

## Інтерлейкін 33 та ремоделювання загальних сонних артерій у хворих на гіпертонічну хворобу з ожирінням

О.М.Ковальова, О.В.Гончарь, А.Т.Хмара

Харківський національний медичний університет  
Харків, Україна

Досліджено взаємозв'язок між рівнем інтерлейкіну 33 та інтерлейкіну 1 $\beta$  сироватки крові та ремоделюванням загальних сонних артерій у хворих на артеріальну гіпертензію з ожирінням. Виявлено вірогідне збільшення концентрації обох цитокінів у порівнянні зі здоровими особами з тенденцією до подальшого підвищення за наявності супутнього ожиріння. При цьому збільшення рівню інтерлейкіну 1 $\beta$  асоціювалося зі зниженням об'ємної швидкості кровотоку за мало вираженого ремоделювання судин. Переважне ж підвищення концентрації інтерлейкіну 33 або незначні зміни рівню обох цитокінів за збереженої об'ємної швидкості кровотоку асоціювалися тим не менш з високою частотою ремоделювання та гіпертрофії судинної стінки переважно за рахунок концентричних варіантів геометрії.

**Ключові слова:** артеріальна гіпертензія, ожиріння, ремоделювання загальних сонних артерій, інтерлейкін 33.

### ВСТУП

Прогноз перебігу артеріальної гіпертензії здебільшого обумовлений характером, швидкістю розвитку та тяжкістю ураження органів-мішеней, при цьому ризик несприятливого перебігу захворювання значно підвищується за наявності супутнього ожиріння [3, 5, 9]. Одним із найбільш ранніх системних проявів гіпертонічної хвороби є ремоделювання сонних артерій, доведена прогностична роль якого обумовила включення його до системи стратифікації ризику хворих на АГ [1, 3, 6].

Активация системи прозапальних цитокінів призводить до того, що гладенькі м'язові клітини середньої оболонки судин починають синтезувати підвищену кількість С-реактивного протеїну, який, у свою чергу, відіграє суттєву роль у патогенезі запалення і, таким чином, робить внесок у розвиток дисфункції ендотелію [7, 10]. Доказом цих властивостей СРП є ряд досліджень, у яких було продемонстровано зв'язок між його рівнем у плазмі крові та показниками артеріальної жорсткості [10]. Оксидантний стрес, викликаний дисфункцією ендотелію, у свою чергу, потенціює процеси запалення у судинній стінці. Це призводить до посилення фіброзування судин, проліферації гладком'язових клітин на тлі зниженої ендотеліозалежної вазодилатації, що згодом веде до погіршення еластичних властивостей артерій і збільшення їх жорсткості [2, 10].

Останнім часом увагу дослідників привертає не так давно відкритий цитокін — інтерлейкін 33, який синтезується переважно адипоцитами, преадипоцитами та ендотеліоцитами жирової тканини. Це цитокін із широким спектром переважно паракринних ефектів, який відіграє суттєву роль у різноманітних, як фізіологічних, так і патофізіологічних, процесах, включаючи модуляцію процесів запалення шляхом регуляції диференціації та функціонування Т-хелперів і макрофагів, ремоделювання тканин та зростання клітин, вплив на ангиогенез, атерогенез, перебіг ожиріння [12, 13].

До сьогодні увага дослідників приділялася вивченню ролі інтерлейкіну 33 при алергічних та аутоімунних захворюваннях; значення ж його в патогенезі кардіоваскулярної патології залишається недостатньо вивченим. Таким чином, доцільним є визначити і проаналізувати вплив інтерлейкіну 33 на ремоделювання артерій еластичного типу у пацієнтів із ГХ та ожирінням.

