

УДК 616.12-008.331.1+616.153

Підвищення вмісту ендотеліального моноцитаktivувального пептиду II в сироватці крові у хворих на артеріальну гіпертензію

Л.А. Могильницька¹, О.І. Стельмашенко¹, Б.М. Маньковський²¹ Хмельницька обласна лікарня² Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, Київ

КЛЮЧОВІ СЛОВА: ендотеліальний моноцитаktivувальний пептид II, артеріальна гіпертензія, ендотелійзалежна вазодилатація, ендотеліальна дисфункція

Артеріальна гіпертензія (АГ) – один із основних чинників ризику розвитку серцево-судинної патології. Поширеність АГ невпинно зростає в усьому світі: у 2000 р. вона становила 25 %, у 2025-му прогнозують її збільшення до 40 % [19]. Згідно з останніми даними, ендотеліальна дисфункція відіграє важливу роль у розвитку атеросклеротичного процесу. Функціональний стан ендотелію характеризується, з одного боку, ендотелійзалежною вазодилатацією (ЕЗВД), з другого – вмістом ендотеліальних вазоактивних чинників у сироватці крові. Зміна концентрації ендотеліальних продуктів, що циркулюють, може вказувати на активацію та дисфункцію ендотелію на доклінічній стадії, ще до розвитку атеросклеротичного процесу.

Численні дослідження встановили, що ендотеліальна дисфункція – це важливий чинник прогресування атеросклеротичного ураження при серцево-судинній патології [2]. Зазвичай ризик розвитку серцево-судинних захворювань оцінюють на підставі традиційних факторів, хоча вони становлять близько 50 % у патогенезі атеросклерозу, що вказує на істотне значення невідомих чинників цього процесу [7]. Прогресування ендотеліальної дисфункції пов'язане з інтенсивністю та тривалістю впливу традиційних чинників ризику серцево-судинної патології [15]. Окрім того, ендотеліальна дисфункція – це незалежний предиктор серцево-судинних подій поряд із традиційними факторами [16].

Трансформація ендотеліальної дисфункції в атеросклеротичне ураження судин відбувається під впливом комплексу чинників. Унаслідок порушення функціонального стану ендотелію змінюється судинний гомеостаз, що призводить до зниження антиоксидантних та протизапальних ефектів, підвищення проникності судинної стінки для ліпопротеїнів, посилення експресії цитокінів та адгезивних молекул [14].

Ендотеліальний моноцитаktivувальний пептид II (ЕМАП-II) – прозапальний цитокін, що виявляє антиангіогенну активність, індукує апоптоз в ендотеліальних клітинах [12]. ЕМАП-II відіграє важливу роль у процесі ревазуляризації та відновленні тканини міокарда при інфаркті [17]. За іншими даними, блокада ЕМАП-II моноклональними антитілами сприяє ангіогенезу та поліпшує серцеву функцію після інфаркту міокарда внаслідок зменшення фіброзу та формування рубця, збільшення щільності капілярів та кількості моноцитів у ділянці інфаркту міокарда [20].

Оцінка ЕЗВД – неінвазивний ультразвуковий метод, що використовується для визначення функціонального стану ендотелію. Зниження рівня ЕЗВД відображає порушення функції ендотелію та є маркером підвищення ризику виникнення серцево-судинної патології, оскільки корелює з функцією ендотелію вільних артерій [9].

Вміст ЕМАП-II може бути одним із маркерів активації та дисфункції ендотелію. Проте роль

цього цитокіну та зв'язок його з ЕЗВД при такому соціально значущому захворюванні, як АГ, до кінця не з'ясовано.

Мета роботи – оцінити вміст ендотеліально-го моноцитакивувального пептиду II у сироватці крові хворих на артеріальну гіпертензію як маркера ендотеліальної дисфункції, а також взаємозв'язок рівня ендотеліального моноцитакивувального пептиду II з показником ендотеліальності вазодилатації та іншими чинниками ризику серцево-судинної патології.

