

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
УКРАЇНСЬКИЙ ЦЕНТР НАУКОВОЇ МЕДИЧНОЇ ІНФОРМАЦІЇ
І ПАТЕНТНО-ЛІЦЕНЗІЙНОЇ РОБОТИ

«УЗГОДЖЕНО»

Директор Департаменту

медичної допомоги МОЗ України

С.Г. Хотіна

« 11 »

2014 р.



**Оптимізація діагностики
функціонального стану ендотелію
у хворих на гіпертонічну хворобу
у поєднанні з ожирінням
(методичні рекомендації)**

Київ
2014

Установа-розробник:

Харківський національний медичний університет МОЗ України

Укладачі:

М'ясоєдов В. В., д-р. мед. наук, проф. (057) 705-07-09

Бабак О. Я., д-р мед. наук, проф. (057) 373-90-54

Молодан В. І., канд. мед. наук, доц. (057) 373-90-54

Ярмиш Н. В., канд. біол. наук, старш. наук. співроб.

Просоленко К. О., канд. мед. наук, асист.

Железнякова Н. М., д-р мед. наук, доц.

Молодан Д. В., асист.

Андрєєва А. О., асист.

Чирва О. В., асп.

Зелена І. І., канд. мед. наук, асист.

Рецензенти:

Нетяженко В. З. – д-р мед. наук, проф., головний позаштатний терапевт
МОЗ України, чл.-кор. НАМН України, заслужений
діяч науки і техніки України

Коваль С. М. – д-р мед. наук, проф., завідувач відділу артеріальної
гіпертонії НІТНАМНУ

ЗМІСТ

Перелік скорочень	4
Вступ	5
Ендотеліальна дисфункція при ожирінні та гіпертонічній хворобі	6
Антропометрична характеристика та біохімічні особливості пацієнтів з гіпертонічною хворобою на тлі ожиріння	11
Вплив поліморфізмів генів <i>PPARG</i> та <i>PPARA</i> на формування метаболічних порушень при гіпертонічній хворобі в поєднанні з ожирінням	13
Показники стану ендотелію у хворих на гіпертонічну хворобу та ожиріння залежно від поліморфізмів генів <i>PPARA</i> та <i>PPARG</i>	15
Порушення функції ендотелію у хворих на гіпертонічну хворобу з ожирінням і гіперурикемією	20
Висновки	25
Перелік рекомендованої літератури	27

Перелік скорочень

NO	– оксид азоту
eNOS	– ендотеліальна синтаза NO
NO _x	– метаболіти оксиду азоту
PPAR	– рецептори, що активуються проліфератором пероксисом
АГ	– артеріальна гіпертензія
АДМА	– асиметричний диметиларгінін
БГУ	– безсимптомна гіперурикемія
ГХ	– гіпертонічна хвороба
ДАТ	– діастолічний артеріальний тиск
ЕД	– ендотеліальна дисфункція
ЕЗВД	– ендотеліальна вазодилатація
ЕРФ	– ендотелій-релаксуючі фактори
ІЛ-4	– інтерлейкін-4
ІМТ	– індекс маси тіла
ІР	– інсулінорезистентність
ЛПВЩ	– ліпопротеїди високої щільності
ЛПДНЩ	– ліпопротеїди дуже низької щільності
ЛПНП	– ліпопротеїди низької щільності
МАУ	– мікроальбумінурія
НУ	– нормоурикемія
ОЖ	– ожиріння
САТ	– систолічний артеріальний тиск
СК	– сечова кислота
СРП	– С-реактивний протеїн
ТІМ	– товщина комплексу інтима-медіа
ФНП-α	– фактор некрозу пухлин альфа

Вступ

Ожиріння визнають неінфекційною епідемією сучасності через широку розповсюдженість серед населення, високий ризик розвитку серцево-судинних захворювань та передчасну смертність. Саме абдомінальне ожиріння є незалежним фактором ризику розвитку метаболічного синдрому. Останнім часом актуальною стає проблема визначення факторів, що сприяють розвитку та прогресуванню гіпертонічної хвороби з ожирінням.

Завдяки унікальному набору якостей, який визначається генотипом, відбувається формування визначеного фенотипу. Це і особливості морфогенезу та біохімічних і фізіологічних процесів, і чутливість організму до факторів навколишнього середовища. Вплив генетичних факторів на розвиток мультифакторіальних захворювань має велике значення.

Одним зі шляхів підвищення ефективності та безпеки фармакотерапії є впровадження в клінічну практику технологій так званої персоналізованої медицини. Відомо, що до 50% несприятливих фармакологічних відповідей (розвиток побічних ефектів або недостатня ефективність) залежать від генетичних особливостей пацієнта. Саме тому клінічна фармакогенетика надає можливість індивідуалізації вибору лікарських засобів і режимів їх дозування на підставі вивчення генотипу конкретного пацієнта.

Рецептори, що активуються проліфератором пероксисом (PPAR α , β/δ , γ), є ядерними гормональними рецепторами, які не лише контролюють активність багатьох генів, але й є центральними регуляторами ліпідного та вуглеводного обміну, розвитку та диференціації жирової тканини, модуляторами експресії генів у багатьох тканинах, включаючи адипоцити, епітеліальні клітини, гладку мускулатуру, ендотелій судин і макрофаги (Hamblin M. et al., 2009). У теперішній час досліджується ефективність агоністів PPAR різного типу (фібратів, глітазонів і глітазарів) залежно від поліморфізму генів рецепторів PPAR. Можливість активації PPAR низькомолекулярними лігандами дозволяє ефективно втручатися в перебіг цих захворювань (Martin-Nizard F. et al., 2002). Успіхи, досягнуті у вивченні фізіології та патології PPAR за останні роки, дозволяють вважати цей напрямок одним із найбільш перспективних у контролі за розвитком атеросклерозу, есенційної артеріальної гіпертензії (АГ) та цукрового діабету 2-го типу. Тому проведення молекулярно-генетичних досліджень для вивчення поліморфізму генів, які беруть участь у регуляції вуглеводного та ліпідного метаболізмів, безумовно актуальні й потрібні.

Визначення фенотипових особливостей функціонального стану ендотелію у хворих на гіпертонічну хворобу (ГХ) у поєднанні з ожирінням було включено в НДР «Оптимізувати діагностику та корекцію судинних уражень у хворих на гіпертонічну хворобу у поєднанні з ожирінням на

основі вивчення функціонального стану ендотелію та генетичних порушень» (№ Державної реєстрації 0112U002385), що проводилася на базі кафедри внутрішньої медицини № 1 ХНМУ.

Методичні рекомендації призначені для лікарів-терапевтів, кардіологів, лікарів загальної практики та сімейних лікарів. Видаються вперше в Україні.

Ендотеліальна дисфункція при гіпертонічній хворобі та ожирінні

Ендотелій є високоспеціалізованими клітинами, які вистилають моношаром всі судини в організмі й секретують біологічно активні речовини широкого спектра дії і спрямованості, що мають антагоністичні властивості (табл. 1). Ендотелій здатний погоджувати їх кількість і активність, враховуючи дію метаболічних процесів у певній ситуації і певний проміжок часу. Завдяки розгалуженості судинної системи в організмі речовини, що синтезуються в ендотелії, можуть впливати на функціональну активність всіх органів, тканин і клітин людського організму (Конопльова Л. Ф., 2011).

Таблиця 1 – Основні функції ендотелію та механізми їх здійснення

Функції ендотелію	Основні механізми
Атромбогенність стінки судин	NO, t-PA, тромбомодулін, TPA, простациклін (PGI ₂)
Тромбогенність стінки судин	PAI-1, PAI-2, фактор Вілленбранда, PDGF, ангіотензин-IV
Регуляція адгезії лейкоцитів	ICAM-1, VCAM-1, P-селектин, E-селектин
Регуляція тонуусу судин	Ендотелін, NO, PGI ₂ , ангіотензин-II, TXA ₂ , EDHF, простагландин H ₂
Регуляція росту судин	VEGF, FGFb, PGI ₂ , ангіотензин-II; NO, ендотелін-1, С-натрійуретичний пептид

Примітка: EDHF – ендотеліальний фактор деполаризації; PAI – інгібітор активатора плазміногену; PDGF-тромбоцитарний ростовий фактор; TPA – тканинний активатор плазміногену; t-PA – тканинний активатор плазміногену; TXA₂ – тромбоксан A₂; ICAM-1 – молекула міжклітинної адгезії – 1; VCAM-1 – молекула адгезії судинного ендотелію – 1; NO – оксид азоту; VEGF – судинний ендотеліальний фактор росту; FGFb – основний фактор росту фіброblastів.

При тривалій дії ушкоджуючих факторів (гемодинамічне перевантаження, гіпоксія, інтоксикація, запалення) функція ендотелію виснажується, у результаті чого у відповідь на звичайні стимули активуються вазоконстрикція, проліферація і тромбоутворення. Здатність вивільняти релаксуючі фактори зменшується, тоді як утворення вазоконстрикторних факторів зберігається або збільшується. Формується стан, відомий як

ендотеліальна дисфункція (ЕД). Порушення функції ендотелію, окрім зазначених чинників, спричиняють:

- гіперхолестеролемія, гіперліпідемія;
- АГ;
- спазм судин;
- гіперглікемія і цукровий діабет;
- паління;
- гіпокінезія;
- часті стресові ситуації;
- ішемія;
- надмірна маса тіла;
- чоловіча стать;
- літній вік.

