

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

На правах рукопису

Сайєд Муджахід Аббас

УДК: 616.12.-008.331.1-008.9.-078:57.083'175.82:612.017

**РОЛЬ ІНТЕРЛЕЙКІНЕМІЇ У СТРАТИФІКАЦІЇ  
ГЛЮКОМЕТАБОЛІЧНОГО РИЗИКУ У ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ  
ГІПЕРТЕНЗІЮ**

14.01.11. – кардіологія

Дисертація на здобуття наукового ступеня  
кандидата медичних наук

Науковий керівник:

Заслужений діяч науки і техніки України,  
доктор медичних наук, професор

**Ковальова Ольга Миколаївна**

Харків – 2014

<b>ЗМІСТ</b>		Стор.
	ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ .....	3
	ВСТУП .....	4
РОЗДІЛ 1	ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ .....	12
	1.1. Активація про- та протизапальних інтерлейкінів у хворих на артеріальну гіпертензію з кардіометаболічними порушеннями .....	12
	1.2 Особливості глюкометаболічного профілю хворих на артеріальну гіпертензію .....	31
РОЗДІЛ 2	МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ .....	43
	2.1 Методи дослідження .....	43
	2.2 Клінічна характеристика обстежених осіб .....	49
РОЗДІЛ 3	Плазматична активність про- та протизапальних інтерлейкінів у хворих на артеріальну гіпертензію .....	58
РОЗДІЛ 4	Фенотип гіпертригліцеридемічної талії у хворих на артеріальну гіпертензію: акцент на глюкометаболічний профіль та активність інтерлейкінів .....	72
РОЗДІЛ 5	Глюкометаболічний профіль у хворих на артеріальну гіпертензію: взаємозв'язок з інтерлейкінемією .....	88
РОЗДІЛ 6	Обговорення результатів дослідження .....	112
	ВИСНОВКИ .....	137
	ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ .....	139
	ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ .....	140

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ**

АГ	артеріальна гіпертензія
АО	абдомінальне ожиріння
АТ	артеріальний тиск
ДАТ	діастолічний артеріальний тиск
ІФН	інтерферон
ЗХС	загальний холестерин
ІЛ-1	інтерлейкін-1
ІЛ-6	інтерлейкін-6
ІЛ-10	інтерлейкін-10
ІЛ-18	інтерлейкін-18
ІЛ-18Р	рецептор інтерлейкіну-18
КА	коефіцієнт атерогенності
ІМТ	індекс маси тіла
ІР	інсулінорезистентність
ІХС	ішемічна хвороба серця
МС	метаболічний синдром
РКС	раптова кардіальна смерть
САТ	сistolічний артеріальний тиск
ССЗ	серцево-судинні захворювання
Th1	T-хелперні клітини 1 типу
Th2	T-хелперні клітини 2 типу
ТГ	тригліцериди
ХС ЛПВЩ	холестерин ліпопротеїнів високої щільності
ХС ЛПДНЩ	холестерин ліпопротеїнів дуже низької щільності
ХСН	хронічна серцева недостатність
ХС ЛПНЩ	холестерин ліпопротеїнів низької щільності
ФНП- $\alpha$	Фактор некрозу пухлин- $\alpha$
ЦД 2 типу	цукровий діабет 2 типу

## ВСТУП

### Актуальність теми

За прогнозами ВООЗ, до 2020 року серцево-судинні захворювання (ССЗ) потіснять інфекційні хвороби як провідну причину смерті та інвалідності, при цьому ішемічна хвороба серця (ІХС) посяде перше, а цереброваскулярні хвороби четверте місце у світі. Ці причини тісно пов'язані з артеріальною гіпертензією (АГ) – одним з найпоширеніших хронічних захворювань людини. В Україні за останні 30 років епідеміологічна ситуація щодо хвороб системи кровообігу значна погіршилася: їх поширеність серед населення зросла в 3,5 рази, а рівень смертності – на 46%. Найбільш поширеною серед них є саме АГ – 11,9 млн чоловік, з яких це 5,0 млн осіб працездатного віку. Станом на 1 січня 2011 року в Україні зареєстровано 12,1 млн хворих на АГ, що становить 32,2% дорослого населення країни [1,2].

Перебіг та прогноз АГ значно погіршується за наявності супутньої патології, насамперед ожиріння, цукрового діабету 2 типу (ЦД 2 типу). Ожиріння, з одного боку, є самостійним та незалежним фактором ризику розвитку низки кардіоваскулярної патології, в тому числі і АГ. З іншого боку, наявність ожиріння взаємопов'язано з порушеннями вуглеводного обміну (порушення толерантності до глюкози, розвитком інсулінорезистентності, цукрового діабету 2 типу), дисліпідемією та активацією цитокінів, що, також, визнається однією з причин виникнення АГ. Таким чином, ожиріння вважається однією складовою сузір'я метаболічних порушень, що призводять до виникнення та розвитку АГ [3,4].

Звертає на себе увагу наявність асоціації кардіоваскулярних катастроф з підвищенням рівня медіаторів, що традиційно використовуються для оцінки активності запального процесу, насамперед цитокінів [5]. Цитокіни продовжують знаходитися у центрі наукового інтересу. Це обумовлено тим, що аналіз їх експресії поліпшує розуміння патогенезу різноманітних захворювань, в тому числі і ССЗ. Прогресування значної кількості кардіальної патології супроводжується активацією прозапальних цитокінів.

Нещодавно відкритий інтерлейкін-18 (ІЛ-18) є плейотропним прозапальним цитокіном, що залучено до імунної відповіді при атеросклерозі та його ускладненнях [6,7]. Існують поодинокі повідомлення доклінічних досліджень щодо взаємозв'язку між продукцією ІЛ-18, гіпертензією та раптовою до госпітальною кардіальною смертю [8]; дещо протиречиві клінічні – між вмістом ІЛ-18, АГ та ожирінням на фоні порушень ліпідного обміну у хворих з метаболічним синдромом (МС) [9]. При ССЗ поряд з прозапальними, активізуються протизапальні механізми, що проявляється зростанням рівню протизапальних цитокінів, в тому числі і інтерлейкіну-10 (ІЛ-10). За результатами, в основному, експериментальних досліджень ІЛ-10 відіграє проєктивну роль при атеросклерозі, гострому коронарному синдромі, інфаркті міокарду [10, 11]. Існує гіпотеза про те, що ІЛ-10 є протектором NO-залежної релаксації при ЦД, що може попереджувати розвиток ендотеліальної дисфункції [12,13].

Останніми роками увагу науковців сфокусовано на питаннях порушення вуглеводного обміну (гранична гіперглікемія натще та порушення толерантності до глюкози), що передують ЦД 2 типу. Дані порушення було запропоновано визначити терміном «предіабет» для того щоб акцентувати увагу на клінічному значенні цього стану та підкреслити високий ризик розвитку ЦД в подальшому. Важливість предіабету визначається тим, що він є не тільки предиктором ЦД, але й серцево-судинних і цереброваскулярних захворювань [14,15].

Характер взаємозв'язків глюкометаболічних порушень та імунозапальних маркерів при АГ залишається дискутабельним. В той же час, з'ясування цього питання має вкрай важливе значення у діагностиці та профілактиці серцево-судинних ускладнень у хворих на АГ, що асоційована з дисглікемією та дисліпідемією.

Висновком попередніх досліджень є взаємно обтяжувальний вплив АГ, ожиріння, глюкометаболічних порушень та хронічного субклінічного запалення. Причино-наслідкові зв'язки, механізми взаємозв'язку

енергетичного дисбалансу жирової тканини, порушень вуглеводного та ліпідного обміну, цитокінової активності у таких хворих до кінця не з'ясовані. Тому важливим і актуальним є подальше вивчення імунозапалення, вуглеводного та ліпідного спектру, що дозволить удосконалити скрінінг предіабету та діагностику кардіометаболічних порушень у хворих на АГ.

### **Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами**

Дисертаційна робота виконана у межах науково-дослідної роботи кафедри пропедевтики внутрішньої медицини №1, основ біоетики та біобезпеки «Роль системного запалення, апоптозу, дисфункції ендотелію в ремоделюванні серця та судин у хворих на гіпертонічну хворобу з цукровим діабетом 2 типу» (державний реєстраційний номер 0110U000652). У межах даної теми здобувачем проведено науковий аналіз сучасної літератури, виконано обстеження хворих, статистичну обробку та аналіз отриманих результатів.

### **Мета та задачі дослідження**

Мета дослідження – оптимізація діагностики глюкометаболічного ризику у хворих на артеріальну гіпертензію на підставі оцінки антропометричних показників, плазматичного рівня інтерлейкінів та параметрів вуглеводного та ліпідного метаболізму.

Для досягнення поставленої мети вирішували наступні задачі:

1. Проаналізувати плазматичний рівень інтерлейкіна-18 та інтерлейкіна-10 залежно від антропометричних параметрів (зріст, маса тіла, індекс маси тіла, окружність талії) у пацієнтів на АГ.
2. Провести порівняльний аналіз показників вуглеводного та ліпідного обміну, плазматичних маркерів про- та протизапальної активації у хворих на АГ залежно від фенотипу гіпертригліцеридемічної талії.
3. Вивчити гендерні відмінності вмісту маркерів імунозапалення, показників глікемічного та ліпідного профілю у хворих на АГ залежно від наявності фенотипу гіпертригліцеридемічної талії.

4. Оцінити показники вуглеводного обміну (рівень глікозильованого гемоглобину, інсуліну, глюкози в плазмі крові, індекс НОМА-IR, Caro, FIRI) у взаємозв'язку з вмістом інтерлейкіна-18 та інтерлейкіна-10 у хворих на артеріальну гіпертензію залежно від наявності супутнього предіабету та ЦД 2-го типу.
5. Провести порівняльний аналіз рівню прозапальних та протизапальних цитокінів, параметрів глюкометаболічного та ліпідного профілю залежно від статі хворих на АГ з супутнім предіабетом, ЦД 2 типу.

**Об'єкт дослідження:** артеріальна гіпертензія.

**Предмет дослідження:** антропометричні показники, показники периферичної гемодинаміки, маркери імунозапалення: прозапальний цитокін (інтерлейкін-18), протизапальний цитокін (інтерлейкін-10); показники вуглеводного обміну, показники ліпідного обміну.

**Методи дослідження:** клінічні, антропометричні, лабораторні, статистичні.

### **Наукова новизна роботи**

Уперше було проведено клінічне дослідження щодо комплексного вивчення інтерлейкінемії (інтерлейкін-18, інтерлейкін-10) у взаємозв'язку з показниками глюкометаболічного профілю (глікозильований гемоглобін, інсулін, глюкоза плазми крові, індекси інсулінорезистентності НОМА-IR, Caro, FIRI) та скрінінгом предіабету, антропометричними показниками (індекс маси тіла, окружність талії), показниками ліпідного профілю у хворих на артеріальну гіпертензію.

Встановлено пряму залежність між наявністю надмірної маси тіла й ожиріння та рівнем як прозапальних, так і протизапальних інтерлейкінів у хворих на артеріальну гіпертензію. Крім того, виявлено, що за умов наявності абдомінального типу розподілу жирової тканини спостерігається зростання прозапального компоненту імунної відповіді, про що свідчило достовірне підвищенням рівня інтерлейкіну-18 та показника співвідношення ІЛ-18/ІЛ-10 у хворих на артеріальну гіпертензію.

Уперше отримано дані, що свідчать про те, що у пацієнтів з артеріальною гіпертензією з наявністю фенотипу гіпертригліцеридемічної талії має місце зростання плазматичного рівня прозапального інтерлейкіна-18, що супроводжується більш негативним гліюкометаболічним профілем (гіперглікемія, гіперінсулінемія натще, підвищення індексів інсулінорезистентності HOMA і FIRI), а також негативним профілем атерогенного метаболічного ризику порівняно з хворими на артеріальну гіпертензію без ознак фенотипу гіпертригліцеридемічної талії. Виявлено гендерні відмінності рівня інтерлейкіну-18 у хворих на артеріальну гіпертензію з фенотипом гіпертригліцеридемічної талії, рівень котрого був достовірно вищим у жінок порівняно з чоловіками.

Отримано результати, що вказують на максимальне підвищення інтерлейкіну-18 та інтерлейкіну-10 у хворих на артеріальну гіпертензію, що асоційована з предіабетом порівняно з хворими без гліюкометаболічних порушень та з супутнім цукровим діабетом 2-го типу, що підтверджує діагностичне значення та доцільність виявлення таких прихованих гліюкометаболічних порушень, як предіабет. З'ясовано, що за умов наявності супутнього предіабету у хворих на артеріальну гіпертензію, рівень інтерлейкіну-18 характеризувався вищими показниками у жінок проти чоловіків, в той час, як за умов наявності супутнього цукрового діабету 2-го типу, його рівень був достовірно вищим у чоловіків, що є ще одним доказом того, що чоловіча стать є фактором ризику розвитку гліюкометаболічних порушень у хворих на артеріальну гіпертензію.

Наукова новизна отриманих результатів підтверджена державним патентом України на корисну модель: Пат. №90976, Україна МПК (2014) G01N33/00 Спосіб діагностики характеру імунної активації у хворих на артеріальну гіпертензію з абдомінальним ожирінням / Т.В. Ащеулова, О.М. Ковальова, Сайед Муджахід Аббас; Харківський національний медичний університет. - №u2014 02123; заявл.03.03.2014; опубл.10.06.2014, Бюл.11.

## Практичне значення

Отримані результати дозволяють оптимізувати діагностичні підходи до раннього виявлення та прогнозу кардіометаболічних порушень у хворих на артеріальну гіпертензію на підставі комплексного обстеження хворих, що включає оцінку гемодинамічних, антропометричних параметрів з визначенням наявності, ступеня та типу ожиріння, активності маркерів імунзапалення – інтерлейкінів з аналізом про- та протизапального балансу у взаємозв'язку з показниками вуглеводного та ліпідного метаболізму.

Урахування наявності фенотипу гіпертригліцеридемічної талії на підставі оцінки окружності талії та ліпідного профілю з визначенням рівня тригліцеридів, як більш валідного маркеру кардіометаболічного ризику, підвищує точність діагностики кардіоваскулярного ризику та ризику розвитку цукрового діабету 2 типу у хворих на артеріальну гіпертензію.

Аналіз антропометричних показників, порушень вуглеводного й цитокінового метаболізму дозволяє покращити діагностично-лікувальну тактику ведення хворих, зменшити тяжкість перебігу та ризик виникнення ускладнень у хворих на артеріальну гіпертензію. Результати дослідження дозволяють обирати патогенетично обґрунтовану тактику лікування хворих на артеріальну гіпертензію з урахуванням наявності у них глюкометаболічних порушень та цитокінової агресії.

Результати проведеного дослідження впроваджено в практичну роботу лікувальних закладів: комунальний заклад охорони здоров'я «Харківська міська клінічна лікарня №11», Покотилівська дільнична лікарня Харківського району, Районне територіальне медичне об'єднання Дергачівська центральна районна лікарня, комунальне підприємство «Золочівська центральна районна лікарня», «Центральна клінічна лікарня Укрзалізниці» м. Харкова, Київська міська клінічна лікарня №12, комунальне підприємство «Львівська 1-а Міська клінічна лікарня імені князя Лева», державний заклад «Вузлова клінічна лікарня станції Вінниця Південно-Західної залізниці», міська клінічна лікарня №1 м. Вінниця, 1-а міська клінічна лікарня м. Полтави та в

педагогічну діяльність кафедри пропедестики внутрішньої медицини №1, основ біоетики та біобезпеки ХНМУ.

Впровадження результатів дисертаційної роботи в діяльність закладів практичної охорони здоров'я та в навчальний процес вищих медичних навчальних закладів дозволило поліпшити якість ранньої діагностики глюкометаболічних порушень і плазматичної активності інтерлейкінів у хворих на артеріальну гіпертензію, що має практичне значення для підготовки лікарів-терапевтів та лікарів загальної практики – сімейної медицини.

### **Особистий внесок здобувача**

Здобувачем особисто розроблено план та методологія дослідження, виконано клінічний етап обстеження, що включав відбір хворих на підставі критеріїв включення та осіб контрольної групи, огляд, антропометричне обстеження, забір крові та отримання сироватки у хворих. Розробка та заповнення карт обстеження тематичних хворих, науковий аналіз результатів загальноклінічних, біохімічних, імуноферментних досліджень проведено особисто. Дисертантом сформовано комп'ютерну базу даних, здійснено статистичну обробку отриманих результатів.

### **Апробація результатів дисертації**

Основні результати дисертаційної роботи було представлено та обговорено на: XIV Конгресі Світової Федерації Українських Лікарських Товариств (СФУЛТ) (Донецьк, 04-06 жовтня 2012 р.), міжвузівській конференції студентів та молодих вчених «Коморбідні стани у клініці внутрішніх хвороб» (Харків, 25 жовтня 2012 р.), VI Національному конгресі «Людина та Ліки – Україна» (Київ, 21-23 березня 2013 р.), науково-практичній конференції з участю міжнародних спеціалістів, присвяченої Дню науки «Внесок молодих спеціалістів в розвиток медичної науки і практики» (Харків, 16 травня 2013 р.), 6<sup>th</sup> International Scientific Interdisciplinary Conference for medical students and young doctors (Kharkiv, 16-17 May 2013), IV Международном конгрессе «Кардиология на перекрестке наук» совместно

с VIII Международным симпозиумом по эхокардиографии и сосудистому ультразвуку, XX ежегодной научно-практической конференции «Актуальные вопросы кардиологии» (Тюмень, Россия, 22-24 мая 2013 г.), XVII міжнародному медичному конгресі студентів і молодих вчених (Тернопіль, 22-24 квітня 2013 р.), 23<sup>rd</sup> European Meeting on Hypertension and Cardiovascular Protection (Milan), 14-17 June 2013), XIV Національному конгресі кардіологів України (Київ, 18-20 вересня 2013 р.), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Цукровий діабет як інтегральна проблема XXI сторіччя» (Харків, 12 вересня 2013р.), міжнародній науково-практичній конференції «Нове у медицині сучасного світу» (Львів, 15-16 листопада 2013 р.), III Евразийском конгрессе кардиологов (Москва, 20-21 февраля 2014 г.), VI Національному конгресі «Людина та Ліки – Україна. Досвід кращих фахівців України та Ізраїлю» (Київ, 19-21 березня 2013 р.), X ежегодном всероссийском конгрессе по артериальной гипертензии (Москва, 19-21 марта 2014 г.), научно-практической конференции и школы с международным участием, посвященной 90-летию со дня рождения академика В.В. Фролькиса «Современные аспекты геронтологии и гериатрии: от теории к практике» (Киев, 26-27 мая 2014 г.).

### **Публікації**

За темою дисертації опубліковано 22 наукові праці, у тому числі 6 статей у фахових виданнях, рекомендованих ВАК України, серед яких 1 стаття в закордонному журналі та 1 стаття оглядова, 15 тез вітчизняних науково-практичних конференцій та міжнародних конференцій і симпозіумів.

### **Структура та обсяг дисертації**

Дисертація викладена на 163 сторінках машинописного тексту і складається з вступу, огляду літератури, матеріалів та методів дослідження, 6 розділів власних спостережень, висновків, практичних рекомендацій. Список використаної літератури вміщує 209 джерел, із них 40 джерел кирилицею та 169 латиницею, що складає 24 сторінки. Робота проілюстрована 71 рисунками та 28 таблицями.

## РОЗДІЛ 1

### ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

#### **1.1. Активація про- та протизапальних інтерлейкінів у хворих на артеріальну гіпертензію з кардіометаболічними порушеннями**

Артеріальна гіпертензія (АГ) залишається однією з найбільш актуальних, складних та комплексних медико-соціальних проблем сучасної кардіології. В Україні за даними статистики 56% населення страждають на хвороби системи кровообігу. Найбільш поширеною серед них є саме АГ – 11,9 млн чоловік, з яких це 5,0 млн осіб працездатного віку. Станом на 2010 рік в Україні відсоток поширеності АГ серед хвороб системи кровообігу становить 46,8% [1,2].

Перебіг та прогноз АГ значно погіршується за наявності супутньої патології, насамперед ожиріння, цукрового діабету 2 типу (ЦД 2 типу). Ожиріння, з одного боку, є самостійним та незалежним фактором ризику розвитку низки кардіоваскулярної патології, в тому числі і АГ. З іншого боку, наявність ожиріння взаємопов'язано з активацією цитокінів, що, також, визнається однією з причин виникнення та прогресування АГ [15-17].

Частота та важкість порушень, що асоційовані з ожирінням, залежать не стільки від ступеня ожиріння, скільки від особливостей локалізації відкладення жирової тканини в організмі. На відміну від підшкірного жиру – основного сховища ліпідів, вісцеральна жирова тканина розглядається як активний ендокринний орган. Жирова тканина здатна синтезувати та секретувати у кровоток широкий спектр біологічно активних субстанцій, що відіграють важливу роль у гомеокінезі різних систем, в тому числі і серцево-судинної системи. Адипоцити – функціональні одиниці жирової тканини є джерелом гормонів та цитокінів, що приймають участь у метаболізмі глюкози, ліпідів, запалення, коагуляції, регуляції кров'яного тиску, тощо. Таким чином, ожиріння є однією складовою сузір'я метаболічних порушень, що призводять до виникнення та розвитку АГ [18-21].

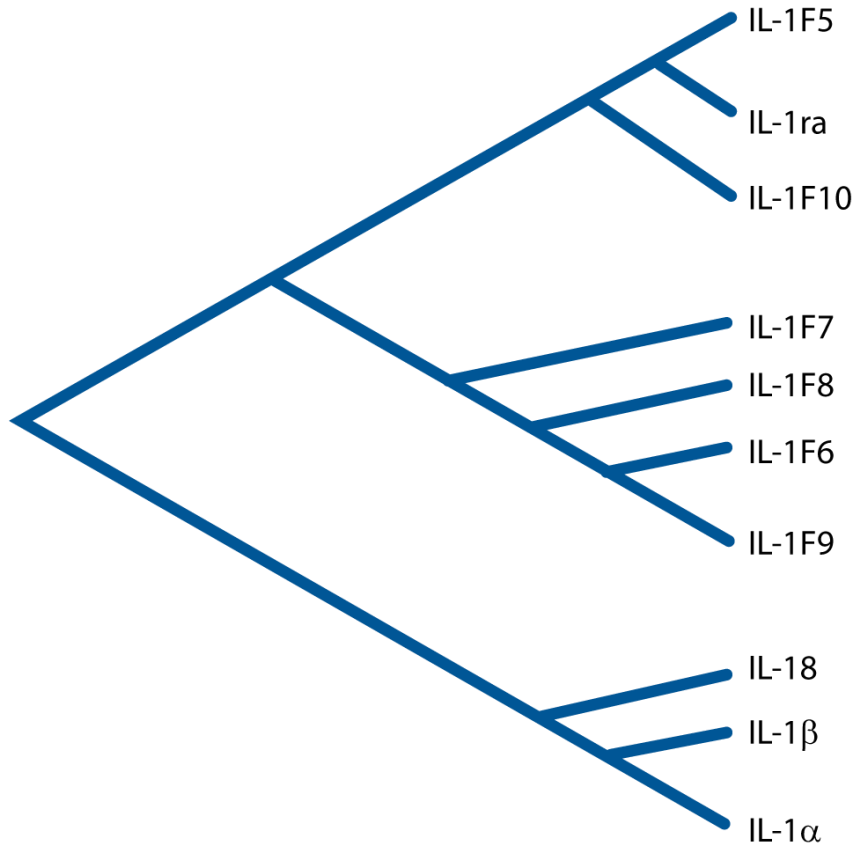
Звертає на себе увагу наявність асоціації кардіоваскулярних катастроф з підвищенням рівня медіаторів, що традиційно використовуються для оцінки активності запального процесу, насамперед цитокінів [17,22,23].

Цитокіни це білково-пептидні фактори, що продукуються клітинами та здійснюють короткодистантну регуляцію міжклітинних та міжсистемних взаємодій. Залежно від того, які клітини переважно синтезують той чи інший цитокін, розрізняють інтерлейкіни, монокіни, лімфокіни. Однак, оскільки у людини продукція цитокінів не обмежується певним видом клітин, було запропоновано класифікацію цитокінів згідно їх функціям: цитокіни 1 типу, що приймають участь у регуляції клітинного імунітету (ІЛ-2, ІЛ-12, ІЛ-15, ІЛ-18, ФНП- $\alpha$ ) та цитокіни 2 типу, що стимулюють переважно гуморальний імунітет та послаблюють клітинний (ІЛ-4, ІЛ-5, ІЛ-6, ІЛ-10, ІЛ-13). За біологічною дією цитокіни умовно розділяють на прозапальні, протизапальні, фактори, що регулюють утворення, проліферацію, диференціювання кровотворних та імунних клітин [24-27].

Великою групою серед цитокінів виділяються інтерлейкіни (ІЛ), що отримали свою назву за здатність здійснювати внутрішні зв'язки між різноманітними видами лейкоцитів. Розвиток уявлень про ІЛ як регуляторні молекули з достатньо широким спектром біологічних ефектів, свідчить про тривалу історію даного питання. Тим не менше, саме останніми роками відомості про ІЛ збагатилися новими фактами, що з одного боку, суттєво розширюють уявлення щодо їх ролі у фізіологічних та патологічних процесах, а з іншого боку – ставлять багато запитань, що досі не мають відповіді. Якщо в попередні роки, інформація щодо відомих ІЛ висвітлювалася з урахуванням особливостей конкретного цитокіну, то в теперішній час стало можливим розділити відомі інтерлейкіни на окремі сімейства, а в деяких випадках – і на субсімейства. Основними критеріями розділення ІЛ на сімейства є 1) структурна гомологія; 2) ідентичність одного чи декількох біологічних ефектів; 3) здатність взаємодіяти з одними й тим

самими рецепторами або їх окремими ланками; 4) значна спільність молекулярних механізмів ліганд-рецепторних взаємодій [28,29].

Так, на підставі первинної структури, тримірної конформації, рецепторного сімейства, шляхів сигнальної трансдукції та біологічних ефектів, ІЛ-18 є новим членом сімейства інтерлейкіна-1 (ІЛ-1) (Рис. 1.1.1).



**Рис. 1.1.1.** Схематичне зображення членів сімейства ІЛ-1

ІЛ-18 – 18,3 кДа, нещодавно відкритий цитокін (клонований у 1995 році), структурно подібний до ІЛ-1, спричинює сильний ефект на активацію Т-клітин. ІЛ-18, один із основних імунорегуляторних цитокінів, індукує продукцію  $IFN\gamma$ , що обумовлює його важливе значення як фактору проти інфекційного та протипухлинного захисту організму [28].

Початково названий інтерферон (ІФН) гамма індукуючий фактор (ІГІФ), ІЛ-18 є новим цитокіном, що відіграє важливу роль в імунній реакції Т-хелперних клітин 1 типу (Th1), в перше чергу завдяки своїй здатності індукувати продукцію  $IFN\gamma$  Т-клітинами і ЕК-клітинами. Він продукується в основному макрофагами, а також, Т- і В-лімфоцитами, дендритними

клітинами, остеобластами, кератиноцитами та купферовськими клітинами. Активність ІЛ-18 здійснюється при утворенні комплексу з рецептором (ІЛ-18R). ІЛ-18 стимулює цитотоксичну активність ЕК-клітин, проліферацію Т-клітин, продукцію Th1 ІЛ-12 і  $IFN\gamma$ , знижує продукцію ІЛ-10, посилює FasL опосередковану цитотоксичність CD4, Т- та ЕК-клітин. Основні ефекти ІЛ-18 направлені на стимуляцію продукції таких цитокінів як ФНП- $\alpha$ , ІЛ- $\beta$ , а також молекул адгезії і факторів, що стимулюють апоптоз. ІЛ-18 індукує диференціювання Th1 або Th2 залежно від цитокінового оточення і генетичного фону [29-31].

Рівень ІЛ-18 у сироватці крові значно підвищується при деяких формах гемобластозів людини (мієлоїдном лейкозі, Т-лімфомах), а також при деяких солідних пухлинах, причому існують дані щодо прогностичного значення експресії ІЛ-18. Роль ІЛ-18 у протипухлинному імунітеті достатньо широко вивчена на експериментальних моделях, де показана його здатність пригнічувати ріст пухлин у мишей. Вважають, що цей ефект здійснюється шляхом стимуляції на першому етапі неспецифічної (ЕК), а в подальшому специфічної (цитотоксичні Т-лімфоцити) імунної відповіді [31].

Запалення та активація імунної системи є двома основними причинами ініціації та розвитку атеросклеротичної бляшки. ІЛ-18 – плейотропний прозапальний цитокін, що залучено до імунної відповіді, відомий як потужний предиктор атеросклерозу та його ускладнень. Нещодавні дослідження свідчать про існування дисбалансу Th1/Th2 відповіді у пацієнтів на хронічну серцеву недостатність (ХСН). Цитокіни контролюють баланс між Th1 та Th2 відповіддю. ІЛ-18 є унікальним цитокіном, що індукує обидві Th1/Th2 відповіді [7,32,33].

Підвищена концентрація ІЛ-18 притаманна пацієнтам з ХСН. ІЛ-18, також сприяє розвитку атеросклерозу шляхом чрезмірної експресії атерогенних факторів: ІЛ-6, молекул адгезії (ICAM-1, VCAM-1) і матриксних металопротеїназ (ММР) з відповідних клітин. Високий рівень експресії ІЛ-18 сприяють формуванню атеросклеротичної бляшки, як в

експериментальних моделях піддослідних тварин, так і при клінічних дослідження хворих на ІХС [34-37].

Так, у великому проспективному дослідженні, що було проведено у Великобританії, до якого було включено 5661 чоловіків віком 49-50 років з послідуочим періодом спостереження до 16 років, вивчалось чи взаємопов'язано високий рівень циркулюючого ІЛ-18 з ризиком розвитку ІХС. При цьому встановлено сильний позитивний кореляційний зв'язок між вмістом ІЛ-18 та такими факторами ризику, як паління, дисліпідемія (гіпертригліцеридемія, негативний – ХС ЛПВЩ) та циркулюючим рівнем низки запальних та гемостатичних маркерів, зокрема СРБ, ІЛ-6, тощо. На підставі результатів дослідник зробили висновок про те, циркулюючий ІЛ-18 проспективно та незалежно асоційований з ризиком розвитку кардіоваскулярної патології [38].

В дослідженні, що було присвячено питанню чи є ІЛ-18 детермінантом глобальної артеріальної функції та ранніх структурних змін у чоловіків, вивчалися структурні та функціональні характеристики артерій у взаємозв'язку з маркерами системного запалення у чоловіків без маніфестації кардіоваскулярних/атеросклеротичних захворювань. Одержані результати свідчать, що ІЛ-18 незалежно асоційований з аортальною жорсткістю та раннім атеросклерозом сонної артерії. Ці дані підкреслюють важливу роль ІЛ-18 як маркера артеріального ушкодження, що є внеском до патофізіології ССЗ [39].

За даними проспективного епідеміологічного дослідження інфаркту міокарду (PRIME) проаналізовано взаємозв'язок між вихідним рівнем ІЛ-18 та наступними випадками коронарних подій впродовж 5-річного періоду спостереження у 10 600 здорових Європейських чоловіків віком від 50 до 59 років на початку дослідження. Взаємозв'язок між ІЛ-18 та ризиком ІХС виявився незалежним від класичних факторів ризику та інших імунозапальних біомаркерів. Тобто було ідентифіковано, що плазматичний рівень ІЛ-18 є незалежним предиктором коронарних подій у здорових,

середнього віку, Європейських чоловіків. Загальний висновок дослідження сформульовано наступним чином: отримані в цьому дослідженні дані щодо сильної та незалежної асоціації між плазматичним рівнем ІЛ-18 та майбутніми коронарними подіями співпадають з результатами досліджень пацієнтів з високим ризиком та підтверджують експериментальну концепцію. Тому, пригнічення ІЛ-18 може бути новою терапевтичною стратегією стабілізації атеросклеротичної бляшки [40].

Запальні медіатори щільно асоційовані з каскадом подій, що призводять ініціації, розвитку та розриву атеросклеротичної бляшки. Визнання цього факту стимулювало визначення низки маркерів запалення у якості потенційних інструментів для попередження кардіоваскулярного ризику. ІЛ-18 відіграє центральну роль у цьому оркестрі цитокінового каскаду та прискорює розвиток атеросклерозу [41,42].

Для підтвердження даної гіпотези у проспективному дослідженні 1229 пацієнтів з документованою ІХС визначали концентрацію ІЛ-18 а інших маркерів запалення (ІЛ-6, СРБ, тропонін, фібриноген). Впродовж періоду спостереження (в середньому 3,9 років) 95 пацієнтів померли від серцево-судинних причин. За результатами ІЛ-18 визнано сильним незалежним предиктором смерті від серцево-судинних причин у пацієнтів з ІХС незалежно від клінічного статусу хворих на початку періоду спостереження. Ці дані підтверджують нещодавні експериментальні про те, що ІЛ-18-медійоване запалення прискорює дестабілізацію атеросклеротичної бляшки [43].

Раптова кардіальна смерть (РКС) є основним вбивцею у розвинених країнах світу. Основною причиною РКС (80%) є ІХС, що проявляється гострим коронарним синдромом, постінфарктним кардіосклерозом або серцевою недостатністю. Провідні фактори ризику ІХС: гіпертензія, чоловіча стать, ожиріння та діабет є також і факторами ризику РКС. Однак, визначити індивідуальний ризик РКС досить нелегко. Ще менш відомостей існує щодо специфічних генетичних факторів, що асоційовано з РКС. Тому

взаємозв'язок між традиційними факторами ризику та генетичними варіаціями можуть пояснити індивідуальні відмінності у передиспозиції до ІХС та РКС. Механізм завдяки якому генотип ІЛ-18 сприяє виникненню РКС залишаються неясним. У зв'язку з цим, було вивчено чи взаємодія традиційних факторів ризику з ІЛ-18 може вносити свій вклад до виникнення ІХС та РКС, що визначено у 700 аутопсійних зразках. Результати свідчать, що гіпертензія сприяє розвитку ІХС, що призводить до передчасної РКС та, що взагалі розвиток коронарного атеросклерозу, також як і дестабілізація атеросклеротичної бляшки модулюється ІЛ-18 геном промотором області 2137G/C поліморфізмом [44,45].

В останню декаду показано, що серед прозапальних цитокінів, ІЛ-18 може відігравати центральну роль у запальному каскаді, що призводить до атеросклерозу та виникненню ІХС у ВІЛ-інфікованих хворих. Встановлено патогенетичне значення ІЛ-18 як при кардіоваскулярній патології, особливо інфаркті міокарду при ВІЛ інфекції, так і взаємозв'язок між циркулюючим рівнем ІЛ-18 та формуванням атеросклеротичної бляшки. Два інших характерних аспекти ВІЛ-інфекції – метаболічний синдром та ліподистрофія супроводжуються легкою активністю ІЛ-18. Більш того, ІЛ-18 та тромбоцити є важливим зв'язком між хронічним запаленням, ендотеліальною дисфункцією і атерогенезом. На завершення зроблено висновок про те, що ІЛ-18 може вважатися співучасником злочину поряд з іншими факторами, включаючи ендотеліальну дисфункцію, підвищену експресію та продукцію молекул адгезії та прозапальних цитокінів у детермінації ССЗ [46].

Розуміння механізмів, завдяки яким хронічне підвищення артеріального тиску (АТ) сприяє розвитку судинних захворювань має фундаментальне значення для попередження негативних наслідків АГ. Клінічні та популяційні дослідження відзначають можливу наявність підвищеного циркулюючого рівня ІЛ-18 у гіпертензивних пацієнтів. Хоча ожиріння та можливо вік є визначальними для плазматичного рівня ІЛ-18, взаємозв'язок ІЛ-18 та АГ є незалежним від цих факторів. Експериментальні

докази свідчать, що експресія ІЛ-18 та/або його рецептора можуть стимулюватися катехоламінами або ангіотензином, двома факторами, що залучено до патофізіології АГ. ІЛ-18, прямо чи через оксидативний стрес і матриксні металопротеїнази, може порушувати ендотеліальну функцію або стимулювати міграцію та/або проліферацію судинних гладеньком'язових клітин викликаючи судинні зміни, що виникає при АГ [47].

Нещодавно з'явилися припущення щодо ролі ІЛ-18 – цитокіну з потужними атерогенними властивостями, у ожирінні людини. В одному з досліджень було проаналізовано фізіологічний розподіл ІЛ-18 у взаємозв'язку з антропометричними вимірюваннями та концентрацією лептину. Також, було вивчено взаємовплив ІЛ-18, паління та гіпертензії, відомих факторів ризику, що залучено до атерогенезу. Недостатність кореляцій між ІЛ-18 та антропометричними параметрами, лептину у популяції здорових осіб свідчить проти ролі цього цитокіну при ожирінні. Проте, відзначено вклад цього інтелейкіну в атерогенний процес, що стимульовано артеріальною гіпертензією [48].

Ожиріння та малорухливий стиль життя асоціюються з великим ризиком розвитку інсулінорезистентності (ІР) та атеросклерозу. Наразі відомо, що ожиріння супроводжується підвищеним циркулюючим рівнем ІЛ-6 та фактору некрозу пухлин- $\alpha$  (ФНП- $\alpha$ ) та деяких інших запальних маркерів, що відображують більшою мірою наявність ожиріння, ніж ІР [49]. Адипозна тканина була охарактеризована як ендокринний орган та важливе джерело цитокінів, включаючи ІЛ-6, ФНП- $\alpha$ , гіперпродукція та секреція яких може відігравати роль у формуванні ІР. На відміну від зібраних даних щодо мульти метаболічної ролі цих прозапальних цитокінів [50], активність ІЛ-18 ще достатньо не вивчена, хоча і існують деякі відомості, що свідчать про зростання системного рівню ІЛ-18 при низці захворювань. Так показано, що підвищена плазматична концентрація ІЛ-18 є предиктором кардіоваскулярної смертності у пацієнтів з коронарним атеросклерозом [51]. Припущена роль ІЛ-18 у аутоімунній деструкції  $\beta$ -клітин, що призводила до розвитку

цукрового діабету 1 типу [52-54]. Нещодавні дослідження виявили зростання плазматичного рівню ІЛ-18 у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу [55-56] та у осіб з надмірною масою тіла і ожирінням [57].

Експресія ІЛ-18 mRNA встановлена у адипозній тканині людини та показано, що вміст ІЛ-18 mRNA у адипозній тканині й системний рівень ІЛ-18 взаємопов'язані з вмістом жирової тканини у нижніх кінцівках та високим показником співвідношення окружності талії до окружності стегон у хворих на ВІЧ-асоційованою ліподистрофію [58,59].

Оскільки вище описані захворювання пов'язані з ІР, було припущено, що циркулюючий рівень ІЛ-18 є запальним маркером ІР, у додаток до зв'язку з ожирінням. Підтвердженням цієї ідеї є факти щодо підвищення концентрації ІЛ-18 у жінок з ожирінням та зниження його рівня після зменшення маси тіла. Наявність кореляційних зв'язків між плазматичною концентрацією ІЛ-18 та сурогатними індексами ІР, такими як НОМА, рівень інсуліну натще [55,56]. Тому виникло припущення про те, що ІЛ-18 може слугувати корисним маркером запального процесом, що асоційований як з ожирінням, так і з ІР.

У зв'язку з цим, було проведено низку експериментальних та клінічних досліджень, присвячених вивченню метаболічної ролі ІЛ-18. В одному із них було показано, що ожиріння супроводжувалося підвищеною експресією ІЛ-18 mRNA у абдомінальній адипозній тканині та плазматичним рівнем ІЛ-18, вміст якого знижувався у результаті схуднення після фізичних тренувань. Крім того, виявлено позитивну кореляцію між плазматичною концентрацією ІЛ-18 та наявністю ІР [60].

Метаболічний синдром (МС) є кластером факторів ризику, що ідентифікують популяцію з підвищеним ризиком розвитку ЦД 2 типу та ССЗ. Діагностичні критерії МС дещо відрізняються залежно від класифікації. Однак згідно останніх рекомендацій, включають в себе наявність любых трьох з наступних компонентів: абдомінальне ожиріння, АГ, підвищений рівень глюкози натще, гіпертригліцеридемію, гіпоальфаліпопротеїнемію [61-

63]. МС це потужний предиктор ЦД 2 типу, частота котрого зростає від 5-ти до 7 разів. Як контініум зростає серцево-судинний ризик паралельно підвищенню рівню глюкози натще, від нормальних показників через порушення толерантності до глюкози до цукрового діабету [64,65]. Ризик кардіоваскулярної патології приблизно подвоюється за наявності МС [66,67].

Останніми рокам збільшується кількість свідчень асоціації МС з хронічним низько ступеневим запаленням. Показано, що деякі прозапальні цитокіни підвищуються паралельно зростанню кількості компонентів МС, в той час як протизапальні цитокіни та адипоцит-специфічна субстанція адипонектин значно знижуються [68,69].

З'явилися повідомлення, що свідчать про щільну асоціацію активності ІЛ-18 та МС і його складовими [70]. У деяких дослідженнях з'ясовано взаємозв'язок між цим прозапальним цитокінов та ожирінням, інсулінорезистентністю, гіпертензією та дисліпідемією [71-75]. Більш того, встановлено пряму залежність між гіперпродукцією ІЛ-18 та наявністю і кількістю компонентів МС [73]. Показано асоціацію поліморфізму генів ІЛ-18 та циркулюючим рівнем ІЛ-18 [76]. Цікавим виявився той факт, що такий поліморфізм супроводжувався з підвищеним рівнем ІЛ-18 у сироватці крові, порушеною чутливістю до інсуліну та зростаючим ризиком виникнення МС, що означає можливість залучення ІЛ-18 до патогенезу МС [77].

Підвищений рівень циркулюючого ІЛ-18 мав місце у хворих на ЦД 2 типу, що призводило до мікроангіопатії, такої як нефропатія при ЦД 2 типу [78,79]. У двох проспективних когортах було показано, що підвищений рівень ІЛ-18 передував розвитку ЦД 2 типу. Однак, основним недоліком обох досліджень була відсутність проведення орального тесту толерантності до глюкози та навіть визначення рівню глюкози натще на початку спостереження [80,81]. Хоча відомо, що підвищений вміст глюкози натще є фактором ризику розвитку ЦД 2 типу, та експериментальна гіперглікемія може призводити до зростання циркулюючого рівню ІЛ-18 [82].

В дослідженні загальної популяції віком від 27 до 77 років без клінічного діабету, що було проведено з метою визначення клінічних та біохімічних ознак МС, було виміряна концентрація ІЛ-18 у сироватці крові у 955 осіб. Встановлено кореляційні зв'язки між рівнем ІЛ-18 та такими складовими МС, як абдомінальне ожиріння (окружність талії), ІМТ, тригліцеридами, холестерином ліпопротеїдів високої щільності (зворотний зв'язок), глюкозою, інсуліном натще. Значення рівня ІЛ-18 прогресивно зростало залежно від кількості метаболічних факторів ризику. Отримані у цьому дослідженні дані підтверджують гіпотезу про те, що активація плейотропного прозапального цитокіна - ІЛ-18 може бути з одного боку залучена до патогенезу МС, а з іншого може формувати зв'язок між метаболічними факторами ризику, діабетом та кардіоваскулярною патологією [83].

У іншому дослідженні Dallas Heart Study (DHS) плазматичний рівень ІЛ-18 було визначено у 2231 осіб та проаналізовано його взаємозв'язок з традиційними факторами ризику, насамперед з компонентами МС, субклінічним атеросклерозом, а також вивчено особливості його активації у пацієнтів різних етнічних груп. В результаті встановлено значно вищу концентрацію ІЛ-18 у осіб білої раси порівняно з афро-американцями [73]. Разом з тим, існують дані щодо відсутності суттєвої різниці плазматичного рівня ІЛ-18 у представників різних етнічних груп, і лише поодинокі свідчення етнічної різниці рівня кардіоваскулярних біомаркерів [84,85].

Під трьох-річним спостереженням знаходилися 563 чоловіків похилого віку (від 64 до 76 років) з МС (221 особа) та без МС (342 особи). Метою дослідження було вивчення ролі запальних маркерів як потенційних предикторів серцево-судинних подій у осіб з та без метаболічного синдрому. При цьому оцінювалися рівень СРБ, ІЛ-6, ІЛ-10, ІЛ-8, ФНП- $\alpha$ , ІЛ-18 та інші показники, в тому числі і параметри вуглеводного, ліпідного метаболізму. Основною знахідкою даного дослідження є те, що ІЛ-18 був визнаний у якості сильного пре диктору кардіоваскулярних подій у осіб з МС, що було

більш виражено у пацієнтів з підвищеним рівнем глюкози в крові натще. Більш того, показано синергичний ефект гіперактивації ІЛ-18 та гіперглікемії у серцево-судинному ризику [86].

Отже, низка доказів підтримує гіпотезу щодо пілотної ролі ІЛ-18 в патогенезі метаболічного синдрому. Показана щільна асоціація ІЛ-18 з МС та його компонентами [87]; предиктивна роль ІЛ-18 у кардіоваскулярних подіях та кардіоваскулярній смертності у популяції з метаболічним синдромом [88-89]; ІЛ-18 передує розвитку цукрового діабету [90]. Однак, слід підкреслити, що точна роль ІЛ-18 у патогенезі цих станів потребує подальшого ретельного вивчення [91].

Таким чином, аналіз результатів вже проведених досліджень свідчить про те, що ІЛ-18, з одного боку приймає участь у проти інфекційному та протипухлинному захисті, а з іншого боку, є патологічним фактором формування хронічного запалення, зокрема, при серцево-судинній патології.

Слід зазначити, що в організмі людини існує динамічний баланс між рівнем прозапальних та протизапальних цитокінів. Регуляція запальної реакції за участю протизапальних цитокінів не здатна повністю контролювати перебіг запальної реакції у зв'язку з тим, що вона реалізується за допомогою багатьох патогенетичних механізмів за участі різноманітних елементів зі схожими фізіологічними властивостями.

Одним із представників сімейства протизапальних цитокінів є ІЛ-10. Дві групи дослідників майже одночасно сповістили про відкриття цього цитокіну. При вивченні гетерогенності Т-лімфоцитів було встановлено існування різних субпопуляцій – Th1 і Th2. Mosmann et al вперше описали цитокін, що продукується Th2 клітинним клоном та пригнічує синтез ІFN- $\gamma$  клітинними клонами Th1. Ця субстанція спочатку отримала назву «cytokine synthesis inhibiting factor» (CSIF) – фактор, що пригнічує синтез цитокінів. Після отримання відповідного рекомбінантного ДНК клону стало зрозуміло, що цей фактор є багатофункціональним та за ним закріпилася назва ІЛ-10. Практично в цей же час, інша група дослідників ідентифікувала медіатор, що

продукувався В-лімфоцитами та стимулював проліферацію активованих тімоцитів. Цей медіатор виявився ІЛ-10 [92].

Було клоновано ІЛ-10 людини та мишей, які мали 75% схожість на рівні амінокислот та 81% - на рівні неклетидних основ. Цитокін людини є гомодімером з молекулярною масою 37 кДж. Кожний мономер складається з 160 амінокислот з молекулярною масою 18,5 кДж. ІЛ-10 продукується активованими лімфоцитами, макрофагами та тканинними базофілами. Цитокін активується після зв'язування з клітинними рецепторами високого ступеня спорідненості [11].

Відомі біологічні ефекти ІЛ-10 різноманітні, від початково описаних імуносупресивних, до деяких імуностимулюючих властивостей. ІЛ-10 пригнічує продукцію IFN- $\alpha$  та IFN- $\gamma$  мононуклеарами крові людини, що активовані міогенами; пригнічує утворення моноцитами прозапальних цитокінів (ІЛ-1, ІЛ-6, ІЛ-8, ГМ КСФ); інгібує вивільнення ФНП- $\alpha$  з макрофагів людини; посилює проліферацію антиген-специфічних Т-клітин у відповідь на дію ІЛ-2 та ІЛ-4; гальмує проліферацію антиген-специфічних Т-клітин моноцитами та макрофагами; підтримує життєздатність тучних клітин разом з ІЛ-3 та ІЛ-4; стимулює ріст, диференціювання, й підвищує життєздатність активованих В-клітин; приймає участь у кооперативній дії інших цитокінів (ІЛ-1, ІЛ-5, ІЛ-6, ГМ КСФ) в контексті впливу на гемопоез; сумісно з ФНП- $\beta$  індукує синтез В-клітинами IgA; сумісно з ІЛ-2 та ІЛ-4 стимулює ріст тімоцитів, спричинюючи вплив на лімфопоез В- та НК-клітин. Також, ІЛ-10 пригнічує активність макрофагів, стимуляцію ендотелію окисленими ліпопротеїдами та вивільнення металопротеїназ з макрофагів. Крім того, ІЛ-10 стимулює синтез тканинного інгібітора металопротеїнази-1 моноцитами [93-95]. Пригнічення транскрипції прозапального ядерного фактору kB, що призводить до пригнічення синтезу цитокінів, зменшення деградації матриксних металопротеїназ, зниження експресії тканинного фактору, обумовлює протизапальний ефект ІЛ-10 [96, 97].

Останню декаду увагу дослідників прикуто до вивчення патогенетичної ролі ІЛ-10 при різноманітній патології, в тому числі і при виникненні, розвитку та прогресуванні серцево-судинних захворювань.

Так, ряд досліджень було присвячено проєктивній ролі ІЛ-10 при атеросклерозі. Атеросклероз – хронічне запальне захворювання артеріальної стінки. Запалення відіграє основну роль у розриві атеросклеротичної бляшки, тромбозі і тому значно впливає на виникнення гострого коронарного синдрому та відповідної смертності. Було встановлено, що під час запальної реакції, також, спостерігається продукція протизапальних цитокінів з тенденцією модуляції запального процесу. В той час, як існує велика кількість доказів, що підтверджують роль прозапальних цитокінів при атеросклерозі, незначна інформація доступна щодо потенційної ролі протизапальних цитокінів у цьому сенсі.

Встановлено експресію ІЛ-10 на початкових стадіях формування атеросклеротичної бляшки у людини, що асоціювалося з низьким рівнем експресії, як індукцибельної оксид азоту синтази, так і апоптозу. ІЛ-10 пригнічує багато клітинних процесів, що відіграють важливу роль у прогресування, розриві атеросклеротичної бляшки, тромбозі, включаючи активацію нуклеарного фактору κВ (NF κB), продукцію металопротеїназ, експресію тканьового фактору та циклооксигенази-2, та клітинної смерті. Ці дані свідчать про важливий вплив ІЛ-10 на локальний запальний процес у зоні атеросклерозу [98, 99].

Незважаючи на те, що продемонстровано ІЛ-10 у атеросклеротичній бляшці людини, його залучення до атерогенезу, досі точно не встановлено точної ролі ІЛ-10 у формуванні пінних клітин макрофагами та ініціації та розвитку атеросклерозу. Добре відомими є анти запальні та антиапоптотичні ефекти ІЛ-10, крім того, нещодавно отримано результати щодо потужного внеску ІЛ-10 у метаболізм холестерину в макрофагах шляхом стимуляції, як поглинання холестерину з модифікованих ліпопротеїнів, так і відтоком холестерину з клітин [100]. Ці знахідки спонукали групу дослідників вивчити

чи забезпечує через мірна експресія ІЛ-10 макрофагами вплив на локальний метаболізм ліпопротеїдів у васкулатурі та внаслідок цього видозмінювати чутливість до атеросклерозу. В результаті встановлено, що експресія ІЛ-10 макрофагами посилює не тільки поглинання прозапального модифікованого ліпопротеїдну низької щільності, але й, також, активує PPAR-LXR-ABCA1/ABCG1 шляхи транспортування через мірного клітинного холестерину з тканинних макрофагів. Наступний отриманий результат щодо дії ІЛ-10 в макрофагах – це його здатність виводити шкідливі модифіковані ліпопротеїни з стінки артерій та видалення цитотоксичного вільного холестерину, що призводить до зменшення запалення та апоптозу. Тому було запропоновано використання ІЛ-10 у якості нового підходу до лікування атеросклерозу [98].

В експериментальному дослідженні, що було проведено на макрофагах людини, вивчалася роль адипонектину у розвитку атеросклерозу, а саме вивчалися його ефекти на матриксні металопротеїнази та на тканинні інгібітори металопротеїназ. Оскільки адипонектин має різноманітні анти запальні функції, що направлені проти атеросклерозу, виникла гіпотеза про те, що адипонектин може моделювати запальну відповідь через мультифункціональний паракринний фактор – ІЛ-10. В процесі експерименту, було отримано дані, що свідчать про те, що адипонектин-індукована продукція ІЛ-10 у крайньому разі частково обумовлена посиленою транскрипцією ІЛ-10 макрофагами людини. Було показано, що клінічно, як гіпоадипонектинемія, так і низька концентрація ІЛ-10 у плазмі крові асоціюються з гострим коронарним синдромом. Ці знахідки підтверджують взаємодії адипонектин/ІЛ-10 проти судинного запалення *in vivo*, хоча необхідними є подальші дослідження з метою уточнення більш точних механізмів даних взаємодій. Наприкінці дослідники зробили висновок про те, що адипонектин селективно посилює експресію тканинного інгібітора металопротеїнази-1 у макрофагах людини через індукцію ІЛ-10.

Тому, взаємодія адипонектин/ІЛ-10 забезпечить важливу інформацію для розуміння патогенезу атеросклерозу [100, 101].

У літературі знайдено повідомлення щодо взаємозв'язку ІЛ-10 та адипонектину у хворих з метаболічним синдромом (МС). МС є спільною основою для розвитку атерогенних серцево-судинних захворювань. Одну з ключових ролей у формуванні МС відграє адипонектин у якості інсуліносенситайзера та анти-атерогенного фактору.

Було припущено, що ІЛ-10 може бути залученим до запального процесу МС у взаємозв'язку з адипонектином. Так, нещодавно було показано, що антизапальні ефекти адипонектину можуть частково медіюватися індукцією ІЛ-10 – сильного протизапального цитокіну [102]. *In vivo*, ІЛ-10 спричинює протизапальні ефекти на судинну систему через інгібіцію взаємодії лейкоцитів/ендотеліальних клітин та пригнічення продукції прозапальних цитокінів та хемокінів макрофагами та лімфоцитами [103]. Існує наступне пояснення зв'язку між абдомінальним ожирінням та плазматичним рівнем ІЛ-10 та адипонектином. Імуногістохімічний аналіз адипозної тканини демонструє наявність макрофагів, які є джерелом багатьох протеїнів, в тому числі і джерелом циркулюючого ІЛ-10 у осіб з ожирінням [102]. Esposito et al з'ясували підвищений циркулюючий рівень ІЛ-10 у жінок з ожирінням та низький рівень ІЛ-10, що був асоційованим з МС [104]. У іншому дослідженні пацієнтів з ожирінням рівень ІЛ-10 також був підвищеним, однак МС не був асоційованим зі зниженням рівню ІЛ-10 [105].

Можливо зростання рівню ІЛ-10 у пацієнтів з ожирінням є спробою зменшити продукцію прозапальних цитокінів, що продовжує тривати, що однак не можливо у осіб з вродженим низьким рівнем цитокіну. Як свідчать проведені дослідження, приблизно у трьох четвертих випадках, низький рівень продукції ІЛ-10 залежить від спадкових факторів. Нещодавні дослідження продемонстрували взаємозв'язок між низькою концентрацією у сироватці крові чи продукцією ІЛ-10 та клінічними подіями [106]. Не виключена можливість, що після компенсаторної гіперінтерлейкінемії-10 у

педіатричній популяції, діти зі зниженою можливістю продукції цитокіну, у дорослому віці характеризуються прогресивним зниженням ІЛ-10 та підвищеним ризиком розвитку цукрового діабету 2 типу та серцево-судинних захворювань.

