

**ПЛАЗМЕННОЕ СОДЕРЖАНИЕ МАРКЕРОВ  
СИМПАТИЧЕСКОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ  
У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ  
В СОЧЕТАНИИ С ОЖИРЕНИЕМ**

**В.А. Визир, И.Н. Волошина**

*Запорожский государственный медицинский университет*

**Введение**

Гипертоническая болезнь (ГБ) является одним из наиболее распространенных заболеваний в мире [7]. Риск развития осложнений при ГБ во многом обусловлен наличием сопутствующей патологии и метаболических нарушений. Среди больных ГБ ожирение (ОЖ) является наиболее частой сопутствующей патологией [1, 3-6]. Повышенная активность симпатической нервной системы (СНС) является общим патогенетическим компонентом инициации и прогрессирования ГБ и ОЖ [11]. До настоящего времени продолжается активный поиск оптимальных диагностических и прогностических маркеров активности СНС с использованием различных лабораторных и инструментальных методов исследования. Норадреналин является медиатором СНС с промежуточным периодом действия. Нейропептид Y (NPY) представляет собой крупномолекулярный белок, для которого характерны продолжительные эффекты, длящиеся до нескольких часов [10]. В сравнении с норадреналином, NPY обладает более слабой симпатомиметической активностью, однако, в условиях норадренергической стимуляции его эффекты усиливаются по отношению к функционированию органов-мишеней [8]. Актуальным представляется изучение плазменного содержания симпатических медиаторов у больных с ОЖ в зависимости от индекса массы тела (ИМТ) и стадии гипертонической болезни.

**Связь работы с научными программами, планами, темами.** Работа является составной частью научно-исследовательской работы кафедры внутренних болезней № 2 Запорожского государственного медицинского университета «Патогенетические, клинические и прогностические особенности поражения органов-мишеней у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями и разработка и

обоснование новых направлений диагностики, профилактики и лечения» (№ государственной регистрации 0108 U 005117).

**Целью** исследования явилось определение плазменного содержания норадреналина и нейропептида Y у больных гипертонической болезнью II-III стадии в сочетании с ожирением.

#### Материалы и методы исследования

Обследовано 100 пациентов (66 мужчин, 44 женщины) с ГБ II – III ст., согласно рекомендаций Украинской ассоциации кардиологов [7], в возрасте 42– 67 лет, средний возраст  $56 \pm 2,8$  лет. Диагноз ГБ III стадии устанавливали на основании наличия перенесенного ишемического инсульта давностью более 1 года. Контрольную группу составили 20 практически здоровых нормотензивных человека (17 мужчин и 15 женщин) в возрасте 37–57 лет, средний возраст  $50 \pm 4,2$  лет. Наличие и степень ожирения определяли на основании расчета индекса массы тела (ИМТ) [5]. Уровни медиаторов СНС в плазме крови определяли иммуноферментным методом (ИФА) с помощью наборов IBL (Германия) – для норадреналина и Peninsula (Великобритания) – для определения NPY. Образцы крови для ИФА брали из локтевой вены, контрлатеральной той руке, где измерялось АД, утром, натощак, до приема медикаментов, в состоянии покоя. На момент проведения исследования все обследованные лица либо не получали постоянной антигипертензивной терапии, либо она была отменена за 48 часов до включения больных в исследование. Плазму отделяли методом центрифугирования незамедлительно и замораживали при температуре  $-70^\circ\text{C}$  до момента проведения анализа. Уровень NPY определяли после его экстракции из плазмы с помощью картриджей SEP-COLUMN, содержащих 200мг сорбента C18 (Peninsula). Полученные результаты представляли в виде средней и стандартной ошибки среднего. Внутри- и межгрупповые различия оценивали с помощью одностороннего дисперсионного анализа или  $\chi^2$ -теста в зависимости от вида данных в рамках программы StatPlus Professional (версия 2009 для Windows). Статистически достоверными считали различия между показателями при  $p < 0,05$  [2].

#### Полученные результаты и их обсуждение

Анализ полученных результатов показал, что уровни симпатических медиаторов в плазме крови обследованных лиц значительно варьировали в зависимости от стадии ГБ и ИМТ (табл. 1).

