

## ТЕРАПІЯ

УДК 616.12-008.331.1-056.257-078:57.088.3'175.859

*О.М. Ковальова, М.О. Візір**Харківський національний медичний університет***РІВЕНЬ НЕСФАТИНУ-1 І АНТРОПОМЕТРИЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ З СУПУТНІМ ОЖИРІННЯМ**

Дослідження присвячено визначенню плазматичного рівня несфатину-1 у хворих на гіпертонічну хворобу залежно від наявності у них супутньої надмірної маси тіла або ожиріння. Обстежено 83 хворих на гіпертонічну хворобу. Наявність надмірної маси тіла встановлено у 15,7 % хворих на гіпертонічну хворобу, у 68,7 % мало місце ожиріння. Виявлено підвищення циркулюючого вмісту несфатину-1 у хворих на гіпертонічну хворобу, що може вказувати на прогіпертензивний ефект адипоцитокіну. З приєднанням надмірної маси тіла та ожиріння рівень несфатину-1 достовірно зменшувався, що може підтверджувати його анорексигенну властивість, але у хворих на гіпертонічну хворобу з морбідним ожирінням встановлено прямий кореляційний зв'язок з антропометричними показниками. Отримані дані можуть свідчити про активну участь несфатину-1 в патогенезі розвитку та прогресування гіпертонічної хвороби і порушень ліпостату.

**Ключові слова:** несфатин-1, гіпертонічна хвороба, надмірна маса тіла, ожиріння, індекс маси тіла.

Гіпертонічна хвороба (ГХ) є провідним фактором ризику й одним із пускових механізмів ішемічної хвороби серця, церебрального інсульту, серцевої та ниркової недостатності і вважається глобальною медико-соціальною проблемою в усьому світі. Наявність супутньої патології, зокрема ожиріння, значно погіршує перебіг і прогноз ГХ. Збільшення маси тіла потенціює подальший розвиток гіпертензії. Так, за даними Фремінгемського дослідження, з кожними додатковими 4,5 кг маси тіла систолічний артеріальний тиск збільшується на 4,2–4,4 мм рт. ст. [1].

Зміна маси тіла, що призводить до ожиріння, виникає внаслідок збільшення споживання їжі, зниження витрати енергії та/або порушення процесу акумуляції енергії. Головна роль в регуляції ліпостату – постійності маси тіла – належить структурам мозку, які є чутливими до ендокринних сигналів, що забезпечують постійність запасів жиру [2]. Таким чином, споживання їжі регулюється взаємодією гормональних і нервових механізмів.

© О.М. Ковальова, М.О. Візір, 2016

Останніми роками до ретельно вивчених нейромедіаторів додаються нові, що потребують активного дослідження. Так, нещодавно був визначений анорексигенний пептид несфатин-1 (Н-1), що походить з молекули попередника гена NUCB2 [3]. Дуже важливими є наукові факти про спільну локалізацію Н-1 з мозковими трансмітерами, що залучені до регуляції апетиту та голоду [4]. Також встановлено, що окрім ядер гіпоталамусу існують периферичні джерела Н-1. Проведено ряд експериментальних досліджень, які встановили значну експресію матричної РНК Н-1 в ендокринних клітинах слизової оболонки шлунка щурів [5], наявність імунопозитивних клітин Н-1 у підшлунковій залозі [6]. Також потенційним джерелом периферичного Н-1 є жирова тканина, яка розглядається як ендокринний орган, багатий на адипокіни, що відповідає за регуляцію насичення [7]. За дослідженням [8], секреція Н-1 в підшкірній жировій тканині була достовірно вищою в порівнянні з іншими периферичними депо людини та миші.

Новими науковими фактами є встановлення авторами вказаних досліджень даних про те, що експресія матричної ДНК НУКБ2 та H-1 в жировій тканині та преадипоцитах регулюється такими метаболічними регуляторами, як цитокіни, інсулін, кортикостероїди, важливими для енергетичного гомеостазу, що дало підставу розглядати H-1 як новий адипокін.

Мета дослідження – визначення плазматичного рівня несфатину-1 у хворих на ГХ залежно від наявності у них супутньої надмірної маси тіла та ожиріння, встановлення залежності від антропометричних показників.

