

DOI: 10.26693/jmbs06.02.077

УДК 616.12-008.331.1-056.25-008.9-078

Кравчук П. Г., Кадикова О. І., Герасимчук У. С.

АДІПОНУТРИН ЯК МАРКЕР МЕТАБОЛІЧНИХ ПОРУШЕНЬ У ПАЦІЄНТІВ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ З НАДМІРНОЮ МАСОЮ ТІЛА ТА ОЖИРІННЯМ

Харківський національний медичний університет, Україна

ulya.gerasimchuk@gmail.com

Гіпертонічна хвороба є одним із провідних чинників ризику ішемічної хвороби серця, інсульту, захворювань периферичних артерій, захворювань нирок, судинних когнітивних порушень та смертності в усьому світі. Ожиріння в сполученні з гіпертонічною хворобою не перестає привертати на себе значну увагу науковців. Незважаючи на наявність експериментальних та клінічних доказів взаємного обтяження гіпертонічної хвороби та ожиріння, механізми формування патологічних наслідків такого сполучення залишаються недостатньо визначеними. Саме тому останнім часом важлива роль відведена білку адіпонутрину.

Мета – оцінка характеру взаємозв'язку рівня адіпонутрину з показниками ліпідного та вуглеводного обміну в залежності від тривалості та ступеня гіпертонічної хвороби, та ступеня ожиріння у пацієнтів з даною коморбідною патологією.

Матеріали та методи дослідження. В дослідження включені 107 пацієнтів на гіпертонічну хворобу, що знаходилися на стаціонарному лікуванні в кардіологічному відділенні КНП «Харківська міська клінічна лікарня №27» ХМР. Вік пацієнтів становив від 32 до 79 років (середній вік $58,6 \pm 9,88$), котрим раніше не була проведена регулярна антигіпертензивна терапія. Контрольну групу склали 20 відповідних за віком і статтю практично здорових осіб. Рівень ADPN визначали у 58 хворих з гіпертонічною хворобою 1-го – 3-го ступенів, віком від 32 до 79 років (середній вік $57,5 \pm 10,11$ років), При цьому гіпертонічна хвороба 1 ступеня була діагностована у 12 (20,7%) пацієнтів, гіпертонічна хвороба 2 ступеня – у 16 (27,6%), а гіпертонічна хвороба 3 ступеня – у 30 (51,7%) обстежених хворих. Пацієнтам вимірювався рівень артеріального тиску в положенні сидячи після 5-хвилинного відпочинку, проводили антропометричні вимірювання, оцінювали ліпідний профіль, показники вуглеводного обміну, для визначення рівня адіпонутрину (пкг/мл) застосовувався імуноферментний метод з використанням набору реагентів The RayBio® Adiponutrin Enzyme Immunoassay (EIA) Kit, (USA).

Результати. У всіх групах хворих на гіпертонічну хворобу з надмірною масою тіла та ожирінням рівень адіпонутрину був достовірно підвищеним, а показники ліпідного та вуглеводного профі-

лю мали тенденцію до зростання. Були виявлені достовірні прямі кореляційні зв'язки адіпонутрину з тригліцеридами, з холестеринем ліпопротеїдів дуже низької щільності помірного характеру, та звертає на себе увагу з індексом маси тіла, що має вельми високий характер. В розгляді відмінностей рівня адіпонутрину в залежності від статі виявлено, що у чоловіків рівень адіпонутрину вище ніж у жінок.

Висновки. Проведені дослідження довели можливість розглядати адіпонутрин як маркер метаболічних порушень.

Ключові слова: адіпонутрин, гіпертонічна хвороба, ожиріння, вуглеводний обмін, ліпідний обмін.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дана робота є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри внутрішньої медицини № 2, клінічної імунології та алергології імені академіка Л. Т. Малої Харківського національного медичного університету МОЗ України «Прогнозування перебігу, удосконалення діагностики та лікування ішемічної хвороби серця та артеріальної гіпертензії у хворих з метаболічними порушеннями», № держ. реєстрації 0120U102025.

Вступ. Гіпертонічна хвороба (ГХ) – це хронічне захворювання, яке часто називають «тихим вбивцею», оскільки воно рідко викликає симптоми, але одночасно є провідним незалежним чинником ризику ішемічної хвороби серця, інсульту, захворювань нирок, захворювань периферичних артерій, судинних когнітивних порушень та смертності в усьому світі, приводячи до 10,4 мільйонам смертей щорічно [1, 2, 3].

Окрім традиційних факторів серцево-судинного ризику, значну увагу науковців привернув комплекс чинників, таких як ожиріння, дисліпідемія, інсулінорезистентність в сполученні з ГХ. Фактична поширеність ожиріння в більшості європейських країн становить близько 20% [4]. Ці цифри майже потроїлися з 1986 року, коли була заснована Європейська асоціація з вивчення ожиріння (EASO) для розв'язання виникаючої проблеми ожиріння [5]. Згідно Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) ожиріння визначається як «ненормальне або надмірне накопичення жиру, що представляє

ризик для здоров'я», особливо його абдомінальна (вісцеральна) форма [6]. На відміну від думки, що ожиріння є тільки фактором ризику захворювань, Всесвітня федерація ожиріння оголосила саме ожиріння хронічним рецидивуючим прогресуючим захворюванням [7].

З огляду на невтішну світову статистику по поширеності та захворюваності на ожиріння [8], світове медичне співтовариство оцінює проблему вже як сіндемію, під якою розуміють тандем кількох хронічних захворювань, кожне з яких носить характер неінфекційної епідемії, з тісною взаємодією між їх біологічними і соціальними аспектами [9].

Незважаючи на наявність експериментальних та клінічних доказів взаємного обтяження ГХ та ожиріння, механізми формування патофізіологічних наслідків такого сполучення залишаються недостатньо визначеними. Останнім часом важлива роль відведена білку адіпонутрину (ADPN), як маркеру метаболічних порушень [10]. Адіпонутрін, кодується геном *PNPLA3* (пататін-подібний домен, що містить 3 фосфоліпазу), складається з 481 амінокислоти, відповідальної за функцію ендоплазматичного ретикулума, структуру і функцію мембран мітохондрій і ліпідних включень в гепатоцитах і мембран адипоцитів [11]. Даний білок має гідролазну активність по відношенню до тригліцеридів, ацилтрансферазну активність до лізофосфатидної кислоти, а також естеразну активність до ретинолу пальмітату [12,13, 14].

