в багатьох органах, зокрема в гіпоталамусі з ефектом гальмування апетиту, регуляцією термогенезу, у гладеньких та скелетних м'язах, печінці, β -клітинах підшлункової залози, ендотелії судин та міокарді [10]. Відповідно в нормі лептин регулює чутливість до інсуліну, синтез NO та натрійурез. Натомість за надмірної маси і АО його гіперпродукція має зворотний "токсичний" ефект (зокрема і через формування лептинорезистентності (ЛР) та ІР) із активацією компонентів ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, синтезу адипоцитами прозапальних цитокінів, зниженням ниркового кровотоку тощо. Адипонектин – білок із протизапальною, антиатерогенною дією (пригнічує окиснення холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ)), володіє вазодилатуючим впливом (активує рецептори на ендотеліальних клітинах), підвищує чутливість до інсуліну, особливо в м'язах та печінці [1, 4, 6, 10, 12].

Однак, незважаючи на проведені дослідження, секреторна активність адипозної тканини та її роль у розвитку серцево-судинних захворювань (ССЗ) ще до кінця невідома і продовжує вивчатись. Також останню декаду ведеться активний науковий пошук молекулярно-генетичних механізмів регуляції біосинтезу та експресії адипоцит-продукованих гормонів

подібних субстанцій, їх місця в розвитку АО, ІР, ЛР та пов'язаних із ними кардіоваскулярних ускладнень з метою ранньої діагностики, профілактики та лікування метаболічних порушень у хворих на ССЗ та АГ зокрема. Дане спрямування медичних досліджень є перспективним і потребує подальших досліджень.

Мета дослідження. Дослідити динаміку лептину, адипонектину та ліпідів під впливом лікування хворих на есенційну артеріальну гіпертензію (ЕАГ) і АО залежно від поліморфізму генів ангіотензин-перетворювального ферменту (ACE, I/D) та ядерного рецептора $\gamma 2$ активації проліферації пероксисом (PPAR- $g2$, Pro12Ala).

Матеріал і методи. Проспективним дослідженням охоплено 110 хворих на ЕАГ, віком від 25 до 79 років (у середньому 53,3 \pm 6,05 року), мешканців Північної Буковини, котрі пройшли етап скринінгу і підписали інформовану згоду пацієнта на участь у дослідженні. Постановка діагнозу, розподіл пацієнтів по групах за ураженням органів-мішеней, ризиків та ступенями АО, а також лікування здійснювали відповідно до рекомендацій Українського та Європейського товариств кардіології і гіпертензії (ESC/ESH, 2013), Міжнародної діабетичної асоціації (IDF), а також діючих протоколів за наказами МОЗ України [2, 5, 16, 17]. Контрольну групу склали 50 практично здорових осіб, які не були в родинних стосунках із хворими, без вірогідних відмінностей за статевим розподілом і віком.

Усі хворі пройшли комплекс обстежень: вимірювання офісного систолічного та діастолічного артеріального тиску, частоти серцевих скорочень, окружності талії (ОТ), індексу маси тіла (ІМТ, кг/м²), за яким визначали ступені АО [16], ЕКГ у 12 відведеннях, УЗО нирок, загальноклінічні та біохімічні аналізи, консультації офтальмолога, невролога.

Кількісний вміст лептину та адипонектину в плазмі вивчали методом імуноферментного аналізу з використанням набору реактивів "Leptin (Sandwich)-ELISA" (DRG, Німеччина) і

"Adiponectin – ELISA" (Mediagnost, Німеччина). Дослідження ліпідів плазми крові включало визначення загального холестеролу (ЗХС), тригліцеридів (ТГ) із застосуванням реактивів "Cholesterol PAP SL Mono" і "Triglycerides SL Mono" ("Біофарма", Франція-Україна) та ХС ліпопротеїнів високої і низької щільностей (ХС ЛПВЩ, ХС ЛПНЩ,) із використанням реактивів фірми "BioSystem" S.A. (Іспанія), дослідження проводили на спектрофотометрі ("ФП", Фінляндія), з довжиною хвилі 500±20 нм. ХС ліпопротеїнів дуже низької щільності (ХС ЛПДНЩ) розраховували за формулою Friedwald. Лептинорезистентність (ЛР) визначали за відношенням лептину / ТГ >2,7 [10]; індекс атерогенності (ІА) вираховували за формулою А.М. Клімова: ЗХС – ХС ЛПВЩ / ХС ЛПНЩ. За "цільові" рівні ЗХС приймали <5,0 ммоль/л для осіб із помірним серцево-судинним ризиком (ССР), <4,5 ммоль/л для осіб високого ССР, <4,0 ммоль/л для осіб вкрай високого ССР; для ХС ЛПНЩ <3,0 ммоль/л для осіб із помірним, <2,5 ммоль/л із високим ССР, <1,8 ммоль/л і/або ≥50% зниження ХС ЛПНЩ для осіб із вкрай високим ССР; для ТГ загалом – <1,7 ммоль/л; для ХС ЛПВЩ – >1,02 ммоль/л для чоловіків, >1,2 ммоль/л для жінок [2]. За "цільовий" ІА для осіб до 30 років приймали <2,5 ум.од., старше 30 років <3,5 ум.од.

Алелі поліморфних ділянок вивчали один раз до лікування шляхом виділення геномної ДНК із венозної крові обстежуваних із наступною ампліфікацією поліморфної ділянки за допомогою якісної полімеразної ланцюгової реакції на ампліфікаторі "Amplify-4L" (Росія). Дискримінацію алелів гена PPAR-g2 (Pro12Ala) проводили за допомогою ендонуклеази рестрикції Cse I (HgaI) ("Fermentas®", Литва). Фрагменти ампліфікованої ДНК розділяли методом горизонтального гелю-електрофорезу й забарвлювали бромистим етидієм. Фрагменти візуалізували за допомогою УФ-випромінювача.

Медикаментозна базова та немедикаментозна терапія хворих на ЕАГ, включених у дослідження, наведена в таблиці 1. За наявності надмірної маси тіла, чи АО хворим додатково призначали за схемами орлістат (120 мг, по 1 капсулі тричі/день), чи рослинний препарат "Стиміфол®" (Київський вітамінний завод, Україна) по 1 капсулі тричі/день, до складу якого входить гарцинія камбоджійська (містить гідроксиполіімону кислоту і забезпечує зниження апетиту, відчуття голоду, зменшення активності ферменту цитратліпази, пригнічує утворення ацетил-КоА, що обмежує синтез вільних жирних кислот, інгібує ліпогенез), лівокарнітин (L-карнітину), йод сухого екстракту бурих водоростей та хрому піколінат. За необхідності призначали епізодично петлеві діуретики, антиаритмічні препарати. Тривалість спостереження складала шість місяців.

Статистичну обробку проводили за допомогою прикладних програм MS® Excel® 2003™, Primer of Biostatistics® 6.05 та Statistica® 7.0 (StatSoft Inc., США). Достовірність даних для незалежних вибірок вираховували із застосуванням двовибіркового t-критерію *Student* (при розподілі близькому до нормального), чи U-критерію *Wilcoxon-Mann-Whitney* (при нерівномірному розподілі); для залежних вибірок – парного t-критерію *Student*, чи t-критерію *Wilcoxon*, відповідно. Аналіз якісних ознак проводили за критерієм χ^2 . Різницю вважали достовірною при $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення. Серед обстежених було 56,4 % (62) жінок, 43,6 % (48) чоловіків. Хворих на ЕАГ I ст. – 22,7 % осіб (25), на ЕАГ II ст. – 45,45 % (50), на ЕАГ III ст. – 31,8 % (35). Серед них із нормальною масою тіла – 8,18 % випадків (9), надмірною масою – 38,2 % (42), із АО загалом – 53,6 % (59): АО I ступеня – 27,3 % осіб (30), АО II ступеня – 17,3 % (19), АО III – 9,09 % осіб (10).

Вміст лептину до і після лікування залежно від генотипів аналізованих генів наведено в таб-

Таблиця 1

Медикаментозна базова терапія хворих на артеріальну гіпертензію

Терапія	1 місяць лікування, n=110 (%)	6 місяців спостереження, n=92 (%)
Інгібітори АПФ чи БРА, n (%)	106 (96,4)	60 (65,2)
Тіазидні / чи тіазидоподібні діуретики, n (%)	85 (72,3)	60 (65,2)
Блокатори кальцієвих каналів, n (%)	34 (30,9)	28 (30,4)
Блокатори β -адренорецепторів, n (%)	50 (45,5)	43 (46,7)
Антиагреганти (аспірин чи клопидогрель), n (%)	35 (31,8)	30 (32,6)
Статини (аторвастатин чи розувастатин), n (%)	84 (76,4)	48 (52,2)
Засоби, що застосовуються при ожирінні (орлістат чи гарцинія камбоджійська), n (%)	59 (53,6)	28 (30,4)
Немедикаментозна терапія (низькокалорійна дієта, дозовані фізичні навантаження)	110 (100,0)	70 (76,1)

Примітка. АПФ – ангіотензин-перетворювальний фермент; БРА – блокатори рецепторів ангіотензину II 1-го типу

Таблиця 2

Динаміка плазмового вмісту лептину у хворих на артеріальну гіпертензію під впливом лікування залежно від статі та генотипів генів ACE (I/D) і PPAR-g2 (Pro12Ala), M±m

Генотипи аналізованих генів		Лептин, нг/мл (жінки)		Лептин, нг/мл (чоловіки)	
		до лікування, n=62	після лікування, n=52	до лікування, n=48	після лікування, n=40
A C E	II	29,0±4,05	19,0±4,33 p=0,01	25,5±2,60	14,7±1,66 p=0,016
	ID	37,1±3,61 ^{II}	22,3±2,90 p<0,001	18,5±2,45 ^{II}	10,2±1,81 p=0,019 ^{II}
	DD	40,6±5,08 ^{II}	17,3±1,44 p<0,001 ^{ID}	20,4±3,91	12,7±1,21 p=0,028
P P A R - g 2	Ala, ProAla	28,3±2,42	17,7±3,55 p=0,035	9,91±1,19	8,36±1,57
	ProPro	40,9±5,10 ^{Ala, ProAla}	27,1±4,92 ^{Ala, ProAla} p=0,024	22,7±3,14 ^{Ala, ProAla}	11,7±1,13 ^{Ala, ProAla} p=0,014

Примітка. 1. p – вірогідність різниць показника відносно стану до лікування окремо за кожним генотипом і статтю. 2. Піднесення генотипу до квадрата – вірогідність різниць показників (p<0,05) відносно вказаного генотипу в межах кожного гена (по вертикалі) окремо до та після шести місяців лікування

Таблиця 3

Динаміка плазмового вмісту адипонектину та загального холестеролу у хворих на артеріальну гіпертензію під впливом лікування залежно від генотипів генів ACE (I/D) і PPAR-g2 (Pro12Ala), M±m

Генотипи аналізованих генів		Адипонектин, нг/мл		Загальний холестерол, ммоль/л	
		до лікування, n=110	після лікування, n=92	до лікування, n=110	після лікування, n=92
A C E	II	80,2±2,89	84,9±1,69 p<0,05	5,51±0,48	4,81±0,36
	ID	77,9±2,11	82,4±1,58 p<0,05	5,72±0,43	5,05±0,32
	DD	75,7±1,76	80,1±2,61 p<0,05 ^{II}	6,22±0,58	5,26±0,37 p<0,05
P P A R - g 2	Ala, ProAla	77,8±1,64	83,7±2,48 p<0,05	5,35±0,36	4,90±0,20
	ProPro	76,9±2,01	81,8±2,31 p<0,05	5,97±0,39	5,20±0,25 p<0,05

Примітка. 1. P – вірогідність різниць показника відносно стану до лікування окремо за кожним генотипом і статтю. 2. Піднесення генотипу до квадрата – вірогідність різниць показників (p<0,05) відносно вказаного генотипу в межах кожного гена (по вертикалі) окремо до та після шести місяців лікування

лиці 2. Рівень лептину як у жінок, так і в чоловіків вірогідно зменшився під впливом лікування: у носіїв II-, ID- і DD-генотипів гена ACE жінок – на 34,5 % (p=0,01), 39,9 % (p<0,001) і 57,4 % (p<0,001) із достовірною різницею між ID- і DD-генотипами на 22,4 % (p<0,05), а в чоловіків – на 42,4 % (p=0,016), 44,9 % (p=0,019) і 37,7 % (p=0,028) відповідно, зі збереженням різниці між II та ID-генотипами на 30,6 % (p<0,05). У жінок-носіїв Ala-алеля та ProPro-генотипу гена PPAR-g2 (табл. 2) вміст лептину знизився на 37,5 % (p=0,035) і 33,7 % (p=0,024) відповідно, при цьому рівень лептину у власників ProPro-генотипу продовжував перевищувати такий у осіб із Ala-алелем на 53,1 % (p<0,05). У чоловіків вірогідне

зниження лептину після терапії спостерігали тільки в носіїв ProPro-генотипу на 48,5 % (p=0,014), котрий перевищував такий у носіїв Ala-алеля на 39,9 % (p<0,05).

Вміст адипонектину (табл. 3) після лікування виріс за всіх генотипів гена ACE та PPAR-g2 на 5,78-7,58 % (p<0,05), продовжуючи залишатись вірогідно нижчим у власників DD-генотипу, ніж у II-носіїв на 5,65 % (p<0,05). ЗХС статистично значимо зменшився через шість місяців терапії в осіб із DD- і Pro12-генотипами на 15,4 % і 12,9 % (p<0,05) відповідно.

Вірогідних змін вмісту ТГ після лікування залежно від алельного стану генів не встановили (табл. 4). ХС ЛПНЩ зменшився на тлі терапії

Таблиця 4

Динаміка плазмового вмісту триацилгліцеролів та холестеролу ліпопротеїдів низької щільності у хворих на артеріальну гіпертензію під впливом лікування залежно від генотипів генів ACE (I/D) і PPAR-g2 (Pro12Ala), M±m

Генотипи аналізованих генів		Триацилгліцероли, ммоль/л		ХС ЛПНЩ, ммоль/л	
		до лікування, n=110	після лікування, n=92	до лікування, n=110	після лікування, n=92
A C E	II	1,62±0,28	1,57±0,21	3,09±0,34	2,65±0,15 p<0,05
	ID	1,69±0,25	1,59±0,16	3,21±0,26	2,85±0,22
	DD	1,72±0,36	1,63±0,13	3,95±0,45 ^{II,ID}	3,20±0,29 ^{II} p<0,05
P P A R- g2	Ala, ProAla	1,57±0,17	1,56±0,19	3,09±0,19	2,60±0,13 p<0,05
	ProPro	1,79±0,19	1,65±0,21	3,65±0,22	3,14±0,25 ^{Ala, ProAla} p<0,05

Примітка. 1. ХС ЛПНЩ - холестерол ліпопротеїдів низької щільності. 2. p – вірогідність різниць показника відносно стану до лікування окремо за кожним генотипом і статтю. 3. Піднесення генотипу до квадрата – вірогідність різниць показників (p<0,05) відносно вказаного генотипу в межах кожного гена (по вертикалі) окремо до та після шести місяців лікування

Таблиця 5

Динаміка лептинорезистентності під впливом лікування у хворих на артеріальну гіпертензію залежно від статі та генотипів генів ACE (I/D) і PPAR-g2 (Pro12Ala), M±m

Генотипи аналізованих генів		Лептинорезистентність, ум.од. (жінки)		Лептинорезистентність, ум.од. (чоловіки)	
		до лікування, n=62	після лікування, n=52	до лікування, n=48	після лікування, n=40
A C E	II	20,0±5,08	12,1±2,27 p<0,05	14,7±3,19	9,36±0,93 p<0,05
	ID	23,0±4,52	14,0±1,53 p=0,016	11,6±2,45	6,41±0,98 p<0,05 ^{II}
	DD	24,1±3,77	10,6±0,79 p<0,001 ^{ID}	16,3±4,0	7,79±0,80 p<0,05
P P A R- g2	Ala, ProAla	20,8±4,75	11,3±1,87 p=0,019	6,09±0,40	5,36±0,85
	ProPro	25,1±5,82	16,4±2,56 ^{Ala, ProAla} p<0,05	15,1±3,70 ^{Ala, ProAla}	7,09±0,67 ^{Ala, ProAla} p<0,001

Примітка. 1. p – вірогідність різниць показника відносно стану до лікування окремо за кожним генотипом і статтю. 2. Піднесення генотипу до квадрата – вірогідність різниць показників (p<0,05) відносно вказаного генотипу в межах кожного гена (по вертикалі) окремо до та після шести місяців лікування

незалежно від генотипів аналізованих генів на 11,2-19,0 % за геном ACE (дещо вагомніше у власників DD-генотипу, продовжуючи перевищувати показник у носіїв II-генотипу на 20,8 %, (p<0,05); за геном PPAR-g2 – на 15,9 % і 14,0 % (p<0,05) відповідно, із переважанням рівня ХС ЛПНЩ у носіїв Pro12-генотипу на 20,8 % (p<0,05).

Динаміка ЛР засвідчила вірогідне його зменшення під впливом лікування (табл. 5) як у чоловіків за геном ACE, так і в жінок: у чоловіків – на 36,3 %, 44,7 % і 52,2 % (p<0,05) відповідно, ваго-

міше у носіїв D-алеля, ніж II-генотипу на 31,5 % (p<0,05), у жінок – на 39,5 % (p<0,05), 39,1 % (p=0,016) і 56,0 % (p<0,01) відповідно, із вірогідно сильнішим зниженням лептину у власниць DD-генотипу, ніж ID – на 24,3 % (p<0,05). За геном PPAR-g2 вірогідне сильніше зменшення індексу ЛР на тлі терапії спостерігали в жінок-носіїв Ala-алеля – на 45,7 % (p=0,019), ніж Pro12-генотипу – на 34,7 % (p<0,05) зі збереженням достовірної різниці між ними – на 45,1 % (p<0,05). У чоловіків динаміку ЛР встановили тільки у вла-

Таблиця 6

Вплив лікування на динаміку показників ліпідного спектра плазми у хворих на інфаркт міокарда через 6 місяців спостереження залежно від поліморфізму генів ACE (I/D) та eNOS (894G>T)

Генотипи		До/після лікування загалом	Кількість хворих із цільовим ЗХС	Кількість хворих із цільовим ХС ЛПНГ	Кількість хворих із ТГ <1,7 ммоль/л
A C E	II	до, n=17 (%)	5 (29,4)	5 (29,4)	8 (47,1)
		після, n=14 (%)	8 (57,1)	8 (57,1)	10 (71,4)
	I/D	до, n=50 (%)	12 (24,0)	10 (20,0)	16 (32,0)
		після, n=41 (%)	23 (56,1)	22 (53,7)	28 (68,3)
	DD	до, n=43 (%)	6 (13,95)	2 (4,65)	12 (27,9)
		після, n=37 (%)	17 (45,9)	11 (29,7)	17 (45,9)
P P A R- g2	Ala, ProAla	до, n=40 (%)	12 (30,0)	11 (27,5)	25 (62,5)
		після, n=32 (%)	20 (62,5)	20 (62,5)	27 (84,4)
	ProPro	до, n=70 (%)	11 (15,7)	6 (8,57)	11 (15,7)
		після, n=60 (%)	28 (46,7)	21 (35,0)	28 (46,7)
Загалом		до, n=110 (%)	23 (20,9)	17 (15,5)	36 (32,7)
		після, n=92 (%)	48 (52,2)	41 (44,6)	55 (59,8)

Примітка. 1. ЗХС – загальний холестерол; ХС ЛПНГ – холестерол ліпопротеїнів низької щільності; ТГ – триацилгліцероли

сників Pro12-генотипу – зниження на 53,0 % ($p < 0,001$). Однак, незважаючи на вагоміше зниження, показник ЛР у чоловіків-носіїв Pro12-генотипу продовжував перевищувати такий у осіб із Ala-алелем на 32,3 % ($p < 0,05$) (табл. 5).

Ефективність лікування за частотою досягнення "цільових" ЗХС, ХС ЛПНГ і ТГ залежно від поліморфізму аналізованих генів наведено в таблиці 6. Комплексне лікування хворих на ЕАГ та АО сприяло збільшенню частки пацієнтів із "цільовим" рівнем ЗХС і ХС ЛПНГ на 31,3 % і 29,1 % ($\chi^2=20,1$ і $\chi^2=19,3$ відповідно, $p < 0,0001$), вірогідно серед носіїв D-алеля гена ACE на 25,1-33,7 % ($\chi^2=7,44-9,77$, $p \leq 0,006-0,0035$), а також Ala-алеля гена PPAR-g2 – на 32,5-35,0 % ($\chi^2=6,35-7,51$, $p \leq 0,012-0,006$) та ProPro-генотипу – на 26,4-31,0 % ($\chi^2=12,1-13,3$, $p \leq 0,005-0,0003$), із вірогідно частішим (кращим) досягненням "цільового" показника у власників Ala-алеля – на 27,5 % ($\chi^2=5,32$, $p=0,021$) та у ID-генотипу – на 24,0 % ($\chi^2=4,56$, $p=0,033$) (табл. 6).

Частка осіб із "цільовим" рівнем ТГ після лікування зросла на 27,1% ($\chi^2=13,7$, $p=0,0002$) (табл. 6), вірогідно у власників ID-генотипу гена ACE ($\chi^2=10,5$, $p=0,0012$), Ala-алеля і ProPro-генотипу гена PPAR-g2 ($\chi^2=4,24$, $p=0,039$ і $\chi^2=13,3$, $p=0,0003$, відповідно) із достовірно більшою відносною частотою цільових значень у власників Ala-алеля, ніж Pro12-генотипу на 37,7% ($\chi^2=10,8$, $p=0,001$) та серед носіїв ID-генотипу, ніж DD-варіанта – на 22,4% ($\chi^2=3,98$, $p=0,046$).

Останніми роками висловлюється гіпотеза, що адипонектин і лептин є біомаркерами МС та сполучною ланкою між ожирінням і серцево-

судинними захворюваннями (ССЗ) [15]. Адипонектин залучений у патогенетичний каскад атеросклерозу: гіпоадипонектинемія корелює з прозапальними медіаторами атерогенезу, пригнічує ендотеліальний синтез ІІ-8 [7]; адипонектин інгібує експресію молекул адгезії клітинами ендотелію і втручається у взаємини моноцити-макрофаги шляхом пригнічення експресії рецепторів класу А в макрофагах, тим самим перешкоджає їх перетворенню на пінисті клітини [6]. In vitro адипонектин пригнічує сигнальний шлях ендотеліального нуклеарного чинника (NF-Kb), який відповідає за ефекти фактора некрозу пухлин-а та інші цитокіни [8]; залучений у регуляцію ендотеліальної функції шляхом підвищення продукції оксиду азоту, зменшення проліферації гладеньком'язових клітин, супресії апоптозу і ангіогенезу [14]. Лептин, на противагу адипонектину, є раннім маркером ССЗ. Так у дослідженні WO-SCOPS (West of Scotland Coronary Prevention Study) доведено, що гіперлептинемія підвищує ризик атеросклерозу і ССЗ, незалежно від маси тіла, рівня САТ і вмісту ліпідів [13]. Важливою знахідкою стало виявлення кореляційного зв'язку між рівнем лептину і неспецифічним системним запаленням, ІР та АО. При цьому пряма залежність між лептином та ІР формується незалежно від наявності ожиріння у досліджуваних, однак посилюється при зростанні маси жирової тканини. Незважаючи на успіхи наукових досліджень у даній галузі, молекулярні механізми формування патогенетичних зв'язків адипокінів із кардіометаболічним профілем потребують подальшого вивчення.

Висновки

1. Гіперлептинемія та лептинорезистентність у хворих на артеріальну гіпертензію та ожиріння асоціюють із наявністю D-алеля у генотипі гена ACE у жінок та ProPro-генотипу гена PPAR-g2 у осіб обох статей. Рівень адипонектину, загального холестеролу (ЗХС), тригліцеридів (ТГ) не залежать від алельного стану аналізованих генів; вміст холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ) вірогідно вищий у носіїв DD-генотипу гена ACE.

2. Комплексне лікування хворих на артеріальну гіпертензію, підвищену масу тіла та ожиріння сприяло збільшенню частки пацієнтів із "цільовим" рівнем загального холестеролу, холестерину ліпопротеїдів низької щільності і тригліцеридів на 31,3 %, 29,1 % і 27,1 %, вірогідно серед носіїв D-алеля гена ACE на 25,1-33,7 %, Ala-алеля гена PPAR-g2 – на 32,5-35,0 % та ProPro-генотипу – на 26,4-31,0 %, із частішим (кращим) досягненням "цільових" показників у власників Ala-алеля – на 27,5 % та ID-генотипу – на 24,0 %.

Перспективи подальших досліджень спрямовані на аналіз динаміки глюкозо-метаболічного профілю під впливом лікування хворих на есенціальну артеріальну гіпертензію залежно від алельного стану генів ACE (I/D) та PPAR-g2 (Pro12Ala).

Література

1. Динаміка показників ліпідного обміну й адипоцитокінів у хворих на морбідне ожиріння після медикаментозних та хірургічних методів лікування / О.І. Мітченко, А.С. Лаврик, А.О. Шкрюба [та ін.] // Серце і судини. – 2014. – № 1. – С. 63-68.
2. Дисліпідемія: діагностика, профілактика та лікування. Методичні рекомендації Асоціації кардіологів України 2011 р. / Робоча група з проблем метаболічного синдрому, діабету та серцево-судинних захворювань Асоціації кардіологів України: О.І. Мітченко, М.І. Лутай, Є.П. Свіщенко [та ін.] // Нов. мед. и фармацевти. – 2011. – № 19 (391). – С. 11-15.
3. Коваленко В.Н. Метаболічний синдром: механізми розвитку, значення як фактора серцево-судинного ризику, принципи діагностики та лікування / В.Н. Коваленко, Т.В. Талаєва, А.С. Козлюк // Укр. кардіол. ж. – 2013. – № 5. – С. 80-87.
4. Лептинорезистентність у пацієнтів з гіпертонічною хворобою та метаболічним синдромом / О.І. Мітченко, В.Ю. Романов, О.Ю. Кулик, Г.О. Шкрюба // Укр. кардіол. ж. – 2014. – № 2. – С. 31-35.
5. Настанова та клінічний протокол надання медичної допомоги "Артеріальна гіпертензія". Наказ МОЗ України від 24.05.2012 №384 "Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при артеріальній гіпертен-

- зії" / Робоча група з артеріальної гіпертензії Української асоціації кардіологів. – К.: МОЗ, 2012. – 108 [1] с.
6. Adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, suppresses lipid accumulation and class A scavenger receptor expression in human monocyte-derived macrophages / N. Ouchi, S. Kihara, J. Arita [et al.] // Circulation. – 2001. – Vol. 103. – P. 1057-1063.
 7. Adiponectin inhibits endothelial synthesis of interleukin-8 / C. Kobashi, M. Urakaze, M. Kishida [et al.] // Circ. Res. – 2005. – Vol. 97. – P. 1245-1252.
 8. Adiponectin as adipocyte-derived plasma protein, inhibits endothelial NF-kappa B signaling through a cAMP-dependent pathway / N. Ouchi, S. Kihara, J. Arita [et al.] // Circulation. – 2000. – Vol. 102. – P. 1296-1301.
 9. Cardiovascular prevention guidelines in daily practice: a comparison of EUROASPIRE I, II, and III surveys in eight European countries / K. Kotseva, D. Wood, G. De Backer [et al.] // Lancet. – 2009. – Vol. 373 (9667). – P. 929-940.
 10. Fasshauer M. Regulation of adipocytokines and insulin resistance / M. Fasshauer, R. Paschke // Diabetologia. – 2003. – Vol. 46. – P. 1594-1603.
 11. Intraabdominal adiposity, abdominal obesity, and cardiometabolic risk / E. Ferrannini, A.M. Sironi, P. Iozzo [et al.] // Eur. Heart J. – 2008. – Vol. 10 (Suppl. B). – P. 4-10.
 12. Guerre-Millo M. Adiponectin: an update / M. Guerre-Millo // Diabetes Metab. – 2008. – Vol. 34 (1). – P. 12-18.
 13. Plasma leptin and the risk of cardiovascular disease in the west of Scotland coronary prevention study (WOSCOPS) / A.M. Wallace, A.D. Mc Mahon, C.J. Packard [et al.] // Circulation. – 2001. – Vol. 104. – P. 3052-3056.
 14. Selective suppression of endothelial cell apoptosis by the high molecular weight form of adiponectin / H. Kobayashi, N. Ouchi, S. Kihara [et al.] // Circ. Res. – 2004. – Vol. 94. – P. e27-e31.
 15. Trujillo M.E. Adiponectin: journey from the adipocyte secretory protein to biomarker of the metabolic syndrome / M.E. Trujillo, P.E. Scherer // J. Intern. Med. – 2005. – Vol. 257. – P. 167-175.
 16. 2013 AHA/ACC/TOS Guideline for the Management of Overweight and Obesity in Adults: A Report of the American College of Cardiology American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society / M.D. Jensen, D.H. Ryan, C.M. Apovian [et al.] // Circulation. – 2013. – Online Version: <http://circ.ahajournals.org/content/early/2013/11/11/01.cir.0000437739.71477.ee.citation>
 17. 2013 ESC/ESH Guideline for the Management of Arterial Hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) / Giuseppe Mancia, Robert Fagard, Krzysztof Narkiewicz [et al.] // J. Hypertension. – 2013. – Vol. 31. – P. 1281-1357.
 18. Williams P.T. Weight-related increases in hypertension? Hypercholesterolemia, and diabetes risk in normal weight male and female runners / P.T. Williams, K. Hoffman, I. La // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2007. – Vol. 27. – P. 1811-1820.

ИЗМЕНЕНИЯ СЕКРЕТОРНОЙ АКТИВНОСТИ АДИПОЦИТОВ И СОДЕРЖАНИЯ ЛИПИДОВ ПОД ВЛИЯНИЕМ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И ОЖИРЕНИЕМ. РОЛЬ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ

А.А. Соколенко, Л.П. Сидорчук, М.А. Соколенко

Резюме. Исследована динамика лептина, адипонектина и липидов у 110 больных эссенциальной артериальной гипертензией и абдоминальным ожирением (АО) под влиянием комплексного лечения в зависимости от полиморфизма генов ядерного рецептора g2 активатора пролиферации пероксисом (PPAR-g2, Pro12Ala) и ангиотензин-превращающего фермента (ACE, I/D). Установлена зависимость эффективности лечения от генотипов анализируемых генов.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, ожирение, липиды, гены ACE (I/D), PPAR-g2, (Pro12Ala), лечение.

SECRETORY ACTIVITY OF ADIPOCYTES AND LIPID CONTENT CHANGES UNDER THE INFLUENCE OF OBESE HYPERTENSIVE PATIENTS TREATMENT. ROLE OF GENE POLYMORPHISM*A.A. Sokolenko, L.P. Sydoruk, M.O. Sokolenko*

Abstract. The dynamic of leptin, adiponectin and lipids levels in 110 patients with essential arterial hypertension and abdominal obesity under the complex treatment depending on gene polymorphism of Peroxisome proliferator-activated nuclear receptor g2 (PPAR-g2, Pro12Ala) and angiotensin-converting enzyme (ACE, I/D) were investigated. The dependence of the treatment efficiency in relation to genotypes of analyzed genes was established.

Key words: arterial hypertension, obesity, adipokines, lipids, genes ACE (I/D), (PPAR-g2, Pro12Ala), treatment.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Рецензент – проф. Т.О. Ілащук

Buk. Med. Herald. – 2014. – Vol. 18, № 4 (72). – P. 141-147

Надійшла до редакції 09.09.2014 року

© А.А. Соколенко, Л.П. Сидорчук, М.О. Соколенко, 2014

УДК 612.398.192+616.831-005

*Н.Р. Сохор, С.І. Шкробот, О.Ю. Бударна, А.М. Мусієнко***АКТИВНІСТЬ РІЗНИХ ПІДТИПІВ СУПЕРОКСИДДИСМУТАЗИ У ГОСТРОМУ ПЕРІОДІ ІШЕМІЧНОГО ІНСУЛЬТУ**

ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського»

Резюме. У 86 осіб у гострому періоді ішемічного інсульту (ІІ) проведено визначення активності загальної супероксиддисмутази (СОД), внутрішньоклітинної (Cu,Zn-СОД), мітохондріальної (Mn-СОД) та лейкоцитів з підвищеним вмістом внутрішньоклітинних активних форм кисню (АФК⁺-клітин). Виявлено зниження активності СОД загальної, Cu,Zn-СОД, Mn-СОД та збільшення кількості АФК⁺-клітин. Спостерігався достовірний негативний кореляційний зв'язок між активністю СОД загальної, Mn-СОД та кількістю АФК⁺-позитивних клітин у 1-шу добу ІІ. Встановлено, що

активність СОД загальної, Cu,Zn-СОД, Mn-СОД та кількість АФК⁺-позитивних клітин залежить від тяжкості ІІ та розмірів інфаркту. Достовірні негативні кореляційні зв'язки виявлено при середньотяжкому та тяжкому ІІ та розмірах інфаркту 10-100 см². Прямий достовірний кореляційний зв'язок між вмістом АФК⁺-позитивних клітин спостерігався з тяжкістю ІІ та розмірами інсульту.

Ключові слова: гострий період ішемічного інсульту, супероксиддисмутаза, реактивні форми кисню.

Вступ. Збільшення кількості вільних радикалів разом зі зниженою активністю антиоксидантного захисту викликає окиснювальний стрес, який пов'язаний із руйнуванням нейронів при ішемічному інсульті (ІІ) [4, 5]. Надлишкова продукція активних форм кисню (АФК) при під час реперфузії чи без неї може виникнути в результаті декількох механізмів: глутаматна стимуляція NMDA-рецепторів, мітохондріальна дисфункція, активація NO-синтази, індукція NO-синтази чи циклооксигенази та ін. [3]. Важливу роль у механізмах антиоксидантного захисту відіграє супероксиддисмутаза (СОД) - ендогенно продукований внутрішньоклітинний фермент, який наявний майже в усіх клітинах тіла [6]. Її дія полягає в дисмутації супероксидрадикала O₂⁻ у O₂ і H₂O₂, який потім метаболізується в H₂O і O₂ каталазою та глутатіонпероксидазою [16]. Є дві головні форми СОД. Одна з них – СОД1, містить іони міді та цинку (Cu, Zn-СОД) і наявна в цитоплазмі клітини. Друга форма, СОД2 - марганець-вмісний фермент, який наявний у мітохондріальному матриці (Mn-СОД). Cu, Zn-СОД бере участь у внут-

рішньоклітинному (цитоплазматичному) знешкодженні АФК. Крім того, встановлено, що Cu,Zn-СОД зменшує апоптоз після церебральної ішемії шляхом блокування сигнального шляху за участю проапоптичного білка Bad [11]. Дослідження клітинної смерті в експерименті показало, що пов'язана з апоптозом фрагментація ДНК зменшується під дією Cu, Zn-СОД. Mn-СОД є одним із найбільш значущих ферментів у центральній нервовій системі і одним із найбільших механізмів, через які клітини взаємодіють із пошкодженням при дії АФК при ІІ. Зниження активності Mn-СОД посилює токсичність глутамату в культивованих кіркових нейронах миші [8], а достатньо висока її активність може запобігти апоптозу нервових клітин і зменшити ішемічне пошкодження мозку за рахунок підтримки мітохондріальної функції [14]. При експериментальних дослідженнях встановлено, що Mn-СОД значимо підвищує виживання нейронів до пошкоджуючої дії АФК. Попереднє введення тваринам індукторів Mn-СОД знижувало внутрішньоклітинний