**Матеріал і методи.** Обстежено 83 хворих на ГХ, 58 з яких знаходилися на стаціонарному лікуванні в терапевтичному відділенні КЗОЗ «Харківська міська клінічна лікарня № 11», та 25 – в терапевтичному відділенні КЗОЗ «Чугуївська центральна клінічна лікарня ім. М. І. Кононенка», м. Чугуєв (Харківська обл.).

Верифікацію діагнозу ГХ проводили на підставі перегляду рекомендацій Європейського товариства гіпертензії (ESH) по веденню артеріальної гіпертензії (2013). Наявність надмірної маси тіла або ожиріння встановлювали, розраховуючи індекс маси тіла (ІМТ) згідно класифікації ВООЗ (WHO, 2016). Критеріями виключення хворих із дослідження були симптоматичний характер АГ; наявність супутньої ендокринної, аутоімунної, ниркової та онкологічної патології; загострення хронічних запальних процесів чи наявність гострих запальних захворювань, гострого інфаркту міокарда чи інсульту, гострої ліво- чи правошлуночкової недостатності; набутих вад серця; травматичних ушкоджень ЦНС; супутніх психічних захворювань, алкоголізму, наркоманії; дифузних захворювань сполучної тканини, а також хронічної серцевої недостатності більше ніж ПБ–ІІІ стадії. Кров на біохімічні та імуноферментні дослідження забирали із кубітальної вени вранці натще. Для визначення рівня несфатину-1 був застосований імуноферментний метод з використанням набору реагентів Kono Biotech® Human Nesfatin-1 ELISA KIT.

Статистичний аналіз даних проводили методами непараметричної статистики. У вибірках з непараметричним розподілом даних результати представлені у вигляді Me (Q25–Q75), де Me – медіана (50-й процентиль), Q25 та Q75 – 25-й і 75-й процентилі відповідно (верхній і нижній кuartили). Для порівняння

результатів використовували критерій Манна–Уїтні, ранговий дисперсійний аналіз Краскела–Уолліса, медіанний тест. Для оцінки міри залежності використовували коефіцієнт рангової кореляції Спірмена. Нульову гіпотезу відкидали при рівні достовірності  $p < 0,05$ .

**Результати.** Хворих на ГХ було розділено на три групи в залежності від наявності надмірної маси тіла або ожиріння. Перша – 13 хворих (15,7 % від загальної кількості обстежених) з нормальною масою тіла, із яких 9 (69 %) чоловіків і 4 (31 %) жінки, вік коливався від 52 до 77 років, медіана – 64 роки. Друга – 13 хворих (15,7 %) з надмірною масою тіла (преожирінням), із яких 6 (46 %) чоловіків і 7 (54 %) жінок, вік обстежених коливався від 33 до 76 років, медіана – 64 роки. Третю групу склали 57 хворих (68,7 %) із супутнім ожирінням, із яких 19 (33 %) чоловіків і 38 (67 %) жінок, вік обстежених коливався від 38 до 76 років, медіана – 60,0. В групу контролю увійшло 12 практично здорових осіб, порівнянних за статтю та віком.

Антропометричні показники хворих досліджуваних груп наведені в таблиці. Як видно із даних таблиці, достовірно підвищилися маса тіла, об'єм талії та стегон, індекс маси тіла у хворих з приєднанням преожиріння й ожиріння.