За даними Manigrasso et al лише андройдний тип ожиріння асоціюється з супутнім зниженням ІЛ-10 і адіонектину, на підставі чого було зроблено висновок про те, що тип розподілу жирової тканини визначає зменшення рівню цитокіну [106-108].

Іншими дослідниками було висунуто гіпотезу щодо впливу низької здатності до продукції ІЛ-10 на розвиток МС та ЦД 2 типу у осіб старечого віку. З метою перевірки даної гіпотези було обстежено 599 мешканців Лейдену віком 85 років та вище. В результаті виявлено пряму залежність між низькою продукцією ІЛ-10 (тобто прозапальною відповіддю за думкою науковців) та високим рівнем в сироватці крові глюкози, HbA<sub>1c</sub>, ЦД 2 типу та дисліпідемією. Однак, дослідники вважають, що необхідно продовжувати клінічні дослідження у цьому напрямку з метою підтвердження гіпотези щодо негативного впливу гіпоінтерлейкінемії-10 в контексті впливу на формування МС та ЦД 2 типу [109].

Останньою декадою обговорюється питання зв'язку між інсулінорезистентністю (ІР) та низько ступеневим запаленням, в якому приймають участь прозапальні цитокіни. В той же час, існує небагато свідчень щодо участі протизапальних цитокінів у глюкометаболічних розладах. У деяких дослідженнях отримано дані, що свідчать про можливість ІЛ-10 спричинювати позитивні метаболічні ефекти. Однак, ці дослідження в основному були експериментальним, в той час мало відомо було стосовно взаємозв'язку між активністю ІЛ-10 та інсуліну в організмі людини. Тому було проведено низку досліджень присвячених вивченню ІЛ-10 та чутливості до інсуліну. Так, в одному із них, що було проведено на практично здорових особах молодого віку. Продемонстровано значну позитивну кореляцію між циркулюючим рівнем ІЛ-10 та тканьовою чутливістю до інсуліну. Крім того,

ІЛ-10 також асоціювався з іншими показниками, щільно пов'язаними з чутливістю до інсуліну, такими як вміст інсуліну натще та після навантаження глюкозою. На підставі отриманих даних було зроблено висновок про те, що протизапальні механізми можуть відігравати проєктивну роль проти розвитку інсулінорезистентності у практично здорових осіб [110].

Імуносупресивні ефекти ІЛ-10 залучено до пригнічення синтезу прозапальних цитокінів (ФНП- $\alpha$ , ІЛ-6) та їх біологічних ефектів у клітинах-мішенях. Внутрішньоклітинні сигнальні шляхи, які порушує ІЛ-10 включають в себе нуклеарну транслокацію сигнальних передавачів та активаторів транскрипційних генів (SOCS3). Попередні дослідження, що вивчали роль ІЛ-10 при діабеті було зосереджено на  $\beta$ -клітинах підшлункової залози та на патогенезі цукрового діабету 1 типу. Було показано посилення функції панкреатичних  $\beta$ -клітин у відповідь на введення глюкози *in vitro*, зменшення проявів інсулітів при лікуванні ІЛ-10 та попередження розвитку діабету у мишей без ожиріння. ІЛ-10 впливає на периферичний метаболізм глюкози, а введення ІЛ-10 зменшує ІР, що спровокована інфузією ліпідів. Ці експериментальні результати свідчать про те, що ІЛ-10 може бути позитивним регулятором чутливості тканин до інсуліну, в тому числі і при ЦД 2 типу [111].

Як видно з наведених даних, продукція низки цитокінів супроводжує розвиток імунної відповіді, запальних реакцій, процесів гемопоезу. В той же час, досить складно передбачити розвиток тієї чи іншої реакції організму на дію цитокінів. Це пов'язано з наступними причинами: По-перше, окремі типи реакцій організму забезпечуються комплексною взаємодією декількох цитокінів та відсутність одного із них може компенсуватися за рахунок іншого, що має синергічні ефекти. По-друге цитокіни мають здатність стимулювати продукцію один одного, а взаємодія декількох призводить до різноманітних біологічних ефектів залежно від особливостей клітин-мішеней, експресії відповідних рецепторів та шляхів передачі сигналу. І по-

третє, деяк цитокіни можуть взаємодіяти з клітиною через один і той же рецептор, однак при цьому біологічні відповіді можуть бути різними.

Аналіз даних, що отримані у вже проведених експериментальних та клінічних дослідженнях свідчить про важливе значення активації цитокінів в контексті впливу на функціонування багатьох процесів у організмі людини та подальше вивчення цитокінів та клітин-мішеней буде сприяти їх клінічному застосуванню, в тому числі і у кардіології.

## **1.2. Особливості глюкометаболічного профілю хворих на артеріальну гіпертензію, що супроводжується ожирінням**

Результати останніх клінічних та епідеміологічних досліджень свідчать про те, що АГ досить часто співіснує з метаболічними порушеннями та іншими хронічними кардіоваскулярними станами, особливо з ожирінням, ЦД 2 типу, дисліпідемією, ішемічною хворобою серця. Поєднання гіпертензії, діабету, дисліпідемії та ожиріння розглядаються як кластер кардіометаболічних факторів ризику, що отримав назву метаболічний синдром (МС) [112,113].

Проведено низку досліджень, присвячених вивченню коморбідних АГ захворювань. Так, у дослідженні GOOD (Global Cardiometabolic Risk Profile in Patients with Hypertension Disease), до якого було включено 3 464 пацієнтів з 12 Європейських країн оцінювали профіль кардіометаболічного ризику у пацієнтів з есенціальною гіпертензією. Дане дослідження проводилося у Бельгії, Німеччині, Угорщині, Італії, Нідерландах, Норвегії, Португалії, Словенії, Іспанії, Швеції, Туреччині та Великобританії у 2006-2007 роках. Оцінювалися наступні показники: маса тіла, зріст, окружність талії, АТ, ЧСС, екскреція альбуміна з сечею, кардіометаболічні фактори, включаючи тривалість АГ, анамнез діабету, ССЗ чи інсульту, фактори стилю життя, включаючи вживання алкоголю, паління, фізичні вправи, та лабораторні вимірювання рівню глюкози, ліпідного профілю, креатиніну натще [114]. МС діагностували за критеріями АТР III [115].

Принципальні результати цього дослідження: контроль рівня АТ значно погіршувався у гіпертензивних пацієнтів з супутнім ЦД 2 типу та/або МС. У пацієнтів на АГ з неконтрольованим АТ частота ЦД 2 типу та МС значно перевищувала частоту пацієнтів на АГ з контрольованим АТ. 95% пацієнтів з наявністю і ЦД 2 типу і МС мали неконтрольований АТ, тобто резистентну АГ. Відзначено, що пацієнти з МС без ЦД 2 типу характеризувалися слабким контролем рівню АТ, таким самим, як і пацієнти

при наявності ЦД 2 типу. Виявлено й інші, окрім АГ, компоненти МС, такі як порушена толерантність до глюкози, дисліпідемія, ожиріння, особливо абдомінальної локалізації, що визначалося за значенням окружності талії [116]. Таким чином, основний глобальний висновок дослідження – контроль рівня АГ залежить від наявності супутнього МС. Причому, найбільш вагомими компонентами МС, що асоціюються з резистентністю до антигіпертензивної терапії є ожиріння, особливо абдомінального типу, дисліпідемія: гіпертригліцеридемія та низький рівень холестерину ліпопротеїдів високої щільності [117].

Чим же загрожує наявність МС? Проспективні епідеміологічні та клінічні дослідження внесли вагомий внесок у визнання того, що МС слід розглядати, з одного боку, як цілісне порушення обміну речовин, а з іншої – як важливий фактор ризику, що сприяє розвитку низки ССЗ. Наявність МС у 2-4 рази збільшує ризик раптової смерті і розвитку кардіоваскулярної патології. Ризик формування ЦД 2 типу зростає у 5-9 разів. Результати низки досліджень продемонстрували клінічне значення даного синдрому у якості пускового механізму захворювань, що є причиною високої летальності – ішемічної хвороби серця (ІХС), атеросклерозу, АГ. Так, серед пацієнтів з МС ризик розвитку ІХС був у 2,9-4,2 разів вище, смертності від ІХС – у 2,6-3,0 рази вище та смертності від всіх причин – у 1,9-2,1 рази вище у порівнянні з пацієнтами, метаболічні порушення у яких були відсутніми [118-121].

У 2010 році були опубліковані результати мета-аналізу кардіоваскулярного ризику пов'язаного з МС, визначеного за критеріями NCEP (АТР III) за результатами 87 досліджень до яких було включено 951 083 пацієнта. МС асоціювався з двократним зростанням кардіоваскулярних подій та 1,5 кратним зростанням смертності від усіх причин. При цьому, було підкреслено, що пацієнти за наявністю МС, але без ЦД 2 типу залишаються у групі високого кардіоваскулярного ризику, що є ще одним підтвердженням клінічного прогностичного значення даного симптомокомплексу [122].

Увага до проблеми МС слугувала підставою для виділення у останньому керівництві з діагностики та лікування АГ Європейського товариства гіпертензії та Європейського товариства кардіологів (ESH/ESC) 2007 року спеціальної рубрики «Метаболічний синдром», у якій підкреслено, що пацієнти з МС мають більшу частоту мікроальбумінурії та гіпертрофії міокарду лівого шлуночку у порівнянні з особами без МС [123].

Була представлена концепція загального кардіоваскулярного ризику (Табл. 1.1).

Таблиця 1.1

### Загальний кардіоваскулярний ризик

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Дисметаболическі фактори ризику та субклінічні ураження органів характерні для гіпертензивних пацієнтів</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Всі пацієнти повинні бути класифіковані не тільки залежно від ступеня та стадії АГ, але й залежно від загального кардіоваскулярного ризику, обумовленого різноманітними супутніми факторами ризику, ураженням органів та захворюваннями</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Рішення щодо стратегії лікування (початок медикаментозної терапії, цільовий рівень АТ, використання комбінованого лікування, необхідність призначення статинів чи інших не антигіпертензивних препаратів) повинно залежати від початкового рівня ризику</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Існує декілька методів оцінки загального кардіоваскулярного ризику, всі з перевагами та недоліками. Категоризація загального ризику як низького, середнього, високого та дуже високого додаткового ризику проста і тому рекомендована для практичного використання.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Загальний ризик звичайно виражається як абсолютний ризик кардіоваскулярних подій впродовж 10 років. Оскільки він, значною мірою залежить від віку, у молодих пацієнтів абсолютний кардіоваскулярний ризик буде нижче навіть при наявності високого рівня АТ та додаткових факторів ризику. При неадекватному лікуванні, однак, цей стан з роками може призвести до незворотного високого ризику.</li> </ul>

Підкреслено, що довгий час керівництва з діагностики та лікування АГ було сфокусовано тільки на рівні АТ, як на єдиному чи основному параметрі, що потребує корекції та лікування. Хоча, вже в рекомендаціях ESH/ESC 2003 року вже було сказано, що діагностика та ведення гіпертензивних пацієнтів повинно проводитися з урахуванням загального (глобального) кардіоваскулярного ризику [124].

Дана концепція оснований на фактах, що свідчать про те, що лише у незначній кількості гіпертензивних пацієнтів відзначено лише підвищення рівню АТ, в той час, як у більшості, АГ асоціюється з ожиріння, порушеннями метаболізму вуглеводів та ліпідів. Більш того, при супутній

наявності, гіпертензія та метаболічні фактори ризику потенціюють один одного, що призводить до зростання загального кардіоваскулярного ризику, значно більшого, ніж сума цих двох компонентів [125,126].

В рекомендаціях по діагностиці та лікуванні АГ ESH/ESC 2007 року підкреслено, що оцінка загального кардіоваскулярного ризику не викликає труднощів, особливо у пацієнтів з існуючим діагнозом ССЗ, та що важливо у контексті проблеми, що обговорюється, у пацієнтів з ЦД 2 типу, ЦД 1 типу та факторами ризику, у тому числі і глюкометаболічними. При цьому наведено схему стратифікації серцево-судинного ризику, що вперше була опублікована в попередніх рекомендаціях 2003 року (Рис. 1.2).

<b>Артеріальний тиск (мм рт.ст.)</b>					
Інші фактори ризику, УО або захворювання	<i>Нормальний</i> САТ 120-129 або ДАТ 80-84	<i>Високий нормальний</i> САТ 130-139 або ДАТ 85-89	<i>1 ступінь АГ</i> САТ 140-159 або ДАТ 90-99	<i>2 ступінь АГ</i> САТ 160-179 або ДАТ 100-109	<i>3 ступінь АГ</i> САТ ≥ 180 або ДАТ ≥ 110
Інші фактори ризику відсутні	Середній ризик в популяції	Середній ризик в популяції	Низький додатковий ризик	Помірний додатковий ризик	Високий додатковий ризик
1-2 фактори ризику	Низький додатковий ризик	Низький додатковий ризик	Помірний додатковий ризик	Помірний додатковий ризик	Дуже високий додатковий ризик
3 або більше факторів ризику, МС, УО або діабет	Помірний додатковий ризик	Високий додатковий ризик	Високий додатковий ризик	Високий додатковий ризик	Дуже високий додатковий ризик
Встановлене СС або ниркове захворювання	Дуже високий додатковий ризик	Дуже високий додатковий ризик	Дуже високий додатковий ризик	Дуже високий додатковий ризик	Дуже високий додатковий ризик

**Рис. 2.1. Стратифікація факторів серцево-судинного ризику у 4 категоріях:** САТ – систолічний артеріальний тиск; ДАТ – діастолічний артеріальний тиск; СС – серцево-судинний; АГ – артеріальна гіпертензія. Показники низького, помірною, високого та дуже високого ризику ґрунтуються на даних вірогідності розвитку летальних та нелетальних серцево-судинних ускладнень за десятиріччя, термін «додатковий» вказує на те, що з усіх категорій величина ризику вища за середню в популяції; УО – субклінічні ураження органів; МС – метаболічний синдром.

Слід підкреслити, що в представленій схемі кардіоваскулярний ризик оцінюється на підставі аналізу рівня АТ та наявності факторів ризику, серед котрих фігурує, як безпосередньо МС, так і його окремі компоненти: абдомінальне ожиріння, дисліпідемія, СД 2 типу та глікемія натще.

В таблиці 1.2 наведено найбільш значимі клінічні параметри, котрі необхідні для стратифікації ризику.

### Фактори, що впливають на прогноз подальшого перебігу захворювання

Фактори ризику	Субклінічні ураження органів
<ol style="list-style-type: none"> <li>Рівень САТ і ДАТ</li> <li>Рівень пульсового АТ (в похилому віці)</li> <li>Вік (Ч &gt; 55 років; Ж &gt; 65 років)</li> <li>Паління</li> <li>Дисліпідемія –  <b>ХС</b> &gt; 5,0 ммоль/л (190 мг/дл) – або  <b>ХС ЛПНЩ</b> &gt; 3,0 ммоль/л (115 мг/дл) – або  <b>ХС ЛПВЩ Ч</b> &lt; 1,0 ммоль/л (40мг/дл),  <b>Ж</b> &lt; 1,2 ммоль/ (46 мг/дл) – або  <b>ТГ</b> &gt; 1,7 ммоль/л (150 мг/дл)</li> <li>Рівень глюкози натще 5,6-6,9 ммоль/л (102-125) мг/дл)</li> <li>Порушення толерантності до глюкози за даними перорального тесту толерантності до глюкози</li> <li>Абдомінальне ожиріння. Окружність талії &gt; 102 см (Ч), &gt; 88 см (Ж)</li> <li>Ранні проявлення ССЗ в сімейному анамнезі (Ч &lt; 55 років; Ж &lt; 65 років)</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>Електрокардіографічна ГМЛШ (Соколов-Лайон &gt; 38 мм; Корнелл &gt; 2440 мм/мс)</li> <li>Або ехокардіографічна ГМЛШ* (ІММЛШ &gt; 125 г/м<sup>2</sup> (Ч) и &gt; 110 г/м<sup>2</sup> (Ж))</li> <li>Потовщення стінок сонної артерії (ТІМ &gt; 0,9 мм) або наявність бляшек</li> <li>Швидкість розповсюдження пульсової хвилі &gt; 12 м/с</li> <li>Лодичечно-плечовий індекс АТ &lt; 0,9</li> <li>Незначне підвищення креатиніну плазми: Ч – 115-133 ммоль/л (1,3-1,5 мг/дл); Ж – 107-124 ммоль/л (1,2-1,4 мг/дл)</li> <li>Низька швидкість клубочкової фільтрації** (&lt; 60 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>) або кліренс креатиніну<sup>^</sup> (&lt; 60 мл/хв)</li> <li>Мікроальбумінурія 30-300 мг/добу або співвідношення «альбумін-креатинін»: &gt; 22 мг/г (Ч) и &gt; 31 мг/г (Ж)</li> </ol>
Цукровий діабет	Встановлені серцево-судинні або ниркові захворювання
<ol style="list-style-type: none"> <li>Рівень глюкози натще &gt; 7,0 ммоль/л (126 мг/дл) при повторних вимірюваннях</li> <li>Або глюкоза плазми &gt;11,0 ммоль/л (198 мг/дл) через 2 години при проведенні перорального тесту толерантності до глюкози</li> </ol> <p><b>Кластер трьох з п'яти факторів ризику: абдомінальне ожиріння, підвищений рівень глюкози натще, АТ &gt; 130/85 мм рт.ст., низький рівень ХС ЛПВЩ, високий рівень ТГ (за вказаними вище критеріями) свідчить про наявність метаболічного синдрому</b></p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>Цереброваскулярні захворювання: ішемічний інсульт, геморагічний інсульт, ПІА</li> <li>Захворювання серця: інфаркт міокарду, стенокардія, коронарна ревазуляризація, серцева недостатність</li> <li>Захворювання нирок: діабетична нефропатія, ниркова недостатність (креатинін сироватки Ч &gt; 133, Ж &gt; 124 ммоль/л), протеїнурія (&gt; 300 мг/добу)</li> <li>Захворювання периферичних артерій</li> <li>Виразена ретинопатія: крововиливи або ексудат, набряк диску зорового нерву</li> </ol>

**Примітка:** Ч – чоловіки; Ж – жінки; ССЗ – серцево-судинні захворювання; ТІМ – товщина інтима-медіа; АТ – артеріальний тиск; ХС – холестерин, ХС ЛПНЩ – ХС ліпопротеїнів низької щільності; ХС ЛПВЩ – ХС ліпопротеїнів високої щільності; ТГ – тригліцериди; \* - максимальний ризик при наявності концентричної ГМЛШ: підвищений ІММЛШ та ВТСЛШ > 0,42; \*\* - MRDD-формула; ^-формула Кокрофта – Гаулта.

Як видно з таблиці, при обстеженні пацієнтів слід приділяти увагу факторам ризику (демографічним, антропометричним, сімейного анамнезу щодо ССЗ, рівня АТ, паління, порушення вуглеводного та ліпідного обміну); необхідно додаткова оцінка ознак субклінічного ураження органів; наявність діагнозу ЦД та супутніх клінічних станів, що було вже висвітлено раніше.

Разом з тим, відмічено ряд нових пунктів, перше місце з яких займає МС, як кластер факторів ризику, що часто асоціюються з підвищенням рівня АТ та зі значним зростанням кардіоваскулярного ризику [127].

Основні діагностичні елементи, необхідні для класифікації осіб в категорії високого та дуже високого ризику наведені у таблиці 1.3

**Таблиця 1.3**

**Особи з високим та дуже високим ризиком**

<ul style="list-style-type: none"> <li>• АТ <math>\geq</math> 180 мм рт.ст. систолічний та/або <math>\geq</math> 110 мм рт.ст. діастолічний</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• САТ <math>&gt;</math> 160 мм рт.ст. з низьким рівнем ДАТ <math>&lt;</math> 70 мм рт.ст.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Цукровий діабет</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Метаболічний синдром</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>\geq</math> 3 кардіоваскулярних факторів ризику</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Один або більше з наступних субклінічних уражень органів: <ul style="list-style-type: none"> <li>- ЕКГ (особливо з навантаженням) або ЕхоКГ (особливо концентрична) ГМЛШ</li> <li>- УЗД докази потовщення стінки сонної артерії або атеросклеротичні бляшки</li> <li>- помірне підвищення креатиніну в сироватці крові</li> <li>- зниження клубочкової фільтрації або клиренса креатиніну</li> <li>- мікроальбумінурія або протеїнурія</li> </ul> </li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Встановлені серцево-судинні або ниркові захворювання</li> </ul>

Асоціація симптомів у рамках МС, та кожний із них окремо є факторами ризику низки захворювань. Даний симптомокомплекс приверстає увагу лікарів різних спеціальностей: терапевтів, ендокринологів, кардіологів, лікарів загальної практики и вважається мультидисциплінарною проблемою.

Одним із компонентів МС є АГ, однією з причин розвитку якої вважається наявність інсулінорезистентності (ІР) та як наслідок гіперінсулінемії.

Ожиріння – інша складова МС є визнаним фактором ризику розвитку АГ. Причому, основна тригерна роль відводиться абдомінальному типу розподілу жирової тканини. Саме абдомінальне ожиріння (АО) звичайно взаємопов'язано з високим рівнем ТГ та низьким рівнем ХС ЛПВЩ. Дисліпідемія – як ще один компонент МС, характеризується зростанням

концентрації атерогенних ліпопротеїдів з великою молекулярною масою, що призводить до підвищення в'язкості крові, зростання загального периферичного судинного опору та підтримці високого рівня АТ. З іншого боку, збільшення розмірів жирових клітин передньої абдомінальної стінки при АО супроводжується зменшенням щільності інсулінових рецепторів на їх поверхні, що сприяє розвитку ІР. По мірі прогресування ІР виникає відносний дефіцит інсуліну, що підсилює гіперглікемію та призводить до порушення толерантності до вуглеводів та ЦД 2-го типу.

Ожиріння асоціюється з запаленням, що може відігравати ключову роль у формуванні ІР [128,129]. Існує думка, що у осіб з ожирінням запальний процес розпочинається при через мірній акумуляції жирової адипозної тканини. Така акумуляція жирової тканини підвищує ризик виникнення ЦД 2 типу, та ці метаболічні порушення вважаються незалежними ознаками МС [130]. Окрім цього, запалення також щільно пов'язано з ІР [131,132]. Це може бути пояснено погіршенням сигнальних шляхів інсуліну медіаторами запалення, такими як ІЛ-1 та ФНП- $\alpha$  [133]. Патогенетичні шляхи NF- $\kappa$ B медіюють важливу стресову відповідь та активують низку прозапальних каскадів, результатом чого є формування ІР (рис. 1.2) [134].

Інсулінорезистентність це патологічний стан, при якому дія інсуліну порушена у таких тканинах-мішенях, як печінка, скелетні м'язи та адипозна тканина [135]. Порушене інсулін-стимульоване усвоєння глюкози скелетними м'язами та метаболізм ліпідів в адипоцитах є центральними характеристиками ІР. Іншими маніфестаціями цього стану є підвищений вміст інтрам'язового жиру; дисрегуляція секреції адипокінів, та низько ступеневе запалення у адипозній тканині [136,137]. Інфільтрація макрофагів в адипозну тканину активує запальні шляхи, що стимулюють ІР і модулюють ефекти адипозної тканини на метаболізм всього організму [138].

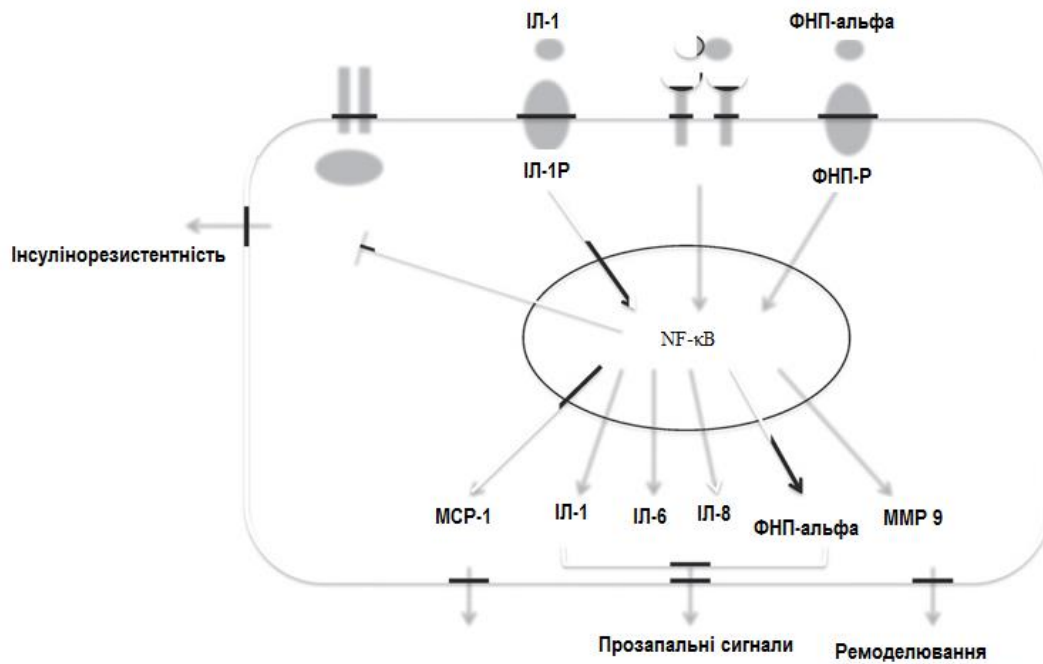


Рис. 1.2. Участь прозапального каскаду у формуванні інсулінорезистентності (модифіковано з Le K-A, 2011).

Таким чином, всі компоненти МС спільні ланки патогенезу, взаємодіють подібно порочного кола, впливаючи на формування та прогресування одне одного, що у підсумку призводить до маніфестації кардіометаболічних захворювань.

Останніми роками значну увагу привертають питання порушення вуглеводного обміну (гранична гіперглікемія натще та порушення толерантності до глюкози), що передують ЦД 2 типу. Дані порушення було запропоновано визначити терміном «предіабет» для того щоб акцентувати увагу на клінічному значенні цього стану та підкреслити високий ризик розвитку ЦД в подальшому. Важливість предіабету визначається тим, що він є не тільки предиктором ЦД, але й серцево-судинних і цереброваскулярних захворювань [139].

Рекомендації ВООЗ щодо глюкометаболічної класифікації та Американської діабетичної асоціації (ADA) ґрунтуються на визначенні рівня глюкози у плазмі натще і через 2 години після навантаження глюкозою при проведенні перорального тесту толерантності до глюкози (ПТТГ) (Табл. 1.4).

Таблиця 1.4

**Глюкометаболічна класифікація  
згідно рекомендацій ВООЗ (1999) і ADA (1997, 2003)**

Глюкометаболічна категорія	Джерело	Класифікаційні критерії, ммоль/л (мг/дл)
Нормальна регуляція рівня глюкози	ВООЗ	ГН < 6,1 (110); через 2 години < 7,8 (140)
	ADA (1997)	ГН < 6,1 (110)
	ADA (2003)	ГН < 5,6 (100)
Гіперглікемія натще	ВООЗ	ГН ≥ 6,1 (110), але <7,0 (126); через 2 години < 7,8 (140)
	ADA (1997)	ГН ≥ 6,1 (110), але <7,0 (126)
	ADA (2003)	ГН ≥ 5,6 (100), але <7,0 (126)
Порушення толерантності до глюкози	ВООЗ	ГН < 7,0 (126); через 2 години ≥ 7,8, але <11,1 (200)
Порушення глікозного гомеостазу	ВООЗ	ГН ≥ 6,1 (110), але <7,0 (126); через 2 години < 7,8 (140)
ЦД	ВООЗ	ГН ≥ 7,0 (126); через 2 години ≥ 11,1 (200)
	ADA (1997)	ГН ≥ 7,0 (126)
	ADA (2003)	ГН ≥ 7,0 (126)

**Примітка:** Наведені значення відповідають рівню глюкози в плазмі венозної крові. ГН — рівень глюкози в плазмі крові натще, через 2 години — рівень глюкози в плазмі крові через 2 години після навантажувальної проби (1 ммоль/л відповідає 18 мг/дл).

Було запроваджено термін “порушена толерантність до глюкози” – це проміжна категорія між нормальним метаболізмом глюкози і ЦД. Американське товариство діабетологів знизило верхній поріг норми глікемії від 6,1 до 5,6 ммоль/л, однак ВООЗ не схвалила цієї зміни [140].

Складність діагностування ЦД пояснюється недостатністю специфічних біологічних маркерів для визначення порушеної толерантності до глюкози, порушення рівня глюкози натще та наявності ЦД. Встановлення окулістом діагнозу діабетичної ретинопатії не завжди є доказом наявності у хворого ЦД. Суттєвішим фактором для визначення прогнозу у хворих на ЦД є серцево-судинні захворювання, оскільки більшість хворих на ЦД помирає від цієї патології, при цьому навіть безсимптомні глюкометаболічні розлади збільшують ризики виникнення інфаркту міокарда та інсульту й смертності від них більше ніж удвічі [141].

В ході останніх досліджень не вдалося з’ясувати, який показник ефективніше інформує про ризик смерті у людей із порушеннями обміну глюкози – рівень глюкози плазми натще чи показники двохгодинного ПТТГ.

Співпадіння критеріїв рівень глюкози плазми натще  $>7,0$  ммоль/л та постпрандіальна глікемія через 2 години  $>11,1$  ммоль/л зустрічаються рідко і у більшості осіб діагностично (прогностично) значущим виявляється лише один із показників [142].

Тенденція останніх років є збільшення об'єму діагностичних процедур. Так, згідно з рекомендаціями ВООЗ, діагностика ЦД передбачає визначення гіперглікемії натще, через 2 години після ПТТГ (або вибірково у будь-який час після їжі). Однак підкреслено, що застосування одного з цих обстежень не дозволяє виявити всіх хворих із порушеннями вуглеводного обміну і дає можливість діагностувати ЦД 2 типу лише в 60–65 % випадках. Результати дослідження DECODE свідчать про підвищення обидвох показників мало місце лише у 431 пацієнтів, у 613 було ізольоване підвищення глікемії натще і в 473 пацієнтів була підвищена лише глікемія через 2 години після ПТТГ [143].

Впродовж декад діагностика діабету базувалася на визначенні плазматичного рівня глюкози натще або через 2 години після ПТТГ [144]. У 2009 році Міжнародний експертний комітет, до складу якого увійшли представники Американської діабетичної асоціації (ADA), Міжнародної діабетичної федерації (IDF) та Європейської асоціації по вивченню діабету (EASD), рекомендував використання як найбільш об'єктивного тесту діагностики ЦД визначення рівня глікозильованого гемоглобіну (HbA<sub>1c</sub>) при зростанні його  $\geq 6,5\%$ . Епідеміологічна база даних вказує на взаємозв'язок між підвищеним рівнем HbA<sub>1c</sub> та розвитком діабетичної ретинопатією, тотожний до відповідного з гіперглікемією натще та після ПТТГ. Разом з тим, визначення рівню HbA<sub>1c</sub> має низку переваг [145].

Слід зазначити, що суттєвим недоліком визначення глікемії з метою діагностики ЦД є висока варіабельність даного показника залежно від поточного харчування, що особливо актуальне щодо визначення рівня глюкози натще. Щодо HbA<sub>1c</sub>, то його визначення не залежить від харчування та не потребує стану натще. Даний показник є відображенням вуглеводного

гомеостазу за останні 6–8 тижнів. HbA1c є більш об'єктивним показником, оскільки на його рівень не впливають короточасні обмеження та погрішності в дієті. У той же час нормальний рівень HbA1c не виключає діагнозу діабету та порушеної толерантності до вуглеводів. Дані переваги збалансовані більшими економічними затратами, неповними кореляціями з рівнем глюкози у деяких осіб, етнічними розбіжностями та впливом певних анемій та гемоглобінопатій на рівень HbA1c [146,147]. Тому, для найбільш адекватної діагностики ЦД бажано проводити одночасне визначення всіх або принаймні декількох показників, що характеризують вуглеводний обмін. Визначення всіх наведених показників вимагає кількогодинної участі пацієнта в діагностичних процедурах. Тому можна обмежитися визначенням рівня глікозильованого гемоглобіну та одного з показників глюкози плазми (натще або постпрандіальної).

У 1997 та 2003 році Експертний комітет з діагностики класифікації цукрового діабету визначив граничну категорію осіб, у яких рівень глюкози хоча і не відповідав критеріям ЦД, все ж таки був достатньо високим для того, щоб вважатися нормальним. Ці особи були визначеними такими, які мали порушений плазматичний рівень глюкози натще (5,6-6,9 ммоль/л) або порушену толерантність до глюкози (плазматичний рівень глюкози через 2 години після ПТТГ 7,8-11,0 ммоль/л). Індивідууми за наявності гіперглікемії натще та/або порушеної толерантності до глюкози віднесені до тих, що мають предіабет, що є індикатором відносно високого ризику розвитку діабету у майбутньому. Предіабет не є клінічним діагнозом чи станом, це скоріше фактор ризику розвитку як ЦД, так і ССЗ. Предіабет асоціюється з ожирінням (особливо абдомінальним чи вісцеральним), дисліпідемією з високим рівнем тригліцеридів та/або низьким рівнем ХС ЛПВЩ, та гіпертензією [148,149].

У таблиці 1.5 підсумовано категорії підвищеного ризику діабету (модифіковано з Standards of Medical Care in Diabetes – 2011, [150]).

Таблиця 1.5

## Категорії підвищеного ризику діабету – предіабету

Показник	Рівень
Плазматичний рівень глюкози натще	100-125 мг/дл (5,6-6,9 ммоль/л): Порушений рівень глюкози натще
або	
Плазматичний рівень глюкози через 2 години після 75-гр ПТТГ	140-199 мг/дл (7,8-11,0 ммоль/л): Порушена толерантність до глюкози
або	
HbA1c	5,7-6,4%

Низка проспективних досліджень продемонструвала щільний зв'язок між HbA1c та подальшим виникненням та прогресуванням ЦД. При аналізі даних, що отримано при обстеженні 44 203 осіб у 16 когортних дослідженнях з середнім інтервалом спостереження 5, 6 років (в межах від 2,8 до 12 років) виявлено, що особи, які мали рівень HbA1c в межах від 6,0 до 6,6% мали 5-річний ризик розвитку ЦД між 25-50% та відносний ризик у 20 разів вищий у порівнянні з рівнем HbA1c 5,0% [150, 151]. В іншому дослідженні дорослих осіб без ЦД з'ясовано, що базовий рівень HbA1c був більш потужним предиктором подальшого діабету та кардіоваскулярних подій порівняно з плазматичним рівнем глюкози натще [152].

Таким чином, характер взаємозв'язків глюкометаболических порушень та імунозапальних маркерів при АГ залишається дискутабельним. В той же час, з'ясування цього питання має вкрай важливе значення у профілактиці серцево-судинних ускладнень у хворих на АГ, що асоційована з глюкометаболическими порушеннями.

Висновком попередніх досліджень є взаємно обтяжувальний вплив АГ та глюкометаболических порушень. Причино-наслідкові зв'язки, механізми взаємозв'язку енергетичного дисбалансу жирової тканини, порушень вуглеводного обміну, цитокінової активності у таких хворих до кінця не з'ясовані. Тому важливим і актуальним є подальше вивчення імунозапалення, метаболізму інсуліну та глюкози, що дозволить удосконалити скрінінг предіабету та діагностику кардіометаболических порушень у хворих на АГ з ожирінням.

## РОЗДІЛ 2

### МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

#### 2.1. Методи дослідження

До дослідження було включено 104 пацієнта на АГ, які проходили обстеження та лікування у Харківському міському центрі діагностики і лікування артеріальної гіпертензії, терапевтичних відділень Харківської міської клінічної лікарні № 11, що є клінічною базою кафедри пропедевтики внутрішньої медицини №1 Харківського національного медичного університету. Контрольну групу склали 10 практично здорових осіб.

Верифікацію діагнозу, визначення ступеня та стадії АГ проводили на підставі клініко-анамнестичного та лабораторно-інструментального досліджень згідно критеріям Українського товариства кардіологів та рекомендаціям Європейського товариства гіпертензії/Європейського товариства кардіологів (ESH/ESH, 2009) [153]. Діагноз ЦД 2 типу встановлювали за критеріями ВОЗ [154].

До дослідження не включали пацієнтів з вторинною АГ, за наявності супутньої аутоімунної, онкологічної патології, гострих та хронічних захворювань печінки та нирок, запальних процесів чи захворювань, виражених порушень серцевого ритму та провідності, гострого інфаркту міокарда чи інсульту, гострої ліво- чи правошлуночкової недостатності, хронічної серцевої недостатності III ст., супутніх психічних захворювань, наркоманії, алкоголізму.

Всім хворим було проведено клінічне обстеження, що включало збір скарг і анамнезу, об'єктивне обстеження, лабораторно-інструментальні дослідження.

#### *Антропометричні дослідження*

Масу тіла пацієнтів визначали з використанням стандартизованих медичних вагів натще, без взуття та у білизні, зріст вимірювали медичним ростоміром.

Для визначення наявності та ступеня ожиріння використовували індекс маси тіла (ІМТ) за формулою:

$$\text{ІМТ (кг/м}^2\text{)} = \frac{\text{маса (кг)}}{\text{зріст (м)}^2}, \quad (2.1.1)$$

Діагностичне значення ІМТ наведено в табл. 2.1.1.

Таблиця 2.1.1

#### Характеристика маси тіла

Діагностичне значення		ІМТ (кг/м <sup>2</sup> )
Маса тіла	недостатня	15,0 – 19,9
	нормальна	20,0 – 24,9
	надмірна	25,0 – 29,9
Ожиріння	1 ступінь	30,0 – 34,9
	2 ступінь	35,0 – 39,9
	3 ступінь	≥ 40,0

Тип розподілу жирової тканини визначали згідно значення окружності талії (ОТ). Збільшення ОТ у чоловіків більше 102 см та у жінок – більше 88 см вважалося ознакою абдомінального ожиріння (АО) згідно критеріям NCEP ATR III (2001) [155].

#### Лабораторні методи дослідження

Для дослідження використовували кров, узятую з кубітальної вени, яку центрифугували при 2000 об/хв на протязі 15 хвилин. Плазму відбирали у пластикові пробірки та зберігали у замороженому вигляді при температурі до -20°C до виконання аналізу.

#### Оцінка глюкометаболічного профілю

Вміст глюкози та інсуліну в плазмі крові визначали натще після 8-14-годинного нічного голодування та через 120 хвилин після стандартного перорального навантаження 75 г глюкози, розчиненої у 250-300 мл води; розчин слід випити протягом 5 хв. Відлік часу починали з моменту початку пиття. Протягом 3-х днів перед тестом дотримувався звичайного режиму

харчування, з достатнім вмістом вуглеводів, рекомендувалася помірна фізична активність. Тест не проводили, якщо у пацієнта вже встановлена гіперглікемія та/або діагноз ЦД 2 типу [156].

Дослідження концентрації глюкози в плазмі крові натще та після ПГТТ здійснено ферментативним методом з використанням стандартних наборів у біохімічному відділі центральної науково-дослідної лабораторії ХНМУ.

Глікемічний профіль пацієнтів оцінювали за критеріями, що рекомендовані Робочою групою з проблем метаболічного синдрому, цукрового діабету, предіабету та серцево-судинних захворювань Української асоціації кардіологів і Української асоціації ендокринологів [157] (табл. 2.1.2).

Таблиця 2.1.2

Критерії порушень концентрації глюкози натще та після ПГТТ

Критерії Рівень глюкози, ммоль/л	Нормальна концентрація глюкози	Порушення концентрації глюкози натще	Порушення толерантності до глюкози	Цукровий діабет
натще	<6,1	<7,0	<7,0	≥7,0
після ПГТТ	<7,8	<7,8	<11,1	≥11,1

Визначення концентрації інсуліну натще та після ПГТТ проведено з використанням набору реактивів DRG® Інсулін (EIA-2935), (DRG Instruments GmbH, Німеччина, Марбург) у відділі центральної науково-дослідницької лабораторії ХНМУ.

Плазматичний вміст інсуліну натще, що перевищував 12,2 мОд/мл вважався за критерій гіперінсулінемії. Це обумовлено тим, що при дослідженні здорових нормоглікемічних осіб у віці 25–68 років такий рівень інсуліну асоціювався зі зниженням чутливості до інсуліну за даними “золотого стандарту” щодо виявлення ІР – гіперінсулінемічного еуглікемічного клемп-тесту [158].

Для оцінки наявності інсулінорезистентності використовувалася індекс НОМА (**Н**Оmeostasis **М**odel **А**ssessment), який розраховували за формулою:

$$\text{НОМА} = \frac{\text{інсулін натще} \left( \frac{\text{мкОд}}{\text{мл}} \right) \times \text{глюкоза натще} \left( \frac{\text{ммоль}}{\text{л}} \right)}{22,5}, \quad (2.1.2)$$

Значення НОМА, що перевищує 2,77 вважається критерієм інсулінорезистентності [159].

Крім того, розраховували індекс Саго за формулою:

$$\text{Саго} = \frac{\text{глюкоза натще} \left( \frac{\text{ммоль}}{\text{л}} \right)}{\text{інсулін натще} \left( \frac{\text{мкОд}}{\text{мл}} \right)}, \quad (2.1.3)$$

В нормі індекс Саго перевищує 0,33.

Індекс FIRI (**F**asting **I**nsulin **R**esistance **I**ndex) визначали за формулою:

$$\text{FIRI} = \frac{\text{інсулін натще} \left( \frac{\text{мкОд}}{\text{мл}} \right) \times \text{глюкоза натще} \left( \frac{\text{ммоль}}{\text{л}} \right)}{25}, \quad (2.1.4)$$

В нормі індекс FIRI не повинен перевищувати значення 5,5.

Визначення глікозильованого гемоглобіну (HbA1c) проводилось за реакцією з тіобарбітуровою кислотою. В нормі рівень HbA1c не перевищує 5,7%; критерієм предіабету є рівень HbA1c у межах від 5,7% до 6,4%; величина HbA1c  $\geq$  6,5% вважається критерієм діабету [161].

### ***Оцінка ліпідного профілю***

Оцінювали наступні параметри ліпідного профілю: загальний холестерин (ЗХС), тригліцериди (ТГ), холестерин ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ), холестерин ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ), холестерин ліпопротеїдів дуже низької щільності (ХС ЛПДНЩ) та коефіцієнт атерогенності (КА). Вміст ЗХС, ТГ, ХС ЛПВЩ визначали ферментативним методом з використанням стандартних наборів у біохімічному відділі центральної науково-дослідної лабораторії ХНМУ.

Значення ХС ЛПДНЩ розраховували за формулою:

$$\text{ХСЛПДНЩ} (\text{ммоль/л}) = \frac{\text{ТГ}}{5}. \quad (2.1.5)$$

Значення ХС ЛПНЩ розраховували за формулою:  

$$\text{ХСЛПНЩ(ммоль/л)} = 3\text{ХС} - (\text{ХСЛПВЩ} + \text{ХСЛПДНЩ})$$
 (2.1.6)

Коефіцієнт атерогенності розраховували за формулою:

$$\text{КА} = \frac{3\text{ХС} - \text{ХСЛПВЩ}}{\text{ХСЛПВЩ}}$$
 (2.1.7)

### ***Визначення плазматичного рівню ІЛ-18***

Визначення плазматичного рівню ІЛ-18 проводилося імуноферментним методом з використанням набору реагентів “Human Interleukin 18, ІЛ-18 ELISA Kit” виробництва “Wuhan EIAab Science Co.,Ltd”, China. Цей набір реагентів дозволяє кількісно визначати *in vitro* рівень ІЛ-18 людини, концентрацію ІЛ-18 у супернататах клітинних культур, сироватці, плазмі та інших біологічних рідинах. Діапазон вимірювання – 15,6-1000 пг/мл; чутливість аналізу – менше 7,8 пг/мл.

### ***Визначення плазматичного рівню ІЛ-10***

Визначення плазматичного рівню ІЛ-10 проводилося з використанням набору реагентів «Інтерлейкін-10-ИФА-БЕСТ» виробництва «Вектор-Бест», Новосибирск, Россия. Набір реагентів призначено для імуноферментного визначення концентрації людського інтерлейкіну-10 у біологічних рідинах людини та культуральних рідинах. Метод кількісного визначення засновано на твердо фазному «сандвіч»-варіанті імуноферментного аналізу. Специфічними реагентами набору є моноклональні антитіла до ІЛ-10, що сорбовано на поверхні лунок розбірного пластикового планшету, кон'югат поліклональних антитіл до ІЛ-10 з біотином та калібровочні зразки, що містять ІЛ-10. Діапазон концентрацій, що вимірюються 0-500 пг/мл, чутливість аналізу – 1 пг/мл. Згідно нормативам набору реагентів, вміст ІЛ-10 у сироватці крові здорових донорів не перевищує 20 пг/мл.

### Статистична обробка даних

Статистичну обробку отриманих даних проведено методами параметричної та непараметричної статистики з використанням пакету статистичних програм Statistica 8.0 for Windows (Statsoft, USA). Результати наведено як  $(M \pm m)$ , де  $M$  – як середнє значення показника,  $m$  – стандартна похибка. Достовірність розбіжностей між показниками визначалася за допомогою двох вибіркового  $t$ -критерію Стюдента та ANOVA. У всіх статистичних розрахунках пороговою величиною рівня значимості  $p$  обрано 0,05. Для дослідження взаємозв'язку між показниками проведено кореляційний аналіз з розрахунком парних коефіцієнтів кореляцій Пірсона та коефіцієнтів кореляції Спірмена.

## 2.2. Клінічна характеристика обстежених осіб

Обстежено 104 пацієнта на АГ, серед яких 59 жінок, що становило 56,7 % та 45 чоловіків (43,3 %).

Вік обстежених коливався від 32 до 80 років та в середньому становив  $58,19 \pm 0,80$  років. При цьому 20 пацієнтів були віком від 32 до 50 років (19,2 %), 17 пацієнтів – від 51 до 55 років (16,3 %), 22 пацієнти були у віці від 56 до 60 років (21,2 %), 27 пацієнтів – від 61 до 65 років, що склало 26 %, та 18 обстежених осіб були у віці 66 років та старше (17,3 %) (Рис.2.2.1).

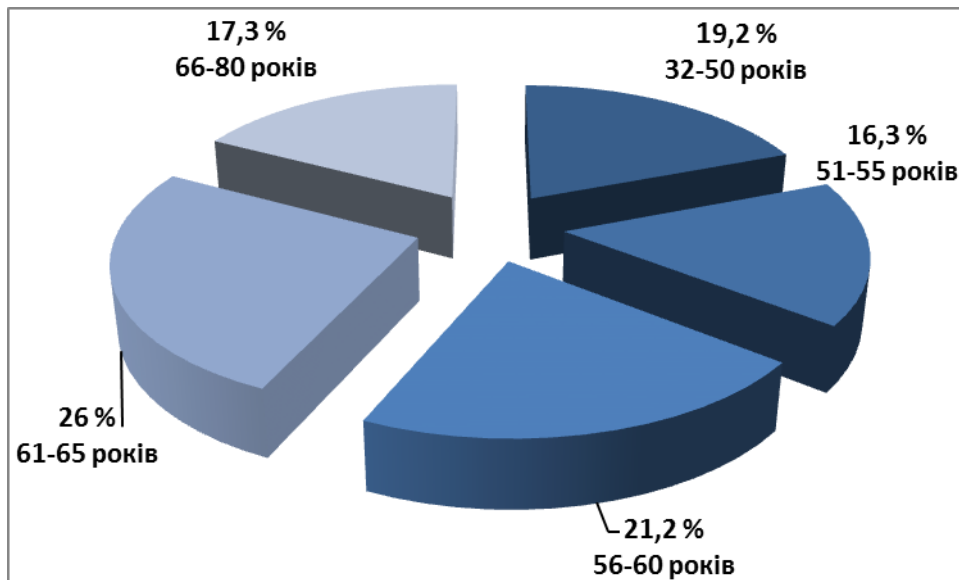
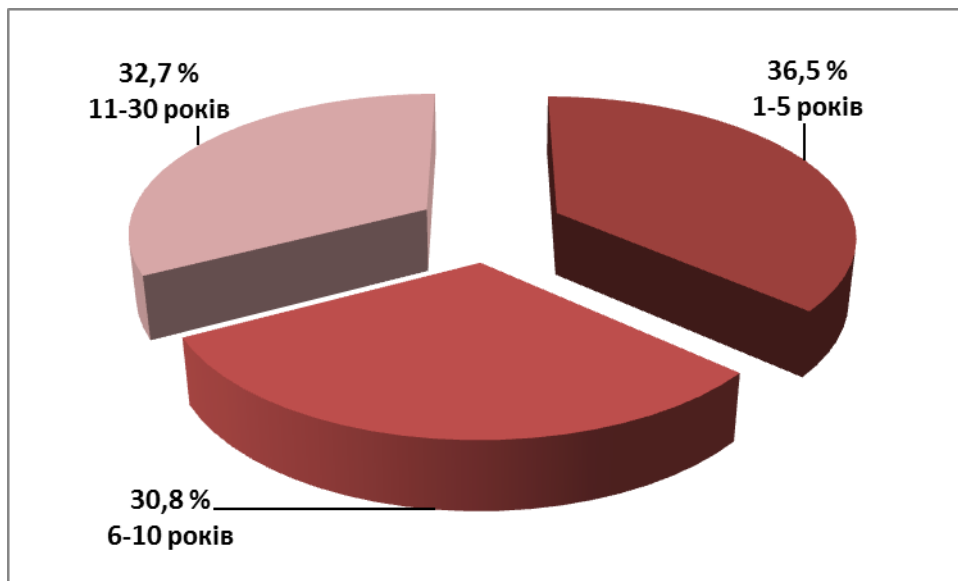


Рис. 2.2.1. Розподіл пацієнтів на АГ залежно від віку.

При аналізі суб'єктивних проявів АГ у пацієнтів було відзначено скарги церебрального характеру, такі як головний біль (89 пацієнтів, 85,6 %), різноманітної інтенсивності, тривалості та локалізації; запаморочення (67 хворих, 64,4 %), тимчасове порушення зору (54 хворих, 51,0 %), шум у вухах (45 хворих, 42,3 %), виникнення яких найчастіше було пов'язано із підвищенням артеріального тиску, емоційним чи фізичним перевантаженням. Серед скарг кардіального характеру – біль у ділянці серця мали 72 пацієнти (69,2 %), серцебиття при звичайному фізичному навантаженні – 29 хворих (27,9 %), при незначному навантаженні – 48 хворих (46,2 %), при будьому

навантаженні та у стані спокою – 4 хворих (3,9 %); “перебоїв” в діяльності серця (26 хворих, 25 %); відчуття недостатчі повітря, задишка виявлена при звичайному фізичному навантаженні у 36 хворих (34,6 %), при незначному навантаженні у 59 хворих (56,7 %), при будь-якому навантаженні та у стані спокою – 4 хворих (3,9 %). Виділено скарги астено-невротичного характеру: стомлюваність при звичайному фізичному навантаженні – у 27 хворих (26,0 %), при незначному навантаженні – у 53 хворих (51 %), при будь-якому навантаженні та у стані спокою – 4 хворих (3,9 %); підвищена дратливість мала місце у 32 пацієнтів (30,8 %), порушення сну у 29 пацієнтів (27,8 %), пітливість – у 18 хворих (17,3 %).

Тривалість АГ за даними анамнезу в середньому становила  $9,53 \pm 0,71$  років, від 1 до 30 років. При цьому 38 пацієнтів мали тривалість АГ від 1 до 5 років (36,5 %), 32 – від 6 до 10 років (30,8 %), та у 34 пацієнтів перебіг захворювання коливався від 11 до 30 років (32,7 %) (Рис. 2.2.2).



2.2.2. Розподіл пацієнтів на АГ залежно від тривалості захворювання.

При дослідженні антропометричних показників встановлено, що зріст обстежених хворих на АГ був від 1,5 до 1,87 м, в середньому –  $1,69 \pm 0,01$  м. Маса тіла хворих коливалася у межах 56,0 – 138 кг, при середньому значенні –  $85,79 \pm 1,43$  кг. Розрахунок показника ІМТ показав такі значення: мінімальне – 20,0 кг/м<sup>2</sup>, максимальне – 40,3 кг/м<sup>2</sup>, середнє –  $29,97 \pm 0,52$  кг/м<sup>2</sup>. В

результаті характеристики маси тіла хворих на АГ за значенням ІМТ виявлено, що 18 пацієнтів мали нормальну масу тіла (ІМТ – 20,0-24,9 кг/м<sup>2</sup>), у більшості, а саме у 36 пацієнтів виявлено надмірну масу тіла (ІМТ – 25,1-29,4 кг/м<sup>2</sup>), ожиріння 1 ступеню встановлено у 24 хворих (ІМТ – 30,3-34,4 кг/м<sup>2</sup>), ожиріння 2 ступеню – у 21 хворого (ІМТ – 35,4-36,9 кг/м<sup>2</sup>), та ожиріння 3 ступеню – лише у 3 хворих (ІМТ – 40,3 кг/м<sup>2</sup>) (Рис. 2.2.3).

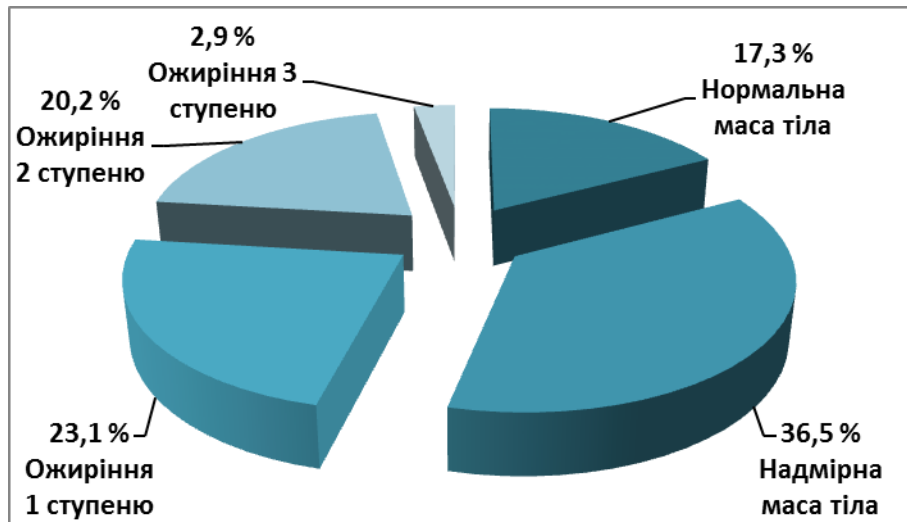


Рис. 2.2.3. Розподіл пацієнтів залежно від значення ІМТ.

Для аналізу типу розподілу жирової тканини ми вимірювали ОТ, що характеризувалася наступним середнім значенням – 101,17±1,30 см (min-70 см, max-140 см). При цьому встановлено наявність абдомінального типу розподілу жирової тканини у більшості хворих (72 осіб, 69,2%), відповідно у 32 пацієнтів ознак АО не виявлено (30,8%) (Рис. 2.2.4).