Метою дослідження було вивчити вплив рівню інтерлейкіну 33 сироватки крові на особливості ремоделювання загальних сонних артерій у хворих на гіпертонічну хворобу з ожирінням.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Було обстежено 80 пацієнтів з гіпертонічною хворобою (34 чоловіки та 46 жінок) середнім віком  $59,2 \pm 8,2$  року, з них 26 хворих із ожирінням I ст. та 27 хворих з ожирінням II-III ст. Контрольну групу склали 10 практично здорових, відповідних за статтю та віком осіб.

Верифікацію діагнозу ГХ проводили згідно з рекомендаціями Української асоціації кардіологів [1]. Діагноз ожиріння встановлювали відповідно до класифікації ВООЗ [2, 3]. Критеріями виключення хворих з дослідження були наявність нестабільної стенокардії, постійної форми фібриляції передсердь, ниркової недостатності, декомпенсованих захворювань печінки (підвищення рівню трансаміназ більш ніж у 3 рази, загального білірубину — більш ніж у 2 рази), гіпер- або гіпофункції щитоподібної залози, онкопатології. Обстеження пацієнтів проводилося згідно з рекомендаціями Української асоціації кардіологів [1]. Додатково хворим проводилося ультразвукове обстеження сонних артерій. Товщину комплексу інтима-медія (КІМ) вимірювали в середній третині ЗСА, по задній стінці за методикою P.Pignoli як відстань між характерною ехозоною, що утворена поверхнями просвіт-інтима та медія-адвентиція у поперечному перетині [11]. Там же вимірювали діаметр просвіту загальної сонної артерії, а також оцінювали швидкісні характеристики кровотоку. Обчислювали відносну

товщину стінок (ВТС) та масу артеріального сегменту ЗСА згідно з рекомендаціями Європейського товариства кардіологів [8]. Тип ремоделювання ЗСА оцінювався за класифікацією, що була запропонована О.В.Агафоновим та співавт. [4] Додатково проводилося визначення концентрації в сироватці крові інтерлейкіну 33 та інтерлейкіну 1 $\beta$  імуноферментним методом із використанням наборів реактивів Human IL-33 ELISA Kit (Bender Medsystems, Австрія) та Інтерлейкін-1бета-ИФА-Бест (Вектор-Бест, Росія).

Статистична обробка даних виконувалася з використанням непараметричних критеріїв Манна-Уїтні (U) та Пірсона ( $\chi^2$ ), коефіцієнту кореляції Спірмена ( $\rho$ ) внаслідок особливостей розподілу, що відрізнявся від нормального хоча б в одній групі хворих для переважної більшості параметрів; кластерний аналіз проводився за методом К-середніх із 50-кратною крос-перевіркою. Результати подані як Me (LQ; UQ), де Me — медіана ознаки, LQ — нижній квартиль, UQ — верхній квартиль.

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

На першому етапі обробки отриманих даних ми проаналізували активність інтерлейкінів 33 та 1 $\beta$  у сироватці крові хворих на ГХ у залежності від наявності та ступеня ожиріння в порівнянні з групою контролю (табл. 1).

Рівень інтерлейкінів 33 та 1 $\beta$  сироватки крові був вірогідно підвищеним у порівнянні зі здоровими особами для всіх груп хворих на гіпертонічну хворобу. Приєднання ожиріння асоціювалося з подальшим зростанням концентрації обох цитокінів у порівнянні з групою ізольованої АГ, що було більш вираженим для інтерлейкіну 33.

ТАБЛИЦЯ 1

Рівень інтерлейкіну 33 та інтерлейкіну 1 $\beta$  сироватки крові в обстежених пацієнтів у залежності від наявності та ступеня ожиріння

Показники	Контрольна група, n=10	Хворі на АГ без ожиріння, n=27	Хворі на АГ з ожирінням I ст., n=26	Хворі на АГ з ожирінням II-III ст., n=27
Інтерлейкін 33, пг/мл	54,8 (50,2; 58,4)	60,8 (57,5; 67,1) $p^*=0,011$	68,6 (58,1; 73,8) $p^* < 0,001$ $p^\wedge=0,072$	64,8 (59,6; 73,7) $p^* < 0,001$ $p^\wedge=0,049$
Інтерлейкін 1 $\beta$ , пг/мл	14,2 (12,1; 15,8)	18,3 (15,0; 21,8) $p^*=0,002$	20,9 (16,5; 23,9) $p^* < 0,001$ $p^\wedge=0,087$	18,6 (16,2; 25,3) $p^* < 0,001$ $p^\wedge=0,205$

Примітки:  $p^*$  — у порівнянні з контрольною групою;  $p^\wedge$  — у порівнянні з хворими на АГ без ожиріння.