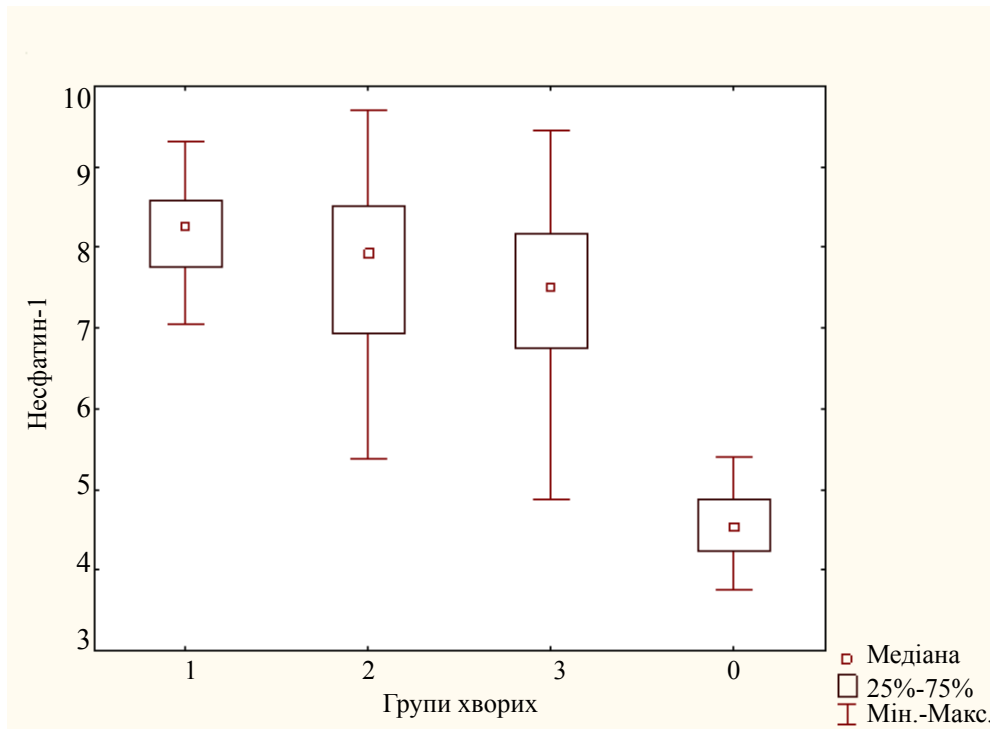
Рівні несфатину-1 у плазмі крові також достовірно різнилися між групами хворих ( $p < 0,05$ ) та були значно вищими за показники контрольної групи ( $p < 0,001$ ). Так, максимальний рівень несфатину-1 відзначено в 1-й групі пацієнтів з ГХ, які мали нормальну масу тіла: 8,26 (7,75–8,58) нг/мл, тоді як у хворих ГХ з надмірною масою тіла і преожирінням – 7,92 (6,93–8,52) нг/мл, у хворих з ГХ та ожирінням відзначено достовірне зниження плазматичного вмісту несфатину-1 до 7,51 (6,76–8,16) нг/мл ( $p < 0,05$ ). У контрольній групі цей показник складав 4,53 (4,23–4,87) нг/мл (рисунок).

Кореляційним аналізом не встановлено достовірних зв'язків між рівнем несфатину-1 в плазмі крові та основними антропометричними показниками в основних групах хворих ( $p > 0,05$ ).

Для подальшого дослідження пацієнти з ожирінням були розділені на підгрупи за ступенем ожиріння: I ст. мали 24 особи, рівень несфатину-1 складав 7,35 (6,68–7,84) нг/мл; II ст. – 15 пацієнтів, рівень несфатину-1 складав 7,57 (6,91–8,16) нг/мл, III ст. – 18 пацієнтів, рівень несфатину-1 складав 7,58 (6,44–8,47) нг/мл,  $p < 0,05$ . ІМТ визначено на рівні

Антропометричні показники у хворих на ГХ залежно від наявності супутньої надмірної маси тіла та ожиріння, Me (Q25–Q75)

Показник	Групи				p (Kruskal-Wallis ANOVA)
	1-ша (ГХ), n=13	2-га (ГХ+преожиріння), n=13	3-тя (ГХ+ожиріння), n=57	Контроль, n=12	
Зріст, см	170 (169–178)	164 (158–171)	165 (160–170)	170 (164–177)	>0,05
Маса тіла, кг	71 (63–73)	80 (70–85)	98 (88–112)	63,5 (59–70,5)	<0,001
Індекс маси тіла, кг/м <sup>2</sup>	23,15 (22,53–24,17)	28,41 (28,13–29,06)	36,05 (32,99–42,22)	22,47 (21,47–23,09)	<0,001
Об'єм талії, см	79 (76–88)	95 (92–100)	116 (104–125)	73,5 (71–80)	<0,001
Об'єм стегон, см	97 (90–100)	103 (101–107)	122 (117–134)	95 (94–98)	<0,001
Індекс талія/стегна	0,84 (0,79–0,89)	0,93 (0,91–0,95)	0,92 (0,86–0,97)	0,76 (0,74–0,85)	<0,001
Індекс талія/зріст	0,47 (0,44–0,49)	0,58 (0,57–0,59)	0,71 (0,63–0,78)	0,44 (0,42–0,46)	<0,001



Рівень несфатину-1 у хворих на ГХ залежно від наявності надмірної маси тіла або ожиріння

32,49 (31,33–33,52); 37,02 (35,84–38,75) та 44,41 (42,24–46,68) кг/м<sup>2</sup> відповідно. Медіани показників плазматичного рівня несфатину-1 серед пацієнтів підгруп з ожирінням зростали відповідно до ступеня ожиріння, але різниця була недостовірною.