Матеріал і методи

Обстежено 86 осіб: 68 хворих на АГ (основна група) та 18 учасників без АГ (контрольна група). Групи були зіставними за співвідношенням статей та віком обстежених.

Клініко-лабораторну характеристику учасників дослідження представлено в табл. 1.

В усіх пацієнтів основної групи діагностували гіпертонічну хворобу 2-ї стадії [6]. За рівнем АТ у 29 (42,64 %) хворих класифікували АГ 1-го ступеня, у 39 (57,35 %) пацієнтів – 2-го ступеня.

Цукровий діабет (ЦД) 2-го типу, встановлений за критеріями ВООЗ (1999), відзначено у 41 пацієнта основної групи. Хворі на АГ та ЦД отримували такі цукрознижувальні препарати: метформін (8 пацієнтів), похідні сульфанілсечовини (2), інсулінотерапію (4). Комбіновану терапію метформіном та похідними сульфанілсечовини застосовували у 16 пацієнтів, метформіну та інсуліну – в 11 осіб.

У 45 (66,17 %) пацієнтів з АГ була надлишкова маса тіла. Для встановлення діагнозу ожиріння визначали ІМТ та окружність талії. Ожиріння діагностували при ІМТ > 30 кг/м²: I ступеня (ІМТ 30–34 кг/м²) – у 14 хворих (31,11 % від загальної кількості осіб з ожирінням), II ступеня (ІМТ 35–39 кг/м²) – у 23 (51,11 %), III ступеня (ІМТ > 40 кг/м²) – у 8 (17,77 %) пацієнтів. При обстеженні осіб з ожирінням з метою заперечення ЦД та порушення толерантності до глюкози проводили стандартний тест на толерантність до глюкози.

Окружність талії в осіб з ожирінням становила понад 80 см у жінок та більше 94 см у чоловіків, а відношення окружності талії до окружності стегон – понад 0,9 у чоловіків та більше 0,85 у жінок, що дозволяє встановити центральний тип ожиріння в обстежених осіб.

Таблиця 1
Клініко-лабораторна характеристика обстежених пацієнтів

Показник	Контрольна група (n=18)	Основна група (n=68)
Вік, роки	50,72±6,98	52,68±6,60
ІМТ, кг/м ²	24,71±4,88	32,52±7,24*
Глікозильований гемоглобін, %	5,26±0,42	8,19±2,75*
Глюкоза, ммоль/л	4,34±0,72	7,81±3,20*
Загальний холестерин, ммоль/л	4,21±0,99	6,26±1,79*
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,41±0,29	1,04±0,20*
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	2,69±0,67	3,53±1,06*
Тригліцериди, ммоль/л	1,68±0,30	2,66±0,85*
Інсулін, пмоль/л	56,96±30,67	114,62±32,85*
Індекс НОМА	11,21±7,00	41,65±23,93*
ЕЗВД, %	9,05±4,03	2,40±2,68*

Примітка. * – різниця показників статистично значуща порівняно з такими в осіб контрольної групи ($P < 0,05$). ІМТ – індекс маси тіла; ХС ЛПВЩ – холестерин ліпопротеїнів високої щільності; ХС ЛПНЩ – холестерин ліпопротеїнів низької щільності.

У дослідження не залучали пацієнтів, які отримують препарати, що потенційно здатні впливати на функціональний стан ендотелію, а саме: ліпідознижувальні засоби, інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту, блокатори рецепторів ангіотензину II, блокатори кальцієвих каналів, нітрати, гормональні контрацептивні засоби та замісну гормональну терапію. Прийом цих препаратів припиняли за 3 дні до початку обстеження пацієнтів.

ЕЗВД оцінювали за стандартною методикою [4]. Діаметр плечової артерії вимірювали за допомогою ультразвукового дослідження двічі: базальний та протягом реактивної гіперемії, базальний діаметр – після 10 хв спокою. Далі манжету тонометра накладали на передпліччя та нагнітали повітря до тиску 250 мм рт. ст. та утримували протягом 5 хв. Після цього повітря випускали та повторно вимірювали діаметр плечової артерії протягом 1 хв. Таким чином, виникала реактивна гіперемія та ЕЗВД. При цьому базовий діастолічний діаметр у групи з АГ не відрізнявся від контрольної ($P > 0,05$).

