

О. Я. Бабак, К. І. Терешкін, В. В. Школьник

РІВНІ АПЕЛІНУ У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ У ПОЄДНАННІ З ОЖИРІННЯМ І ЙОГО ЗМІНИ ПІД ВПЛИВОМ АНТИГІПЕРТЕНЗИВНИХ ПРЕПАРАТІВ

Харківський національний медичний університет, Харків, Україна

УДК 577.112.6.017:616.12-008.331.1-085:616-056.52

О. Я. Бабак, К. І. Терешкин, В. В. Школьник

УРОВНИ АПЕЛИНА У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ В СОЧЕТАНИИ С ОЖИРЕНИЕМ И ЕГО ИЗМЕНЕНИЯ ПОД ВОЗДЕЙСТВИЕМ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫХ ПРЕПАРАТОВ

Харьковский национальный медицинский университет, Харьков, Украина

Исследованы изменения уровней апелина и оксида азота у больных гипертонической болезнью. Сделан вывод об их влиянии на течение гипертонической болезни в сочетании с ожирением. Доказано, что у больных гипертонической болезнью с абдоминальным ожирением, которые составляют группу высокого кардиоваскулярного риска, назначение современной комбинации антигипертензивных препаратов (олмесартана с амлодипином) приводит к улучшению метаболических показателей и существенно улучшает вазодилататорные свойства за счет повышения уровня апелина и оксида азота.

Ключевые слова: апелин, оксид азота, гипертоническая болезнь, комбинация антигипертензивных препаратов.

UDC 577.112.6.017:616.12-008.331.1-085:616-056.52

O. Ya. Babak, K. I. Tereshkin, V. V. Shkolnik

LEVELS OF APELIN IN PATIENTS WITH HYPERTENSION ASSOCIATED WITH OBESITY AND CHANGES UNDER THE INFLUENCE OF ANTIHYPERTENSIVE MEDICATIONS

The Kharkov National Medical University, Kharkiv, Ukraine

Actuality. Apelin has recently attracted much attention of researchers. On the basis of this fat hormone, aim of our work was to determine the apelin role in lipid metabolism, the progression of obesity, insulin resistance development, the formation of hypertension combined with obesity and track changes in its level under the antihypertensive therapy combination influence.

Materials and methods. We examined 60 patients with essential hypertension, which were divided into two experimental groups: hypertension and hypertension combined with obesity. Patients of both experimental groups were measured the apelin level with further study its relationship with the severity of the disease course in both groups. All patients received a combination of antagonist-II receptor olmesartan and amlodipine calcium. Treatment duration was 6 months. The study was conducted before prescribing antihypertensive therapy and after 6 months of treatment.

Our data suggest that the least apelin level was observed in patients with hypertension burdened with abdominal obesity.

Results. The paper shows that one of the mechanisms of apelin action is its effect on the NO synthesis, which inhibited effectiveness against hypertension and hypertension with obesity. Vasoprotective functions of NO, in addition to participation in vasoregulation, lie in the modulation of the release of vasoactive mediators, blocking LDL oxidation, inhibition of adhesion of monocytes and platelets in the vascular wall. In addition, NO inhibits the expression of proinflammatory genes in the vessel's wall, in particular transcription factor NFkB.

Conclusions. Thus, it was proved that in hypertensive patients with abdominal obesity, which constitute a group at high cardiovascular risk, the appointment of a modern combination of antihypertensive drugs (olmesartan with amlodipine) leads not only to improvement of the metabolic rate, but also significantly improves the vasodilatory properties due to increased levels of apelin and NO.

Key words: apelin, oxide of nitrogen, hypertensive disease, combination of antihypertension medications.

Перше місце у структурі патології серцево-судинної системи — однієї з головних причин смертності та інвалідизації населення в світі — посідає гіпертонічна хвороба (ГХ), тому вивчення етіології, патогенезу

й особливостей її перебігу, з урахуванням наявності супровідної патології, є важливим і актуальним завданням.

Найголовніший ускладнюючий фактор — наявність метаболічного синдрому, складо-

вою частиною якого є ожиріння (ОЖ) — складний комплекс гуморальних і метаболічних порушень [1]. Розповсюдженість ожиріння зростає з кожним роком, охоплюючи близько 25 % працездатного населення.