В підгрупі хворих з ожирінням II ст. виявлено достовірний негативний кореляційний зв'язок рівня несфатину-1 з віком ( $r = -0,529$ ,  $p < 0,05$ ), а в підгрупі з ожирінням III ст. цей

показник позитивно корелював з масою тіла ( $r = 0,588$ ,  $p < 0,05$ ) і об'ємом талії ( $r = 0,622$ ,  $p < 0,01$ ).

**Обговорення результатів.** За результатами дослідження встановлено майже двократне зростання показників несфатину-1 у обстежених пацієнтів у порівнянні зі здоровими особами, що може свідчити про наявність у адипоцитокіну гіпертензивної дії. За результатами деяких досліджень, введення несфатину-1 у шлуночки головного мозку

шурів підвищувало рівень артеріального тиску, стимулюючи симпатичну нервову систему шляхом впливу на центральні рецептори меланокортину [8]. Ряд дослідників також підтвердили прогіпертензивний ефект несфатину-1, продемонструвавши його вплив на стан судинної стінки та периферичний опір [9].

Враховуючи анорексигенну властивість адипоцитокіну, дійшли висновку, що саме його зниження в плазмі крові хворих на ГХ може зумовлювати збільшення споживання їжі та відповідно зростання маси тіла. К. Mirzaei та ін. встановили, що серед хворих з ожирінням саме ті, що мали відносно нижчий рівень несфатину-1, споживали більше калорій з їжею, що спричиняло подальше зростання маси тіла [10]. Значне зниження рівня несфатину-1 у хворих з ожирінням у порівнянні з групою контролю, а також негативний кореляційний зв'язок між ІМТ, об'ємами талії та стегон було встановлено дослідниками [11].

Сильний кореляційний зв'язок рівня несфатину-1 з антропометричними показниками було встановлено в підгрупі з ожирінням III ст. Це підтверджує дані, встановлені іншими науковцями, про те, що у пацієнтів з мор-

бідним типом ожиріння спостерігається найбільш сильний кореляційний зв'язок між рівнем циркулюючого несфатину-1 та відносною кількістю жирової тканини в організмі [10].

Таким чином, в результаті проведеного дослідження встановлено, що за наявності ГХ у хворих спостерігається значне підвищення рівня несфатину-1 в плазмі крові, а приєднання надмірної маси тіла й ожиріння супроводжується поступовим зниженням даного показника. Це може вказувати на активну участь адипоцитокіну в патогенезі розвитку й прогресування ГХ і порушень ліпостату.

#### Висновки

1. Хворі на ГХ мають значно вищий рівень несфатину-1 в порівнянні зі здоровими особами. З приєднанням надмірної маси тіла й ожиріння цей показник достовірно зменшується, але в порівнянні з групою контролю все ж залишається майже вдвічі більшим.

2. Медіани показників плазматичного рівня несфатину-1 серед пацієнтів підгруп з ожирінням зростали відповідно до ступеня ожиріння, але різниця була недостовірною.

3. В підгрупі з ожирінням III ст. рівень несфатину-1 позитивно корелював з масою тіла та об'ємом талії.