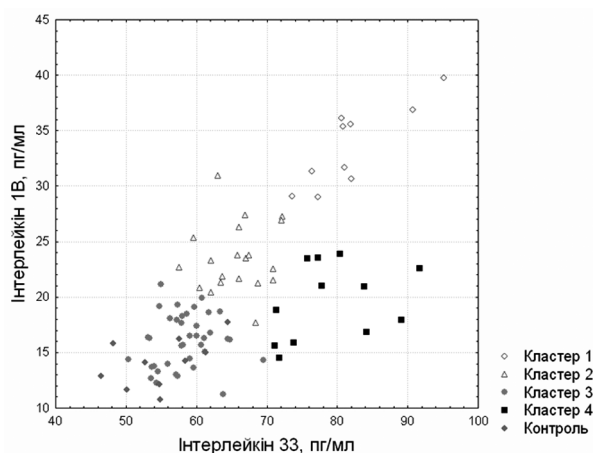


Рис. 1. Результати кластеризації хворих на АГ за значеннями рівню інтерлейкінів 33 та 1β сироватки крові.

З метою більш детального вивчення взаємозв'язку між активністю інтерлейкінів 33 та 1β та особливостями ремоделювання загальних сонних артерій у хворих основної групи було проведено кластеризацію масиву обстежених пацієнтів із ГХ за значеннями рівню інтерлейкінів 33 та 1β сироватки крові; отримано 4 кластери, що не перетинаються, з похибкою навчання  $p=0,128$  (рис. 1).

Як видно з рис. 1, у результаті найбільша кількість хворих ( $n=38$ , або 47,5%) була віднесена до кластеру 3, що характеризувався найнижчими концентраціями обох інтерлейкінів, що, вірогідно, не відрізнялися від контрольної групи. Кластери 2 ( $n=20$ , або 25,0%) та 1 ( $n=10$ , або 12,5%), характерним для яких було збільшення рівню цитокінів, що вивчаються, вияви-

ТАБЛИЦЯ 2

Морфофункціональна характеристика загальних сонних артерій хворих, що були віднесені до різних кластерів за рівнем інтерлейкіну 33 та інтерлейкіну 1β сироватки крові

