

УДК 616.12-008.331.1.:616.124.2-007.6-07;577.175.8

Г.В. Демиденко, О.М. Ковальова, Т.В. Ащеулова*Харківський національний медичний університет*

Медіатори кардіоваскулярного континууму у пацієнтів з гіпертонічною хворобою із ремоделюванням міокарда лівого шлуночка

АНОТАЦІЯ

Мета: вивчення активності адипокіну апеліну, судинного ендотеліального фактора росту, вазоактивного пулу оксиду азоту у хворих на гіпертонічну хворобу залежно від наявності гіпертрофії міокарда лівого шлуночка.

Матеріал та методи. Обстежені 152 пацієнта з гіпертонічною хворобою віком від 30 до 80 років. Ультразвукове дослідження серця проводилося на медичному автоматизованому діагностичному комплексі «Radmir» (модель TI628A) в М- і В-режимах. відповідно до рекомендацій Європейської та Української асоціації фахівців з ехокардіографії. Вазоактивний пул оксиду азоту, рівень апеліну-12 та ендотеліального фактора росту вивчали з допомогою біохімічних, флюорометричних та імуноферментних методів досліджень.

Результати і обговорення. Гіпертрофію лівого шлуночка встановлено у 69,7% хворих на гіпертонічну хворобу. Встановлено кореляційні залежності систолічного та діастолічного артеріального тиску від параметрів ремоделювання міокарда лівого шлуночка. Дисбаланс системи оксиду азоту в групі хворих з гіпертрофією лівого шлуночка асоціювався з високим рівнем депонування оксиду азоту, розвитком оксидантного стресу. Встановлено негативний вплив S-нітрозотіолу, індукційної синтази оксиду азоту в загальній виборці на структурні параметри лівого шлуночка, що підтверджено кореляційними зв'язками з товщиною міокарду задньої стінки, товщиною міжшлуночкової перетинки, масою міокарда лівого шлуночка. Наявність позитивного достовірного взаємозв'язку апеліну з судинним ендотеліальним фактором росту, параметрами товщини стінки лівого шлуночка свідчить про залучення цих пептидів до процесів ремоделювання серця у хворих на гіпертонічну хворобу.

Висновок. Структурно-функціональній перебудові міокарда лівого шлуночка у хворих на гіпертонічну хворобу сприяє дисбаланс вазоактивного пулу оксиду азоту з превалюванням депонування NO, активація адипокіну апеліну та фактора росту.

Ключові слова:

апелін, судинний ендотеліальний фактор росту, гіпертонічна хвороба, ремоделювання серця.

Ремоделювання міокарда лівого шлуночка (ЛШ) є незмінним атрибутом гіпертонічної хвороби (ГХ). Гіпертрофія ЛШ (ГЛШ) визнана незалежним чинником ризику розвитку ускладнень ГХ, більш важливим предиктором серцево-судинної смертності, аніж вік, систолічний артеріальний тиск (САТ) або діастолічний артеріальний тиск (ДАТ), фракція викиду (ФВ) та кількість стенозованих артерій [2]. У пацієнтів з ГЛШ загальна смертність у 4 рази вища, а летальність серцево-судинного генезу – у 7–9 разів вища порівняно з показником у пацієнтів без ГЛШ. Зменшення індексу маси міокарда ЛШ (ІММЛШ) на 25 г/м² асоційоване зі зниженням смертності та

кількості ускладнень ГХ на 20%. У процесі розвитку та регресії ГЛШ центральну роль відіграє ренін-ангіотензин-альдостеронова система. Основний ефекторний фактор – ангіотензин II (АII) – є важливим модулятором процесів синтезу колагену у фіброблестах міокарда, розвитку фіброзу та структурного ремоделювання ЛШ шляхом проліферативної дії на кардіоміоцити та гладком'язові клітини.