#### Список літератури

1. Чинники серцево-судинного ризику у хворих з морбідним ожирінням та шляхи їх медикаментозної, немедикаментозної і хірургічної корекції / О.І. Мітченко, А.С. Лаврик, В.Ю. Романов та ін. // Серце і судини. – 2013. – № 2. – С. 98–105.
2. Woods S.C. Adiposity signals and the control of energy homeostasis / S.C. Woods, R.J. Seeley // Nutrition. – 2000. – № 16 (10). – P. 894–902.
3. Identification of nesfatin-1 as a satiety molecule in the hypothalamus / S. Oh-I, H. Shimizu, T. Satoh et al. // Nature. – 2006. – № 443 (7112). – P. 709–712.
4. Goebel M. Nesfatin-1 immunoreactivity in rat brain and spinal cord autonomic nuclei / M. Goebel, A. Stengel // Neurosci Lett. – 2009. – № 452 (3). – P. 241–246.
5. Yosten G.L. Evidence for a role of endogenous nesfatin-1 in the control of water drinking / G.L. Yosten, L. Redlinger, W.K. Samson // J. Neuroendocrinol. – 2012. – № 24 (7). – P. 1078–1084.
6. Nesfatin-1 exerts long-term effect on food intake and body temperature / K. Könczöl, O. Pinter, S. Ferenczi et al. // Int. J. Obes (Lond). – 2005. – № 36 (12). – P. 1514–1521.
7. Yosten G.L. The anorexogenic and hypertensive effects of nesfatin-1 are reversed by pretreatment with an oxytocin receptor antagonist / G.L. Yosten, W.K. Samson // Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. – 2010. – Vol. 298 (6). – P. 1642–1647.
8. Yosten G.L. Nesfatin-1 exerts cardiovascular actions in brain possible interaction with the central melanocortin system / G.L. Yosten, W.K. Samson // Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. – 2009. – Vol. 297 (2). – P. 330–336.
9. A novel adipocytokine? Nesfatin-1 modulates peripheral arterial contractility and blood pressure in rats / H. Yamawaki, M. Takahashi, M. Mukohda et al. // Biochem. Biophys. Res. Commun. – 2012. – Vol. 418 (4). – P. 676–81.
10. Association of nesfatin-1 level with body composition, dietary intake and resting metabolic rate in obese and morbid obese subjects / K. Mirzaei, A. Hossein-nezhad, S.A. Keshavarz et al. // Diabetes Metab. Syndr. – 2015. – Vol. 9 (4). – P. 292–298.

11. Plasma nesfatin-1 level in obese patients after acupuncture: a randomized controlled trial / Y. Guo, M. Xing, W. Sun et al. // *Acupunct Med.* – 2014.– Vol. 32 (4). – P. 313–317.

**О.Н. Ковалева, М.А. Визир**

**УРОВЕНЬ НЕСФАТИНА-1 И АНТРОПОМЕТРИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ С СОПУТСТВУЮЩИМ ОЖИРЕНИЕМ**

Исследование посвящено определению плазматического уровня несфатина-1 у больных гипертонической болезнью в зависимости от наличия у них сопутствующей избыточной массы тела или ожирения. Обследовано 83 больных гипертонической болезнью. Наличие избыточной массы тела установлено у 15,7 % больных гипертонической болезнью, у 68,7% имело место ожирение. Выявлено повышение циркулирующего содержания несфатина-1 у больных гипертонической болезнью, что может свидетельствовать о прогипертензивном действии адипоцитокина. С присоединением избыточной массы тела и ожирения уровень несфатина-1 достоверно уменьшался, что может подтверждать его анорексигенное свойство, но у больных гипертонической болезнью с морбидным ожирением установлена прямая корреляционная связь с антропометрическими показателями. Полученные данные могут свидетельствовать об активном участии несфатина-1 в патогенезе развития и прогрессирования гипертонической болезни и нарушений липидного обмена.

**Ключевые слова:** несфатин-1, гипертоническая болезнь, избыточная масса тела, ожирение, индекс массы тела.

**О.М. Kovalyova, M.O. Vizir**

**NESFATIN-1 LEVEL AND ANTHROPOMETRIC CHARACTERISTICS OF HYPERTENSIVE PATIENTS WITH OBESITY**

The article is devoted to the study of nesfatin-1 plasma level in hypertensive patients depending on excessive body weight or obesity presence. 83 patients with hypertension were examined. Excessive body weight was observed in 15.7% of hypertensive patients and 68.7 % had obesity. We found increased nesfatyn-1 activity in patients with hypertension that may indicate prohypertensive effect of adipocytokine. With the addition of excessive body weight and obesity level nesfatyn-1 level significantly reduced, which could confirm its anorexigenic property, but in hypertensive patients with morbid obesity a direct correlation with anthropometric parameters was found. The data may indicate an active part of nesfatyn-1 in the pathogenesis and progression of hypertension and fat disorders.

**Key words:** nesfatin-1, hypertension, excessive body weight, obesity, body mass index.

*Поступила 05.09.16*