Уровень норадреналина у больных ГБ III стадии с последствиями инсульта был наибольшим у лиц с  $\text{ИМТ} \geq 35 \text{ кг/м}^2$ , достоверно превышая аналогичные значения у пациентов с меньшей массой тела. Неожиданными оказались результаты определения концентрации NPY в плазме крови больных ГБ III стадии и последствиями инсульта. Максимальные значения данного нейропептида регистрировались у больных с  $\text{ИМТ} \leq 20 \text{ кг/м}^2$ , достоверно превышая аналогичные показатели у лиц с  $\text{ИМТ} 20\text{--}34,99 \text{ кг/м}^2$ . У больных ГБ III стадии с  $\text{ИМТ} \geq 35 \text{ кг/м}^2$  плазменный уровень NPY был на 20% ( $p < 0,05$ ) ниже, в сравнении с пациентами, имеющими  $\text{ИМТ} \leq 20 \text{ кг/м}^2$ . Наименьшие значения NPY у больных ГБ III стадии с последствиями инсульта определялись в подгруппе с  $\text{ИМТ} 30\text{--}34,99 \text{ кг/м}^2$ .

Таблица 1

**Плазменный уровень симпатических медиаторов в зависимости от стадии гипертонической болезни и индекса массы тела**

Показатели	ИМТ, кг/м <sup>2</sup>				
	≤20	20,1-24,9	25,0-29,9	30-34,99	≥35
	1	2	3	4	5
ГБ III стадии (n=50)					
Норадреналин, пг/мл	266,2±3,2	273,2±5,6	269±3,6	278,5±5,2	318,1±4,8 <sup>2</sup>
NPY, пг/мл	84,4±2,5 <sup>1</sup>	51,3±2,7 <sup>3</sup>	45,2±1,8	42,9±4,2	67,8±3,5 <sup>6</sup>
ГБ II стадии (n=50)					
Норадреналин, пг/мл	248,7±3,5	210±2,6 <sup>3</sup>	236,2±6,4 <sup>5</sup>	287,3±4,5 <sup>4</sup>	291±5,7
NPY, пг/мл	26,2±1,7 <sup>7</sup>	16,8±1,1	14,7±0,9	29,7±2,2 <sup>4</sup>	38,7±2,7 <sup>2</sup>
Контрольная группа (n=20)					
Норадреналин, пг/мл	168,3±5,3	110±4,8 <sup>3</sup>	175,3±6,1 <sup>5</sup>	NA	NA
NPY, пг/мл	12,5±1,4	8,5±1,9	18,1±2,4 <sup>5</sup>	NA	NA

**Примечание:** <sup>1</sup> –  $p < 0,05$  между показателями в подгруппе 1 и 2-5; <sup>2</sup> –  $p < 0,05$  между показателями в подгруппе 5 и 1-4; <sup>3</sup> – между показателями в подгруппе 2 и 1, 3; <sup>4</sup> – между показателями в подгруппе 4 и 2,3; <sup>5</sup> – между показателями в подгруппе 2 и 3; <sup>6</sup> –  $p < 0,05$  между показателями в подгруппе 5 и 3,4; <sup>7</sup> –  $p < 0,05$  между показателями в подгруппе 1 и 2,3.

У больных ГБ II стадии плазменное содержание симпатических медиаторов было значительно ниже, чем у лиц, перенесших ишемический инсульт на фоне ГБ. Наиболее высокий уровень нора-

дреналина и NPY определяются у больных с сопутствующим ожирением II и III степени. Концентрация NPY у лиц с ИМТ  $\leq 20$  кг/м<sup>2</sup> была сопоставимой с уровнем нейропептида у больных ГБ II стадии с первой степенью ожирения. Наименьшие значения NPY были выявлены у пациентов с ГБ II стадии и ИМТ 20,1-29,9 кг/м<sup>2</sup>.

У нормотензивных лиц контрольной группы также не было выявлено линейной зависимости между повышением массы тела и увеличением концентрации симпатических медиаторов. Наиболее низкие концентрации норадреналина и нейропептида Y были выявлены у лиц с ИМТ 20,1-24,9 кг/м<sup>2</sup>. Увеличение содержания медиаторов симпатической нервной системы было выявлено как в подгруппе с меньшим ИМТ, так и у лиц с избыточной массой тела.