На відміну від підшкірного жиру, який становить зазвичай 75 % від усієї жирової тканини організму і є основним сховищем ліпідів, вісцеральний жир сьогодні розглядають як активну гормонопродукуючу тканину. Тобто жирова тканина — не просто пасивний накопичувач жиру («акумулятор енергії»), вона є активним авто-, пара- й ендокринним органом, здатним синтезувати та секретувати в кровотік різні біологічно активні сполуки пептидної і непептидної природи, які відіграють важливу роль у гомеостазі різних систем, у тому числі серцево-судинної. Адипоцити — функціональні одиниці жирової тканини. Вони є джерелом фактора некрозу пухлин-альфа (ФНП-альфа), інгібітора активатора плазміногену-1 (ІАП-1), інтерлейкіну-6 (ІЛ-6), лептину, ангіотензиногену, інсуліноподібного фактора росту-1 (ІФР-1), трансформуючого ростового фактора- β 1, лептину та ін., які, впливаючи на інсулінорецептори, призводять до розвитку інсулінорезистентності (ІР) [1].

Останнім часом значну увагу дослідників привертає апелін, що секретується жировими клітинами людини і мишей у стадії їх дозрівання у великих кількостях порівняно з диференційованими адипоцитами [2] як пробілок, що складається з 77 амінокислот і розщеплюється на кілька активних відмітних за довжиною пептидів — апелін-12, 13, 19, 36. Фізіологічно активна форма — це апелін-36.

Апелін діє як медіатор кардіоваскулярного контролю, включаючи кров'яний тиск і потік крові [3]. Він є одним з найпотужніших з відомих стимуляторів скорочення серця і відіграє роль в оновленні серцевої тканини [4]. Рівень апеліну підвищений у лівих шлуночках у пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю, а також у пацієнтів із хронічним захворюванням печінки [5].

Встановлена роль апеліну в судинному ураженні та в процесах неоваскулогенезу [6]. Відоме патогенетичне значення апеліну в розвитку легеневої гіпертензії [7].

Слід зазначити, що система апелін-APJ-рецептори може бути залучена в модуляцію вільнорадикального окиснення в ендотелії та формування атеросклеротичних бляшок у серцевих судинах.

Апелін є ендогенним лігандом апелінових (APJ) рецепторів, властивості якого подібні до ефектів ліганду рецепторів ангіотензину-II 1-го типу. Незважаючи на те, що апелін і APJ-рецептори широко експресуються в тканинах, патофізіологічна дія апеліну значною мірою залишається не з'ясованою. Не встановлено також механізми взаємодії системи апелін — APJ-рецептори з системою AT-II-рецептор AT-II 1-го типу [8].

Мета роботи — на підставі вивчення гормону жирової тканини апеліну встановити його роль у порушенні ліпідного обміну, прогресуванні ожиріння, розвитку інсулінорезистентності, формуванні гіпертонічної хвороби у поєднанні з ожирінням і відстежити зміни його рівня під впливом комбінованої антигіпертензивної терапії.

Матеріали та методи дослідження

Нами було обстежено 60 хворих на ГХ, які розділено на дві однакові дослідні групи: хворі на ГХ і хворі, у яких ГХ поєднана з ОЖ. Хворим обох дослідних груп проведено вимірювання рівня апеліну з подальшим дослідженням його взаємозв'язку зі ступенем тяжкості стану.

Для цього дослідження були використані клініко-лабораторні біохімічні (визначення рівня апеліну, оксиду азоту) проводили фотометричним методом за реакцією Грісса, загального холестерину та типування ліпідів, рівня глюкози в си-

роватці крові) та інструментальні методи дослідження (моніторинг артеріального тиску протягом доби).

Усі хворі отримували комбінацію антагоніста рецепторів A-II олімесартану та антагоніста кальцію амлодипіну. Тривалість лікування становила 6 міс. Статистичну обробку результатів дослідження проводили на персональному комп'ютері за допомогою статистичного пакета програм Microsoft Excel. Вірогідність різниці між середніми величинами визначали за критерієм Стьюдента. Різницю вважали статистично вірогідною при $p < 0,05$.