При ГХ гемодинамічний компонент є провідним фактором розвитку ЕД, яка погіршує ендотелійзалежне розслаблення внаслідок зменшення синтезу оксиду азоту (NO) при збереженні або збільшенні продукції вазоконстрикторів (ендотеліну-1, ангіотензину-II), прискореній їх деградації і зміні цитоархітекτονіки судин. Так, рівень ендотеліну-1 у плазмі крові у хворих на ГХ вже на початкових стадіях захворювання достовірно перевищує такий у здорових осіб (Сиренко Ю. М., 2011).

Абдомінально-вісцеральне ожиріння вважають першим із факторів ризику метаболічного синдрому (МС), одним із ключових моментів розвитку і прогресування інсулінорезистентності (ІР) та пов'язаних із нею метаболічних порушень (Зиммет І. та ін., 2009). IDF рекомендує прийняти порогове значення для європейців для обводу талії як ознаки абдомінального ожиріння >94 см для чоловіків та >80 см для жінок; тоді як АНА/NHLBI (2009) пропонує величини >102 та >88 см відповідно. Для класифікації ожиріння у дорослих звичайно використовується індекс маси тіла (ІМТ), обчислений як маса тіла (кг), розділена на зріст, зведений у квадрат (м²) (Кронерберг Г. М. та ін., 2010) (табл. 2).

Таблиця 2 – Класифікація ожиріння за ІМТ (ВООЗ, 1997)

Характеристика маси тіла (W), кг	ІМТ, кг/м ²	Відносний ризик захворювань, що обумовлені ожирінням	
		Обвід талії	
		Чоловіки <102 см Жінки <88 см	Чоловіки >102 см Жінки >88 см
Дефіцит W	Менш 18		
Нормальна W	18,5–24,9		
Надлишкова W	25,0–29,9	Збільшений	Високий
Ожиріння легкого ступеня	30,0–34,9	Високий	Дуже високий
Ожиріння середнього ступеня	35,0–39,9	Дуже високий	Дуже високий
Ожиріння тяжкого ступеня	≥40,0	Надзвичайно високий	Надзвичайно високий

Крім того, оцінити ступінь ожиріння можна за допомогою нових сучасних технологій – денситометрії, біоімпедансного метода, комп'ютерної та магнітно-резонансної томографії. Порушення гормональної функції жирової тканини, зміна секреції цитокінів, вазоактивних речовин в умовах абдомінального ожиріння і ІР ініціюють запалення в судинній стінці та сприяють наростанню ЕД. Велика частина адипокінів, продукція яких змінюється при ожирінні, сприяють розвитку ЕД.

Високочутливий С-реактивний протеїн (СРП) служить маркером серцево-судинного ризику. Продуковані адипоцитами інтерлейкін-6 (ІЛ-6) і фактор некрозу пухлини (ФНП) α ініціюють судинне запалення і запускають синтез СРП клітинами печінки. СРП, у свою чергу, бере участь у розвитку ІР і прогресуванні атеросклерозу. При ожирінні та ІР рівень СРП підвищений; показаний сильний кореляційний взаємозв'язок СРП із ожирінням, ІР, порушенням толерантності до глюкози і серцево-судинними захворюваннями (Березин О.Є. та ін., 2012; Wellen K. E., 2003). При пошкодженні ендотелію зменшується вивільнення релаксуючих чинників (NO, натрійуретичні пептиди, простагландин I₂) і збільшується утворення судинозвужувальних чинників (ендотелін-1, тромбоксан ТхА₂, простагландин F_{2 α}). Формується ЕД.

Одними з найбільш суттєвих ланок, що ушкоджуються в ендотелії, є порушення в системі NO і пригнічення ендотеліальної синтази оксиду азоту (eNOS) під впливом підвищеного рівня холестерину та ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ). NO постійно утворюється з L-аргініну за участю eNOS і виділяється з ендотелію. Активність eNOS найбільше виявлена в ендотелії артеріальних судин і є мінімальною в ендотелії капілярів і вен. NO, продукований ендотеліальними клітинами і що вивільняється в кров'яне русло, виконує функцію вазодилатора, регулюючого реологічні властивості крові і кров'яний тиск. В основі цих процесів лежить здатність NO підвищувати активність розчинної гуанілатциклази зі збільшенням вмісту циклічного гуанозинмонофосфату (цГМФ) за допомогою eNOS. цГМФ, що накопичується, активує цГМФ-залежну протеїнкіназу, а також Са²⁺АТФазу, що призводить до виходу кальцію із гладком'язових клітин, до їх релаксації та вазодилатації. Хоча eNOS експресується постійно, її рівень підвищується при декомпенсації судин, фізичному навантаженні, хронічній гіпоксії, серцевій недостатності. При запаленні й атеросклерозі низькі концентрації NO захищають ендотеліальні клітини від апоптозу. NO також інгібує агрегацію тромбоцитів, експресію молекул адгезії та проліферацію клітин гладких м'язів.

Дисбаланс між NO і судинозвужувальними молекулами сприяє реалізації процесів ЕД: зниженню вазодилатації, росту гладком'язових клітин, агрегації тромбоцитів, ремоделюванню судинної стінки, запаленню з участю

СРП, ІЛ-1 β , ІЛ-6, ФНП- α . Пошкодження ендотелію судин посилюється дією окислених форм ЛПНЩ і ліпопротеїдів дуже низької щільності (ЛПДНЩ), що в надлишку утворюються печінкою у хворих на МС. Важливу роль у формуванні ЕД також відіграє оксидативний стрес та дія реактивних форм кисню.

Жирова тканина є місцем не тільки зберігання жирів, а й синтезу значної кількості гормонів і біологічно активних пептидів, до яких відносяться лептин, резистин, ФНП- α , адипонектин, вісфатин, внутрішньоади-поцитарний протеїн 30 кДа (ACRP30), VEGF, фібронектин тощо.

Формування і прогресування ЕД при ожирінні також пов'язують із наступними процесами:

- гіперлептинемія (Vartiainen J. et al., 2009);
- наростання продукції ендотеліну-1 ендотеліальними клітинами;
- підвищення рівня ангіотензину II, що секретується адипоцитами (Леженко Г. О. та ін., 2011);
- надлишок гормону адипозної тканини резистину, що суттєво знижує експресію eNOS (Koichiro Azuma et al., 2003).

Блокада синтезу NO, у свою чергу, призводить до зниження продукції клітинами жирової тканини адипонектину – медіатору, що має про-тективну дію на судинну стінку (Невзорова В. А. та ін., 2008).

Навіть невелике збільшення об'єму вісцелярного жиру відіграє значну роль в порушеннях метаболізму, регуляції водно-електролітного балансу і в розвитку серцево-судинних захворювань. Доведено, що АГ у поєднанні з ожирінням в 100% випадків передує розвитку порушень коронарного кровообігу. За даними Фрамінгемського дослідження, у 70% чоловіків і 60% жінок підвищення артеріального тиску пов'язано з ожирінням. На кожні 4,5 кг маси тіла збільшується систолічний тиск 4,5 мм рт. ст. Маса тіла людини знаходиться під складним контролем нервово-гуморальних впливів, що визначають зрештою вираженість харчової мотивації і рівень основного обміну (Wilson P. W. et al., 2002).

Резистентність до інсуліну є принциповим пусковим фактором у розвитку метаболічних порушень при ожирінні, внаслідок чого відбувається посилення утворення і секреції різних адипокінів, цитокінів, а також збільшення змісту компонентів ренін-ангіотензинової системи, перш за все у вісцелярному жирі (Беловол А.Н. та ін., 2013) (*рис. 1*). Запалення при ожирінні призводить до інгібування сигнального каскаду рецептора інсуліну, а саме трьох кіназ JNK-IKK-PKR, які, ймовірно, мають мішень-рецептор до субстрату інсуліну-1. Інсулін має важливі ефекти на ендотелій, збільшуючи доступність NO і стимулюючи вазодилатацію. Ендотеліальна і мікрovasкулярна дисфункції наявні у суб'єктів з надлишковою масою тіла та є важливими факторами при метаболічних порушеннях,

оскільки вони можуть впливати на резистентність судин і опосередковану інсуліном диспозицію глюкози, сприяючи підвищенню кров'яного тиску і ІР при ожирінні (Faloia Emanuela et al., 2012). Цікавим є питання, яке стосується впливу на стан ендотелію гіперурикемії (ГУ). Відомо, що підвищення рівня сечової кислоти (МК) в крові може призвести до розвитку таких захворювань, як подагра і сечокам'яна хвороба. Крім того, ГУ часто виявляють у хворих, що мають метаболічні порушення (так званий метаболічний синдром) (Mangge H. et al., 2013). У ряді робіт було встановлено негативний вплив збільшення показників МК на прогноз хворих із соматичною патологією (Poudel B. et al., 2013). Можливим поясненням цього можуть бути роботи, в яких було показано, що розвиток гіперурикемії викликає зниження активності синтази оксиду азоту в ендотелії і тим самим погіршує його стан (Mazzali M. et al., 2001; Khosla UM. et al., 2005).



Рис. 1. Механізми, що зв'язують абдомінальне ожиріння і метаболічний синдром. TNF- α – фактор некрозу пухлини альфа; IL-6 – інтерлейкін-6; NO – оксид азоту; ROS – реактивні види кисню; JNK – c-jun N-термінальна кіназа; IKK – інгібітор k-кінази; PKR – протеїнкіназа R.

