

# Рівні хемерину й несфатину-1 у сироватці крові та параметри добового моніторингу артеріального тиску в пацієнтів з гіпертонічною хворобою



**О. М. Ковальова, Т. В. Ащеулова,  
С. В. Іванченко, О. В. Гончарь**

Харківський національний медичний університет

**Мета роботи** — вивчити взаємозв'язок між рівнями хемерину й несфатину-1 у сироватці крові та параметрами добового моніторингу артеріального тиску (ДМАТ) у пацієнтів з гіпертонічною хворобою (ГХ) залежно від індексу маси тіла (ІМТ).

**Матеріали і методи.** У 82 хворих на віком 60 (55; 66) років (у тому числі 26 пацієнтів з надлишковою масою тіла і 39 пацієнтів з ожирінням) виконано ДМАТ. Рівні хемерину й несфатину-1 в сироватці крові визначали імуноферментним методом з використанням набору реактивів Human Chemerin та Human Nesfatin-1 ELISA Kit (Kono Biotech Co., Ltd., КНР). Статистичну обробку результатів здійснювали з використанням критеріїв Манна—Уїтні, Пірсона, кластерного аналізу. Кількісні ознаки описували за допомогою медіани, значень верхнього і нижнього кватилів вибірки.

**Результати та обговорення.** Рівні хемерину й несфатину-1 у сироватці крові статистично значуще вищі у хворих на ГХ ( $p = 0,001$ ) порівняно зі здоровими особами незалежно від ІМТ. Для виявлення спільного впливу концентрації обох цитокінів на особливості параметрів ДМАТ проведено кластерний аналіз методом К-середніх, отримано чотири кластери, що не перетинаються, з похибкою  $p = 0,138$ . Міжкластерний аналіз виявив статистично значущі відмінності між кластерами щодо показників ДМАТ, які характеризують динаміку зміни АТ у ранкові години, таких як швидкість (ШРПСАТ і ШРПДАТ) та величина ранкового підйому АТ (ВРПСАТ і ВРПДАТ), денної систолічної та діастолічної варіабельності АТ (ВарСАТ(Д) і ВарДАТ(Д)) і циркадного ритму АТ. При цьому найбільш прогностично несприятливим за типом розподілу циркадних ритмів АТ, ВарСАТ і ВарДАТ виявився перший кластер, в якому високий рівень хемерину в сироватці крові — 11,12 (8,2; 14,02) нг/мл — асоціювався з підвищеним ІМТ: 33,31 (30,47; 36,15) кг/м<sup>2</sup>. Водночас хворі третього кластера з високим рівнем обох цитокінів у сироватці крові (хемерин 7,7 (6,52; 8,44) нг/мл, несфатин-1 8,96 (8,55; 9,37)) нг/мл і низьким ІМТ (25,2 (23,1; 26,8) кг/м<sup>2</sup>) мали переважно розподіл циркадних ритмів АТ за типом dipper, але високу ШРПСАТ і ШРПДАТ. Найсприятливішим у співвідношенні з параметрами ДМАТ виявився другий кластер з помірно низьким вмістом хемерину — 4,91 (4,42; 5,26) нг/мл і високим рівнем несфатину-1 — 8,02 (7,67; 8,43) нг/мл у сироватці крові. Під час кореляційного аналізу виявлено помірний прямий кореляційний зв'язок між вмістом хемерину в сироватці крові й такими параметрами ДМАТ: ШРПСАТ і ШРПДАТ ( $r = 0,35$ ,  $p < 0,05$ ); ВРПСАТ і ВРПДАТ ( $r = 0,3$ ,  $p < 0,05$ ); ВарСАТ і ВарДАТ ( $r = 0,34$ ,  $p < 0,05$ ). Кореляцій між параметрами ДМАТ і рівнем несфатину-1 у сироватці крові не виявлено.

**Висновки.** Рівні хемерину й несфатину-1 у сироватці крові у хворих на ГХ статистично значуще підвищені незалежно від наявності та ступеня ожиріння. У ході дослідження виявлено зв'язок між рівнем хемерину в сироватці крові та циркадним ритмом, денною варіабельністю АТ і параметрами ДМАТ, що характеризують динаміку зміни АТ у ранкові години. Переконливих даних про вплив вмісту несфатину-1 у сироватці крові на показники ДМАТ не отримано.

**Ключові слова:** гіпертонічна хвороба, ожиріння, добове моніторування артеріального тиску, цитокіни, хемерин, несфатин-1.

---

Стаття надійшла до редакції 22 червня 2016 р.