Не дивлячись на велику кількість робіт, присвячених визначенню адіпонутрину у пацієнтів із неалкогольною жировою хворобою печінки з ризиком ішемічної хвороби серця [15], ризиком хронічної хвороби нирок [16], у літературі нечисленні дані клінічних і експериментальних досліджень з приводу визначення його у пацієнтів із ГХ та ожирінням. Таким чином оцінка адіпонутрину, як маркеру метаболічних порушень для визначення характеру перебігу ГХ в коморбідності з ожирінням є актуальним на сьогодні.

Мета роботи: оцінка характеру взаємозв'язку рівня адіпонутрину з показниками ліпідного та вуглеводного обміну в залежності від тривалості та ступеня гіпертонічної хвороби, та ступеня ожиріння у пацієнтів з даною коморбідною патологією.

Матеріал та методи дослідження. В дослідження включені 107 пацієнтів на ГХ, що знаходилися на стаціонарному лікуванні в кардіологічному відділенні КНП «Харківська міська клінічна лікарня №27» ХМР. Вік пацієнтів становив від 32 до 79 років (середній вік $58,6 \pm 9,88$) років і істотно не відрізнявся від такого в контрольній групі – ($45,6 \pm 13,2$) років. Серед хворих було 52 чоловіків та 55 жінок, котрим раніше не була проведена регулярна антигіпертензивна терапія. Верифікацію діагнозу про-

водили на основі клінічних, лабораторних та інструментальних методів дослідження. Критеріями виключення хворих з даного дослідження, крім хворих з наявністю симптоматичних гіпертензій, були хворі з онкологічними захворюваннями, гострими й хронічними запальними процесами, супутніми захворюваннями щитоподібної залози, з цукровим діабетом. Контрольну групу склали 20 відповідних за віком і статтю практично здорових осіб. Усім пацієнтам вимірювався рівень артеріального тиску (АТ) в положенні сидячи після 5-хвилинного відпочинку за методом М.С. Короткова. Верифікацію діагнозу з визначенням стадії і ступеня ГХ проводили відповідно до критеріїв Українського товариства кардіологів і рекомендацій Європейського товариства кардіологів / гіпертензії (2018) [17].

Рівень ADPN визначали у 58 хворих з ГХ 1-го – 3-го ступенів, віком від 32 до 79 років (середній вік $57,5 \pm 10,11$ років), котрим раніше не проводили регулярну антигіпертензивну терапію, з них було 32 жінки і 26 чоловіків. При цьому ГХ 1 ступеня була діагностована у 12 (20,7%) пацієнтів, ГХ 2 ступеня – у 16 (27,6%), а ГХ 3 ступеня – у 30 (51,7%) обстежених хворих.

Анамнез підвищення рівня АТ тривалістю до 5 років включно відмічався у 27% пацієнтів, від 6 до 10 років – у 33%, понад 10 років – у 40%. Опитування обстежуваних пацієнтів показало наявність скарг астено-невротичного характеру у 98,3%, церебральні скарги виявлені у 84,5%, кардіальні – 84,5%. Відмічено, що у хворих з супутнім ожирінням симптоматика була більш виражена.

Діагноз ожиріння встановлено відповідно до класифікації заснованої на визначенні індексу маси тіла (ІМТ). Дана класифікація, розроблена Національним інститутом здоров'я (National Health Institute – NHI) Сполученими Штатами Америки, і схвалена Всесвітньою організацією охорони здоров'я. Антропометричні вимірювання включали визначення росту, маси тіла, окружності талії (ОТ), окружності стегон (ОС) і співвідношення ОТ/ОС. Індекс маси тіла (ІМТ) розраховувався за формулою: маса тіла (кг)/квадрат росту (m^2). Значення $ОТ/ОС > 0,90$ у чоловіків і $> 0,85$ у жінок вважалося ознакою вісцерального або абдомінального типу розподілу жирової тканини.

Обстежені пацієнти мали нормальну масу тіла, надлишкову масу тіла або ожиріння 1, 2, 3-го ступенів. Пацієнти були поділені на групи: без ожиріння ($n=40$) -1 група, з ожирінням 1 ст. ($n=36$) – 2 група, з ожирінням 2 і 3 ст. ($n=31$) – 3 група. З 58 пацієнтів, обстежених на вміст ADPN з нормальною масою тіла було 10 осіб (група I), з надмірною масою тіла – 9 осіб (група II), з ожирінням 1-го ступеня – 17 (група III), 2-го – 13, (група IV) 3-го – 9 (група V) осіб.

Забір крові для біохімічного дослідження проводили з ліктьової вени зранку на наступний день після надходження хворого до стаціонару через 12-18 год. після прийому їжі. При цьому всі хворі знаходились в умовах однакової фізичної активності.

Для визначення рівня адіпонутрину (пкг/мл) застосовувався імуноферментний метод з використанням набору реагентів The RayBio® Adiponutrin Enzyme Immunoassay (EIA) Kit, (USA).

З метою контролю вуглеводного обміну визначали рівень глюкози натще глюкозооксидазним методом, визначення вмісту глікозилюваного гемоглобіну (HbA1c) у сироватці крові проводили фотометричним методом за реакцією з тіобарбітуровою кислотою з використанням комерційної тест-системи фірми «Реагент» (Україна) відповідно з даною інструкцією. Рівень загального холестерину (ХС), холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ) і тригліцеридів (ТГ) визначалися ферментативним методом за стандартною біохімічною методикою. Рівень холестерину ліпопротеїдів дуже низької щільності (ХС ЛПДНЩ) розраховували за формулою: $ХС\ ЛПДНЩ = ТГ/2,2$. Холестерин ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ) визначали за формулою Friedewald: $ХС\ ЛПНЩ = ХС - (ХС\ ЛПВЩ + ТГ/2,2)$. Коефіцієнт атерогенності (КА) розраховували за формулою Клімова: $КА = (ХС - ХС\ ЛПВЩ)/ХС\ ЛПВЩ$.