ЕД – це ранній процес при ожирінні, який спостерігається навіть за відсутності підвищеного кров'яного тиску або гіперглікемії і пов'язаний з вісцелярним ожирінням, підтверджуючи, що ожиріння – це незалежний фактор ризику.

Порушення функції ендотелію при ожирінні можна оцінити за реактивністю плечової артерії. Оскільки ендотелій ушкоджується вже на ранніх стадіях атерогенезу, припускають, що реактивність судин змінюється ще до появи структурних змін судинної стінки. При МС спостерігаються ранні ознаки порушення функції артерій, наприклад, потовщення комплексу інтима-медіа (КІМ) загальної сонної артерії (ознака збільшення ризику серцево-судинних захворювань). Використовуючи двовимірне ультразвукове дослідження (УЗД), можна виявити атеросклероз на ранній стадії і робити висновки щодо атеросклерозного ураження інших судин, наприклад, мозкових і коронарних (Czernichow S. et al., 2005). В останніх дослідженнях встановлено, що товщина КІМ пов'язана зі спадковою схильністю. У ряді досліджень повідомлялось про стійкий кореляційний взаємозв'язок між ожирінням і величиною КІМ. Значущі фенотипічні кореляції (у межах від 0,08 до 0,23) були знайдені між КІМ у кожному сегменті й трьома фенотипами ожиріння (ІМТ, обводом талії і товщиною складки шкіри). Можливе існування спадкової детермінанти, яка зумовлює формування товщини КІМ, що узгоджується з попередніми дослідженнями, які проводилися в різних етнічних групах.

Антропометрична характеристика та біохімічні особливості пацієнтів з гіпертонічною хворобою в поєднанні з ожирінням

Робота базується на результатах обстеження 352 пацієнтів з гіпертонічною хворобою I–II стадії, 1–2-го ступеня та з ожирінням, що перебували на стаціонарному лікуванні у клініці ДУ «Національний Інститут терапії ім. Л. Т. Малої» НАМН України.

Серед обстежених було 184 (52,3%) чоловіки, 168 (47,7%) жінок, середній вік яких становив $(50,0 \pm 6,5)$ років. Маса тіла досліджуваних складала $(91,7 \pm 12,0)$ кг, індекс маси тіла (ІМТ) був $(32,3 \pm 3,9)$ кг/м²; 205 (64,1%) пацієнтів мали обтяжену спадковість відносно АГ, а 66 (20,6%) – по цукровому діабету 2-го типу; 70 (21,87%) хворих палили. Початкові цифри офісного систолічного артеріального тиску (САТ) та діастолічного артеріального тиску (ДАТ) становили $(161,7 \pm 3,0)$ мм рт. ст. та $(96,9 \pm 2,5)$ мм рт. ст. відповідно; частота скорочень серця – $(74,6 \pm 0,7)$ уд/хв.

На підставі клініко-інструментального обстеження, керуючись наказом МОЗ України № 384 від 24.05.2012 р., згідно з рекомендаціями Української асоціації кардіологів та клінічними рекомендаціями Європейської Асоціації гіпертензії та Європейської Асоціації кардіологів (2007, 2009) серед обстежених пацієнтів було встановлено: нормальну масу тіла мали 38 (10,8%) осіб, надлишкова маса тіла виявлена у 41 (11,6%) пацієнта; ожиріння діагностували у 273 (77,5%) випадках. Серед усіх пацієнтів ожиріння I ступеня мали 151 (55,3%) особа, ожиріння II ступеня – 103 (37,3%) пацієнтів та у 19 (6,9%) хворих виявлено ожиріння III ступеня.

Залежно від ступеня ожиріння хворі були розподілені на 3 групи. У першу групу увійшли 38 пацієнтів з ГХ та без ожиріння ($IMT < 25,0 \text{ кг/м}^2$). Вік хворих варіював у діапазоні (40–56) років, середній вік складав (48,0±5,9) років. Серед обстежених хворих було 15 (39,5%) жінок та 23 (60,5%) чоловіки. Другу групу склали 314 хворих з наявністю надлишкової маси тіла та ожирінням ($IMT \geq 25,0 \text{ кг/м}^2$). Вік хворих варіював у діапазоні (31–72) років, середній вік складав (51,3±9,6) років. Серед обстежених хворих було 137 (43,6%) жінок та 177 (56,4%) чоловіків. Третю (контрольну) групу склали 12 практично здорових осіб віком від 31 до 52 років. Середній вік складав (41,5±10,5) років. Серед них було 12 (60,0%) жінок та 8 (40%) чоловіків.

Антропометричні дані хворих на ГХ залежно від стадії ожиріння представлено в *табл. 3*. При порівнянні трьох груп обстежених пацієнтів було встановлено порушення ліпідного обміну: вірогідно відрізняються рівні загального холестерину (ЗХС), тригліцеридів, ХС ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ), ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ серед пацієнтів першої та другої групи порівняно з контрольною групою.

Таблиця 3 – Клініко-біохімічні та антропометричні показники обстежених пацієнтів за групами [М (m)]

Показник	Групи, кількість хворих			Статистичний показник (P)		
	1 (n=38)	2 (n=314)	3 (n=12)	P _{1,2}	P _{1,3}	P _{2,3}
Зріст, м	1,79±0,12	1,72±0,08	1,73±0,10	<0,001	<0,05	>0,05
Маса тіла, кг	79,8±7,8	99,9±8,32	70,15±9,11	<0,001	<0,05	<0,001
ІМТ, кг/м ²	24,3±0,31	33,8±3,3	23,34±1,44	<0,001	<0,001	<0,001
Обвід талії, см	77,6±10,2	107,3±8,2	73,85±11,12	<0,001	>0,05	<0,001
Обвід стегон, см	101,6±15,3	115,4±10,1	95,20±6,40	<0,001	>0,05	<0,001
ОТ/ОС	0,79±0,13	0,91±0,08	0,78±0,12	<0,001	>0,05	<0,001
ЗХС, ммоль/л	4,62±0,54	4,99±0,48	3,85±0,32	>0,05	<0,001	<0,001
Тригліцериди, ммоль/л	1,71±0,12	1,95±0,24	1,22±0,27	<0,05	<0,001	<0,001
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,05±0,27	1,05±0,18	1,67±0,26	>0,05	<0,001	<0,001
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	2,51±0,43	2,96±0,46	2,09±0,35	<0,05	<0,05	<0,001
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	0,74±0,05	0,79±0,17	0,53±0,12	>0,05	<0,001	<0,001
Глюкоза, ммоль/л	6,1±0,31	6,72±0,12	5,35±0,25	>0,05	<0,001	<0,001
Інсулін, мкМО/мл	16,33±3,15	21,2±3,65	8,78±0,92	<0,001	<0,001	<0,001
Індекс НОМА	5,11±1,16	6,10±1,03	1,99±0,45	<0,001	<0,001	<0,001
СК, мкмоль/л	320,4±36,6	391,46±22,05	255,40±33,51	<0,05	<0,001	<0,001
САТ, мм рт. ст.	144,22±4,21	163,4±6,75	123,00±6,77	<0,05	<0,001	<0,001
ДАТ, мм рт. ст.	97,33±2,97	97,4±4,6	80,00±6,49	>0,05	<0,001	<0,001
Товщина КІМ, мм	0,82±0,04	0,92±0,04	0,63±0,08	>0,05	<0,05	<0,001
NO _x , мкмоль/л	17,8±2,5	13,7±2,0	28,5±4,8	>0,05	>0,05	<0,001
Ендотелін-1, пг/мл (n=130)	4,20±0,50	7,3±0,50	2,96±0,24	<0,05	>0,05	<0,001
ФНП-α, пг/мл (n=130)	15,85±3,04	26,1±3,5	8,60 ± 2,6	<0,05	<0,05	<0,05
СРП, мг/л (n=130)	5,67±0,87	7,35±0,72	2,2 ± 0,09	<0,05	<0,001	<0,001
eNos, пг/мл (n=96)	295,6±13,35	323,7±12,3	431,5±17,1	<0,05	>0,05	>0,05
ІЛ–4, пг/мл (n=90)	1,52±0,42	2,38±,35	1,45 ± 0,67	<0,001	>0,05	<0,05

Подібні зміни продемонстровані між показниками вуглеводного обміну: інсулін та індекс НОМА різняться між трьома групами, рівень глюкози вірогідно відрізняється при порівнянні кожної з груп хворих з контрольною групою. Між групами хворих на ГХ із наявністю та без ожиріння концентрація глюкози в сироватці крові натще достовірно не відрізняється (*табл. 3*). Рівні офісного САТ вірогідно різняться між групами обстежених пацієнтів, а рівні ДАТ не показують вірогідної різниці між першою та другою групами.

Отримані дані свідчать, що на порушення основних показників ліпідного та вуглеводного обмінів впливає як розвиток ожиріння, так і наявність ГХ.

Вплив поліморфізмів генів *PPARG* та *PPARA* на формування метаболічних порушень при гіпертонічній хворобі в поєднанні з ожирінням

Перспективним напрямком подальшого удосконалення лікувальної стратегії при АГ та ожирінні можна вважати використання результатів фармакогенетичних досліджень. Суть цього напрямку полягає у вивченні особливостей мутацій генів, відповідальних за метаболізм та реалізацію лікувального ефекту препарату в конкретного пацієнта.