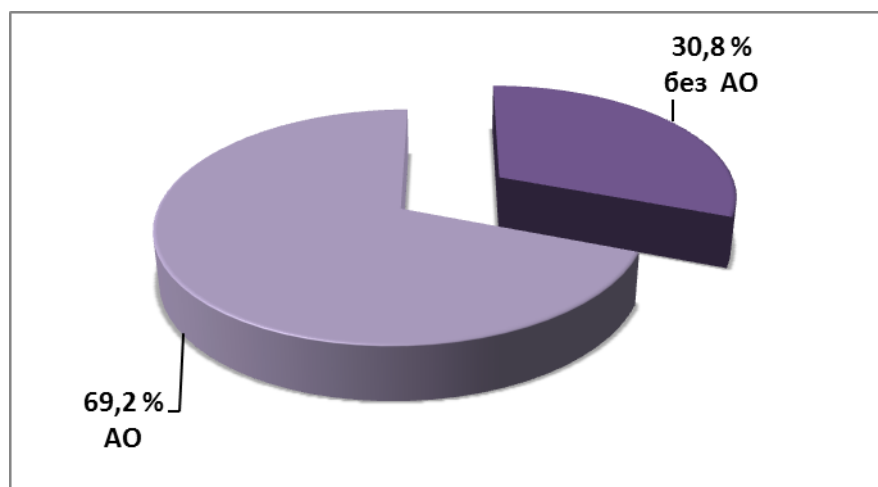


Рис. 2.2.4. Розподіл пацієнтів залежно від значення ОТ.

Рівень АТ у загальній групі хворих на АГ: САТ –  $157,97 \pm 1,51$  мм рт.ст. (136-190 мм рт.ст.), ДАТ  $99,51 \pm 0,76$  мм рт.ст. (88-116 мм рт.ст.). Середнє значення ЧСС становило 77,23 уд/хв., в інтервалі від 52 до 108 уд/хв.

У більшості пацієнтів діагностовано АГ II стадії (95 хворих, 91,3 %), в той час, як АГ I стадії мала місце лише у 3 хворих (2,9 %), та АГ III стадії – у 6 хворих (5,8 %). За рівнем АТ всі обстежені хворі були представлені наступним чином: 44 хворих з АГ 1 ступеню (САТ – 140-159 мм рт.ст., ДАТ – 90-99 мм рт.ст.), 37 хворих з АГ 2 ступеню (САТ – 160-179 мм рт.ст., ДАТ – 100-109 мм рт.ст.) та 23 хворих з АГ 3 ступеню (САТ  $\geq 180$  мм.рт.ст, ДАТ  $\geq 110$  мм.рт.ст.) (Рис. 2.2.5).

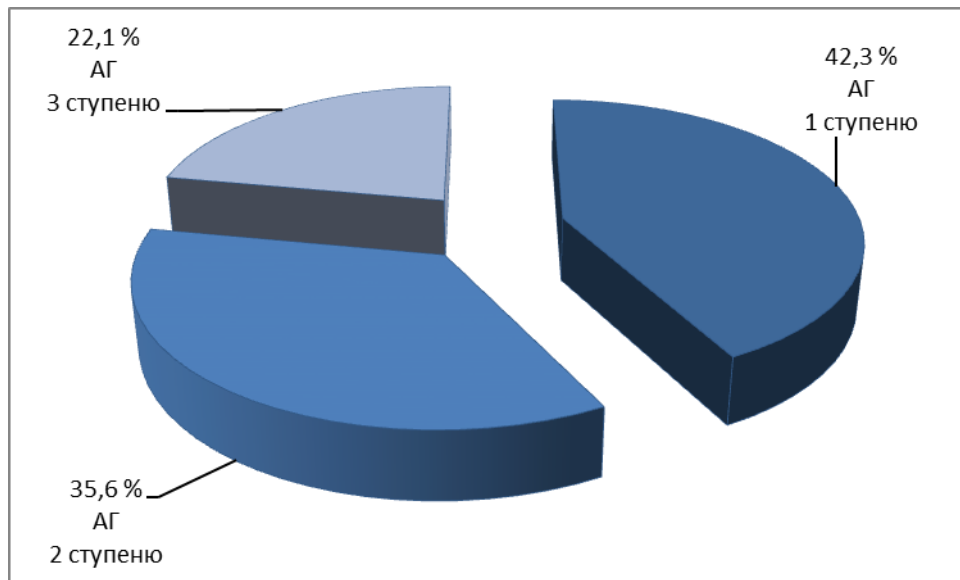


Рис. 2.2.5. Розподіл пацієнтів залежно від ступеня АГ.

Згідно класифікації Н.Д. Стражеско и В.Х. Василенко серцеву недостатність було діагностовано у 99 хворих на АГ, та відповідно у 5 пацієнтів (4,8 %) ознаки СН були відсутні. СН I стадії встановлено у 36 пацієнтів (34,6 %), СН 2А стадія мала місце у більшості обстежених хворих (59 хворих, 56,7 %), та у 4 хворих діагностовано СН 2Б стадію (3,9 %) (Рис. 2.2.6).

У пацієнтів на АГ, які були включені у дослідження виявлено наступні супутні захворювання та ускладнення, як: ІХС (89 хворих, 85,6 %), стабільна стенокардія (59 хворих, 56,7 %), постінфарктний кардіосклероз (3 хворих, 2,9

%), дисциркуляторна енцефалопатія (36 хворих, 34,6 %), стан після перенесеного гострого порушення мозкового кровообігу (4 хворих, 3,9 %).

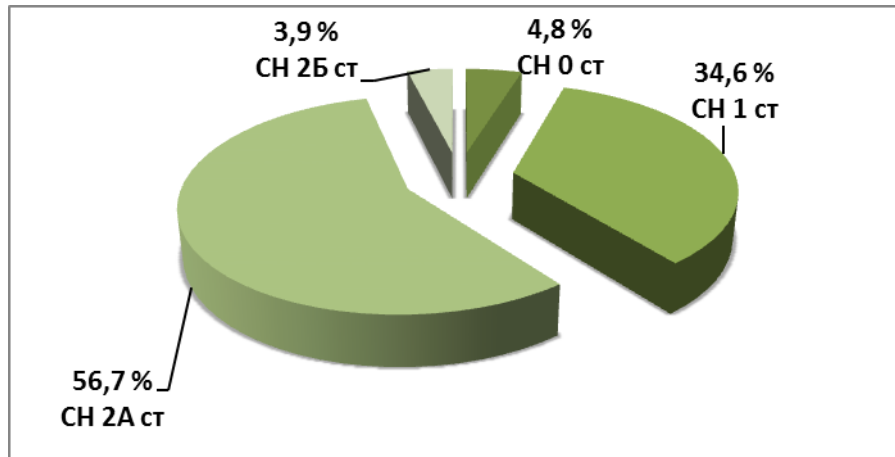


Рис. 2.2.6. Розподіл пацієнтів залежно від стадії СН.

При характеристиці імунотропного статусу гіпертензивних хворих проаналізовано плазматичний рівень ІЛ-18, середнє значення котрого у загальній групі хворих становило  $173,3 \pm 2,18$  пк/мл, в інтервалі концентрацій від 125,0 до 210, 0 пк/мл. Плазматичний вміст ІЛ-10 коливався від 61,5 до 97,5 пк/мл, в середньому –  $85,6 \pm 0,7$  пк/мл. Більш докладний аналіз про- та протизапальної активації у обстежених хворих на АГ наведено у відповідних розділах роботи.

Для оцінки глікемічного профілю визначали плазматичний рівень глюкози, інсуліну натще та НbA1c (Табл. 2.2.1). Крім, того було розраховано індекси, що відображують чутливість до інсуліну: НОМА, Caro, FIRI.

Таблиця 2.2.1

**Глікемічний профіль загальної групи пацієнтів на АГ натще**

Показники	$M \pm m$	Min	Max
Глюкоза, ммоль/л	$5,21 \pm 0,12$	3,80	12,50
Інсулін, мкОД/мл	$13,79 \pm 0,75$	6,14	34,86
НbA1c, %	$6,39 \pm 0,19$	3,10	12,80
НОМА	$3,17 \pm 0,20$	1,25	10,72
Caro	$0,47 \pm 0,02$	0,16	1,28
FIRI	$2,95 \pm 0,19$	1,13	9,38

Гіперглікемію натще встановлено у 26 пацієнтів (25 %) на АГ, гіперінсулінемію – у 42 пацієнтів (40,4 %). У 59 хворих (56,7 %) виявлено підвищений рівень НbA1с. Інсулінорезистентність за індексом НОМА мали 41 хворий, що склало 39,4 %.

Пероральний тест толерантності до глюкози (ПТТГ) було проведено 55 хворим на АГ, результати якого представлено у таблиці 2.2.2.

Таблиця 2.2.2

## Глікемічний профіль пацієнтів на АГ натще та через 2 години після ПТТГ

Показники	Глюкоза натще (ммоль/л)	Глюкоза після ПТТГ (ммоль/л)	Інсулін натще (мкОд/мл)	Інсулін після ПТТГ (мкОд/мл)
Середнє	4,998909	6,382364	16,44073	53,42964
Стандартна похибка	0,132994	0,13325	1,112202	2,323048
Медіана	4,82	6,22	13,59	52,13
Мода	5,12	6	8,73	32,16
Стандартне відхилення	0,986311	0,988212	8,24831	17,22818
Дисперсія вибірки	0,97281	0,976563	68,03461	296,8103
Ексцес	4,277685	4,742248	-0,98655	0,042012
Асиметричність	1,87487	1,718658	0,603366	0,593632
Інтервал	4,62	5,4	28,71	81,09
Мінімум	3,88	4,87	6,14	21,34
Максимум	8,5	10,27	34,85	102,43
Сума	274,94	351,03	904,24	2938,63

За результатами оцінки глікемічного профілю, наявність предіабету діагностовано у 34 хворих (32,7 %), ЦД 2 типу мав місце у 30 пацієнтів, що становило 28,8 % обстежених, та відповідно у 40 хворих перебіг АГ не супроводжувався порушеннями вуглеводного метаболізму (Рис.2.2.7).

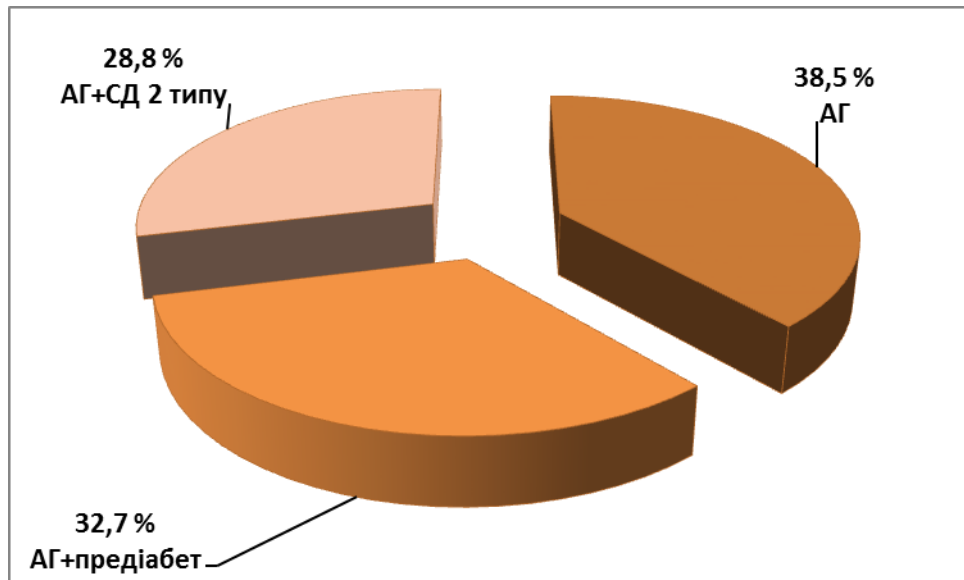


Рис. 2.2.7. Розподіл пацієнтів на АГ залежно від наявності глюкометаболических порушень: предіабету та ЦД 2 типу.

Більш детальний та докладний аналіз параметрів глюкометаболического профілю у хворих на АГ наведено у наступних розділах роботи.

При оцінці загального серцево-судинного ризику нами встановлено наявність низького ризику лише у 4 хворих (3,85 %), помірного ризику – у 48 хворих (46,15 %), високого ризику – у 38 хворих (36,54 %) та дуже високого ризику – у 14 (13,46 %) хворих на АГ, які ввійшли до нашого дослідження (Рис. 2.2.8).

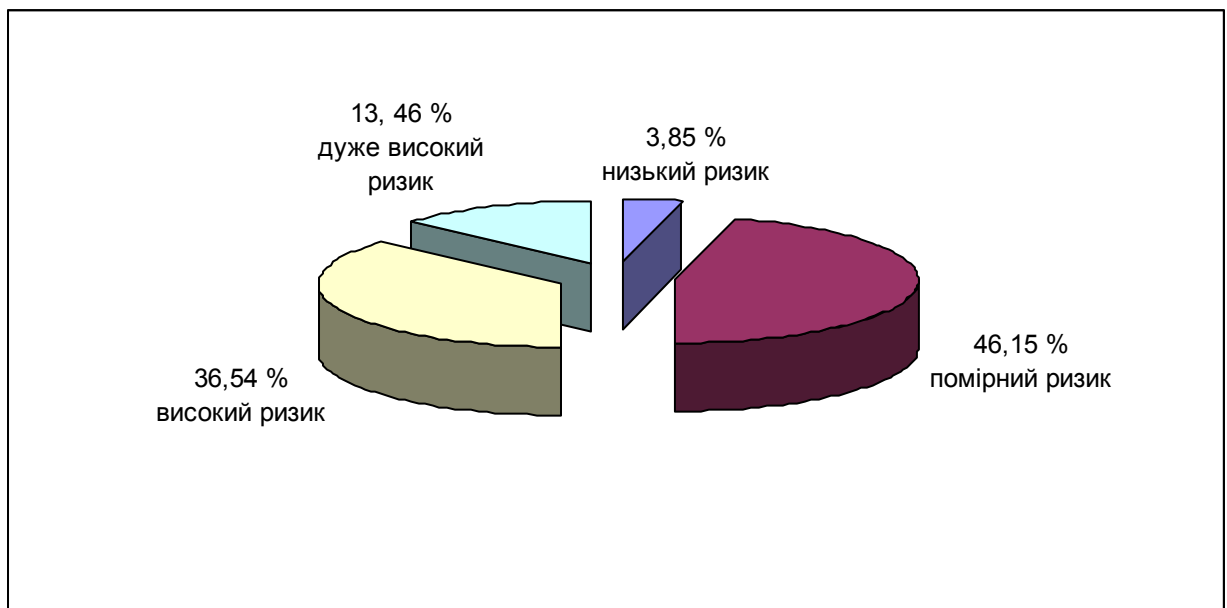


Рис. 2.2.8. Стратифікація загального серцево-судинного ризику у хворих на АГ

Результати обстеження контрольної групи наведено у Таблиці 2.2.3.

Таблиця 2.2.3

	Mean	Median	Minimum	Maximum	Std.Dev.	Standard - Error
САТ, мм рт.ст.	124,4000	126,0000	114,0000	134,0000	6,239658	1,973153
ДАТ, мм рт.ст.	80,0000	81,0000	70,0000	84,0000	4,216370	1,333333
ЧСС, уд/хв	72,3000	72,0000	65,0000	78,0000	3,945462	1,247664
Вік, роки	54,4000	58,0000	41,0000	65,0000	9,731963	3,077517
Зріст, м	1,7070	1,7100	1,6000	1,8000	0,057552	0,018200
Маса тіла, кг	76,9000	80,0000	65,0000	87,0000	7,445356	2,354428
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	26,6900	26,4000	24,4000	29,4000	1,868719	0,590941
ОТ, см	93,1000	95,0000	82,0000	101,0000	7,015063	2,218358
ІЛ-18, пк/мл	84,3000	84,5000	79,0000	88,0000	2,540779	0,803465
ІЛ-10, пк/мл	60,9570	61,6500	58,7000	62,5000	1,597165	0,505068
ІЛ-18/ІЛ-10	1,3845	1,3598	1,2717	1,4991	0,072564	0,022947
Глюкоза, ммоль/л	4,5700	5,0000	1,6500	5,3000	1,070555	0,338539
Інсулін, мкОд/мл	7,9780	7,3050	6,7800	11,5500	1,766842	0,558724
Саго	0,6055	0,6715	0,1429	0,7375	0,180533	0,057090
НОМА	2,0070	1,7100	1,3000	3,0600	0,682903	0,215953
FIRI	1,4167	1,3620	0,7623	2,2271	0,372697	0,117857
HbA1c, %	5,1280	4,6500	3,6000	8,1000	1,537543	0,486214

Серед обстежених осіб контрольної групи, 50 % становили жінки (Таб. 2.2.4).

Таблиця 2.2.4

Гемодинамічні, антропометричні, імунозапальні, глікемічні показники у жінок контрольної групи

	Mean	Minimum	Maximum	Std.Dev.	Standard - Error
САТ, мм рт.ст.	121,6000	114,0000	130,0000	6,387488	2,856571
ДАТ, мм рт.ст.	77,6000	70,0000	82,0000	4,774935	2,135416
ЧСС, уд/хв	69,8000	65,0000	74,0000	3,492850	1,562050
Вік, роки	56,8000	41,0000	65,0000	9,731393	4,352011
Зріст, м	1,6880	1,6000	1,7500	0,063008	0,028178
Маса тіла, кг	76,8000	65,0000	87,0000	9,038805	4,042277
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	26,8000	24,4000	28,4000	1,744993	0,780385
ОТ, см	88,4000	82,0000	99,0000	6,580274	2,942788
ІЛ-18, пк/мл	83,2000	79,0000	86,0000	2,683282	1,200000
ІЛ-10, пк/мл	61,2940	58,8000	62,5000	1,492876	0,667635
ІЛ-18/ІЛ-10	1,3585	1,2717	1,4626	0,068479	0,030625

Глюкоза, ммоль/л	4,8960	4,6000	5,0800	0,195141	0,087270
Інсулін, мкОд/мл	7,8240	6,7800	10,9600	1,784903	0,798233
Саго	0,6446	0,4635	0,7375	0,105396	0,047135
НОМА	2,0480	1,5000	3,0600	0,695068	0,310844
FIRI	1,5389	1,2475	2,2271	0,396950	0,177522
НbA1c, %	4,1760	3,6000	5,1000	0,560250	0,250551

Детальну характеристику показників периферичної гемодинаміки, а саме рівень САТ, ДАТ, ЧСС; показників трофологічного статусу обстежених осіб чоловічої статі з групи контролю, параметрів про- та протизапальної активації, параметрів вуглеводного метаболізму наведено у Таблиці 2.2.5.

Таблиця 2.2.5

Гемодинамічні, антропометричні, імунозапальні, глікемічні показники у чоловіків контрольної групи

	Mean	Minimum	Maximum	Std.Dev.	Standard - Error
САТ, мм рт.ст.	127,2000	120,0000	134,0000	5,21536	2,332381
ДАТ, мм рт.ст.	82,4000	80,0000	84,0000	1,67332	0,748331
ЧСС, уд/хв	74,8000	72,0000	78,0000	2,68328	1,200000
Вік, роки	52,0000	42,0000	64,0000	10,19804	4,560702
Зріст, м	1,7260	1,6800	1,8000	0,05079	0,022716
Маса тіла, кг	77,0000	70,0000	84,0000	6,55744	2,932576
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	26,5800	25,0000	29,4000	2,18678	0,977957
ОТ, см	97,8000	92,0000	101,0000	3,49285	1,562050
ІЛ-18, пк/мл	85,4000	83,0000	88,0000	2,07364	0,927362
ІЛ-10, пк/мл	60,6200	58,7000	62,4000	1,79639	0,803368
ІЛ-18/ІЛ-10	1,4105	1,3462	1,4991	0,07396	0,033078
Глюкоза, ммоль/л	4,2440	1,6500	5,3000	1,50829	0,674527
Інсулін, мкОд/мл	8,1320	6,8400	11,5500	1,94389	0,869335
Саго	0,5664	0,1429	0,7310	0,24167	0,108077
НОМА	1,9660	1,3000	3,0600	0,74965	0,335255
FIRI	1,2946	0,7623	1,6176	0,34300	0,153394
НbA1c, %	6,0800	3,6000	8,1000	1,65513	0,740196

## РОЗДІЛ 3

## ПЛАЗМАТИЧНА АКТИВНІСТЬ ПРО- ТА ПРОТИЗАПАЛЬНИХ ІНТЕРЛЕЙКІНІВ У ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ

Перебіг АГ може супроводжуватися зміною активності прозапальних та протизапальних компонентів імунзапальної відповіді. Підвищений рівень АГ вважається одним із стимулів, що здатен стимулювати гіперпродукцію прозапальних цитокінів, представником яких є ІЛ-18, який ми обрали до нашого клінічного дослідження. Разом з тим, протизапальні цитокіни, серед яких значне місце посідає ІЛ-10, також можуть бути залучено до патогенетичних механізмів прогресування АГ. Взаємозв'язок цих компонентів, баланс чи дисбаланс про- та протизапальних цитокінів може визначати клінічний перебіг та прогресування АГ. У зв'язку з цим, вивчили плазматичний вміст прозапального цитокіну – ІЛ-18 та протизапального цитокіну – ІЛ-10 у хворих на АГ (Табл. 3.1).

Таблиця 3.1

## Гемодинамічні, антропометричні параметри та вміст інтерлейкінів у хворих на АГ

	Mean	Minimum	Maximum	Std.Dev.	SE
САТ, мм рт.ст.	157,9712	136,0000	190,0000	15,40928	1,511004
ДАТ, мм рт.ст.	99,5096	88,0000	116,0000	7,78846	0,763721
ЧСС, уд/хв.	77,2308	52,0000	108,0000	7,95769	0,780316
Вік, роки	58,1923	32,0000	80,0000	8,14442	0,798626
Зріст, м	1,6902	1,5000	1,8700	0,09026	0,008851
Маса тіла, кг	85,7885	56,0000	138,0000	14,60062	1,431709
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	29,9659	20,0000	40,3000	5,26133	0,515915
ОТ, см	101,1731	70,0000	140,0000	13,21035	1,295382
ІЛ-18, пг/мл	173,3269	125,0000	210,0000	22,21494	2,178354
ІЛ-10, пг/мл	85,6397	61,5000	97,5000	7,10417	0,696621
ІЛ-18/ІЛ-10	2,0347	1,4427	2,8873	0,30012	0,029429

При проведенні кореляційного аналізу встановлено достовірну залежність між вмістом ІЛ-10 та віком пацієнтів ( $r=-0,214$ ;  $p<0,05$ ), що мала зворотний напрямок (Мал. 3.1).

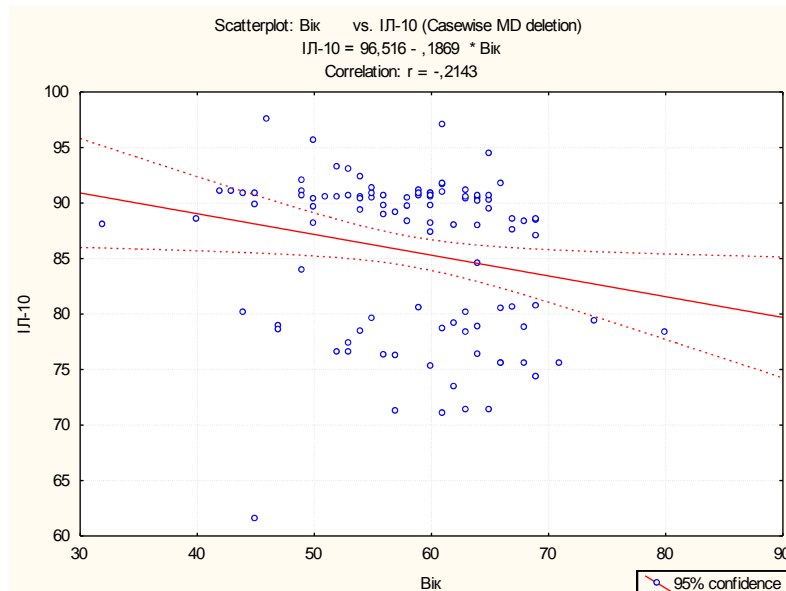


Рис. 3.1. Взаємозв'язок між рівнем ІЛ-10 та віком хворих на АГ.

Рівень ІЛ-10 прямо та достовірно залежав від маси тіла хворих ( $r=0,20$ ;  $p<0,05$ ) та ІМТ ( $r=0,19$ ;  $p<0,05$ ) (Рис. 3.2).

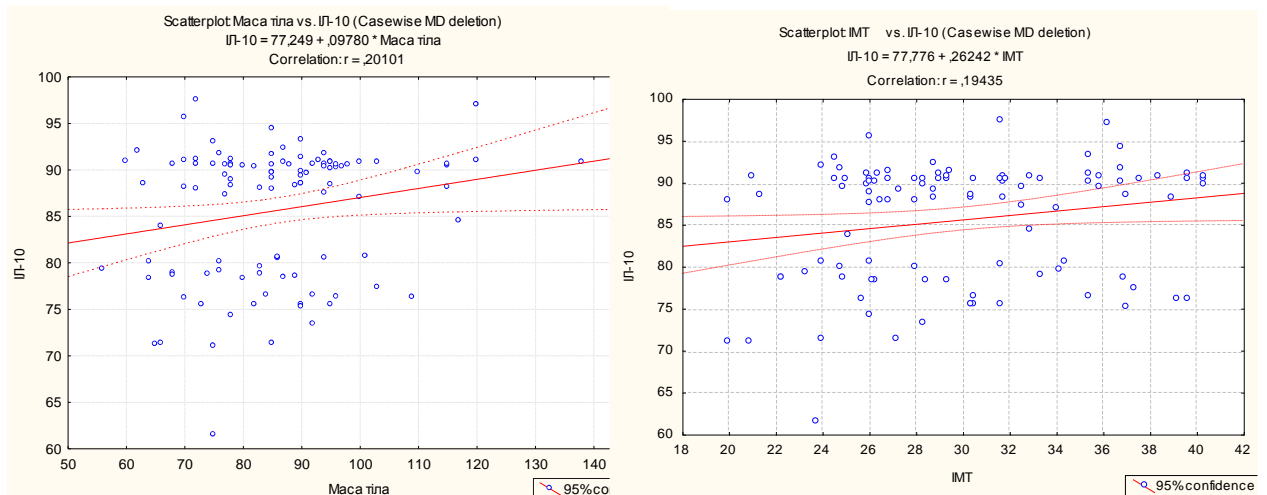


Рис. 3.2. Взаємозв'язок між рівнем ІЛ-10 та масою тіла, ІМТ хворих на АГ.

Щодо плазматичного вмісту ІЛ-18, то достовірних взаємозв'язків з показниками, що аналізувалися не було виявлено у загальній групі хворих на АГ.

Порівняння плазматичного рівню ІЛ-18 та ІЛ-10 виявило їх зростання у пацієнтів АГ ( $p>0,05$ ), вищим, також, був показник співвідношення вмісту ІЛ-18/ІЛ-10, що свідчило про перевагу прозапального компоненту імуну-

запальної відповіді у пацієнтів на АГ порівняно з особами контрольної групи (Рис. 3.3).

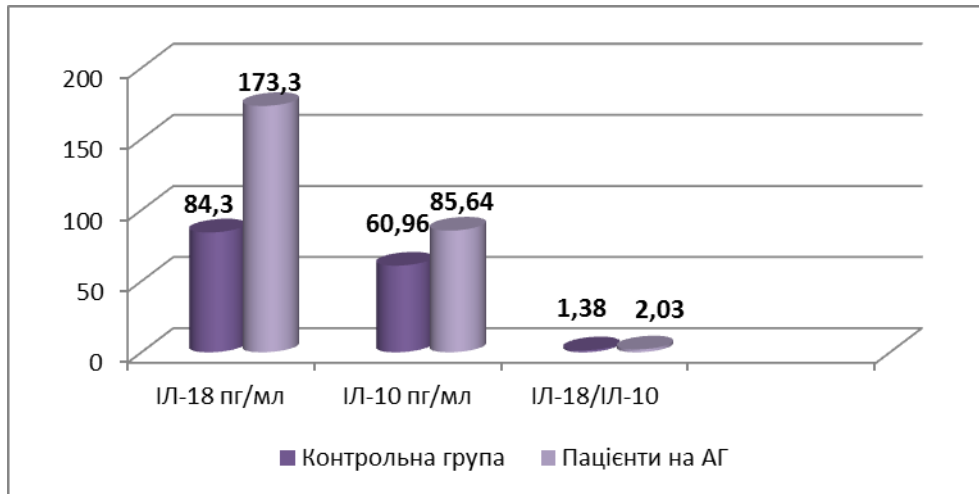
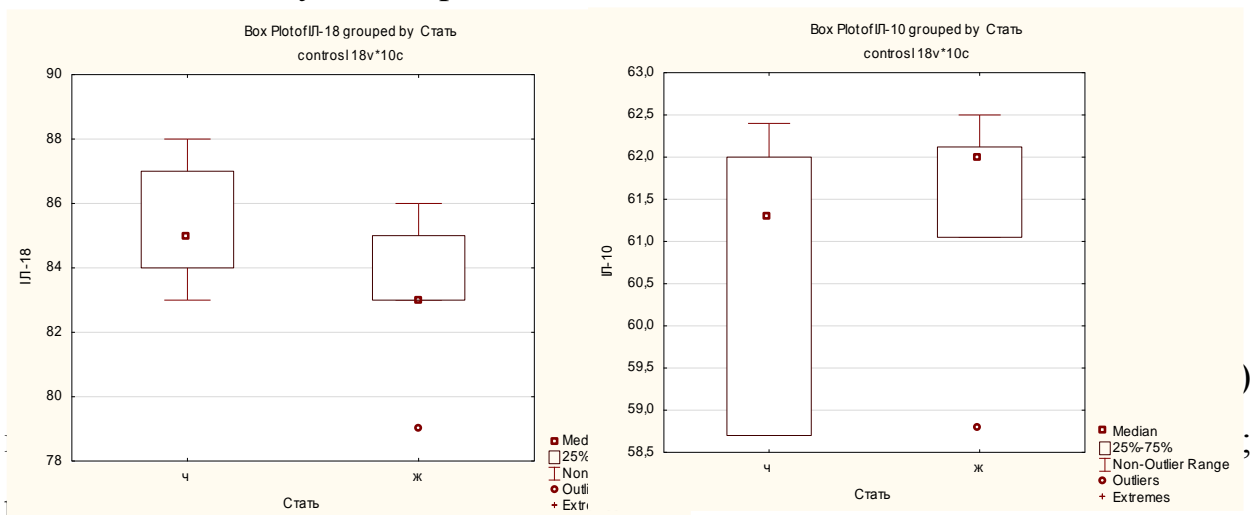


Рис. 3.3. Порівняльна характеристика параметрів імунозапальної активації у хворих на АГ та осіб контрольної групи.

При аналізі імунозапальної активації залежно від статі обстежених, встановлено тенденцію до переваги прозапальної ланки у чоловіків контрольної групи (Рис.3.4), про що свідчило недостовірне перевищення рівня ІЛ-18 порівняно з жінками ( $85,40 \pm 1,20$  пк/мл у чоловіків проти  $83,20 \pm 1,20$  пк/мл у жінок;  $p > 0,05$ ).



Аналіз показника співвідношення ІЛ-18/ІЛ-10 підтвердило перевагу прозапального компоненту над протизапальним у чоловіків ( $1,41 \pm 0,03$  у чоловіків проти  $1,36 \pm 0,03$  у жінок;  $p > 0,05$ ), однак ці відмінності, також мали характер тенденції та виявилися недостовірними (Рис. 3.5)

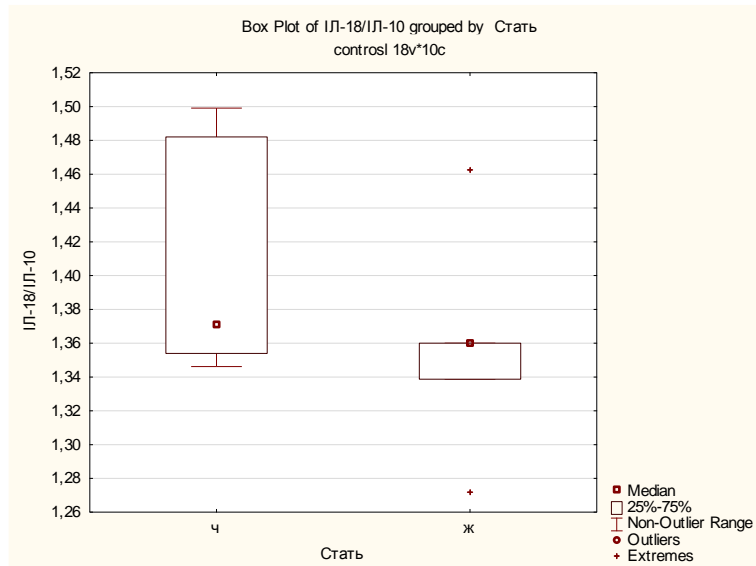


Рис. 3.5. Показник співвідношення ІЛ-18/ІЛ-10 у осіб контрольної групи залежно від статі.

При порівнянні активності прозапальних та протизапальних інтерлейкінів у хворих на АГ залежно від статі нами не виявлено достовірних відмінностей (Рис. 3.6, 3.7).

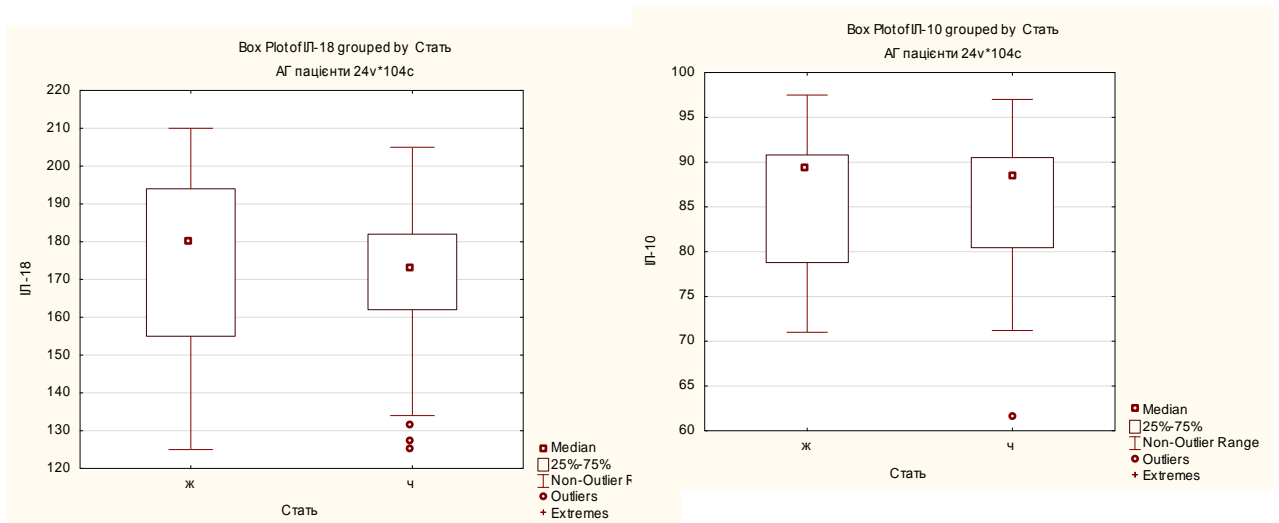


Рис. 3.6. Рівень ІЛ-18 та ІЛ-10 у плазмі крові хворих на АГ залежно від статі.

Середній плазматичний рівень ІЛ-18 у жінок ( $175,88 \pm 2,95$  пг/мл) недостовірно перевищував рівень ІЛ-18 у чоловіків ( $169,98 \pm 3,20$  пг/мл;  $p > 0,05$ ). Практично не відрізнявся вміст ІЛ-10 у хворих на АГ жіночої статі ( $85,58 \pm 0,92$  пг/мл) та чоловічої статі ( $85,72 \pm 1,08$  пг/мл;  $p > 0,05$ ).

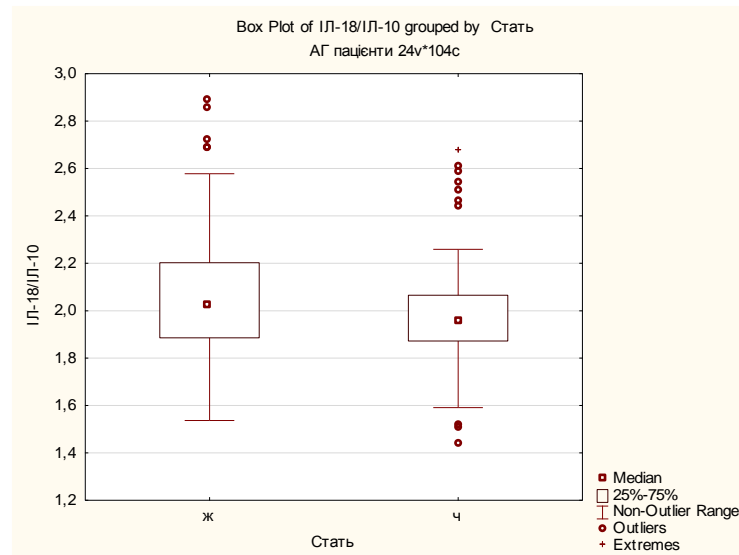


Рис. 3.7. Показник співвідношення ІЛ-18/ІЛ-10 у хворих на АГ залежно від статі.

Показник співвідношення ІЛ-18/ІЛ-10 у жінок ( $2,07 \pm 0,04$  пг/мл) незначно та недостовірно був вищим за аналогічний показник у чоловіків ( $1,99 \pm 0,04$  пг/мл;  $p > 0,05$ ).

При проведенні кореляційного аналізу нами виявлено достовірний зворотний зв'язок між рівнем ІЛ-10 та наявністю ЦД 2 типу ( $r = -0,694$ ;  $p < 0,05$ ), та між рівнем ІЛ-10 та віком хворих на АГ жіночої статі ( $r = -0,369$ ;  $p < 0,05$ ). Мав місце, також, достовірний позитивний кореляційний зв'язок між показником співвідношення ІЛ-18/ІЛ-10 та ЦД 2 типу у жінок хворих на АГ ( $r = 0,382$ ;  $p < 0,05$ ). У чоловіків хворих на АГ встановлено пряму залежність між вмістом ІЛ-18 та ЦД 2 типу ( $r = 0,325$ ;  $p < 0,05$ ), між показником ІЛ-18/ІЛ-10 та ЦД 2 типу ( $r = 0,459$ ;  $p < 0,05$ ). Плазматичний вміст ІЛ-10 залежав від віку чоловіків загальної групи хворих на АГ ( $r = 0,322$ ;  $p < 0,05$ ).

Оскільки циркулюючий рівень цитокінів значною мірою залежить від маси тіла, ми розділили хворих на АГ на групи залежно від показника ІМТ: 18 пацієнтів на АГ мали нормальну масу тіла – 0 група; до 1 групи увійшли 38 хворих з надмірною масою тіла; до 2 групи – 24 пацієнта з ожирінням 1 ступеню; та до 3 групи – 21 пацієнт з ожирінням 2 ступеню і 3 пацієнта з ожирінням 3 ступеню (Рис. 3.8). Ми вирішили за доцільне об'єднати

пацієнтів з 2 та 3 ступенем ожиріння в одну групу, оскільки у групі з 3 осіб не можна одержати статистично достовірні результати.

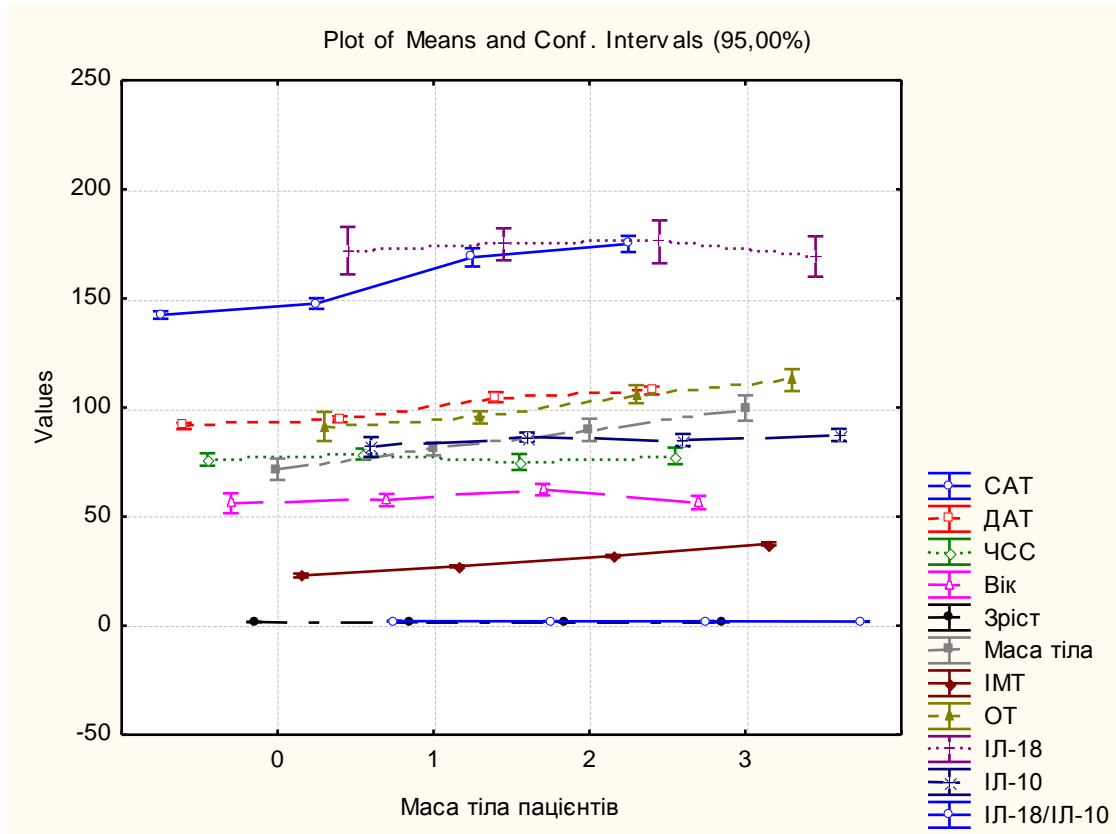


Рис. 3.8. Графічне відображення гемодинамічних, антропометричних показників та рівню інтерлейкінів у пацієнтів на АГ залежно від маси тіла.

Групи порівняння достовірно не відрізнялися за віком ( $p > 0,05$ ). Тривалість підвищення рівню АТ була максимальною у пацієнтів 3 групи, достовірно вищою за тривалість у попередніх групах ( $p < 0,05$  у всіх випадках), між якими не виявлено достовірних відмінностей за цим показником ( $p > 0,05$  у всіх випадках). Середній рівень САТ та ДАТ статистично достовірно ( $p < 0,05$  у всіх випадках) підвищувався паралельно зростанню ІМТ хворих (Табл. 3.2). Не виявлено достовірних розбіжностей середньої величини ЧСС поміж групами, що аналізувалися ( $p > 0,05$  у всіх випадках). Антропометричні показники, такі як маса тіла, ІМТ, ОТ достовірно відрізнялися ( $p > 0,05$  у всіх випадках), тоді як зріст хворих характеризувався практично однаковими середніми значеннями в групах порівняння ( $p > 0,05$  у всіх випадках).

Порівняльна характеристика гемодинамічних, антропометричних параметрів та інтерлейкінемії у хворих на АГ залежно від маси тіла

Показники	0 група Нормальна маса тіла	1 група Надмірна маса тіла	2 група Ожиріння 1 ступеню	3 група Ожиріння 2-3 ступеня
Вік, роки	56,11±2,16	57,61±1,39	62,41±1,28	56,46±1,47
Тривалість АГ, роки	9,11±202	8,39±1,00	9,54±1,54	11,63±1,49
САТ, мм рт.ст.	142,44±0,82	147,68±1,21	168,88±2,03	175,00±1,79
ДАТ, мм рт.ст.	91,56±0,58	94,68±0,68	104,79±1,11	107,83±0,87
ЧСС, уд/хв.	76,22±1,34	78,71±1,25	75,04±1,76	77,83±1,83
Зріст, м	1,72±0,02	1,69±0,01	1,68±0,02	1,67±0,02
Маса тіла, кг	71,22±2,31	81,11±1,47	89,75±2,48	99,79±2,83
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	23,04±0,41	27,22±0,22	31,93±0,26	37,55±0,36
ОТ, см	91,33±3,14	95,50±1,39	106,13±2,01	112,58±2,44
ІЛ-18 пг/мл	171,94±5,16	174,97±3,63	176,00±4,78	169,26±4,47
ІЛ-10 пг/мл	81,97±2,15	86,55±1,01	85,13±1,33	87,46±1,35
ІЛ-18/ІЛ-10	2,12±0,08	2,03±0,05	2,08±0,06	1,94±0,05

При аналізі активності прозапального цитокіну – ІЛ-18 залежно від маси тіла пацієнтів на АГ, встановлено тенденцію його зростання поряд з підвищенням ІМТ у пацієнтів з надмірною масою тіла, з максимальним середнім значенням у хворих з ожирінням 1 ступеня, та незначним зниженням його вмісту у хворих на АГ, що асоційована з ожирінням 2 та 3 ступеня (Рис. 3.9).

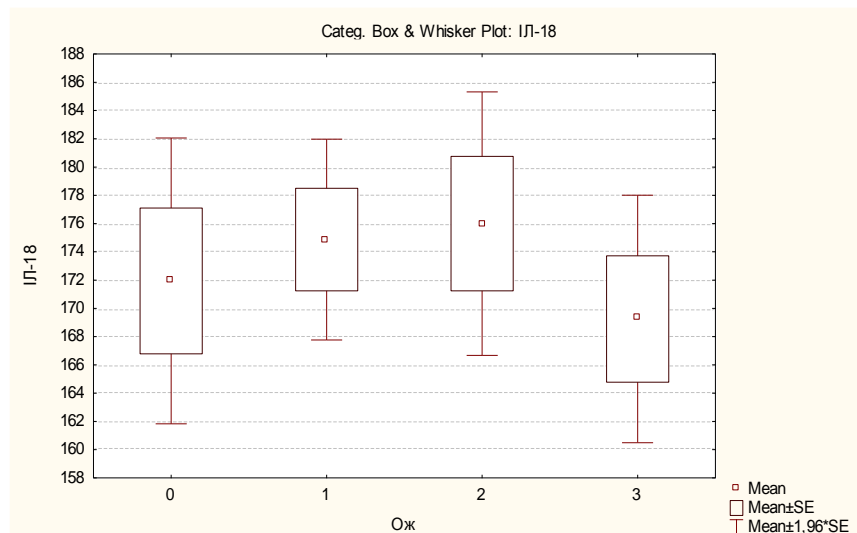


Рис. 3.9. Плазматична активність ІЛ-18 залежно від маси тіла хворих на АГ.

Однак, слід зазначити, що розбіжності у всіх випадках виявилися недостовірними ( $p > 0,05$ ).

Вміст ІЛ-10 у плазмі крові хворих за наявності надмірної маси тіла та ожиріння у трьох групах (1, 2, 3 групи), що аналізувалися достовірно ( $p < 0,05$ )

перевищував аналогічний вміст хворих на АГ з нормальною масою тіла (0 група), та характеризувалися практично однаковими середніми значеннями (Рис. 3.10).

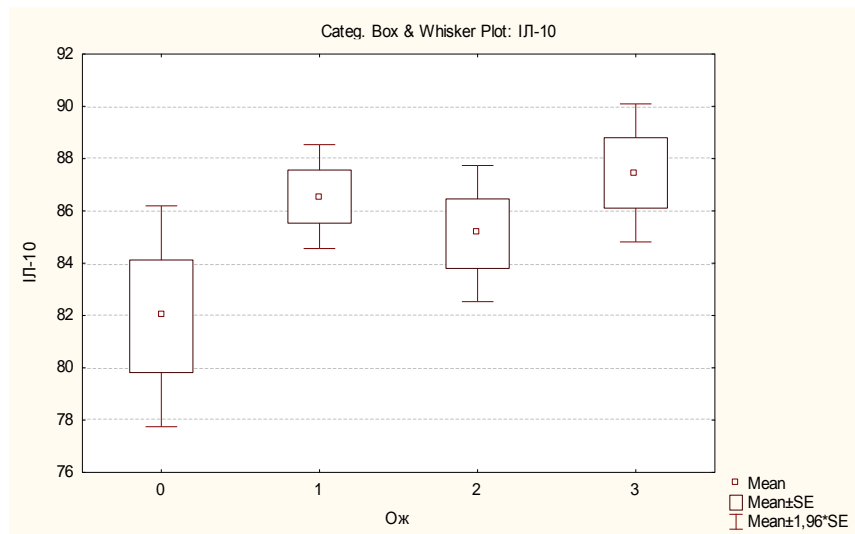


Рис. 3.10. Плазматична активність ІЛ-10 залежно від маси тіла хворих на АГ.

З метою оцінки імунозапальної активації ми розрахували показник співвідношення рівню ІЛ-18/ІЛ-10. Зростання цього інтегрального показника свідчить про перевагу прозапальної активності, зменшення, відповідно, відображує переважно протизапальну активацію (Рис. 3.11).

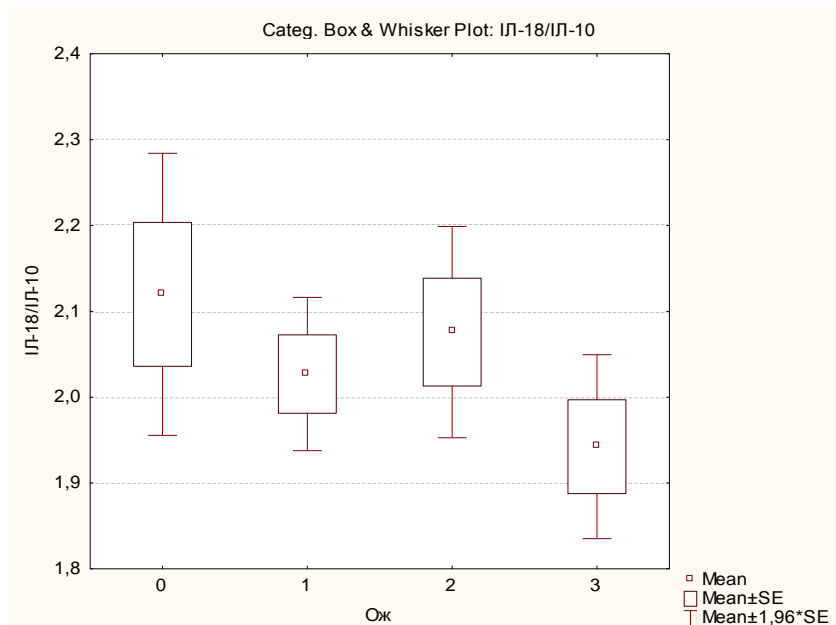


Рис. 3.11. Показник співвідношення ІЛ-18/ІЛ-10 залежно від маси тіла хворих на АГ.

Як видно з рисунка чіткої тенденції щодо імунозапальної активації у хворих на АГ згідно показника співвідношення ІЛ-18/ІЛ-10 не виявлено. Відзначено достовірне зниження середнього значення співвідношення ІЛ-18/ІЛ-10 у хворих на АГ з максимальною масою тіла – з ожирінням 2 та 3 ступеня. Це обумовлено зниженням плазматичного рівню ІЛ-18 та підвищенням плазматичного рівню ІЛ-10 та можливо характеризує переважну активацію протизапальних механізмів у цій групі хворих.

Оскільки існують відомості, що наявність абдомінального типу розподілу жирової тканини більш щільно пов'язано з кардіометаболічним ризиком та гіперактивацією імунозапальних реакцій, ми розділили хворих на АГ залежно від наявності у них АО. Наявність абдомінального типу розподілу жирової тканини у більшості хворих (69,2 %), відповідно у 32 пацієнтів ознак АО не виявлено (30,8 %). Пацієнти достовірно не відрізнялися за віком – середній вік хворих на АГ без ознак АО становив  $55,97 \pm 1,73$  років, середній вік хворих наявністю АО становив  $59,18 \pm 0,84$  років. Показники периферичної гемодинаміки пацієнтів на АГ з абдомінальним типом розподілу жирової тканини перевищували аналогічні показники пацієнтів на АГ без АО. Так середнє значення САТ у гіпертензивних хворих за наявності АО –  $159,32 \pm 1,74$  мм рт.ст. достовірно перевищувало середнє значення САТ у хворих без ознак АО –  $154,94 \pm 2,94$  мм рт.ст. ( $p < 0,05$ ). Величина ДАТ ( $100,54 \pm 0,88$  мм рт.ст.), також, була вищою проти величини ДАТ у хворих на АГ без АО ( $97,19 \pm 1,43$  мм рт.ст.;  $p < 0,05$ ). Середня ЧСС у хворих з АО незначно перевищувала середню ЧСС у хворих без АО ( $77,83 \pm 0,98$  уд/хв.;  $75,86 \pm 1,23$  уд/хв. відповідно;  $p > 0,05$ ).

Порівняльна характеристика антропометричних показників та середніх значень інтерлейкінів наведено у таблиці 3.3.

При практично однаковому середньому значення зросту, хворі на АГ з АО мали достовірні вищі показники маси тіла, ІМТ, ОТ в порівнянні з відповідними показниками хворих на АГ, у яких ознак АО не було виявлено.

Антропометричні показники, рівень ІЛ-18, ІЛ-10 у хворих на АГ залежно від наявності абдомінального ожиріння

Показники	АГ без АО	АГ з АО	p
Зріст, м	1,69±0,01	1,69±0,01	p>0,05
Маса тіла, кг	81,50±2,77	87,69±1,63	p<0,05
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	28,11±0,91	30,79±0,61	p<0,05
ОТ, см	85,34±2,83	108,76±1,29	p<0,05
Жінки	79,50±2,96	103,64±1,38	p<0,05
Чоловіки	91,46±1,64	114,42±2,26	p<0,05
ІЛ-18, пг/мл	169,19±3,97	175,17±2,59	p<0,05
ІЛ-10, пг/мл	85,94±1,37	85,50±0,81	p>0,05
ІЛ-18/ІЛ10	1,97±0,04	2,06±0,04	p>0,05

При аналізі імунозапальної активації у хворих на АГ залежно від типу розподілу жирової тканини встановлено, що середній плазматичний вміст прозапального цитокіну ІЛ-18 у хворих з АО достовірно перевищував середній плазматичний вміст цитокіну в плазмі крові хворих на АГ без АО (Рис.3.12). При проведенні кореляційного аналізу виявлено більш щільні кореляційні зв'язки між рівнем ІЛ-18 та показником ОТ хворих з абдомінальним типом розподілу жирової тканини ( $r=0,391$ ;  $p<0,05$ ).