Дослідження проведено відповідно до Конвенції Ради Європи «Про захист прав людини і людської гідності в зв'язку з застосуванням досягнень біології та медицини: Конвенція про права людини та біомедицину (ETS № 164)» від 04.04.1997 р., і Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації (2008 р.), наказів МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р., № 944 від 14.12.2009 р., № 616 від 03.08.2012 р. Всі учасники були інформовані щодо цілей, організації, методів дослідження та підписали інформовану згоду щодо участі в ньому, та вжиті всі заходи для забезпечення анонімності пацієнтів.

Математична комп'ютерна обробка результатів проведена за допомогою програмного пакету «Statistica 10» (StatSoft Inc.). При цьому визначали середнє значення (Mean), стандартне відхилення (SD). Аналіз даних проводили методами непараметричної статистики. У вибірках з непараметричним розподілом даних результати представлені у вигляді Me [LQ; UQ], де Me – медіана ознаки, LQ – нижній кuartиль, UQ – верхній кuartиль. Для порівняння результатів використовували критерії Краслера- Уолліса (H) та Манна-Уїтні. Для оцінки ступеня взаємозв'язку між вибірками використовували коефіцієнт кореляції Спірмена (r). Нульову гіпотезу відкидали при рівні достовірності ($p < 0,05$).

Результати дослідження та їх обговорення.

При оцінці показників ліпідного та вуглеводного профілю всіх обстежених 107 осіб в залежності від ступеня ГХ були виявлені статистично значимі відмінності: глюкоза крові (H = 8,372, $p = 0,039$), HbA1c (H = 21,948; $p = 0,000$), ЗХ (H = 28,432; $p = 0,000$), ХС ЛПВЩ (H = 9,823; $p = 0,02$), ХС ЛПНЩ (H = 29,637; $p = 0,000$), ХС ЛПДНЩ (H = 21,72; $p = 0,000$), КА (H = 32,865; $p = 0,000$), ТГ (H = 30,353; $p = 0,000$). Для більш точного опису відмінностей в групах, вони були порівняні попарно з урахуванням медіани (табл. 1).

Щодо оцінювання в залежності від тривалості ГХ також були виявлені статистично значимі відмінності для наступних показників: глюкоза крові (H = 7,938, $p = 0,019$), HbA1c (H = 12,314; $p = 0,002$), ХС ЛПВЩ (H = 8,414; $p = 0,015$), ХС ЛПНЩ (H = 9,599; $p = 0,008$), КА (H = 12,697; $p = 0,002$), але для ЗХ (H = 5,922; $p = 0,052$), ХС ЛПДНЩ (H = 0,811; $p = 0,667$), ТГ (H = 1,936; $p = 0,379$) статистично значимих відмінностей не було виявлено. Для більш точного опису відмінностей в групах, вони були порівняні попарно з урахуванням медіани (табл. 2).

При оцінюванні ліпідного та вуглеводного спектру всіх обстежених 107 осіб в залежності від ступеня ожиріння статистично значимі відмінності були виявлені серед усіх показників: глюкоза крові (H = 10,849, $p = 0,012$), HbA1c (H = 12,254; $p = 0,006$), ЗХ (H = 27,217; $p = 0,000$), ХС ЛПВЩ (H = 11,319; $p = 0,01$), ХС ЛПНЩ (H = 26,204; $p = 0,000$), ХС ЛПДНЩ (H = 27,717; $p = 0,000$), КА (H = 36,287; $p = 0,000$), ТГ (H = 29,109; $p = 0,000$). Для більш точного опису відмінностей в групах, вони були порівняні попарно з урахуванням медіани (табл. 3).

Таким чином простежується взаємозв'язок між показниками ліпідного та вуглеводного профілю у пацієнтів на ГХ в залежності від тривалості та ступеня захворювання, що відповідає літературним даним. Зокрема, Brown та ін. [18] підтвердив зв'язок між кількома факторами, включаючи ІМТ, рівень холестерину в сироватці крові, ЛПВЩ та гіпертонією. Також Ruixing та ін. [19] повідомили, що вік, гіперліпідемія, високий ІМТ та споживання натрію були пов'язані з гіпертонією. Ghooshchi та ін. [20] повідомив, що загальний рівень холестерину, ТГ та ЛПНЩ був вищим у пацієнтів з ГХ порівняно з особами, які не страждають на ГХ. Крім того, Choudhury та ін. [21] повідомили, що сироваткові рівні ЗХ, ТГ та ЛПНЩ були вищими, тоді як рівні ЛПВЩ були нижчими у пацієнтів з гіпертонічною хворобою, що було статистично значущим. Вік та ІМТ показали значний взаємозв'язок з пацієнтами на ГХ.

Аналіз рівня ADPN показав достовірне його підвищення у пацієнтів на ГХ в порівнянні з групою контролю: 5,16 [2,78-11,33] проти 1,55