Показники	Кластер 1, n=10	Кластер 2, n=20	Кластер 3, n=38	Кластер 4, n=12
Стать: чол., абс. (%) жін., абс. (%)	6 (60,0) 4 (40,0)	6 (30,0) 14 (70,0)	18 (47,4) 20 (52,6)	4 (33,3) 8 (66,7)
Внутрішній діаметр, мм	7,0 (6,6; 7,5)	5,9 (5,2; 6,9) $p^* > 0,1$	6,0 (5,4; 6,4) $p^*=0,094$ $p^{\wedge} > 0,1$	5,7 (5,3; 6,5) $p^* > 0,1$ $p^{\wedge} > 0,1$
Зовнішній діаметр, мм	9,4 (9,1; 9,5)	8,8 (7,5; 9,5) $p^*=0,091$	9,2 (9,1; 9,5) $p^* > 0,1$ $p^{\wedge} > 0,1$	8,6 (8,2; 9,3) $p^*=0,050$ $p^{\wedge} > 0,1$
Товщина КІМ, мм	1,0 (0,9; 1,1)	1,0 (0,9; 1,1) $p^* > 0,1$	1,0 (0,8; 1,2) $p^* > 0,1$ $p^{\wedge} > 0,1$	1,1 (0,9; 1,3) $p^* > 0,1$ $p^{\wedge} > 0,1$
Швидкість кровотоку в діастолу, см/с	13,9 (11,2; 15,4)	14,9 (11,4; 18,4) $p^* > 0,1$	16,5 (13,2; 19,3) $p^*=0,040$ $p^{\wedge} > 0,1$	14,3 (12,0; 18,5) $p^* > 0,1$ $p^{\wedge} > 0,1$
Швидкість кровотоку в систолу, см/с	58,3 (48,1; 62,5)	52,6 (49,4; 62,3) $p^* > 0,1$	55,6 (51,5; 71,1) $p^* > 0,1$ $p^{\wedge} > 0,1$	56,3 (53,9; 62,5) $p^* > 0,1$ $p^{\wedge} > 0,1$
Об'ємна швидкість кровотоку, мл/хв.	44,9 (37,5; 66,6)	55,6 (46,0; 68,2) $p^* > 0,1$	73,9 (58,4; 94,7) $p^*=0,031$ $p^{\wedge}=0,006$	76,5 (58,0; 81,1) $p^* > 0,1$ $p^{\wedge}=0,085$
Маса сегменту ЗСА, г/см	0,250 (0,213; 0,267)	0,226 (0,205; 0,253) $p^* > 0,1$	0,231 (0,181; 0,284) $p^* > 0,1$ $p^{\wedge} > 0,1$	0,270 (0,192; 0,311) $p^* > 0,1$ $p^{\wedge} > 0,1$
Відносна товщина стінок ЗСА	0,152 (0,115; 0,185)	0,183 (0,144; 0,196) $p^* > 0,1$	0,164 (0,140; 0,203) $p^* > 0,1$ $p^{\wedge} > 0,1$	0,158 (0,147; 0,232) $p^* > 0,1$ $p^{\wedge} > 0,1$

Примітки:  $p^*$  – у порівнянні з хворими 1-го кластеру;  $p^{\wedge}$  – у порівнянні з хворими 2-го кластеру.

ТАБЛИЦЯ 3

**Типи геометрії загальних сонних артерій хворих, які були віднесені до різних кластерів за рівнем інтерлейкіну 33 та інтерлейкіну 1β сироватки крові**

Типи геометрії загальних сонних артерій	Кластер 1, n=10	Кластер 2, n=20	Кластер 3, n=38	Кластер 4, n=12
Нормальна геометрія ЗСА, абс. (%)	8 (80,0) p*=0,008	16 (80,0) p* < 0,001	22 (57,9) p*=0,084	6 (50,0) p* > 0,1
Концентричне ремоделювання (КР ЗСА), абс. (%)	-	2 (10,0)	6 (15,8)	-
Концентрична гіпертрофія (КГ ЗСА), абс. (%)	2 (20,0)	1 (5,0)	6 (15,8)	5 (41,7)
Ексцентрична гіпертрофія (ЕГ ЗСА), абс. (%)	-	1 (5,0)	4 (10,5)	1 (8,3)

**Примітки:** p\* – у порівнянні з хворими з ремоделюванням ЛШІ всередині групи; p\*\* – у порівнянні з хворими з гіпертрофією ЛШІ всередині групи; p^ – у порівнянні з хворими з КГ ЛШІ всередині групи; p# – у порівнянні з хворими з ЕГ ЛШІ всередині групи.

лися менш чисельними. Також привертає увагу сильний позитивний кореляційний зв'язок між концентрацією двох цитокінів серед хворих, що були віднесені до 1-3 кластерів ( $\rho=+0,73$ ,  $p<0,05$ ); у названу картину дещо гірше лягають показники хворих 4 групи (n=12, або 15,0%), що знаходяться осторонь від уявної лінії регресії для кластерів 1-3.

Морфологічні параметри загальних сонних артерій обстежених хворих, а також статевий склад кластерів наведені в табл. 2.