Рівень ЕМАП-II визначали імуноферментним методом із використанням сорбційних колонок Amprer (Amersham Lifesilence) та тест-систем Amersham pharmacia biotech (England). Дослідження проводили на площковому ELISA-аналізаторі Stat Fax-303 Plus (США).

Результати представлено як середнє та стандартне відхилення. Їх статистичну обробку проводили методами варіаційної та описової статистики за допомогою стандартного пакета статистичного розрахунку даних програми Microsoft Excel. Відмінності середніх значень оцінювали за t-критерієм Стюдента. Відмінність вважали статистично значущою при $P < 0,05$. Кореляційний аналіз між рядами показників розраховували, використовуючи коефіцієнт Пірсона.

Результати та їх обговорення

Вміст ЕМАП-II у сироватці крові хворих на АГ становив $(4,01 \pm 2,23)$ нг/мл і перевищував такий в осіб контрольної групи $((1,03 \pm 0,5)$ нг/мл) у 3,85 рази ($P < 0,05$). За результатами кореляційного аналізу виявлено зворотний зв'язок між ЕЗВД та вмістом ЕМАП-II в сироватці крові у хворих з АГ ($P < 0,05$) (табл. 2).

В обстежених з АГ виявлено підвищення рівня інсуліну в сироватці крові та індексу НОМА порівняно з показниками осіб контрольної групи ($P < 0,05$; див. табл. 1), що свідчить про розвиток інсулінорезистентності у цих хворих. Тому доцільним було дослідити можливий вплив інсулінорезистентності на підвищення рівня ЕМАП-II. Результати кореляційного аналізу підтверджують ці припущення та свідчать про прямий зв'язок між рівнем інсуліну, індексом НОМА та вмістом ЕМАП-II в сироватці крові хворих на АГ (див. табл. 2).

Оскільки в обстежених був порушений ліпідний обмін, то потрібно було з'ясувати вплив дисліпідемії на вміст ЕМАП-II. Встановлено прямий кореляційний зв'язок між рівнем ЕМАП-II в сироватці крові та вмістом тригліцеридів, загального холестерину, ХС ЛПНЩ, а також зворотний кореляційний зв'язок між вмістом ЕМАП-II і ХС ЛПВЩ ($P < 0,05$; див. табл. 2).

Встановлено прямий кореляційний зв'язок між вмістом ЕМАП-II в сироватці крові та глюкози крові, глікозильованого гемоглобіну ($P < 0,05$), що може вказувати на роль гіперглікемії у підвищенні рівня ЕМАП-II (див. табл. 2).

Прямий зв'язок зареєстровано між вмістом ЕМАП-II та ІМТ у обстежених пацієнтів ($P < 0,05$; див. табл. 2). Це може свідчити про вплив ожиріння на зростання концентрації ЕМАП-II.

Отже, виявлено підвищення вмісту ЕМАП-II в сироватці крові хворих на АГ, що може свідчити про розвиток ендотеліальної дисфункції у разі АГ.

Таблиця 2

Кореляційний зв'язок ЕЗВД, показників ліпідного та вуглеводного обміну з вмістом ЕМАП-II в сироватці крові у хворих на артеріальну гіпертензію

Показник	r
ЕЗВД	-0,62
ІМТ	0,25
Глікозильований гемоглобін	0,66
Глюкоза крові	0,61
Загальний холестерин	0,56
ХС ЛПВЩ	-0,49
ХС ЛПНЩ	0,57
Тригліцериди	0,62
Інсулін	0,62
НОМА	0,72

Примітка. Для всіх показників $P < 0,05$.

Численні дослідження показали, що при серцево-судинних захворюваннях, а саме АГ, ішемічній хворобі серця, недостатності кровообігу, підвищується виділення прозапальних маркерів, таких як С-реактивний білок, інтерлейкіни 1 та 6, адгезивні молекули [18]. Зростання концентрації прозапальних цитокінів пов'язане також з підвищеним ризиком розвитку АГ [5].