Таблиця 1 – Показники ліпідного та вуглеводного профілю залежно від ступеня ГХ

Показник	Контрольна група (n=20)	Хворі на ГХ 1 ст. (n=22)	Хворі на ГХ 2 ст. (n=26)	Хворі на ГХ 3 ст. (n=59)	P (Mann-Whitney U-test)
	0	1	2	3	
Глюкоза, ммоль/л	4,6 [4,2-5,3]	4,7 [4,2-5,4]	4,75 [4,1-5,4]	5,3 [4,6-6,0]	$p_{0-1} > 0,05$ $p_{0-2} > 0,05$ $p_{0-3} < 0,05$ $p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} < 0,05$
HbA1c	4,13 [3,94-4,52]	4,26 [3,75-5,55]	4,48 [4,08-5,89]	5,44 [4,63-6,41]	$p_{0-1} > 0,05$ $p_{0-2} > 0,05$ $p_{0-3} < 0,001$ $p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} < 0,05$
ЗХ, ммоль/л	4,1 [3,9-4,2]	4,78 [3,89-5,61]	5,06 [4,11-5,68]	5,66 [4,81-6,56]	$p_{0-1} > 0,05$ $p_{0-2} < 0,05$ $p_{0-3} < 0,001$ $p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} < 0,05$
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,35 [1,23-1,45]	1,31 [1,21-1,38]	1,22 [1,13-1,39]	1,23 [1,14-1,32]	$p_{0-1} > 0,05$ $p_{0-2} < 0,05$ $p_{0-3} < 0,05$ $p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	2,32 [2,2-2,45]	2,45 [1,7-3,73]	3,15 [2,36-3,8]	3,7 [3,0-4,48]	$p_{0-1} > 0,05$ $p_{0-2} < 0,05$ $p_{0-3} < 0,001$ $p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} < 0,05$
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	0,33 [0,28-0,57]	0,49 [0,41-0,63]	0,57 [0,43-0,77]	0,7 [0,49-0,9]	$p_{0-1} < 0,05$ $p_{0-2} < 0,05$ $p_{0-3} < 0,001$ $p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$
КА	2,04 [1,9-2,2]	3,0 [2,2-3,6]	3,32 [3,0-3,7]	3,4 [2,6-4,1]	$p_{0-1} < 0,001$ $p_{0-2} < 0,001$ $p_{0-3} < 0,001$ $p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$
ТГ, ммоль/л	0,73 [0,61-1,25]	1,07 [0,88-1,41]	1,56 [0,91-1,49]	1,68 [1,14-2,18]	$p_{0-1} < 0,05$ $p_{0-2} < 0,05$ $p_{0-3} < 0,001$ $p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} < 0,05$

Примітки: $p < 0,001$ та $p < 0,05$ – різниця в зазначених групах достовірна; $p > 0,05$ – різниця в зазначених групах недостовірна

Таблиця 2 – Показники ліпідного та вуглеводного профілю залежно від тривалості ГХ

Показник	Хворі на ГХ тривалістю 0-5 років (n=31)	Хворі на ГХ тривалістю 6-10 років (n=30)	Хворі на ГХ тривалістю більше 10 років (n=46)	P (Mann-Whitney U-test)
	1	2	3	
Глюкоза, ммоль/л	4,6 [4,1-5,3]	4,9 [4,2-5,4]	5,4 [4,6-6,3]	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$
HbA1c	4,18 [3,88-5,55]	5,03 [3,88-6,05]	5,55 [4,78-6,41]	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} > 0,05$
ЗХ, ммоль/л	4,86 [4,07-5,8]	5,24 [4,51-5,76]	5,65 [4,81-6,65]	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,32 [1,21-1,4]	1,25 [1,17-1,33]	1,22 [1,1-1,33]	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	3,0 [1,9-3,8]	3,2 [2,9-4,1]	3,8 [2,9-4,7]	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	0,53 [0,43-0,92]	0,59 [0,5-0,84]	0,67 [0,48-0,86]	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$
КА	3,1 [1,9-3,6]	3,15 [2,5-3,5]	3,7 [3,0-4,14]	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} < 0,05$
ТГ, ммоль/л	1,17 [0,94-2,01]	1,31 [1,11-1,86]	1,57 [1,06-2,01]	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$

Примітка: $p < 0,001$ та $p < 0,05$ – різниця в зазначених групах достовірна; $p > 0,05$ – різниця в зазначених групах недостовірна.

[1,37-1,68] пкг/мл, ($p < 0,05$). При більш детальному розгляді рівня ADPN в залежності від ступеня ГХ також були виявлені статистично значимі відмінності ($N = 36,583$; $p = 0,000$). У всіх групах пацієнтів з ГХ рівень ADPN був достовірно підвищеним в порівнянні з контрольною групою: 8,64 [2,94-10,60] – 3,81 [1,72-7,85] – 8,14 [3,12-12,00] – 1,55 [1,37-1,68] пкг/мл, ($p < 0,05$), відповідно у групах пацієнтів на ГХ 1,2,3 ступеня і контрольній групі, але як бачимо, концентрація даного білку у сироватці крові не залежить від ступеня ГХ. При наступному вивченні впливу тривалості підвищення АТ на концентрацію ADPN були виявлені статистично значимі відмінності ($N = 7,284$; $p = 0,026$), при цьому рівень ADPN був вищим у групах пацієнтів з тривалістю ГХ більше ніж 5 років в порівнянні з групою, в котрій тривалість не перевищувала 5-ти років: 9,03 [3,09-11,72] – 8,63 [3,12-21,58] – 2,96 [1,71-5,16] пкг/мл ($p < 0,05$), відповідно у групах пацієнтів з тривалістю 6-10 років, більше 10 років та до 5-ти років відповідно.

З метою вивчення впливу саме ступеня ожиріння на концентрацію ADPN досліджувався рівень останнього та були виявлені статистично значимі відмінності ($N = 68,273$; $p = 0,000$). Рівень ADPN у всіх групах хворих на ГХ в залежності від ІМТ був достовірно підвищеним в порівнянні з групою контролю – 3,09 [2,78-3,22] – 4,42 [3,85-8,63] – 10,86 [10,45-11,72] – 27,11 [24,72-29,13] – 1,55 [1,37-1,68] пкг/мл ($p < 0,001$), відповідно II, III, IV, V проти контрольної групи. У пацієнтів з нормальною масою тіла відзначалася тенденція до підвищення останнього – 1,71 [1,42-1,94] – 1,55 [1,37-1,68] пкг/мл ($p > 0,05$) відповідно I проти контрольної групи.