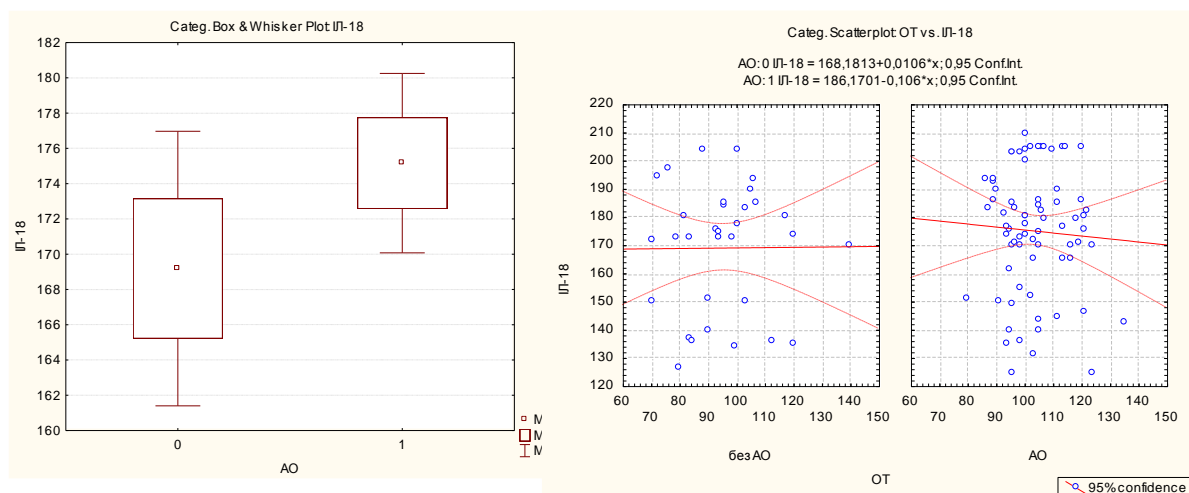


Рис. 3.12. Середній рівень ІЛ-18 та кореляційні зв'язки між ІЛ-18 та ОТ залежно від наявності АО хворих на АГ

Середній рівень ІЛ-10, що є маркером протизапальної активації, достовірно не відрізнявся поміж групами хворих, що порівнювалися (Рис. 3.13). Аналіз взаємозв'язків між показником ОТ та вмістом ІЛ-10 у плазмі крові хворих на АГ виявив слабкі кореляції між цими показниками у хворих з АГ та АО ( $r=0,231$ ;  $p<0,05$ ).

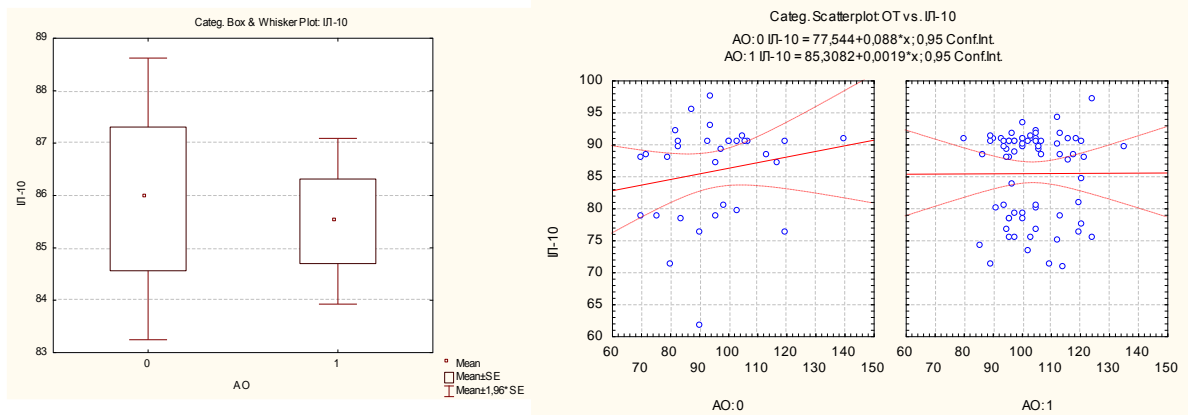


Рис. 3.13. Середній рівень ІЛ-10 та кореляційні зв'язки між ІЛ-10 та ОТ залежно від наявності АО у хворих на АГ

Пацієнти на АГ з наявністю абдомінального типу розподілу жирової тканини характеризувалися статистично достовірно вищим значенням показника співвідношення ІЛ-18/ІЛ-10, що відображує перевагу прозапальної імунної активації у цих хворих (Рис. 3.14).

При вивченні взаємозв'язків між антропометричними показниками та активністю маркерів імунозапалення за даними кореляційного аналізу встановлено, що значення показника співвідношення ІЛ-18/ІЛ-10 прямо залежало від показника ОТ у хворих на АГ при наявності у них АО (Рис.3.14).

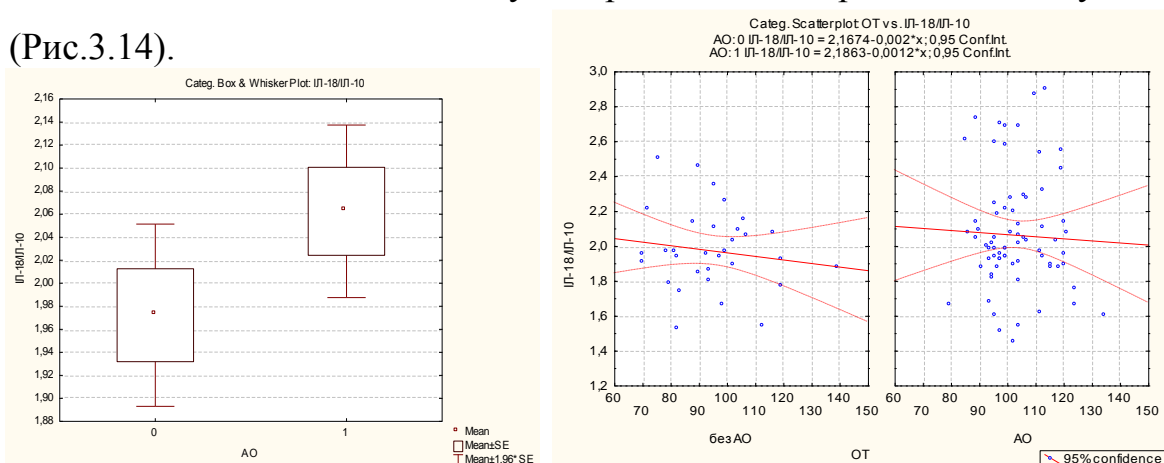


Рис. 3.14. Середні значення ІЛ-18/ІЛ-10 та кореляційні зв'язки між ІЛ-18/ІЛ-10 та ОТ залежно від наявності АО хворих на АГ

При розподілі залежно від статі у групах хворих на АГ без АО та з наявністю АО нами виявлено, що вік як чоловіків, так і жінок хворих на АГ з АО незначно перевищував вік хворих на АГ без ознак АО ( $p > 0,05$  в усіх випадках).

Таблиця 3.4

Гемодинамічні, антропометричні показники, рівень ІЛ-18, ІЛ-10 у хворих на АГ залежно від статі та наявності абдомінального ожиріння

Показники	АГ без АО		АГ з АО	
	Жінки	Чоловіки	Жінки	Чоловіки
Вік, роки	56,0±5,76	56,38±1,67	59,57±0,96	57,53±1,92
Тривалість АГ, роки	4,67±1,48	7,58±1,17	10,26±1,03	11,68±1,82
САТ, мм рт.ст.	144,0±1,46	149,31±2,11	161,64±2,17	164,00±3,42
ДАТ, мм рт.ст.	91,33±0,99	94,93±1,09	101,19±1,07	103,68±1,58
ЧСС, уд/хв	78,67±2,67	77,08±1,07	77,36±1,02	76,63±2,80
Зріст, м	1,68±0,03	1,72±0,01	1,67±0,01	1,72±0,02
Маса тіла, кг	64,83±1,79	83,15±1,56	84,77±1,85	98,84±3,73
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	23,42±0,93	27,61±0,85	30,79±0,68	32,95±1,19
ОТ, см	79,50±2,96	91,46±1,64	103,64±1,38	114,42±2,27
ІЛ-18, пг/мл	166,33±9,69	167,31±4,58	176,96±3,09	173,63±4,24
ІЛ-10, пг/мл	86,62±2,58	84,84±1,54	85,46±0,99	86,91±1,44
ІЛ-18/ІЛ-10	1,92±0,08	1,98±0,06	2,08±0,04	2,01±0,06

Тривалість АГ хворих з АО достовірно була вищою за тривалість підвищення рівня АТ у хворих без АО ( $p < 0,05$  в усіх випадках порівняння). Аналіз середнього рівня САТ, ДАТ та ЧСС, також, виявив достовірно вищі значення у хворих чоловіків та жінок за умов наявності абдомінального типу розподілу жирової тканини ( $p < 0,05$ ). Порівняльна характеристика параметрів трофологічного статусу виявила, що середні значення зросту, маси тіла, ІМТ хворих на АГ були статистично достовірно вищими у чоловіків та жінок з АО ( $p < 0,05$ ).

Щодо ІЛ-18, то його вміст у плазмі крові жінок на АГ з АО достовірно був вищим за рівень жінок на АГ без АО ( $p < 0,05$ ). Подібні розбіжності було виявлено стосовно вмісту ІЛ-18 у чоловіків, тобто чоловіки хворі на АГ з АО характеризувалися достовірно вищим середнім значенням ІЛ-18 порівняно з чоловіками хворими на АГ без ознак АО ( $p < 0,05$ ). При цьому, рівень ІЛ-18 практично не відрізнявся у чоловіків і жінок хворих на АГ без наявності АО ( $p > 0,05$ ), та був недостовірно вищим у жінок з наявністю АО в порівнянні з чоловіками хворими на АГ з супутнім АО ( $p > 0,05$ ) (Рис. 3.15).

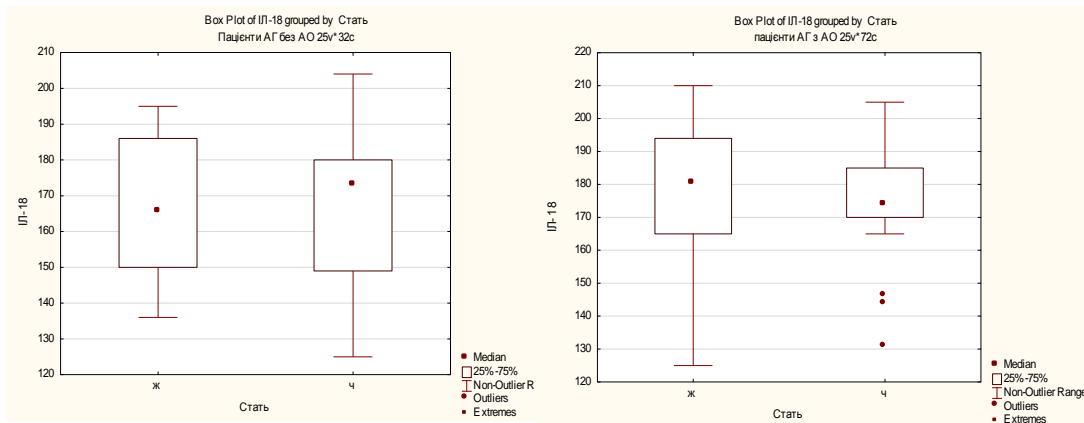


Рис. 3.15. Гендерні відмінності ІЛ-18 залежно від наявності АО у хворих на АГ

Нами не виявлено статистично достовірних розбіжностей щодо рівня ІЛ-10 у хворих на АГ залежно від статі та наявності АО (Рис. 3.16).

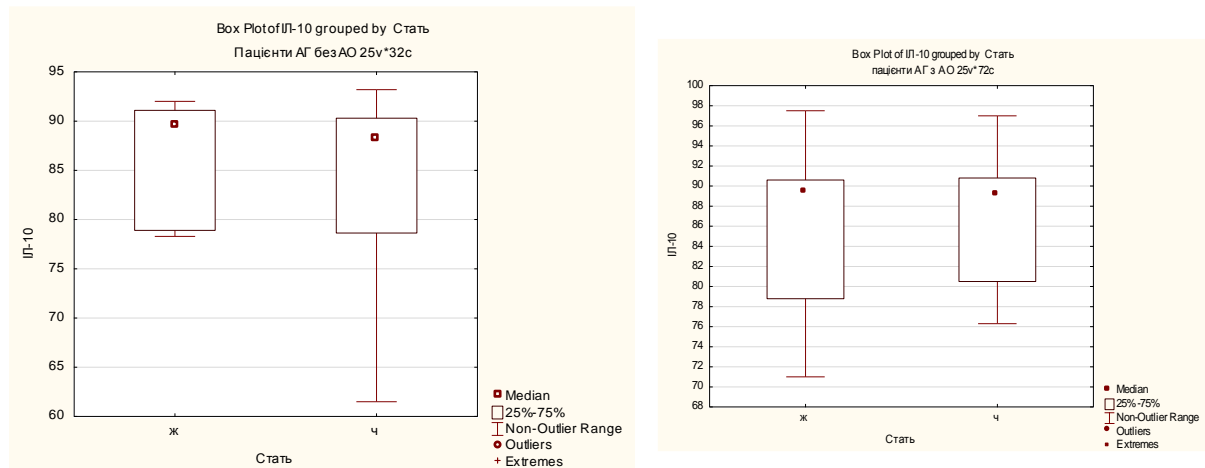


Рис. 3.16. Гендерні відмінності ІЛ-10 залежно від наявності АО у хворих на АГ

Незважаючи на відсутність суттєвої різниці у вмісті ІЛ-10, середнє значення показника співвідношення ІЛ-18/ІЛ-10 хворих на АГ, що асоційована з АО, як у чоловіків, так і у жінок перевищувало середнє значення аналогічного показника у хворих на АГ без АО (Рис. 3.17).

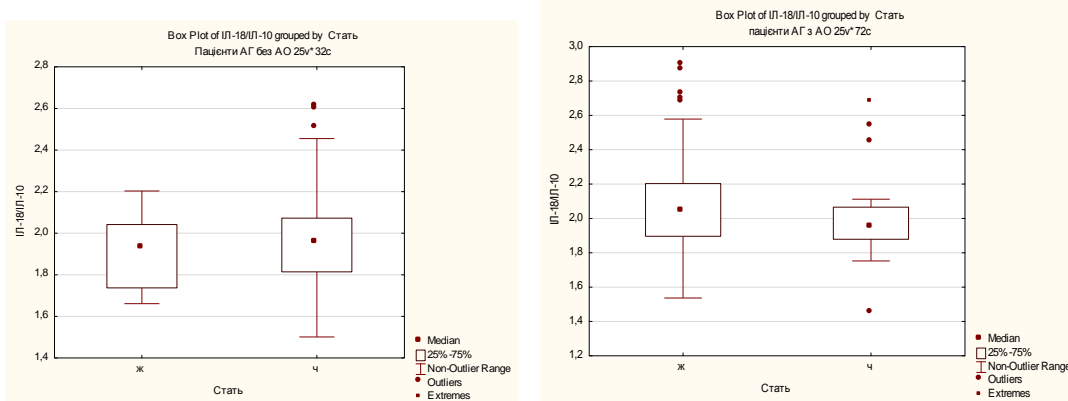


Рис. 3.17. Гендерні відмінності показника ІЛ-18/ІЛ-10 залежно від наявності АО у хворих на АГ

Нами проведено кореляційний аналіз, результати котрого не виявили достовірних взаємозв'язків між гемодинамічними, антропометричними показниками та вмістом інтерлейкінів у пацієнтів на АГ без супутнього АО. Разом з тим, відзначено наявність статистично достовірного прямого взаємозв'язку між ІЛ-18 та САТ ( $r=0,214$ ;  $p<0,05$ ), ОТ ( $r=0,249$ ;  $p<0,05$ ), зворотного – між рівнем ІЛ-10 та віком хворих ( $r=-0,385$ ;  $p<0,05$ ), та позитивного зв'язку між показником співвідношення рівню ІЛ-18/ІЛ-10 та ІМТ ( $r=0,294$ ;  $p<0,05$ ) у жінок хворих на АГ з наявністю АО.

Таким чином, підсумовуючи отримані дані, можна зробити висновок щодо зростання прозапальної активації у хворих на АГ, особливо за наявності надмірної маси тіла та абдомінального типу розподілу жирової тканини, про що свідчило достовірне підвищення рівня ІЛ-18 та величини показника співвідношення ІЛ-18/ІЛ-10.

## РОЗДІЛ 4

### ФЕНОТИП ГІПЕРТРИГЛІЦЕРИДЕМІЧНОЇ ТАЛІЇ У ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ: АКЦЕНТ НА ГЛЮКОМЕТАБОЛІЧНИЙ ПРОФІЛЬ ТА АКТИВНІСТЬ ІНТЕРЛЕЙКІНІВ

У епідеміологічних дослідженнях відзначено щільну асоціацію ожиріння, особливо абдомінального типу розподілу жирової тканини, з метаболічною та серцево-судинною патологією. Метаболічний синдром (МС) – кластер абдомінального ожиріння, порушеною толерантності до глюкози, дисліпідемії, гіпертензії взаємопов'язано з розвитком ЦД 2 типу та ССЗ, і тому використовується для ідентифікації осіб з високим кардіометаболічним ризиком.

Зростає кількість доказів про те, що фенотип гіпертригліцеридемічної талії є більш вагомим та більш валідним маркером кардоваскулярного ризику та кращим за МС предиктором ССЗ. Тому ми дослідили фенотип гіпертригліцеридемічної талії у пацієнтів на АГ. Ми виділи 4 фенотипи на підставі величини ОТ та плазматичного рівню ТГ. Оскільки лише 3 пацієнта мали нормальний показник ОТ та нормальний рівень ТГ у плазмі крові, ми виключили їх з подальшого аналізу, так як не можливо отримати статистично достовірні результати при такій кількості хворих. Тому ми продовжили статистичний аналіз у 3 групах хворих заснованих на критеріях фенотипу гіпертригліцеридемічної талії: до 1 групи увійшли хворі (n=10) з нормальною ОТ (< 90 см у чоловіків та < 85 см у жінок) та підвищеним плазматичним рівнем ТГ ( $\geq 1,7$  ммоль/л); до 2 групи увійшли хворі (n=25) з підвищеною ОТ ( $\geq 90$  см у чоловіків та  $\geq 85$  см у жінок) та нормальним рівнем ТГ в плазмі крові (< 1,7 ммоль/л); 3 група складалась з хворих (n=66) з підвищеною величиною ОТ ( $\geq 90$  см у чоловіків та  $\geq 85$  см у жінок) та підвищеним рівнем ТГ ( $\geq 1,7$  ммоль/л), тобто з фенотипом гіпертригліцеридемічної талії. Отже, серед хворих на АГ, що увійшли до

нашого дослідження, у більшості виявлено фенотип гіпертригліцеридемічної талії, що становило 65,35 %.

Порівняльна характеристика показників периферичної гемодинаміки, антропометричних параметрів, плазматичного вмісту інтерлейкінів, вуглеводів та ліпідів підсумовано у табл 4.1.

Таблиця 4.1

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

Показники	1 група Нормальна ОТ та підвищений рівень ТГ n=10	2 група Підвищена ОТ та нормальний рівень ТГ n=25	3 група Підвищений рівень ТГ та підвищена ОТ 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, уд/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 <sup>2</sup>	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
ІЛ-18/ІЛ-10	1,92±0,06	2,22±0,08	1,97±0,03
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
HbA1c, %	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 ЛПВЩ, ммоль/л	1,04±0,09	1,27±0,03	1,12±0,04
ХС ЛПНЩ,	3,76±0,41	2,87±0,11	3,60±0,14
ХС ЛПДНЩ, 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

Пацієнти груп порівняння достовірно не відрізнялися за віком. Разом з тим, хворі 3 групи з фенотипом гіпертригліцеридемічної талії мали статистично значиму більшу тривалість АГ, та вищий середній рівень САТ і ДАТ порівняно з хворими 1 та 2 групи (p<0,05 у всіх випадках). Такі

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

Зростає кількість доказів про те, що МС асоціюється з хронічним запаленням та, що спостерігається зростання рівня низки цитокінів паралельно до зростання кількості компонентів МС, в той час як рівень протизапальних цитокінів знижується. У деяких дослідженнях виявлено взаємозв'язок між активністю ІЛ-18 та наявністю ожиріння, інсулінорезистентності, АГ та дисліпідемії, себто з компонентами МС. У нашому дослідженні середній рівень ІЛ-18 був статистично достовірно вищий у 3 групі ( $p < 0,05$ ) хворих на АГ з наявністю фенотипу гіпертригліцеридемічної талії в порівнянні з 1 та 2 групою хворих (Рис. 4.1)

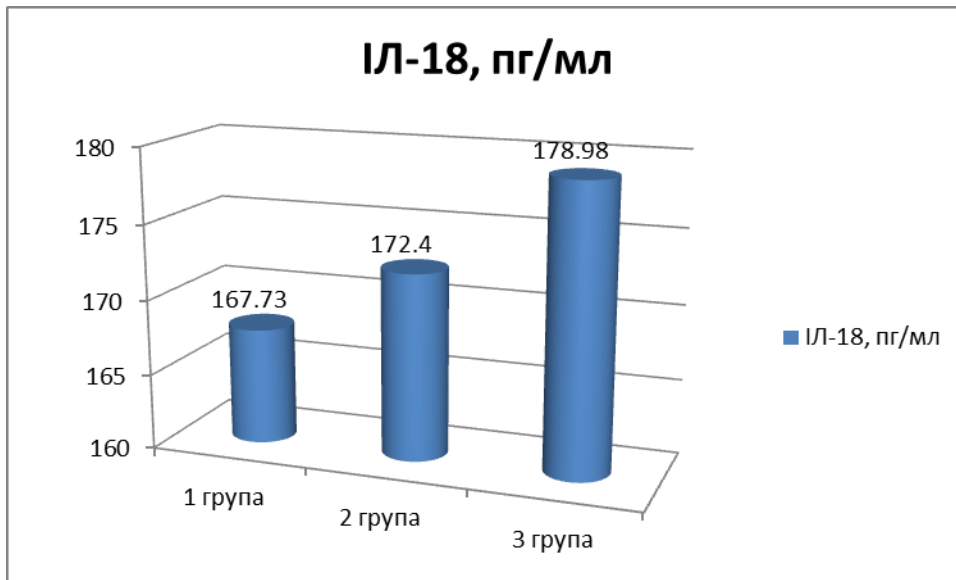


Рис. 4.1. Плазматичний рівень ІЛ-18 у хворих на АГ залежно від фенотипу гіпертригліцеридемічної талії

Протизапальний цитокін – ІЛ-10, також, залучено до патогенезу кардіометаболічних порушень. Результати досліджень дещо протиречиві та свідчать про те, що ІЛ-10 підвищен за умов наявності ожиріння у жінок та низький рівень цитокіну асоційовано з МС. Наші результати вказують на більш високий рівень цього інтерлейкіну у хворих на АГ з наявністю гіпертригліцеридемічної талії (Рис. 4.2), однак відмінності між групами порівняння були статистично недостовірними ( $p > 0,05$ ).

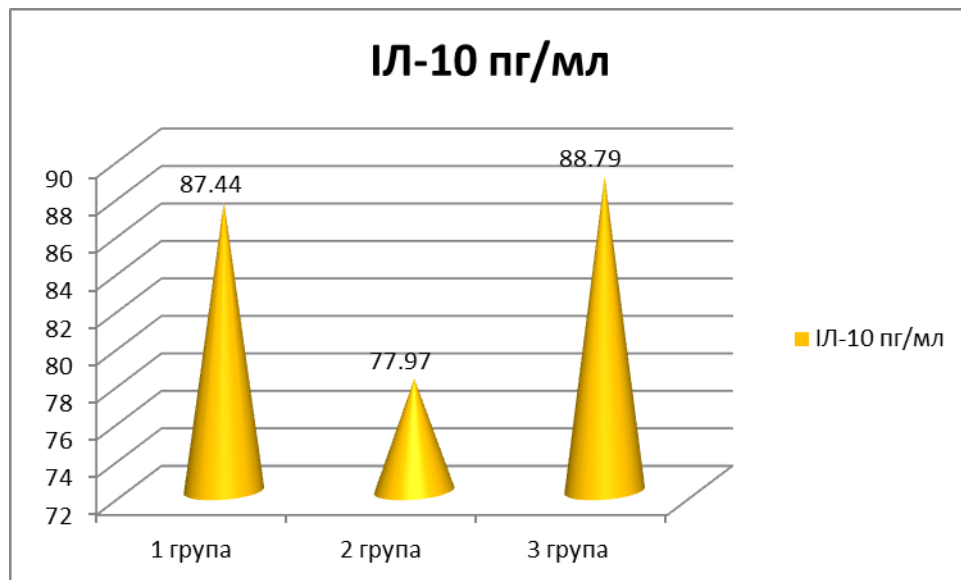


Рис. 4.2. Плазматичний рівень ІЛ-10 у хворих на АГ залежно від фенотипу гіпертригліцеридемічної талії

Хворі 3 групи характеризувалися достовірно вищим рівнем глюкози, інсуліну натще, значеннями індексів інсулінорезистентності НОМА та FIRI ( $p < 0,05$ ) порівняно з хворими на АГ 1 та 2 групи, що є підтвердженням результатів попередніх досліджень, які визначили предиктивну роль фенотипу гіпертригліцеридемічної талії у розвитку ЦД 2 типу.

При аналізі показників ліпідного профілю нами встановлено, що плазматична концентрація ЗХС, ХС ЛПНЩ була вищою, а концентрація ХС ЛПВЩ – нижчою у хворих 3 групи в порівнянні з 1 та 2 групою хворих на 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 чи показника ОТ, чи підвищення плазматичного рівню ТГ.

При вивченні кореляційних взаємозв'язків у хворих на АГ 1 групи з нормальним показником ОТ та підвищеним рівнем ТГ нами встановлено пряму достовірну залежність між рівнем САТ та ІМТ ( $r=0,669$ ;  $p < 0,05$ ), ОТ ( $r=0,629$ ;  $p < 0,05$ ), ТГ ( $r=0,625$ ;  $p < 0,05$ ), ХС ЛПДНЩ ( $r=0,626$ ;  $p < 0,05$ ). Величина ЧСС позитивно була взаємозв'язана з рівнем глюкози натще ( $r=0,755$ ;  $p < 0,05$ ), рівнем ТГ ( $r=0,661$ ;  $p < 0,05$ ), ХС ЛПВЩ ( $r=0,655$ ;  $p < 0,05$ ), ХС ЛПДНЩ ( $r=0,660$ ;  $p < 0,05$ ). Від віку хворих прямо залежала величина ОТ

( $r=0,631$ ;  $p<0,05$ ). Відзначено позитивну достовірну залежність між масою хворих та рівнем ТГ ( $r=0,612$ ;  $p<0,05$ ); між значенням ІМТ та величиною рівня САТ ( $r=0,669$ ;  $p<0,05$ ). Значення ОТ позитивно корелювало з рівнем САТ ( $r=0,629$ ;  $p<0,05$ ). В результаті вивчення кореляційних зв'язків нами виявлено, що плазматичний вміст глюкози мав позитивний та статистично достовірний взаємозв'язок з всіма показниками ліпідного спектру крові, що вивчалися, а саме з ЗХС ( $r=0,703$ ;  $p<0,05$ ), ТГ ( $r=0,617$ ;  $p<0,05$ ), ХС ЛПВЩ ( $r=0,609$ ;  $p<0,05$ ), ХС ЛПНЩ ( $r=0,613$ ;  $p<0,05$ ), ХС ЛПДНЩ ( $r=0,618$ ;  $p<0,05$ ). Крім того, мав місце сильний прямий кореляційний зв'язок між КА та тривалістю підвищення АТ ( $r=0,746$ ;  $p<0,05$ ) у хворих на АГ 1 групи.

При вивченні кореляційних взаємозв'язків у хворих на АГ 2 групи з підвищеним показником ОТ та нормальним рівнем ТГ нами встановлено пряму достовірну залежність між САТ та масою тіла ( $r=0,459$ ;  $p<0,05$ ), ІМТ ( $r=0,723$ ;  $p<0,05$ ); а також між ДАТ та масою тіла ( $r=0,568$ ;  $p<0,05$ ), ІМТ ( $r=0,654$ ;  $p<0,05$ ). Мала місце пряма залежність між ЧСС та рівнем HbA1c ( $r=0,470$ ;  $p<0,05$ ). На відміну від попередньої групи, у 2 групі хворих на АГ встановлено наявність достовірних прямих взаємозв'язків між плазматичним вмістом прозапального цитокіну ІЛ-18 та рівнем глюкози ( $r=0,654$ ;  $p<0,05$ ), інсуліну ( $r=0,654$ ;  $p<0,05$ ) натще, та індексом Саго ( $r=0,654$ ;  $p<0,05$ ). Плазматичний рівень HbA1c зростає паралельно тривалості АГ ( $r=0,474$ ;  $p<0,05$ ). Щодо параметрів ліпідного профілю, то нами не виявлено достовірних взаємозв'язків з показниками периферичної гемодинаміки, антропометричними характеристиками, рівнем інтерлейкінів, глюкометаболічними показниками в 2 групі хворих на АГ з підвищеною величиною ОТ та нормальним рівнем ТГ у плазмі крові.

При вивченні кореляційних взаємозв'язків у хворих на АГ 3 групи з підвищеною ОТ та підвищеним рівнем ТГ, тобто з фенотипом гіпертригліцеридемічної талії з'ясовано достовірний зв'язок між величиною САТ та масою тіла ( $r=0,559$ ;  $p<0,05$ ), ІМТ ( $r=0,796$ ;  $p<0,05$ ), ОТ ( $r=0,609$ ;  $p<0,05$ ); а також, між ДАТ та масою тіла ( $r=0,538$ ;  $p<0,05$ ), ІМТ ( $r=0,770$ ;

$p < 0,05$ ), ОТ ( $r=0,621$ ;  $p < 0,05$ ), що мали позитивний напрямок. Встановлено пряму залежність між ЧСС та рівнем глюкози ( $r=0,350$ ;  $p < 0,05$ ). Статистично достовірною залежністю позитивного напрямку мала місце між плазматичним вмістом ІЛ-18 та ІЛ-10 ( $r=0,358$ ;  $p < 0,05$ ). Крім того, виявлено кореляційний зв'язок між рівнем ЗХС та рівнем інсуліну ( $r=0,307$ ;  $p < 0,05$ ), та рівнями індексів інсулінорезистентності Саго ( $r=0,359$ ;  $p < 0,05$ ), НОМА ( $r=0,285$ ;  $p < 0,05$ ), FIRI ( $r=0,278$ ;  $p < 0,05$ ). Зворотний достовірний взаємозв'язок між рівнем ХС ЛПВЩ та рівнем 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 виявлено між ХС ЛПНЩ та інсуліном ( $r=0,253$ ;  $p < 0,05$ ), індексом Саго ( $r=0,312$ ;  $p < 0,05$ ).

Ми проаналізували гендерні особливості показників, що вивчалися у кожній групі хворих на АГ. Результати порівняльної характеристики у 1 групі хворих на АГ з нормальним показником ОТ та підвищеним рівнем ТГ в плазмі крові представлено у таблиці 4.2.

Таблиця 4.2

Гендерні відмінності гемодинамічних, антропометричних показників, рівеня інтерлейкінів, глікемічного і ліпідного профілю пацієнтів на АГ 1 групи з нормальним показником ОТ та підвищеним рівнем ТГ

Показники	1 група Нормальна ОТ та підвищений рівень ТГ		p
	Чоловіки (n=6)	Жінки (n=4)	
Вік, роки	52,67±5,15	49,25±4,37	p>0,05
Тривалість АГ, роки	8,83±1,54	4,00±0,91	p<0,05
САТ, мм рт.ст.	142,67±1,61	142,50±1,26	p>0,05
ДАТ, мм рт.ст.	91,67±1,31	90,50±1,26	p>0,05
ЧСС, уд/хв	78,67±2,82	77,00±2,08	p>0,05
Зріст, м	1,75±0,30	1,71±0,03	p>0,05
Маса тіла, кг	78,50±3,87	63,25±1,71	p<0,05
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	24,85±1,45	22,10±0,65	p<0,05
ОТ, см	80,33±2,36	76,00±2,94	p<0,05
ІЛ-18, пкг/мл	160,83±9,35	169,00±11,11	p<0,05
ІЛ-10, пкг/мл	85,98±2,99	87,58±2,98	p>0,05
ІЛ-18/ІЛ-10	1,87±0,08	1,93±0,11	p>0,05
Глюкоза, ммоль/л	5,33±0,55	5,12±0,19	p>0,05
Інсулін, мкОд/мл	11,05±3,12	15,69±6,43	p<0,05
Саго	0,60±0,10	0,45±0,11	p<0,05
НОМА	2,62±0,78	3,66±1,63	p<0,05

FIRI	2,38±0,70	3,33±1,50	p<0,05
HbA1c, %	5,34±0,40	5,91±0,79	p>0,05
ЗХС, ммоль/л	6,06±0,83	6,11±0,70	p>0,05
ТГ, ммоль/л	2,83±0,22	2,73±0,13	p>0,05
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,21±0,13	0,84±0,06	p<0,05
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	3,56±0,62	4,03±0,73	p>0,05
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	1,29±0,10	1,24±0,06	p>0,05
КА	4,00±0,38	6,45±1,09	p<0,05

Чоловіки та жінки даної групи суттєво не відрізнялися за віком, рівнем САТ, ДАД, ЧСС (p>0,05 у всіх випадках). В той час, як антропометричні показники: зріст, маса тіла, ІМТ та ОТ пацієнтів на АГ чоловічої статі були достовірно вищими за антропометричні показники жінок (p<0,05).

При аналізі активності плазматичної активності прозапальних та протизапальних інтерлейкінів нами встановлено, що плазматичний вміст прозапального цитокіну – ІЛ-18 у жінок хворих на АГ 1 групи, у яких мав місце нормальний показник ОТ та підвищений плазматичний вміст ТГ, достовірно перевищував плазматичний вміст цитокіну у чоловіків (Рис. 4.3).

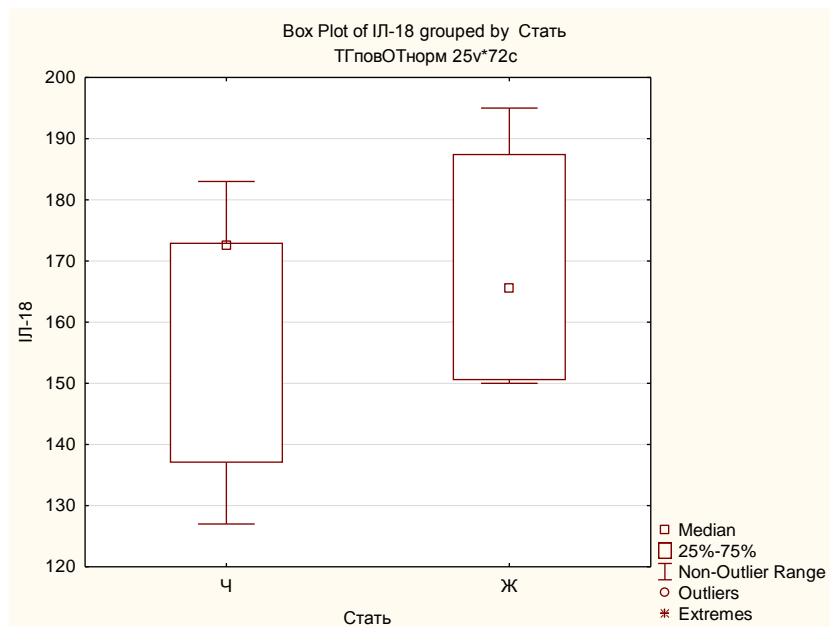


Рис. 4.3. Плазматичний рівень ІЛ-18 залежно від статі у хворих на АГ 1 групи з нормальною ОТ та підвищеним рівнем ТГ

Щодо, циркулюючого рівня протизапального цитокіну – ІЛ-10, то нами відзначено, що його рівень у жінок перевищував середні значення чоловіків

цієї групи, однак виявилось, що ці відмінності були статистично недостовірними (Рис. 4.4)

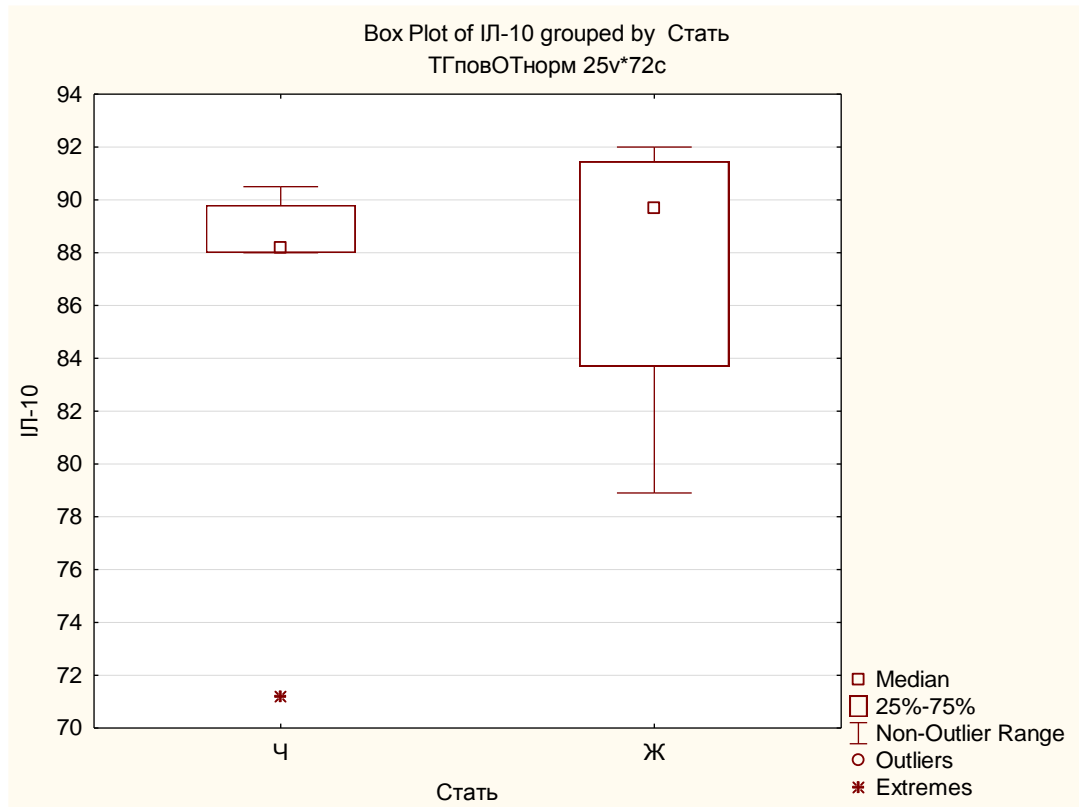


Рис. 4.4. Плазматичний рівень ІЛ-10 залежно від статі у хворих на АГ 1 групи з нормальною ОТ та підвищеним рівнем ТГ

При вивченні балансу прозапальної чи протизапальної ланки імунної відповіді, про що свідчило значення показника співвідношення ІЛ-18/ІЛ-10 нами встановлено, що у хворих на АГ 1 групи жіночої статі його середнє значення незначно та недостовірно перевищувало середнє значення показника співвідношення ІЛ-18/ІЛ-10 у хворих на АР 1 групи чоловічої статі (Рис. 4.5).

Пряму кореляційну залежність виявлено у чоловіків хворих на АГ 1 групи між рівнем ІЛ-18 та рівнем інсуліна натще ( $r=0,642$ ;  $p<0,05$ ), ЗХС ( $r=0,471$ ;  $p<0,05$ ), ТГ ( $r=0,556$ ;  $p<0,05$ ), ХС ЛПВЩ ( $r=0,626$ ;  $p<0,05$ ). Зворотна достовірна залежність мала місце між циркулюючим рівнем ІЛ-10 та рівнем інсуліну натще ( $r=-0,983$ ;  $p<0,05$ ), та між рівнем ІЛ-10 та індексами

інсулінорезистентності: Caro ( $r=-0,855$ ;  $p<0,05$ ), HOMA ( $r=-0,911$ ;  $p<0,05$ ), FIRI ( $r=0,904$ ;  $p<0,05$ ).

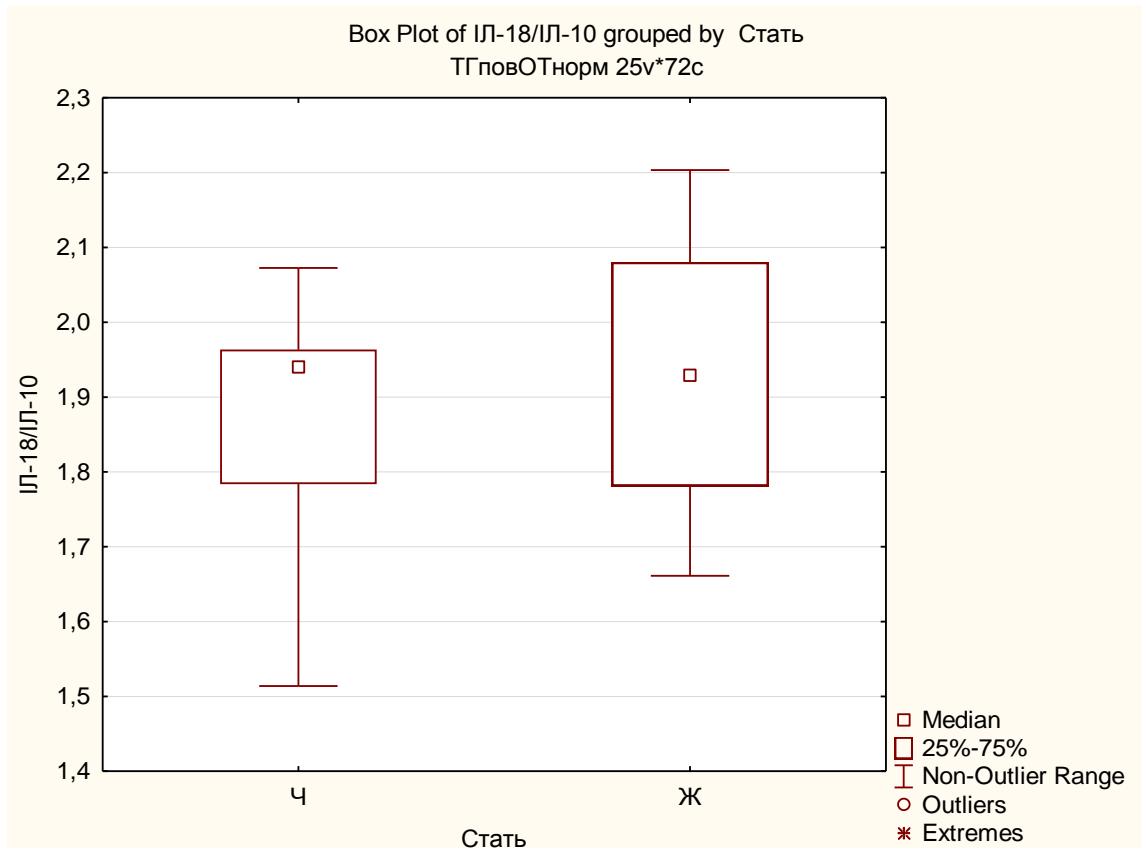


Рис. Рис. 4.5. Показник співвідношення ІЛ-18/ІЛ-10 залежно від статі у хворих на АГ 1 групи з нормальною ОТ та підвищеним рівнем ТГ

У жінок хворих на АГ 1 групи виявлено статистично достовірний кореляційний взаємзв'язок позитивного напрямку між рівнем ІЛ-18 та рівнем інсуліну натще ( $r=0,316$ ;  $p<0,05$ ), НbA1c ( $r=0,986$ ;  $p<0,05$ ), ТГ ( $r=0,884$ ;  $p<0,05$ ), ХС ЛПНЩ ( $r=0,345$ ;  $p<0,05$ ), ХС ЛПДНЩ ( $r=0,877$ ;  $p<0,05$ ). Зворотний напрямок мав достовірний взаємозв'язок між рівнем ІЛ-18 та рівнем ХС ЛПВЩ ( $r=0,361$ ;  $p<0,05$ ).

Вивчення гендерних відмінностей у 2 групі хворих на АГ з підвищеним показником ОТ та нормальним рівнем ТГ у плазмі крові показало (Табл. 4.3), що хворі різної статі достовірно не відрізнялися за віком, тривалістю АГ, рівнем САТ, ДАТ, ЧСС та зростом ( $p>0,05$ ).

Таблиця 4.3

Гендерні відмінності гемодинамічних, антропометричних показників, рівня інтерлейкінів, глікемічного і ліпідного профілю пацієнтів на АГ 2 групи з підвищеним показником ОТ та нормальним рівнем ТГ

Показники	2 група Підвищена ОТ та нормальний рівень ТГ		р
	Чоловіки (n=25)	Жінки (n=17)	
Вік, роки	62,72±1,13	62,94±1,39	p>0,05
Тривалість АГ, роки	9,68±1,28	9,65±1,48	p>0,05
САТ, мм рт.ст.	159,44±3,23	159,41±4,16	p>0,05
ДАТ, мм рт.ст.	100,32±1,48	99,53±1,90	p>0,05
ЧСС, уд/хв	79,56±1,50	79,11±1,80	p>0,05
Зріст, м	1,66±0,02	1,63±0,02	p>0,05
Маса тіла, кг	84,16±2,81	79,71±3,12	p<0,05
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	30,21±1,00	29,38±1,25	p<0,05
ОТ, см	104,04±2,19	102,71±2,49	p>0,05
ІЛ-18, пкг/мл	172,40±5,61	169,53±7,04	p>0,05
ІЛ-10, пкг/мл	77,97±1,07	76,26±0,73	p>0,05
ІЛ-18/ІЛ-10	2,22±0,08	2,23±0,10	p>0,05
Глюкоза, ммоль/л	5,92±0,35	5,36±0,24	p>0,05
Інсулін, мкОд/мл	12,31±1,41	11,41±1,30	p>0,05
Саго	0,59±0,06	0,55±0,06	p>0,05
НОМА	2,95±0,33	2,67±0,30	p>0,05
FIRI	2,92±0,38	2,42±0,27	p>0,05
НbA1c, %	7,18±0,49	7,06±0,49	p>0,05
ЗХС, ммоль/л	4,58±0,13	4,66±0,14	p>0,05
ТГ, ммоль/л	0,99±0,06	0,98±0,08	p>0,05
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,27±0,03	1,29±0,03	p>0,05
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	2,87±0,11	2,93±0,12	p>0,05
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	0,45±0,03	0,44±0,03	p>0,05
КА	2,66±0,11	2,64±0,11	p>0,05

Такі параметри трофологічного статусу, як маса тіла, ІМТ, ОТ у чоловіків достовірно перевищують подібні параметри жінок цієї групи (p<0,05).

Аналіз плазматичного рівня інтерлейкінів виявив тенденцію зростання прозапального компонента імунзапальної відповіді у чоловіків порівняно з жінками, про що свідчило вище значення середнього рівня прозапального цитокіну – ІЛ-18 у хворих чоловічої статі проти середнього рівня ІЛ-18 у хворих на АГ жіночої статі 2 групи з підвищеним значенням ОТ та нормальним вмістом ТГ в плазмі крові (Рис. 4.6).

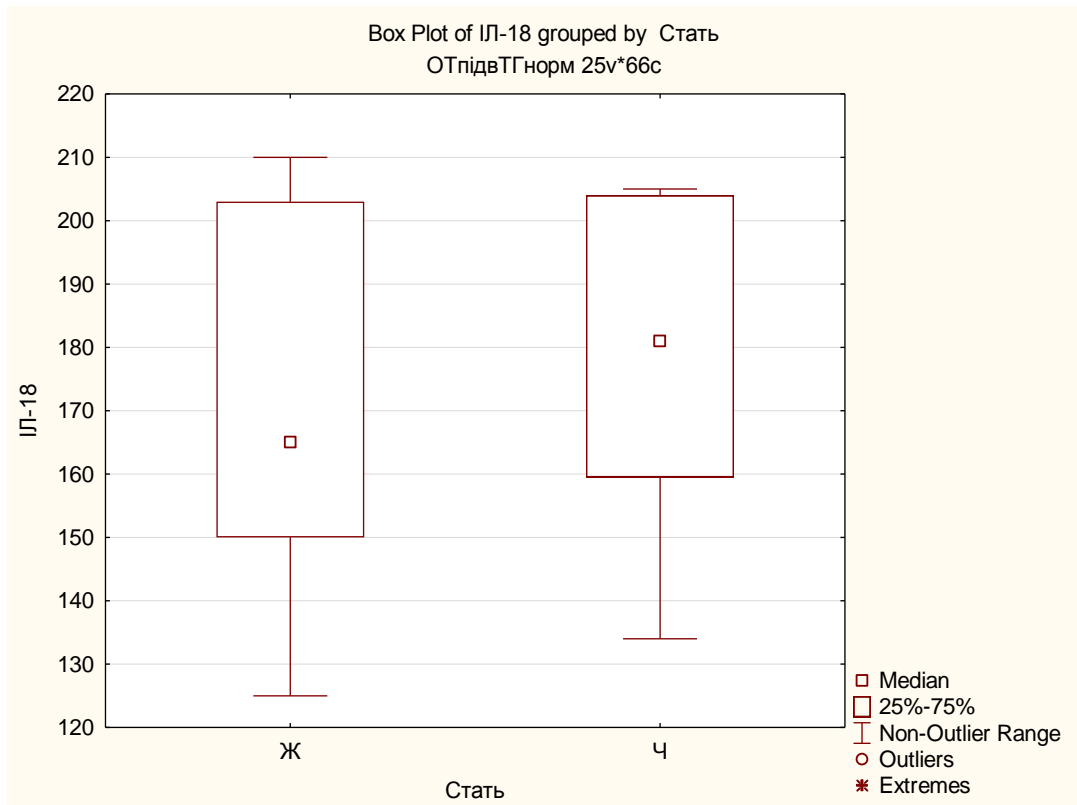


Рис. 4.6. Плазматичний рівень ІЛ-18 залежно від статі у хворих на АГ 2 групи з підвищеним значенням ОТ та нормальним рівнем ТГ

Середній рівень протизапального цитокіну – ІЛ-10, також, був вищим у чоловіків в порівнянні з жінками хворими на АГ 2 групи, але ці відмінності носили характер тенденції та були статистично недостовірними (Рис. 4.7).

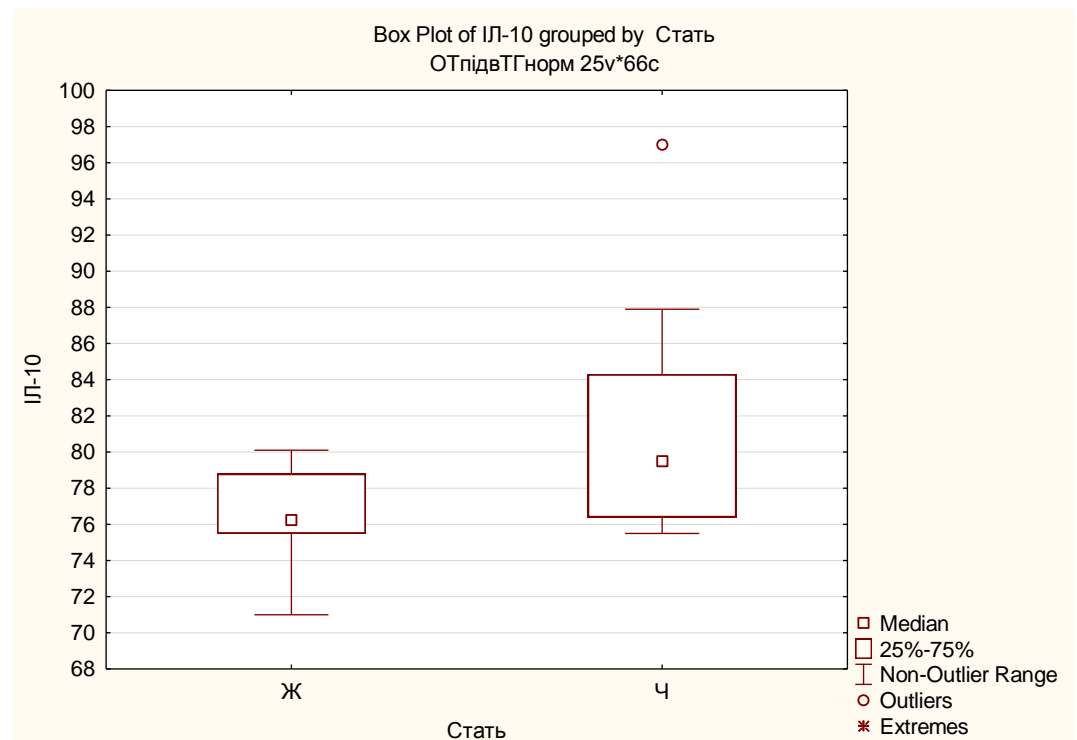


Рис. 4.7. Плазматичний рівень ІЛ-10 залежно від статі у хворих на АГ 2 групи з підвищеним значенням ОТ та нормальним рівнем ТГ

Недостовірними, також, виявилися розбіжності у середньому значенні співвідношення ІЛ-18/ІЛ-10 з незначною перевагою показника у чоловіків 2 групи (Рис. 4.8).

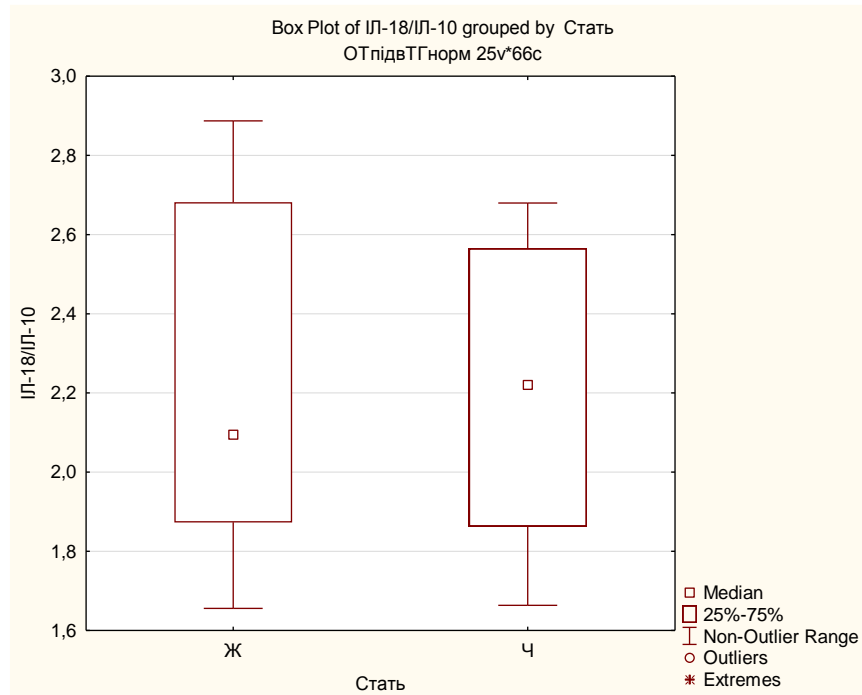


Рис. 4.8. Показник співвідношення ІЛ-18/ІЛ-10 залежно від статі у хворих на АГ 2 групи з підвищеним значенням ОТ та нормальним рівнем ТГ

При проведенні кореляційного аналізу у жінок 2 групи виявлено наявність достовірного зв'язку між рівнем ІЛ-10 та ЧСС ( $r=-0,586$ ;  $p<0,05$ ), зростом ( $r=-0,661$ ;  $p<0,05$ ), НbA1c ( $r=-0,482$ ;  $p<0,05$ ), що мав негативний напрямок. Рівень ІЛ-18 прямо було взаємопов'язано з індексом Caro ( $r=0,631$ ;  $p<0,05$ ), величину ІЛ-18/ІЛ-10 – з ЧСС ( $r=0,518$ ;  $p<0,05$ ), зростом ( $r=0,511$ ;  $p<0,05$ ), Caro ( $r=0,528$ ;  $p<0,05$ ) у жінок хворих на АГ 2 групи з підвищеним показником ОТ та нормальним рівнем ТГ. У чоловіків цієї 2 групи хворих на АГ нами встановлено наявність достовірного взаємозв'язку між плазматичним рівнем ІЛ-18 та рівнем глюкози венозної крові натще ( $r=0,527$ ;  $p<0,05$ ), рівнем інсуліну натще ( $r=0,679$ ;  $p<0,05$ ), індексом Caro ( $r=0,781$ ;  $p<0,05$ ). У всіх інших випадках кореляційні взаємозв'язки між показниками, що вивчалися були недостовірними.