ЕМАП-II – прозапальний цитокін, що посилює експресію Е-, Р-селектину та фактора некрозу пухлини α , впливає на міграцію моноцитів та нейтрофілів [12], а встановлене нами підвищення вмісту цього показника у хворих на АГ може бути одним із виявів ендотеліальної дисфункції при АГ. Такі припущення підтверджує зворотний кореляційний зв'язок між вмістом ЕМАП-II та ЕЗВД.

Численні дослідження встановили зв'язок між інсулінорезистентністю та розвитком ендотеліальної дисфункції. Механізм розвитку ендотеліальної дисфункції внаслідок інсулінорезистентності до кінця не з'ясований, проте є дані, що надмірне виділення вільних жирних кислот і запальних цитокінів сприяє розвитку оксидативного стресу, який своєю чергою призводить до ендотеліальної дисфункції [3]. З іншого боку, інсулінорезистентність зумовлює гіперактивність симпатичної нервової системи, активацію осі ренін-ангіотензин-альдостерон, підвищує внутрішньорічковий тиск, що сприяє затримці рідини, збільшенню внутрішньосудинного об'єму та системній вазоконстрикції та, як результат, розвитку АГ [10]. Можливий вплив інсулінорезистентності на підвищення рівня ЕМАП-II підтверджує кореляційний зв'язок між рівнем інсу-

ліну, індексом НОМА та вмістом ЕМАП-II в сироватці крові хворих з АГ.

Підвищення рівня ЕМАП-II в сироватці крові в осіб з АГ може бути пов'язане з наявною дисліпідемією, на що вказує кореляційний зв'язок між основними показниками ліпідного обміну та вмістом ЕМАП-II, адже порушення саме ліпідного обміну відіграє важливу роль в ініціюванні та прогресуванні атеросклерозу, підвищує ризик розвитку АГ та ендотеліальної дисфункції [8].

Серед обстежених були хворі на ЦД 2-го типу, тому доцільно дослідити вплив цієї патології на підвищення рівня ЕМАП-II. Кореляційний зв'язок між вмістом ЕМАП-II та глюкози крові, глікозильованого гемоглобіну в сироватці крові може вказувати на роль гіперглікемії у зростанні концентрації ЕМАП-II.

Такі результати збігаються з даними наших попередніх досліджень, що виявили підвищення рівня ЕМАП-II в сироватці крові хворих на ЦД 2-го типу з різною масою тіла [13]. Вміст ЕМАП-II збільшений і у хворих на ЦД 1-го типу [1].

Жирова тканина експресує всі компоненти ренін-ангіотензинової системи та велику кількість прозапальних цитокінів, таких як фактор некрозу пухлини α , інтерлейкіни-1 та -6, лептин, резистин тощо, які викликають прозапальні зміни судинної стінки та можуть призводити до розвитку ендотеліальної дисфункції [11]. Кореляційний зв'язок між вмістом ЕМАП-II та ІМТ в обстежених пацієнтів може свідчити про вплив ожиріння на підвищення рівня ЕМАП-II.

Висновки

1. Артеріальна гіпертензія супроводжується підвищенням вмісту ендотеліального моноцитарного пептиду II в сироватці крові.

2. Порушення ендотеліальної вазодилатації, інсулінорезистентність, дисліпідемія, гіперглікемія, ожиріння пов'язані з підвищенням вмісту ендотеліального моноцитарного пептиду II у хворих на артеріальну гіпертензію.

3. Підвищення рівня ендотеліального моноцитарного пептиду II може бути виявом ендотеліальної дисфункції при артеріальній гіпертензії.

Література

1. Adly A.A., Ismail E.A., Tawfik L.M. et al. Endothelial monocyte activating polypeptide II in children and adolescents with type 1

diabetes mellitus: Relation to micro-vascular complications // Cytokine.– 2015.– Vol. 76 (2).– P. 156–162.