Для виявлення взаємозв'язку між ADPN та іншими показниками був проведений кореляційний аналіз. Не було встановлено достовірних кореляційних зв'язків з САТ ($r = 0,20$; $p > 0,05$), ДАТ ($r = 0,15$; $p > 0,05$), ЧСС ($r = 0,09$; $p > 0,05$), показниками вуглеводного профілю: глюкоза крові ($r = 0,16$; $p > 0,05$), HbA1c ($r = 0,17$; $p > 0,05$), ліпідного профілю: ХС ЛПВЩ ($r = -0,03$; $p > 0,05$), ХС ЛПНЩ

Таблиця 3 – Показники ліпідного та вуглеводного профілю залежно від ступеня ожиріння

Показник	Контрольна група (n= 20)	Хворі на ГХ без ожиріння (n= 40)	Хворі на ГХ з ожирінням		P (Mann-Whitney U-test)
			1 ст. (n= 36)	2 та 3 ст. (n= 31)	
			0	1	
Глюкоза, ммоль/л	4,6 [4,2-5,3]	4,6 [4,2-5,4]	4,9 [4,6-5,6]	5,4 [4,6-6,3]	$p_{0-1} > 0,05$ $p_{0-2} > 0,05$ $p_{0-3} < 0,05$ $p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$
HbA1c	4,13 [3,94-4,52]	4,79 [4,0-5,81]	5,28 [3,99-6,42]	5,37 [4,59-6,23]	$p_{0-1} < 0,05$ $p_{0-2} < 0,05$ $p_{0-3} < 0,001$ $p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$
ЗХ, ммоль/л	4,1 [3,9-4,2]	5,28 [4,21-5,65]	5,48 [4,16-6,18]	6,23 [4,79-6,92]	$p_{0-1} < 0,001$ $p_{0-2} < 0,001$ $p_{0-3} < 0,001$ $p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} < 0,05$
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,35 [1,23-1,45]	1,28 [1,19-1,38]	1,27 [1,17-1,33]	1,19 [1,10-1,33]	$p_{0-1} > 0,05$ $p_{0-2} < 0,05$ $p_{0-3} < 0,05$ $p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	2,32 [2,2-2,45]	3,15 [2,2-3,72]	3,62 [2,33-4,21]	4,0 [3,0-5,1]	$p_{0-1} < 0,05$ $p_{0-2} < 0,001$ $p_{0-3} < 0,001$ $p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	0,33 [0,28-0,57]	0,49 [0,40-0,69]	0,66 [0,43-0,91]	0,67 [0,53-1,12]	$p_{0-1} < 0,05$ $p_{0-2} < 0,001$ $p_{0-3} < 0,001$ $p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} > 0,05$
КА	2,04 [1,9-2,19]	3,16 [2,3-3,6]	3,3 [2,4-3,8]	3,5 [3,0-4,4]	$p_{0-1} < 0,001$ $p_{0-2} < 0,001$ $p_{0-3} < 0,001$ $p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$
ТГ, ммоль/л	0,73 [0,61-1,25]	1,14 [0,93-1,63]	1,46 [0,97-2,03]	1,7 [1,19-2,49]	$p_{0-1} < 0,05$ $p_{0-2} < 0,001$ $p_{0-3} < 0,001$ $p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} > 0,05$

Примітки: $p < 0,001$ та $p < 0,05$ – різниця в зазначених групах достовірна; $p > 0,05$ – різниця в зазначених групах недостовірна.

($r = -0,09$; $p > 0,05$), 3X ($r = -0,07$; $p > 0,05$), КА ($r = -0,11$; $p > 0,05$), за виключенням: ХС ЛПДНЩ та ТГ. А саме достовірний прямий лінійний зв'язок між ADPN та ХС ЛПДНЩ ($r = 0,34$; $p < 0,05$) та достовірний прямий лінійний зв'язок між ADPN та ТГ ($r = 0,35$; $p < 0,05$) в обох випадках сила зв'язку

помірного характеру. Також достовірний прямий лінійний зв'язок ADPN відмічався з ОТ ($r = 0,80$; $p < 0,05$), ОС ($r = 0,55$; $p < 0,05$), ОТ/ОС ($r = 0,65$; $p < 0,05$), масою тіла ($r = 0,86$; $p < 0,05$), та звертає на себе увагу з ІМТ ($r = 0,90$; $p < 0,001$), що має вельми високий характер (рис. 1).