Полученные неоднозначные результаты отражают несомненно важную роль активации симпатической нервной системы в патогенезе ГБ на различных стадиях заболевания, а также в регуляции метаболических процессов. Более высокие концентрации норадреналина и, особенно, NPY у больных ГБ III стадии и последствиями ишемического инсульта, в сравнении с больными ГБ II стадии характеризуют нарушение процесса секреции нейропептида структурами центральной нервной системы. Повышенная концентрация нейропептида Y на фоне относительно неизмененного уровня норадреналина у больных с ИМТ  $\leq 20$  кг/м<sup>2</sup> может явиться патогенетическим обоснованием «парадокса ожирения», выявленного в ряде крупных международных исследований. Результаты исследования TEMPiS показали, что среди 4428 больных с инсультом (70% ишемических) наибольший риск развития повторных событий и общей смертности был выявлен среди больных с низкой массой тела, а ожирение, напротив, ассоциировалось с благоприятным клиническим прогнозом [9]. Нейропептид Y известен не только как симпатический медиатор, но и как один из центральных регуляторов метаболизма жировой ткани, увеличение экспрессии NPY было выявлено при различных стрессогенных воздействиях, ожирении и анорексии [12]. Повышение концентрации симпатического нейропептида Y у лиц с ИМТ  $\leq 20$  кг/м<sup>2</sup> может косвенно отражать гиперadrenergическое состояние и уровень стресса у данного контингента не только больных ГБ, но и нормотензивных лиц. Схожие тренды распределения концентрации нейропептида Y в зависимости от ИМТ у больных ГБ II стадии и в контрольной группе являются подтверждением участия нейромодулятора NPY в регуляции метаболических процессов.

## Выводы

1. Плазменные уровни норадреналина и нейропептида Y у больных гипертонической болезнью III стадии с последствиями ишемического инсульта достоверно выше, в сравнении с показателями у больных гипертонической болезнью II стадии и нормотензивными лицами.

2. Концентрация нейропептида Y имеет нелинейную взаимосвязь с индексом массы тела у больных гипертонической болезнью II - III стадии и нормотензивных лиц.

3. Значительное повышение концентрации нейропептида Y у больных гипертонической болезнью III стадии с последствиями ишемического инсульта и ИМТ  $\leq 20$  кг/м<sup>2</sup> может являться патогенетическим обоснованием «парадокса ожирения», что необходимо проанализировать в дальнейших исследованиях, посвященных прогнозированию возможных осложнений у данной категории больных.

## Литература

1. Артериальная гипертония и масса тела. Решенные и нерешенные проблемы / А.Г. Мартынова, А.И. Кодочигова, В.Ф. Киричук, А.А. Ермолаев // *Клинич. медицина*. - 2005. - Т. 83, № 8. - С. 32-36.
2. Герасимов А.Н. Медицинская статистика / А.Н. Герасимов. - М.: Медицинское информ. агентство, 2007. - 480 с.
3. Ковалева О. Ожирение и сердечно-сосудистый риск / О. Ковалева, А. Демиденко, А. Ледовский // *Ліки України*. - 2005. - № 11. - С. 27-29.
4. Конради А.О. Симпатическая нервная система, ожирение и артериальная гипертензия. Возможности терапии / А.О. Конради // *Ожирение и метаболизм*. - 2007. - № 3. - С. 9-15.
5. Мітченко О.І. Від імені Робочої групи з метаболічного синдрому, преддіабету і серцево-судинних захворювань Української асоціації кардіологів і Української асоціації ендокринологів / О.І. Мітченко // *Укр. мед. часопис*. - 2007. - Т. III/IV, № 2 (58). - С. 4-13.
6. Молчанова О. Артериальная гипертензия при ожирении / О. Молчанова, А. Бритов // *Врач*. - 2006. - № 3. - С. 30-33.
7. Рекомендації української асоціації кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії / ННЦ «Інститут кардіології ім. Стражеска» АМН України. - [4-е вид.] - Київ, 2008. - 79 с.
8. Neuropeptide Y acts directly in the periphery on fat tissue and mediates stress-induced obesity and metabolic syndrome / L.E. Kuo [et al.] // *Nature Med.* - 2007. - Vol. 13. - P. 803-811.

9. *Overweight and obesity are associated with improved survival, functional outcome, and stroke recurrence after acute stroke or transient ischaemic attack: Observations from the TEMPIS trial* / W. Doehner, J. Schenkel, S.D. Anker [et al.] // *Eur. Heart J.* - 2013. - Vol. 34 (4). - P. 268-277.

10. *Sympathetic mechanisms, organ damage, and antihypertensive treatment* / G. Grassi, G. Seravalle, R. Dell'Oro, G. Mancina // *Curr. Hypertens. Rep.* -2011. - Vol. 13(4). - P. 303-308.

11. *Sympathetic neural activation in nondiabetic metabolic syndrome and its further augmentation by hypertension* / R.J. Hugget, J. Burns, A.F. Mackintosh, D. Mary // *Hypertension.* - 2004. - Vol.44. - P. 847-852.

