УДК [616.12-008.331.1-056.257]-055.1/.3-078:57.088.6

Визир М.А.

**Гендерные особенности уровня несфатина-1 у больных гипертонической болезнью с сопутствующим ожирением**

Харьковский национальный медицинский университет, г.Харьков

marina.vizir@gmail.com

Гипертоническая болезнь (ГБ) признана одной из наиболее значимых проблем здравоохранения во всем мире в связи с возникновением таких осложнений, как инсульт, инфаркт миокарда, сердечная и почечная недостаточность. По данным официальной статистики Министерства здравоохранения Украины по состоянию на 2013 год в Украине зарегистрировано почти 10,4 млн больных артериальной гипертензией, что составляет около 30% взрослого населения страны [3]. Распространенность ГБ с возрастом увеличивается как у мужчин, так и у женщин. Тем не менее, показана и существенная половая дифференциация в заболеваемости и смертности от осложнений ГБ. Так, в частности, смертность вследствие сердечно-сосудистой патологии в популяции среди женщин в 1,6-2,0 раза меньше, чем среди мужчин [1].

Одним из первостепенных факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний является избыточная масса тела, которая наблюдается более чем 2/3 мужчин и 3/4 женщин, страдающих ГБ [1]. Кроме того, темпы увеличения индекса массы тела (ИМТ) в течение жизни ассоциировались с пропорциональным повышением риска развития ГБ у здоровых людей [9]. А при морбидном типе ожирения с ИМТ более 40 кг/м2 практически все пациенты (98%) страдают ГБ [2].

Поддержание постоянства массы тела (липостата) обеспечивается взаимодействием гормональных и нервных механизмов. В последнее время активно изучаются гормонально активные вещества, продуцируемые гипоталамусом и влияющие посредством регуляции аппетита на развитие ожирения. Одним из таких нейропептидов является несфатин-1, выраженная экспрессия которого была установлена не только в головном мозге, но и в периферических органах, таких как жировая ткань, желудок, поджелудочная железа, сердце и органы репродуктивной системы [6, 10]. По данным некоторых исследований, данный адипоцитокин характеризуется анорексигенным эффектом, регулирует потребление воды, участвует в поддержании энергетического гомеостаза, температуры тела, а также обладает прогипертензивным действием [7, 10, 11]. Определение биологической роли несфатина-1 было проведено независимыми лабораториями, преимущественно на экспериментальных животных с использованием нейроанатомических исследований и функционального тестирования. Таким образом, учитывая преимущественно экспериментальный характер проведенных ранее работ, а также распространенность ГБ и ожирения, приводящих к определенным нарушениям метаболизма, остается противоречивой и недостаточно изученной роль несфатина-1 в развитии этих заболеваний у человека.

Цель исследования – определение гендерных особенностей уровня несфатина-1 у больных гипертонической болезнью в зависимости от наличия и степени выраженности избыточной массы тела.

**Материалы и методы исследования.** Обследовано 83 больных гипертонической болезнью, 58 из них находились на стационарном лечении в терапевтическом отделении КУОЗ «Харьковская городская клиническая больница №11» и 25 – в терапевтическом отделении КУОЗ «Чугуевская центральная клиническая больница им. Н.И.Кононенко».

Верификация диагноза проводилась на основании пересмотра рекомендаций Европейского общества гипертензии (ESH, 2013). Наличие избыточной массы тела или ожирения устанавливалось при помощи расчета индекса массы тела согласно классификации Всемирной организации здравоохранения (WHO, 2016).

Критериями исключения больных из исследования были: вторичная артериальная гипертензия; наличие сопутствующей эндокринной, аутоиммунной, почечной и онкологической патологии; обострение хронических воспалительных процессов или наличие острых воспалительных заболеваний, острого инфаркта миокарда или инсульта, острой лево- или правожелудочковой недостаточности; приобретенных пороков сердца; травматических поражений центральной нервной системы; сопутствующих психических заболеваний, алкоголизма, наркомании; диффузных заболеваний соединительной ткани; хронической сердечной недостаточности IIБ-III стадии.

У всех больных проведено измерение основных антропометрических показателей (рост, вес, объём талии и бедер), с расчетом ИМТ, индекса талии/бедер (ИТБ) и индекса талии/роста (ИТР).

Забор крови на биохимические и иммуноферментные исследования осуществляли из кубитальной вены утром натощак. Для определения уровня несфатина-1 применялся иммуноферментный метод с использованием набора реагентов Kono Biotech® Human Nesfatin-1 ELISA Kit.