Іванченко Світлана Володимирівна, аспірант кафедри пропедевтики внутрішньої медицини № 1, основ біоетики та біобезпеки  
E-mail: dr\_sveta@bigmir.net

© О. М. Ковальова, Т. В. Ащеулова, С. В. Іванченко, О. В. Гончарь, 2016

У зв'язку з накопиченням наукових даних останніми роками відбувається еволюція поглядів на етіопатогенез ожиріння, цукрового діабету 2 типу та низки серцево-судинних захворювань. Сьогодні відомо, що збільшення обсягу вісцерального жиру в організмі (на відміну від підшкірного) пов'язано з вищим ризиком розвитку практично всіх серцево-судинних захворювань, зокрема гіпертонічної хвороби (ГХ) [16]. У світлі сучасних уявлень вісцеральне ожиріння є однією зі сполучних ланок між порушенням метаболізму вуглеводів та ліпідів та формуванням артеріальної гіпертензії (АГ) [9]. Встановлено, що зростання рівня маркерів запалення в подальшому асоціюється з вищою ймовірністю розвитку кардіальних захворювань [12]. Необхідно зазначити, що незалежним чинником серцево-судинного ризику навіть за відсутності вісцерального ожиріння слугує периваскулярна жирова тканина (ПВЖТ). Як і жирова тканина іншої локалізації, ПВЖТ активно продукує безліч адипокінів, котрим притаманні як вазоконстрикторні, так і вазодилатаційні властивості. ПВЖТ — місце синтезу таких біологічно активних речовин, як вісфатин, резистин, лептин, адипонектин, оментин, васпін, апелін, а також інтерлейкінів-1, -6, -8, макрофагального хемотаксичного протеїну-1, фактора некрозу пухлини  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), пептидів групи ангіотензину, супероксидного радикалу, перекису водню та сірководню, несфатину-1, хемерину [4].

Протягом останнього десятиріччя властивості такого адипоцитокіну, як хемерин, стали об'єктом наукового інтересу у зв'язку з його плейотропними ефектами. Хемерин був описаний як хемокін, адипокін, паракринний і аутокринний агент і фактор росту. Він бере участь у хемоатракції, впливає на функцію ендотелію [20], регулює ліпідний та вуглеводний обмін [11, 17], сприяє проліферації та ремоделюванню мікросудин з подальшою стимуляцією адипогенезу та остеобластогенезу [6, 14]. Окрім ПВЖТ, джерелом синтезу для цього адипоцитокіну слугує біла жирова тканина, печінка і тромбоцити. Спочатку хемерин був ідентифікований як хемоатрактант для макрофагів і дендритних клітин. Його ефекти реалізуються шляхом впливу на хемокіноподібний рецептор — chemokine-like-receptor 1 (СМКLR1 або ChemR23). Проте хемерин-рецептор (ChemR23) також експресується в ендотеліальних клітинах, і його експресія регулюється прозапальними цитокінами, зокрема ФНП- $\alpha$ , інтерлейкіном-1 та інтерлейкіном-6. Таким чином, цілком імовірно, що хемерин бере участь у змінах реактивності судин при запальних станах. Ендотеліальна дисфункція, яка спостерігається при багатьох серцево-судинних захворюваннях, посилює здатність хемерину збільшувати артеріальний тонус, що зумовлює вазоконстрикторну дію цього адипоцитокіну в процесах регуляції судинного тонусу [13, 19]. Отже, описані механізми можуть

бути патогенетичними ланками формування артеріальної гіпертензії (АГ).

Подібна вазоконстрикторна дія притаманна також несфатину-1. В експериментах на тваринах показано, що внутрішньовенне введення несфатину-1 викликало у щурів вазоконстрикцію шляхом пригнічення синтезу оксиду азоту, що зумовлювало підвищення артеріального тиску (АТ) [21]. Крім ПВЖТ, основним джерелом синтезу несфатину-1 слугує гіпоталамус. Останні дані свідчать про те, що гіпертензивна дія несфатину-1 реалізується через центральну систему меланокортину й окситоцину, а гіперстимуляція цієї системи може лежати в основі розвитку АГ [10].

Незважаючи на актуальність проблеми АГ у сучасному світі та велику кількість робіт з вивчення факторів, що впливають на перебіг серцево-судинної патології та ризик виникнення судинних катастроф, ці питання досі недостатньо вивчені. Подальше уточнення ролі новітніх маркерів метаболічного синдрому, таких як хемерин і несфатин-1, у патофізіологічних процесах організму людини є перспективним напрямком подальших наукових розробок на сучасному етапі.

**Мета роботи** — вивчити взаємозв'язок між рівнями хемерину й несфатину-1 у сироватці крові та параметрами добового моніторингу артеріального тиску (ДМАТ) у пацієнтів з гіпертонічною хворобою (ГХ) залежно від індексу маси тіла (ІМТ).

## Матеріали і методи

Обстежено 82 пацієнтів з ГХ (34 чоловіки і 48 жінок) віком від 38 до 76 років, які отримували антигіпертензивну терапію препаратами 1—3 груп. Верифікацію діагнозу й визначення ступеня АГ проводили відповідно до критеріїв, рекомендованих у 2013 р. Європейським товариством з гіпертензії (ESH)/Європейським товариством кардіологів (ESC), та рекомендацій Української асоціації кардіологів (2012) [1, 8]. Діагноз ожиріння встановлювали відповідно до класифікації ВООЗ [2].

Хворих розділили на чотири групи: до першої ввійшли пацієнти з ГХ та нормальною масою тіла ( $n = 17$ , у тому числі 9 (53%) чоловіків і 8 (47%) жінок, середній вік — 62 (56,0; 72,0) роки, середні значення ІМТ — 22,75 (21,5; 24,0)  $\text{кг}/\text{м}^2$ ); до другої — хворі на ГХ з надлишковою масою тіла ( $n = 26$ , у тому числі 9 (35%) чоловіків і 17 (65%) жінок, середній вік — 60 (56,0; 64,0) років, ІМТ — 26,85 (25,84; 27,60)  $\text{кг}/\text{м}^2$ ); до третьої — пацієнти з ГХ і ожирінням I ступеня ( $n = 16$ , у тому числі 6 (38%) чоловіків і 10 (62%) жінок, середній вік — 61 (55,0; 67,0) рік, ІМТ — 32,44 (31,8; 33,42)  $\text{кг}/\text{м}^2$ ); до четвертої — пацієнти з ГХ і ожирінням II—III ступеня ( $n = 23$ , у тому числі 10 (44%) чоловіків і 13 (56%) жінок, середній вік — 55 (40,0; 66,0) років, ІМТ — 39,51 (35,5; 42,8)  $\text{кг}/\text{м}^2$ ).

Контрольну групу становили 12 практично здорових, відповідних за статтю та віком осіб.

У дослідження не залучали пацієнтів з онкологічними захворюваннями, фібриляцією передсердь, гострими і хронічними запальними процесами, дифузними захворюваннями сполучної тканини, супутніми захворюваннями щитоподібної залози, симптоматичними гіпертензіями і хронічною серцевою недостатністю III стадії.

Обстеження проводили згідно зі стандартним протоколом. Додатково хворим було проведено ДМАТ на діагностичному комплексі SDM 23 «Ікс-Техно» протягом 24 годин з інтервалом 15 хвилин удень і 30 хвилин уночі. Аналізували такі загальноприйняті показники ДМАТ, як середнє за 24 години значення систолічного (САТ) і діастолічного (ДАТ) артеріального тиску, індекс часу систолічного й діастолічного АТ (ІЧСАТ і ІЧДАТ), індекс площі навантаження для систолічного й діастолічного артеріального тиску (ІПСАТ і ІПДАТ), нормований індекс площі навантаження: відношення ІП до часу аналізу (НІПСАТ і НІПДАТ), варіабельність систолічного й діастолічного артеріального тиску протягом денних і нічних годин (ВарСАТ (Д) і ВарДАТ (Д), ВарСАТ (Н) і ВарДАТ (Н)), пульсовий артеріальний тиск (ПАТ), величину ранкового приросту систолічного й діастолічного артеріального тиску (ВРПСАТ і ВРПДАТ), швидкість ранкового приросту систолічного й діастолічного артеріального тиску (ШРПСАТ і ШРПДАТ), потрібний добуток АТ, частоту серцевих скорочень і швидкості зміни артеріального тиску (ІРЧ). Під час проведення ДМАТ також розраховували добовий індекс АТ [3]. Рівні хемерину й несфатину-1 у сироватці крові визначали імуноферментним методом з використанням набору реактивів Human Chemerin та Human Nesfatin-1 Elisa Kit (Koho Biotech Co., Ltd., КНР).

Статистичний аналіз даних здійснювали з використанням пакета прикладних програм для обробки статистичної інформації Statistica 6.1 (Statsoft Inc., США). Для порівняння незалежних вибірок у зв'язку з розподілом, відмінним від нормального, застосовували непараметричний статистичний критерій Манна–Уїтні та коефіцієнт рангової кореляції Спірмена. Кластерний аналіз проводили

за методом К-середніх із 50-кратною крос-перевіркою. Кількісні ознаки описували медіаною, значеннями верхнього і нижнього квантилів вибірки. Критичний рівень значущості при перевірці статистичних гіпотез становив  $p < 0,05$ .

## Результати та обговорення

На першому етапі обробки отриманих даних проаналізували рівень хемерину й несфатину-1 у сироватці крові хворих на ГХ залежно від наявності та ступеня ожиріння порівняно з групою контролю (табл. 1).

Концентрація обох цитокінів у групах обстежених хворих на ГХ була статистично значуще вищою за показники контрольної групи незалежно від наявності та ступеня супутнього ожиріння (див. табл. 1). При цьому найвищий рівень хемерину відзначено у хворих на ГХ із нормальною масою тіла та з ожирінням I ступеня. Подібні дані отримані також і для несфатину-1, максимальний вміст якого спостерігався у хворих на ГХ з нормальною та надлишковою масою тіла. Аналізуючи отримані результати, можна припустити, що підвищення вмісту хемерину й несфатину-1 у сироватці крові підтверджує роль цих цитокінів у патогенетичних механізмах формування АГ. Водночас підвищення синтезу хемерину й несфатину-1 у пацієнтів з ГХ на ранніх стадіях розвитку ожиріння стає компенсаторною реакцією організму на порушення метаболічних процесів, що виснажується при подальшому прогресуванні.

Для детальнішого вивчення впливу активності хемерину й несфатину-1 на особливості параметрів ДМАТ на другому етапі статистичного аналізу провели кластеризацію масиву обстежених пацієнтів із ГХ за рівнями цих адипоцитокінів у сироватці крові; отримали чотири кластери, що не перетинаються, з похибкою  $p = 0,138$  (рисунок).

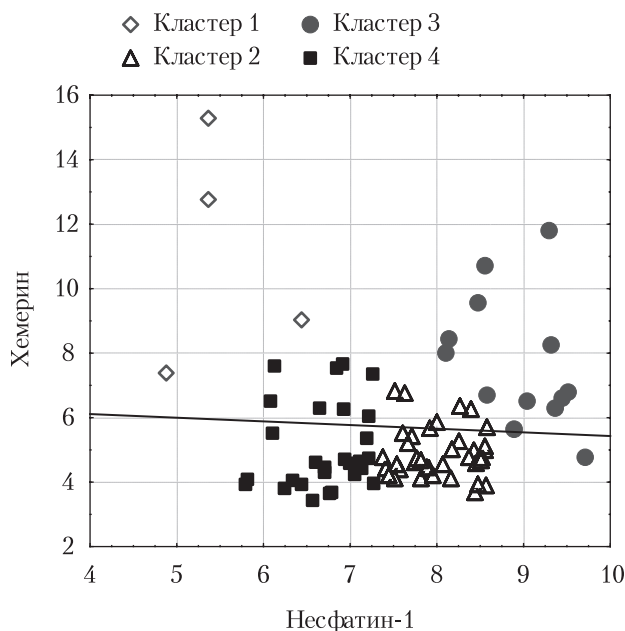
Найбільша кількість хворих ( $n = 37$ ; 45 %) потрапила до другого кластера, який характеризувався порівняно високим вмістом несфатину-1 в сироватці крові (статистично значуще вищим, ніж у першому й четвертому кластерах) та порівняно низьким рівнем хемерину (статистично значуще нижчим, ніж у першому і третьому кластерах). ІМТ пацієнтів цього кластера перебував у межах «над-

Т а б л и ц я 1

Рівні хемерину й несфатину-1 у сироватці крові в пацієнтів з ГХ залежно від наявності та ступеня ожиріння

Показник	Контрольна група (n = 12)	ГХ без ожиріння (n = 17)	ГХ та надлишкова маса тіла (n = 26)	ГХ та ожиріння I ступеня (n = 16)	ГХ та ожиріння II–III ступеня (n = 23)
Хемерин, нг/мл	3,92 (3,75; 4,29)	5,26 (4,56; 6,52) p = 0,001	4,76 (4,42; 6,29) p = 0,0002	5,99 (4,64; 5,91) p = 0,0004	5,4 (4,09; 6,6) p = 0,04
Несфатин-1, нг/мл	4,54 (4,24; 4,87)	8,04 (7,41; 8,58) p = 0,0001	7,58 (6,71; 8,45) p = 0,000001	7,22 (6,7; 8,0) p = 0,00005	7,64 (6,94; 8,44) p = 0,00005

p – рівень статистичної значущості різниці щодо контрольної групи.



**Рисунок.** Результати кластеризації пацієнтів з ГХ за рівнями хемерину й несфатину-1 у сироватці крові

лишкова маса тіла — ожиріння I ступеня». Другим за чисельністю виявився четвертий кластер (n = 28; 34%), в якому вміст хемерину в сироватці крові був також статистично значуще нижчим, ніж у хворих першого і третього кластерів, проте й рівень несфатину-1 в сироватці крові в цих осіб був статистично значуще нижчим, ніж у другому і третьому кластерах, але вищим, ніж у першому кластері. За ІМТ статистично значущих відмінностей між другим і четвертим кластерами не виявлено. Хворим третього кластера (n = 13; 16%) був притаманний високий рівень обох цитокінів сироватки крові: рівень несфатину-1 у хворих цього кластера виявився статистично значуще вищим, ніж в інших кластерах; вміст хемерину в сироватці крові статистично значуще перевищував цей показник у хворих другого й четвертого кластерів, але залишався нижчим ніж, у першому кластері. Слід відзначити, що в пацієнтів цього кластера ІМТ був статистично значуще нижчим, ніж в інших кластерах, і перебував у

межах «нормальна — надлишкова маса тіла». У перший кластер увійшло 4 (5%) хворих, у яких вміст хемерину в сироватці крові був статистично значуще вищим, а несфатину-1 — нижчим, ніж в інших кластерах (табл. 2).

Кореляційний аналіз дав змогу виявити помірний позитивний кореляційний зв'язок між концентрацією двох цитокінів у обстежених хворих ( $r = +0,36, p < 0,05$ ).

За результатами міжкластерного аналізу деякі параметри ДМАТ статистично значуще відрізнялися між означеними кластерами (табл. 3).

Статистично значущі відмінності між кластерами виявлені в параметрах ДМАТ, що характеризують динаміку зміни АТ у ранкові години, денної варіабельності АТ та добового індексу АТ (див. табл. 3). Прогностичне значення цих показників як предикторів серцево-судинних катастроф сьогодні — загальновідомий факт. Так, зміни біологічних циркадних ритмів АТ за типом non-dipper та night-peaker статистично значуще асоціюються з більшим ураженням органів-мішеней. Також відомо, що хворі з патологічними типами циркадних ритмів АТ, особливо жінки, мають статистично значуще вищий рівень серцево-судинних ускладнень [5, 18]. Істотним і незалежним чинником ризику розвитку ураження органів-мішеней, що впливає на прогноз захворювання, слугує варіабельність систолічного й діастолічного АТ. У дослідженні К. Eguchi та співавт. (2009) нічна варіабельність АТ при ДМАТ була потужним предиктором серцево-судинних ускладнень, незалежним від інших показників. Автори встановили, що нічна варіабельність АТ слугує вагомим предиктором майбутніх серцево-судинних захворювань [7]. Схожі дані отримано в дослідженні ASCOT-BPLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm) [15].

У нашому дослідженні підвищений ІМТ та високий вміст хемерину в сироватці крові в пацієнтів першого кластера асоціювався зі зміною циркадного ритму АТ за типом non-dipper, що статистично значуще відрізнялося від результатів, отриманих в інших кластерах. Відносно низький рівень хемери-

Т а б л и ц я 2

**Рівні хемерину й несфатину-1 у сироватці крові обстежених хворих, розподілених на різні кластери залежно від ІМТ**

Показник	Кластер 1 (n = 4)	Кластер 2 (n = 37)	Кластер 3 (n = 13)	Кластер 4 (n = 28)
Хемерин, нг/мл	11,12 (8,20; 14,02)	4,91 (4,42; 5,26) $p_1 = 0,001$	7,70 (6,52; 8,44) $p_2 = 0,000005; p_1 = 0,05$	5,04 (4,01; 6,16) $p_1 = 0,03; p_3 = 0,00006$
Несфатин, нг/мл	5,52 (5,12; 5,90)	8,02 (7,67; 8,43) $p_1 = 0,001$	8,96 (8,55; 9,37) $p_1 = 0,003; p_2 = 0,000012$	6,70 (6,39; 7,08) $p_1 = 0,06; p_2 = 0,0001; p_3 = 0,00001$
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	33,3 (30,5; 36,2)	30,7 (25,3; 34,7)	25,2 (23,1; 26,8) $p_1 = 0,04; p_2 = 0,04$	31,9 (27,1; 34,7) $p_3 = 0,02$

Рівень статистичної значущості різниці:  $p_1$  — щодо кластера 1;  $p_2$  — щодо кластера 2;  $p_3$  — щодо кластера 3.

Т а б л и ц я 3

**Особливості параметрів ДМАТ обстежених хворих, зарахованих до різних кластерів за рівнями хемерину й несфатину-1 у сироватці крові**

Показник	Норма	Кластер 1 (n = 4)	Кластер 2 (n = 37)	Кластер 3 (n = 13)	Кластер 4 (n = 28)
Циркадний ритм АТ					
Dipper		0	22 (59 %)	10 (77 %)	12 (45 %)
Non-dipper		4 (100 %)	8 (22 %)	3 (23 %)	12 (45 %)
Night-peaker		0	3 (7 %)	0	4 (10 %)
Over-dipper		0	4 (11 %)	0	0
			$p_1 = 0,04$	$p_1 = 0,02$	$p_1 = 0,02; p_2 = 0,02; p_3 = 0,04$
ВарСАТ (Д), мм рт. ст.	< 15	25,3 (22; 28)	17,9 (14; 20) $p_1 = 0,03$	19,5 (15; 24) $p_1 = 0,03$	19,2 (15; 23) $p_1 = 0,02$
ВарДАТ (Д), мм рт. ст.	< 14	19,0 (17; 21)	13,4 (11; 15) $p_1 = 0,02$	15,1 (12; 20) $p_1 = 0,03$	14,1 (11; 16) $p_1 = 0,03$
ШРПСАТ, мм рт. ст./год	< 10	16,17 (14,8; 17,6)	14,06 (7,1; 18,1)	31,22 (11,0; 48,6) $p_1 = 0,04; p_2 = 0,05$	15,30 (9,0; 20,6) $p_3 = 0,04$
ШРПДАТ, мм рт. ст./год	< 10	12,98 (11,8; 14,2)	15,62 (12,5; 21,5)	21,65 (7,4; 22,6) $p_1 = 0,04; p_2 = 0,03$	9,45 (4,0; 12,3) $p_3 = 0,04$
ВРПСАТ, мм рт. ст.	< 56	69,0 (59; 79)	37,2 (28; 47) $p_1 = 0,002$	55,0 (44; 69) $p_2 = 0,008$	50,1 (37; 68) $p_2 = 0,03$
ВРПДАТ, мм рт. ст.	< 30–36	55,5 (47; 64)	24,6 (14; 32) $p_1 = 0,03$	38,1 (28; 48) $p_2 = 0,004$	34,3 (20; 46)

Рівень статистичної значущості різниці:  $p_1$  – щодо кластера 1;  $p_2$  – щодо кластера 2;  $p_3$  – щодо кластера 3.

ну та відносно високий вміст несфатину-1 у хворих другого кластера відповідали переважному розподілу циркадних ритмів АТ за типом dipper. Біологічний циркадний ритм (dipper) також був більш притаманний пацієнтам третього кластера, які мали високий рівень обох цитокінів. Проте необхідно відзначити, що ІМТ хворих цього кластера був найнижчим. У четвертому кластері за типами циркадного ритму АТ dipper і non-dipper хворі розподілилися рівномірно, що статистично значуще відрізняється від інших кластерів. Величини ВарСАТ (Д) і ВарДАТ (Д) у хворих першого кластера також були статистично значуще вищими, ніж у другому, третьому і четвертому кластерах, які статистично значуще не відрізнялися між собою за цим параметром ДМАТ. Високі рівні цитокінів у сироватці крові у третьому кластері асоціювалися з високою ШРПСАТ (ДАТ), статистично значуще перевищуючи цей показник у другому, третьому і четвертому кластерах. За параметром ВРПСАТ (ДАТ) найсприятливішим виявився другий кластер, у якому цей показник був статистично значуще нижчим, ніж в інших кластерах.

Під час проведення кореляційного аналізу виявлено помірний прямий кореляційний зв'язок між вмістом хемерину в сироватці крові й такими параметрами ДМАТ: ШРПСАТ і ШРПДАТ ( $r = 0,35$ ,  $p < 0,05$ ); ВРПСАТ і ВРПДАТ ( $r = 0,3$ ,  $p < 0,05$ ); ВарСАТ і ВарДАТ ( $r = 0,34$ ,  $p < 0,05$ ). Кореляцій між параметрами ДМАТ та рівнем несфатину-1 не виявлено.

Застосування кластерного аналізу залежно від параметрів ДМАТ, ІМТ та вмісту хемерину й несфа-

тину-1 у сироватці крові дає змогу здійснити індивідуалізацію пацієнтів з ГХ та підвищити якість прогнозування ризику серцево-судинних катастроф.

## Висновки

Концентрація обох цитокінів в обстежених пацієнтів із гіпертонічною хворобою була статистично значуще вищою за показники контрольної групи незалежно від наявності та ступеня супутнього ожиріння. При цьому найвищий рівень хемерину відзначено у хворих на гіпертонічну хворобу з нормальною масою тіла та ожирінням I ступеня. Подібні дані отримані також і для несфатину-1, максимальний вміст якого був у хворих на гіпертонічну хворобу з нормальною та надлишковою масою тіла.

Під час проведення кореляційного аналізу виявлено помірний прямий кореляційний зв'язок між вмістом хемерину в сироватці крові й такими параметрами добового моніторингу артеріального тиску: швидкість ранкового приросту систолічного й діастолічного артеріального тиску; величина ранкового приросту систолічного й діастолічного артеріального тиску; варіабельність систолічного й діастолічного тиску протягом денних і нічних годин. Кореляцій між параметрами добового моніторингу артеріального тиску й рівнем несфатину-1 не виявлено.

Міжкластерний аналіз показав статистично значущі відмінності між кластерами пацієнтів щодо параметрів добового моніторингу артеріального тиску, які характеризують динаміку зміни артеріального тиску в ранкові години, денної варіабель-



ності артеріального тиску та добового індексу артеріального тиску. Найбільш прогностично несприятливим за типом розподілу циркардних ритмів артеріального тиску, варіабельності систолічного й діастолічного тиску протягом денних і нічних годин виявився перший кластер, в якому високий рівень хемерину в сироватці крові асоціювався з підвищенням індексу маси тіла. Водночас хворі третього кластера з високими рівнями обох цитоки-

нів і низьким індексом маси тіла мали переважний розподіл циркардних ритмів артеріального тиску за типом *dipper*, але високу швидкість ранкового приросту систолічного артеріального тиску (діастолічного артеріального тиску). Найсприятливішим у співвідношенні з параметрами добового моніторингу артеріального тиску виявився другий кластер з помірно низьким вмістом хемерину та високим рівнем несфатину-1 у сироватці крові.

*Конфлікту інтересів немає.*

*Участь авторів: концепція і дизайн дослідження, редагування тексту — О. К., Т. А.; збір та обробка матеріалу — С. І.; статистичне опрацювання даних — С. І., О. Г.; написання тексту — О. К., Т. А., С. І., О. Г.*

## Література

1. Артеріальна гіпертензія. Оновлена та адаптована клінічна настанова, заснована на доказах (2012 рік) // Артеріальна гіпертензія. — 2012. — № 1 (21). — С. 96–152.
2. Біловола О. М., Ковальова О. М., Попова С. С. та ін. Ожиріння в практиці кардіолога та ендокринолога. — Тернопіль: Укр медкнига, 2009. — 620 с.
3. Дзяк Г. В., Колесник Т. В., Погорецкий Ю. Н. Суточное мониторирование артериального давления. — К.: Ферзь, 2005. — 200 с.
4. Романцова Т. И., Овсянникова А. В. Периваскулярная жировая ткань: роль в патогенезе ожирения, сахарного диабета 2 типа и сердечно-сосудистой патологии // Ожирение и метаболизм. — 2015. — № 12 (4). — С. 5–13.
5. Сиренко Ю. Н. Гипертоническая болезнь и артериальные гипертензии. — Донецк: Издатель Заславский А. Ю., 2011. — 288 с.
6. Bozaoglu K., Curran J.E., Stocker C.J. et al. Chemerin, a novel adipokine in the regulation of angiogenesis // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2010. — Vol. 95. — P. 2476–2485.
7. Eguchi K., Ishikawa J., Hoshida S. et al. Night time blood pressure variability is a strong predictor for cardiovascular events in patients with type 2 diabetes // Am. J. Hypertens. — 2009. — Vol. 22 (1). — P. 46–51.
8. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension // J. Hypertens. — 2013. — Vol. 31 (7). — P. 1281–1357.
9. Fu-Zong Wu, Carol C. Wu, Pei-Lun Kuo, Ming-Ting Wu. Differential impacts of cardiac and abdominal ectopic fat deposits on cardiometabolic risk stratification // BMC Cardiovasc. Disord. — 2016. — Vol. 16 (20). Published online 2016 Jan 22. doi: 10.1186/s12872-016-0195-5.
10. Gina L. C. Yosten, Willis K. Samson. Neural circuitry underlying the central hypertensive action of nesfatin-1: melanocortins, corticotropin-releasing hormone, and oxytocin // Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. — 2014. — Vol. 306 (10). — P. 722–727.
11. Goralski K. B., Carthy T. C., Hanniman E. A. et al. Chemerin, a novel adipokine that regulates adipogenesis and adipocyte metabolism // J. Biol. Chem. — 2007. — Vol. 282. — P. 28175–28188.
12. Kyoungjune Pak, Seung Hun Lee, Jeong Gyu Lee. et al. Comparison of Visceral Fat Measures with Cardiometabolic Risk Factors in Healthy Adults // Published online 2016 Apr 4. doi: 0.1371/journal.pone.0153031.
13. Lobato N. S., Neves K. B., Filgueira F. P. et al. The adipokine chemerin augments vascular reactivity to contractile stimuli via activation of the MEK-ERK1/2 pathway // Life Sciences. — 2012. — Vol. 91 (13–14). — P. 600–606.
14. Muruganandan S., Roman A. A., Sinal C. J. Role of chemerin/cmklr1 signaling in adipogenesis and osteoblastogenesis of bone marrow stem cells // J. Bone Miner Res. — 2010. — Vol. 25. — P. 222–234.
15. Ostergren J., Poulter N. R., Sever P. S. et al. ASCOT investigators. The Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial: blood pressure-lowering limb: effects in patients with type II diabetes // J. Hypertens. — 2008. — Vol. 26 (11). — P. 2103–2111.
16. Shah R. V., Murthy V. L., Abbasi S. A. et al. Visceral adiposity and the risk of metabolic syndrome across body mass index: the MESA Study // JACC Cardiovasc. Imaging. — 2014. — Vol. 7 (12). — P. 1221–1235.
17. Takahashi M., Okimura Y., Iguchi G. et al. Chemerin regulates beta-cell function in mice // Sci. Rep. — 2011. — Vol. 1. — P. 123–128.
18. Verdecchia P., Angeli F., Mazzotta G. et al. Day-night dip and early-morning surge in blood pressure in hypertension: prognostic implications // Hypertension. — 2012. — Jul. Vol. 60 (1). — P. 34–42.
19. Watts S. W., Dorrance A. M., Penfold M. E. et al. Chemerin connects fat to arterial contraction // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. — 2013. — Jun. Vol. 33 (6). — P. 1320–1328.
20. Wittamer V., Franssen J. D., Vulcano M. et al. Specific recruitment of antigen-presenting cells by chemerin, a novel processed ligand from human inflammatory fluids // J. Exp. Med. — 2003. — Vol. 198. — P. 977–985.
21. Yamawaki H., Takahashi M., Mukohda M. et al. A novel adipocytokine, nesfatin-1 modulates peripheral arterial contractility and blood pressure in rats // Biochem. Biophys. Res. Commun. — 2012. — Vol. 418. — P. 676–681.

## Уровни хемерина и несфатина-1 в сыворотке крови и параметры суточного мониторирования артериального давления у пациентов с гипертонической болезнью

**О. Н. Ковалёва, Т. В. Ащеулова, С. В. Иванченко, А. В. Гончарь**

Харьковский национальный медицинский университет

**Цель работы** — изучить взаимосвязь между уровнями хемерина и несфатина-1 в сыворотке крови и параметрами суточного мониторирования артериального давления (СМАД) у пациентов с гипертонической болезнью (ГБ) в зависимости от индекса массы тела (ИМТ).

**Матеріали і методи.** У 82 больных ГБ в візасті 60 (55; 66) лет (в том числі 26 пацієнтів с избыточной массой тела и 39 пацієнтів с ожирением) выполнено СМАД. Уровни хемерина и несфатина-1 в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом с использованием набора реактивов Human Chemerin и Human Nesfatin-1 Elisa Kit (Kono Biotech Co., Ltd., КНР). Статистическую обработку результатов проводили с использованием критериев Манна – Уитни, Пирсона, кластерного анализа. Количественные признаки описывали с помощью медианы, значений верхнего и нижнего квартилей выборки.

**Результаты и обсуждение.** Уровни хемерина и несфатина-1 в сыворотке крови были статистически значимо выше у больных ГБ ( $p = 0,001$ ) по сравнению со здоровыми лицами независимо от ИМТ. Для выявления общего влияния концентрации обоих цитокинов на особенности параметров СМАД проведен кластерный анализ методом К-средних, получено четыре кластера, которые не пересекаются, с погрешностью  $p = 0,138$ . Межкластерный анализ позволил выявить статистически значимые различия между кластерами в параметрах СМАД, характеризующих динамику изменения АД в утренние часы, таких как скорость (СУПСАД и СУПДАД) и величина (ВУПСАД и ВУПДАД) утреннего подъема АД, дневной систолической и диастолической вариабельности АД (VarСАД (Д) и ВарДАД (Д)) и циркадного ритма АД. При этом наиболее прогностически неблагоприятным по типу распределения циркадных ритмов АД, ВарСАД и ВарДАД оказался первый кластер, в котором высокий уровень хемерина в сыворотке крови – 11,12 (8,2; 14,02) нг/мл – ассоциировался с повышенными значениями ИМТ – 33,31 (30,47; 36,15) кг/м<sup>2</sup>. В отличие от этого, больные третьего кластера с высокими уровнями обоих цитокинов в сыворотке крови (хемерин 7,7 (6,52; 8,44) нг/мл, несфатин-1 8,96 (8,55; 9,37) нг/мл) и низким ИМТ (25,2 (23,1; 26,8) кг/м<sup>2</sup>) имели преимущественное распределение циркадных ритмов АД по типу *dipper*, но высокую СУПСАД и СУПДАД. Наиболее благоприятным в соотношении с параметрами СМАД оказался второй кластер с умеренно низким содержанием хемерина – 4,91 (4,42; 5,26) нг/мл и высоким уровнем несфатина-1 – 8,02 (7,67; 8,43) нг/мл сыворотки крови. При корреляционном анализе выявлена умеренной силы прямая корреляционная связь между содержанием хемерина в сыворотке крови и следующими параметрами СМАД: СУПСАД и СУПДАД ( $r = 0,35$ ,  $p < 0,05$ ); ВУПСАД и ВУПДАД ( $r = 0,3$ ,  $p < 0,05$ ); ВарСАД и ВарДАД ( $r = 0,34$ ,  $p < 0,05$ ). Корреляций между параметрами СМАД и уровнем несфатина-1 в сыворотке крови не обнаружено.

**Выводы.** Уровни хемерина и несфатина-1 в сыворотке крови у больных ГБ статистически значимо повышены независимо от наличия и степени ожирения. В ходе исследования выявлена связь между уровнем хемерина в сыворотке крови и циркадным ритмом, дневной вариабельностью АД и параметрами СМАД, характеризующими динамику изменения АД в утренние часы. Убедительных данных о влиянии содержания несфатина-1 в сыворотке крови на показатели СМАД не получено.

**Ключевые слова:** гипертоническая болезнь, ожирение, суточное мониторирование артериального давления, цитокины, хемерин, несфатин-1.

## Chemerin and nesfatin-1 serum levels and parameters of ambulatory blood pressure monitoring in hypertensive patients

O. M. Kovaleva, T. V. Ashcheulova, S. V. Ivanchenko, O. V. Honchar

Kharkiv National Medical University

**The aim** – to study the relationship between chemerin and nesfatin-1 serum levels and features of ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) in patients with essential hypertension (EH), depending on the body mass index (BMI).

**Materials and methods.** ABPM was conducted in 82 hypertensive patients aged 60 (55; 66) years (including 26 patients with overweight and 39 with obesity). Serum levels of chemerin and nesfatin-1 were determined by ELISA using Human Chemerin and Human Nesfatin-1 ELISA kits (Kono Biotech Co., Ltd., China). Statistical analysis was performed using the Mann-Whitney test, Pearson criterion, cluster analysis. Quantitative characteristics were presented as median, upper and lower quartiles.

**Results and discussion.** Serum levels of chemerin and nesfatin-1 were significantly higher in patients with hypertension ( $p = 0.001$ ) compared with healthy individuals, regardless of BMI. To identify the impact of both cytokines' concentration on ABPM parameters, cluster analysis by the method of k-means was performed, obtaining four clusters with an accuracy of  $p = 0.138$ . Inter-cluster analysis has revealed the statistically significant differences between the parameters of ABPM that characterize the dynamics in the morning blood pressure change, such as speed (SMISBP and SMIDBP) and quantity (TMISBP and TMIDBP) of morning increase in blood pressure, daytime systolic and diastolic blood pressure variability (VarSBP (D) and VarDBP (D)), and circadian rhythm of blood pressure. The 1st cluster (where high levels of serum chemerin – 11.12 (8.2; 14.02) ng/mL – were associated with high values of BMI – 33.31 (30.47; 36.15) kg/m<sup>2</sup>) appeared to be the most prognostically unfavorable according to the type of circadian patterns of blood pressure distribution, values of VarSBP and VarDBP. In contrast, patients of the third cluster with high levels of both cytokines in the serum (chemerin – 7.7 (6.52; 8.44) ng/ml, nesfatin-1 – 8.96 (8.55; 9.37) ng/ml and a low BMI (25.2 (23.1; 26.8) kg/m<sup>2</sup>) had a prevailing «dipper» type distribution of circadian rhythm of blood pressure, but high SMISBP and SMIDBP. The 2nd cluster with moderately low chemerin – 4.91 (4.42; 5.26) ng/ml, and high nesfatin-1 levels – 8.02 (7.67, 8.43) ng/ml turned out to be the most favorable in relation to the ABPM indices. The correlation analysis has revealed the presence of moderate direct correlation between the serum chemerin and the following parameters of ABPM: SMISBP and SMIDBP ( $r = 0.35$ ,  $p < 0.05$ ); TMISBP and TMIDBP ( $r = 0.3$ ,  $p < 0.05$ ); VarSBP and VarDBP ( $r = 0.34$ ,  $p < 0.05$ ). There was no correlation revealed between the parameters of ABPM and nesfatin-1 serum levels.

**Conclusions.** Serum levels of chemerin and nesfatin-1 in patients with essential hypertension were significantly increased compared to the control group, regardless of the presence and degree of obesity. The study has shown the association between serum levels of chemerin and circadian rhythm, daily variability of blood pressure and ABPM parameters characterizing the dynamics of morning blood pressure change. The compelling evidence of the nesfatin-1 levels impact on the indices of ABPM has not been found.

**Key words:** essential hypertension, obesity, ambulatory blood pressure monitoring, cytokines, chemerin, nesfatin-1.