2. Barton M., Baretella O., Meyer M.R. Obesity and risk of vascular disease: importance of endothelium-dependent vasoconstriction // Br. J. Pharmacol.– 2012.– Vol. 165 (3).– P. 591–602.

3. Bornfeldt K.E., Tabas I. Insulin resistance, hyperglycemia, and atherosclerosis // Cell. Metab.– 2011.– Vol. 14 (5).– P. 575–585.

4. Celermajer D.S., Sorensen K.E., Gooch V.M., et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk for atherosclerosis // Lancet.– 1992.– Vol. 340 (8828).– P. 1111–1115.

5. Cockcroft J., Mancia G. Vascular aging: shifting the paradigm of risk assessment and reduction in hypertension // J. Hypertens.– 2012.– Vol. 30.– P. 1–2.

6. ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension. 2013 Practice guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology (ESC): ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension // J. Hypertens.– 2013.– Vol. 31 (10).– P. 1925–1938.

7. Goff D.C.Jr., Lloyd-Jones D.M., Bennett G., et al.; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines // J. Am. Coll. Cardiol.– 2014.– Vol. 63.– P. 2935–2959.

8. Grossman E., Messerli F.H. Hypertension and diabetes // Adv. Cardiol.– 2008.– 45.– P. 82–106. doi: 10.1159/0000115189

9. Kaźmierski M., Michalewska-Włodarczyk A., Krzych L.J., Tendera M. Diagnostic value of flow mediated dilatation measurement for coronary artery lesions in men under 45 years of age // Cardiol. J.– 2010.– Vol. 17 (3).– P. 288–292.

10. Martín-Timón I., Sevillano-Collantes C., Segura-Galindo A., Del Cañizo-Gómez F.J. Type 2 diabetes and cardiovascular disease: Have all risk factors the same strength? // World J. Diabetes.– 2014.– Vol. 5 (4).– P. 444–470.

11. Mauricio M.D., Aldasoro M., Ortega J., Vila J.M. Endothelial dysfunction in morbid obesity // Curr. Pharm. Des.– 2013.– Vol. 19.– P. 5718–5729.

12. Mogyl'nytska L.A. Endothelial monocyte-activating polypeptide-II: properties, functions, and pathogenetic significance // Fiziol. Zh.– 2015.– Vol. 61 (1).– P. 102–111.

13. Mohyl'nytska L.A. Serum levels of endothelial monocyte-activating polypeptide-II in type 2 diabetes mellitus // Fiziol. Zh.– 2014.– Vol. 60 (1).– P. 84–90.

14. Palem S.P., Abraham P. A Study on the Level of Oxidative Stress and Inflammatory Markers in Type 2 Diabetes Mellitus Patients with Different Treatment Modalities // J. Clin. Diagn. Res.– 2015.– Vol. 9 (9).– P. 4–7.

15. Reriani M.K., Lerman L.O., Lerman A. Endothelial function as a functional expression of cardiovascular risk factors // Biomark. Med.– 2010.– Vol. 4.– P. 351–360.

16. Rubinshtein R., Kuvyn J.T., Soffler M. et al. Assessment of endothelial function by non-invasive peripheral arterial tonometry predicts late cardiovascular adverse events // Eur. Heart. J.– 2010.– Vol. 31.– P. 1142–1148.

17. Thompson J.L., Ryan J.A., Barr M.L. et al. Potential role for antiangiogenic proteins in the myocardial infarction repair process // J. Surg. Res.– 2004.– Vol. 116 (1).– P. 156–164.

18. Tocci G., Ferrucci A., Guida P. et al. An analysis of the management of cardiovascular risk factors in routine clinical practice in Italy: an overview of the main findings of the EFFECTUS study // High. Blood Press. Cardiovasc. Prev.– 2011.– Vol. 18.– P. 19–30.

19. Werner M.E., van de Vijver S., Adhiambo M. et al. Results of a hypertension and diabetes treatment program in the slums of Nairobi: a retrospective cohort study // BMC Health. Serv. Res.– 2015.– Vol. 15 (1).– P. 512.