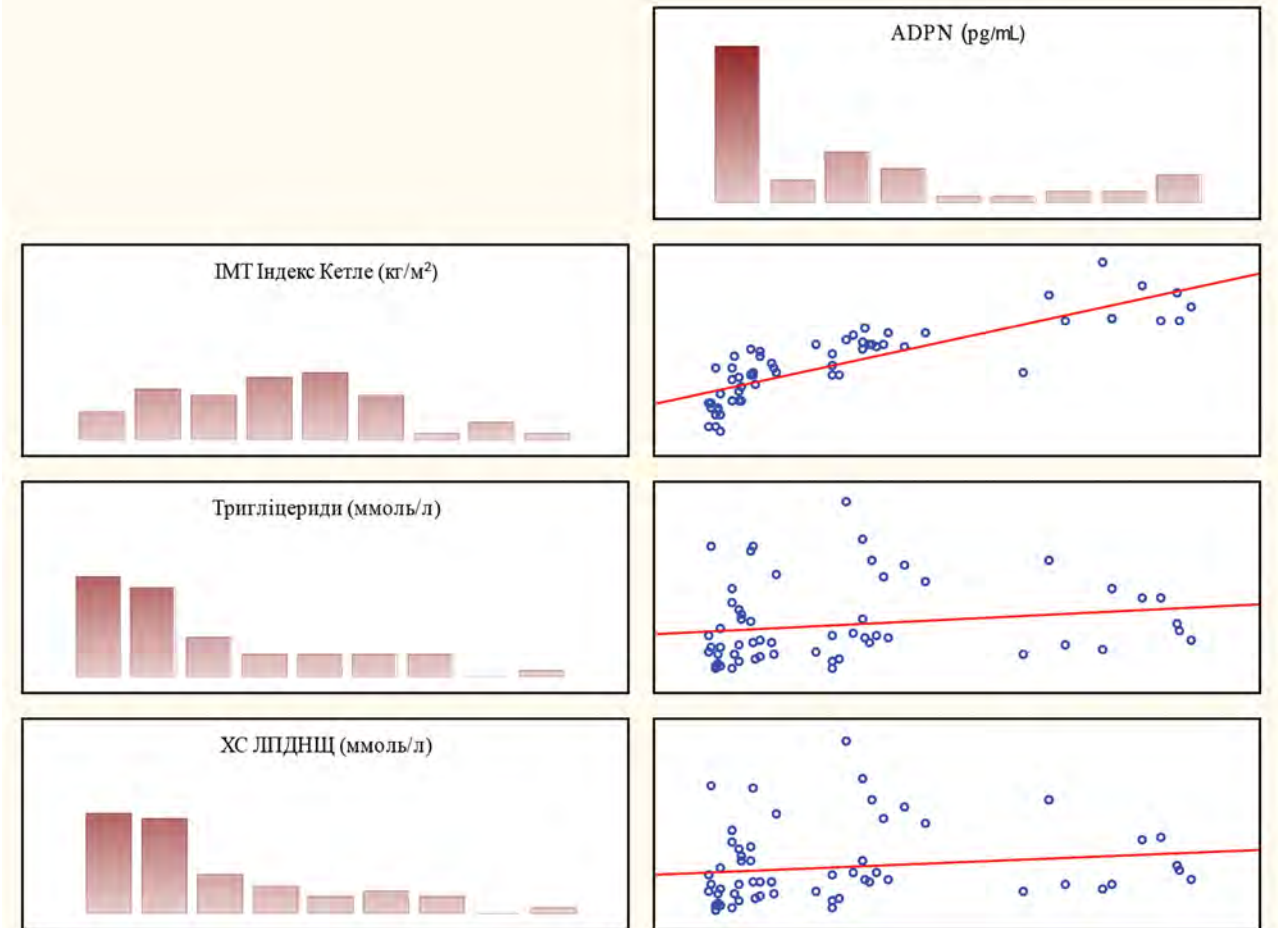


Рис. 1. Кореляційні зв'язки ADPN з ІМТ, ТГ, ХС ЛПДНЩ

Вивчалися особливості вмісту ADPN у пацієнтів з даною коморбідною патологією залежно від статі (табл. 4). Були виявлені певні статеві особливості: рівень ADPN перевищував на 2,56 (пкг/мл) (в 1,6 рази) у чоловіків.

Відповідно до більшості літературних припущень, PNPLA3 є специфічним для печінки білком людини [22, 23]. Зокрема в дослідженнях Johansson L.E., в 2009 році було продемонстровано, що G-алель гена PNPLA3 позитивно корелює з вмістом тригліцеридів в тканині печінки [24]. Але Qadri S. та ін. прийшли до висновку, що даний білок виявлений не тільки в печінці людини, але також у великій кількості в абдомінальній тканині, а зокрема перевищує приблизно в 10 разів, що суперечить більшості попереднім припущенням [25]. Відмінною рисою ожиріння є надмірне накопичення ТГ. Жирні кислоти, що вивільняються при гідролізі печінкових ТГ, можуть використовуватися для β-окислення, передачі сигналів і для синтезу

Таблиця 4 – Рівень адипонутрину в основній і контрольній групах залежно від гендерних характеристик

Стать	Рівень адипонутрину, пкг/мл, Ме [LQ; UQ]		P (Mann-Whitney U-test)
	Основна група (n=58)	Контрольна група (n=20)	
У цілому	5,16 [2,78-11,33]	1,55 [1,37-1,68]	p<0,001
Чоловіки	6,94 [3,09-11,02] (n=26)	1,55 [1,37-1,76] (n= 10)	p<0,001
Жінки	4,38 [2,37-11,86] (n= 32)	1,54 [1,36-1,65] (n=10)	p<0,001
P чоловіки – жінки	0,68	0,57	

Примітка: $p < 0,001$ – різниця між групами достовірна.

ХС ЛПДНЩ. Спочатку вважалося, що ліполіз зосереджений в жировій тканині і каталізується тільки двома ліпазами, гормоно-чутливою ліпазою (HSL) і моноацїлгліцерин ліпазою. Однак генетичне усунення експресії HSL у мишей не змогло усунути гідроліз ТГ в адипоцитах, що призвело до ідентифікації третьої ліпази, так званої тригліцерид ліпази жирової тканини. Хоча ці три ферменту вважаються основними гравцями, які регулюють ліполіз в адипоцитах, були описані інші ліполітичні ферменти, що сприяють метаболізму ТГ в печінці. Одним з них є адіпонутрін [26].

Висновки. В ході проведеного дослідження було з'ясовано, що у всіх групах хворих на ГХ з надмірною масою тіла та ожирінням адіпонутрін був достовірно підвищеним, а показники ліпідного та вуглеводного спектра мали тенденцію до зростання. В свою чергу наявність достовірного прямого кореляційного зв'язку адіпонутріна з тригліцеридами, з холестеринем ліпопротеїдів дуже низької

щільності та з ІМТ дає можливість розглядати адіпонутрін як маркер метаболічних порушень.

У пацієнтів з даною коморбідною патологією ступінь гіпертонічної хвороби не впливав на рівень адіпонутріна, але аналіз розподілу за тривалістю гіпертонічної хвороби продемонстрував залежність рівня адіпонутріну від тривалості основного захворювання, зокрема понад 5-ти років.

В розгляді відмінностей рівня адіпонутріна в залежності від статі виявлено, що у чоловіків рівень адіпонутріну вище ніж у жінок.

Перспективи подальших досліджень. Важливим є проведення подальших досліджень для оцінки активності адіпонутріна з більш тривалим періодом спостереження в більш широким популяціях. Результати нових досліджень допоможуть у вивченні патогенетичних механізмів даної коморбідності, а саме гіпертонічної хвороби з ожирінням, і використання адіпонутріна в клінічній практиці як потенційного біомаркера метаболічних захворювань.