Порівняльну характеристику гендерних відмінностей показників у 3 групі хворих на АГ з підвищеним показником ОТ та підвищеним рівнем ТГ, тобто з фенотипом гіпертригліцеридемічної талії, наведено у таблиці 4. 4.

Таблиця 4.4

Гендерні відмінності гемодинамічних, антропометричних показників, рівня інтерлейкінів, глікемічного і ліпідного профілю пацієнтів на АГ 3 групи з підвищеним показником ОТ та підвищеним рівнем ТГ

Показники	3 група Підвищена ОТ та підвищений рівень ТГ		p
	Чоловіки (n=29)	Жінки (n=37)	
Вік, роки	55,69±1,36	58,00±1,14	p>0,05
Тривалість АГ, роки	9,62±1,44	10,30±1,34	p>0,05
САТ, мм рт.ст.	158,14±2,68	162,35±2,50	p<0,05
ДАТ, мм рт.ст.	99,79±1,37	101,76±1,27	p<0,05
ЧСС, уд/хв	75,38±1,77	76,89±1,25	p>0,05
Зріст, м	1,71±0,01	1,68±0,02	p>0,05
Маса тіла, кг	92,21±2,70	86,76±2,18	p<0,05
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	30,72±0,98	31,31±0,78	p>0,05
ОТ, см	105,28±2,17	103,68±1,69	p>0,05
ІЛ-18, пкг/мл	167,76±3,52	180,62±2,93	p<0,05
ІЛ-10, пкг/мл	87,43±1,24	89,85±0,56	p>0,05
ІЛ-18/ІЛ-10	1,92±0,04	2,01±0,04	p>0,05
Глюкоза, ммоль/л	4,98±0,21	4,93±0,14	p>0,05
Інсулін, мкОд/мл	14,36±1,49	14,90±1,23	p>0,05
Саго	0,42±0,03	0,40±0,03	p>0,05
НОМА	3,26±0,44	3,37±0,34	p>0,05
FIRI	3,01±0,40	3,06±0,32	p>0,05
НbA1c, %	6,13±0,32	6,10±0,26	p>0,05
ЗХС, ммоль/л	6,32±0,29	5,66±0,20	p<0,05
ТГ, ммоль/л	2,82±0,08	2,63±0,06	p>0,05
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,15±0,06	1,09±0,05	p>0,05
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	3,89±0,22	3,38±0,17	p>0,05
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	1,28±0,04	1,19±0,03	p>0,05
КА	4,66±0,21	4,50±0,26	p>0,05

Чоловіки та жінки цієї групи не відрізнялися достовірно за віком, тривалістю АГ, ЧСС. Середня величина САТ, ДАТ була достовірно вищою у жінок порівняно з чоловіками 3 групи хворих на АГ з наявністю фенотипу гіпертригліцеридимічної талії.

Плазматичний вміст ІЛ-18 у жінок достовірно перевищував вміст ІЛ-18 у чоловіків хворих на АГ з фенотипом гіпертригліцеридемічної талії (Рис. 4.9)

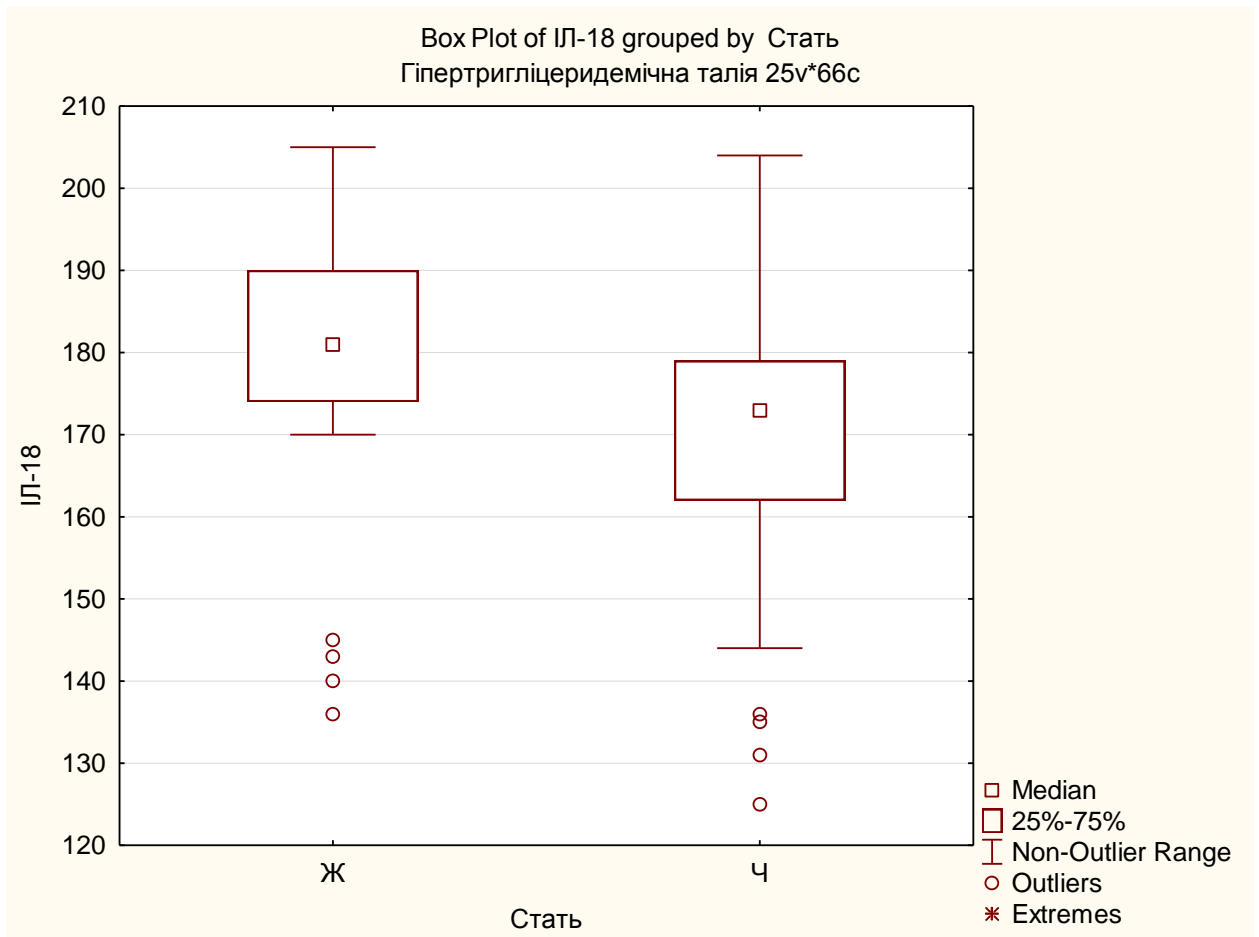


Рис. 4.9. Плазматичний рівень ІЛ-18 залежно від статі у хворих на АГ 2 групи з підвищеним значенням ОТ та підвищеним рівнем ТГ

Рівень ІЛ-10 у жінок характеризувався недостовірно вищими середніми значеннями порівняно з чоловіками (Рис. 4.10).

Середнє значення показника співвідношення ІЛ-18/ІЛ-10 свідчило про перевагу прозапальної активації над протизапальною у жінок хворих на АГ 3 групи в порівнянні з чоловіками цієї ж групи, однак ці розбіжності були статистично недостовірними (Рис. 4.11).

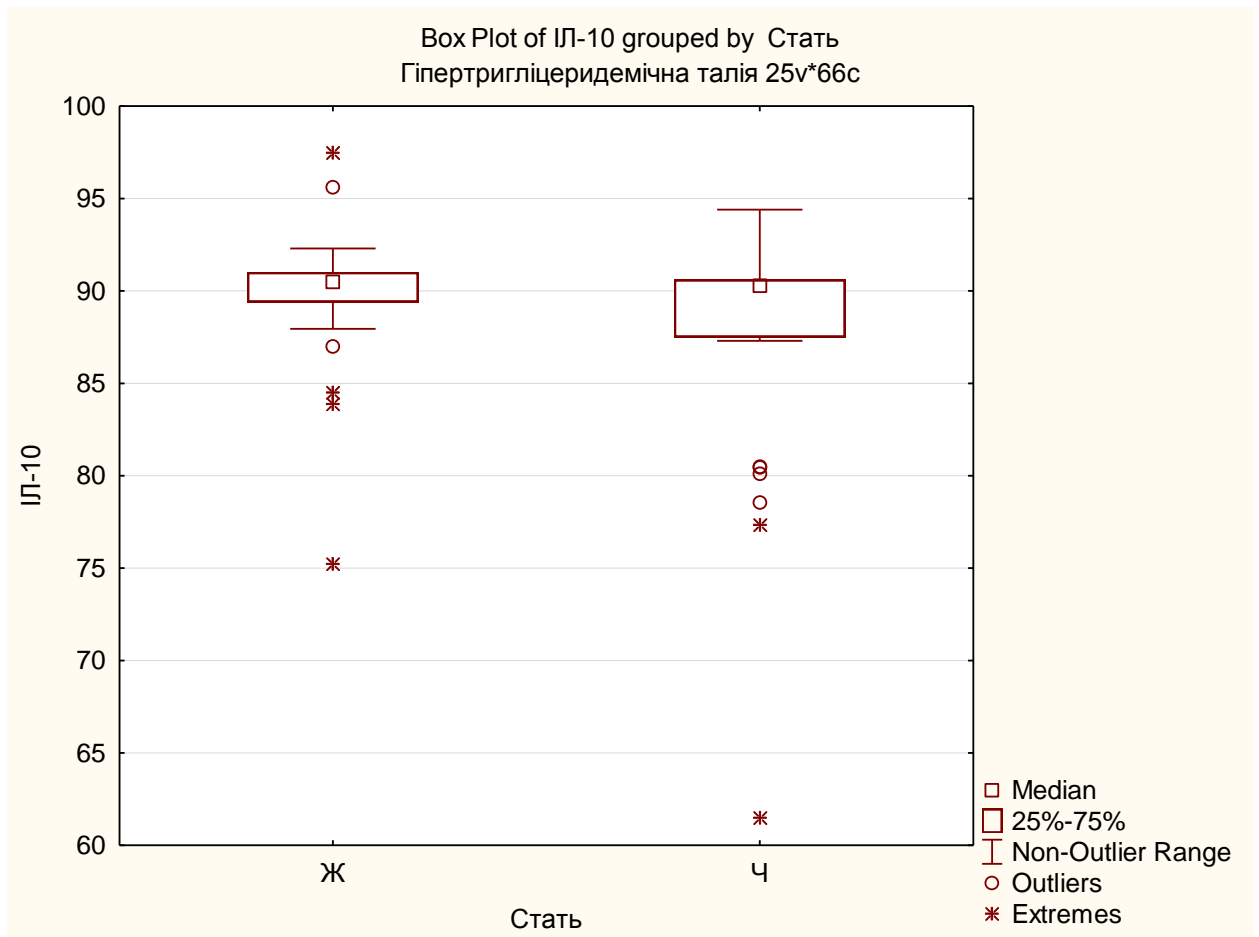


Рис. 4.10. Плазматичний рівень ІЛ-10 залежно від статі у хворих на АГ 2 групи з підвищеним значенням ОТ та підвищеним рівнем ТГ

Параметри вуглеводного обміну статистично достовірно не відрізнялися у хворих на АГ групи з підвищеним рівнем ТГ та підвищеним показником ОТ. Серед показників, що характеризують стан ліпідного метаболізму нами виявлено достовірні розбіжності лише рівню ЗХС, який був вищим у чоловіків порівняно з жінками.

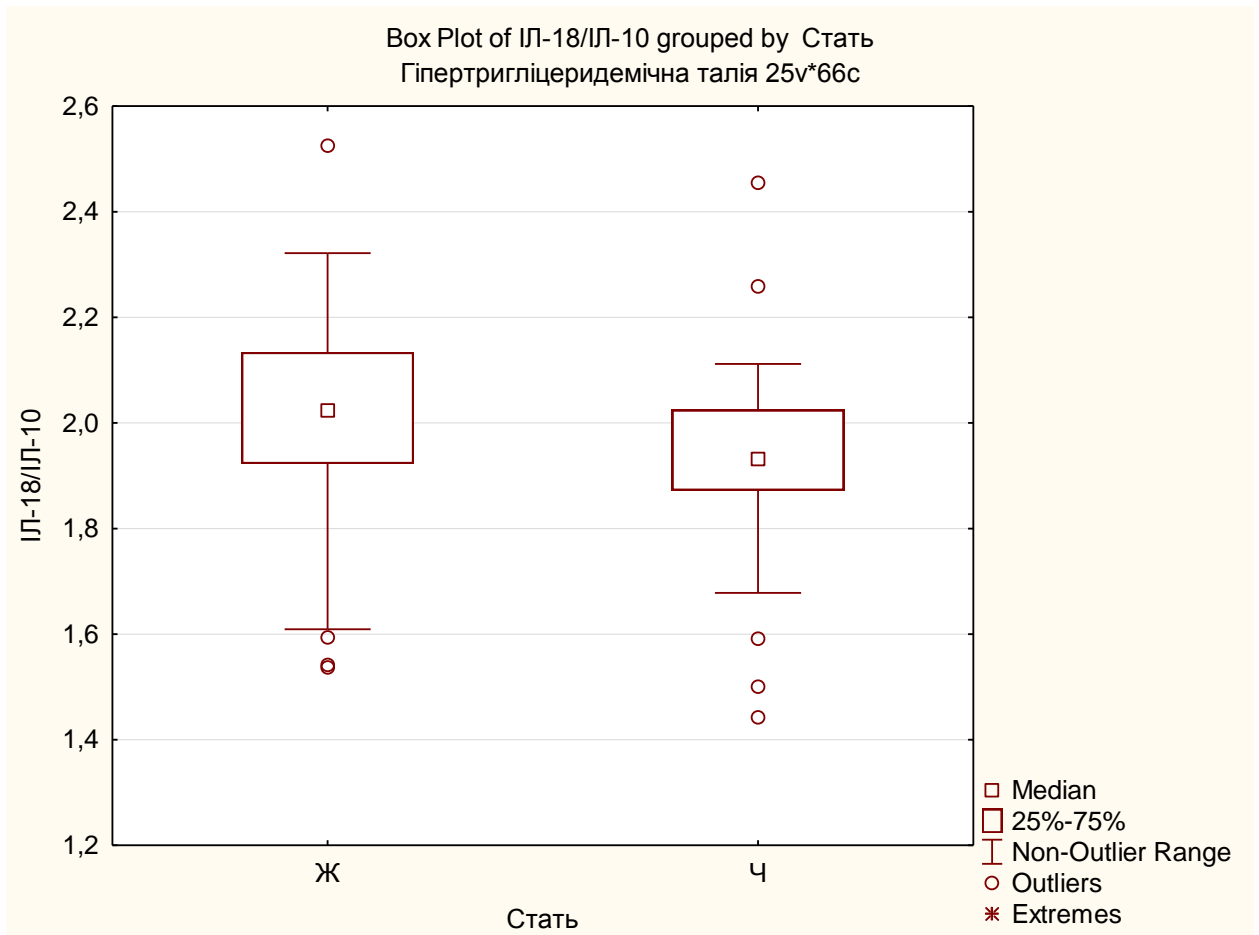


Рис. 4.11. Показник співвідношення ІЛ-18/ІЛ-10 залежно від статі у хворих на АГ 2 групи з підвищеним значенням ОТ та підвищеним рівнем ТГ

При проведенні кореляційного аналізу у жінок 3 групи виявлено наявність достовірного прямого зв'язку між рівнем ІЛ-18 та ОТ ( $r=0,357$ ;  $p<0,05$ ), рівнем інсуліну натще ( $r=0,306$ ;  $p<0,05$ ),  $HbA1c$  ( $r=0,329$ ;  $p<0,05$ ). Рівень ІЛ-10 зворотно було взаємопов'язано з ОТ ( $r=0,362$ ;  $p<0,05$ ), індексом Саго ( $r=-0,340$ ;  $p<0,05$ ). У чоловіків 3 групи хворих на АГ нами встановлено наявність достовірного взаємозв'язку між плазматичним рівнем ІЛ-10 та ДАТ ( $r=0,389$ ;  $p<0,05$ ), рівнем ТГ ( $r=0,399$ ;  $p<0,05$ ), величиною ХС ЛПДНЩ ( $r=0,402$ ;  $p<0,05$ ). Значення співвідношення ІЛ-18/ІЛ-10 було достовірно взаємопов'язано з рівнем ЗХС ( $r=0,465$ ;  $p<0,05$ ), ТГ ( $r=0,368$ ;  $p<0,05$ ), ХС ЛПНЩ ( $r=0,450$ ;  $p<0,05$ ).

Таким чином, нами виявлено, що пацієнти на АГ з наявністю фенотипу гіпертригліцеридемічної талії характеризувалися найбільш неблагоприємним глюкометаболічним та атерогенним профілем.

## РОЗДІЛ 5

## ГЛЮКОМЕТАБОЛІЧНИЙ ПРОФІЛЬ У ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ: ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК З ІНТЕРЛЕЙКІНЕМІЄЮ

Артеріальна гіпертензія асоціюється з порушеннями вуглеводного та ліпідного метаболізму, котрі вважаються одними з основних факторів ризику виникнення захворювання та визначають подальший його перебіг. Ми провели порівняльну характеристику параметрів глюкометаболічного профілю у гіпертензивних хворих та нормотензивних осіб контрольної групи (Таб. 5.1).

Таблиця 5.1

Порівняльна характеристика показників вуглеводного профілю у пацієнтів на АГ та осіб контрольної групи

Показники	Контрольна група	Хворі на АГ	p
Глюкоза, ммоль/л	4,57±0,34	5,21±0,12	<0,05
Інсулін, мкОД/мл	7,98±0,56	13,79±0,75	<0,05
Саго	0,61±0,06	0,47±0,02	<0,05
НОМА	2,01±0,22	3,17±0,20	<0,05
FIRI	1,42±0,12	2,95±0,19	<0,05
HbA1c, %	5,13±0,49	6,39±1,19	<0,05

За результатами порівняльної характеристики встановлено, що всі параметри вуглеводного обміну, а саме рівень глюкози, інсуліну, HbA1c хворих на АГ статистично достовірно перевищували аналогічні показники групи контролю.

Середній рівень показників ліпідного обміну: рівень загального холестерину (ЗХС), холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ), холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ), холестерину ліпопротеїнів дуже низької щільності (ХС ЛПДНЩ), тригліцеридів (ТГ), коефіцієнту атерогенності (КА) в загальній групі хворих

на АГ та у групах, що розділено залежно від статі хворих наведено у табл. 5.2.

Таблиця 5.2

## Характеристика показників ліпідного профілю у пацієнтів на АГ

Показники	Хворі на АГ n=104	Жінки n=59	Чоловіки n=45
ЗХС, ммоль/л	5,61±0,14	5,40±0,15	5,89±0,25
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,15±0,03	1,13±0,04	1,17±0,04
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	3,44±0,11	3,30±0,13	3,62±0,18
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	1,02±0,04	0,97±0,05	1,09±0,06
ТГ, ммоль/л	2,25±0,09	2,13±0,62	2,41±0,13
КА	4,11±0,15	4,07±0,23	4,16±0,19

При аналізі абсолютних показників, що характеризують стан ліпідного метаболізму у хворих на АГ виявлено гіперхолестеринемію (ЗХС > 5,0 ммоль/л) у 64 хворих (61,54 %), підвищення рівня ХС ЛПНЩ (> 3,0 ммоль/л) – у 68 хворих (65,38 %), гіпертригліцеридемію (ТГ > 1,7 ммоль/л) – у 76 хворих на АГ, що становило 73,08 %. Гіпоальфахолестеринемія мала місце у 15 (33,3 %) чоловіків (ХС ЛПВЩ < 1,0 ммоль/л) та у 32 (54,24 %) жінок (ХС ЛПВЩ < 1,2 ммоль/л). Дані показники є визначальними для стратифікації серцево-судинного ризику та впливають на прогноз подальшого перебігу АГ.

Останніми роками вивчається можливість залучення цитокінів до патогенетичних механізмів низки захворювань людини, в тому числі АГ та ЦД 2 типу. Ми визначили плазматичний рівень такого прозапального цитокіну, як ІЛ-18 та протизапального цитокіну, як ІЛ-10 у взаємозв'язку з показниками вуглеводного метаболізму у хворих на АГ залежно від наявності у них супутнього ЦД 2 типу та у порівнянні зі здоровими особами групи контролю.

Обстежені хворі та особи контрольної групи достовірно не відрізнялися за віком (Табл. 5.3). Не виявлено суттєвих відмінностей у тривалості АГ,

рівні САТ, ДАТ у обстежених хворих. Разом з тим, середнє значення ЧСС у пацієнтів АГ з супутнім ЦД 2 типу достовірно перевищувало величину ЧСС у пацієнтів АГ без встановленого діагнозу ЦД 2 типу, а також значення ЧСС осіб групи контролю.

Таблиця 5.3

Гемодинамічні, антропометричні показники, рівень інтерлейкінів та глікемічний профіль пацієнтів на АГ залежно від наявності ЦД 2 типу та контрольної групи

Показники	Контрольна група	АГ	АГ+ЦД 2 типу
Вік, роки	54,40±3,08	56,39±0,92	62,63±1,27
Тривалість АГ, роки	-	9,46±0,83	9,53±1,30
САТ, мм рт.ст.	124,40±1,97	157,69±1,73*	158,67±3,04*
ДАТ, мм рт.ст.	80,00±1,33	99,50±0,91*	99,53±1,45*
ЧСС, уд/хв	72,30±1,25	76,36±0,95	79,37±1,30†
Зріст, м	1,71±0,02	1,70±0,01	1,66±0,02
Маса тіла, кг	78,90±2,35	87,04±1,72*	82,70±2,54*
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	26,69±0,59	30,03±0,62*	29,97±0,52*
ОТ, см	93,10±2,22	100,82±1,58*	102,03±2,24*
ІЛ-18, пг/мл	84,30±0,80	173,57±2,29*	172,73±5,08*
ІЛ-10 пг/мл	60,96±0,51	88,59±0,60*	78,36±1,07*†
ІЛ-18/ІЛ-10	1,38±0,02	1,96±0,02*	2,22±0,08*
Глюкоза, ммоль/л	4,57±0,34	4,92±0,11	5,92±0,30*
Інсулін, мкОд/мл	7,98±0,56	14,38±0,92*	12,32±1,27*
НОМА	2,01±0,22	3,25±0,26*	2,99±0,30*
Саго	0,61±0,06	0,42±0,02*	0,59±0,05†
FIRI	1,42±0,02	2,97±0,24*	2,91±0,33*
HbA <sub>1c</sub> , %	5,13±0,49	5,95±0,18*	7,49±0,40*†

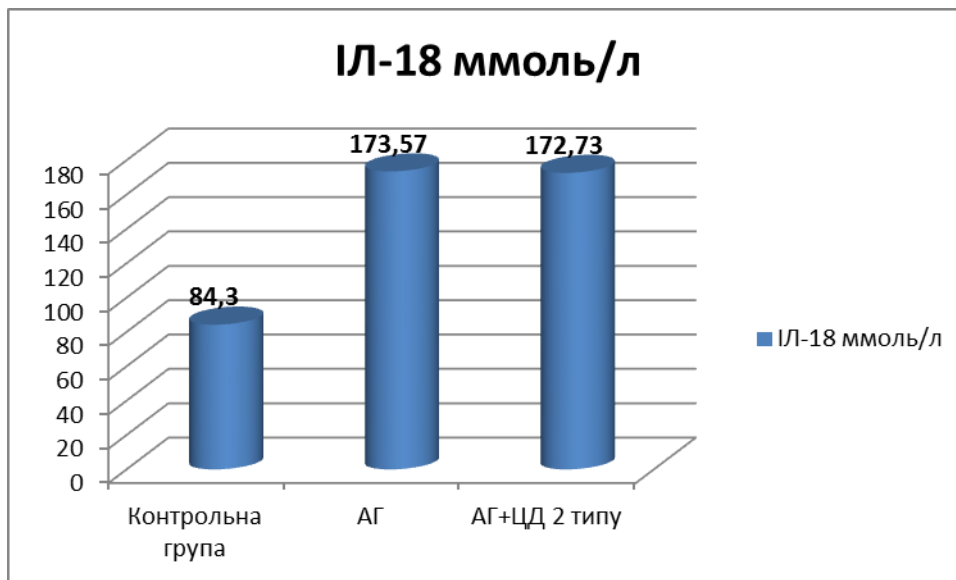
**Примітка:**

\* - розбіжності з контрольною групою статистично достовірні (p<0,05);

† - розбіжності з групою пацієнтів АГ статистично достовірні (p<0,05).

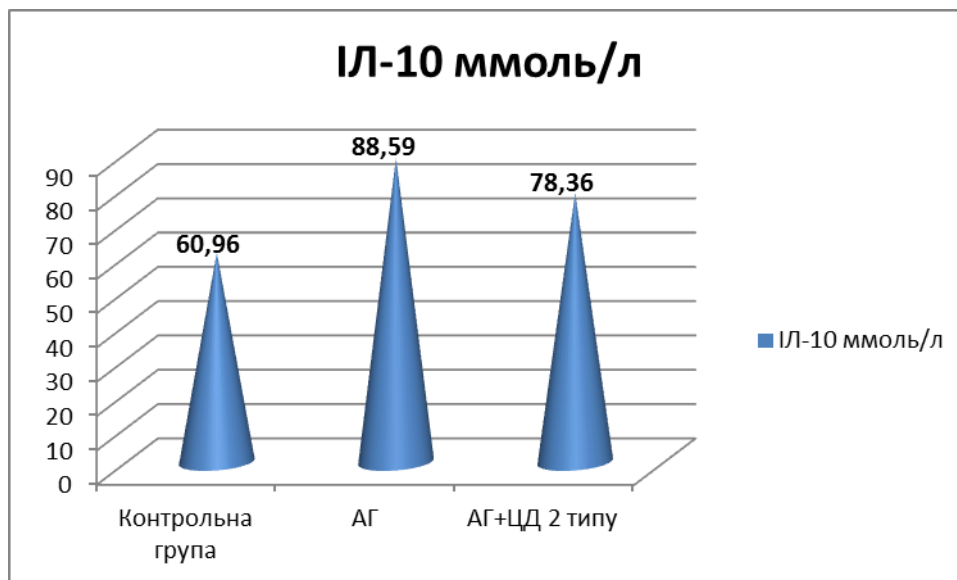
Антропометричні показники, такі як маса тіла, ІМТ, ОТ хворих обох груп не відрізнялись поміж собою, але були достовірно вищими за аналогічні показники практично здорових осіб контрольної групи.

При порівнянні рівню маркерів імунзапалення у осіб контрольної групи та пацієнтів АГ залежно від наявності у них ЦД 2 типу, нами визначено активацію прозапальної ланки імунної відповіді, про що свідчило достовірне зростання плазматичного рівню прозапального цитокіну - ІЛ-18 у пацієнтів АГ порівняно з контрольною групою (Рис. 5.1).



**Рис. 5. 1.** Плазматичний рівень ІЛ-18 у пацієнтів на АГ залежно від наявності супутнього ЦД 2 типу та у осіб контрольної групи.

Середній рівень протизапального цитокіну – ІЛ-10, також зростав у пацієнтів АГ в порівнянні з контрольною групою (Рис. 5.2). Крім того, середнє значення цього інтерлейкіну було статистично достовірно вищим у хворих на АГ без ЦД 2 типу проти середнього значення ІЛ-10 у хворих на АГ з супутнім ЦД 2 типу.



**Рис. 5. 2.** Плазматичний рівень ІЛ-10 у пацієнтів на АГ залежно від наявності супутнього ЦД 2 типу та у осіб контрольної групи.

За результатами аналізу показника співвідношення рівня ІЛ-18/ІЛ-10 встановлено максимальну прозапальну активність у хворих на АГ, що

супроводжується ЦД 2 типу, про що свідчило достовірне вище значення цього показника у групі хворих на АГ з ЦД 2 типу порівняно з хворими на АГ без ЦД 2 типу та з особами контрольної групи.

Показники вуглеводного метаболізму у хворих на АГ характеризувалися вищими середніми значеннями в порівнянні з контрольною групою. Особливо це стосувалося рівня інсуліну, HbA<sub>1c</sub> натще та індексів інсулінорезистентності, які в обох групах хворих на АГ були вищими за показники контрольною групи. Щодо вмісту глюкози, то він був достовірно вищим лише у групі пацієнтів на АГ з ЦД 2 типу. Оскільки у групі хворих на АГ без супутнього ЦД 2 типу мали місце порушення вуглеводного обміну, було проведено ПТТГ з метою виявлення прихованих порушень, так-званого «предіабету». Результати порівняльної характеристики при такому розподілі пацієнтів на 3 групи наведено у таблиці 5.4.

Пацієнти у групах порівняння не відрізнялися достовірно за віком, тривалістю захворювання ( $p>0,05$ ) та зростом ( $p>0,05$ ). Рівень АГ хворих за умов наявності порушень вуглеводного обміну у вигляді предіабету та ЦД 2 типу був достовірно вищим за рівень САГ і ДАГ пацієнтів на АГ без ознак порушень вуглеводного метаболізму. Величина ЧСС лише в групі хворих на АГ з ЦД 2 типу достовірно перевищувала величину ЧСС у групі АГ та АГ з супутнім предіабетом ( $p<0,05$ ).

Маса тіла хворих на АГ характеризувалася максимальним значенням у 2 групі, що достовірно перевищувала масу тіла хворих, як 1 групи, так і 3 групи ( $p<0,05$ ). Величина ІМТ, також був максимальною у пацієнтів 2 групи, АГ у яких асоціювалася з предіабетом, однак відмінності виявилися недостовірними ( $p>0,05$ ). Величина ОТ у хворих на АГ з супутніми порушеннями глікемічного профілю достовірно перевищувала величину у хворих на АГ, показники вуглеводного обміну у яких були у межах фізіологічної норми.

Гемодинамічні, антропометричні показники, рівень інтерлейкінів, глікемічний і ліпідний профіль пацієнтів на АГ залежно від наявності предіабету та ЦД 2 типу

Показники	АГ	АГ+предіабет	АГ+ЦД 2 типу
Вік, роки	55,23±1,38	57,41±1,17	62,63±1,27
Тривалість АГ, роки	9,15±1,12	9,97±1,30	9,53±1,30
САТ, мм рт.ст.	154,58±2,05	161,35±2,79*	158,67±3,04*
ДАТ, мм рт.ст.	97,76±1,13	101,53±1,40*	99,53±1,45*
ЧСС, уд/хв	76,28±0,93	76,47±1,76	79,37±1,30*†
Зріст, м	1,71±0,01	1,69±0,02	1,66±0,02
Маса тіла, кг	84,63±2,10	89,88±2,75*	82,70±2,54†
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	29,21±0,82	31,00±0,92	29,97±0,52
ОТ, см	99,28±2,17	102,64±2,31*	102,03±2,24*
Ч	97,90±2,51	105,62±4,86*	102,50±4,91*
Ж	105,53±3,38	100,81±2,26*	101,80±2,40*
ІЛ-18, пг/мл	166,35±3,01	182,06±2,45*	172,73±5,08*†
ІЛ-10 пг/мл	87,59±0,97	89,76±0,61	78,36±1,07*†
ІЛ-18/ІЛ10	1,90±0,04	2,02±0,02	2,22±0,08
Глюкоза натще, ммоль/л	4,66±0,09	5,23±0,20*	5,92±0,30*
Глюкоза після ПТТГ, ммоль/л	6,23±0,17	6,52±0,22	-
Інсулін натще, мкОд/мл	13,31±1,16	15,65±1,45*	12,32±1,27
Інсулін після ПТТГ, мкОд/мл	55,20±2,84	52,33±3,81	-
НОМА	2,89±0,30	3,66±0,43*	2,99±0,30
Саго	0,42±0,16	0,42±0,03	0,59±0,05*†
FIRI	2,58±0,27	3,43±0,49*	2,91±0,33*†
HbA <sub>1c</sub> , %	4,88±0,15	7,20±0,20*	7,49±0,40*†
ЗХС, ммоль/л	5,89±0,23	5,95±0,25	4,85±0,15*
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,09±0,05	1,15±0,5	1,24±0,04
Ч	1,15±0,08	1,15±0,07	1,25±0,06
Ж	1,00±0,05	1,14±0,07	1,24±0,05
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	3,57±0,19	3,60±0,21	3,97±0,12*
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	1,23±0,03	1,20±0,04	0,54±0,06*
ТГ, ммоль/л	2,71±0,08	2,53±0,09	1,18±0,13*
КА	4,65±0,23	4,50±0,37	3,03±0,21*

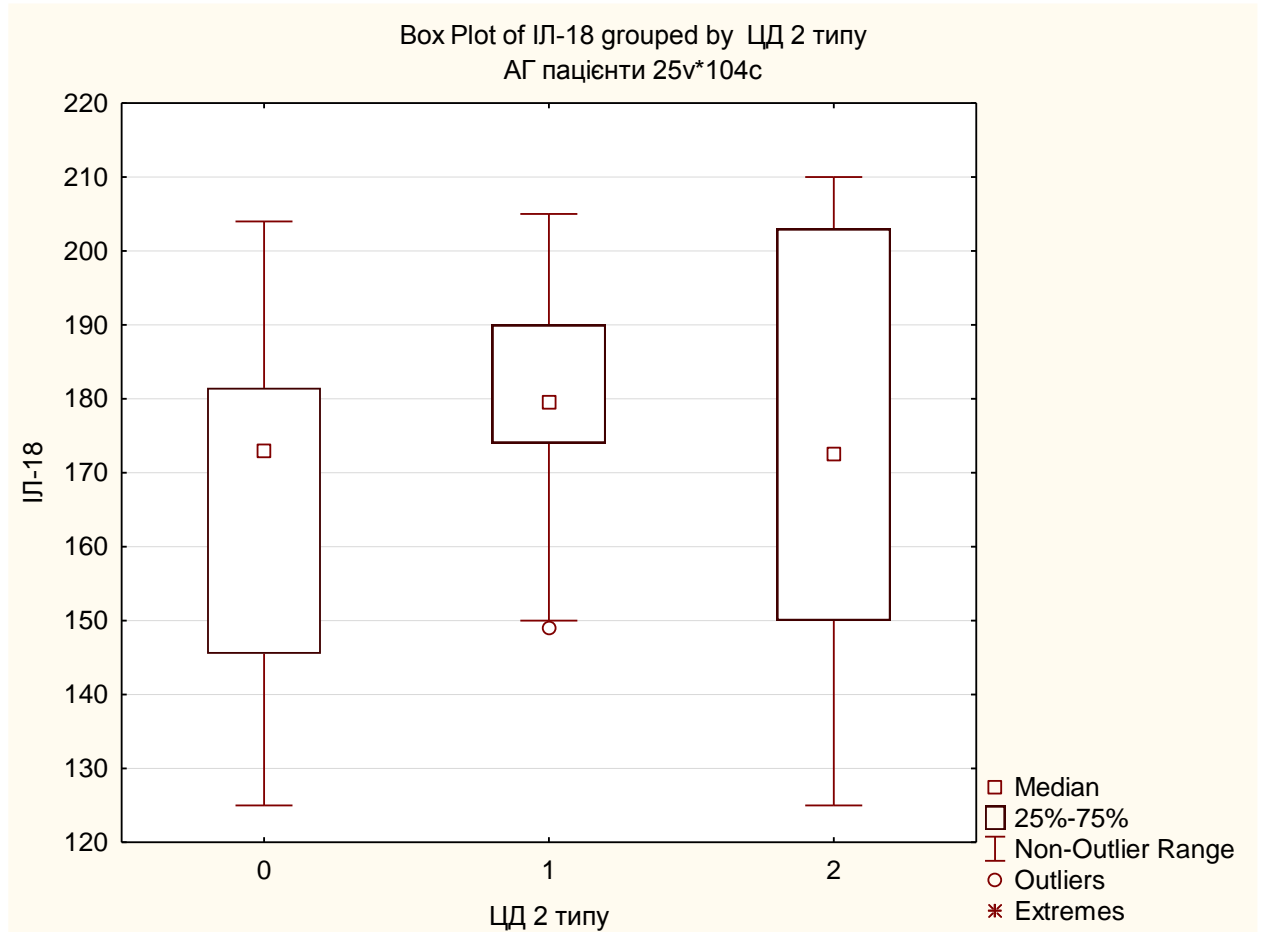
**Примітка:**

\* - розбіжності з групою АГ статистично достовірні (p<0,05);

† - розбіжності з групою АГ+предіабет статистично достовірні (p<0,05).

При аналізі плазматичної активності ІЛ-18 встановлено достовірне зростання його рівню у хворих на АГ з предіабетом й у хворих на АГ з ЦД 2 типу порівняно з хворими на АГ без порушень вуглеводного обміну. Причому, середнє значення ІЛ-18 при поєднанні АГ з ЦД 2 типу було

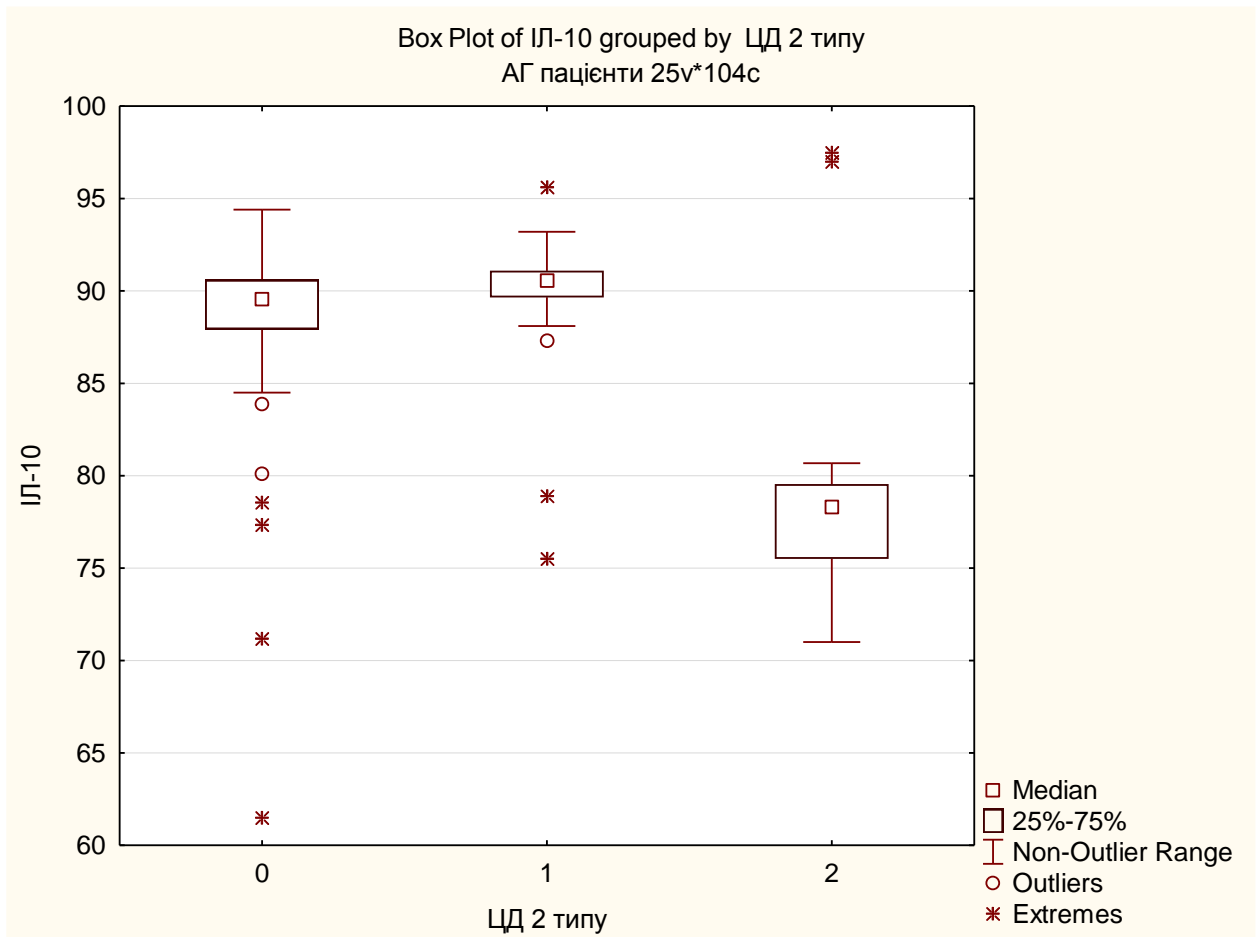
нижчим проти середнього значення ІЛ-18 при поєднанні АГ з предіабетом (Рис. 5.3).



**Рис. 5. 3.** Плазматичний рівень ІЛ-18 у пацієнтів на АГ залежно від наявності супутнього предіабету та ЦД 2 типу.

**Примітка:** 0 – пацієнти на АГ; 1 – пацієнти на АГ з предіабетом; 2 – пацієнти на АГ з ЦД 2 типу.

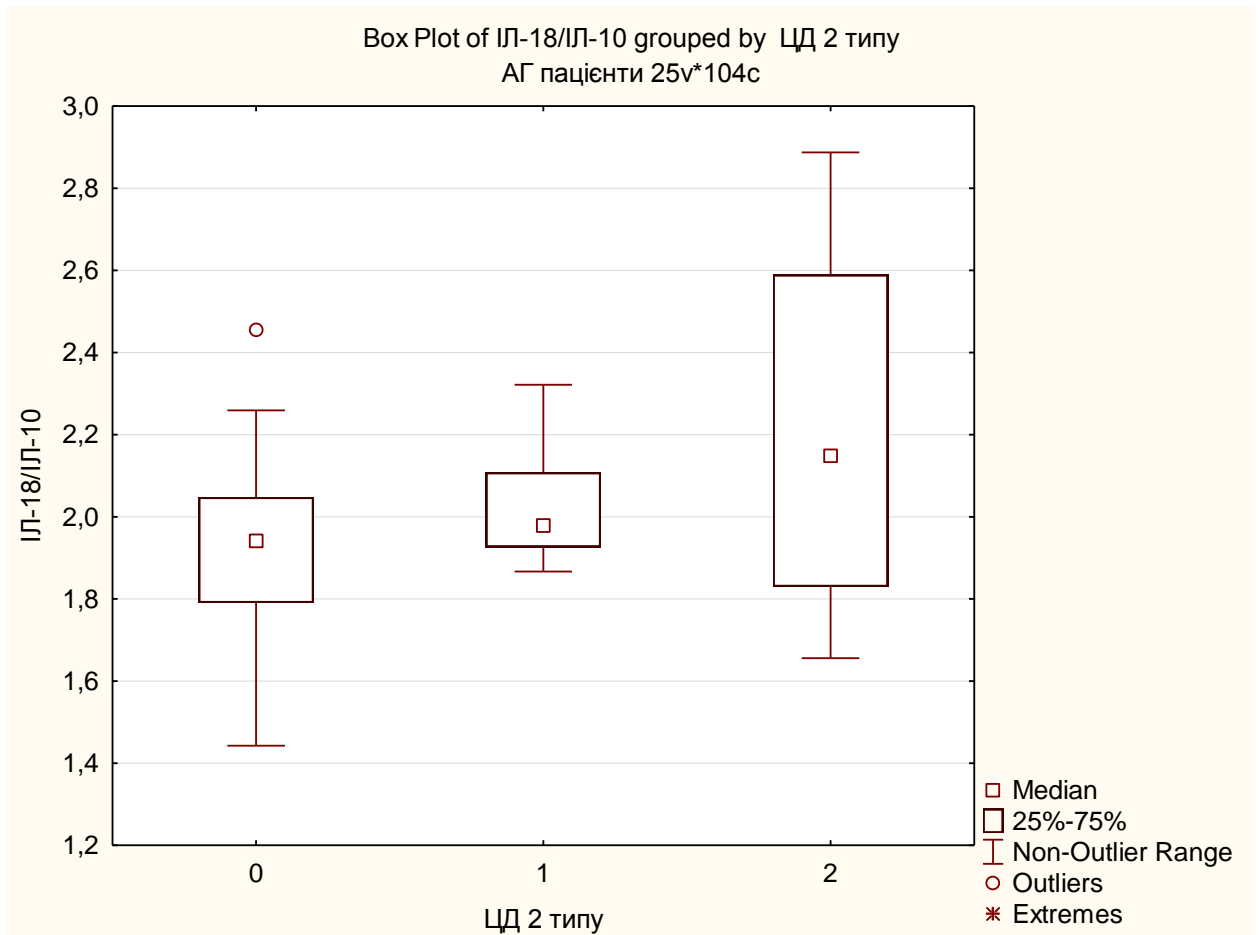
При аналізі плазматичного рівня ІЛ-10 у хворих на АГ залежно від наявності супутніх розладів вуглеводного обміну, нами виявлено зростання його вмісту у хворих на АГ з наявністю предіабету з достовірним зниженням у хворих на АГ з ЦД 2 типу (Рис.4.4). Тобто, спостерігалася подібна до ІЛ-18 тенденція зниження активності цитокіну у хворих на АГ, що супроводжується ЦД 2 типу.



**Рис. 5. 4.** Плазматичний рівень ІЛ-10 у пацієнтів на АГ залежно від наявності супутнього предіабету та ЦД 2 типу.

**Примітка:** 0 – пацієнти на АГ; 1 – пацієнти на АГ з предіабетом; 2 – пацієнти на АГ з ЦД 2 типу.

Ми проаналізували показник співвідношення плазматичного рівню ІЛ-18/ІЛ-10, зміни якого відображують перевагу чи то прозапальної, чи то протизапальної активності, у хворих на АГ залежно від наявності у них порушень глікемічного профілю (Рис. 5.5). Як видно з представленого рисунку, прозапальна активність зростала у пацієнтів на АГ з предіабетом та у пацієнтів на АГ з ЦД 2 типу, про що свідчило підвищення значення величини показника співвідношення ІЛ-18/ІЛ-10 у даних пацієнтів.



**Рис. 5. 5.** Співвідношення ІЛ-18/ІЛ-10 у пацієнтів на АГ залежно від наявності супутнього предіабету та ЦД 2 типу.

**Примітка:** 0 – пацієнти на АГ; 1 – пацієнти на АГ з предіабетом; 2 – пацієнти на АГ з ЦД 2 типу.

При проведенні кореляційного аналізу не вивлено достовірних взаємозв'язків між маркерами імунзапалення та показниками глюкометаболічного профілю у хворих на АГ без порушень вуглеводного метаболізму та у хворих на АГ з предіабетом. Разом з тим, у хворих на АГ з супутнім ЦД 2 типу відзначено достовірні взаємозв'язки між рівнем ІЛ-18 та рівнем інсуліну натще ( $p < 0,05$ ), між рівнем ІЛ-18 та індексом Caro ( $p < 0,05$ ) (Табл. 4.5). Пряму залежність виявлено між рівнем ІЛ-10 та вмістом інсуліну натще ( $p < 0,05$ ), між ІЛ-10 та індексом НОМА ( $p < 0,05$ ) і FIRI ( $p < 0,05$ ). Встановлено наявність достовірного кореляційного взаємозв'язку між показником співвідношення ІЛ-18/ІЛ-10 та рівнем інсуліну натще ( $p < 0,05$ ), а також, між даним показником та індексом Caro ( $p < 0,05$ ).

Кореляційні взаємозв'язки між маркерами імунзапалення та показниками глікометаболічного профілю у хворих на АГ з супутнім ЦД 2 типу

	Глюкоза натще	Інсулін натще	Саго	НОМА	FIRI	НbA1c
<b>ІЛ-18</b>	0,339556	<b>0,424405</b>	<b>0,533824</b>	-0,241791	-0,248992	0,213797
<b>ІЛ-10</b>	0,060826	<b>0,481431</b>	-0,220707	<b>0,496692</b>	<b>0,480542</b>	-0,103430
<b>ІЛ-18/ІЛ-10</b>	0,279959	<b>0,518693</b>	<b>0,535936</b>	-0,363310	-0,363156	0,235662

При вивченні показників ліпідного спектру найбільш суттєві відмінності виявлено щодо зростання середнього рівня ЗХС, ТГ у пацієнтів на АГ перших двох груп: без вуглеводних порушень та з наявністю предіабету. У хворих на АГ з ЦД 2 типу з'ясовано зниження рівню ЗХС, ТГ, КА та підвищення рівню ХС ЛПВЩ і ХС ЛПНЩ.

В подальшому хворих було розділено на підгрупи залежно від статі з метою вивчення можливих гендерних відмінностей імунзапальної активації при АГ залежно від наявності супутніх розладів глікемічного профілю. Результати порівняльної характеристики у групі хворих АГ без порушень глікометаболічного профілю представлено у Табл. 5.6.

Таблиця 5.6

Гемодинамічні, антропометричні показники, рівень інтерлейкінів, глікемічний і ліпідний профіль пацієнтів на АГ без глікометаболічних порушень залежно від статі

Показники	Пацієнти АГ без глікометаболічних порушень n=40		p
	Жінки n=15	Чоловіки n=25	
Вік, роки	56,67±2,16	55,50±1,90	p>0,05
Тривалість АГ, роки	11,27±2,05	8,50±1,40	p<0,05
САТ, мм рт.ст.	161,27±3,71	151,64±2,27	p<0,05
ДАТ, мм рт.ст.	100,87±1,90	96,82±1,35	p<0,05
ЧСС, уд/хв	77,13±1,75	75,82±1,21	p>0,05
Зріст, м	1,69±0,02	1,71±0,01	p>0,05
Маса тіла, кг	87,47±4,14	85,81±1,84	p>0,05
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	31,18±1,28	28,84±1,03	p>0,05
ОТ, см	105,53±3,38	97,91±2,51	p<0,05
ІЛ-18, пг/мл	169,13±4,88	163,23±4,77	p<0,05
ІЛ-10 пг/мл	88,97±0,59	86,27±1,68	p>0,05
ІЛ-18/ІЛ10	1,90±0,06	1,90±0,05	p>0,05
Глюкоза натще, ммоль/л	4,62±0,16	4,62±0,12	p>0,05

Глюкоза після ПТТГ, ммоль/л	5,98±0,20	6,47±0,30	p>0,05
Інсулін натще, мкОд/мл	14,24±1,58	12,16±1,47	p>0,05
Інсулін після ПТТГ, мкОд/мл	60,25±4,49	52,38±4,11	p<0,05
НОМА	3,13±0,47	2,57±0,36	p>0,05
Саго	0,37±0,03	0,46±0,04	p>0,05
FIRI	2,75±0,39	2,31±0,32	p>0,05
HbA <sub>1c</sub> , %	4,53±0,20	5,03±0,19	p<0,05
ЗХС, ммоль/л	5,40±0,24	6,28±0,36	p<0,05
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,00±0,05	1,15±0,08	p>0,05
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	3,21±0,25	3,87±0,27	p>0,05
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	1,20±0,03	1,26±0,06	p>0,05
ТГ, ммоль/л	2,63±0,07	2,77±0,13	p<0,05
КА	4,68±0,42	4,63±0,25	p>0,05

Пацієнти не відрізнялися за віком, ЧСС, зростом, масою тіла, ІМТ. Рівень АТ у жінок був вищим за чоловіків, вищим, також, був показник і ОТ. Щодо середнього рівню ІЛ-18, то у жінок він достовірно перевищував рівень ІЛ-18 пацієнтів на АГ чоловічої статі (Рис. 5.6).

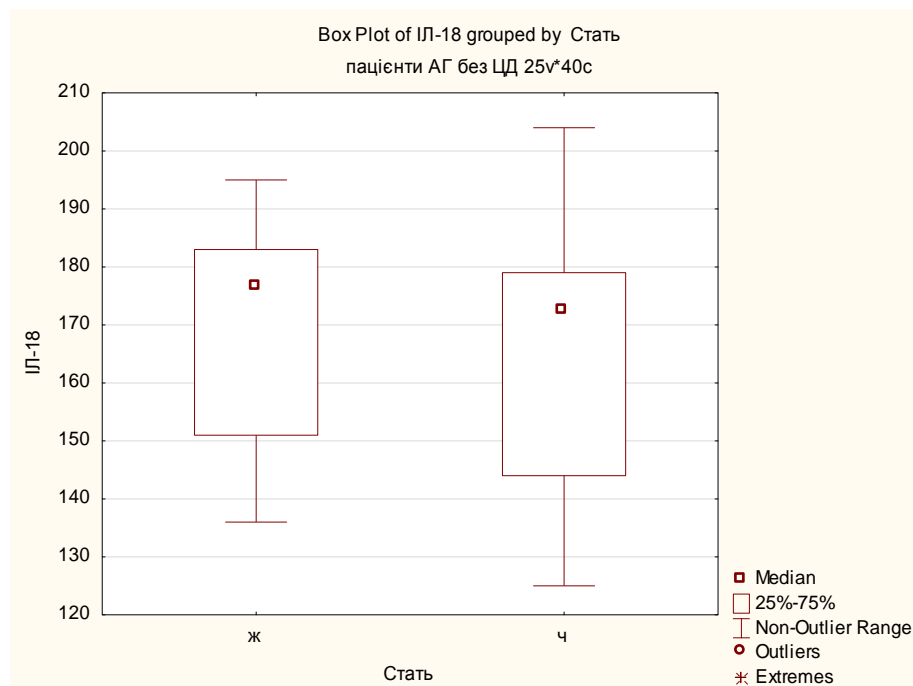


Рис. 5.6. Рівень ІЛ-18 у пацієнтів АГ без глюкометаболических порушень залежно від статі.

Середній вміст ІЛ-10, також, був вищим у жінок порівняно з чоловіками, однак ці відмінності виявилися недостовірними (Рис. 5.7).

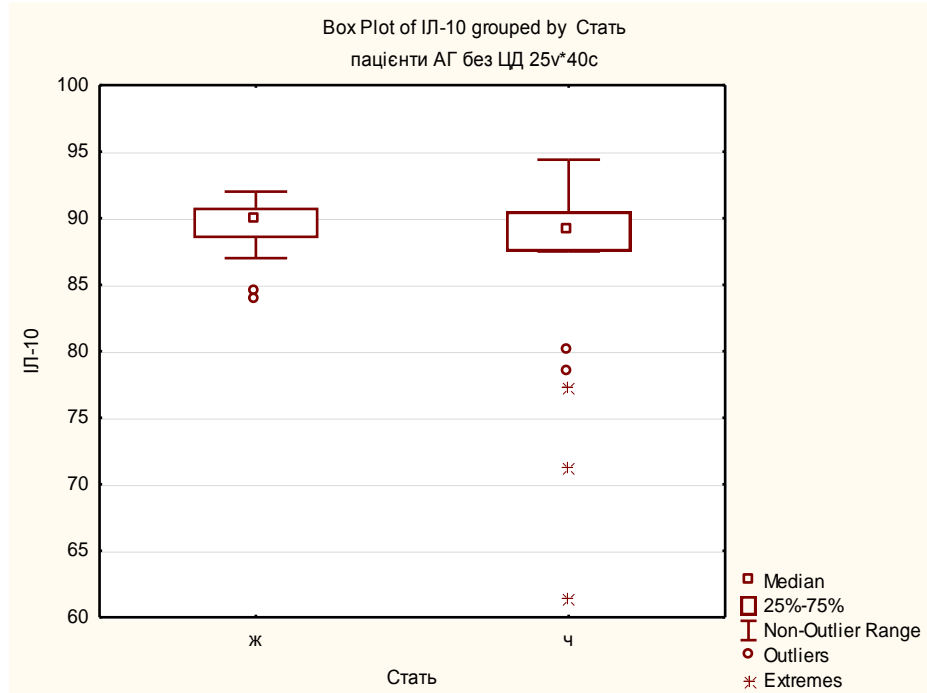


Рис. 5.7. Рівень ІЛ-10 у пацієнтів АГ без глюкометаболічних порушень залежно від статі.