Дослідження проводили до призначення гіпотензивної терапії та після 6 міс. лікування.

Результати дослідження та їх обговорення

Отримані нами дані свідчать про те, що найменший вміст апеліну спостерігався у хворих на ГХ, обтяжених абдомінальним ожирінням (АО). Більш детальний аналіз вмісту апеліну в крові у хворих на ГХ з АО залежно від ІР виявив, що в обох групах хворих (з ІР та без неї) даний показник вірогідно відрізнявся від контрольної групи (відповідно $p < 0,01$ і $p < 0,01$). При порівнянні рівнів апеліну в крові хворих на ГХ без АО та при ГХ з АО, але без ІР вірогідних відмінностей не встановлено. При порівнянні вмісту апеліну в крові хворих на ГХ без АО та при ГХ з АО на тлі ІР було встановлено, що в разі ІР він був вірогідно нижчим ($p < 0,05$).

Одним із механізмів дії апеліну є його вплив на синтез NO, ефективність дії якого пригнічується на тлі ГХ і ГХ з ОЖ.

Вазопротекторні функції NO, крім участі у вазорегуляції, полягають у модуляції вивільнення вазоактивних медіаторів, блокуванні окиснення ліпопротеїдів низької щільності, пригніченні адгезії моноцитів і тромбоцитів у судинній стінці. Крім того, NO пригнічує екс-



Вплив олмесартану з амлодипіном на стан ліпідного обміну в обстежених, ммоль/л, М±m

Показник	ГХ + АО		ГХ	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
ЗХС	6,90±0,33	5,40±0,26*	5,80±0,12	5,01±0,23*
ТГ	2,50±0,25	1,90±0,50*	1,740±0,041	1,36±0,44*
ЛПВЩ	0,80±0,05	0,90±0,06	1,02±0,06	1,19±0,05*
ЛПНЩ	4,30±0,04	4,00±0,03	3,64±0,03	3,28±0,05*

Примітка. У табл. 1 і 2: * — вірогідно порівняно з періодом до лікування.

пресію прозапальних генів судинної стінки, зокрема транскрипційного фактора NFκB.

Рівень апеліну і рівень NO вірогідно відрізнялися в обстежених хворих від показників контрольної групи.

Беручи до уваги значення метаболічних порушень, зокрема АО, для розвитку кардіоваскулярних ускладнень, розробка заходів, спрямованих на первинну профілактику серцево-судинних ускладнень, є актуальним і надзвичайно важливим завданням. Значною мірою успіх його розв'язання при лікуванні хворих із метаболічним синдромом визначається ефектами антигіпертензивних препаратів і, зокрема, їх здатністю впливати на процеси вуглеводного та ліпідного обміну.

Відповідно до сучасних рекомендацій з лікування артеріальної гіпертонії запорукою успіху значущого зниження артеріального тиску є використання комбінованої терапії. Для пацієнтів з ОЖ, у першу чергу, основні компоненти такої терапії повинні містити комбінацію препаратів, що знижують активність РААС (ІАПФ і сартани), з препаратами, які зменшують активність симпатичної нервової системи (β-адреноблокатори та не дигідропіридинні антагоністи кальцію), і діуретиками [10; 11]. Висока ефективність використання препаратів, що блокують РААС, при ОЖ доведена у багатьох дослідженнях [11; 12].

У нашій роботі показано, що терапевтична корекція виявлених метаболічних і гемодинамічних порушень відкриває перспективні підходи до зниження кардіоваскулярного ризику у хворих на ГХ з ОЖ.

У динаміці антигіпертензивної терапії (олмесартан з амлодипіном) у хворих на ГХ з АО та без АО, поряд з позитивною клінічною симптоматикою, спостерігалось покращання стану ліпідного та вуглеводного обміну, відбувалися вірогідні змі-

ни вмісту в крові як апеліну, так і NO (табл. 1).

Терапевтичне застосування препаратів було задовільним; з побічних явищ (зі встановленим зв'язком, пов'язаним з прийомом препаратів, або без нього) найчастіше хворі відмічали (p>0,05) втомлюваність (5 %), головний біль (2 %), запаморочення (2 %), серцебиття (4 %), нудоту (1 %). Зазначені симптоми минали самостійно і не потребували корекції гіпотензивної терапії та відміни препаратів.

Вивчення вмісту в крові NO може служити доказом того, що лікування вказаною комбінацією антигіпертензивних препаратів збільшує біодоступність NO, який відіграє значну роль в усуненні ендотеліальної дисфункції у хворих на ГХ з АО та без нього (табл. 2).

Важливими виявилися результати вивчення впливу даних антигіпертензивних препаратів на рівень апеліну в крові, оскільки вірогідне збільшення його після лікування у хворих на ГХ як з АО, так і без нього свідчить про його вазопротекторну ефективність, одним із доказів якого є збільшення вазодилатуючого ефекту, що зумовлюється підвищеним синтезом оксиду азоту.

Таким чином, зменшення ендотеліальної дисфункції в динаміці антигіпертензивної терапії у хворих на ГХ із супровідним АО сприяло антиатерогенній дії, знижувало вивільнення макрофагами вільних кисневих радикалів, стабілізу-

вало проникність ендотелію для ліпідів і позитивно впливало на вміст апеліну в крові.

Висновки

1. Виявлено вірогідне зменшення рівнів апеліну у хворих на гіпертонічну хворобу у поєднанні з абдомінальним ожирінням порівняно з хворими на гіпертонічну хворобу без абдомінального ожиріння та контрольною групою.

2. Одним із механізмів дії апеліну є його вплив на синтез NO, ефективність дії якого пригнічується на тлі гіпертонічної хвороби та гіпертонічної хвороби з ожирінням.

3. У хворих на гіпертонічну хворобу з абдомінальним ожирінням, які становлять групу високого кардіоваскулярного ризику, призначення сучасної комбінації антигіпертензивних засобів (олмесартан з амлодипіном) приводить до поліпшення метаболічних показників і

Таблиця 2

Вміст апеліну та NO в крові обстежених в динаміці лікування олмесартаном з амлодипіном, М±m

Показник	Період обстеження	
	До лікування	Після лікування
Вміст NO, мкмоль/л		
ГХ	11,48±0,12	14,34±0,07*
ГХ + АО	10,54±0,17	12,33±0,09*
Вміст апеліну, пг/мл		
ГХ	265,0±12,7*	320,0±10,7*
ГХ + АО	209,0±11,8	249,0±9,9*



суттєво покращує вазодилаторні властивості за рахунок підвищення рівнів апеліну й оксиду азоту.

Це дослідження є фрагментом НДР кафедри ВМ № 1 та клінічної фармакології Харківського національного медичного університету: «Оптимізувати діагностику та корекцію судинних уражень у хворих на гіпертонічну хворобу у поєднанні з ожирінням на основі вивчення функціонального стану ендотелію та генетичних порушень» (номер держреєстрації 0112U002385). Продовження досліджень у даному напрямі, вивчення гормонів жирової тканини, а саме апеліну, взаємозв'язків з вуглеводним і ліпідним обміном, кардіогемодинамічними змінами дозволять більш ретельно підходити до лікування пацієнтів з цією патологією.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Hypertension and obesity* / A. Aneja, F. El-Atat, S. I. McFarlane, J. R. Sowers // *Recent Progr. Horm. Res.* – 2004. – Vol. 59. – P. 169–205.
2. *Low plasma levels of adiponectin are associated with low risk for future cardiovascular events in patients with clinical evident vascular disease* / G. R. Hajer, Y. van der Graaf, J. K. Olijhoek [et al.] // *Am. Heart J.* – 2007. – Vol. 15, N 750. – P. 1–7.
3. *Charles C. J. Apelin-13 induces a biphasic haemodynamic response and hormonal activation in normal conscious sheep* / C. J. Charles // *J. Endocrinol.* – 2006. – Vol. 189, N 3. – P. 701–710.
4. *Терещенко С. Н. Апелін — новий білок-регулятор в серцево-судинній системі. Обзор* / С. Н. Терещенко, В. П. Масенко, О. В. Черкавська // *Терапевтический архив.* – 2009. – Т. 81, № 9. – С. 68–72.
5. *Apelin prevents cardiac fibroblast activation and collagen production through inhibition of sphingosine kinase* / D. Pchejetski, C. Foussal, C. Alfarano [et al.] // *1 Eur Heart J.* – 2011. – Vol. 25. – P. 389.
6. *Apelin Is Required for Non-Neovascular Remodeling in the Retina* / A. G. McKenzie Jenny, M. Fruttiger, S. Abraham, A. K. Clemens // *Am. J. of Pathology.* – 2012. – Vol. 180. – P. 399–409.
7. *Chandra S. M. Disruption of the Apelin-APJ System Worsens Hypoxia-*

Induced Pulmonary Hypertension / S. M. Chandra, H. Razavi, J. Kim // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology.* – 2011. – Vol. 31. – P. 814–820.

8. *Molecular and function characteristics of APJ/Tissue distribution of mRNA and interaction with the endogenous ligand apelin* / M. Hosoya, Y. Kawamata, S. Fukusumi [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2000. – Vol. 275, N 28. – P. 21061–21067.

9. *Мкртумян А. М. Основной подход к фармакотерапии метаболического синдрома* / А. М. Мкртумян, Е. В. Бирюкова // *Consilium medicum.* – 2006. – Т 8, № 5. – С. 54–57.

10. *Differences in the effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors on the rate of endothelial cell apoptosis: in vitro and in vivo studies* / C. Ceconi, G. Francolini, D. Bastianon [et al.] // *Cardiovasc. Drug Ther.* – 2007. – Vol. 21. – P. 423–429.

11. *ADVANCE Collaborative Group. Effects of fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial* / ADVANCE Collaborative Group // *Lancet.* – 2007. – Vol. 370. – P. 828–840.

12. *The EUROPA investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study)* // *Lancet.* – 2003. – Vol. 362. – P. 782–788.

REFERENCES

1. Aneja A., El-Atat F., McFarlane S.I., Sowers J.R. Hypertension and obesity. *Recent Progr. Horm. Res* 2004; 59: 169-205.
2. Hajer G.R., van der Graaf Y., Olijhoek J.K. et al. Low plasma levels of adiponectin are associated with low risk for future cardiovascular events in patients with clinical evident vascular disease. *Am. Heart J.* 2007; 15 (750): 1-7.
3. Charles C.J. Apelin-13 induces a biphasic haemodynamic response and hormonal activation in normal conscious sheep. *J. Endocrinol* 2006; 189 (3): 701-710.
4. Tereshchenko S.N., Masenko V.P., Cherkavskaya O.V. Apelin — new regulator protein in the cardiovascular system. Overview. *Therapeutic Archives* 2009; 81 (9): 68-72.
5. Pchejetski D., Foussal C., Alfarano C. et al. Apelin prevents cardiac fibroblast activation and collagen production through inhibition of sphingo-

sine kinase. *1 Eur Heart J.* 2011; 25: 389.

6. McKenzie Jenny A.G., Fruttiger M., Abraham S., Clemens A.K. Apelin Is Required for Non-Neovascular Remodeling in the Retina. *Am. J. of Pathology* 2012; 180: 399-409.

7. Chandra S.M., Razavi H., Kim J. Disruption of the Apelin-APJ System Worsens Hypoxia-Induced Pulmonary Hypertension. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 2011; 31: 814-820.

8. Hosoya M., Kawamata Y., Fukusumi S. et al. Molecular and function characteristics of APJ/Tissue distribution of mRNA and interaction with the endogenous ligand apelin. *J. Biol. Chem* 2000; 275 (28): 21061-21067.

9. Mkrumian A.M., Biryukova E.V. The basic approach to drug therapy of metabolic syndrome. *Consilium medicum* 2006; 8 (5): 54-57.

10. Ceconi C., Francolini G., Bastianon D. et al. Differences in the effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors on the rate of endothelial cell apoptosis: in vitro and in vivo studies. *Cardiovasc. Drug Ther* 2007; 21: 423-429.

11. ADVANCE Collaborative Group. Effects of fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *ADVANCE Collaborative Group. Lancet* 2007; 370: 828-840.

12. The EUROPA investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003; 362: 782-788.

Надійшло 12.08.2013