Як видно з табл. 2, характерним для обстежених хворих виявилось вірогідне зменшення середніх значень об'ємної швидкості кровотоку в кластерах хворих із підвищеним у порівнянні з контрольною групою рівнем інтерлейкіну 1β сироватки крові (кластери 1 і 2). При цьому пацієнти, що були віднесені до 1 групи (найвищі значення обох цитокінів), характеризувалися найнижчим показником об'ємної швидкості кровотоку, незважаючи на наявну тенденцію до збільшення просвіту судини. Кластери 3 і 4, що характеризувалися близькими до контрольної групи рівнями інтерлейкіну 1β, за наведеними параметрами вірогідно не відрізнялися.

З метою більш детального розуміння особливостей ремоделювання загальних сонних артерій, що були характерними для різних кластерів, було проаналізовано розподіл обстежених пацієнтів за класифікацією типів геометрії ЗСА за О.В.Агафоновим (табл. 3).

Як видно з табл. 3, для кластерів 3 і 4 було характерним зростання питомої ваги пацієнтів як із гіпертрофією, так і взагалі з ремоделюванням загальних сонних артерій у порівнянні з хворими 1-2 груп. При цьому треба відміти-

ти, що якщо у пацієнтів, яких було віднесено до кластеру 3, з приблизно рівною частотою зустрічалися концентричне ремоделювання, концентрична та ексцентрична гіпертрофія ЗСА, то в обстежених 4 групи спостерігалось подальше підвищення долі хворих із гіпертрофією судинної стінки, перш за все за рахунок КГ загальних сонних артерій.

**ВИСНОВКИ**

Для обстежених хворих на гіпертонію характерним було вірогідне підвищення рівнів інтерлейкіну 33 та інтерлейкіну 1β сироватки крові з тенденцією до більш високих значень за наявності супутнього ожиріння. Проведений кластерний аналіз виявив вірогідний зв'язок між особливостями розподілу рівнів обох цитокінів та характером структурно-функціональних змін загальних сонних артерій. Так, підвищення рівню інтерлейкіну 1β вище 20 пг/мл за концентрації інтерлейкіну 33 менше 71 пг/мл (кластер 2), а також рівень інтерлейкіну 1β вище 25 пг/мл незалежно від концентрації інтерлейкіну 33 асоціювалося зі зниженими показниками об'ємної швидкості кровотоку в загальних сонних артерій, але відносно сприятливим розподілом типів геометрії: 80,0% таких хворих не мали ознак ремоделювання загальних сонних артерій. У решти пацієнтів вірогідно частіше спостерігалось ремоделювання загальних сонних артерій (44,0%), при цьому підвищення рівню інтерлейкіну 33 вище 71 пг/мл за рівня інтерлейкіну 1β, що не перевищував 25 пг/мл (кластер 4), асоціювалося з найбільшою частотою гіпертрофії судинної стінки, що складала 50,0% при значному (5:1) переважанні концентричного варіанту.