Генами зі значним впливом у хворих на ГХ з ожирінням нами обрано гени рецепторів, що активуються проліфератором пероксисом α та γ (*PPAR α* та *PPAR γ* відповідно), які здійснюють регуляцію генів, залучених у процеси захоплення, окислення та залучення жирних кислот у запальні процеси і механізми регуляції тонуусу судин. Крім того, рецептори *PPAR γ* регулюють гени, які впливають на гомеостаз глюкози та функціонування макрофагів у жировій тканині. Ряд лікарських засобів (глітазони, сартани) здійснюють свої ефекти через рецептори *PPAR γ* , а гіполіпідемічні властивості фібратів пов'язані з їх здатністю селективно активувати рецептори *PPAR α* .

На підставі даних полімерно-ланцюгової реакції, рестрикційного аналізу і горизонтального електрофорезу в агарозному гелі серед пацієнтів, що були залучені до дослідження, ідентифіковано два генотипи за поліморфізмом Leu162Val гена *PPARA* (Leu/Leu та Leu/Val) та три генотипи за поліморфізмом Pro12Ala гена *PPARG* (Pro/Pro, Pro/Ala і Ala/Ala). Генотип Val/Val поліморфізму Leu162Val гена *PPARA* в даній вибірці пацієнтів, хворих на ГХ з ожирінням? не було встановлено.

У нашому дослідженні розподіл генотипів відбувся таким чином: у контрольній групі пацієнтів переважав генотип Leu/Leu гена *PPARA* (95%) та генотип Pro/Pro гена *PPARG* (85%); лише у 5% осіб було виявлено генотип Leu162Val гена *PPARA* та у 15% осіб – генотип Pro/Ala гена *PPARG*.

Серед 130 хворих на ГХ з ожирінням було виявлено такий розподіл: при поліморфізмі гена *PPARA* генотип Leu162Leu виявлено у

95 (70%) пацієнтів, Leu162Val – у 35 (27,5%). Серед 130 хворих на ГХ з ожирінням було встановлено наступний розподіл генотипів поліморфізму гена *PPARG*: генотип Pro12Pro виявлено у 102 (78,5%) пацієнтів, Pro12Ala – у 24 (18,5%), Ala12Ala – у 4 (3,08%). Розподіли генотипів у обстежених хворих коригують з розподілом, притаманним європейській популяції.

Носії алеля Val гена *PPARA* характеризуються більшою масою тіла, більш високим ІМТ, більшим об'ємом стегон та об'ємом талії порівняно з гомозиготами за Leu алелем. Імовірно, що зміна активності транскрипції рецепторів *PPARα* має значний вплив на накопичення жирової тканини. Носії алеля Ala12 гена *PPARG* також характеризуються більшою масою тіла порівняно з гомозиготами за Pro алелем (табл. 4). Інші автори показали, що носії алеля Ala мають більший ІМТ, ніж гомозиготи Pro/Pro, важче втрачають надлишкову масу при переході на гіпокалорійну дієту, але швидко набирають її після припинення дотримання дієти (Florez J. C. et al., 2007). Слід відмітити вірогідну різницю між величинами ДАТ у групах пацієнтів – носіїв Leu алеля гена *PPARA* та носіїв генотипу Pro12Pro гена *PPARG* (табл. 4).

Таблиця 4 – Клінічна характеристика хворих на ГХ з ожирінням залежно від генотипів поліморфізмів генів *PPARA* та *PPARG* [М (m)]

Показник	Генотипи за поліморфізмом гена <i>PPARA</i>		Стат. показник (P)	Генотипи за поліморфізмом гена <i>PPARG</i>		Стат. показник (P)
	Leu/Leu n=84 (70%)	Носії Val алеля n=36 (30%)		Pro/Pro n=102 (78,5%)	Носії Ala алеля n=28 (21,5%)	
Чоловіки, n (%)	164 (47,8%)	20 (52,6%)	>0,05	46 (45,5%)	19(65,5%)	>0,05
Жінки, n (%)	150 (52,2%)	18 (47,4%)	>0,05	55 (54,5%)	10 (34,5%)	>0,05
Середній вік	53,6±1,3	52,5±1,6	>0,05	54,6±1,4	55,1±1,7	>0,05
Зріст, см	170,4±5,3	172,1±5,6	>0,05	171,7±5,6	172,4±5,4	>0,05
Маса тіла, кг	97,8±1,3	105,7±1,3	<0,05	92,5±1,4	106,7±1,3	<0,05
ІМТ, кг/м ²	32,4±0,39	35,7±2,5	<0,05	32,5±0,41	36,2±2,4	>0,05
Обвід талії, см	104,4±1,2	110,4±1,3	<0,05	104,7±0,9	111,8±0,9	>0,05
Обвід стегон, см	112,7±0,9	116,9±1,1	<0,05	112,7±0,9	118,5±0,8	>0,05
САТ, мм рт. ст.	156,2±7,8	164,3±3,2	>0,05	164,3±1,9	150,2±1,3	>0,05
ДАТ, мм рт. ст.	93,4±1,3	101,5±5,4	<0,05	108,5±1,4	96,4±1,2	<0,05
ЗХС, ммоль/л	5,3±0,32	5,6±1,8	<0,05	5,6±0,2	5,4±0,32	>0,05
Тригліцериди, ммоль/л	1,92±0,07	2,61±0,12	<0,05	2,2±0,09	1,72±0,08	<0,05
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,12±0,09	1,16±0,08	>0,05	1,0±0,09	1,15±0,08	>0,05
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	3,34±0,1	3,88±0,3	<0,05	3,83±0,1	3,32±0,2	>0,05
Глюкоза, ммоль/л	6,8±0,41	6,5±0,16	>0,05	6,9±0,41	6,5±0,16	<0,05
Інсулін, мкМО/мл	21,7±0,7	19,4±1,85	>0,05	22,0±0,7	17,4±0,81	<0,05
Індекс НОМА	6,2±0,83	5,9±2,56	>0,05	6,7±0,42	5,09±0,37	<0,05

Стосовно показників ліпідного обміну виявлено, що у пацієнтів – носіїв Val алеля гена *PPARA* спостерігаються більш високі концентрації в плазмі ХС ЛПНЩ, тригліцеридів і ЗХС, ніж у пацієнтів з генотипом Leu/Leu гена *PPARA*. У пацієнтів з генотипом Pro/Pro гена *PPARG* була

виявлена більш висока концентрація в плазмі тригліцеридів, ніж у пацієнтів із X/Ala генотипом. Інші показники ліпідного обміну вірогідно не відрізнялися між носіями генотипів Pro/Pro та X/Ala гена *PPARG* (табл. 4).

Стосовно показників вуглеводного обміну, а саме концентрації глюкози крові натще та індексу HOMA, серед генотипів гена *PPARA* достовірної різниці виявлено не було. У гомозиготних носіїв Pro алеля гена *PPARG* вміст глюкози натще в плазмі крові перевищує цей показник у хворих із генотипом X/Ala в 1,06 рази, а рівень інсуліну достовірно підвищувався на 19,9% ($p < 0,05$; табл. 4). Підводячи підсумок проведеного етапу дослідження, слід зазначити, що наявність Val162 алеля гена *PPARA* та генотипу Pro12Pro гена *PPARG* у пацієнтів, хворих на ГХ та ожиріння, може зумовлювати найбільш несприятливі порушення рівня офісного ДАТ, показників вуглеводного та ліпідного обмінів і, таким чином, збільшувати ризик ураження серцево-судинної системи.

Можна припустити, що своєчасне встановлення генотипів у пацієнтів дозволить рекомендувати зміни в дієті, посилення фізичної активності та зниження маси тіла, що може зменшити ризик розвитку метаболічних порушень у обстежених хворих.

Показники стану ендотелію у хворих на гіпертонічну хворобу та ожиріння залежно від поліморфізмів генів *PPARA* та *PPARG*

Дослідниками було показано, що зміна властивостей судинної стінки є причиною підвищення периферичного опору при ГХ (Шляхто Є.В., Конрад О. О., 2002). Ендотеліальні клітини синтезують NO в концентраціях, що достатньо для збереження балансу між вазоконстрикторним і вазодилатаційним потенціалом зі зсувом у бік останнього. Дефіцит NO, який бере участь у регуляції судинного тонуусу, відіграє важливу роль у розвитку і прогресуванні серцево-судинних захворювань.

У дослідженні Chen Men та співавторів було доведено, що поліморфізм гена eNOs-G894T асоціюється з підвищенням як САТ, так і ДАТ, чим відіграє важливу роль у регуляції артеріального тиску.

Ураження судин включає дисфункцію ендотелію, потовщення КІМ великих артерій, перш за все сонних, і, як наслідок, розвиток і прогресування атеросклерозу. Кровотік передпліччя людини є адекватною моделлю для дослідження функціонального стану резистивності судин *in vivo*. Дослідження ендотеліозалежної вазодилатації (ЕЗВД) плечової артерії у відповідь на збільшення напруження зсуву на ендотелій за допомогою ультразвуку високої інтенсивності, є доступною оцінкою вазо- і органопротективних властивостей фармакотерапії.

Розподіл обстежених пацієнтів на групи залежно від ожиріння на тлі ГХ показав наступне: концентрації NOx у групі хворих на ГХ з ожирінням та у групі з ГХ вірогідно не відрізнялися від концентрацій у групі хворих на ГХ без ожиріння [(13,7±2,2) мкмоль/л проти (17,8±2,5), $p>0,05$], але порівняно з контрольною групою його рівень менше на 51%, ніж у другій групі ($p<0,001$) (табл. 3); концентрація eNOs у групі хворих на ГХ з ожирінням та групі на ГХ вірогідно не відрізнялися від концентрацій у групі хворих на ГХ без ожиріння [(323,7±12,3) пг/мл проти (295,6±13,35), $p>0,05$], але порівняно з контрольною групою – (431,5±17,1) пг/мл – його рівень значно менше, ніж у другій групі ($p<0,05$).

При визначенні вмісту ендотеліну-1 у сироватці крові у другій групі були виявлені достовірно більш високі показники – (7,3±0,5) пг/мл проти (4,2±0,8) у першій групі ($p<0,01$). Структурні зміни комплексу інтима-медіа (КІМ) загальної сонної артерії знаходяться в прямій залежності від рівня підвищення ендотеліну в плазмі крові у хворих на ГХ, що підтверджує роль ендотеліальної дисфункції у формуванні й прогресуванні процесів ремоделювання в судинному руслі. При дослідженні сонних артерій у пацієнтів першої та другої груп відзначено збільшення КІМ на 30,1 та 52% [(0,82±0,04) та (0,92±0,04) мм] відповідно порівняно з контрольною групою [(0,63±0,08) мм; $p<0,05$]. Кореляційний аналіз показав пряму залежність величини КІМ з основними показниками вуглеводного і ліпідного метаболізму (тригліцериди, глюкоза, інсулін натще), а також з індексом маси тіла (ІМТ) та обводом талії.

У наших дослідженнях спостерігаємо вірогідне зростання концентрації ФНП- α у групах хворих на ГХ з наявністю та без ожиріння порівняно з контрольною групою. Наявність ожиріння призводить до підвищення в 1,6 рази рівня цього цитокіну у другій групі проти пацієнтів групи хворих на ГХ без ожиріння. Вміст прозапального маркера СРП на тлі ГХ у сироватці крові складав (5,67±0,87) мг/л, що вірогідно відрізнялося від контрольної групи [(2,2±0,09) мг/л, $p<0,05$] та від показників групи осіб, хворих на ГХ з ожирінням (7,35±0,72, $p<0,001$) (табл. 6). Вміст протизапального ІЛ-4 при наявності у хворих на ГХ ожиріння був у 1,6 рази вищим порівняно з хворими на ГХ без ожиріння ($p<0,05$) та вірогідно відрізнявся від значень показника в контрольній групі [(1,45±0,67) пг/мл, $p<0,05$]. Аналіз кореляційних зв'язків рівнів цитокінів з основними показниками ліпідного та вуглеводного обмінів показав сильні зв'язки ІЛ-4 з основними показниками вуглеводного обміну: індексом НОМА ($r=0,372$; $p=0,001$) і рівнем глюкози ($r=0,60$; $p=0,002$). Прозапальний ФНП- α показав сильні пропорційні зв'язки з величиною КІМ ($r=0,61$; $p=0,03$), що свідчить про те, що запальна реакція супроводжується процесами, які впливають на структуру ендотелію судин. Зв'язок із рівнем метаболітів NOx свідчить про дію ФНП- α на утворення NO, що можливо привігнічує дилатацію судин і сприяє розвитку ЕД. Концентрація СРП, одного із найвідчутніших і ранніх

індикаторів системного запалення, в обстежених групах хворих пов'язана з ІМТ ($r=0,48$; $p=0,04$), що вказує на те, що ожиріння асоціюється із запальними процесами та зі зміною адипокінового профілю. Зворотна кореляція рівня СРП виявлена з рівнем ХС ЛПВЩ та має прямий вірогідний зв'язок з рівнем тригліцеридів ($r=-0,42$; $p=0,001$; $r=0,38$; $p=0,03$).

Порушення, які привносять ожиріння в патогенез ГХ, враховуючи генетичну компоненту, досліджували розподілом обстежених пацієнтів на групи 1 (хворі на ГХ) та 2 (хворі на ГХ на тлі ожиріння) залежно від типу генотипів досліджуваних поліморфізмів генів *PPARG* та *PPARA*. У хворих – носії Val алеля було виявлено достовірно виражені порушення ендотеліальної функції: на 10,0% більші значення КІМ ($p<0,05$) та на 18,3% концентрації ендотеліну-1 ($p<0,05$), а також вірогідне зменшення ЕЗДВ в 1,2 рази ($p<0,05$), ніж у гомозигот за алелем Leu поліморфізму гена *PPARA* (табл. 5).

Таблиця 5 – Показники структурно-функціонального стану ендотелію та запального статусу в обстежених хворих залежно від поліморфізмів генів *PPARG* та *PPARA* [М (m)]

Показники	Генотипи за поліморфізмом гена <i>PPARA</i>		Генотипи за поліморфізмом гена <i>PPARG</i>	
	Leu162Leu n=95	Носії Val алеля n=35	Pro12Pro n=102	Носії Ala алеля n=28
Товщина КІМ, мм	0,90±0,03	0,99 ± 0,04*	0,98±0,05	0,84±0,03*
ЕЗВД, %	8,72±0,36	7,37±0,42*	6,9±0,98	6,1±0,64
Концентрація метаболитів NOx, мкмоль/л	16,46±4,1	14,6 ± 3,70	14,2±2,6	17,9±2,4
Ендотелін-1, пг/мл	4,9±0,3	6,0±0,2*	5,25±0,51	5,65±0,42
ФНП-α, пг/мл	20,3± 6,9	21,1±3,5	24,7±3,8	16,3±3,7*
СРП, мг/л	5,75±0,75	6,58±0,62	6,78±0,47	5,55±0,6*
ІЛ-4, пг/мл	1,88±0,69	1,89±0,54	1,93±0,31	1,97±0,55

Примітка. Відмінності показників є достовірними між групами генотипів відповідного поліморфізму генів: * – $p < 0,05$.

Отримані дані можуть свідчити про наявність процесів судинного ремоделювання з порушенням ендотелійзалежного розслаблення на тлі зменшення рівня кінцевих метаболитів NOx. В одній роботі було показано, що хронічне інгібування eNOS швидко призводить до наслідків важкої і тривалої АГ, включаючи атеросклероз і судинні органи пошкодження. Ці експериментальні дані підтверджують залучення NO в регуляцію артеріального тиску і показують, що його низька концентрація може призводити до АГ. Також специфічна інактивація гену eNOS супроводжується підвищенням середнього артеріального тиску приблизно на 15–20 мм рт. ст. (Rossi G. P. et al., 2003). Стимулювання *PPARG* збільшує експресію eNOs та призводить до покращення ЕЗВД (Takayuki Matsumoto et al., 2008).

Носії генотипу X/A1a гена *PPARG* мали вірогідно нижчі показники КІМ на 16,7% порівняно з гомозиготами ProPro ($p < 0,05$). Суттєвої різниці у величинах ЕЗВД та концентрації NOx у плазмі крові залежно від наявності ожиріння у хворих на ГХ та від виявлення різних генотипів не спостерігалося ($p > 0,05$) (табл. 5). Схожий результат можна передбачити і для eNOs, оскільки результати між концентрацією NOx та eNOS у сироватці крові були схожими.

Ожиріння, у першу чергу вісцеральне, супроводжується запаленням жирової тканини, що характеризується зміною експресії адипокінів. Локальне запалення жирової тканини супроводжується хронічним системним запаленням, основним проявом якого є підвищення рівня СРП. Цитокіни прозапальної дії сприяють прогресуванню гіпертрофії міокарда, ремоделюванню ендотелію судин (наприклад, ФНП- α). Крім прозапальних цитокінів, має місце зміна активності протизапальних цитокінів, що, імовірно, має компенсаторний характер, спрямований на супресію продукції прозапальних цитокінів та призводить до обмеження запалення та тяжкості ушкодження судин при АГ (ІЛ-4). Пацієнти групи генотипу Pro12Pro мають статистично підвищені рівні СРП та ФНП- α . Концентрації ІЛ-4 в осіб із різними генотипами поліморфізму гена *PPARG* достовірно не відрізняються між собою ($p = 0,286$). При розподіленні хворих на ГХ з ожирінням за генотипами поліморфізму Leu162Leu гена *PPARA* не показано відмінностей у концентраціях ФНП- α або ІЛ-4 та СРП (табл. 5).

З прогресуванням метаболічних порушень і АГ спостерігається збільшення концентрації прозапальних маркерів (ФНП- α , СРП) та концентрації протизапального цитокіну ІЛ-4, який обмежує синтез макрофагами прозапального ФНП- α та утворення високоактивних метаболітів кисню, азоту. При ожирінні процес запалення жирової тканини проявляє свої ефекти не тільки локально, але й впливає на стінку артеріальних судин. Активація прозапальних маркерів корелює при ГХ з підвищенням активності протизапальних цитокінів, що імовірно має компенсаторний характер і спрямована на супресію продукції протизапальних цитокінів (Бочарова К. А., 2010).

Кореляційний аналіз зв'язків показників запального статусу із показниками структурно-функціонального стану ендотелію залежно від Pro12A1a поліморфізму гена *PPARG* показав, що порушення ЕЗВД корелюють з сильною оборотною достовірністю з концентраціями СРП та ФНП- α . Стосовно показників структурно-функціонального стану ендотелію залежно від Leu162Leu поліморфізму гена *PPARA* визначено зворотний кореляційний зв'язок між ступенем ЕЗВД та товщиною КІМ ($r = -0,39$, $p < 0,05$) та вмістом метаболітів NOx ($r = -0,58$, $p < 0,01$). Щодо eNOs, то знайдений прямий кореляційний зв'язок між ним як у хворих на ГХ, так і обтяжених на ожиріння та показниками ЕЗВД (вихідний діаметр плечової артерії, діаметр плечової артерії через 1 хв після декомпресії, діаметр плечо-

вої артерії в період максимальної вазодилатації), що склали: $r=0,78$; $r=0,87$; $r=0,69$ та $r=0,69$; $r=0,66$; $r=0,75$, в усіх зазначених випадках $p<0,05$. Також встановлено, що діаметр плечової артерії через 1 хв після декомпресії у хворих на ГХ з ожирінням позитивно корелює лише з ЛПВЩ ($r=0,32$; $p<0,05$), що підтверджує роль порушень ліпідного обміну в розвитку судинного ураження.

Таким чином, в умовах ожиріння незалежно від генетичного фактора (поліморфізму Pro12Ala гена *PPARG*) переважають запальні процеси, які мають руйнівну дію на стан ендотелію судин. Незалежно від генотипів Pro12Ala поліморфізму гена *PPARG* та від генотипів поліморфізму Leu162Leu гена *PPARA* ожиріння та ЕД знаходяться в кореляційному зв'язку зі зміною профілю адипокінів, що супроводжує запальні процеси в тканинах.

Пацієнти з ожирінням незалежно від Pro або Ala алелей мають статистично достовірно високі значення товщини КІМ (у носіїв ProPro генотипу на 11,3% вище, ніж у носіїв Ala алеля першої групи та на 17% вище, ніж у носіїв X/Ala генотипу гена *PPARG*, $p<0,05$). Продемонстровано збільшення рівнів ФНП- α та СРП у пацієнтів з ГХ на тлі ожиріння незалежно від генетичних відмінностей. Вірогідної різниці немає між концентраціями протизапального ІЛ-4 в групах за генотипами поліморфізмів генів рецепторів PPAR α та PPAR γ та за наявності ожиріння (табл. 6).

Таблиця 6 – Показники структурно-функціонального стану ендотелію та запального статусу залежно від поліморфізму Pro12Ala гена *PPARG* та від поліморфізму Leu162Val гена *PPARA* у хворих на ГХ за наявності ожиріння [М (m)]

Показники	Генотипи							
	Pro12Pro		Pro12Ala/ Ala12Ala		Leu162Leu		Leu162Val	
	ГХ (n=11)	ГХ+ОЖ (n=17)	ГХ (n=60)	ГХ+ОЖ (n=42)	ГХ (n=26)	ГХ+ОЖ (n=9)	ГХ (n=29)	ГХ+ОЖ (n=66)
КІМ, мм	0,90 ± 0,03	1,02± 0,04*	0,78± 0,02	0,94± 0,03*	0,92± 0,04	1,06± 0,05*	0,88± 0,03	0,92± 0,04
ЕЗВД, %	7,0± 0,70	6,8± 0,42	6,25± 0,94	6,0± 0,77	8,8± 0,78	8,6± 0,54	7,7± 0,36	7,2± 0,62
ФНП- α , пг/мл	16,91 ± 3,75	26,9± 4,1*	12,7± 2,9	21,3± 3,3*	15,8± 2,0	24,6± 4,2*	18,0±3,5	24,1± 2,9
СРП, мг/л	6,50 ± 0,31	7,72± 0,40*	4,8± 0,51	6,8± 0,91*	5,06± 0,47	6,84± 0,54*	6,1± 0,56	7,06± 0,67*
ІЛ-4, пг/мл	2,38± 0,27	1,48± 0,38	2,40± 0,78	1,54± 0,42	2,36± 0,90	1,40± 0,40	2,30± 0,72	1,48± 0,38
Метаболіти NOx, мкмоль/л	16,1± 2,3	12,6± 2,7	21,6± 3,0	14,2± 2,8	13,9± 3,0	19,4± 2,36*	15,6± 1,9	13,2± 2,8

Примітка. Відмінності показників є достовірними між групами генотипів відповідного поліморфізму генів: * – $p<0,05$.

Продемонстровано вірогідні зміни величин КІМ серед обстежених пацієнтів залежно від генотипу Leu162Val поліморфізму гена *PPARA*: гомозиготи за алелем Leu на тлі ожиріння мають статистично достовірно вищі значення КІМ $[(1,06 \pm 0,05) \text{ мм}]$ у групі хворих на ГХ з ожирінням проти $(0,92 \pm 0,04) \text{ мм}$ у хворих на ГХ без ожиріння ($p < 0,05$) (табл. 6). У хворих – носіїв 162Val алеля відсутня достовірна різниця у величинах цих показників. Незалежно від наявності ожиріння у хворих на ГХ за поліморфізмом Leu162Val гена *PPARA* не виявлено також вірогідних змін величин ЕЗВД.

Вірогідна різниця між концентраціями метаболитів NOx та показниками системного запалення (ФНП- α , СРП) обумовлена наявністю ожиріння у пацієнтів із генотипом Leu/Leu гена *PPARA*. Серед осіб з генотипом Leu/Val достовірні відмінності відзначені для рівня СРП. В усіх групах за генотипами поліморфізму Leu162Val гена *PPARA* немає вірогідної різниці в концентраціях ІЛ-4 (табл. 6).

Таким чином, основними процесами, які впливають на стан судин і залежать від генотипу Pro12Ala поліморфізму гена *PPARG*, є запалення, порушення вуглеводного і ліпідного обмінів. ГХ, індукована ожирінням, має більш виражений супутній підвищений кров'яний тиск, більш значне зниження величини ЕЗВД та рівня метаболитів NOx.

Порушення функції ендотелію у хворих на гіпертонічну хворобу з ожирінням і гіперурикемією

У ряді робіт було встановлено негативний вплив збільшення показників сечової кислоти (СК) на прогноз хворих з соматичною патологією, що зумовлює зростання смертності (Poudel B., Yadav B. K. et al. 2012). Існують численні теоретичні роботи, в яких стверджується про наявність зв'язку між безсимптомною гіперурикемією (БГУ) та системним низькорівневим запаленням, оксидативним стресом, інсулінорезистентністю і ендотеліальною дисфункцією, у тому числі такими маркерами пошкодження судин, як протеїнурія, підвищення жорсткості судин, порушення ендотеліозалежної вазодилатації (ЕЗВД) та ін., що може мати суттєве значення у розвитку кардіоваскулярних захворювань (Jalal D. I., Chonchol M. et al., 2013). Відповідно до рекомендацій Європейської антиревматичної ліги (EULAR) з діагностики та лікування подагри (2006) верхня межа норми сечової кислоти мала гендерні відмінності, у чоловіків її величина становила 420 мкмоль/л, у жінок – 360 мкмоль/л. Оцінка функціонального стану ендотелію показала, що у хворих на ГХ I та II стадії, 1–3-го ступеня підвищення АТ з нормоурикемією (НУ) ($n=32$) і з БГУ ($n=35$), функція ендотелію є зниженою, що відображається у зниженні рівня ЕЗВД, підвищенні показників рівня NOx, мікроальбумінурії (МАУ) та асиметричного диметилар-

гінину (АДМА) (табл.7). Видно, що в міру наростання рівня СК функція ендотелію погіршується. Така динаміка досліджуваних показників може бути пов'язана з пошкодженням ендотелію і зниженням синтезу вазодилаторів, зокрема, продукції оксиду азоту ендотеліальною синтазою.

Таблиця 7 – Показники функціонального стану ендотелію у хворих на ГХ з ОЖ і здорових осіб [М (m)]

Показники	Основна група		Контрольна група (n=12)
	Хворі з НУ (n=22)	Хворі з БГУ (n=27)	
ЕЗВД, %	5,4±1,11*	2,03±0,99***	12,42±1,13
NOx, мкмоль/л	32,79±4,88*	40,18±13,86***	21,05±5,60
МАУ, мг/добу	19,47±8,04*	28,00±12,73***	7,79±4,34
АДМА, мкмоль/л	0,63±0,09*	0,73±0,12***	0,34±0,04
СК, мкмоль/л	295,25±47,56*	474,50±64,27***	255,40±33,51

Примітка. * – достовірність відмінностей порівняно з групою контролю ($p < 0,05$);

** – достовірність відмінностей в основній групі, між хворими з БГУ і НУ ($p < 0,05$)

Підтвердженням зниження активності ендотеліальної синтази оксиду азоту є той факт, що у хворих зростає рівень конкурентного антагоніста синтази оксиду азоту – АДМА. Збільшення цього фактора асоціюється з більш швидким розвитком атеросклеротичного процесу і свідчить про збільшення ризику виникнення судинних катастроф. Всі ці зміни, як правило, виникають на тлі низькоінтенсивного запалення ендотелію судин. У результаті відбувається зниження активності ендотеліальної синтази оксиду азоту та зростає активність індукційної, що супроводжується значним збільшенням NOx. У нашому дослідженні найбільші рівні NOx спостерігалися у хворих із БГУ. Оцінка інтегральних показників функції ендотелію (ЕЗВД і МАУ) дала нам ще одну можливість стверджувати, що у хворих з ГХ та ОЖ і особливо з БГУ відбувається значне ураження судин системного характеру, що є свідченням несприятливого перебігу захворювання.

Результати вивчення стану ліпідного та вуглеводного метаболізму показали, що у хворих основної групи з ГХ та ОЖ має місце розвиток комбінованої дисліпідемії та гіперінсулінізму, які більш виражені у хворих з підвищеним рівнем СК в крові (табл. 8, 9).

Встановлені відмінності показників вуглеводного метаболізму були статистично достовірним при порівнянні хворих на ГХ із пацієнтами групи контролю і при порівнянні між собою груп із НУ і БГУ ($p_{к,1,2} < 0,05$). Такі зміни свідчать про розвиток інсулінорезистентності, прогресуючої одночасно з збільшенням рівня СК.

Таблиця 8 – Показники ліпідного обміну у хворих на ГХ з ОЖ і здорових осіб [М (m)]

Показники	Основна група		Контрольна група (n=12)
	Хворі з НУ (n=22)	Хворі з БГУ (n=27)	
КА	3,60±0,72*	4,30±0,79***	1,67±0,32
ЗХС, ммоль/л	5,36±0,34*	5,46±0,46*	3,91±0,07
ТГ, ммоль/л	1,57±0,53*	1,83±0,12***	1,01±0,09
ЛПНЩ, ммоль/л	3,45±0,40*	3,58±0,49*	1,95±0,05
ЛПВП, ммоль/л	1,19±0,17*	1,04±0,10***	1,49±0,24

Примітка. * – достовірність відмінностей порівняно з групою контролю ($p < 0,05$);

** – достовірність відмінностей в основній групі, між хворими з БГУ і НУ ($p < 0,05$)

Таблиця 9 – Показники вуглеводного обміну у хворих на ГХ з ОЖ і здорових осіб [М (m)]

Показники	Основна група		Контрольна група (n=12)
	Хворі з НУ (n=22)	Хворі з БГУ (n=27)	
Глюкоза, ммоль/л	4,82±0,36	4,72±0,41	4,75±0,32
Інсулін, мкМО/мл	15,62±9,31*	18,17±6,22***	2,65±2,24
НОМА, умов. од.	3,38±2,09*	3,89±1,54***	0,57±0,49

Примітка. * – достовірність відмінностей порівняно з групою контролю ($p < 0,05$);

** – достовірність відмінностей в основній групі, між хворими з БГУ і НУ ($p < 0,05$)

Вивчення кореляційних зв'язків та їх сили між ЕЗВД і рівнем СК, а також показниками вуглеводного та ліпідного метаболізму показало, що кореляційний зв'язок між ЕЗВД і рівнем СК склав ($r = -0,66$; $p < 0,001$), рівнем інсуліну – ($0,34$; $p < 0,001$), значеннями ЗХС – ($0,28$; $p < 0,001$), ТГ – ($0,18$; $p < 0,001$), ЛПНЩ – ($0,26$; $p < 0,001$). При збільшенні рівня СК (пацієнти із ГХ+ОЖ і БГУ) її кореляція з показниками ЕЗВД ставала більш вираженою ($r = -0,8$; $p < 0,001$). Так само у цих хворих посилювався зв'язок ЕЗВД із показниками ТГ ($r = -0,7$; $p < 0,001$). Це може вказувати на те, що погіршення метаболізму пуринів, ліпідів і вуглеводів обумовлює негативний вплив на стан ендотелію, а з урахуванням посилення кореляційних зв'язків між ЕЗВД і СК можна припустити, що СК спричиняє ушкодження ендотелію. Для об'єктивізації ступеня цього впливу ми використовували лінійну модель множинної регресії. Найбільш «значущими» щодо впливу на ЕЗВД виявилися такі показники, як ЛПНЩ, ЗХС, ТГ, рівень глюкози і СК, для кожного з них був встановлений регресійний коефіцієнт. Якщо коефі-

цієнт був позитивним, то його зростання приводило до збільшення ЕЗВД, а якщо значення коефіцієнта були негативними, його збільшення викликало зменшення вазодилатації ($p < 0,05$). Виявлені нами закономірності, дозволили побудувати рівняння регресії, яке має наступний вигляд:

$$\text{ЕЗВД} = 11,654 - 0,15 \text{СК} - 1,525 \text{ЛПНЩ} - 0,103 \text{ІМТ} + 0,892 \text{Глюкоза} + 2,274 \text{ЛПВЩ},$$

де СК – сечова кислота, ЛПНЩ – ліпопротеїди низької щільності, ЛПВЩ – ліпопротеїди високої щільності, Глюк - глюкоза, ІМТ – індекс маси тіла).

Таким чином, отримані нами результати свідчать про те, що зростання рівня СК у хворих на ГХ і ОЖ супроводжується зменшенням вазодилаторних властивостей ендотелію, що підтверджується гіршими показниками стану ендотелію у пацієнтів із встановленою БГУ порівняно з даними у хворих із нормальним рівнем СК і у пацієнтів групи контролю.

З метою розпізнати приховані, неочевидні підгрупи багатфакторного розшарування груп хворих з НУ і БГУ і знайти розподільчий рівень показника СК було застосовано метод кластерного аналізу.

Кластерний аналіз проводився на групі показників, що характеризують ендотеліальну дисфункція: NO, МАУ, АДМА, ЕЗВД. Було виявлено двухмодальність досліджуваного явища. Розбиття проводилося на 2 кластери методом k-середніх. Отримані в результаті кластерного аналізу середні значення досліджуваних показників, а саме, рівнів СК та характеристик ендотеліальної функції, достовірно відрізняються в отриманих кластерах пацієнтів з БГУ.

Так, у 1-му кластері середній рівень СК становить 551,26 (44,15) мкмоль/л, у 2-му – 450,42 (49,87) мкмоль/л, $p < 0,000$. Щодо функціонального стану ендотелію, то в кластері із вищим рівнем СК (кластер 1) середній рівень NO є достовірно вищим – 61,15 (8,30) мкмоль/л, порівняно із кластером 2 (із меншим рівнем СК) – 33,7 (7,73) мкмоль/л, $p < 0,000$. На користь гіршого функціонального стану ендотелію в кластері 1, порівняно із 2-м, вказують і вищі середні рівні МАУ [47,01 (11,14) та 21,90 (5,21) мкмоль/л відповідно, $p < 0,000$], середні показники АДМА [0,89 (0,03) та 0,68 (0,09) ммоль/л, $p < 0,000$], зменшення ЕЗВД в 1-му кластері [0,74 (0,26) та 2,45 (0,82) %, відповідно $p < 0,000$].

Проведення кластерного аналізу в групі хворих з НУЕ дозволило встановити дві підгрупи між показниками яких було визначено, що більшість відмінностей є значущими. Так, у 1-му кластері середній рівень СК становить 282,92(44,52) мкмоль/л, у 2-му – 342,60 (54,70) мкмоль/л, $p = 0,008$. Щодо функціонального стану ендотелію, то в кластері із вищим рівнем СК (кластер 1) середній рівень NO є достовірно вищим – 37,83 (1,75) мкмоль/л – порівняно із кластером 2 (із меншим рівнем СК) – 31,0 (4,94) мкмоль/л, $p = 0,004$. На користь гіршого функціонального стану ен-

дотелію в кластері 2, порівняно із 1-м кластером, вказують і вищі середні рівні МАУ [37,28 (1,56) та 15,96 (4,02) мкмоль/л відповідно, $p < 0,001$], середні показники АДМА [0,77 (0,05) та 0,62 (0,09) ммоль/л, $p < 0,001$], зменшення ЕЗВД у 2-му кластері було також більшим [4,01 (0,212) та 5,60 (1,17)% відповідно, $p < 0,001$].

Таким чином, проведення кластерного аналізу у хворих на ГХ з ОЖ, що мали нормальний і підвищений рівні СК дозволило виявити рівні цього показника, починаючи з яких зростають порушення функції ендотелію. У хворих з НУ – це рівень СК 314,0 мкмоль/л, а у хворих з БГУ більш значне погіршення стану ендотелію спостерігалось при рівні СК 526,5 мкмоль/л. Виявлені закономірності свідчать, що вплив СК на стан ендотелію у хворих на ГХ з ОЖ починає проявлятись при менших значеннях, ніж встановлена на сьогоднішній день нижня границя норми, і значно зростає при досягненні 526,5 мкмоль/л.

Висновки

1. Встановлено, що у хворих на гіпертонічну хворобу при збільшенні індексу маси тіла та розвитку ожиріння відбувається зростання рівня систолічного артеріального тиску і спостерігаються більш значні порушення вуглеводного та ліпідного обмінів. У той же час рівень діастолічного артеріального тиску вірогідно не відрізнявся в групі хворих на гіпертонічну хворобу з ожиріння та хворих на гіпертонічну хворобу з нормальною масою тіла.

2. У хворих на гіпертонічну хворобу із супутнім ожирінням має місце порушення функціонального стану ендотелію судин, що супроводжується зниженням дилатації плечової артерії при виконанні ультразвукової проби з реактивною гіперемією. Також порушується синтез ендотелію судин вазоактивного пулу метаболітів NOx та eNOS.

3. Розподіл генотипів поліморфізму Leu162Val гена *PPARA* та генотипів Pro12 Ala поліморфізму гена *PPARG* показав, що у контрольній та основних групах домінували пацієнти з генотипом Leu162Leu (від 85 до 95%) та пацієнти з генотипом Pro12Pro (від 82,7 до 90%), решту склали пацієнти з генотипом Leu162Val та з генотипами Pro12Ala та Ala12Ala, що властиво розподілу відповідних генотипів у європейській популяції.

4. Отримані в дослідженні дані свідчать, що у хворих, які мали генотип Pro12Pro поліморфізму гена *PPARG*, спостерігаються найбільш несприятливі порушення показників вуглеводного обміну та величин тригліцеридів у порівнянні із пацієнтами – носіями генотипу X/Ala.

5. У пацієнтів із генотипом Leu/Leu та носіїв алеля Val поліморфізму гена *PPARA* не було виявлено достовірної різниці за показниками вуглеводного обміну, але у носіїв алеля 162Val були найбільш несприятливі порушення показників ліпідного обміну, які коригували з абдомінальним ожирінням (маса тіла, обвід талії, ІМТ) порівняно з гомозиготами за Leu алелем.

6. Отримані результати свідчать, що у хворих – носіїв 162Val алеля гена *PPARA* більше спостерігалось зменшення ендотеліозалежної вазодилатації та одночасне зростання рівня ендотеліну-1 та концентрації метаболітів NOx, що є свідченням більш виражених порушень функціонального стану ендотелію.

7. Встановлено, що у хворих на гіпертонічну хворобу та у хворих на гіпертонію у поєднанні з ожирінням наявність генотипу Pro12Pro гена *PPARG* супроводжується більш вираженим погіршенням вазодилатуючих властивостей ендотелію судин (порівняно з носіями генотипів Pro12Ala та Ala12Ala). При виявленні генотипу Pro12Pro визначається більша товщина комплексу інтима-медіа загальних сонних артерій, що вказує на більш ранній розвиток атеросклеротичного процесу.

8. У хворих із гіпертонічною хворобою, асоційованою з ожирінням, порушення функціонального стану ендотелію зростають при збільшенні рівня СК, що видно при порівнянні із пацієнтами групи контролю та хворими з гіпертонічною хворобою і нормоурикемією.

9. Виявлено тісні кореляційні зв'язки між рівнем СК і показниками функції ендотелію (ЕЗВД, NOx, АДМА, МАУ). При проведенні множинного регресійного аналізу встановлено, що зміни ЕЗВД найбільш залежать від таких показників, як КА, СК, ЛПНЩ, ТГ, глюкоза, ЗХС.

Практичні рекомендації

1. При обстеженні хворих на ГХ з ожирінням для оцінки стану ендотелію рекомендується проводити комплексну оцінку фенотипових, функціональних та гуморальних чинників, що впливають на стан ендотелію і поліморфних маркерів генів *PPARG* (Pro12Ala) та *PPARA* (Leu162Val).

2. При проведенні скринінгових досліджень для виявлення на доклінічному етапі пацієнтів, що мають високий ризик ураження ендотелію і виникнення структурних змін судин, доречним є визначення поліморфізму генів *PPARG* (Pro12Ala) та *PPARA* (Leu162Val). У пацієнтів із генотипом Pro12Pro та 162Val ризик є більшим, ніж у хворих, що мають алелі Ala та Leu.

3. Визначення рівня eNOs та маркерів судинного запалення (СРП та ФНП-α) у сироватці крові хворих на гіпертонічну хворобу та в разі поєднання з ожирінням рекомендовано з метою визначення ендотеліальної дисфункції та у хворих з високим та дуже високим кардіоваскулярним ризиком.

4. У хворих на гіпертонічну хворобу у поєднанні із ожирінням та гіперурикемією для визначення функціонального стану ендотелію можна використовувати обчислення ЕЗВД за формулою, яка враховує значення СК, показники ліпідного та вуглеводного обмінів:

$$\text{ЕЗВД} = 11,654 - 0,15 \text{ СК} - 1,525 \text{ ЛПНЩ} - 0,103 \text{ ІМТ} + 0,892 \text{ Глюкоза} + 2,274 \text{ ЛПВЩ},$$

де СК – сечова кислота, ЛПНЩ – ліпопротеїди низької щільності, ЛПВЩ – ліпопротеїди високої щільності, Глюк - глюкоза, ІМТ – індекс маси тіла).

5. У хворих на ГХ з ожирінням, що мають нормальний рівень СК, у крові порушення функціонального стану ендотелію починають спостерігатись, починаючи із величини СК 314,0 мкмоль/л, а у хворих з БГУ стан ендотелію ще більше погіршується при значеннях СК 526,5 мкмоль/л.

ПЕРЕЛІК РЕКОМЕНДОВАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Артериальная гипертензия: патогенез метаболических нарушений и терапевтическая стратегия : монография / О. Я. Бабак, Г. Д. Фадеенко, В. В. Мясоедов и др.; под ред. О. Я. Бабака, Г. Д. Фадеенко, В. В. Мясоедова. – Харьков : Раритеты Украины, 2011. – 252 с.
2. Бочарова К. А. Эндотелиальная дисфункция и показатели цитокинового статуса у больных гипертонической болезнью / К. А. Бочарова // Научные ведомости. Сер. Медицина. Фармация. – 2010. – № 4 (75), вып. 9. – С. 36–40.
3. Гипертоническая болезнь и ожирение : монография / А. Н. Беловол, В. В. Школьник, Г. Д. Фадеенко, А. Б. Тверетинов. – Тернополь : ТГМУ, 2013. – 344 с.
4. Метаболический синдром / под ред. В. Фонсеки. – М. : Практика, 2011. – 272 с.
5. Шляхто Е. В. Ремоделирование сердца при гипертонической болезни / Е. В. Шляхто, А. О. Конради // Сердце. – 2002. – Т. 1, № 5 (5). – С. 13–18.
6. Кроненберг Г. М. Ожирение и нарушения липидного обмена / Г. М. Кроненберг, Ш. Мелмед, К. С. Полонски, П. Р. Ларсен ; под ред. И. И. Дедова, Г. А. Мельниченко. – М. : Рид Элсивер, 2010. – 264 с.
7. Florez J. C. Effect of the type 2 diabetes-associated PPRG P12A polymorphism on progression to diabetes and response to troglitazone / J. C. Florez, K. A. Jablonski, M. W. Sun // J. Clin. Endocr. – 2007. – Vol. 92, № 4. – P. 1502–1509.
8. Uric acid as a target of therapy in CKD / D. I. Jalal, M. Chonchol, W. Chen, G. Targher // Am. J. Kidney Dis. – 2013. – № 61. – P. 134–146.
9. Relationship between peroxisome proliferator-activated receptors (PPAR alpha and PPAR gamma) and endothelium-dependent relaxation in streptozotocin-induced diabetic rats / N. Kanie, T. Matsumoto, T. Kobayashi, K. Kamata // Br. J. Pharmacol. – 2008. – Vol. 140. – P. 23–32.
10. Khosla U. M. Hyperuricemia induces endothelial dysfunction / U. M. Khosla, S. Zharikov, J. L. Finch // Kidney Int. – 2005. – Vol. 67 – P. 1739–42.
11. Uric acid best predicts metabolically unhealthy obesity with increased cardiovascular risk in youth and adults / H. Mangge, S. Zelzer, P. Puerstner [et al.]. // Obesity. – 2013. – Vol. 14 (1). – E71–E77.
12. Elevated uric acid increases blood pressure in the rat by a novel crystal-independent mechanism / M. Mazzali, J. Hughes, Y.G. Kim [et al.] // Hypertension. – 2001. – Vol. 38. – P. 1101–6.

13. Men C. eNOs-G894T polymorphism is a risk factor for essential hypertension in China / C. Men., K. Tang., G. Lin. // Indian Journal of Biochemistry&Biophysies. – 2011. – Vol. 48. – P. 154–157.

14. Prevalence and association of microalbuminuria in essential hypertensive patients / B. Poudel, B. K. Yadav, A. K. Nepal [et al.] // N. Am. J. Med. Sci. – 2012. – Vol. 4 (8). – P. 331–335.

Наукове видання

**Оптимізація діагностики
функціонального стану ендотелію
у хворих на гіпертонічну хворобу
у поєднанні з ожирінням
(методичні рекомендації)**

Упорядники М'ясоєдов Валерій Васильович
Бабак Олег Якович
Молодан Володимир Ілліч
Ярмиш Наталя Василівна
Просоленко Костянтин Олександрович
Железнякова Наталя Мерабівна
Молодан Дмитро Володимирович
Андрєєва Анастасія Олександрівна
Чирва Ольга Володимирівна
Зелена Ірина Іванівна

Відповідальний за випуск О. Я. Бабак



Редактор М. В. Тарасенко
Коректор Є. В. Рубцова
Комп'ютерний набір Н. М. Железнякова
Комп'ютерна верстка О. Ю. Лавриненко

Формат А5. Ризографія. Ум. друк. арк.1,8.
Зам. № 15-3312.

**Редакційно-видавничий відділ
ХНМУ, пр. Леніна, 4, м. Харків, 61022
izdatknu@mail.ru, izdat@knu.kharkov.ua**

Свідоцтво про внесення суб'єкта видавничої справи до Державного реєстру видавництва, виготовників і розповсюджувачів видавничої продукції серії ДК № 3242 від 18.07.2008 р.

**Оптимізація діагностики
функціонального стану ендотелію
у хворих на гіпертонічну хворобу
у поєднанні з ожирінням**

(методичні рекомендації)