Недостовірними були відмінності показника співвідношення ІЛ-18/ІЛ-10 у жінок та чоловіків хворих на АГ без супутніх розладів вуглеводного метаболізму (Рис. 5.8).

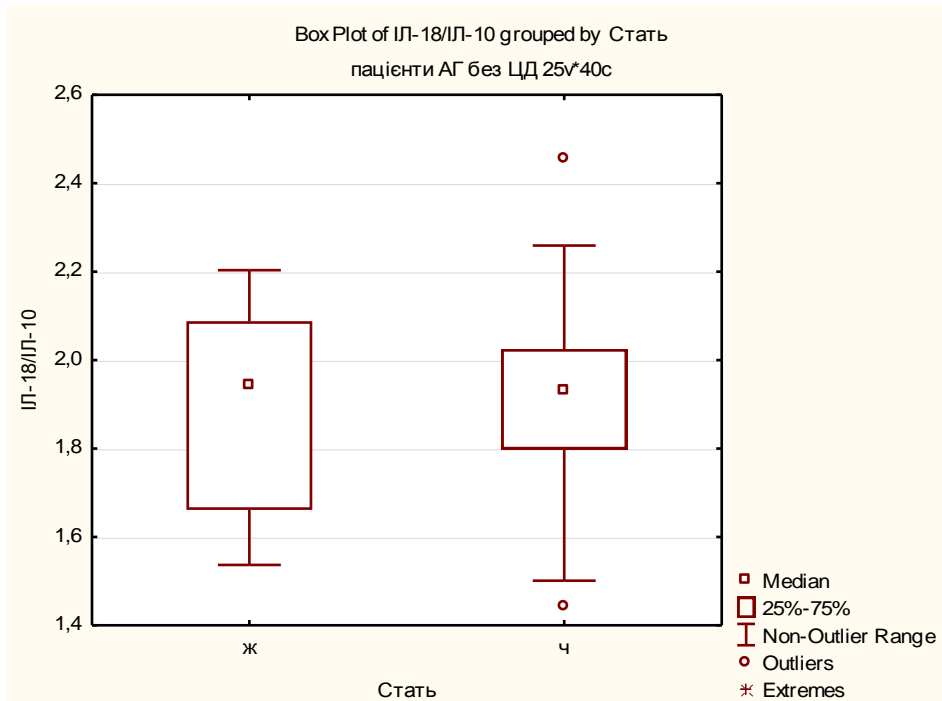


Рис. 5.8. Показник ІЛ-18/ІЛ-10 у пацієнтів АГ без глюкометаболічних порушень залежно від статі.

Серед показників вуглеводного обміну, лише рівень HbA1c характеризувався достовірно вищими показниками у чоловіків порівняно з жінками. У всіх інших випадках порівняння відмінності були недостовірними. При аналізі параметрів ліпідного метаболізму встановлено достовірне переважне зростання рівня ЗХС та ТГ у чоловіків в порівнянні з жінками цієї підгрупи.

При вивченні взаємозв'язків між рівнем інтерлейкінів та показниками глікемічного профілю у групі пацієнтів на АГ без глюкометаболічних порушень нами відзначено відсутність достовірних взаємозв'язків між параметрами, що вивчалися (Табл. 5.7).

Таблиця 5.7

Кореляційні взаємозв'язки між маркерами імунзапалення та показниками глюкометаболічного профілю у хворих на АГ без супутніх глюкометаболічних розладів залежно від статі

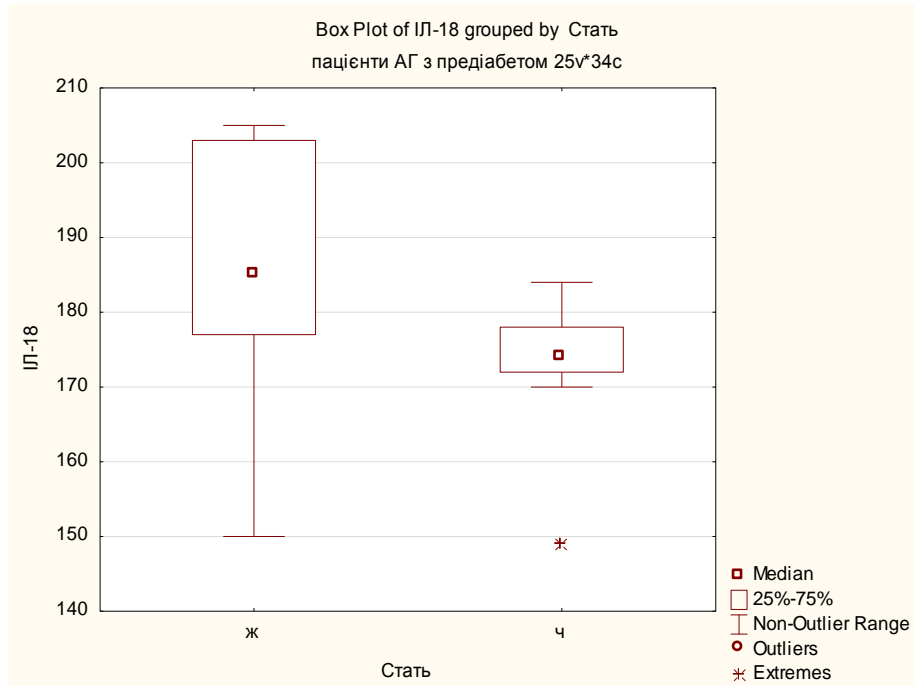
Жінки	Глюкоза натще	Глюкоза після ПТТГ	Інсулін натще	Інсулін після ПТТГ	Саго	НОМА	FIRI	HbA1c
ІЛ-18	0,171530	-0,080055	0,428643	-0,221957	-0,343019	0,337125	0,385271	-0,154227
ІЛ-10	0,058820	-0,084877	0,121977	-0,051302	-0,035739	0,053893	0,113824	-0,338142
ІЛ-18/ІЛ-10	0,160740	-0,063911	0,403824	-0,207810	-0,333429	0,323781	0,362270	-0,101550
<b>Чоловіки</b>								
ІЛ-18	-0,410304	0,150948	-0,289068	0,188283	0,006537	-0,331991	-0,331533	0,345778
ІЛ-10	-0,240608	0,308951	-0,479263	0,288269	0,430947	-0,486034	-0,486400	0,108811
ІЛ-18/ІЛ-10	-0,423608	-0,004205	-0,089110	0,077967	-0,272200	-0,144257	-0,143518	0,417534

Гендерні особливості гемодинамічних, антропометричних показників, інтерлейкінемії та глюкометаболічного профілю хворих на АГ з супутнім предіабетом наведені і таблиці 5.8. При порівняльному аналізі нами не виявлено статистично достовірних гендерних відмінностей віку хворих, тривалості АГ, середнього рівня АТ, ЧСС, та показників, що характеризують стан вуглеводного метаболізму. В той час, як маса тіла, ОТ хворих чоловічої статі статистично достовірно перевищували відповідні показники хворих на АГ з супутнім предіабетом жіночої статі.

Гемодинамічні, антропометричні показники, рівень інтерлейкінів, глікемічний і ліпідний профіль пацієнтів на АГ з предіабетом залежно від статі

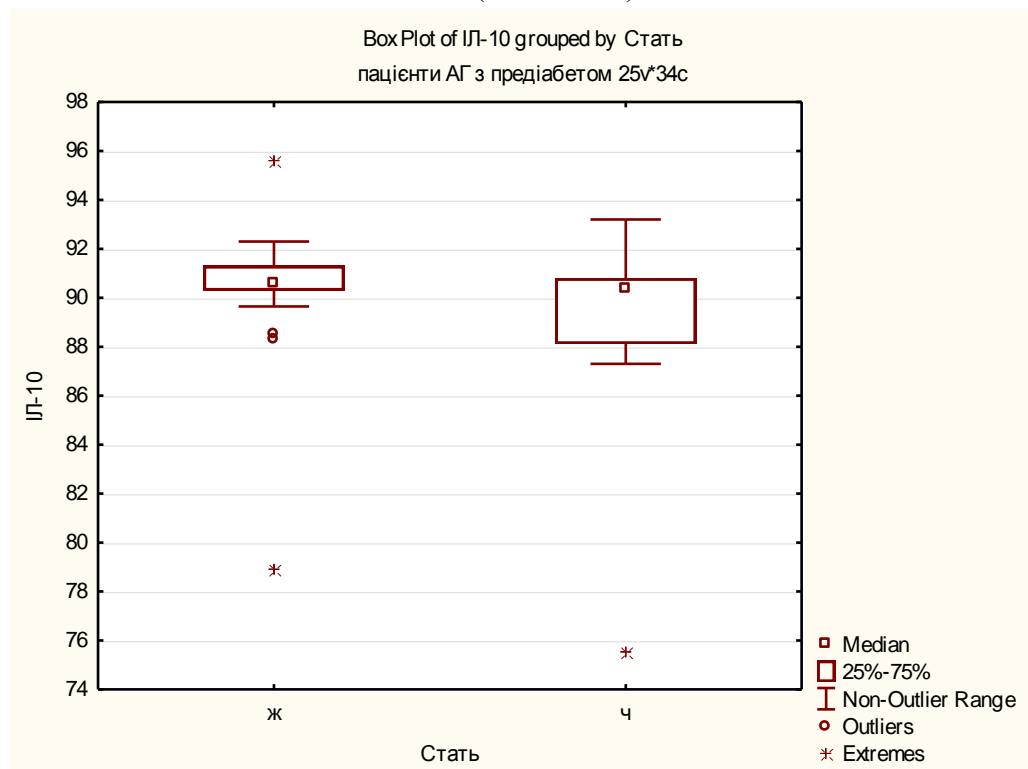
Показники	Пацієнти АГ з предіабетом n=34		p
	Жінки n=21	Чоловіки n=13	
Вік, роки	58,90±1,27	55,00±2,17	p>0,05
Тривалість АГ, роки	9,57±1,84	10,62±1,74	p>0,05
САТ, мм рт.ст.	160,29±3,43	163,08±4,90	p>0,05
ДАТ, мм рт.ст.	101,14±1,74	102,15±2,41	p>0,05
ЧСС, уд/хв	76,57±1,82	76,31±3,21	p>0,05
Зріст, м	1,68±0,02	1,72±0,03	p>0,05
Маса тіла, кг	85,90±2,59	96,31±5,56	p<0,05
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	30,68±1,02	31,52±1,68	p>0,05
ОТ, см	100,81±2,26	105,62±4,86	p<0,05
ІЛ-18, пг/мл	187,19±3,24	173,77±2,38	p<0,05
ІЛ-10 пг/мл	90,28±0,65	88,92±1,20	p>0,05
ІЛ-18/ІЛ10	2,07±0,03	1,96±0,02	p<0,05
Глюкоза натще, ммоль/л	5,05±0,20	5,52±0,41	p>0,05
Глюкоза після ПТТГ, ммоль/л	6,59±0,32	6,41±0,26	p>0,05
Інсулін натще, мкОд/мл	15,69±1,79	16,52±2,54	p>0,05
Інсулін після ПТТГ, мкОд/мл	50,99±5,76	54,71±3,07	p>0,05
НОМА	3,43±0,50	4,03±0,82	p>0,05
Саго	0,41±0,04	0,42±0,06	p>0,05
FIRI	3,19±0,47	3,83±0,73	p>0,05
НbАс1, %	7,11±0,19	7,34±0,43	p>0,05
ЗХС, ммоль/л	5,40±0,24	5,97±0,45	p>0,05
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,00±0,05	1,15±0,07	p>0,05
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	3,21±0,25	3,58±0,37	p>0,05
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	1,20±0,03	1,24±0,07	p>0,05
ТГ, ммоль/л	2,63±0,07	2,74±0,17	p>0,05
КА	4,68±0,42	4,29±0,34	p>0,05

Прозапальна ланка імунзапальної активності, про що свідчив рівень ІЛ-18, була більш вираженою у жінок порівняно з чоловіками хворими на АГ, перебіг якої супроводжувався наявністю прихованих порушень вуглеводного метаболізму у вигляді предіабету (Рис. 5.9). Подібна тенденція була відзначена і хворих на АГ без супутніх розладів вуглеводного метаболізму.



**Рис. 5.9.** Рівень ІЛ-18 у пацієнтів АГ з предіабетом залежно від статі.

В той час, як середній рівень ІЛ-10 суттєво не відрізнявся поміж хворими чоловічої та жіночої статі (Рис. 5.10).



**Рис. 5.10.** Рівень ІЛ-10 у пацієнтів АГ з предіабетом залежно від статі.

Середнє значення показника співвідношення ІЛ-18/ІЛ-10 у жінок на АГ, що асоційована з предіабетом достовірно перевищувало значення показника співвідношення ІЛ-18/ІЛ-10 у чоловіків на АГ з предіабетом, що відображало перевагу прозапального компонента імунної відповіді над протизапальним (Рис. 5.11).

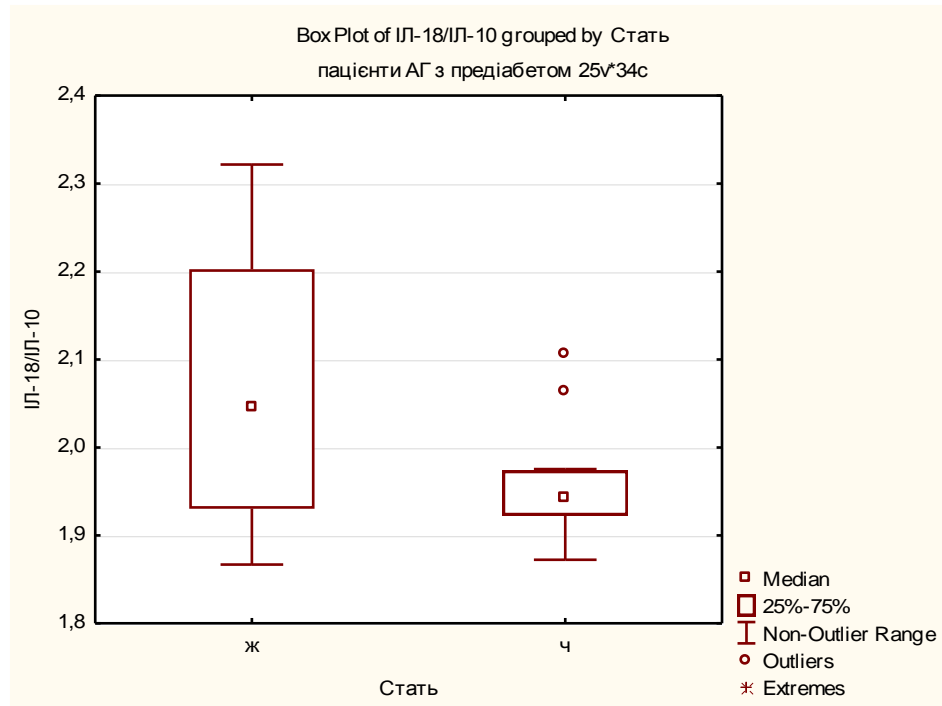


Рис. 5.11. Показник ІЛ-18/ІЛ-10 у пацієнтів АГ з предіабетом залежно від статі.

Показники ліпідного спектру достовірно не відрізнялися поміж собою у хворих різної статі у групі за наявності коморбідного перебігу АГ та предіабету.

При проведенні кореляційного аналізу виявлено пряму достовірну залежність між рівнем ІЛ-18 та рівнем інсуліну натще ( $p < 0,05$ ), між показником співвідношення ІЛ-18/ІЛ-10 та рівнем глюкози натще ( $p < 0,05$ ), інсуліну натще ( $p < 0,05$ ), та індексами НОМА і FIRI ( $p < 0,05$  в обох випадках) у жінок. Зворотний взаємозв'язок між рівнем ІЛ-10 та рівнем глюкози натще ( $p < 0,05$ ), та між показником ІЛ-18/ІЛ-10 і індексом Саго ( $p < 0,05$ ) мав місце у жінок хворих на АГ з супутнім предіабетом (Табл. 5.9).

Кореляційні взаємозв'язки між маркерами імунзапалення та показниками глюкометаболічного профілю у хворих на АГ з предіабетом залежно від статі

Жінки	Глюкоза натще	Глюкоза після ПТТГ	Інсулін натще	Інсулін після ПТТГ	Саго	НОМА	FIRI	HbA1c
ІЛ-18	0,166791	0,038192	0,321184	0,256210	-0,319208	0,244669	0,283185	-0,119574
ІЛ-10	-0,316307	0,019219	-0,107013	0,063381	0,006495	-0,126809	-0,147989	0,015783
ІЛ-18/ІЛ-10	0,369394	0,045135	0,447933	0,280620	-0,393173	0,364371	0,423355	-0,149753
Чоловіки								
ІЛ-18	0,020528	0,402131	-0,108519	0,519614	0,097621	0,182926	0,049041	0,080524
ІЛ-10	0,058848	-0,048667	0,481474	-0,061691	-0,615902	0,125544	0,230401	0,153450
ІЛ-18/ІЛ-10	-0,010393	0,285497	-0,265604	0,368487	0,310103	0,070245	-0,060233	-0,011819

У чоловіків цієї підгрупи встановлено наявність достовірних кореляційних зв'язків між плазматичним вмістом ІЛ-18 та вмістом глюкози і інсуліну через 2 години після ПТТГ ( $p < 0,05$  в обох випадках). Позитивна залежність мала місце між концентрацією ІЛ-10 та інсуліном натще ( $p < 0,05$ ), а також, між показником співвідношення ІЛ-18/ІЛ-10 та вмістом інсуліну через 2 години після ПТТГ ( $p < 0,05$ ). У всіх інших випадках кореляційні взаємозв'язки між показниками, що вивчалися виявилися недостовірними.

В подальшому ми вивчили гендерні особливості показників периферичної гемодинаміки – рівню САТ, ДАТ, ЧСС; трофологічного статусу – зріст, маса тіла, ІМТ, ОТ; рівня інтерлейкінів – ІЛ-18, ІЛ-10 та показник співвідношення рівня ІЛ-18/ІЛ-10, вуглеводів та ліпідів у хворих на АГ за умов наявності у них супутнього ЦД 2 типу (Таб. 5.10).

При цьому встановлено, що пацієнти достовірно не відрізнялися за віком, тривалістю АГ, середнім рівнем САТ, ДАТ та ЧСС. Антропометричні показники: зріст, маса тіла та ОТ у чоловіків достовірно перевищували аналогічні показники жінок. В той час як, такой показник, як ІМТ характеризувався практично однаковими середніми значеннями у чоловіків та жінок групи пацієнтів на АГ з супутнім ЦД 2 типу.

Гемодинамічні, антропометричні показники, рівень інтерлейкінів, глікемічний і ліпідний профіль пацієнтів на АГ з ЦД 2 типу залежно від статі

Показники	Пацієнти АГ з ЦД 2 типу n=34		p
	Жінки n=20	Чоловіки n=10	
Вік, роки	62,80±1,71	62,30±1,82	p>0,05
Тривалість АГ, роки	9,60±1,34	9,40±2,97	p>0,05
САТ, мм рт.ст.	160,90±3,95	154,20±4,77	p>0,05
ДАТ, мм рт.ст.	100,30±1,84	98,00±2,38	p>0,05
ЧСС, уд/хв	79,05±1,57	80,00±2,44	p>0,05
Зріст, м	1,63±0,02	1,71±0,02	p>0,05
Маса тіла, кг	79,05±2,84	90,00±4,44	p<0,05
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	29,72±1,14	29,97±1,78	p>0,05
ОТ, см	101,80±2,40	104,50±4,93	p<0,05
ІЛ-18, пг/мл	169,15±6,29	179,90±8,59	p<0,05
ІЛ-10 пг/мл	77,37±1,23	80,33±1,98	p>0,05
ІЛ-18/ІЛ10	2,19±0,09	2,26±0,13	p<0,05
Глюкоза натще, ммоль/л	5,40±0,21	6,97±0,71	p<0,05
Інсулін натще, мкОд/мл	11,95±1,31	13,07±2,87	p>0,05
НОМА	2,81±0,31	3,39±0,68	p<0,05
Саго	0,54±0,05	0,68±0,10	p>0,05
FIRI	2,54±0,28	3,63±0,82	p<0,05
НbАс1, %	7,18±0,42	8,10±0,86	p<0,05
ЗХС, ммоль/л	4,83±0,16	4,90±0,36	p>0,05
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,24±0,05	1,25±0,06	p>0,05
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	3,05±0,12	3,12±0,27	p>0,05
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	0,54±0,07	0,53±0,09	p>0,05
ТГ, ммоль/л	1,19±0,17	1,17±0,21	p>0,05
КА	3,07±0,30	2,97±0,24	p>0,05

На відміну попередніх груп порівняння, тобто у хворих на АГ без глюкометаболических порушень, та у хворих на АГ з супутнім предіабетом, активність інтерлейкінів у пацієнтів на АГ, перебіг якої було ускладнено супутнім ЦД 2 типу характеризувалася достовірно вищими показниками плазматичного вмісту прозапального цитокіну - ІЛ-18 у чоловіків порівняно з жінками цієї групи (Рис. 5.12).

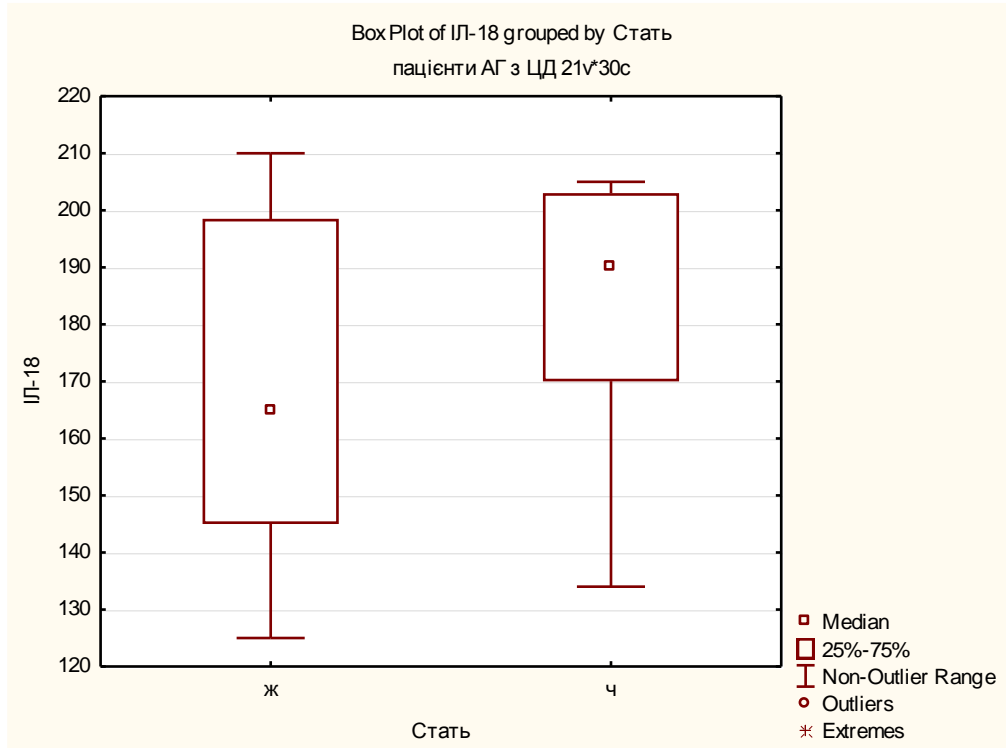


Рис. 5.12. Рівень ІЛ-18 у пацієнтів АГ з ЦД 2 типу залежно від статі.

Подібна перевага середнього рівня протизапального цитокіну – ІЛ-10 спостерігалася у чоловіків порівняно з жінками, однак ці відмінності носили характер тенденції та були недостовірними (Рис. 5.13).

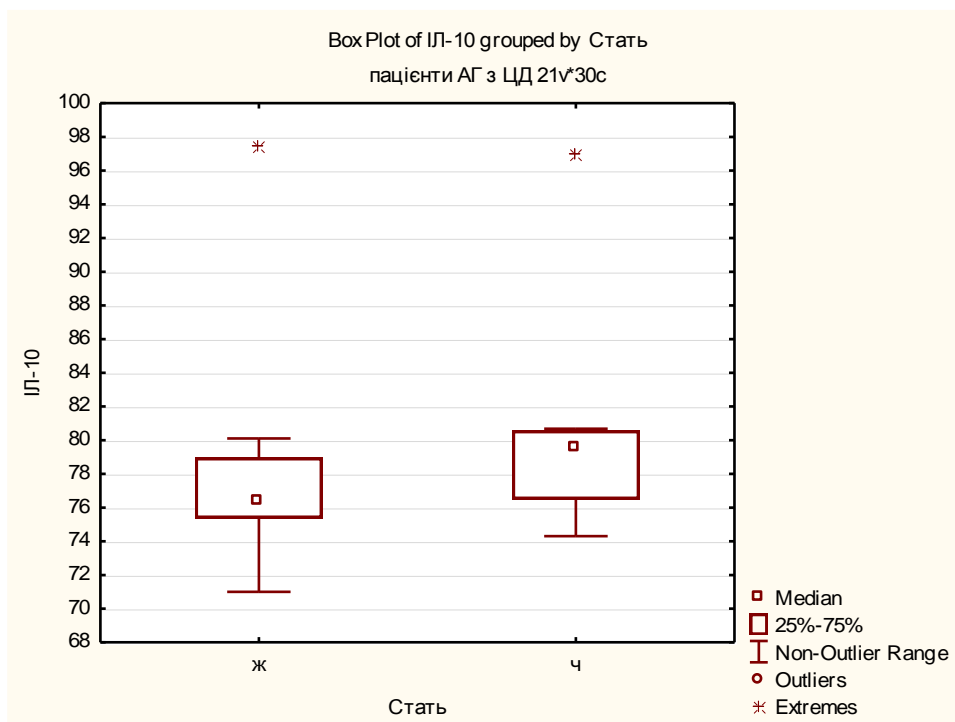


Рис. 5.13. Рівень ІЛ-10 у пацієнтів АГ з ЦД 2 типу залежно від статі.

Хворі на АГ з супутнім ЦД 2 типу чоловічої статі характеризувалися більш вираженою прозапальною активацією проти хворих жіночої статі, на що вказувало достовірно вище значення показника співвідношення ІЛ-18/ІЛ-10 у чоловіків проти жінок (Рис. 5.14).

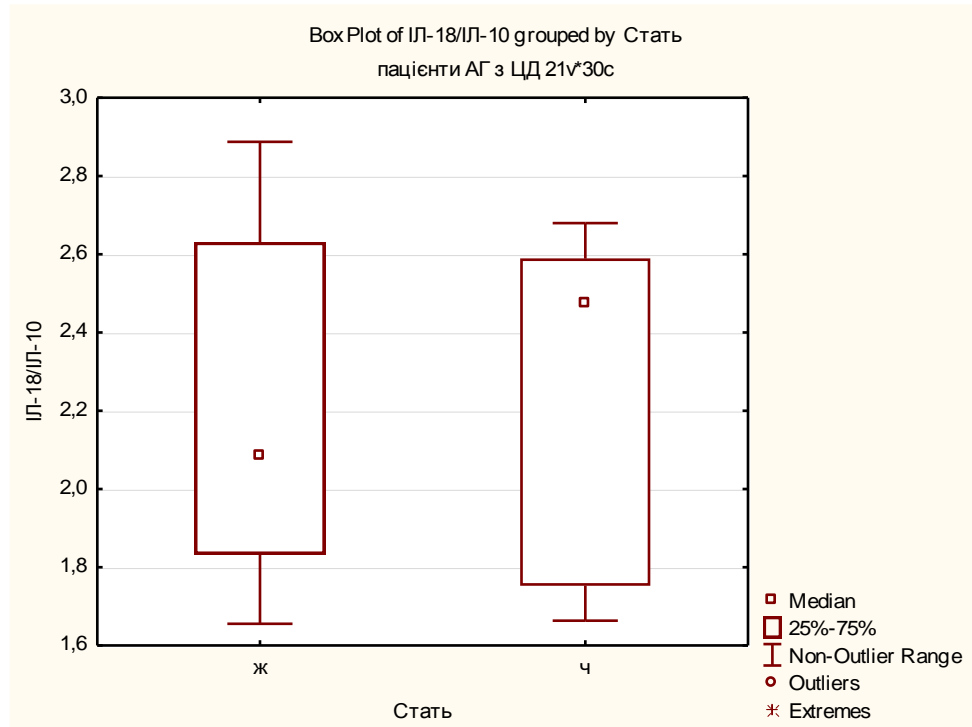


Рис. 5.14. Показник співвідношення ІЛ-18/ІЛ-10 у пацієнтів АГ з ЦД 2 типу залежно від статі.

Всі показники, що характеризують стан вуглеводного метаболізму, а саме – рівень глюкози та інсуліну натще, індекси інсулінорезистентності Caro, HOMA, FIRI, вміст НbA<sub>1c</sub> у чоловіків хворих на АГ з супутнім ЦД 2 типу були достовірно вищими за аналогічні показники жінок цієї групи ( $p < 0,05$  в усіх випадках порівняння).

Показники, що характеризують стан ліпідного метаболізму, а саме – рівень ЗХС, ТГ, ХС ЛПВЩ, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ та КА достовірно не відрізнялися поміж собою у жінок та чоловіків з супутнім перебігом АГ та ЦД 2 типу.

Результати проведеного кореляційного аналізу взаємозв'язків між маркерами імунзапалення та глюкометаболічними параметрами у пацієнтів на АГ, що асоційована з ЦД 2 типу залежно від статі хворих сумовано у таблиці 5.11.

Рівень ІЛ-18 прямо та достовірно корелював з рівнем глюкози натще та індексом Саго ( $p < 0,05$  в обох випадках) у жінок. Рівень ІЛ-10 прямо та достовірно корелював з рівнем інсуліну натще ( $p < 0,05$ ), індексами НОМА ( $p < 0,05$ ) і FIRI ( $p < 0,05$ ). Позитивний достовірний взаємозв'язок виявлено між показником співвідношення ІЛ-18/ІЛ-10 та плазматичним вмістом глюкози натще, інсуліну натще ( $p < 0,05$  в обох випадках), індексом Саго ( $p < 0,05$ ) у жінок хворих на АГ з ЦД 2 типу.

Таблиця 5.11

Кореляційні взаємозв'язки між маркерами імунзапалення та показниками глікометаболічного профілю у хворих на АГ з ЦД 2 типу залежно від статі

Жінки	Глюкоза натще	Інсулін натще	Саго	НОМА	FIRI	HbA1c
ІЛ-18	0,478788	0,322653	0,528854	0,179248	0,179367	0,176341
ІЛ-10	-0,119416	0,572038	-0,391590	0,580106	0,561442	-0,131316
ІЛ-18/ІЛ-10	0,473988	0,473283	0,597084	0,347039	0,338668	0,221871
Чоловіки						
ІЛ-18	0,168297	0,616723	0,472120	0,465181	0,473613	0,191731
ІЛ-10	0,328891	0,339863	0,123872	0,459074	0,446436	-0,219452
ІЛ-18/ІЛ-10	0,088084	0,612614	0,397252	0,500085	0,505198	0,216171

У чоловіків встановлено наявність прямої залежності між плазматичним вмістом ІЛ-18 та інсуліну натще ( $p < 0,05$ ), а також між рівнем ІЛ-18 та індексами інсулінорезистентності Саго, НОМА, FIRI ( $p < 0,05$  у всіх випадках). Прямий кореляційний зв'язок встановлено між рівнем ІЛ-10 та індексом НОМА ( $p < 0,05$ ). Щодо показника співвідношення ІЛ-18/ІЛ-10, то він достовірно корелював з рівнем інсуліну натще ( $p < 0,05$ ) та індексами Саго, НОМА, FIRI ( $p < 0,05$  у всіх випадках).

При розподілі пацієнтів залежно від категорії загального серцево-судинного ризику: низький, помірний, високий та дуже високий ризик, нами встановлено, що тривалість АГ була вищою, чим вищим був ризик (Табл.5.12). Антропометричні показники, що аналізувалися, також зростали поряд зі зростанням категорії глобального серцево-судинного ризику, та такі показники, як ІМТ та ОТ були максимальними у хворих на АГ з дуже високим загальним серцево-судинним ризиком.

Таблиця 5.12

Гемодинамічні, антропометричні показники, рівень інтерлейкінів, параметри вуглеводного і ліпідного обміну у хворих на АГ залежно від категорії загального серцево-судинного ризику

Показники	Низький ризик (n=4; (3,85 %))	Помірний ризик (n=48; 36,54 %)	Високий ризик (n=38; 36,54 %)	Дуже високий ризик (n=14; 13,46 %)
Вік, роки	50,00±3,79	55,54±1,11	63,13±1,00	66,21±2,25
Тривалість АГ, роки	6,50±2,06	9,23±0,99	9,95±1,25	10,29±2,20
САТ, мм рт.ст.	138,00±1,41	152,52±1,66	158,95±2,13	179,71±3,46
ДАТ, мм рт.ст.	89,00±1,00	96,35±0,87	100,16±1,03	102,3±1,66
ЧСС, уд/хв	81,5±4,11	77,04±1,12	76,47±1,41	78,81±1,70
Зріст, м	1,69±0,04	1,72±0,01	1,66±0,01	1,68±0,02
Маса тіла, кг	75,75±5,44	83,69±1,94	85,37±2,02	97,29±5,17
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	24,23±0,81	28,63±0,72	30,29±0,75	35,32±1,05
ОТ, см	86,50±4,52	95,83±1,72	105,05±1,62	113,14±3,75
ІЛ-18, пг/мл	166,00±9,68	172,50±3,13	172,87±3,23	176,64±5,55
ІЛ-10 пг/мл	78,46±6,10	87,72±0,80	83,21±1,16	87,14±2,03
ІЛ-18/ІЛ10	1,66±0,13	1,97±0,03	2,09±0,06	2,04±0,08
Глюкоза натще, ммоль/л	5,36±0,85	4,93±0,19	5,44±0,18	5,49±0,32
Інсулін натще, мкОд/мл	9,64±0,40	12,88±1,08	13,42±1,17	19,09±2,37
НОМА	2,30±0,31	2,97±0,37	3,22±0,30	4,05±0,62
Саго	0,56±0,10	0,47±0,32	0,50±0,04	0,36±0,05
FIRI	2,05±0,30	2,65±0,28	2,91±0,27	4,35±0,68
HbA <sub>1c</sub> , %	6,93±1,13	6,00±0,24	6,77±0,35	6,56±0,47
ЗХС, ммоль/л	5,90±1,04	5,93±0,22	5,35±0,19	5,17±0,31
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,31±0,13	1,15±0,04	1,18±0,04	1,03±0,08
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	3,62±0,74	3,60±0,18	3,33±0,14	3,13±0,28
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	0,98±0,26	1,18±0,04	0,84±0,07	0,99±0,12
ТГ, ммоль/л	2,15±0,58	2,59±0,09	1,84±0,15	2,21±0,26
КА	3,45±0,38	4,34±0,21	3,69±0,20	4,63±0,66

При вивченні частоти виявлення наявності, ступеня та типу ожиріння встановлено, що у хворих з низьким загальним серцево-судинним ризиком у половини (2; 50 %) маса тіла була нормальною та у половини (2; 50 %) – маса тіла була надмірною. При оцінці типу розподілу жирової тканини виявлено відсутність АО у всіх хворих. За умов наявності помірного серцево-судинного ризику, у більшості хворих на АГ встановлено надмірну масу тіла (24; 50 %), у 10 (20,83 %) – нормальну масу тіла, та у незначної кількості виявлено 1 ступінь ожиріння (6; 12,51 %), 2 ступінь ожиріння (7; 14,58 %) і

лише у 1 хворого (2,08 %) – 3 ступінь ожиріння. Серед хворих на АГ з помірним загальним серцево-судинним ризиком незначно переважали такі без АО (26; 54,17 %), у 22 (45,83 %) відзначено ознаки АО. У хворих на АГ з високим ризиком з переважною частотою фіксувалося ожиріння 1 ступеня (14; 38,84 %), надмірною масою тіла (11; 27,95 %), 2 ступеня (7; 18,42 %) та у 6 хворих (14,79 %) мала місце нормальна маса тіла. При цьому у більшості хворих виявлено АО (35; 92,11 %) і відповідно у 3 хворих (7,89 %) ознак АО не з'ясовано. Хворі на АГ з дуже високим глобальним серцево-судинним ризиком характеризувалися наявністю АО у 100 %, ожиріння 2 ступеня – у 7 осіб (50 %), 1 ступеня – у 4 (28,57 %), 3 ступеня – у 2 (14,29 %), надмірної маси тіла – у 1 (7,14 %) хворого.

Рівень прозапальної активації зростає паралельно підвищенню категорії глобального серцево-судинного ризику та був максимальним при дуже високому ризику, про що свідчило середнє значення прозапального цитокіну – ІЛ-18. Щодо протизапального цитокіну – ІЛ-10 при такому розподілі хворих на АГ нами не виявлено чіткої тенденції змін його рівня залежно від категорії ризику.

Серед показників глюкометаболічного профілю слід виділити середній рівень інсуліну натще та індекси інсулінорезистентності, що зростали разом зі зростанням загального серцево-судинного ризику у хворих на АГ. Серед показників ліпідного метаболізму відзначено погіршення атерогенного профілю залежно від підвищення категорії глобального серцево-судинного ризику у хворих на АГ. При аналізі частоти виявлення глюкометаболічних порушень нами продемонстровано наявність у хворих на АГ з низьким ризиком предіабету у 2 (50 %) хворих та відповідно у 2 (50 %) хворих не виявлено порушень вуглеводного обміну. У хворих на АГ з помірним ризиком не відзначено глюкометаболічних порушень у 26 (54,17 %) хворих, у 19 (39,58 %) діагностовано предіабет та у 3 (2,25 %) наявність супутнього ЦД 2 типу. У хворих на АГ з високим загальним серцево-судинним ризиком частота виявлення супутнього ЦД 2 типу зростала та становила 52 % (20

хворих) та відповідно у 21,05 % (8 хворих) з'ясовано наявність супутнього предіабету) і у 26, 32 % (10 хворих) перебіг АГ не супроводжувався порушеннями вуглеводного метаболізму. У більшості хворих на АГ з дуже високим ризиком діагностовано ЦД 2 типу, а саме 50 % (7 хворих), а також предіабет – 42, 86 % (6 хворих); і лише у 1 пацієнта на АГ (7,14 %) не виявлено порушень глікемічного профілю.

Таким чином, нами отримано дані, що свідчать про залучення імунозапальної активації до глюкометаболічних порушень у хворих на артеріальну гіпертензію, що було більш вираженим у хворих на АГ, що асоційована з предіабетом. Виявлено гендерні відмінності активності інтерлейкінів у хворих на АГ залежно від наявності супутнього предіабету та ЦД 2 типу. Зростання глобального серцево-судинного ризику у хворих на АГ асоціювалося з ожирінням, АО, з підвищенням імунозапальної активації, погіршенням глюкометаболічного та ліпідного профілю.

## РОЗДІЛ 6

### Обговорення результатів дослідження

Артеріальна гіпертензія (АГ) є важливим фактором серцево-судинного ризику та одним із самих розповсюджених хронічних захворювань. За даними офіційними статистики в Україні зареєстровано 12,1 млн хворих на АГ, що становить 32,2% дорослого населення країни [1]. При аналізі структури АГ за рівнем АТ у 1/2 хворих має місце АГ 1-го ступеня, у 1/3 хворих – 2-го ступеня та у 1/6 – 3-го ступеня. Розповсюдженість АГ зростає з віком; не менш 60 % осіб віком більше 60-65 років мають підвищений АТ або отримують антигіпертензивну терапію [165].

Загально визнаним є взаємозв'язок між підвищеним АТ та зростанням ризику коронарних та церебральних подій, прискоренням прогресування хронічних хвороб нирок, наявністю ожиріння та супутніх розладів вуглеводного та ліпідного метаболізму. Ожиріння є найпоширеним метаболічним захворюванням у світі, частота якого зростає зі швидкістю епідемії у всіх країнах світу [166]. Ожиріння, з одного боку, є самостійним та незалежним фактором ризику розвитку низки кардіоваскулярної патології., в тому числі і АГ. З іншого боку, наявність ожиріння взаємопов'язано з порушеннями вуглеводного обміну (порушення толерантності до глюкози, розвиток інсулінорезистентності, цукрового діабету 2 типу), дисліпідемією та активацією цитокінів, що, також, визнається однією з причин виникнення АГ. Таким чином, ожиріння вважається однією складовою сузір'я метаболічних порушень, що призводять до виникнення та розвитку АГ [3,4].

Незважаючи на вже проведені дослідження, характер взаємозв'язків між параметрами глюкометаболічного, ліпідного профілю та рівнем імунозапальних маркерів при АГ залишається дискусійним. Висновком попередніх досліджень є взаємно обтяжувальний вплив АГ, ожиріння, глюкометаболічних порушень та хронічного субклінічного запалення. Причино-наслідкові зв'язки, механізми взаємозв'язку енергетичного

дисбалансу жирової тканини, порушень вуглеводного та ліпідного обміну, цитокінової активності у таких хворих до кінця не з'ясовані. Тому важливим і актуальним є подальше вивчення імунозапалення, вуглеводного та ліпідного спектру, що дозволить удосконалити скрінінг предіабету та діагностику кардіометаболічних порушень у хворих на АГ [167].

У зв'язку з цим мета дослідження – оптимізація діагностики глюкометаболічного ризику у хворих на артеріальну гіпертензію на підставі оцінки антропометричних показників, плазматичного рівня інтерлейкінів та параметрів вуглеводного та ліпідного метаболізму.

Для досягнення поставленої мети вирішували наступні задачі:

6. Проаналізувати плазматичний рівень ІЛ-18 та ІЛ-10 залежно від антропометричних параметрів (зріст, маса тіла, індекс маси тіла (ІМТ), окружність талії (ОТ)) у пацієнтів на АГ.
7. Провести порівняльний аналіз показників вуглеводного та ліпідного обміну, плазматичних маркерів про- та протизапальної активації у хворих на АГ залежно від фенотипу гіпертригліцеридемічної талії.
8. Вивчити гендерні відмінності активності маркерів імунозапалення, показників глікемічного та ліпідного профілю у хворих на АГ залежно від наявності фенотипу гіпертригліцеридемічної талії.
9. Оцінити показники вуглеводного обміну (рівень глікозильованого гемоглобину, інсуліну, глюкози в плазмі крові, індекс НОМА, Caro, FIRI) у взаємозв'язку з вмістом ІЛ-18 та ІЛ-10 у хворих на артеріальну гіпертензію залежно від наявності супутнього предіабету та ЦД 2 типу.
10. Провести порівняльний аналіз активації прозапальних та протизапальних цитокінів, параметрів глюкометаболічного та ліпідного профілю залежно від статі хворих на АГ з супутнім предіабетом, ЦД 2 типу.

До дослідження було включено 104 пацієнта на АГ, які проходили обстеження та лікування у Харківському міському центрі діагностики і лікування артеріальної гіпертензії, терапевтичних відділень Харківської

міської клінічної лікарні № 11, що є клінічною базою кафедри пропедевтики внутрішньої медицини №1, основ білетики та біобезпеки Харківського національного медичного університету. Контрольну групу склали 10 практично здорових осіб.

Верифікацію діагнозу, визначення ступеня та стадії АГ проводили на підставі клініко-анамнестичного та лабораторно-інструментального досліджень згідно критеріям Українського товариства кардіологів та рекомендаціям Європейського товариства гіпертензії/Європейського товариства кардіологів (ESH/ESH, 2009) [153]. Діагноз ЦД 2 типу встановлювали за критеріями ВОЗ [154].

До дослідження не включали пацієнтів з вторинною АГ, за наявності супутньої аутоімунної, онкологічної патології, гострих та хронічних захворювань печінки та нирок, запальних процесів чи захворювань, виражених порушень серцевого ритму та провідності, гострого інфаркту міокарда чи інсульту, гострої ліво- чи правошлуночкової недостатності, хронічної серцевої недостатності III ст., супутніх психічних захворювань, наркоманії, алкоголізму.

Всім особам, яких було включено до дослідження проведено загальноклінічне обстеження та лабораторно-інструментальні дослідження. Антропометричні дослідження включали вимірюванням зросту, маси тіла, з розрахунком ІМТ, окружності талії (ОТ). Вміст глюкози та інсуліну в плазмі крові визначали натще після 8-14-годинного нічного голодування та через 120 хвилин після стандартного перорального навантаження 75 г глюкози, розчиненої у 250-300 мл води. Дослідження концентрації глюкози в плазмі венозної крові проведено ферментативним методом з використанням стандартних наборів у біохімічному відділі ЦНДЛ ХНМУ. Визначення концентрації інсуліну в крові проведено з використанням набору реактивів DRG® Інсулін (EIA-2935), (DRG Instruments GmbH, Німеччина, Марбург) у відділі ЦНДЛ ХНМУ. Розраховували наступні індекси інсулінорезистентності: HOMA, Caro, FIRI. Визначення глікозильованого

гемоглобіну (HbA1c) проводилось за реакцією з тіобарбітуровою кислотою. Рівень ІЛ-18 визначали імуноферментним методом з використанням набору реагентів “Human Interleukin 18, IL-18 ELISA Kit” (“Wuhan EIAab Science Co.,Ltd”, China). Рівень ІЛ-10 визначали з використанням набору реагентів «Интерлейкин-10-ИФА-БЕСТ» («Вектор-Бест», Новосибирск, Россия). Оцінювали наступні параметри ліпідного профілю: загальний холестерин (ЗХС), тригліцериди (ТГ), холестерин ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ), холестерин ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ), холестерин ліпопротеїдів дуже низької щільності (ХС ЛПДНЩ) та коефіцієнт атерогенності (КА). Вміст ЗХС, ТГ, ХС ЛПВЩ визначали ферментативним методом з використанням стандартних наборів у біохімічному відділі центральної науково-дослідної лабораторії ХНМУ.

Статистичну обробку отриманих даних проведено методами параметричної та непараметричної статистики з використанням пакету статистичних програм Statistica 8.0 for Windows (Statsoft, USA). Результати наведено як  $(M \pm m)$ , де  $M$  – як середнє значення показника,  $m$  – стандартна похибка. Достовірність розбіжностей між показниками визначалася за допомогою двох вибіркового  $t$ -критерію Стьюдента та ANOVA. У всіх статистичних розрахунках пороговою величиною рівня значимості  $p$  обрано 0,05. Для дослідження взаємозв'язку між показниками проведено кореляційний аналіз з розрахунком парних коефіцієнтів кореляцій Пірсона та коефіцієнтів кореляції Спірмена.

Обстежено 104 пацієнта на АГ, серед яких 59 жінок (56,7 %) та 45 чоловіків (43,3 %) середнім віком  $58,19 \pm 0,80$  років. Встановлено, що 18 пацієнтів мали нормальну масу тіла (17,3 %), у 36 пацієнтів виявлено надмірну масу тіла (36,5 %), ожиріння 1 ступеню встановлено у 24 хворих (23,1 %), ожиріння 2 ступеню – у 21 хворого (20,2 %), та ожиріння 3 ступеню у 3 хворих (2,9 %). Наявність абдомінального ожиріння (АО) мала місце у більшості хворих (72 осіб, 69,2 %), відповідно у 32 пацієнтів ознак АО не виявлено (30,8 %). У більшості пацієнтів діагностовано АГ II стадії (95

хворих, 91,3 %), в той час, як АГ І стадії мала місце лише у 3 хворих (2,9 %), та АГ ІІІ стадії – у 6 хворих (5,8 %). За рівнем АТ всі обстежені хворі були представлені наступним чином: 44 хворих з АГ 1-го ступеня (42,3 %), 37 хворих з АГ 2-го ступеня (35,6 %) та 23 хворих з АГ 3-го ступеня (22,1 %). За результатами оцінки глікемічного профілю, наявність предіабету діагностовано у 34 хворих (32,7 %), ЦД 2 типу мав місце у 30 пацієнтів, що становило 28,8 % обстежених, та відповідно у 40 хворих (38,5 %) перебіг АГ не супроводжувався порушеннями вуглеводного метаболізму.

АГ є провідним фактором ризику серцево-судинної захворюваності та смертності. Механізми виникнення АГ є мультіфакторіальними та базуються на хронічних метаболічних, імунізапальних порушеннях. Останніми роками зростає кількість доказів про асоціацію АГ з хронічним субклінічним запаленням. Було з'ясовано підвищення рівня низки прозапальних цитокінів у хворих на АГ. На відміну від цього протизапальні цитокіни характеризувалися зниженням активності, що трактувалося як їх протективна роль у патогенезі кардіальної патології. Однак точні патогенетичні механізми, що лежать в основі цих запальних та протизапальних шляхів залишаються в основному не відомими [167-169].

Інтерлейкін-18 є одним із запальних маркерів, які знаходяться у фокусі уваги дослідників в контексті серцево-судинної патології. Будучи членом сімейства цитокіна ІЛ-1 та прозапальним цитокіном, ІЛ-18 є молекулою, що відіграє важливу роль у запальному каскаді [170, 171]. ІЛ-18 продукується широким спектром клітин, включаючи макрофаги, ендотеліальні клітини, гладенько м'язові клітини судин, адипоцити. Він експресується як інактивна молекула прекурсор, яка розщеплюється каспазою-1. ІЛ-18 є промотором продукції та викиду інших цитокінів, хемокінів та молекул адгезії. Так, він індукуює продукцію фактора некрозу пухлин- $\alpha$  (ФНР- $\alpha$ ), який в свою чергу спричинює синтез та викид в системний кровоток ІЛ-6 та С-реактивного протеїну [172,173]. Підвищений вміст ІЛ-18 взаємопов'язано з ожирінням, метаболічним синдромом, інсулінорезистентністю, дисліпідемією та

атеросклерозом. Нещодавні дослідження показали, що зростання ІЛ-18 пов'язано зі зростанням ризику цукрового діабету [174-176].

У нашій роботі ми дослідили плазматичний вміст ІЛ-18 та виявили зростання його плазматичного рівня у хворих на АГ в порівнянні з нормотензивними особами контрольної групи (Рис. 6.1). Аналіз гендерних відмінностей циркулюючого рівня цитокіна показав недостовірно вище середнє значення у чоловіків контрольної групи та у жінок хворих на АГ.

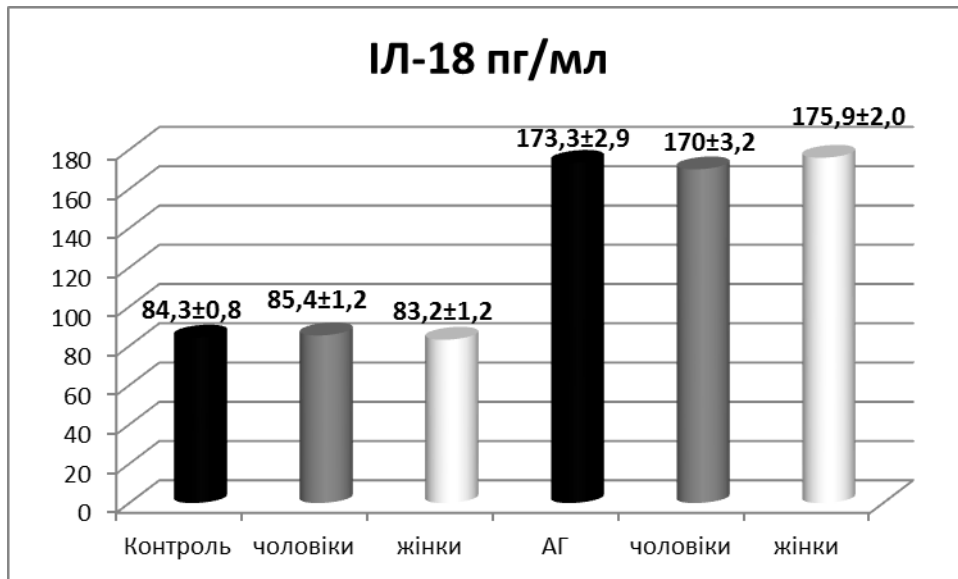


Рис. 6.1. Плазматичний рівень ІЛ-18 у хворих на АГ та осіб контрольної групи

Отримані нами результати можуть підтверджувати існуючі дані про те, що підвищений артеріальний тиск є одним із стимулів гіперпродукції цитокінів, і в тому числі і прозапального цитокіна – ІЛ-18 [177-179].

Інтерлейкін-10 (ІЛ-10) – центральний цитокін, що відіграє вирішальну роль у регуляції імунної системи. Він володіє потужними деактивуючими властивостями на безліч запальних відповідей, що медіуються макрофагами та лімфоцитами, та потенційно здатен пригнічувати продукцію прозапальних цитокінів, таких, як ІЛ-6, ФНП- $\alpha$ . Даний протизапальний цитокін - ІЛ-10 продукується Т-клітинами, В-клітинами, моноцитами а макрофагами. Відзначено, що низька здатність продукції ІЛ-10 асоційована з розвитком ССЗ, метаболічного синдрому та ЦД 2 типу [106, 180, 181].

При дослідженні ІЛ-10 у нашому клінічному дослідженні встановлено зростання плазматичного вмісту ІЛ-10 у хворих на АГ порівняно з особами контрольної групи та відсутність гендерних відмінностей у його середньому рівні (Рис. 6.2).

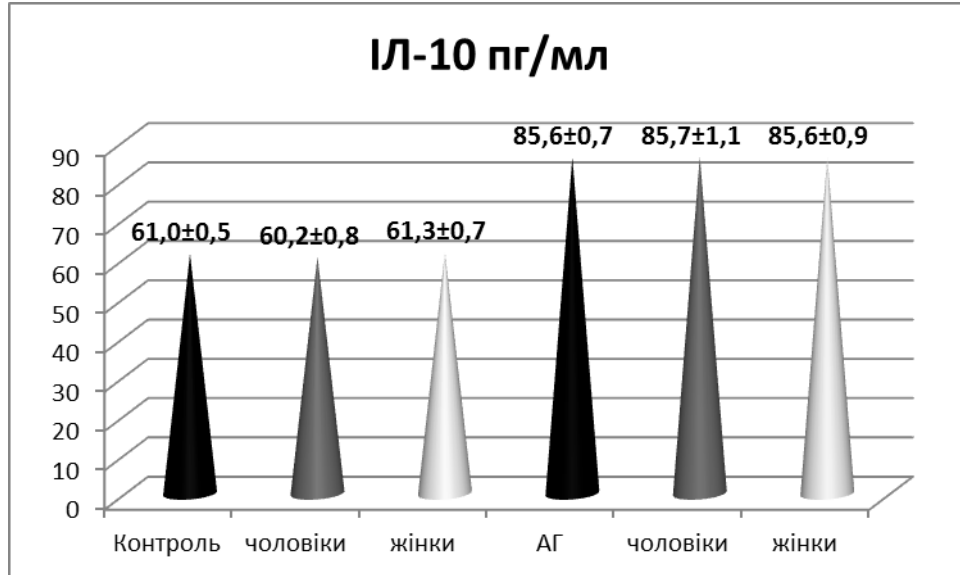


Рис. 6.2. Плазматичний рівень ІЛ-10 у хворих на АГ та осіб контрольної групи

При аналізі показника співвідношення ІЛ-18/ІЛ-10, як інтегрального показника переваги про- чи протизапальної активності, нами з'ясовано підвищення його середнього значення у хворих на АГ в порівнянні з особами контрольної групи, що свідчило про переважну активацію прозапального ланки імунної відповіді, незважаючи на те, що рівень протизапального ІЛ-10 зростав паралельно рівня прозапального ІЛ-18 у хворих на АГ (Рис. 6.3).