12. *Tatemoto K. Neuropeptide Y: history and overview* / K. Tatemoto // *Handbook of Experimental Pharmacology* / M.C. Michel. - Springer, 2004. - P. 2-15.

#### Резюме

**Визир В.А., Волошина И.Н.** Плазменное содержание маркеров симпатической нервной системы у больных гипертонической болезнью в сочетании с ожирением.

В исследовании проведено определение плазменного содержания норадреналина и нейропептида Y у больных гипертонической болезнью в сочетании с ожирением. Показано, что концентрация нейропептида Y имеет нелинейную взаимосвязь с индексом массы тела. У больных с гипертонической болезнью III стадии отмечается наиболее выраженное нарушение секреции симпатических медиаторов.

**Ключевые слова:** гипертоническая болезнь, нейропептид Y, ожирение.

#### Резюме

**Візір В.А., Волошина І.М.** Плазмовий вміст маркерів симпатичної нервової системи у хворих на гіпертонічну хворобу у поєднанні з ожирінням.

У дослідженні проведено визначення плазмового вмісту норадреналіну і нейропептиду Y у хворих на гіпертонічну хворобу у поєднанні з ожирінням. Показано, що концентрація нейропептиду Y має нелінійний взаємозв'язок з індексом маси тіла. У хворих з гіпертонічною хворобою III стадії спостерігається найбільш виражене порушення секреції симпатичних медіаторів.

**Ключові слова:** гіпертонічна хвороба, нейропептид Y, ожиріння.

#### Summary

**Vizir V.A., Voloshina I.N.** Plasma levels of sympathetic nervous system mediators in hypertensive obese patients.

In this study plasma content of noradrenaline and neuropeptide Y in hypertensive obese patients had been determined. We revealed that concentration of neuropeptide Y had a nonlinear relationship with body mass index. The most severely impaired secretion of sympathetic neurotransmitters had been observed in post-stroke hypertensive subjects.

**Key words:** hypertension, neuropeptide Y, obesity.

*Рецензент: д.мед.н., проф. Л.М. Иванова*

УДК 615.32:577.122:591.147:615.076.9:59

## ВИВЧЕННЯ ВПЛИВУ КОРЕКТОРА БІЛКОВОГО ОБМІНУ ЕКСТРАКТУ З ТРАВИ ЛЮЦЕРНИ ПОСІВНОЇ НА РІВЕНЬ ТИРЕОЇДНИХ ГОРМОНІВ

**Р.Ф. Єрємоенко, Л.М. Малоштан, О.А. Щербак**  
Національний фармацевтичний університет (Харків)

### Вступ

Тиреоїдні гормони тироксин (Т<sub>4</sub>) та трийодтиронін (Т<sub>3</sub>), стимулюючи метаболізм у всьому організмі, беруть участь в регуляції білкового обміну: трийодтиронін, утворюючись з тироксину, зв'язується з рецепторами в ядрі клітини та впливає на геном, викликаючи транскрипцію та трансляцію, внаслідок чого стимулює синтез білка у всіх клітинах тіла [8]. Також тиреоїдні гормони впливають на обмін Na<sup>+</sup> та K<sup>+</sup>, на розміри мітохондрій: при високому рівні тиреоїдних гормонів їх активність сильно підвищується і мітохондрії збільшуються у розмірах, підвищують активність багатьох ферментів, що приводить до зростання швидкості енергетичного обміну. Це обумовлює пряму залежність між інтенсивністю основного обміну, в тому числі і білкового, та концентрацією тиреоїдних гормонів в крові [7, 8].

Отже, вищевикладене засвідчує провідну роль тиреоїдних гормонів тироксину (Т<sub>4</sub>) та трийодтироніну (Т<sub>3</sub>) в забезпеченні білкового гомеостазу і обґрунтовує необхідність вивчення впливу на їх концентрацію в крові нового коректора білкового обміну рослинного походження екстракту з трави люцерни посівної (ЕТЛП) (*Medicago sativa*) з роду бобових (Fabaceae) [6, 9, 10, 11], який є джерелом білків, амінокислот, у тому числі незамінних, ферментів, що розчіплюють білки і сприяють їх засвоєнню, інші біологічно активні речовини з антиоксидантними, мембраностабілізуючими, органопротекторними, протизапальними та іншими властивостями, що можуть опосередковано коректувати рівень гормонів та білковий обмін [2, 3, 5].

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Робота виконана у рамках науково-дослідницької програми Національного фармацевтичного університету «Фармакологічні до-