Статистический анализ полученных данных проводили методами непараметрической статистики. В выборках с непараметрическим распределением данных результаты представлены в виде Ме (Q25-Q75), где Ме – медиана (50-й процентиль), Q25 и Q75 – 25-й и 75-й процентили соответственно (верхний и нижний квартили). Для сравнения результатов использовали критерий Манна-Уитни, ранговый дисперсионный анализ Краскела-Уоллиса, медианный тест. Для оценки меры зависимости использовали коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Нулевую гипотезу исключали при уровне достоверности p<0,05.

**Результаты исследования и их обсуждение.**

В исследовании приняли участие 34 мужчины и 49 женщин, больных гипертонической болезнью. Все пациенты были распределены на три группы следующим образом: в I группу вошли 13 (16% от общего количества обследованных пациентов) больных гипертонической болезнью с нормальной массой тела. II группу составили 37 (44%) пациентов с умеренным увеличением веса (избыточная масса тела и ожирение I ст.). В состав III группы включены 33 (40%) больных ГБ со значительным лишним весом (ожирение II и III ст.). Контрольную группу составили 12 практически здоровых особ. Сравнительная характеристика основных групп пациентов с учетом пола и антропометрических показателей приведена в таблице 1.

Таб.1. Характеристика основных групп пациентов, Ме (Q25-Q75)

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | I группа,  n=13 | II группа, n=37 | III группа, n=33 | Контрольная группа,  n=12 | р (Kruskal-Wallis ANOVA) |
| Мужчины/  женщины | 9/4 | 15/22 | 10/23 | 4/8 |  |
| Возраст, л. | 64  (57-73) | 61  (53-65) | 59  (55-65) | 53  (49,5-55) | >0,05 |
| Рост, см | 170  (169-178) | 165  (162-171) | 164  (156-170) | 170  (164-177) | <0,05 |
| Масса тела, кг | 71  (63-73) | 88  (80-92) | 110  (98-122) | 63,5  (59-70,5) | <0,001 |
| ИМТ, кг/м2 | 23,15  (22,5-24,17) | 31,18  (29,06-32,99) | 40,90  (37,42-44,58) | 22,47  (21,47-23,09) | <0,001 |
| Объем талии, см | 79  (76-88) | 101  (96-104) | 125  (119-134) | 73,5  (71-80) | <0,001 |
| Объем бедер, см | 97  (90-100) | 112  (105-117) | 134  (126-141) | 95  (94-98) | <0,001 |
| ИТБ | 0,84  (0,79-0,89) | 0,86  (0,93-0,96) | 0,94  (0,90-1,02) | 0,76  (0,74-0,85) | <0,001 |
| ИТР | 0,47  (0,44-0,49) | 0,60  (0,58-0,63) | 0,77  (0,72-0,81) | 0,44  (0,42-0,46) | <0,001 |

Учитывая полученные показатели, установлено достоверное (<0,001) увеличение массы тела, ИМТ, объемов талии и бедер, ИТБ и ИТР у больных по мере нарастания степени ожирения.

Проведен сравнительный анализ гендерных различий в антропометрических показателях всей выборки пациентов с использованием критерия Манна-Уитни. Установлено, что показатели роста и ИТБ достоверно выше у мужчин (<0,001), а объем бедер выше у женщин (<0,01). Результаты приведены в таблице 2.

Табл.2. Гендерные особенности антропометрических показателей.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | Мужчины | Женщины | p |
| Возраст, л. | 57,5 (52-64) | 62 (57-66) | >0,05 |
| Рост, см | 175 (170-178) | 160 (156-165) | <0,001 |
| Масса тела, кг | 92,5 (80-110) | 88 (81-103) | >0,05 |
| ИМТ, кг/м2 | 30, 82 (24,54-37,02) | 33,69 (30,85- 39,25) | >0,05 |
| Объем талии, см | 104 (89-121) | 106 (96-123) | >0,05 |
| Объем бедер, см | 108,5 (100-119) | 121 (112-134) | <0,01 |
| ИТБ | 0,97 (0,91-1,02) | 0,89 (0,84-0,92) | <0,001 |
| ИТР | 0,60 (0,51-0,72) | 0,68 (0,59-0,76) | >0,05 |

Процентное содержание и распределение жировой ткани в организме являются важными факторами в патогенезе многих заболеваний. Все антропометрические показатели в той или иной степени могут свидетельствовать об избыточной массе или ожирении. Наиболее достоверными являются ИМТ и ИТР, причем по некоторым данным ИТР точнее оценивает накопление жира в области живота (абдоминальный тип ожирения) [5].

Концентрация несфатина-1 в плазме крови пациентов основных групп установлена на уровне 8,26 (7,75-8,58) нг/мл в I группе, 7,51 (6,70-8,10) нг/мл во II группе, 7,57 (6,85-8,37) нг/мл в III группе и 4,53 (4,23-4,87) нг/мл в группе контроля. Выявлено значительное увеличение уровня несфатина-1 у всех пациентов по сравнению со здоровыми людьми (p<0,001). При помощи медианного теста также установлена достоверность различий этого показателя между пациентами основных групп (p<0,05). Таким образом, полученные результаты могут свидетельствовать о прогипертензивном эффекте изучаемого адипоцитокина. Учитывая снижение его уровня в группах пациентов с избыточной массой тела и ожирением, можно предположить о наличии у несфатина-1 анорексигенного свойства. По мнению некоторых ученых, действительно, действуя опосредованно через центральную меланокортиновую и окситоциновую системы, несфатин-1 приводит к уменьшению потребления пищи и воды, а также к увеличению среднего артериального давления [11].

Изучение гендерных особенностей показало, что существует значительная разница между уровнем несфатина-1 у мужчин (8,04 (7,19-8,56) нг/мл) и женщин (7,38 (6,65-8,10) нг/мл) всей выборки пациентов (p<0,01), что продемонстрировано на диаграмме 1.

Диаграмма 1. Уровень несфатина-1 в плазме крови у мужчин (1) и женщин (2).



Учитывая достоверность гендерных различий, можно предположить, что выработка несфатина-1 имеет различную регуляцию в мужском и женском организмах. Так, некоторыми учеными описано влияние гонадотропина, секретируемого гипофизом, на продукцию несфатина-1 в тканях мужской репродуктивной системы, тогда как выработка его в тканях матки может регулироваться эстрогеном, секретируемым яичниками, но не гонадотропином [6,10]. Другие исследователи предполагают, что репродуктивно-эндокринная регуляция через цепь гипоталамус-гипофиз-яичники может способствовать изменению концентрации несфатина-1 в гипофизе [4].

Показатели уровня несфатина-1 у мужчин и женщин с гипертонической болезнью в зависимости от наличия и выраженности ожирения приведены в таблице 3:

Таб.3. Уровень несфатина-1 у мужчин и женщин по основным группам пациентов.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | Мужчины | Женщины | р |
| I группа, нг/мл | 8,27 (7,81-8,58) | 7,78 (7,58-8,55) | >0,05 |
| II группа, нг/мл | 7,91 (6,99-8,57) | 7,19 (6,57-7,67) | <0,05 |
| III группа, нг/мл | 8,07 (6,94-8,47) | 7,26 (6,79-8,17) | >0,05 |

Таким образом, вне зависимости от наличия и степени ожирения медианы показателей уровня несфатина-1 во всех группах у женщин ниже, чем у мужчин, хотя достоверной эта разница оказалась лишь во II группе пациентов.

Дальнейший анализ методом ранговых корреляций Спирмена показал, что среди мужчин III группы существуют сильные прямые корреляционные связи между уровнем несфатина-1 и массой тела (r= 0,733, p<0,05), объемом талии (r= 0,758, p<0,05), объемом бедер (r= 0,721, p<0,05) и ИТР (r= 0,685, p<0,05). Тогда как у женщин III группы выявлена достоверная обратная связь уровня несфатина-1 только лишь с возрастом (r= -0,430, p<0,05). В других группах достоверных корреляционных связей не выявлено. Полученные данные могут быть подтверждением того, что существуют различия в регуляции выработки несфатина-1 у мужчин и женщин на уровне половых гормонов. Факт наличия корреляций только лишь в группе пациентов с морбидным ожирением, а также некоторое увеличение его уровня по сравнению с пациентами с избыточной массой или ожирением I ст., могут свидетельствовать о гормональной активности жировой ткани, процентное соотношение которой больше всего у пациентов III группы [8].

Таким образом, в результате проведенного исследования установлено, что у больных гипертонической болезнью отмечается значительное повышение уровня несфатина-1, а при сопутствующем ожирении этот показатель несколько снижается. Также выявлены достоверные различия в уровне адипоцитокина среди мужчин и женщин, установлены корреляционные связи с некоторыми антропометрическими показателями при II-III ст. ожирения. Полученные данные могут свидетельствовать о прогипертензивном, анорексигенном свойствах несфатина-1, а также о различиях в регуляции его выработки у пациентов мужского и женского полов.

**Выводы.**

1. Больные гипертонической болезнью имеют достоверно более высокий уровень несфатина-1 в плазме крови.

2. При сочетании гипертонической болезни с избыточной массой тела или ожирением отмечается достоверное снижение уровня несфатина-1, но в сравнении с группой контроля остается почти вдвое повышенным.

3. Отмечается достоверно более высокий уровень несфатина-1 у пациентов мужского пола по сравнению с женщинами.

4. При сравнении медиан показателей несфатина-1 по группам ожирения сохраняются идентичные гендерные различия, но достоверной разница выявлена только в группе с умеренным увеличением массы тела.

5. Среди пациентов II-III ст. ожирения установлена сильная прямая корреляционная связь между уровнем несфатина-1 и массой тела, объемами талии и бедер, ИТР у мужчин, а также обратная корреляционная связь с возрастом у женщин.

**Перспективы дальнейших исследований.**

Учитывая полученные данные, перспективным является дальнейшее изучение влияния уровня несфатина-1 на нарушение обмена веществ, которое влечет за собой прогрессирование сердечно-сосудистых заболеваний и ожирения. Необходимо более детальное изучение гендерных различий активности данного адипоцитокина, а также установление связи с уровнем половых гормонов с последующей разработкой методов ранней диагностики и своевременной коррекции выявленных изменений.

**Список литературы.**

1. Горбась І.М. Динаміка епідеміологічної ситуації щодо артеріальної гіпертензії (20-річне спостереження) / І.М. Горбась // Кровообіг та гемостаз. – 2005. – № 2. – С.29-33.

2. Драпкина О.М. Роль ожирения в развитии артериальной гипертензии и неалкогольной жировой болезни печени / О.М. Драпкина, И.Р. Попова // Укр.мед.часопис. – 2013. – № 2(94). – С.125-8.

3. Коваленко В.М. Регіональні медико-соціальні проблеми хвороб системи кровообігу. Динаміка та аналіз: аналітично-статистичний посібник / В.М. Коваленко, В.М. Корнацький. – К., 2013. – 239 с.

4. Chung Y. Progesterone and 17β-estradiol regulate expression of nesfatin-1/NUCB2 in mouse pituitary gland / Y. Chung, J. Kim, E. Im [et al.] // Peptides. – 2015. – №63. – P.4-9.

5. Ehrampoush E. New anthropometric indices or old ones: Which is the better predictor of body fat? / E. Ehrampoush, P. Arasteh, R. Homayounfar [et al.] // Diabetes Metab Syndr. – 2016. – № 16. – P.30201-6.

6. Kim J. Nesfatin-1 as a new potent regulator in reproductive system / J. Kim, H. Yang // Dev Reprod. – 2012. – №16(4). – P.253-64.

7. Kоnczоl K. Nesfatin-1 exerts long-term effect on food intake and body temperature / K. Kоnczоl , O. Pinter, S. Ferenczi [et al.] // Int J Obes (Lond). – 2005. – №36(12). – Р.1514–1521.

8. Mirzaei K. Association of nesfatin-1 level with body composition, dietary intake and resting metabolic rate in obese and morbid obese subjects / K. Mirzaei, A. Hossein-nezhad, S.A. Keshavarz [et al.] // Diabetes Metab Syndr. – 2015. – №9(4). – P.292-8.

9. Shihab H.M. Body mass index and risk of incident hypertension over the life course: the Johns Hopkins Precursors Study / H.M. Shihab, L.A. Meoni., A.Y. Chu [et al.] // Circulation. – 2012. – №126(25). – С.2983-9.

10. Sundarrajan L. Nesfatin-1-like peptide encoded in Nucleobindin-1 in goldfish is a novel anorexigen modulated by sex steroids, macronutrients and daily rhythm / L. Sundarrajan, A.M. Blanco, J.I. Bertucci [et al.] // Sci Rep. – 2016. – №22. – С.6.

11. Yosten G.L. The anorexogenic and hypertensive effects of nesfatin-1 are reversed by pretreatment with an oxytocin receptor antagonist / G.L. Yosten, W.K. Samson // Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. – 2010. – 298(6). – Р.1642–1647.