20. Yuan C., Yan L., Solanki P. et al. Blockade of EMAP II protects cardiac function after chronic myocardial infarction by inducing angiogenesis // J. Mol. Cell. Cardiol.– 2015.– Vol. 79.– P. 224–231.

Повышение уровня эндотелиального моноцитактивирующего пептида II в сыворотке крови у больных артериальной гипертензией

Л.А. Могильницкая¹, Е.И. Стельмашенко¹, Б.Н. Маньковский²

¹ Хмельницкая областная больница

² Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика, Киев

Цель работы – оценить содержание эндотелиального моноцитактивирующего пептида II (ЭМАП-II) в сыворотке крови больных артериальной гипертензией (АГ) как маркера эндотелиальной дисфункции, а также взаимосвязь уровня ЭМАП-II с показателем эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД) и другими факторами риска развития сердечно-сосудистой патологии.

Материал и методы. Обследовано 68 больных АГ и 18 лиц контрольной группы. Уровень ЭМАП-II определяли иммуноферментным методом, ЭЗВД – по стандартной методике D.S. Celermajer.

Результаты. Выявлено повышение содержания ЭМАП-II в сыворотке крови у пациентов с АГ по сравнению с таковым у лиц контрольной группы (соответственно $4,01 \pm 2,23$ и $1,03 \pm 0,53$ нг/мл, $P < 0,05$). Выявлена также корреляционная связь между уровнем ЭМАП-II и ЭЗВД, содержанием инсулина и индексом НОМА, основными показателями липидного и углеводного обмена, индексом массы тела ($P < 0,05$).

Выводы. АГ сопровождается повышением содержания ЭМАП-II в сыворотке крови. Нарушение ЭЗВД, инсулинорезистентность, дислипидемия, гипергликемия, ожирение связаны с повышением уровня ЭМАП-II. Выявленные изменения могут быть проявлением эндотелиальной дисфункции при АГ.

Ключевые слова: эндотелиальный моноцитактивирующий пептид II, артериальная гипертензия, эндотелийзависимая вазодилатация, эндотелиальная дисфункция.

An elevation of endothelial monocyte activating peptide II serum level in patients with arterial hypertension

L.A. Mogylnytska¹, O.I. Stelmashenko¹, B.M. Mankovsky²

¹ Khmelnytsky Regional Hospital, Ukraine

² Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

The aim – to investigate serum levels of endothelial monocyte activating peptide II (EMAP-II) in hypertensive patients, as a marker of endothelial dysfunction, the relationship of this factor with endothelium-dependent dilatation and other risk factors of cardiovascular disease.

Material and methods. 68 hypertensive patients and 18 control subjects were examined. Serum levels of EMAP-II were determined by immune enzyme assay. Endothelium-dependent dilatation was measured by standard D.S. Celermajer method.

Results. An increased serum level of EMAP-II was found in hypertensive patients compared to the control subjects (4.01 ± 2.23 and 1.03 ± 0.53 ng/ml respectively, $P < 0.05$). Also, the level of EMAP-II correlated with endothelium-dependent dilatation ($r = -0.62$, $P < 0.05$), serum levels of insulin, HOMA ($r = 0.62$; $r = 0.72$ respectively, $P < 0.05$), total cholesterol, HDL, LDL, triglycerides ($r = 0.56$; $r = -0.49$; $r = 0.57$; $r = 0.62$ respectively, $P < 0.05$) HbA_{1c}, blood glucose ($r = 0.66$; $r = 0.61$, respectively, $P < 0.05$), body mass index ($r = 0.25$, $P < 0.05$).

Conclusion. Serum level of EMAP-II is increased in arterial hypertension. Alteration of endothelium-dependent dilatation, hyperglycemia, dyslipidemia, insulin resistance and obesity appears to be a significant factor contributing elevation of EMAP-II. The revealed change could reflect an endothelial dysfunction under this pathological condition.

Key words: endothelial monocyte activating peptide II, arterial hypertension, endothelium-dependent dilatation, endothelial dysfunction.