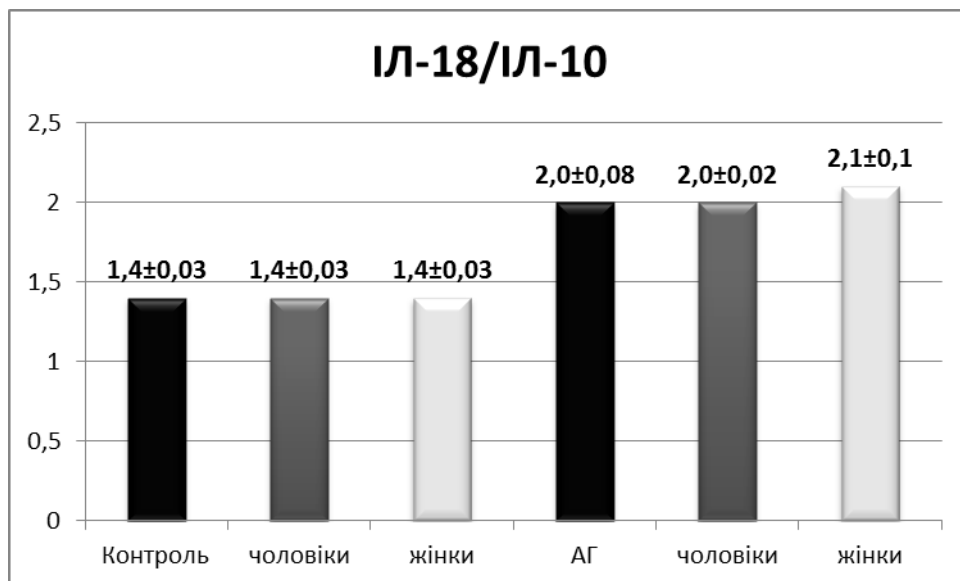


Рис. 6.3. Показник співвідношення ІЛ-18/ІЛ-10 у хворих на АГ та осіб контрольної групи

Ожиріння є однією зі найбільш соціально значущих та пріоритетних проблем сучасної медицини. Це обумовлено тим, що розповсюдженість ожиріння неухильно зростає набуваючи характеру пандемії. Також відомо про щільний зв'язок ожиріння з іншими факторами ризику та предикторами розвитку серцево-судинної патології, ЦД 2 типу – основними причинами захворюваності та смертності населення [162, 182, 183]. Ожиріння вважається одним із найчастіших коморбідних АГ станів, що з одного боку, є самостійним та незалежним фактором ризику розвитку низки кардіоваскулярної патології, в тому числі і АГ. З іншого боку, наявність ожиріння взаємопов'язано з активацією цитокінів, що, також, визнається однією з причин виникнення та прогресування АГ. Тому ми вивчили вплив наявності ожиріння на показники активності про- та протизапальних інтерлейкінів у хворих на АГ.

При аналізі активності прозапального цитокіну – ІЛ-18 залежно від маси тіла пацієнтів на АГ, встановлено тенденцію ( $p > 0,05$ ) його зростання поряд з підвищенням ІМТ у пацієнтів з надмірною масою тіла ( $174,97 \pm 3,63$  пг/мл), порівняно з пацієнтами на АГ з нормальною масою тіла ( $171,94 \pm 5,16$  пг/мл), з максимальним середнім значенням у хворих з ожирінням 1 ступеня ( $176,00 \pm 4,78$  пг/мл), та незначним зниженням його вмісту у хворих на АГ, що асоційована з ожирінням 2 та 3 ступеня ( $169,26 \pm 4,47$  пг/мл), які входили до однієї групи порівняння зважаючи на кількість хворих ( $n=3$ ) з 3 ступенем ожиріння. Вміст ІЛ-10 у плазмі крові хворих за наявності надмірної маси тіла ( $86,55 \pm 1,01$  пг/мл) та ожиріння 1 ступеня ( $85,13 \pm 1,33$  пг/мл), 2 і 3 ступеня ( $87,46 \pm 1,35$  пг/мл) характеризувалися практично однаковими середніми значеннями та достовірно ( $p < 0,05$ ) перевищували аналогічний вміст хворих на АГ з нормальною масою тіла ( $81,97 \pm 2,15$  пг/мл).

Частота та важкість порушень, що асоційовані з ожирінням, залежать не стільки від ступеня ожиріння, скільки від особливостей локалізації відкладення жирової тканини в організмі. На відміну від підшкірного жиру – основного сховища ліпідів, вісцеральна жирова тканина розглядається як

активний ендокринний орган. Жирова тканина здатна синтезувати та секретувати у кровоток широкий спектр біологічно активних субстанцій - цитокінів, що відіграють важливу роль у гомеокінезі різних систем, в тому числі і серцево-судинної системи [184,185]. Зважаючи на це, ми вивчили вміст ІЛ-18 та ІЛ-10 у плазмі крові залежно від наявності абдомінального ожиріння (АО) у хворих на АГ. З цієї метою ми розділили хворих: 1 група - 32 пацієнта на АГ без АО (30,8 %), 2 група - 72 пацієнта на АГ з АО (69,2 %).

При аналізі імунозапальної активації у хворих на АГ залежно від типу розподілу жирової тканини у нашому дослідженні встановлено, що середній плазматичний вміст прозапального цитокіну ІЛ-18 у хворих з АО ( $175,17 \pm 2,59$  пкг/мл) достовірно перевищував середній плазматичний вміст цитокіну в плазмі крові хворих на АГ без АО ( $169,19 \pm 3,97$  пкг/мл;  $p < 0,05$ ) (Рис. 6.4).

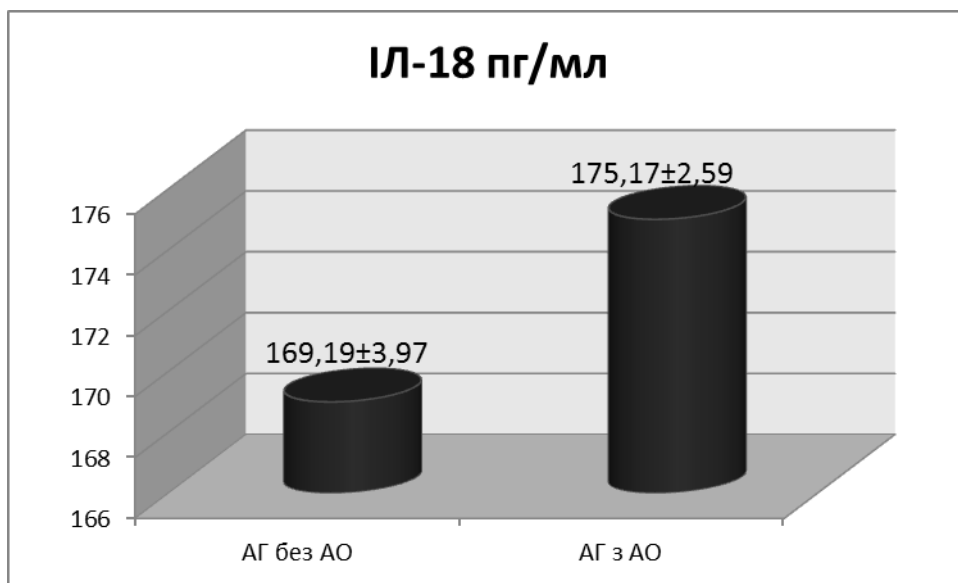


Рис. 6.4. Плазматичний рівень ІЛ-18 у хворих на АГ залежно від наявності АО

Отримані нами дані свідчать про асоціацію зростання активності імунозапальних процесів з наявністю абдомінального типу розподілу жирової тканини, що підтверджено більш щільними кореляційними зв'язками між рівнем ІЛ-18 та показником ОТ хворих з АО ( $r=0,391$ ;  $p < 0,05$ ) (Рис. 6.5). Наші результати підтверджують нещодавні припущення щодо ролі ІЛ-18 – цитокіну з потужними атерогенними властивостями, у ожирінні

людини. В одному з досліджень було проаналізовано фізіологічний розподіл ІЛ-18 у взаємозв'язку з антропометричними вимірюваннями та концентрацією лептину. Експресія ІЛ-18 mRNA встановлена у адипозній тканині людини та показано, що вміст ІЛ-18 mRNA у адипозній тканині й системний рівень ІЛ-18 взаємопов'язані з вмістом жирової тканини у нижніх кінцівках та високим показником співвідношення окружності талії до окружності стегон у хворих на ВІЧ-асоційованою ліподистрофією [58, 186, 187].

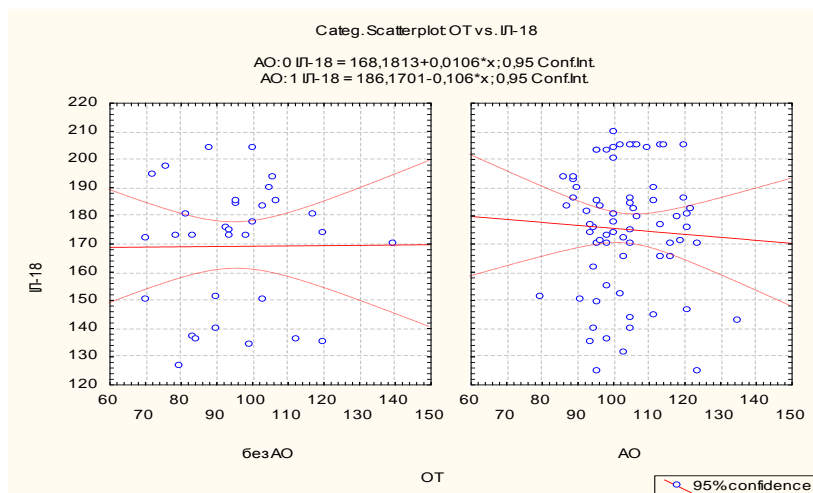


Рис. 6.5. Кореляційні зв'язки між ІЛ-18 та ОТ залежно від наявності АО хворих на АГ

Важливо пам'ятати, що існує динамічний баланс між рівнем прозапальних та протизапальних цитокінів. Одним із представників сімейства протизапальних цитокінів є ІЛ-10, відомі біологічні ефекти якого різноманітні, від початково описаних імуносупресивних, до деяких імуностимулюючих властивостей [10]. Було припущено, що ІЛ-10 може бути залученим до запального процесу при метаболічному синдромі (МС) у взаємозв'язку з адипонектином. Взаємозв'язок між секрецією ІЛ-10 та наявністю АО може бути пояснено тим, що імуногістохімічний аналіз адипозної тканини демонструє наявність макрофагів, які є джерелом багатьох протеїнів, в тому числі і джерелом циркулюючого ІД-10 у осіб з ожирінням [102]. Esposito et al з'ясували підвищений циркулюючий рівень ІЛ-10 у жінок з ожирінням та низький рівень ІЛ-10, що був асоційованим з МС [104]. У

іншому дослідженні пацієнтів з ожирінням рівень ІЛ-10 також був підвищеним, однак МС не був асоційованим зі зниженням рівню ІЛ-10 [105]. Можливо зростання рівню ІЛ-10 у пацієнтів з ожирінням є спробою зменшити продукцію прозапальних цитокінів, що продовжує тривати, що однак не можливо у осіб з вродженим низьким рівнем цитокіну. За даними Manigrasso et al. лише андроїдний тип ожиріння асоціюється з супутнім зниженням ІЛ-10 і адонектину, на підставі чого було зроблено висновок про те, що тип розподілу жирової тканини визначає зменшення рівню цитокіну [106].

У нашому дослідженні не виявлено достовірних відмінностей ІЛ-10 у хворих на АГ залежно від типу ожиріння, рівень якого становив  $85,94 \pm 1,37$  пг/мл у хворих на АГ без АО та  $85,50 \pm 0,81$  пг/мл – у хворих на АГ з АО ( $p > 0,05$ ) (Рис. 6.6).

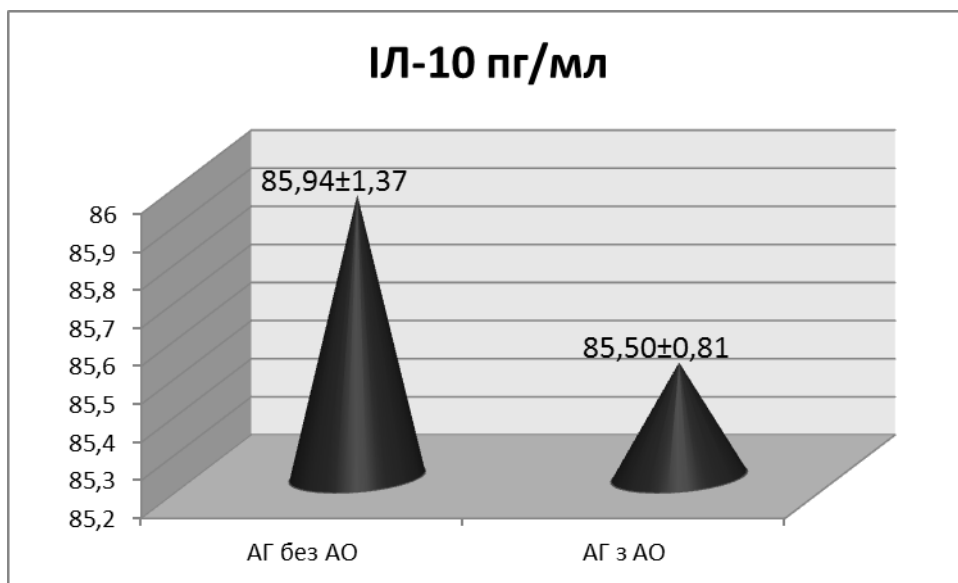


Рис. 6.6. Плазматичний рівень ІЛ-10 у хворих на АГ залежно від наявності АО

Однак незважаючи на відсутність достовірних відмінностей плазматичного вмісту ІЛ-10, величина показника співвідношення ІЛ-18/ІЛ-10 свідчила про перевагу прозапальної імунної активації у хворих на АГ за умов наявності АО ( $1,97 \pm 0,04$  vs  $2,06 \pm 0,04$ ;  $p > 0,05$ ). Крім того, за даними кореляційного аналізу встановлено, що значення показника співвідношення

ІЛ-18/ІЛ-10 прямо залежало від показника ОТ у хворих на АГ при наявності у них АО (Рис. 6.7).

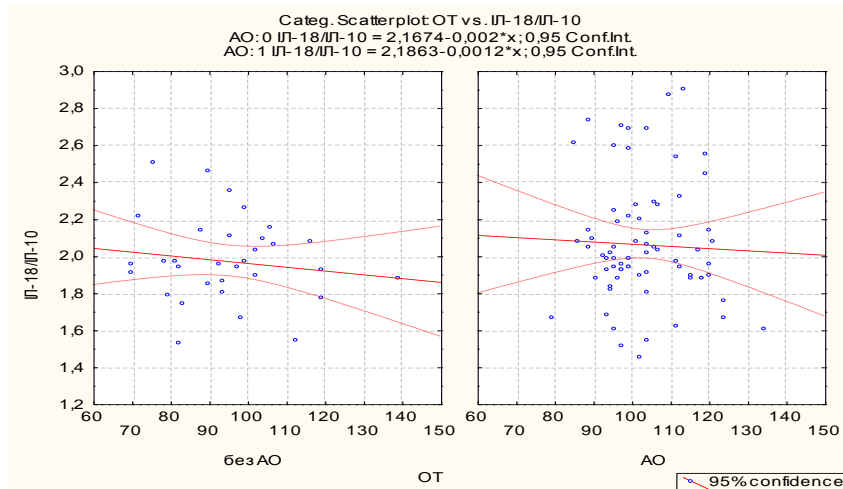


Рис. 6.7. Кореляційні зв'язки між ІЛ-18/ІЛ-10 та ОТ залежно від наявності АО хворих на АГ

Вивчення гендерних відмінностей активності інтерлейкінів показало, що рівень ІЛ-18 практично не відрізнявся у чоловіків ( $167,31 \pm 4,58$  пг/мл) і жінок ( $166,33 \pm 9,69$  пг/мл;  $p > 0,05$ ) хворих на АГ без наявності АО, та був недостовірно вищим у жінок з наявністю АО ( $176,96 \pm 3,09$  пг/мл) в порівнянні з чоловіками хворими на АГ з супутнім АО ( $173,63 \pm 4,24$ ;  $p > 0,05$ ). Нами не виявлено статистично достовірних розбіжностей щодо рівня ІЛ-10 у хворих на АГ залежно від статі та наявності АО.

В результаті проведеного кореляційного аналізу нами відзначено наявність статистично достовірного прямого взаємозв'язку між ІЛ-18 та САТ ( $r = 0,214$ ;  $p < 0,05$ ), ОТ ( $r = 0,249$ ;  $p < 0,05$ ), зворотного – між рівнем ІЛ-10 та віком хворих ( $r = -0,385$ ;  $p < 0,05$ ), та позитивного зв'язку між показником співвідношення рівню ІЛ-18/ІЛ-10 та ІМТ ( $r = 0,294$ ;  $p < 0,05$ ) у жінок хворих на АГ з наявністю АО.

У епідеміологічних дослідженнях відзначено щільну асоціацію ожиріння, особливо абдомінального типу розподілу жирової тканини, з метаболічною та серцево-судинною патологією. Як свідчать дослідження останніх років, лише 15-20 % хворих з ожирінням не мають асоційованих порушень та/або захворювань – так-званий «метаболічно здоровий» фенотип

ожиріння. Метаболічний синдром (МС) – кластер АО, порушеною толерантності до глюкози, дисліпідемії, АГ, взаємопов'язано з розвитком ЦД 2 типу та ССЗ, і тому використовується для ідентифікації осіб з високим кардіометаболічним ризиком.

Разом з тим, зростає кількість доказів про те, що фенотип гіпертригліцеридемічної талії є більш вагомим та більш валідним маркером кардоваскулярного ризику та кращим за МС предиктором ССЗ. У низці досліджень було показано, що вимірювання ОТ є антропометричним параметром, що корелює з наявністю вісцерального ожиріння. Однак, оскільки показник ОТ невзможі точно диференціювати локалізацію жировою тканини, чи то підшкірно, чи то інтра-абдомінально, групою дослідників було запропоновано використовувати такий показник, як гіпертригліцеридемія у якості маркеру «дисфункції» адипозної тканини, вісцерального ожиріння та супутніх метаболічних розладів у осіб з підвищеним значенням ОТ. Даний показник, що отримав назву «фенотип тригліцеридемічної талії», є комбінацією підвищеної величини ОТ та підвищеного рівня тригліцеридів (ТГ) та за думкою авторів може бути скринінговим засобом для ідентифікації осіб з підвищеним ризиком ішемічної хвороби серця та цукрового діабету 2 типу (ЦД 2 типу) [188,189].

На підставі величини ОТ та плазматичного рівню ТГ, ми виділи 3 фенотипи: хворі (n=10; 9,62 %) з нормальною ОТ (< 90 см у чоловіків та < 85 см у жінок) та підвищеним плазматичним рівнем ТГ ( $\geq 1,7$  ммоль/л) – 1-ша група; хворі (n=25; 24,04 %) з підвищеною ОТ та нормальним рівнем ТГ – 2-га група; хворі (n=66; 65,35 %) з підвищеною величиною ОТ та підвищеним рівнем ТГ, тобто з фенотипом гіпертригліцеридемічної талії – 3 група.

За нашими результатами хворі 3 групи з фенотипом гіпертригліцеридемічної талії мали статистично значиму більшу тривалість АГ ( $10,00 \pm 0,98$  років), масу тіла ( $89,15 \pm 1,72$  кг), ІМТ ( $31,05 \pm 0,61$  кг/м<sup>2</sup>) та вищий середній рівень САТ ( $166,50 \pm 1,83$  мм рт.ст.) порівняно з хворими 1-ої ( $6,36 \pm 1,24$  років;  $72,18 \pm 3,08$  кг;  $23,95 \pm 0,91$  кг/м<sup>2</sup>;  $142,91 \pm 0,99$  мм рт.ст.) та 2-

ої ( $9,68 \pm 1,28$  років;  $84,16 \pm 2,81$  кг;  $30,21 \pm 1,00$  кг/м<sup>2</sup>;  $159,44 \pm 3,23$  мм рт.ст.) групи ( $p < 0,05$  у всіх випадках).

Зростає кількість доказів про те, що МС асоціюється з хронічним запаленням та, що спостерігається зростання рівня низки цитокінів паралельно до зростання кількості компонентів МС, в той час як рівень протизапальних цитокінів знижується. У деяких дослідженнях виявлено взаємозв'язок між активністю ІЛ-18 та наявністю ожиріння, інсулінорезистентності, АГ та дисліпідемії, себто з компонентами МС [190, 191]. У нашому дослідженні при аналізі плазматичної активності цитокіну виявлено, що середній рівень ІЛ-18 був статистично достовірно вищий у 3-ій групі ( $178,97 \pm 2,38$  пг/мл) хворих на АГ з наявністю фенотипу гіпертригліцеридемічної талії в порівнянні з 1-ою ( $167,73 \pm 7,21$  пг/мл) та 2-ою ( $172,40 \pm 5,61$  пг/мл;  $p < 0,05$  у всіх випадках) групою хворих (Рис. 6.8).

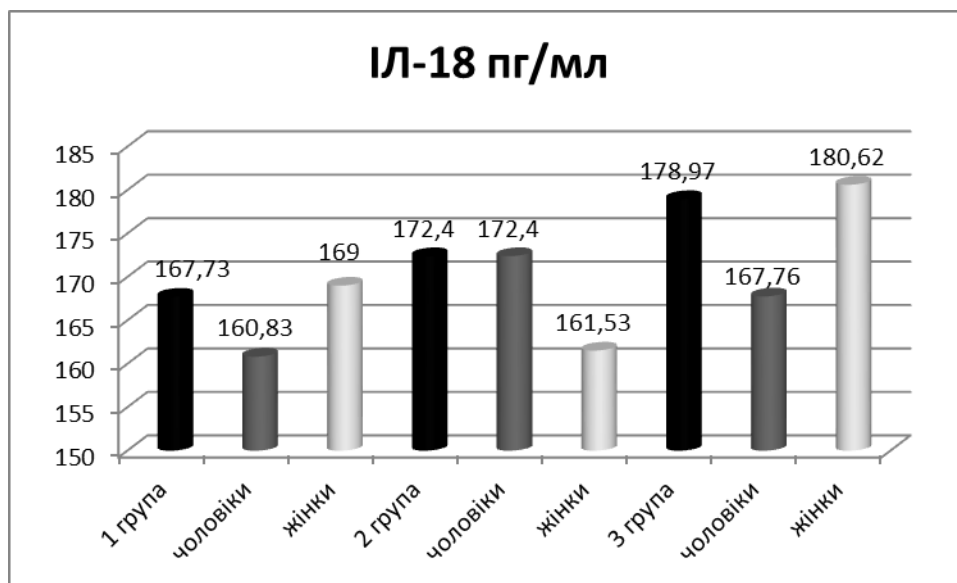


Рис. 6.8. Плазматичний рівень ІЛ-18 у хворих на АГ залежно від фенотипу гіпертригліцеридемічної талії

У контексті проблеми, що обговорюється, було припущено ймовірне залучення ІЛ-10 до імунозапального процесу при МС у щільному взаємозв'язку з адипонектином. Групою дослідників з'ясовано підвищений циркулюючий рівень ІЛ-10 у жінок з ожирінням та низький рівень ІЛ-10, що був асоційованим з МС. У іншому дослідженні у пацієнтів з ожирінням рівень ІЛ-10 також був підвищеним, однак МС не був асоційованим зі

зниженням рівню ІЛ-10. Існують повідомлення, що лише андроїдний тип ожиріння асоціюється з супутнім зниженням ІЛ-10, на підставі чого було зроблено висновок про те, що тип розподілу жирової тканини визначає зменшення рівню цитокіну [109]. Наші результати вказують на більш високий рівень цього інтерлейкіну у хворих на АГ з наявністю гіпертригліцеридемічної талії (Рис. 6.9), однак відмінності між групами порівняння були статистично недостовірними ( $p>0,05$ ).

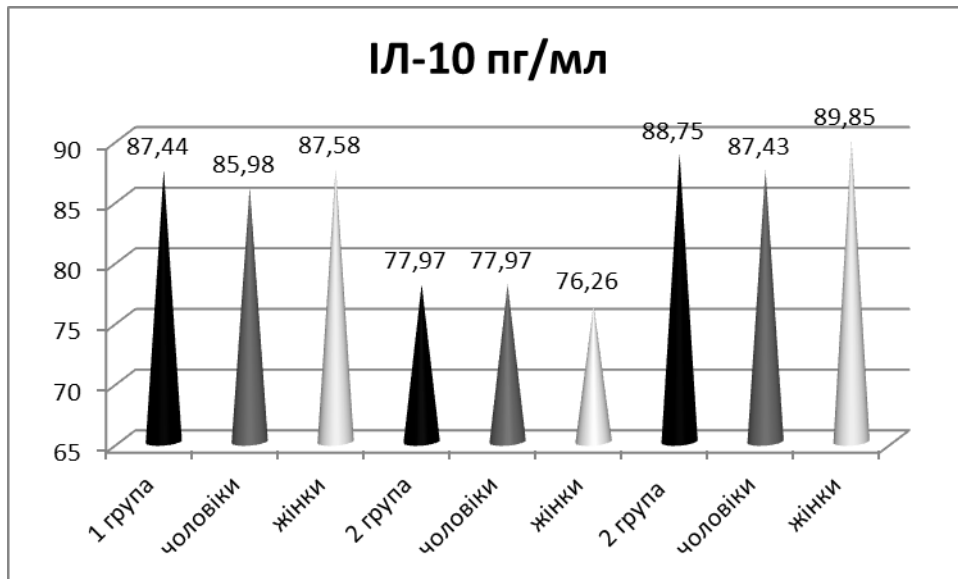


Рис. 6.9. Плазматичний рівень ІЛ-10 у хворих на АГ залежно від фенотипу гіпертригліцеридемічної талії

При аналізі глюкометаболічного профілю нами відзначено, що хворі 3-ої групи характеризувалися достовірно вищим рівнем глюкози ( $6,95\pm 0,12$  ммоль/л), інсуліну натще ( $14,66\pm 0,95$  мкОд/мл), значеннями індексів інсулінорезистентності НОМА ( $3,32\pm 0,27$ ) та FIRI ( $3,04\pm 0,25$ ;  $p<0,05$ ) порівняно з хворими на АГ 1-ої ( $5,14\pm 0,31$  ммоль/л;  $12,52\pm 2,79$  мкОд/мл;  $2,90\pm 0,70$ ;  $2,64\pm 0,64$ ) та 2-ої ( $5,92\pm 0,35$  ммоль/л;  $12,31\pm 1,41$  мкОд/мл;  $2,95\pm 0,33$ ;  $2,92\pm 0,38$ , відповідно) групи, що є підтвердженням результатів попередніх досліджень, які визначили предиктивну роль фенотипу гіпертригліцеридемічної талії у розвитку ЦД 2 типу. Хворі на АГ з фенотипом гіпертригліцеридемічної талії мали більш негативний профіль атерогенного метаболічного ризику порівняно з хворими на АГ, у яких відзначено ізольоване підвищення чи показника ОТ, чи підвищення плазматичного рівню ТГ.

Нами з'ясовано гендерні відмінності у рівні цитокінової активації, а саме більш виражену імунозапальну активацію у жінок порівняно з чоловіками хворими на АГ (Рис. 6.8, 6.9). Дослідження останніх років свідчать про те, що вісцеральне ожиріння є запальним станом низького ступеня, що асоційовано з розвитком інсулінорезистентності, ЦД 2 типу та ССЗ. Точне підґрунтя взаємозв'язку між ожирінням та запаленням залишається не до кінця з'ясованим. Однак, той факт, що адипозна жирова тканина людини потенційно здатна продукувати запальні протеїни, що отримали загальну назву – адипокіни: адипонектин, фактор некрозу пухлин- $\alpha$  (ФНП-  $\alpha$ ), ІЛ-6, ІЛ-8, та інші, може саме і пояснювати даний взаємозв'язок. Нещодавно показано продукцію та викид у системний кровоток ІЛ-18 з адипозної тканини людини, ізольованих адипоцитів *in vitro* та скелетних м'язів. Як і більшість відомих адипокінів, ІЛ-18 продукується переважно не жировими клітинами в адипозній тканині та має прозапальні властивості *in vitro* та *in vivo*. Відзначено залучення ІЛ-18 до атерогенезу, взаємозв'язок з нестабільністю атеросклеротичної бляшки та кардіо-васкулярною смертністю. Крім того, існують відомості щодо підвищення ІЛ-18 при ожирінні, у жінок при синдромі полікістозу яєчників та ЦД 2 типу. У нашому дослідженні отримано подібні дані, що свідчать про зростання плазматичної активності ІЛ-18 у хворих на АГ за умов наявності підвищення показника ОТ, що відображує абдомінальний тип ожиріння [192-195]. Нами також встановлено кореляційні взаємозв'язки між плазматичним рівнем ІЛ-18 та параметрами глюкометаболічного профілю.

Незважаючи на те, що жінки без ЦД 2 типу мають більш благоприємний профіль серцево-судинного ризику в порівнянні з чоловіками, що одна із гіпотез пояснює це тим, що жінки (особливо молодого віку) мають більшу чутливість до інсуліну (тобто менше інсулінорезистентність), ці переваги зменшуються або зникають при наявності ЦД 2 типу. Результати досліджень свідчать про те, що у жінок з ЦД 2 типу коронарні мікрovasкулярні захворювання зустрічаються частіше за

чоловіків. Також, добре відомо, що жінки з ЦД 2 типу мають вищий ризик ішемічної хвороби серця (ІХС) порівняно з чоловіками. Фактори, що лежать в основі таких гендерних відмінностей не зрозумілі, та не можуть бути пояснені традиційними біологічними та психологічними факторами. Одним із можливих пояснень можуть слугувати результати досліджень, у яких виявлено, що жінки з порушеною толерантністю до глюкози мають більший атерогенний профіль ризику в порівнянні з чоловіками до початку клінічної маніфестації та постановки діагнозу ЦД 2 типу. Ці спостереження призвели до появи гіпотези «цокаючого годинника», згідно якої зростання ризику ССЗ серед осіб з ЦД 2 типу може бути обумовлено переважно тривалим атерогенним профілем, ніж гіперглікемією *per se*. В подальшому, увагу дослідників було зосереджено на ролі факторів ризику, включаючи маркери ендотеліальної дисфункції та запалення, в якості прекурсорів як ССЗ, так і ЦД 2 типу [196]. Отримані нами дані узгоджуються з цими результатами та вказують на більш щільну асоціацію глюкометаболічних порушень, дисліпідемії та інтерлейкінової гіперактивності у жінок хворих на АГ.

Останніми декадами спостерігається зростання кількості пацієнтів з серцево-судинними захворюваннями та коморбідною патологією. Яскравим прикладом такого сполучення є супутній перебіг артеріальної гіпертензії (АГ) та цукрового діабету 2 типу (ЦД 2 типу). Перебіг та прогноз АГ значно погіршується за наявності ЦД 2 типу, які, як припущено, мають деякі спільні ланки патогенезу. Це стосується цитокінів, гіперактивності яких визнається однією з причин виникнення та прогресування як АГ, так і ЦД 2 типу. Метаболічні детермінанти ЦД 2 типу потенційно здатні запускати цілий патофізіологічний каскад, що призводить до ендотеліальної дисфункції, ремоделюванню серця та судин, активації імунозапальних процесів та апоптозу [197-199]. Предметом активного обговорення є питання порушення вуглеводного обміну (гранична гіперглікемія натще та/або порушення толерантності до глюкози), що передують розвитку та клінічній маніфестації ЦД 2 типу. Дані порушення було запропоновано визначити терміном

«предіабет» для того щоб акцентувати увагу на клінічному значенні цього стану та підкреслити високий ризик розвитку ЦД в майбутньому. Важливість предіабету визначається тим, що він є не тільки предиктором ЦД, але й предиктором кардіоваскулярних і цереброваскулярних захворювань [200,201].

Аналіз існуючих даних підтверджує важливе значення цитокінової активації в контексті впливу на кардіометаболічні порушення у хворих на АГ. Так, існують відомості щодо щільної асоціації активності ІЛ-18 та такими складовими МС, як ожиріння, інсулінорезистентність, АГ, дисліпідемія та ЦД 2 типу. У двох проспективних когортах було показано, що підвищений рівень ІЛ-18 передував розвитку ЦД 2 типу [164,174], що підтверджено і нашими результатами. При аналізі плазматичної активності ІЛ-18 встановлено достовірне зростання його рівню у хворих на АГ з предіабетом ( $182,06 \pm 2,45$  пг/мл) й у хворих на АГ з ЦД 2 типу ( $172,73 \pm 5,08$  пг/мл) порівняно з хворими на АГ без порушень вуглеводного обміну ( $166,35 \pm 3,01$  пг/мл;  $p < 0,05$ ). Причому, середнє значення ІЛ-18 при поєднанні АГ з ЦД 2 типу було нижчим проти середнього значення ІЛ-18 при поєднанні АГ з предіабетом (Рис. 6.10).

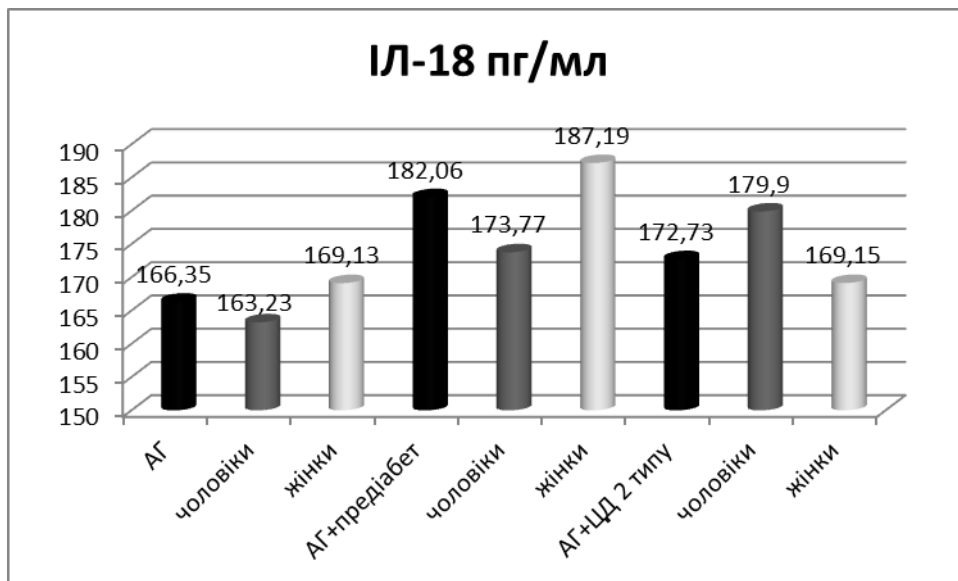


Рис. 6.10. Плазматичний рівень ІЛ-18 у хворих на АГ залежно від наявності предіабету та ЦД 2 типу

При аналізі плазматичного рівня ІЛ-10 спостерігалася подібна до ІЛ-18 тенденція зростання його вмісту у хворих на АГ з наявністю предіабету ( $89,76 \pm 0,61$  пг/мл) порівняно з пацієнтами без супутніх глюкометабоїчних порушень ( $87,59 \pm 0,97$  пг/мл;  $p > 0,05$ ) зниження активності цитокіну у хворих на АГ, що супроводжується ЦД 2 типу ( $78,36 \pm 1,07$  пг/мл;  $p < 0,05$ ) (Рис.6.11).

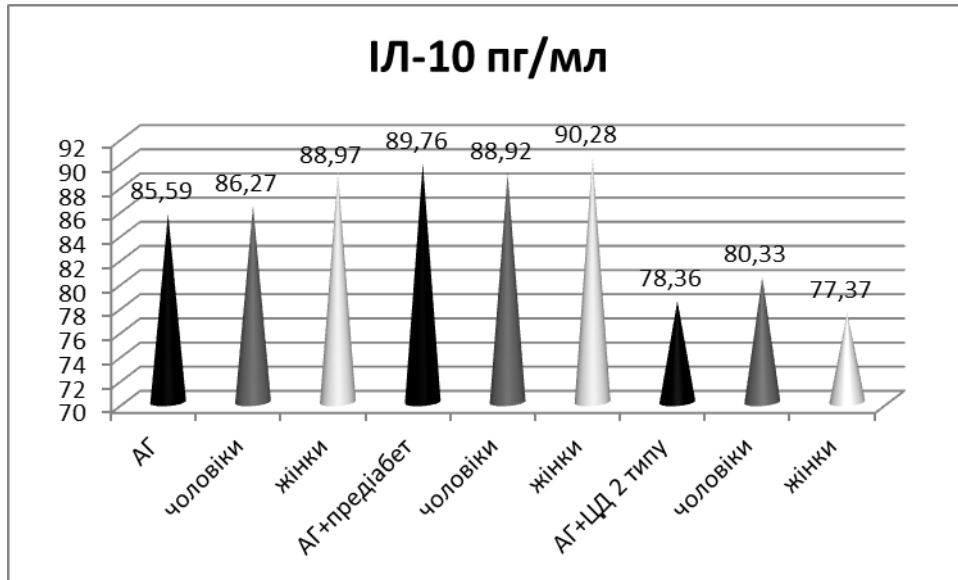


Рис. 6.11. Плазматичний рівень ІЛ-10 у хворих на АГ залежно від наявності предіабету та ЦД 2 типу

Зміни показника співвідношення ІЛ-18/ІЛ-10 свідчили про зростання прозапальної активації у пацієнтів на АГ з предіабетом ( $2,02 \pm 0,02$ ) та у пацієнтів на АГ з ЦД 2 типу ( $2,22 \pm 0,08$ ) в порівнянні з хворими на АГ, у яких не відзначено ознак порушень глікемічного профілю ( $1,90 \pm 0,04$ ).

Взаємозв'язок між гіперактивацією імунзапалення та розвитком глюкометабоїчних підтверджено наявністю у хворих на АГ з супутнім ЦД 2 типу достовірних взаємозв'язків між рівнем ІЛ-18 та рівнем інсуліну натще ( $r=0,424$ ;  $p < 0,05$ ), між рівнем ІЛ-18 та індексом Саго ( $r=0,534$ ;  $p < 0,05$ ). Пряму залежність виявлено між рівнем ІЛ-10 та вмістом інсуліну натще ( $r=0,481$ ;  $p < 0,05$ ), між ІЛ-10 та індексом НОМА ( $r=0,497$ ;  $p < 0,05$ ) і FIRI ( $r=0,491$ ;  $p < 0,05$ ). Встановлено наявність достовірного кореляційного взаємозв'язку між показником співвідношення ІЛ-18/ІЛ-10 та рівнем інсуліну натще ( $r=0,519$ ;  $p < 0,05$ ), а також, між даним показником та індексом Саго ( $r=0,536$ ;  $p < 0,05$ ).

При вивченні можливих гендерних відмінностей імунзапальної активації при АГ без порушень вуглеводного метаболізму нами встановлено, що рівень ІЛ-18 у жінок ( $169,13 \pm 4,88$  пг/мл) був достовірно вищим за рівень у чоловіків ( $163,23 \pm 4,77$  пг/мл;  $p < 0,05$ ). Середній вміст ІЛ-10, також, був вищим у жінок ( $88,97 \pm 0,59$  пг/мл) порівняно з чоловіками ( $86,27 \pm 1,68$  пг/мл), однак ці відмінності виявилися недостовірними ( $p > 0,05$ ). Недостовірними були відмінності показника співвідношення ІЛ-18/ІЛ-10 у жінок та чоловіків хворих на АГ без супутніх розладів вуглеводного метаболізму ( $1,90 \pm 0,06$ ;  $1,90 \pm 0,05$ , відповідно;  $p > 0,05$ ).

Прозапальна ланка імунзапальної активності, про що свідчив рівень ІЛ-18, була більш вираженою у жінок ( $187,19 \pm 3,24$  пг/мл) порівняно з чоловіками ( $173,77 \pm 2,38$  пг/мл;  $p < 0,05$ ) хворими на АГ, перебіг якої супроводжувався наявністю прихованих порушень вуглеводного метаболізму у вигляді предіабету. В той час, як середній рівень ІЛ-10 суттєво не відрізнявся поміж хворими чоловічої ( $88,92 \pm 1,20$  пг/мл) та жіночої статі ( $90,28 \pm 0,65$  пг/мл;  $p > 0,05$ ). Середнє значення показника співвідношення ІЛ-18/ІЛ-10 у жінок на АГ ( $2,07 \pm 0,03$ ), що асоційована з предіабетом достовірно перевищувало значення показника співвідношення ІЛ-18/ІЛ-10 у чоловіків на АГ з предіабетом ( $1,96 \pm 0,02$ ;  $p < 0,05$ ).

При проведенні кореляційного аналізу виявлено пряму достовірну залежність між рівнем ІЛ-18 та рівнем інсуліну натще ( $r = 0,321$ ;  $p < 0,05$ ), між показником співвідношення ІЛ-18/ІЛ-10 та рівнем глюкози натще ( $r = 0,369$ ;  $p < 0,05$ ), інсуліну натще ( $r = 0,448$ ;  $p < 0,05$ ), та індексами НОМА ( $r = 0,364$ ;  $p < 0,05$ ) і FІRІ ( $r = 0,423$ ;  $p < 0,05$ ) у жінок. Зворотний взаємозв'язок між рівнем ІЛ-10 та рівнем глюкози натще ( $r = 0,319$ ;  $p < 0,05$ ), та між показником ІЛ-18/ІЛ-10 і індексом Саго ( $r = 0,393$ ;  $p < 0,05$ ) мав місце у жінок 2 групи хворих на АГ з супутнім предіабетом. У чоловіків цієї підгрупи встановлено наявність достовірних кореляційних зв'язків між плазматичним вмістом ІЛ-18 та вмістом глюкози ( $r = 0,402$ ;  $p < 0,05$ ) і інсуліну через 2 години після ПТТГ ( $r = 0,520$ ;  $p < 0,05$ ). Позитивна залежність мала місце між концентрацією ІЛ-10

та інсуліном натще ( $r=0,481$ ;  $p<0,05$ ), а також, між показником співвідношення ІЛ-18/ІЛ-10 та вмістом інсуліну через 2 години після ПТТГ ( $r=0,368$ ;  $p<0,05$ ).

На відміну попередніх груп порівняння, тобто у хворих на АГ без глюкометаболических порушень, та у хворих на АГ з супутнім предіабетом, активність інтерлейкінів у пацієнтів на АГ, перебіг якої було ускладнено супутнім ЦД 2 типу характеризувалася достовірно вищими показниками плазматичного вмісту прозапального цитокіну - ІЛ-18 у чоловіків ( $179,90\pm 8,59$  пг/мл) порівняно з жінками ( $169,15\pm 6,29$  пг/мл;  $p<0,05$ ) цієї групи. Подібна перевага середнього рівня протизапального цитокіну – ІЛ-10 спостерігалася у чоловіків ( $80,33\pm 1,98$  пг/мл) порівняно з жінками ( $77,37\pm 1,23$  пг/мл;  $p>0,05$ ). Хворі на АГ з супутнім ЦД 2 типу чоловічої статі характеризувалися більш вираженою прозапальною активацією проти хворих жіночої статі, на що вказувало достовірно вище значення показника співвідношення ІЛ-18/ІЛ-10 у чоловіків ( $2,26\pm 0,13$ ) проти жінок ( $2,19\pm 0,09$ ).

Результати проведеного кореляційного аналізу свідчать про те, що рівень ІЛ-18 прямо та достовірно корелював з рівнем глюкози натще ( $r=0,479$ ;  $p<0,05$ ) та індексом Саго ( $r=0,529$ ;  $p<0,05$ ) у жінок. Рівень ІЛ-10 прямо та достовірно корелював з рівнем інсуліну натще ( $r=0,572$ ;  $p<0,05$ ), індексами НОМА ( $r=0,580$ ;  $p<0,05$ ) і FIRI ( $r=0,561$ ;  $p<0,05$ ). Позитивний достовірний взаємозв'язок виявлено між показником співвідношення ІЛ-18/ІЛ-10 та плазматичним вмістом глюкози натще ( $r=0,474$ ;  $p<0,05$ ), інсуліну натще ( $r=0,473$ ;  $p<0,05$ ), індексом Саго ( $r=0,597$ ;  $p<0,05$ ) у жінок хворих на АГ з ЦД 2 типу. У чоловіків встановлено наявність прямої залежності між плазматичним вмістом ІЛ-18 та інсуліну натще ( $r=0,617$ ;  $p<0,05$ ), а також між рівнем ІЛ-18 та індексами інсулінорезистентності Саго ( $r=0,472$ ;  $p<0,05$ ), НОМА ( $r=0,465$ ;  $p<0,05$ ), FIRI ( $r=0,474$ ;  $p<0,05$ ). Прямий кореляційний зв'язок встановлено між рівнем ІЛ-10 та індексом НОМА ( $r=0,459$ ;  $p<0,05$ ). Щодо показника співвідношення ІЛ-18/ІЛ-10, то він достовірно корелював з

рівнем інсуліну натще ( $r=0,613$ ;  $p<0,05$ ) та індексами Саго ( $r=0,397$ ;  $p<0,05$ ), НОМА ( $r=0,500$ ;  $p<0,05$ ), FIRI ( $r=0,505$ ;  $p<0,05$ ).

Отже, нами отримано дані щодо вищої прозапальної активності у чоловіків хворих на АГ з супутнім ЦД 2 типу, що може слугувати ще одним доказом того, що чоловіча стать є фактором ризику розвитку глюкометаболічних порушень у хворих на АГ. Взагалі єдиної концепції розвитку порушень, що описано у рамках МС, для осіб чоловічої та жіночої статі не існує. Це обумовлено тим, що формування МС у чоловіків знаходиться у прямій залежності від ступеня АО, а у жінок така залежність від ожиріння має місце в постменопаузі при гіпоестрогенемії. Так, за даними досліджень 50 % пацієнтів на АГ становлять жінки в період менопаузи, при цьому частота виявлення ЦД 2 типу у жінок віком від 40 до 50 років становить 3-5 %, в той час як у віці 60 років зростає до 10-20 %, що свідчить про прогресування порушень вуглеводного обміну з віком. На конгресі Європейського товариства кардіологів ще у 2003 році було презентовано систему SCORE, у якій відображено розбіжності ризику виникнення фатальних ССЗ залежно від статі, наразі встановлено, що у чоловіків прогресування ССЗ починається після 40 років, в той час, як у жінок – після досягнення віку 50-55 років та з настанням менопаузи. Результати дослідження DECODE свідчать про те, що підвищення рівня АТ та порушення чутливості до інсуліну збільшують ризик виникнення ССЗ у жінок у постменопаузі навіть при незначних змінах АТ і чутливості до інсуліну. Таким чином, результатом еволюції даних поглядів на гендерні відмінності формування МС стало виникнення гіпотези про те, що провідним предиктором МС у чоловіків є АО незалежно від віку, а у жінок основними тригерними механізмами МС є менопауза та ЦД [157, 202-207].

ССЗ захворювання загалом, та АГ зокрема значною мірою сприяють зростанню інвалідизації та смертності населення, що визначає необхідність розробки профілактичної стратегії заснованої на визначенні найбільш валідних факторів ризику та їх корекції. На підставі даних проспективних

досліджень розроблено концепцію стратифікації серцево-судинного ризику у хворих на АГ [208].

Оскільки значення рівня АТ не є єдиним показником, що визначає тактику лікування та у більшості хворих спостерігається не тільки підвищення рівня АТ, а й наявні і інші фактори серцево-судинного ризику, загальноприйнятим є підхід кількісної оцінки загального серцево-судинного ризику, який був інтегрований у рекомендації ESH/ESC з діагностики та лікування АГ починаючи з 2003 року. Дана концепція заснована, з одного боку на тому, що підвищений АТ та інші фактори ризику підсилюють один одне, що призводить до зростання глобального серцево-судинного ризику у більшій мірі, ніж сума окремих компонентів, таких як чоловіча стать, вік пацієнтів, дисліпідемія, гіперглікемія, ожиріння, АО, ЦД 2 типу, та інші. З іншого боку, стратегія антигіпертензивної терапії у пацієнтів високого ризику за умов одночасного існування декількох факторів ризику кардинально відрізняється від стратегії лікування хворих на АГ з низьким та помірним ризиком [209].

У нашому дослідженні при розподілі пацієнтів на АГ залежно від категорії загального серцево-судинного ризику встановлено підвищення антропометричних показників та частоти виявлення ожиріння й абдомінального типу розподілу жирової тканини поряд зі зростанням категорії ризику (Рис. 6.12).

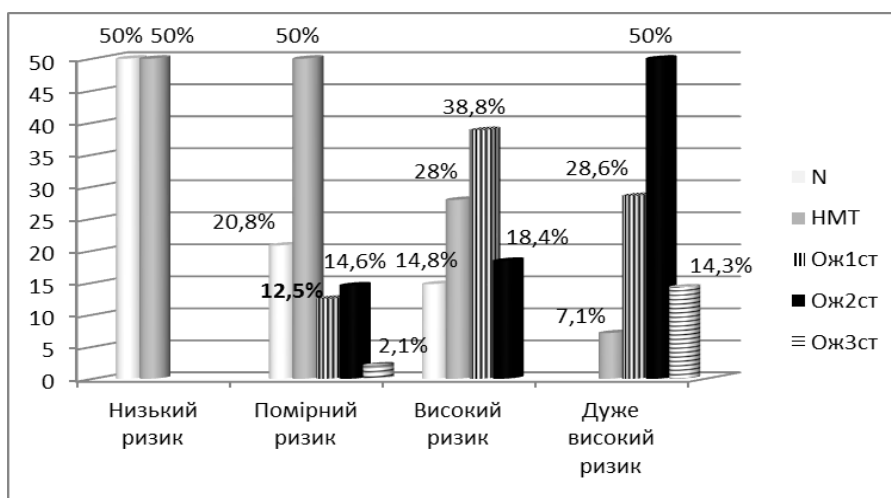


Рис.6.12. Частота виявлення ожиріння у хворих на АГ залежно від категорії загального серцево-судинного ризику

У хворих на АГ з низьким ризиком, АО виявлено у 25 %, з помірним ризиком – у 45,83 %, з високим ризиком – у 92,11 % та з дуже високим ризиком АО мало місце у 100 % випадків.

Зростання загального серцево-судинного ризику асоціювалося з підвищенням прозапальної активності, на що вказувала динаміка зміни плазматичного рівню ІЛ-18 (Рис. 6.13).

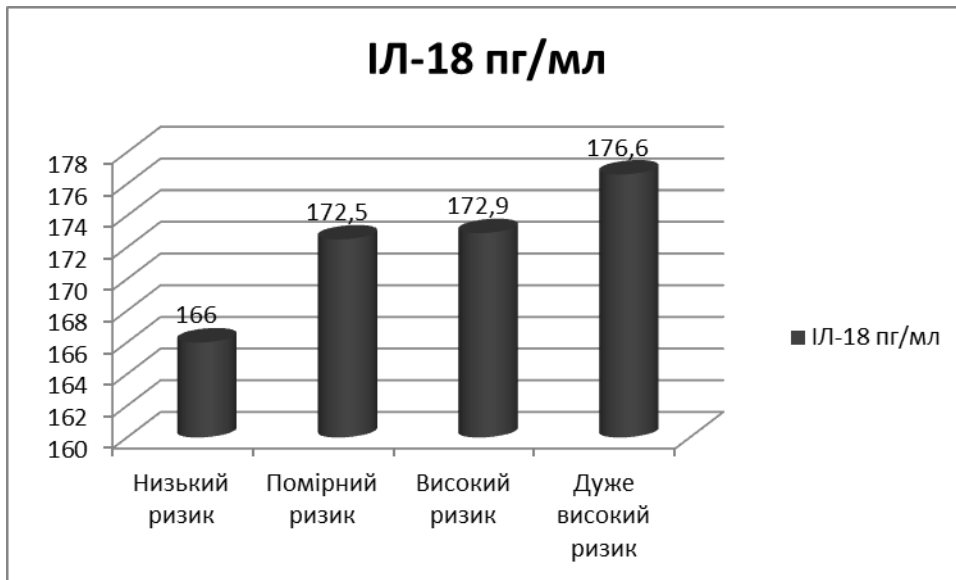


Рис.6.13. Циркулюючий рівень ІЛ-18 у хворих на АГ залежно від категорії загального серцево-судинного ризику

При аналізі частоти виявлення глюкометаболічних порушень нами продемонстровано наявність у хворих на АГ з низьким ризиком предіабету у 50 % хворих та відповідно у 50 % хворих не виявлено порушень вуглеводного обміну. У хворих на АГ з помірним ризиком не відзначено глюкометаболічних порушень у 54,17 % хворих, у 39,58 % діагностовано предіабет та у 2,25 % наявність супутнього ЦД 2 типу. У хворих на АГ з високим загальним серцево-судинним ризиком частота виявлення супутнього ЦД 2 типу зростала та становила 52 % хворих та відповідно у 21,05 % з'ясовано наявність супутнього предіабету і у 26,32 % перебіг АГ не супроводжувався порушеннями вуглеводного метаболізму. У більшості хворих на АГ з дуже високим ризиком діагностовано ЦД 2 типу, а саме 50 %, а також предіабет – 42, 86 %; і лише у 1 пацієнта на АГ, що становило 7,14 % не виявлено порушень глікемічного профілю (Рис.6.14).

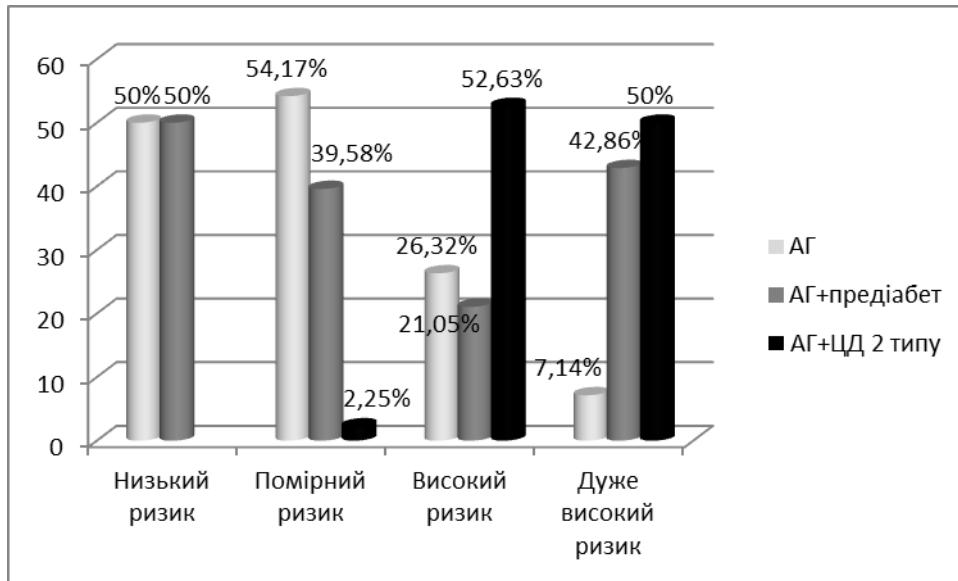


Рис.6.14. Частота предіабету та ЦД 2 типу у хворих на АГ залежно від категорії загального серцево-судинного ризику

Таким чином, за нашими даними перебіг АГ з високим та дуже високим глобальним серцево-судинним ризиком асоціювався зі зростанням частоти ожиріння, особливо абдомінального типу; гіперактивацією прозапальної ланки системної імунзапальної відповіді, та зростанням частоти супутнього предіабету та ЦД 2 типу.

## ВИСНОВКИ

1. В дисертаційній роботі представлено нове вирішення науково-практичного питання сучасної кардіології: підвищення ефективності діагностики артеріальної гіпертензії з супутніми глюкометаболічними розладами на підставі вивчення ролі інтерлейкіну-18, інтерлейкіну-10 у взаємозв'язку з антропометричними показниками, параметрами вуглеводного та ліпідного метаболізму та визначення прогностичних біомаркерів розвитку даної патології.
2. При артеріальній гіпертензії спостерігається зростання активації прозапальної і протизапальної ланки імунної відповіді порівняно зі здоровими особами, що прямо залежить від наявності та ступеня ожиріння. При асоціації артеріальної гіпертензії та абдомінального ожиріння відзначається перевага прозапальної імунної активації, що підтверджується достовірним підвищенням рівня інтерлейкіну-18 та показника співвідношення ІЛ-18/ІЛ-10.
3. У хворих на артеріальну гіпертензію з фенотипом гіпертригліцеридемічної талії спостерігається підвищення рівня прозапального інтерлейкіну-18 ( $178,97 \pm 2,38$  пг/мл), більш негативний глюкометаболічний профіль, що виявляється гіперглікемією, гіперінсулінемією натще, підвищенням індексів інсулінорезистентності НОМА і FIRI, а також негативний профіль атерогенного метаболічного ризику.
4. Існують гендерні відмінності інтерлейкінемії у хворих на артеріальну гіпертензію з фенотипом гіпертригліцеридемічної талії. Так, плазматичний рівень інтерлейкіну-18 у жінок ( $180,62 \pm 2,93$  пг/мл) перевищує рівень у чоловіків ( $167,76 \pm 3,52$  пг/мл;  $p < 0,05$ ). При цьому, концентрація інтерлейкіну-18 залежить від окружності талії ( $r = 0,357$ ;  $p < 0,05$ ), рівня інсуліну ( $r = 0,306$ ;  $p < 0,05$ ), HbA1c ( $r = 0,0329$ ;  $p < 0,05$ ) у жінок.

5. У хворих на артеріальну гіпертензію з супутнім предіабетом рівень інтерлейкіну-18 є максимальним ( $182,06 \pm 2,45$  пг/мл) порівняно з хворими без супутніх глюкометаболических порушень ( $166,35 \pm 3,01$  пг/мл), з цукровим діабетом 2 типу ( $172,73 \pm 5,03$  пг/мл) та з контрольною групою ( $84,30 \pm 0,80$  пг/мл;  $p < 0,05$ ). Вміст інтерлейкіну-10 у хворих на артеріальну гіпертензію ( $87,59 \pm 0,97$  пг/мл), на артеріальну гіпертензію з предіабетом ( $89,76 \pm 0,61$  пг/мл) підвищується проти групи контролю ( $60,96 \pm 0,51$  пг/мл) та знижується за умов наявності супутнього цукрового діабету 2 типу ( $78,36 \pm 1,57$  пг/мл).
6. Плазматичний рівень інтерлейкіну-18 є вищим у жінок ( $187,19 \pm 3,24$  пг/мл) порівняно з чоловіками ( $173,77 \pm 2,38$  пг/мл;  $p < 0,05$ ) хворими на артеріальну гіпертензію з предіабетом. Вміст інтерлейкінів у пацієнтів на артеріальну гіпертензію з супутнім цукровим діабетом 2 типу характеризується достовірно вищими показниками інтерлейкіну-18 у чоловіків ( $179,90 \pm 8,59$  пг/мл) порівняно з жінками ( $169,15 \pm 6,29$  пг/мл;  $p < 0,05$ ).

## ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Для оптимізації діагностики та прогнозу розвитку глюкометаболічних порушень у хворих на артеріальну гіпертензію рекомендовано проводити комплексне обстеження хворих, що включає оцінку гемодинамічних, антропометричних параметрів з визначенням наявності, ступеня та типу ожиріння, активності маркерів імунозапалення – інтерлейкінів з аналізом про- та протизапального балансу у взаємозв'язку з показниками вуглеводного та ліпідного метаболізму.
2. З метою підвищення точності визначення кардіоваскулярного ризику та з урахуванням предиктивної ролі фенотипу гіпертригліцеридемічної талії у розвитку цукрового діабету 2 типу рекомендується проводити оцінку окружності талії та ліпідного профілю з визначенням рівня тригліцеридів в плазмі крові з метою визначення наявності фенотипу гіпертригліцеридемічної талії, що є більш вагомим та більш валідним маркером кардіометаболічного ризику у хворих на артеріальну гіпертензію.
3. Оцінку ризику формування та розвитку цукрового діабету 2 типу у хворих на артеріальну гіпертензію рекомендується проводити з урахуванням комплексного аналізу показників глюкометаболічного профілю з діагностикою предіабету на підставі визначення рівня глюкози та інсуліну натще й в динаміці перорального тесту толерантності до глюкози та аналізу плазматичного вмісті інтерлейкіну-18 і інтерлейкіну-10.

**ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ**

1. Горбась І.М. Програма профілактики та лікування артеріальної гіпертензії в Україні: підсумки виконання / І.М. Горбась // Здоров'я України. – 2011. – №3(18). – С.32-34.
2. Дорогой А.П. Термін виконання «Програми профілактики і лікування артеріальної гіпертензії в Україні» закінчився, проблеми залишилися, що далі? / А.П. Дорогой // Артериальная гипертензия. – 2011. – №3(17). – С.29-36.
3. Ковалева О.Н. Абдоминальное ожирение, дислипидемия, цитокины и масса миокарда левого желудочка / О.Н.Ковалева, Д.И.Сорокин, Т.Н. Амбросова // Кровообіг і гемостаз. – 2009. – №1-2. – С.48 – 53.
4. Сіренко Ю.М. Вплив прямого інгібітора реніну аліскірену на стан інсулінорезистентності в пацієнтів із метаболічним синдромом та артеріальною гіпертензією / Ю.М. Сіренко, О.Л. Рековець, С.Ю. Савицький [та ін.] // Артеріальна гіпертензія. – 2011. – №4(18). – С.54-65.
5. Кадагидзе З.Г. Цитокины / З.Г. Кадагидзе // Практическая онкология. – 2003.- Т.4., №3. – С.131-139.
6. Якушенко Е.В. Интерлейкин-18 и интерлейкин-18-связывающий белок: биологическая активность в тестах *in vitro* и *in vivo* (перспективы клинического применения) / Е.В. Якушенко, Ю.А. Лопатникова, С.В. Сенников, В.А. Козлов // «Журн. АМН України». – 2010. – т.16, додаток. – С.193.
7. Shayan S. Interleukin-18 gene polymorphism in patients with and without atherosclerotic coronary artery disease / S. Shayan, AR. Abdi, Zibaenezhad MJ. [et al.] // Iranian Cardiovascular Research Journal. – 2009. – Vol.3, No.3. – P.158-163.
8. Hernessnierni JA. Interleukin-18 gene promoter polymorphism: a link between hypertension and pre-hospital sudden cardiac death: the Helsinki Sudden

Death Study / JA Hernesniemi, Karhunen PJ, Oksala N. [et al.] // *European Heart Journal*. – 2009. – Vol.30. – P.2939-2946.

9. Чукаева И.И. Выраженность маркеров воспаления у женщин с артериальной гипертонией и ожирением на фоне нарушений липидного обмена / И.И. Чукаева, М.В. Клепикова, Н.В. Орлова [и др.] // *Системные гипертензии*. – 2011. – №1. – С.48-51.

10. Saraiva M. The regulation of IL-10 production by immune cells / M. Saraiva, A. O'Garra // *Nat Rev Immunol*. – 2010. – Vol.10. – P.170–181.

11. Mälarstig A. Raised interleukin-10 is an indicator of poor outcome and enhanced systemic inflammation in patients with acute coronary syndrome / A. Mälarstig, P. Eriksson, A. Hamsten [et al.] // *Heart*. – 2008. – Vol.94. – P.724-729.

12. Gunnett CA. Interleukin-10 protects nitric oxide-dependent relaxation during diabetes. Role of superoxide / CA. Gunnett, DD Heistad, FM Faraci // *Diabetes*. – 2002. – Vol.51. – P.1931-1937.

13. Pierson W. A new role for interleukin-10 in immune regulation / W. Pierson, A. Liston // *Immunology and Cell Biology*. – 2010. – Vol.88. – P.769-770.

14. Wannamethee S.G. Adipokines and risk of type 2 diabetes in older men / S.G. Wannamethee, G.D. Lowe, A. Rumley [et al.] // *Diabetes Care*. – 2007. – Vol.30. – P.1200-1205.

15. Colwell J. A. Type 2 Diabetes, Pre-Diabetes, and the Metabolic Syndrome / J. A. Colwell. // *JAMA*. – 2011. – Vol. 306(2). – P.215.

16. Жернакова Ю.В. Тяжесть метаболического синдрома определяется числом его компонентов / Ю.В. Жернакова, И.Е. Чазова, В.Б. Мычка, С.П. Олимпиева // *Системные гипертензии*. – 2011. – №1. – С.58-61.

17. Ковалева О.Н. Коррекция цитокиновой агрессии при сердечной недостаточности: теоретические предпосылки и практические реалии / О.Н. Ковалева // *Серцева недостатність*. – 2011. – №2. – С.93-100.

18. Гопцій О.В. Гіперцитокінемія та гіперлептинемія у хворих на артеріальну гіпертензію з ожирінням / О.В. Гопцій, Т.В. Ащеулова,

Т.М. Амбросова, О.М. Ковальова // Журнал АМН України. – 2009. – Т.15, №.3. – С.582-589.

19. Гопцій О.В. Активність адипоцитокінів залежно від наявності інсулінорезистентності у хворих на артеріальну гіпертензію з ожирінням / О.В. Гопцій, О.М. Ковальова // Медицина сьогодні і завтра. – 2009. – №. 1. – С.62-67.

20. Ковалева О.Н. Метаболический синдром как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний / О.Н. Ковалева, Т.Н. Амбросова // Практична ангіологія. –2008. – №3(14). – С.28-30.

21. Амбросова Т.М. Гіпоадипонектинемія у пацієнтів з артеріальною гіпертензією і абдомінальним ожирінням / Т.М.Амбросова //Експериментальна і клінічна медицина. –2010. –№.1. – С. 113 – 119.

22. Ковалева О.Н. Цитокины: общебиологические и кардиальные эффекты / О.Н. Ковалева, Т.Н. Амбросова, Т.В. Ащеулова, С.В. Демьянец. – Харьков, 2007. – 226с.

23. Ащеулова Т.В. Модуляція активності фактора некрозу пухлин- $\alpha$  його розчинним рецептором в залежності від віку пацієнтів на артеріальну гіпертензію / Т.В. Ащеулова // Український медичний часопис. – 2007. – №3/59. – С.78-81.

24. Bucova M., C-reactive protein, cytokines and inflammation in cardiovascular diseases / M. Bucova, M. Bernadic, T. Buckingham // Bratisl Lek Listy. – 2008. – Vol.109(8). – P.333-340.

25. Ащеулова Т.В. Ковальова О.М. Біфункціональна роль фактора некрозу пухлин- $\alpha$  та розчинних рецепторів до фактора некрозу пухлин- $\alpha$  у прогресуванні артеріальної гіпертензії / Т.В. Ащеулова, О.М. Ковальова // Український кардіологічний журнал. – 2007. – №6. – С.55-59.

26. Vicenova B. Emerging Role of Interleukin-1 in Cardiovascular Diseases / B. Vicenova, V. Vopalensky, L. Burysek, M. Pospisek // Physiol. Res. – 2009. – Vol.58. – P.481-498.

27. Ащеулова Т.В. Фактор некрозу пухлин- $\alpha$  та рецептор- фактора некрозу

- пухлин- $\alpha$  при артеріальній гіпертензії / Т.В. Ащеулова, О.Н. Ковальова // *Врачебная практика*. – 2006. – №4. – С.4-8.
28. Якушенко Е.В. Интерлейкин-18 и его роль в иммунном ответе / Е.В. Якушенко, Ю.А. Лопатникова, С.В. Сенников // *Медицинская иммунология*. – 2005. – №4. – С.355-364.
29. McInnes IB. Interleukin 18: a pleiotropic participant in chronic inflammation / IB McInnes, JA Gracie, BP Leung, [et al.] // *Immunol Today*. – 2000. – Vol.21. – P.312-315.
30. Vidal-Vanaclocha F. IL-18 regulates IL-1beta-dependent hepatic melanoma metastasis via vascular cell adhesion molecule-1 / F Vidal-Vanaclocha, G Fantuzzi, L Mendoza, [et al.] // *Proc Natl Acad Sci U S A*. – 2000. – Vol.97. – P.7349.
31. Gerdes N. Expression of interleukin (IL)-18 and functional IL-18 receptor on human vascular endothelial cells, smooth muscle cells, and macrophages: implications for atherogenesis / N Gerdes, GK Sukhova, P Libby, [et al.] // *J Exp Med*. – 2002. – Vol.195. – P.245-257.
32. Nakanishi K. Interleukin-18 is a unique cytokine that stimulates both Th1 and Th2 responses depending on its cytokine milieu / K Nakanishi, T Yoshimoto, H Tsutsui, [et al.] // *Cytokine Growth Factor Rev*. – 2001. – Vol.12. – P.53- 72.
33. Cheng X. Atorvastatin modulates Th1/Th2 response in patients with chronic heart failure / X Cheng, Y Ding, C Xia, [et al.] // *J Card Fail*. – 2009. – Vol.15. – P.158-162.
34. Mallat Z. Expression of interleukin-18 in human atherosclerotic plaques and relation to plaque instability / Z Mallat, A Corbaz, A Scoazec, [et al.] // *Circulation*. – 2001. – Vol.104. – P.1598-1603.
35. Elhage R. Reduced atherosclerosis in interleukin-18 deficient apolipoprotein E-knockout mice / R Elhage, J Jawien, M Rudling, [et al.] // *Cardiovasc Res*. – 2003. – Vol.59. – P.234-240.

36. Whitman SC. Interleukin-18 enhances atherosclerosis in apolipoprotein E(-/-) mice through release of interferon-gamma / SC Whitman, P Ravisankar, A. Daugherty // *Circ Res.* – 2002. – Vol.90. - PE34-38.
37. Blankenberg S. Interleukin-18 and the risk of coronary heart disease in European men: the Prospective Epidemiological Study of Myocardial Infarction (PRIME) / S Blankenberg, G Luc, P Ducimetiere, [et al.] // *Circulation.* – 2003. – Vol.108. – P.2453-2459.
38. Jefferis B. Interleukin-18 and coronary disease: Prospective study and systematic review / B. Jefferis, O. Paracosta, Owen CG, [et al.] // *Atherosclerosis.* – 2011. – Vol.217(1). – P.227-233.
39. Vlachopoulos C. Association of Interleukin-18 Levels With Global Arterial Function and Early Structural Changes in Men Without Cardiovascular Disease / C. Vlachopoulos, N. Ioakeimidis, K. Aznaouridis, [et al.] // *American Journal of Hypertension.* – 2010. – Vol.23(4). – P.351–357.
40. Blankenberg S. Interleukin-18 and the Risk of Coronary Heart Disease in European Men. The Prospective Epidemiological Study of Myocardial Infarction (PRIME) / S. Blankenberg, G. Luc, P. Ducimetière, [et al.] // *Circulation.* – 2003. – Vol.108. – P.2453-2459.
41. Liu W. Promoter polymorphism of interleukin-18 in angiographically proven coronary artery disease / W Liu, Q Tang, H Jiang, [et al.] // *Angiology.* – 2009. – Vol.60. – P.180-185.
42. Pei F. Association of interleukin-18 gene promoter polymorphisms with risk of acute myocardial infarction in northern Chinese Han population / F Pei, Y Han, X Zhang, [et al.] // *Clin Chem Lab Med.* – 2009. – Vol.47. – P.523-529.
43. Blankenberg S. Interleukin-18 Is a Strong Predictor of Cardiovascular Death in Stable and Unstable Angina / S. Blankenberg, L. Tiret, C. Bickel, [et al.] // *Circulation.* – 2002. – Vol.106. – P.24-30.
44. Tiret L. Genetic analysis of the interleukin-18 system highlights the role of the interleukin-18 gene in cardiovascular disease / L Tiret, T Godefroy, E Lubos, [et al.] // *Circulation.* – 2005. Vol.112. – P.643-650.

45. Hernesniemi JA. Interleukin-18 promoter polymorphism associates with the occurrence of sudden cardiac death among Caucasian males: the Helsinki Sudden Death Study / JA Hernesniemi, PJ Karhunen, R Rontu, [et al.] // *Atherosclerosis*. – 2008. – Vol.196. – P.643-649.
46. Torre D. Interleukin 18 and cardiovascular disease in HIV-1 infection: a partner in crime? / D. Torre D, A. Pugliese // *AIDS Rev*. – 2010. – Vol.12(1). – P.31-39.
47. Rabkin SW. The role of interleukin 18 in the pathogenesis of hypertension-induced vascular disease / SW. Rabkin // *Nature Reviews Cardiology*. – 2009. – Vol.6. – P.192-199.
48. Vilarrasa N. IL-18: relationship with anthropometry, body composition parameters, leptin and arterial hypertension / Vilarrasa N, Vendrell J, Maravall J, [et al.] // *Horm Metab Res*. – 2006. – Vol.38(8). – P.507-512.
49. Winkler G. Expression of tumor necrosis factor (TNF)-alpha protein in the subcutaneous and visceral adipose tissue in correlation with adipocyte cell volume, serum TNF-alpha, soluble serum TNF-receptor-2 concentrations and C-peptide level / G. Winkler, S. Kiss, L. Keszthelyi, [et al] // *Eur J Endocrinol*. – 2003. – Vol.149. – P.129-135.
50. Carey AL. Interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha are not increased in patients with type 2 diabetes: evidence that plasma interleukin-6 is related to fat mass and not insulin responsiveness / AL Carey, CR Bruce, M Sacchetti, [et al.] // *Diabetologia*. – 2004. – Vol.47. – P.1029-1037.
51. Blankenberg S. Interleukin-18 is a strong predictor of cardiovascular death in stable and unstable angina / Blankenberg S, Tiret L, Bickel C, [et al.] // *Circulation*. – 2002. – Vol.106. – P.24-30.
52. Frigerio S. Functional IL-18 is produced by primary pancreatic mouse islets and NIT-1 beta cells and participates in the progression towards destructive insulinitis / S Frigerio, GA Hollander, U Zumsteg // *Horm Res*. – 2002. – Vol.57. – P.94-104.

53. Oikawa Y. Systemic administration of IL-18 promotes diabetes development in young non-obese diabetic mice / Y Oikawa, A Shimada, A Kasuga, [et al.] // *J Immunol.* – 2003. – Vol.171. – P.5865-5875.
54. Kretowski A. Interleukin-18 promoter polymorphisms in type 1 diabetes / A Kretowski, K Mironczuk, A Karpinska, [et al.] // *Diabetes.* – 2002. – Vol.51. – P.3347-3349.
55. Esposito K. Plasma interleukin-18 concentrations are elevated in type 2 diabetes / K Esposito, R Marfella, D Giugliano // *Diabetes Care.* – 2004. – Vol.27. – P.272.
56. Fischer CP. Elevated plasma interleukin-18 is a marker of insulin-resistance in type 2 diabetic and non-diabetic humans / CP Fischer, LB Perstrup, A Berntsen, [et al.] // *Clin Immunol.* – 2005. – Vol.117. – P.152-160.
57. Escobar-Morreale HF. Serum interleukin-18 concentrations are increased in the polycystic ovary syndrome: relationship to insulin resistance and to obesity / HF Escobar-Morreale, JI Botella-Carretero, G Villuendas, [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2004. – Vol.89. – P.806-811.
58. Lindegaard B. Adipose tissue expression of IL-18 and HIV-associated lipodystrophy / B Lindegaard, AB Hansen, H Pilegaard, [et al.] // *AIDS.* – 2004. – Vol.18. – P.1956-1958.
59. Lindegaard B. High plasma level of interleukin-18 in HIV-infected subjects with lipodystrophy / B. Lindegaard, AB. Hansen, J. Gerstoft, BK. Pedersen // *J AIDS.* – 2004. – Vol.36. – P.588-593.
60. Leick L. Adipose tissue interleukin-18 mRNA and plasma interleukin-18: effect of obesity and exercise / L. Leick, B. Lindegaard, D. Stensvold, [et al.] // *Obesity.* – 2007. – Vol.15(2). – P.356-363.
61. Alberti KG: The metabolic syndrome—a new worldwide definition / KG. Alberti, P. Zimmet, J. Shaw // *Lancet.* – 2005. – Vol.366. – P.1059-1062.
62. Grundy SM. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific

Statement / SM. Grundy, JI. Cleeman, SR. Daniels, [et al.] // *Circulation*. – 2005. – Vol.112. – P.2735-2752.

63. Alberti KG. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity / KG. Alberti, RH. Eckel, SM. Grundy, [et al.] // *Circulation*. – 2009. – Vol.120. – P.1640-1645.

64. Eckel RH. The metabolic syndrome / RH. Eckel, SM. Grundy, PZ. Zimmet // *Lancet*. – 2005. – Vol.365. – P.1415-1428.

65. Wilson PW. Metabolic syndrome as a precursor of cardiovascular disease and type 2 diabetes mellitus / PW. Wilson, RB. D'Agostino, H. Parise, [et al.] // *Circulation*. – 2005. – Vol.112. – P.3066-3072.

66. Grundy SM. Metabolic syndrome pandemic / SM. Grundy // *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. – 2008. – Vol.28. – P.629-636.

67. Gami AS. Metabolic syndrome and risk of incident cardiovascular events and death: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies // AS. Gami, BJ. Witt, DE. Howard, [et al.] // *J Am Coll Cardiol*. – 2007. – Vol.49. – P.403-414.

68. Kowalska I. Insulin resistance, serum adiponectin, and proinflammatory markers in young subjects with the metabolic syndrome / I. Kowalska, M. Strackowski, A. Nikolajuk, [et al.] // *Metabolism*. – 2008. – Vol.57. – P.1539-1544.

69. Pradhan A. Obesity, metabolic syndrome, and type 2 diabetes: inflammatory basis of glucose metabolic disorders / A. Pradhan // *Nutr Rev*. – 2007. – Vol.65. – P.S152-S156.

70. Hung J. Elevated interleukin-18 levels are associated with the metabolic syndrome independent of obesity and insulin resistance / J. Hung, BM. McQuillan, CM. Chapman, [et al.] // *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. – 2005. – Vol.25. – P.1268-1273.

71. Bruun JM. Interleukin-18 in plasma and adipose tissue: effects of obesity, insulin resistance, and weight loss / JM. Bruun, B. Stallknecht, JW. Helge, B. Richelsen // *Eur J Endocrinol.* – 2007. – Vol.157. – P.465-471.
72. Evans J. The association of interleukin-18 genotype and serum levels with metabolic risk factors for cardiovascular disease / J. Evans, M. Collins, C. Jennings, [et al.] // *Eur J Endocrinol.* – 2007. – Vol.157. – P.633-640.
73. Zirlik A. Interleukin-18, the metabolic syndrome, and subclinical atherosclerosis: results from the Dallas Heart Study / A. Zirlik, SM. Abdullah, N. Gerdes, [et al.] // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* – 2007. – Vol.27. – P.2043-2049.
74. Straczkowski M. Increased serum interleukin-18 concentration is associated with hypoadiponectinemia in obesity, independently of insulin resistance / M. Straczkowski, I. Kowalska, A. Nikolajuk, [et al.] // *Int J Obes (Lond).* – 2007. – Vol.31. – P.221-225.
75. Rabkin SW. The role of interleukin 18 in the pathogenesis of hypertension-induced vascular disease / SW. Rabkin // *Nat Clin Pract Cardiovasc Med.* – 2009. – Vol.6. – P.192-199.
76. He M. Genome-Wide Association Study Identifies Variants at the IL18-BCO2 Locus Associated With Interleukin-18 Levels / M. He, MC. Cornelis, P. Kraft, [et al.] // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* – 2010. – Vol.30(4). – P.885-890.
77. Presta I. IL-18 gene polymorphism and metabolic syndrome / I. Presta, F. Andreozzi, E. Succurro, [et al.] // *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* – 2009. – Vol.19. – P.e5-e6.
78. Bosch M. Circulating IL-18 concentration is associated with insulin sensitivity and glucose tolerance through increased fat-free mass / M. Bosch, A. Lopez-Bermejo, J. Vendrell, [et al] // *Diabetologia.* – 2005. – Vol.48. – P.1841-1843.
79. Fischer CP. Elevated plasma interleukin-18 is a marker of insulin-resistance in type 2 diabetic and non-diabetic humans / CP. Fischer, LB. Perstrup, A. Berntsen, [et al.] // *Clin Immunol.* – 2005. – Vol.117. – P.152-160.

80. Hivert MF. Circulating IL-18 and the risk of type 2 diabetes in women / MF. Hivert, Q. Sun, P. Shrader, [et al.] // *Diabetologia*. – 2009. – Vol.52. – P.2101-2108.
81. Thorand B. Elevated levels of interleukin-18 predict the development of type 2 diabetes: results from the MONICA/KORA Augsburg Study, 1984-2002. / B. Thorand, H. Kolb, J. Baumert, [et al.] // *Diabetes*. – 2005. – Vol.54. – P.2932-2938.
82. Esposito K. Inflammatory cytokine concentrations are acutely increased by hyperglycemia in humans: role of oxidative stress / K. Esposito, F. Nappo, R. Marfella, [et al.] // *Circulation*. – 2002. – Vol.106. – P.2067-2072.
83. Hung J. Elevated interleukin-18 levels are associated with the metabolic syndrome independent of obesity and insulin resistance / J. Hung, BM. McQuillan, C. Chapman, [et al.] // *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. – 2005. – Vol.25. – P.1268-1273.
84. Albert MA. Inflammatory biomarkers in African Americans: a potential link to accelerated atherosclerosis / MA. Albert, PM.Ridker // *Rev Cardiovasc Med*. – 2004. – Vol.5(Suppl 3). – P.S22–S27.
85. Kuller LH. Ethnic differences in atherosclerosis, cardiovascular disease and lipid metabolism / LH. Kuller // *Curr Opin Lipidol*. – 2004. – Vol.15. – P.109 – 113.
86. Trøseid M. Interleukin-18 is a strong predictor of cardiovascular events in elderly men with the metabolic syndrome // M. Trøseid, I. Seljeflot, E. Hjerkin, H. Arnesen // *Diabetes Care*. – 2009. – Vol.32. – P.486-492.
87. Hung J. Elevated interleukin-18 levels are associated with the metabolic syndrome independent of obesity and insulin resistance / J. Hung, BM. McQuillan, CM. Chapman, [et al.] // *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. – 2005. – Vol.25. – P.1268-1273.
88. Espinola-Klein C. Impact of inflammatory markers on cardiovascular mortality in patients with metabolic syndrome / C Espinola-Klein, HJ Rupprecht, C Bickel, [et al.] // *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. – 2008. – Vol.15. – P.278-284.

89. Evans J. The association of interleukin-18 genotype and serum levels with metabolic risk factors for cardiovascular disease / J. Evans, M. Collins, C. Jennings, [et al.] // *Eur J Endocrinol.* – 2007. – Vol.157. – P.633-640.
90. Hivert MF. Circulating IL-18 and the risk of type 2 diabetes in women / MF. Hivert, Q. Sun, P. Shrader, [et al.] // *Diabetologia.* – 2009. – Vol.52. – P.2101-2108.
91. Trøseid M. The role of interleukin-18 in the metabolic syndrome / M. Trøseid, I. Seljeflot, H. Arnesen // *Cardiovascular Diabetology.* – 2010. – Vol.9. – P.11-18.
92. Asadullah K. Interleukin-10 therapy – review of a new approach / K. Asadullah, W. Sterry, HD. Volk // *Pharmacol Rev.* – 2003. – Vol.55. – P.241-269.
93. Mosser DM. Interleukin-10: new perspectives on an old cytokine / DM Mosser, X. Zhang // *Immunological Reviews.* – 2008. – Vol.226 (Issue 1). – P.205-218.
94. Rubtsov YP. Regulatory T cell-derived interleukin-10 limits inflammation at environmental interfaces / YP. Rubtsov, JP. Rasmussen, EY. Chi, [et al.] // *Immunity.* – 2008. – Vol.28. – P.546–558.
95. Murai M. Interleukin 10 acts on regulatory T cells to maintain expression of the transcription factor Foxp3 and suppressive function in mice with colitis / M. Murai, O. Turovskaya, G. Kim, [et al.] // *Nat Immunol.* – 2009. – Vol.10. – P.1178-1184.
96. Szodoray P. TH 1/TH2 imbalance, measured by circulating and intracytoplasmic inflammatory cytokines-immunological alterations in acute coronary syndrome and stable coronary artery disease / P. Szodoray, O. Timar, K. Veres [et al.] // *Scand J Immunol.* – 2006. – № 64 (3). – P. 336–344.
97. Aksun M. Is interleukin-10 the only predictor for inflammation? / M. Aksun, M. Kestelli, I. Yurekli, N. Karahan // *European journal of cardiothoracic surgery.* – 2011. – Vol.39. – Vol.39 (Issue 1). – P.429-430.

98. Han X. Interleukin-10 overexpression in macrophages suppresses atherosclerosis in hyperlipidemic mice / X. Han, S Kitamoto, H Wang, WA Boisvert // *The FASEB Journal*. – 2010. – Vol.24 (no.8). – P. 2869-2880.
99. Tedgui A. Cytokines in Atherosclerosis:Pathogenic and Regulatory Pathways / A. Tedgui, Z. Mallat // *Physiol Rev*. – 2006. – Vol. 86 (no.2). – P.515-581.
100. Han X. Interleukin-10 facilitates both cholesterol uptake and efflux in macrophages / X.Han, S.Kitamoto, Q.Lian, W.A. Boisvert. – 2009. – *J. Biol. Chem*. – Vol.284. – P.32950-32958.
101. Kumada M. Adiponectin specifically increased tissue inhibitor of metalloproteinase-1 through interleukin-10 expression in human macrophages / M. Kumada, S. Kihara, N. Ouchi, [et al]. // *Circulation*. – 2004. – Vol.109. – P.2046-2049.
102. Nishida M. Interleukin-10 associates with adiponectin predominantly in subjects with metabolic syndrome / M. Nishida, T. Moriyama, Y. Sugita, K. Yamauchi-Takihara // *Circ J*. – 2007. – Vol.71. – P.1234-1238.
103. Tedgui A. Anti-inflammatory mechanisms in the vascular wall // A. Tedgui, Z. Mallat // *Circ Res*. – 2001. – Vol.88. – P.877-887.
104. Esposito K. Association of low interleukin-10 levels with the metabolic syndrome in obese women / K. Esposito, A. Pontillo, F. Giugliano, [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab*. – 2003. – Vol.88. – P.1055-1058.
105. Calcaterra V. Adiponectin, IL-10 and metabolic syndrome in obese children and adolescents / V. Calcaterra , M. D e Amici, C. Klersy, [et al]. // *Acta Biomed*. – 2009. – Vol.80(2). – P.117-123.
106. Manigrasso MR. Association between circulating adiponectin and interleukin-10 levels in android obesity: effects of weight loss / MR. Manigrasso, P. Ferroni, F. Santilli, [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab*. – 2005. – Vol.90. – P.5876-5878.

107. Bottner A. Gender differences of adiponectin levels develop during the progression of puberty / A. Bottner, J. Kratzch, G. Muller, [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2004. – Vol.89. – P.4053-4061.
108. Martos-Moreno G. Normative data for adiponectin, resistin, interleukin 6, and leptin/receptor ratio in a healthy Spanish pediatric population: relationship with sex steroids / G. Martos-Moreno, V. Barrios, J. Argente / *Eur J Endocrinol.* – 2006. – Vol.155. – P.429-434.
109. Exel E. Low production capacity of interleukin-10 associates with the metabolic syndrome and type 2 diabetes. The Leiden 85-plus study / E. Exel, J. Gussekloo, AJM Craen [et al.] // *Diabetes.* – 2002. – Vol.51. – P.1088-1092.
110. Straczkowski M. Plasma interleukin-10 concentration is positively related to insulin sensitivity in young healthy individuals / M. Straczkowski, I. Kowalska, A. Nokolajul, [et al.] // *Diabetes Care.* – 2005. – Vol.28. – P.2036-2037.
111. Hong EG. Interleukin-10 prevents diet-induced insulin resistance by attenuating macrophage and cytokine response in skeletal muscle / EG. Hong, Ko HJ, Cho YR, [et al.] // *Diabetes.* – 2009. – Vol.58. – P.2525-2535.
112. Sullivan PW. The medical cost of cardiometabolic risk factor cluster in the United States / PW. Sullivan, V. Ghushchyan, HR. Wyatt, JO. Hill // *Obesity.* – 2007. – Vol.15. – P.3150-3158.
113. Belletti DA. Effect of cardiometabolic risk factor on hypertension management: a cross-sectional study among 28 physicians practice in the United States / DA. Belletti, C. Zacker, J. Wogen // *Cardiovascular Diabetology.* – 2010. – Vol.9. – P.7-18.
114. Kjeldsen SE. Increased prevalence of metabolic syndrome in uncontrolled hypertension across Europe: the Global Cardiometabolic Risk Profile in Patients with hypertension disease survey / SE. Kjeldsen, L. Naditch-Brule, S. Perlini, [et al.] // *J Hypertens.* – 2008. – Vol.26. – P.2064-2070.
115. Executive summary of the third report of the National cholesterol education program (NCEP) Expert panel on detection, evaluation, and treatment of high

- blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). // JAMA. – 2001. – Vol. 285. – P.2486-2497.
116. Farsang C. Interregional comparisons of the prevalence of cardiometabolic risk factors in patients with hypertension in Europe: the GOOD survey / C. Farsang, L. Naditch-Brule, S. Perlini, [et al.] // J Hum Hypertens. – 2009. – Vol.23. – P.316-324.
117. Zidek W. Blood pressure control and components of the metabolic syndrome: the GOOD survey / W. Zidek, L. Naditch-Brule, S. Perlini, [et al.] // Cardiovascular Diabetology. – 2009. – Vol.8. – P.51.
118. Wang TJ. Multiple biomarkers for the prediction of first major cardiovascular events and death / TJ. Wang, P. Gona, MG. Larson, [et al.] // N Engl J Med. – 2006. – Vol.355. – P.2631-2639.
119. Амбросова Т.М. Діагностичні підходи до верифікації метаболічного синдрому у пацієнтів з артеріальною гіпертензією. Аналіз поширеності ожиріння у організованій популяції / Т.М. Амбросова, Т.В. Ащеулова // Медицина сьогодні і завтра. –2009. –№1. –С.56 61.
120. Амбросова Т.М. Показники вуглеводного та ліпідного обміну залежно від наявності абдомінального ожиріння у гіпертензивних пацієнтів / Т.М. Амбросова //Актуальні питання медичної науки та практики: збірник наукових праць ЗМАПО, випуск 75, том 1, Запоріжжя, 2009. –С.10-16.
121. Амбросова Т.М. Маркери кардіометаболічного ризику у хворих на артеріальну гіпертензію з супутнім ожирінням і цукровим діабетом 2 типу / Т.М.Амбросова // Питання експериментальної та клінічної медицини: збірник статей. Вип.14, т.1. – Донецьк: ДонНМУ, 2010. – С.11-17.
122. Mottillo S. The metabolic syndrome and cardiovascular risk: a systemic review and meta-analysis / S. Mottillo, K. B. Filion, J. Genest, [et al.] // J Am Coll Cardiol. – 2010. – Vol.56. – P.1113-1132.
123. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension. The Tack Force for the management of arterial hypertension of the European Society of

Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) // *Eur Heart J.* – 2007. – Vol.28. – P.1462-1536.

124. Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for management of arterial hypertension // *J. Hypertens.* – 2003. – Vol.21. – P.1011-1053.

125. Mancia G. Hypertension prevalence, awareness, control and association with metabolic abnormalities in the San Marino population: the SMOOTH study / G. Mancia, G. Parati, C. Borghi, [et al.] // *J Hypertens.* – 2006. – Vol.24. – P.837-843.

126. Mancia G. Metabolic syndrome in the Pressioni Arteriose Monitorate E Loro Associazioni (PAMELA) study: daily life blood pressure, cardiac damage, and prognosis / G. Mancia, M. Bobelli, G. Corrao, [et al.] // *Hypertens.* – 2007. – Vol.49. – P.40-47.

127. King DE, Everett CJ, Mainous AG 3<sup>rd</sup>, Liszka HA. Long-term prognostic value of resting heart rate in subjects with prehypertension // *Am J Hypertens.* – 2006. – Vol.19. – P.796-800.

128. Olefsky JM. Macrophages, inflammation, and insulin resistance / JM Olefsky, CK Glass // *Annu Rev Physiol.* – 2010. – Vol.72. – P.219-246.

129. Kolak M. Adipose tissue inflammation and increased ceramide content characterize subjects with high liver fat content independent of obesity / M Kolak, J Westerbacka, VR Velagapudi, et al. // *Diabetes.* – 2007. – Vol.56. – P.1960-1968.

130. Machado M. Non-alcoholic steatohepatitis and metabolic syndrome / M Machado, H Cortez-Pinto // *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* – 2006. – Vol.9. – P.637-642.

131. Mehta NN. Experimental endotoxemia induces adipose inflammation and insulin resistance in humans / NN Mehta, FC McGillicuddy, PD Anderson, et al. // *Diabetes.* – 2010. – Vol.59. – P.172-181.

132. Ghanim H. Role of inflammatory mediators in the suppression of insulin receptor phosphorylation in circulating mononuclear cells of obese subjects / H Ghanim, A Aljada, N Daoud, et al // *Diabetologia*. – 2007. – Vol.50. – P.278-285.
133. Tanti JF. Cellular mechanisms of insulin resistance: role of stressregulated serine kinases and insulin receptor substrates (IRS) serine phosphorylation / JF Tanti, J Jager // *Curr Opin Pharmacol*. – 2009. – Vol.9. – P.753-762.
134. Le K-A. Subcutaneous adipose tissue macrophage infiltration is associated with hepatic and visceral fat deposition, hyperinsulinemia, and stimulation of NK-kB stress pathway / K-A Le, Mahurkar S, Alderete T, et al. // *Diabetes*. – 2011. – Vol.60. – P. 2802-2809.
135. Sears D. D. Mechanisms of human insulin resistance and thiazolidinedione-mediated insulin sensitization / D.D. Sears, G. Hsiao, A. Hsiao, et al // *PNAS*. – 2009. – Vol.106. – P.18745-18750.
136. Sinha R. Assessment of skeletal muscle triglyceride content by (1)H nuclear magnetic resonance spectroscopy in lean and obese adolescents: Relationships to insulin sensitivity, total body fat, and central adiposity / R Sinha, et al. // *Diabetes*. – 2002. – Vol.51. – P.1022-1027.
137. Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders / GS Hotamisligil // *Nature*. – 2006. – Vol.444. – P.860-886.
138. Matsuzawa Y. The metabolic syndrome and adipocytokines / Y Matsuzawa // *FEBS Lett*. – 2006. – Vol.580. – P.2917-2921.
139. Gami A. Metabolic syndrome and risk of incident cardiovascular events and death: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies / A. Gami, B. Witt, D. Howard, [et al.] // *J Am Coll Cardiol*. – 2007. – Vol.49. – P.403-414.
140. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in diabetes – 2006 // *Diabetes Care*. – Vol. 29, Suppl. 1. – P.S4-S42.
141. Ryden L. Guidelines on diabetes, pre-diabetes and cardiovascular disease: executive summary / L. Ryden, E. Standl, M. Bartnic, [et al.] // *European Heart Journal*. – 2007. – Vol.28. – P.88-136.
142. Європейське керівництво з лікування хворих на цукровий діабет з

серцево-судинною патологією // Ліки України. – 2008. – №4(120). – С.52-60.

143. Stephens J.W. Glycaemic control and other cardiovascular risk factors should be targeted independently in patients with type 2 diabetes mellitus / J.W. Stephens, J.E. Carman, S.L. Prior, [et al] // *Atherosclerosis*. – 2011. – Vol.217 (Issue 1). – P.297-298.

144. American Diabetes Association: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus // *Diabetes Care*. – 2010. – Vol.33(Suppl. 1). – P.S62–S69.

145. International Expert Committee: International Expert Committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes // *Diabetes Care* – 2009. – Vol.32. – P.1327–1334.

146. Ziemer DC. Glucose-independent, black-white differences in hemoglobin A1c levels: a crosssectional analysis of 2 studies / DC Ziemer, P Kolm, WS Weintraub, [et al] // *Ann Intern Med*. – 2010. - Vol152. – P.770-777.

147. Cowie CC. Prevalence of diabetes and high risk for diabetes using A1C criteria in the U.S. population in 1988–2006 / CC Cowie, KF Rust, DD Byrd-Holt, [et al] // *Diabetes Care*. – 2010. – Vol.33. – P.562-568.

148. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus: Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus // *Diabetes Care*. – 1997 – Vol.20. – P.1183-1197.

149. Genuth S. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus: Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus / S. Genuth, KG. Alberti, P. Bennett, [et al] // *Diabetes Care*. –2003. – Vol.26. – P.3160-3167.

150. Standards of Medical Care in Diabetes – 2011. American Diabetes Association // *Diabetes Care*. – 2011. – Vol.34 (Suppl.1). – P.S11-S61.

151. Zhang X. A1C level and future risk of diabetes: a systematic review / X. Zhang, EW. Gregg, DF. Williamson [et al] // *Diabetes Care*. – 2010. – Vol.33. – P.1665-1673.

152. Selvin E. Glycated hemoglobin, diabetes, and cardiovascular risk in nondiabetic adults / E. Selvin, MW. Steffes, H. Zhu, [et al] // *N Engl J Med*. –

2010. – Vol.362. – P.800-811.

153. 2007 Guidelines 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) // *Eur Heart J.* – 2007. – Vol.28. – P.1462-1536.

154. World Health Organization. Definition and Diagnosis of Diabetes Mellitus and Intermediate Hyperglycemia: Report of a WHO/IDF Consultation. Geneva, World Health Org.,2006.

155. Executive summary of the third report of the National cholesterol education program (NCEP) Expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). // *JAMA.* – 2001. – Vol. 285. – P.2486-2497.

156. Guidelines on Diabetes, Pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for the Study of Diabetes (EASD) // *European Heart Journal.* – 2007. – Vol.28. – P.88-136.

157. Діагностика і лікування метаболічного синдрому, цукрового діабету, предіабету і серцево-судинних захворювань. Методичні рекомендації Робочої групи з проблем метаболічного синдрому, цукрового діабету, предіабету та серцево-судинних захворювань Української асоціації кардіологів і Української асоціації ендокринологів / [О.І. Мітченко, В.В. Корпачев, А.Е. Багрій та ін.]. – К., 2009. – 40 с.

158. Diagnosing insulin resistance in the general population / K. A. McAuley [et al.] // *Diabetes Care.* – 2001. – Vol. 24. – P. 460–464.

159. Haffner, S. The homeostasis model in the San Antonio Heart Study / S. Haffner, H. Miettinen, M. Stern // *Diabetes Care.* – 1997. – Vol. 20. – P. 1087–1092.

160. Katz A. Quantitative insulin sensitivity check index: a simple, accurate method for assessing insulin

161. sensitivity in humans / A. Katz, SS Nambi, K. Mather, [et al] // *The J of Clin Endocrinol and Metabolism.* – 2000. – Vol.85. – P.2402-2410.

162. Magalhaes M. Could pre-diabetes be considered a clinical condition? Opinion from endocrinologist and a cardiologist / M. Magalhaes, BA Cavlcanti, S. Cavalcanti // *Diabetology & Metabolic syndrome*. – 2010. – Vol.2 (10). – P.1186-1196.
163. Pradhan A. Obesity, metabolic syndrome, and type 2 diabetes: inflammatory basis of glucose metabolic disorders / A. Pradhan // *Nutr Rev*. – 2007. – Vol.65. – P.S152-S156.
164. Hung J. Elevated interleukin-18 levels are associated with the metabolic syndrome independent of obesity and insulin resistance / J. Hung, BM. McQuillan, CM. Chapman, [et al.] // *Arterioscler Thromb Vasc Biol* – 2005. – Vol.25. – P.1268-1273.
165. Troseid M. Interleukin-18 is a strong predictor of cardiovascular events in elderly men with the metabolic syndrome: synergistic effect of inflammation and hyperglycemia / M Troseid, I Seljeflot, EM Hjerkin, H Arnesen // *Diabetes Care*. – 2009. – Vol.32. – P.486-492.
166. Дядык А.И. Симпозиум №153 «Артериальная гипертензия в 2014 г.: классификация, диагностика, лечение» / А.И. Дядык, А.Э. Багрий, М.В. Хоменко, [и соавт] // *Новости медицины и фармации*. – 2013. – №482. – С.53-65.
167. Мітченко О.І. Чинники серцево-судинного ризику у хворих морбідним ожирінням та шляхи їх медикаментозної, немедикаментозної і хірургічної корекції / О.І. Мітченко, А.С. Лаврик, И.Ю. Романов, [и соавт] // *Серце і судини*. – 2013. – №2. – С.98-105.
168. Ковальова О.М. Інтерлейкін-18 та кардіометаболічний ризик / О.М. Ковальова О.М., Т.В. Ащеулова, Сайєд М.А. // *Журнал АМН України*. – 2012. – Том 8, №1. – С.74-80.
169. Tan HW. IL-18 overexpression promotes vascular inflammation and remodeling in a rat model of metabolic syndrome / HW. Tan, X. Liu, XP. Bi, [et al.] // *Atherosclerosis*. – 2010. – Vol.208(2). – P.350-357.

170. Ащеулова Т.В. Интерлейкін-10 у пацієнтів артеріальною гіпертензією з супутніми глюкометаболічними порушеннями / Т.В. Ащеулова, О.М. Ковальова, Т.М. Амбросова, ХХ Аль Шейкх Діб // Імунологія та алергологія. – 2012. – №3. – С.84-89.
171. Gracie JA. Interleukin-18 / JA Gracie, SE Robertson, IB McInnes // *Leukoc Biol.* – 2003. – Vol.73(2). – P.213-224.
172. Opstad TB. Circulating levels of IL-18 are significantly influenced by IL-18 + 183 A/G polymorphism in coronary artery disease in patients with diabetes 2 type and the metabolic syndrome: an observation study / TB Opstad, AA Petersen, H Arnesen, I Seljeflot // *Cardiovascular Diabetology.* – 2011. – Vol.10. – P.110. <http://www.cardiab.com/content/10/1/110>.
173. Dinarello CA. Interleukin-1 and interleukin 18 as mediators of inflammation and aging process / CA Dinarello // *Am J Clin Nutr.* – 2006. – Vol.83. – P.447S-455S.
174. Bouwmeester T. A physical and functional map of the human TNF-alpha/NF-kappa B signal transduction pathway / T Bouwmeester, A Bauch, H Ruffner [et al] // *Nat Cell Biol.* – 2004. – Vol.6. – P.97-105.
175. Bruun JM. Interleukin-18 in plasma and adipose tissue: effects of obesity, insulin resistance and weight loss / JM Bruun, B Stallknecht, JW Helge // *Eur J Endocrinol.* – 2007. – Vol.157. – P.465-471.
176. Zirlik A. Interleukin-18, the metabolic syndrome, and subclinical atherosclerosis: results from the Dallas Heart Study / A Zirlik, SM Abdullah, N Gerdes // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* – 2007. – Vol.27. – P.2043-2049.
177. Hivert MF. Circulating IL-18 and risk of type 2 diabetes in women / MF Hivert, Q Sun, P Shrader [et al] // *Diabetologia.* – 2009. – Vol.52. – P.2101-2108.
178. Ащеулова Т.В. Взаимосвязь иммунной активации и оксидативного стресса при прогрессировании артериальной гипертензии / Т.В. Ащеулова, М.В. Заика, Н.Н. Герасимчук // *Український терапевтичний журнал.* – 2007. – №2. – С.12-16.

179. Ashcheulova T. Circulating markers of systemic inflammation in essential hypertension / T. Ashcheulova, O. Kovalyova // Euro Prevent 2007. – Madrid (Spain), 2007. – P.18.
180. Ащеулова Т.В. Інтерлейкінемія у пацієнтів артеріальною гіпертензією, що асоціюється з порушеннями вуглеводного метаболізму / Т.В. Ащеулова, О.М. Ковальова, Сайєд Муджахід Аббас, Т.М. Амбросова, Смирнова В.І. // Український медичний альманах– 2013. – Том 16, №3. – С.7-11.
181. Forte GI. Risk profiles in type 2 diabetes (metabolic syndrome): integration of IL-10 polymorphisms and laboratory parameters to identify vascular damages related complications / GI. Forte, G. Pilato, L. Vaccarino, [et al.] // Curr Pharm Des. – 2010. – Vol.16(7). – P.898-903.
182. Dhingra S. IL-10 attenuates TNF- $\alpha$ -induced Nk $\kappa$ B pathway activation and cardiomyocyte apoptosis / S Dhingra, AK Sharma, Arora RC [et al] // Cardiovasc Res. – 2009. – Vol.82. – P.59-66.
183. You T. The Metabolic Syndrome Is Associated With Circulating Adipokines in Older Adults Across a Wide Range of Adiposity / T.You, BJ. Nicklas, J. Ding // J Gerontol A Biol Sci Med Sci. – 2008. – Vol.63(4). – P.414-419.
184. Амбросова Т.М. Взаємозв'язок порушень вуглеводного та ліпідного обміну з активністю адіпокінів в залежності від значення індексу маси тіла у хворих на артеріальну гіпертензію / Т.М. Амбросова, О.М. Ковальова, Т.В. Ащеулова // Український медичний часопис. – 2009. – №6(74). – С.103-106.
185. Rondinone CM. Adipocyte-derived hormones, cytokines, and mediators / CM. Rondinone // Endocrine. – 2006. – Vol.29(1). – P.81-90.
186. Skurk T. The proatherogenic cytokine interleukin-18 is secreted by human adipocytes / T. Skurk, H. Kolb, S. Muller-Scholze, [et al.] // Eur J Endocrinol. – 2005. – Vol.152. – P.863-868.

187. Vilarrasa N. IL-18: relationship with anthropometry, body composition parameters, leptin and arterial hypertension / Vilarrasa N, Vendrell J, Maravall J, [et al.] // *Horm Metab Res.* – 2006. – Vol.38(8). – P.507-512.
188. Rabkin SW. The role of interleukin 18 in the pathogenesis of hypertension-induced vascular disease / SW. Rabkin // *Nature Reviews Cardiology.* – 2009. – Vol.6. – P.192-199.
189. Sam S, Haffner S, Davidson MH et al. Hypertriglyceridemic waist phenotype predicts increased visceral fat in subjects with type 2 diabetes // *Diabetes Care.* – 2009. – Vol.39. – P.1916-1920.
190. 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.
191. Ащеулова Т.В., Ковальова О.М., Амбросова Т.М., Аль Шейкх Діб ХХ Інтерлейкін-10 у пацієнтів артеріальною гіпертензією з супутніми глюкометаболічними порушеннями // *Імунологія та алергологія.* – 2012. – №3. – С.84-89.
192. Netea MG. Deficiency of interleukin-18 in mice leads to hyperphagia, obesity and insulin resistance / MG. Netea, LA. Joosten, E. Lewis, [et al.] // *Nat Med.* – 2006. – Vol.12. – P.650-656.
193. Tretjakovs P. Relation of inflammatory chemokines to insulin resistance and hypoadiponectinemia in coronary artery disease patients / P Tretjakovs, A Jurka, I. Bormane, [et al.] // *Eur J Intern Med.* – 2009. – Vol.20(7). – P.712-717.
194. Esposito K. Weight loss reduces interleukin-18 levels in obese women / K. Esposito, A. Pontillo, M. Ciotola, [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2002. – Vol.87. – P.3864-3866.
195. Гопцій О.В. ФНП- $\alpha$ , лептинемія, вуглеводний та ліпідний обміни у хворих на артеріальну гіпертензію з ожирінням / О.В. Гопцій // *Проблеми екології і медицини.* – 2009. – Т.13, №.3-4. – С.10-16.

196. Амбросова Т.Н. Взаимосвязи активности ФНО- $\alpha$  с развитием инсулинорезистентности у больных артериальной гипертензией, ассоциированной с ожирением / Т.Н. Амбросова, О.Н Ковалева., Т.В. Ащеулова // Ліки України. – 2009. – №1. – С.120-123.
197. Donahue RP, Reiman K, Rafalson LB. 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.
198. Yamada T. Charting weight four times daily as an effective behavioural approach to obesity in patients with type 2 diabetes / T Yamada, Y Kiuchi, M Nemoto, S Yamashita // Diabetes and Vascular Disease Research. – 2014. – Vol.11. – P.118-120.
199. Амбросова Т.Н. Роль нарушений углеводного обмена и активности провоспалительных цитокинов в развитии артериальной гипертензии, ассоциированной с ожирением / Т.Н. Амбросова, О.Н. Ковалева, Т.В. Ащеулова // Український кардіологічний журнал. – 2009. – №5. – С.61-65.
200. Амбросова Т.М. Роль гіперінсулінемії у формуванні порушень адипокінового профілю у хворих із артеріальною гіпертензією та надмірною масою тіла й ожирінням / Т.М. Амбросова // Серце і судини. – 2010. – №2. – С.47-54.
201. Standards of Medical Care in Diabetes—2013 // Diabetes Care. – 2013. – Vol.36(1). – P.11-66.
202. Sahib AK. Prediabetes and hypertension / AK Sahib, SK Sahu, KN Reddy // J Indian Med Assoc. – 2007. – Vol.105(1). – P.25-28.
203. Чукаева И.И. Выраженность маркеров воспаления у женщин с артериальной гипертензией и ожирением на фоне нарушений липидного обмена / И.И. Чукаева, Клепикова М.В., Орлова Н.В. [и соавт.] // Системные гипертензии. – 2011. – №1. – С.48-51.
204. Міщенко Л.А. Гендерні особливості зв'язку прозапальних і метаболічних факторів серцево-судинного ризику з гіпертрофією лівого

- шлуночка у хворих на гіпертонічну хворобу / Л.А. Міщенко // Артеріальна гіпертензія. – 2012. – №5(25). – С. 15-19.
205. Kalyani RR. Sex differences in diabetes and risk of incident coronary artery disease in healthy young and middle-aged adults / RR Kalyani, M Laza, Ouyang P [et al] // Diabetes Care. – 2014. – Vol.37. – P.830-838.
206. Mascarenhas-Melo F. Diabetes abrogates sex differences and aggravates cardiometabolic risk in postmenopausal women / F. Mascarenhas-Melo, D Marado, F Palavra [et al] // Cardiovascular Diabetology. – 2013. – Vol.12. – P.61. <http://www.cardiab.com/content/12/1/61>.
207. DECODE Study Group. Glucose tolerance and cardiovascular mortality: comparison of fasting and 2-hour diagnostic criteria // Arch Intern Med. – 2001. – Vol.161. – P.397-405.
208. Ковалева О.Н. Предиабет – діагностическіє критерієє і клінічєскає значимість в кардіології / О.Н. Ковальова // Здоров'я України. – 2012. – Тематичний номер. – С.24-25.
209. 2013 ESH/ESC Guidelines for management of arterial hypertension. The task and force for the management of arterial hypertension of European Society of Hypertension (ESH) and of European Society of Cardiology (ESC) // Journal of Hypertension. – 2013. – Vol.31. – P.1281-1357.