References

1. Arboix A. Hypertension and the acute phase of intracerebral haemorrhage: More evidence of the 'silent killer'. *Eur J Neurol*. 2018 May; 25(8): 1007-8. doi: 10.1111/ene.13640
2. Johnson MC, Banaag AL, Condie KJ, Servies TE, Koehlmoos TLP. New ACC/AHA Blood Pressure Guidelines and the Operational Readiness of Naval Aviators and Aircrew. *Aerosp Med Hum Perform*. 2019 Apr; 90(4): 409–14. doi: 10.3357/AMHP.5229.2019
3. GBD 2017 Risk Factor Collaborators. Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet (London, England)*. 2018 Nov; 392(10159): 1923. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32225-6
4. Yumuk V, Tsigos C, Fried M, Schindler K, Busetto L, Micic D, et al. Obesity Management Task Force of the European Association for the Study of Obesity European Guidelines for Obesity Management in Adults. *Obes Facts*. 2015 Dec; 8(6): 402-24. doi: 10.1159/000442721
5. Hauner H, Woodward E. Looking Back-EASO Is Celebrating Its 30th Anniversary. *Obes Facts*. 2016 Nov; 9(5): 363-4. doi: 10.1159/000452647
6. WHO. World Health Organization. 2016. ProMED-mail website. Available from <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>
7. Bray GA, Kim KK, Wilding JPH; World Obesity Federation. Obesity: a chronic relapsing progressive disease process. A position statement of the World Obesity Federation. *Obesity Reviews*. 2017 May; 18(7): 715-23. doi: 10.1111/obr.12551
8. Ng M, Fleming T, Robinson M, Thomson B, Graetz N, Margono C, et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *The Lancet*. 2014 Aug–Sep; 384(9945): 766–81. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60460-8
9. Spoer B, Fullilove R. Obesity: a syndemics perspective. *Clin Obes*. 2016 Mar; 6(3): 171–4. doi: 10.1111/cob.12141
10. Winberg ME, Motlagh MK, Stenkula KG, Holm C, Jones HA. Adiponutrin: a multimeric plasma protein. *Biochemical and biophysical research communications*. 2014 Apr; 446(4): 1114-9. doi: 10.1016/j.bbrc.2014.03.078
11. Huang Y, He S, Li JZ, Seo YK, Osborne TF, Cohen JC, et al. A feed-forward loop amplifies nutritional regulation of PNPLA3. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2010 Mar; 107(17): 7892-97. doi: 10.1073/pnas.1003585107
12. Pingitore P, Pirazzi C, Mancina RM, Motta BM, Indiveri C, Pujja A, et al. Recombinant PNPLA3 protein shows triglyceride hydrolase activity and its I148M mutation results in loss of function. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular and Cell Biology of Lipids*. 2014 Apr; 1841(4): 574-80. doi: 10.1016/j.bbalip.2013.12.006
13. Pirazzi C, Valenti L, Motta BM, Pingitore P, Hedfalk K, Mancina RM. PNPLA3 has retinyl-palmitate lipase activity in human hepatic stellate cells. *Human molecular genetics*, 2014 Aug; 23(15): 4077-85. doi: 10.1093/hmg/ddu121

14. Kienesberger PC, Oberer M, Lass A, Zechner R. Mammalian patatin domain containing proteins: a family with diverse lipolytic activities involved in multiple biological functions. *Journal of lipid research*. 2009; 50 (Suppl): 63-68. doi: 10.1194/jlr.R800082-JLR200
15. Wu JT, Liu SS, Xie XJ, Liu Q, Xin YN, Xuan SY. Independent and joint correlation of PNPLA3 I148M and TM6SF2 E167K variants with the risk of coronary heart disease in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Lipids in Health and Disease*. 2020 Febr; 19(1): 1-7. doi: 10.1186/s12944-020-01207-9
16. Mantovani A, Chiara Z. PNPLA3 gene and kidney disease. *Exploration of Medicine*. 2020; 1: 42-50. doi: 10.37349/emed.2020.00004
17. Williams B, Mancia G, Spiering W, Rosei EA, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *European Heart Journal*. 2018 Sep; 39(33): 3021-3104. doi: 10.1093/eurheartj/ehy339
18. Brown CD, Higgins M, Donato KA, Rohde FC, Garrison R, Obarzanek E, et al. Body mass index and the prevalence of hypertension and dyslipidemia. *Obes Res*. 2012 Sep; 8(9): 605-19. doi: 10.1038/oby.2000.79
19. Ruixing Y, Jinzhen W, Shangling P, Weixiong L, Dezhai Y, Yuming C. Sex differences in environmental and genetic factors for hypertension. *Am J Med*. 2008 Sep; 121(9): 811-19. doi: 10.1016/j.amjmed.2008.04.026
20. Ghooshchi G, Masoomian M, Sarafray Yazdi M, Pour Ramezan M. Evaluation of the lipid profile of hypertensive patients compared to non-hypertensive individuals. *Patient Saf Qual Improv*. 2014; 2(3): 120-22. doi: 10.22038/PSJ.2014.2989
21. Choudhury KN, Mainuddin AKM, Wahiduzzaman M, Islam SMS. Serum lipid profile and its association with hypertension in Bangladesh. *Vasc Health Risk Manag*. 2014 Jun; 10: 327-32. doi: 10.2147/VHRM.S61019
22. Trépo E, Romeo S, Zucman-Rossi J, Nahon P. PNPLA3 gene in liver diseases. *Journal of hepatology*. 2016 Aug; 65(2): 399-412. doi: 10.1016/j.jhep.2016.03.011
23. Bruschi FV, Claudel T, Tardelli M, Caligiuri A, Stulnig TM., Marra F, et al. The PNPLA3 I148M variant modulates the fibrogenic phenotype of human hepatic stellate cells. *Hepatology*. 2017 Jan; 65(6): 1875-1890. doi: 10.1002/hep.29041
24. Johansson LE, Johansson LM, Danielsson P, Norgren S, Johansson, S, Marcus C, et al. Genetic variance in the adiponutrin gene family and childhood obesity. *PLoS One*, 2009 Apr; 4(4): e5327. doi: 10.1371/journal.pone.0005327
25. Qadri S, Lallukka-Brück S, Luukkonen PK, Zhou Y, Gastaldelli A, Orho-Melander M, et al. The PNPLA3-I148M variant increases polyunsaturated triglycerides in human adipose tissue. *Liver International*. 2020 May; 40(9): 2128-38. doi: 10.1111/liv.14507
26. Quiroga AD, Lehner R. Pharmacological intervention of liver triacylglycerol lipolysis: The good, the bad and the ugly. *Biochemical pharmacology*. 2018 Sep; 155: 233-241. doi: 10.1016/j.bcp.2018.07.005

УДК 616.12-008.331.1-056.25-008.9-078

АДИПОНУТРИН КАК МАРКЕР МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ С ИЗБЫТОЧНОЙ МАССОЙ ТЕЛА И ОЖИРЕНИЕМ

Кравчун П. Г., Кадыкова О. И., Герасимчук У. С.