Враховуючи дані, що ГЛШ в деяких випадках передуює розвитку ГХ, дискутується участь негемодинамічних чинників у процесі ремоделювання серця та судин. Апелін – це ендогенний ліганд апелінових (APL або

APLNR) рецепторів, властивості якого подібні до таких ліганду рецептора АП 1-го типу. У 1998 р. апелін був ізольований Tatemoto та співаторами, які продемонстрували, що апелін секретується в адипоцитах мишей та людей [5]. Рівень його експресії в жировій тканині майже співставний з активністю в клітинах серця та нирок. Деякі дослідники вважають, що апелін є своєрідним антагоністом периферичних ефектів АП й здатен впливати на розвиток фіброзу тканин, що виникає як результат дії АП [5]. Встановлено взаємозв'язок рівня апеліну з параметрами ремоделювання серця у пацієнтів з ГХ [6]. Внутрішньокоронарний болюс апеліну-36 призводить до збільшення коронарного кровотоку та зниження пікового і кінцевого діастолічного тиску в ЛШ [7]. Плазмовий рівень апеліну в осіб із кардіоваскулярною патологією та нирковою недостатністю негативно корелює з маркерами запалення (С-реактивним протеїном та інтерлейкіном-6) та позитивно – із кінцевими діастолічним та систолічним розміром ЛШ, товщиною міжшлуночкової перегородки, розмірами правого шлуночка [11]. Однак дані літератури щодо впливу апеліну на судинний тонус суперечливі, що свідчить про недостатнє вивчення проблеми [6, 13, 14]. Цікавим є перспектива дослідження взаємозв'язків параметрів проліферації та ангиогенезу. Так, на експериментальній моделі ішемії показано, що апелін збільшує вплив судинного ендотеліального фактора росту (VEGF) на ангиогенез та протидіє підвищеній проникності судин, спричиненої VEGF [13]. Ще одним збігом в ефектах апеліну та VEGF є стимуляція ангиогенезу в тканинах пухлини [11].

Мета дослідження – визначення активності адипокіну апеліну, VEGF і вазоактивного пулу оксида азоту (NO) у пацієнтів з ГХ залежно від наявності ГЛШ.

Матеріали і методи дослідження

У дослідженні брали участь 152 пацієнта віком від 30 до 80 років із ГХ. Критеріями виключення були: вторинна артеріальна гіпертензія (АГ); порушення серцевого ритму; порушення атріовентрикулярної провідності; декомпенсовані захворювання печінки (рівень АСТ і АЛТ утричі перевищував норму); серцева недостатність вища за II функціональний клас (за Нью-Йоркською класифікацією); інфаркт міокарда і гостре порушення мозкового кровообігу в анамнезі; інфекційні та онкологічні захворювання. Артеріальний тиск (АТ) вимірювали в положенні пацієнта сидячи після 5-хвилинного відпочинку. Верифікацію діагнозу, визначення стадії і ступеня АГ проводили згідно з критеріями Європейського товариства гіпертензії (ESH) та Європейського товариства кардіологів (ESC) [12]. Контрольну групу склали 10 практично здорових волонтерів, які були співставними за віком та статтю.

Забір крові для біохімічних та імуноферментних досліджень проводили з ліктьової вени вранці натще, не раніше ніж після 12-годинного голодування. Вазоактивний пул NO оцінювали шляхом визначення рівня нітратів (NO₂), нітритів (NO₃), ендотеліальної (eNOS) та індукційної (iNOS) синтази NO за допомогою біохімічного методу із застосуванням реактиву Griess за методикою

L. Green. S-нітозотіол (S-NO) досліджували в плазмі крові флюорометричним методом [3]. З метою виключення впливу медикаментозної корекції АТ на систему генерації NO забір крові для дослідження проводили в перші дні перебування в стаціонарі. Всі хворі знаходились в умовах однакової фізичної активності та не приймали препаратів із вмістом нітратів.

Рівень апеліну-12 в плазмі крові визначали методом ELISA (Phoenix Pharmaceuticals, USA). Для визначення рівня VEGF застосовували набір реагентів «Вектор-Бест» (Новосибірськ, Росія), призначений для кількісного визначення VEGF людини в плазмі, сироватці крові та культуральних рідинах.

Ультразвукове дослідження серця здійснювали на медичному автоматизованому діагностичному комплексі «Radmir» (модель ТИ628А) в М- і В-режимах відповідно до рекомендацій Європейської та Української асоціації фахівців з ехокардіографії [1, 9]. Вимірювали такі лінійні показники ЛШ: кінцево-діастолічний розмір (КДР, см), товщина міокарда задньої стінки в діастолу (ТМЗС, см), кінцево-систолічний розмір (КСР, см), товщина міжшлуночкової перегородки в діастолу (ТМШП, см). Масу міокарда ЛШ (ММЛШ) обчислювали відповідно до рекомендацій Європейської та Української асоціації фахівців з ехокардіографії за формулою:

$$\text{ММЛШ (г)} = 0,8 \cdot (1,04 \cdot ([\text{КДР} + \text{ТМЗС} + \text{ТМШП}]^3 - [\text{КДР}]^3) + 0,6.$$

В нашому дослідженні згідно з критеріями ESH/ESC та Європейської й Американської асоціації фахівців з ехокардіографії ГЛШ діагностували при значенні ІММЛШ, що перебільшує 115 г/м² для чоловіків та 95 г/м² для жінок [9]. Лінійні показники та ММЛШ проіндексовано до площі поверхні тіла.

Важливий для виявлення типу ремоделювання серця показник відносної товщини стінок ЛШ (ВТСЛШ) обчислювали за формулою: ВТСЛШ = (ТМЗС + ТМШП) / КДР. В нормі ВТСЛШ не перебільшує 0,42, причому критерієм ГЛШ виступає значення цього показника більше за 0,42, тоді як ділатація ЛШ характеризується суттєвим зменшенням ВТСЛШ. Фракцію скорочення середнього шару (ФССШ), показники меридіанного стресу (meridional endsystolic stress – mESS) та циркулярного стресу (circumferencial endsystolic stress – cESS) обчислювали за формулами [9].

Статистичну обробку отриманих даних проводили за стандартними методами варіаційної статистики з використанням пакета статистичних програм Statistica 6.0. Результати наведено як (M±m), де M – середнє значення показника, m – стандартна похибка. Достовірність розбіжностей між показниками визначали за допомогою двовибіркового t-критерію Стьюдента. Для дослідження зв'язку між показниками проведено кореляційний аналіз із розрахунком коефіцієнта кореляції Пірсона (r).

Результати дослідження та їх обговорення

Ремоделювання міокарда тривалий час розглядали як компенсаторну реакцію у відповідь на перевантаження

тиском чи об'ємом, що спрямована на підтримку адекватного серцевого викиду та зменшення величини внутрішньоміокардіального напруження [2].

ГЛШ діагностували у 105 (69,7%) пацієнтів з ГХ. Асиметричної ГЛШ (ТМШП/ТМЗС \geq 1,3) в даній вибірці не виявлено. Ізольована гіпертрофія МШП (ВТМШП $>$ 0,42; ВТСЛШ $<$ 0,42) встановлена у 7 (4,63%) пацієнтів з ГХ, ізольована гіпертрофія міокарда ЗСЛШ (ВТМЗС $>$ 0,42; ВТСЛШ $<$ 0,42) – у 2 (1,31%).

Проаналізовано лінійні показники гемодинаміки, параметри ремоделювання ЛШ, функціональний стан ЛШ тощо залежно від наявності ГЛШ за показником ММЛШ. В табл. 1 представлено дані із зазначенням рівня достовірності.

Пацієнти за віком та тривалістю хвороби достовірно не відрізнялись, хоч у групі хворих з ГЛШ тривалість ГХ мала тенденцію до збільшення. Рівень САТ в групі ГЛШ недостовірно перевищував показники АТ у пацієнтів групи НГЛШ. Встановлено достовірну різницю у лінійних показниках об'єму ЛШ у пацієнтів з ГЛШ як порівняно з показником в осіб контрольної групи, так і з хворими з НГЛШ. Наявні зміни в групі НГЛШ пов'язані із поступовим ремоделюванням міокарда ЛШ у відповідь на переважання тиском. Серед показників, що відоб-

ражають процеси ремоделювання серця, в групі хворих з ГЛШ виявлено достовірні відмінності значень ВТСЛШ та ММЛШ порівняно з показниками в осіб контрольної групи та у хворих з НГЛШ. У пацієнтів з ГХ визначено тенденцію до підвищення ФВ, але різниця не була достовірною.

Серед показників, що відображають функціональний стан міокарда ЛШ, була наявна тенденція до зниження фракційного скорочення, також виявлено недостовірні зміни у показниках циркулярного та меридіанного стресу.

Встановлено кореляційні залежності САТ та ДАТ від параметрів ремоделювання міокарда ЛШ. Так, рівень ДАТ позитивно корелював із ТМЗС ($r=0,42$), ТМШП ($r=0,42$) та ІММЛШ ($r=0,45$; $p<0,05$). Встановлено позитивний зв'язок рівня САТ від ТМЗС ($r=0,49$), ТМШП ($r=0,48$), ММЛШ ($r=0,40$), ІММЛШ ($r=0,39$), а також ФССШ ($r=-0,44$; $p<0,05$). Окрім того, величина фракційного скорочення ФССШ залежала від ЧСС ($r=-0,49$) та ДАТ ($r=-0,44$; $p<0,05$).

Аналіз вазоактивного пулу NO як показника функціонального стану ендотелію показав недостовірне зниження рівня NO₂, NO₃ та eNOS в групі хворих з НГЛШ порівняно з показником в осіб контрольної групи (табл. 2).

Таблиця 1
Анамнестичні дані, показники функціонального стану ЛШ та параметри ремоделювання ЛШ у пацієнтів з ГХ залежно від показника ММЛШ

Показник	Контрольна група (n=30) M±m	НГЛШ (n=47) M±m	ГЛШ (n=105) M±m	Значення p при порівнянні груп НГЛШ та ГЛШ
Вік, років	50,80±1,77	59,66±1,41*	56,33±0,90*	p>0,05
Тривалість ГХ, років	–	8,46±1,08	10,22±0,70	p>0,05
Тривалість ГХ II, років	–	5,50±1,97	4,56±0,76	p>0,05
Кількість хворих на ГХ II (абс./%)	–	12/25,5 %	30/28,5 %	p>0,05
САТ, мм рт. ст.	118,48±2,51	166,11±3,36*	168,54±1,85*	p>0,05
ДАТ, мм рт. ст.	83,63±1,94	96,01±1,92*	96,25 ±2,46*	p>0,05
ЧСС, за 1 хв	70,00±3,85	79,85±1,26*	80,02±1,30*	p>0,05
КДР, см	4,90±0,04	4,61±0,06*	5,03±0,04	p<0,05
КДО, мл	114,48±2,51	98,89±3,24*	121,29±1,98	p<0,05
КСР, см	3,33±0,04	3,00±0,06*	3,22±0,04	p<0,05
ТМЗС, см	0,91±0,01	1,03±0,01*	1,17±0,01*	p<0,05
ММЛШ, г	156,29±5,48	166,29±4,85	229,61±4,51*	p<0,05
ІММЛШ, г/м ²	88,61±4,11	90,18±1,82	120,83±4,11*	p<0,05
ВТС, см	0,37±0,00	0,45±0,00*	0,46±0,00*	p>0,05
ФВ, %	59,75±1,25	63,66±1,31	63,03±1,14	p>0,05
ФССШ, %	16,33±0,26	15,34±0,43	15,21±0,20	p>0,05
МС (mESS), г/см ²	85,16±2,03	89,33±3,34	86,39±2,44	p>0,05
cESS, г/см ²	19,67±0,46	17,43±0,46	22,05±0,88*	p<0,05
МС/КДО	1,34±0,05	1,68±0,04	1,68±0,04	p>0,05

Примітка. Тут і в табл. 2: * – відмінності достовірні ($p<0,05$) порівняно з показниками в осіб контрольної групи.

Таблиця 2

Параметри вазоактивного пулу NO, активність адипокіну апеліну та ендотеліального фактора росту у пацієнтів з ГХ згідно з розподілом за значенням ММЛШ

Показник	Контрольна група (n=30) M±m	НГЛШ (n=47) M±m	ГЛШ (n=105) M±m	Значення p при порівнянні груп НГЛШ та ГЛШ
NO ₂	12,49±0,80	12,14±0,48	11,89±0,29	p>0,05
NO ₃	23,48±0,67	21,09±1,10	19,76±0,54*	p>0,05
sNO	0,22±0,00	0,34±0,01*	0,38±0,01*	p>0,05
eNOS	0,725±0,01	0,630±0,02*	0,623±0,01*	p>0,05
iNOS	0,183±0,00	0,354±0,02*	0,314±0,01*	p>0,05
VEGF, пг/мл	236,13±1,23	318,63±30,34*	323,64±15,85*	p>0,05
Апелін, нг/мл	0,13±0,01	0,32±0,06*	0,34±0,03*	p>0,05

Достовірне перевищення рівня sNO та iNOS у пацієнтів з НГЛШ порівняно із здоровими волонтерами є ознакою високого ступеня депонування NO в умовах його синтезу iNOS. Більш виражені зміни вазоактивного пулу NO виявлені у хворих з ГЛШ.

Велика роль у формуванні макросудинних ускладнень, патогенетичною складовою яких є ендотелійзалежна вазодилатація, відводиться оксидантному стресу. Він призводить до прискороної інактивації NO супероксидним аніон-радикалом із подальшим утворенням пероксинітриду, який, своєю чергою, може вступати в реакцію із тирозиновими залишками білків з утворенням нітротирозину, з тіолами альбуміну або глутатіону, утворюючи S-нітрозотіоли. Отже, взаємодія з тіолами може запобігати токсичним ефектам пероксинітриду, але при цьому знижується біодоступність NO за умови його незмінного синтезу [15].

Вивчення кореляційних зв'язків в групі НГЛШ дозволило встановити негативний вплив iNOS на структурні параметри ЛШ: iNOS – ТМЗС (r=0,64), ТМШП (r=0,60), ММЛШ (r=0,69), ІММЛШ (r=0,52); p<0,05. В групі пацієнтів з ГХ і ГЛШ виявлено позитивний вплив на структурно-функціональний стан ЛШ NO₂, NO₃, eNOS і негативний – sNO та iNOS (табл. 3). Встановлено зворотну кореляційну залежність лінійних показників ехоКГ від рівня sNO: іКДР (r=-0,36), КСР (r=-0,28), КСО (r=-0,29) та iNOS: іКДР (r=-0,45), КСР (r=-0,34), іКДО (r=-0,42), КСО (r=-0,33); p<0,05.

Таблиця 3

Кореляційні взаємозв'язки вазоактивного пулу NO та структурно-функціональних параметрів ЛШ

Показник	NO ₂	NO ₃	sNO	eNOS	iNOS
Серцевий індекс	-0,24	-0,31	0,46	-0,24	н/д
ТМЗС	-0,22	н/д	0,34	-0,29	0,29
ТМШП	н/д	-0,24	0,41	-0,31	0,34
ММЛШ	-0,27	-0,30	0,36	-0,32	н/д
ІММЛШ	-0,24	-0,27	н/д	-0,30	н/д
ВТС	н/д	н/д	0,28	н/д	0,37

Збільшення ММЛШ відбувається пропорційно до зростання sNO та iNOS і супроводжується зниженням активності eNOS, рівня NO₂ та NO₃ в плазмі крові.

При аналізі активності адипокіну апеліну та VEGF визначено достовірне перевищення показників у пацієнтів з ГХ порівняно з такими в осіб контрольної групи. Найвираженіша активація пептидів встановлена в групі хворих з ГЛШ. Винайдена достовірна кореляція апеліну з VEGF в групах пацієнтів з ГХ (r=0,85; p<0,05). У цих хворих з НГЛШ встановлений позитивний кореляційний зв'язок VEGF з ФВ (r=0,61; p<0,05) та апеліну з ВТС (r=0,34; p<0,05). В групі ГЛШ рівень апеліну негативно корелював із КДР (r=-0,32), КСР (r=-0,28), КДО (r=-0,37), позитивно – з ВТС (r=0,25). Виявлено негативну кореляційну залежність серцевого індексу від VEGF (r=-0,28; p<0,05) та співвідношення МС/іКДО від рівня VEGF (r=-0,28; p<0,05).

Chun та співавтори довели, що сигнальний шлях апеліну є антагоністом дії АП у хворих із кардіальною патологією внаслідок підвищення активності NO та інгібування сигнальних шляхів АП [5, 14]. В експериментальних дослідженнях апелін-13 інгібує вазоконстрикцію, що зумовлена АП, здебільшого за рахунок NO-залежного шляху [7]. Дослідження культивованих кардіоцитів щурів показало, що антиоксидантні властивості апеліну пов'язані з інгібуванням реактивних форм пероксиду, активності малональдегіду і лактатдегідрогенази, а також попередженням деградації супероксиддисмутази й підтримкою ефективного кровотоку шляхом стимуляції NO-залежної вазодилатації як незалежно, так і внаслідок активації внутрішньоклітинних кіназних систем PI3K/Акт та P70S6 [8].

У експерименті встановлено, що апелін знижує пре- та постнавантаження ЛШ у гризунів [10]. В експерименті із сільчутливими щурами Dahl з АГ виявлено, що експресія APLNR mRNA не змінювалась у фазі компенсованої ГЛШ, але знижувалась у разі маніфестації серцевої недостатності [14]. Тканинна гіпоксія при ІХС може виступати в ролі регулятора експресії апеліну, що призводить до пригнічення гіпоксії й поліпшення функції ЛШ [14, 15].

Враховуючи наявну кореляцію апеліну та VEGF, можливо, що обидва пептиди діють як інгібітори апоптозу ендотеліальних клітин [11, 14]. Але гомозиготні миші без VEGF, на відміну від апелін- та APLNR-дефіцитних мишей, в експерименті померли від тяжких порушень у розвитку системи кровообігу в середині гестаційного віку. Це є вагомим аргументом, що VEGF має важливіше значення в розвитку судинної системи, ніж апелін.

За даними деяких досліджень підтверджено необхідність апеліну в культурі клітин як чинника, що стимулює експресію VEGF-A. Більш того, VEGF та апелін разом призводять до ефективнішої васкуляризації ішемізованої кінцівки на моделях тварин [4, 8, 10].

Таким чином, структурно-функціональну перебудову міокарда ЛШ у пацієнтів з ГХ зумовлюють дисбаланс вазоактивного пулу NO із превалюванням депонування NO, активація адипокіну апеліну та фактора росту.

Висновки

1. Гіпертрофію лівого шлуночка виявлено у 69,7% пацієнтів з гіпертонічною хворобою, що підтверджено достовірними відмінностями товщини стінок та маси міокарда порівняно з показником в осіб контрольної групи та у пацієнтів з гіпертонічною хворобою з нормальною геометрією лівого шлуночка. Встановлено кореляційні залежності систолічного та діастолічного артеріального тиску від параметрів ремоделювання міокарда лівого шлуночка.

2. Дисбаланс системи оксиду азоту в групі хворих з гіпертрофією лівого шлуночка асоціювався з високим рівнем депонування оксиду азоту та розвитком оксидантного стресу.

3. Встановлено негативний вплив S-нітрозотіолу та індукцибельної синтази оксиду азоту в загальній вибірці на структурні параметри лівого шлуночка, що підтверджено кореляційними зв'язками з товщиною міокарда задньої стінки, товщиною міжшлуночкової перегородки та масою міокарда лівого шлуночка.

4. Наявність позитивного достовірного взаємозв'язку апеліну із судинним ендотеліальним фактором росту і параметрами товщини стінки ЛШ свідчить про залучення цих пептидів до процесів ремоделювання серця у пацієнтів з гіпертонічною хворобою.

Список літератури

1. Коваленко В.М. Кількісна ехокардіографічна оцінка порожнини серця. Проект рекомендацій робочої групи з функціональної діагностики Асоціації кардіологів України та Всеукраїнської громадської організації «Асоціація фахівців з ехокардіографії» / В.М. Коваленко, Ю.А. Іванів, М.М. Долженко [та ін.] // *Новості медицини і фармації (Кардіологія)*. – 2011. – № 359. – С. 12.
2. Ковальова О.М. Біомаркери кардіоваскулярного ризику при артеріальній гіпертензії / О.М. Ковальова,

Т.М. Амбросова, Т.В. Ащеулова [та ін.] – Х.: Планета-принт, 2014. – 165 с.

3. Ковальова О.М. Діагностика ендотеліальної функції – оцінка вазоактивного пулу оксиду азота. Метод. рекомендації / О.М. Ковальова, Г.В. Демиденко, Т.В. Горбач. – К., 2007. – 19 с.
4. Berta J. Apelin expression in human non-small cell lung cancer: Role in angiogenesis and prognosis / J. Berta, I. Kenessey, J. Dobos [et al.] // *J. Thorac. Oncol.* – 2010. – Vol. 5. – P. 1120–1129.
5. Chun H.J. Apelin signaling antagonizes Ang II effects in mouse models of atherosclerosis / H.J. Chun, Z.A. Ali, Y. Kojima [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 2008. – Vol. 118, N 10. – P. 3343–3354.
6. Iwanaga Y. Down-regulation of cardiac apelin system in hypertrophied and failing hearts: Possible role of angiotensin II-angiotensin type 1 receptor system / Y. Iwanaga, Y. Kihara, H. Takenaka, T. Kita // *J. Mol. Cell. Cardiol.* – 2006. – Vol. 41. – P. 798–806.
7. Japp A.G. Acute cardiovascular effects of apelin in humans: potential role in patients with chronic heart failure / A.G. Japp, N.L. Cruden, G. Barnes // *Circulation*. – 2010. – Vol. 121, N 16. – P. 1818–1827.
8. Kleinz M.J. Apelin reduces myocardial reperfusion injury independently of PI3K / Akt and P70S6 kinase / M.J. Kleinz, G.F. Baxter // *Regul. Pept.* – 2008. – Vol. 146. – P. 271–277.
9. Lang R.M. Recommendations for chamber quantification / R.M. Lang, M. Bierig, R.B. Devereux [et al.] // *Eur. J. Echocardiography*. – 2006. – Vol. 7. – P. 79–108.
10. Leeper N.J. Apelin prevents aortic aneurysm formation by inhibiting macrophage inflammation / N.J. Leeper, M.M. Tedesco, Y. Kojima // *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* – 2009. – Vol. 296, N 5. – P. 1329–1335.
11. Li F. Apelin-induced vascular smooth muscle cell proliferation: The regulation of cyclin D1 / F. Li, L. Li, X. Qin [et al.] // *Front. Biosci.* – 2008. – Vol. 13. – P. 3786–3792.
12. Mancia G. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document // *Hypertension*. – 2009. – Vol. 27. – P. 2121–2158.
13. Piya M.K. Adipokine inflammation and insulin resistance: the role of glucose, lipids and endotoxin / M.K. Piya, P.G. McTernan, S. Kumar // *J. Endocrinology*. – 2013. – Vol. 216. – P. 1–15.
14. Siddiquee K. Apelin protects against angiotensin II-induced cardiovascular fibrosis and decreases plasminogen activator inhibitor type-1 production / K. Siddiquee, J. Hampton, S. Khan // *J. Hypertension*. – 2011. – Vol. 29, N 4. – P. 724–731.
15. Tsikas D. Nitric oxide and hypertension / D. Tsikas, S. Haufe, D. Stichtenoth // *J. Hypertension*. – 2012. – Vol. 30, N 3. – P. 625–626.

Медиаторы кардиоваскулярного континуума у пациентов с гипертонической болезнью и ремоделированием миокарда левого желудочка

А.В. Демиденко, О.Н. Ковалева, Т.В. Ащеулова

РЕЗЮМЕ. Цель – изучение активности адипокина апелина, сосудистого эндотелиального фактора роста, вазоактивного пула оксида азота в больных с гипертонической болезнью в зависимости от наличия гипертрофии миокарда левого желудочка.

Материал и методы. Обследованы 152 пациента с гипертонической болезнью в возрасте от 30 до 80 лет. Ультразвуковое исследование сердца проводилось на медицинском автоматизированном диагностическом комплексе «Radmir» в М- и В-режимах, согласно рекомендациям Европейской и Украинской ассоциации специалистов по эхокардиографии. Вазоактивный пул оксида азота, уровень апелина-12 и эндотелиального фактора роста изучали с помощью биохимических, флюорометрических и иммуноферментных методов исследований.

Результаты и обсуждение. Гипертрофия ЛЖ (ГЛЖ) выявлена у 69,7% больных. Определены корреляционные взаимосвязи систолического и диастолического артериального давления с параметрами ремоделирования миокарда ЛЖ. Дисбаланс системы NO в группе больных с ГЛЖ ассоциировался с высоким уровнем депонирования NO и развитием оксидантного стресса. Установлено негативное влияние S-нитрозотиола, индуцибельной синтазы NO в общей выборке на структурные параметры ЛЖ, что подтверждено корреляционными связями с толщиной миокарда задней стенки ЛЖ, толщиной межжелудочковой перегородки и массой миокарда ЛЖ. Наличие позитивной достоверной корреляционной взаимосвязи апелина с сосудистым эндотелиальным фактором роста и параметрами толщины стенки ЛЖ свидетельствует о вовлечении этих пептидов в процесс ремоделирования сердца у пациентов с ГБ. Вывод. Структурно-функциональной перестройке миокарда левого желудочка у больных гипертонической болезнью способствует дисбаланс вазоактивного пула оксида азота с превалированием депонирования NO, активация адипокина апелина и фактора роста.

Ключевые слова: апелин, сосудистый эндотелиальный фактор роста, гипертоническая болезнь, ремоделирование сердца.

Mediators of cardiovascular continuum in the patients with essential hypertension and left ventricle myocardium remodeling

A.V. Demidenko, O.N. Kovaleva, T.A. Ascheulova

SUMMARY. Purpose – this study was undertaken on the apelin adipokin activity, vascular endothelial growth factor, and vasoactive nitrogen oxide pool in the patients with hypertensive disease depending of the presence of left ventricular hypertrophy.

Material and methods: 152 patients, age range 30–80 years, with hypertensive disease took part in this study. Ultrasound heart examination was performed on the medical automatic diagnostic complex «Radmir» (TU628A Model) in M- and B-regimens according to the recommendations of the European and Ukrainian Association of the echocardiography specialists. Vasoactive nitrogen oxide pool, apelin-12 level and endothelial growth factor were studied using biochemical, fluorometric and immune-enzymatic methods.

Results and discussion. Left ventricular hypertrophy was found in 69.7% of patients with hypertension. Significant correlations of systolic and diastolic blood pressure with the parameters of left ventricular remodeling were established. Dysbalance of the nitric oxide (NO) system in the patients with left ventricular (LV) hypertrophy correlated with high level of NO deposition and oxidant stress development. Dysbalance in the system of nitric oxide in the patients with left ventricular hypertrophy correlated with high levels of nitric oxide deposition and oxidative stress development. A negative impact of S-nitrosothiol and inducible NO synthase on the LV structural parameters has been established that was confirmed by correlations between posterior myocardium wall thickness, interventricular septum thickness and LV mass. The presence of statistically significant positive apelin correlation with vascular endothelial growth factor and LV wall thickness parameters indicates the involvement of these peptides in heart remodeling in the patients with essential hypertension.

Conclusion. The dysbalance of vasoactive nitrogen oxide pool with prevalent NO depo and adipokin apelin and growth factor activation promote structural-functional rearrangement of the myocardium left ventricle in the patients with hypertensive disease.

Key words: apelin, vascular endothelial growth factor, essential hypertension, heart remodeling.

Адреса для листування:

Ганна Валеріївна Демиденко
Харківський національний медичний університет
61022, Харків, просп. Леніна, 4