## ЛІТЕРАТУРА

1. Артеріальна гіпертензія. Оновлена та адаптована клінічна настанова, заснована на доказах (2012 рік) / Робоча група з артеріальної гіпертензії Української асоціації кардіологів // Артеріальна гіпертензія. — 2012. — №1 (21). — С. 96-152.
  2. Біловол О.М. Ожиріння в практиці кардіолога та ендокринолога / О.М.Біловол, О.М.Ковальова, С.С.Попова та співавт. // Тернопіль, 2009. — 620 с.
  3. Всероссийское научное общество кардиологов. Национальные клинические рекомендации. — М., 2009. — 392 с.
  4. Доценко Н.Я. Технические возможности исследования упругоэластических свойств сосудов / Н.Я.Доценко, С.Я.Доценко, Л.В.Порада и соавт. // Артериальная гипертензия. — 2011. — №2 (16). — С. 69-73.
  5. Ковалева О.Н. Адипокины: биологические, патофизиологические и метаболические эффекты / О.Н.Ковалева, Т.Н.Амбросова, Т.В.Ащеулова, Е.А.Гетман // Внутрішня медицина. — 2009. — №3. — С. 18-26.
  6. Сіренко Ю.М. Артеріальна гіпертензія та супутня патологія. — Донецьк: Видавець О.Ю.Заславський, 2010. — 384 с.
  7. Сіренко Ю.М. Пружно-еластичні властивості артерій: визначення, методи дослідження, значення у практиці лікаря-кардіолога / Ю.М.Сіренко, Г.Д.Радченко // Український кардіологічний журнал. — 2008. — №11. — С. 72-81.
  8. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications / S.Laurent, J.Cockcroft, L. Van Bortel et al. // Eur Heart J. — 2006. — №27. — P. 2588-2605.
  9. Cepeda-Valery B. Impact of obesity on total and cardiovascular mortality — fat or fiction? / B.Cepeda-Valery, G.S.Pressman, V.M.Figueroa, A.Romero-Corral // Nat Rev Cardiol. — 2011. — №8 (4). — P. 233-237.
  10. Park S. Role of inflammation in the pathogenesis of arterial stiffness / S.Park, E.G.Lakatta // Yonsei Med J. — 2012. — №53 (2). — С. 258-261.
  11. Pignoli P. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging / P.Pignoli, E.Tremoli, A.Poli et al. // Circulation. — 1986. — №74. — С. 1399-1406.
  12. Miller A.M. Role of IL-33 in inflammation and disease // J Inflamm (Lond). — 2011. — №8 (1). — С. 22.
  13. Zeyda M. Severe obesity increases adipose tissue expression of interleukin-33 and its receptor ST2, both predominantly detectable in endothelial cells of human adipose tissue / M.Zeyda, B.Wernly, S.Demyanets et al. // Int J Obes (Lond). — 2012.
- О.Н.Ковалева, А.В.Гончарь, А.Т.Хмара. Интерлейкин 33 и ремоделирование общих сонных артерий у больных гипертонической болезнью с ожирением. Харьков, Украина.**  
**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, ожирение, ремоделирование общих сонных артерий, интерлейкин 33.  
 Исследована взаимосвязь между уровнем интерлейкина 33 и интерлейкина 1β сыворотки крови и ремоделированием общих сонных артерий у больных артериальной гипертензией с ожирением. Выявлено достоверное увеличение концентрации обоих цитокинов в сравнении со здоровыми лицами с тенденцией к дальнейшему повышению при наличии сопутствующего ожирения. При этом увеличение уровня интерлейкина 1β ассоциировалось со снижением объемной скорости кровотока на фоне мало выраженного ремоделирования сосудов. Преимущественное же повышение концентрации интерлейкина 33 или незначительные изменения уровня обоих цитокинов на фоне сохраненной объемной скорости кровотока ассоциировались тем не менее с высокой частотой ремоделирования и гипертрофии сосудистой стенки преимущественно за счет концентрических вариантов.
- О.Kovalyova, O.Honchar, A.Hmara. Interleukin 33 and common carotid artery remodeling in hypertensive patients with obesity. Kharkiv, Ukraine.**  
**Key words:** hypertension, obesity, common carotid artery remodeling, interleukin 33.  
 Interrelations between interleukin 33 and interleukin 1β serum levels and common carotid arteries remodeling in patients with essential hypertension and obesity have been investigated. Significant increase in both cytokines' concentrations compared to healthy persons has been revealed with a tendency to further increase in case of accompanying obesity. An increase in interleukin 1β level was associated with lower bloodflow volume velocity and low prevalence of vascular remodeling. Prevalent increase in interleukin 33 concentration as well as insignificant changes in both cytokines' levels was characterized by preserved values of bloodflow volume velocity but high prevalence of vascular remodeling and hypertrophy, especially its concentric patterns.

Надійшла до редакції 21.07.2013 р.