Резюме. Гипертоническая болезнь является одним из ведущих факторов риска ишемической болезни сердца, инсульта, заболеваний периферических артерий, заболеваний почек, сосудистых когнитивных нарушений и смертности во всем мире. Ожирение в сочетании с гипертонической болезнью не перестает привлекать внимание ученых. Несмотря на наличие экспериментальных и клинических доказательств взаимного отягощения гипертонической болезни и ожирения, механизмы формирования их патофизиологических последствий остаются недостаточно установленными. Именно поэтому в последнее время важная роль отведена белку адипонутрину.

Цель – оценка характера взаимосвязи уровня адипонутрина с показателями липидного и углеводного обмена в зависимости от продолжительности и степени гипертонической болезни и степени ожирения у пациентов с данной коморбидной патологией.

Материалы и методы исследования. В исследование были включены 107 пациентов с гипертонической болезнью, находившихся на стационарном лечении в кардиологическом отделении КНП «Харьковская городская клиническая больница №27» ХГС. Возраст пациентов составлял от 32 до 79 лет (средний возраст 58,6±9,88), которым ранее не была проведена регулярная антигипертензивная терапия. Контрольную группу составили 20 соответствующих по возрасту и полу практически здоровых лиц. Уровень ADPN определяли у 58 пациентов с гипертонической болезнью 1-го – 3-й степеней, в возрасте от 32 до 79 лет (средний возраст 57,5±10,11 лет), при этом гипертоническая болезнь 1 степени была диагностирована у 12 (20,7%) пациентов, гипертоническая болезнь 2 степени – у 16(27,6%),

а гипертоническая болезнь 3 степени – у 30 (51,7%) обследованных пациентов. Пациентам измерялся уровень артериального давления в положении сидя после 5-минутного отдыха, проводили антропометрические измерения, оценивали липидный профиль, показатели углеводного обмена, для определения уровня адипонутрина (пкг/мл) применялся иммуноферментный метод с использованием набора реагентов The RayBio® Adiponutrin Enzyme Immunoassay (EIA) Kit, (USA).

Результаты. Во всех группах пациентов с гипертонической болезнью с избыточной массой тела и ожирением уровень адипонутрина был достоверно повышенным, а показатели липидного и углеводного профиля имели тенденцию к росту. Были выявлены достоверные прямые корреляционные связи адипонутрина с триглицеридами и с холестерином липопротеидов очень низкой плотности умеренного характера, и обращает на себя внимание с индексом массы тела – весьма высокого характера. В рассмотрении различий уровня адипонутрина в зависимости от пола обнаружено, что у мужчин уровень адипонутрина выше, чем у женщин.

Выводы. В итоге проведенных исследований возможно рассматривать адипонутрин как маркер метаболических нарушений.

Ключевые слова: адипонутрин, гипертоническая болезнь, ожирение, углеводный обмен, липидный обмен.

UDC 616.12-008.331.1-056.25-008.9-078

Adiponutrin as a Marker of Metabolic Disorders in Patients with Hypertension with Overweight and Obesity

Kravchun P. G., Kadykova O. I., Herasymchuk U. S.

Abstract. Hypertension is a leading risk factor for coronary heart disease, stroke, peripheral arterial disease, kidney disease, vascular cognitive impairment, and mortality worldwide. Obesity in combination with hypertension continues to attract considerable attention from scientists. Despite the presence of experimental and clinical evidence of mutual burdening of hypertension and obesity, the mechanisms of formation of pathophysiological consequences of such a combination remain insufficiently defined. That is why in recent years an important role is given to the adiponutrin protein.

The purpose of the study is to assess the nature of the relationship between adiponutrin levels and lipid and carbohydrate metabolism depending on the duration and degree of hypertension and the degree of obesity in patients with this comorbid pathology.

Material and methods. The study included 107 patients with hypertension who were hospitalized in the cardiology department of Municipal noncommercial enterprise «Kharkiv City Clinical Hospital No.27» of Kharkiv municipal council. The age of patients ranged from 32 to 79 years (mean age was 58.6±9.88), who had not previously received regular antihypertensive therapy. The control group consisted of 20 age- and sex-appropriate healthy individuals. The level of adiponutrin was determined in 58 patients with hypertension of the 1st-3rd degrees, aged from 32 to 79 years (mean age was 57.5±10.11 years), while hypertension of the 1st degree was diagnosed in 12 (20.7%) patients, hypertension of the 2nd degree – in 16 (27.6%), and hypertension of the 3rd degree – in 30 (51.7%) of the examined patients. Blood pressure was measured in patients in a sitting position after 5 minutes of rest, anthropometric measurements were performed, lipid profile and indicators of carbohydrate metabolism were evaluated, adiponutrin levels (pg/mL) were determined by enzyme immunoassay method using The RayBio® Adiponutrin Enzyme Immunoassay (EIA) Kit, (USA).

Results and discussion. In all groups of patients with hypertension with overweight and obesity, adiponutrin levels were significantly elevated, and lipid and carbohydrate profiles tended to increase. Significant direct correlations were found between adiponutrine and triglycerides, with very low-density lipoprotein cholesterol of a moderate nature, and draws attention with a very high body mass index. In considering the differences in adiponutrin levels depending on gender, it was found that men have higher adiponutrin levels than women.

Conclusion. Thus, we have the opportunity to consider adiponutrin as a marker of metabolic disorders.

Keywords: adiponutrin, hypertension, obesity, carbohydrate metabolism, lipid metabolism.

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Стаття надійшла 30.01.2021 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування