

(цитокінів, молекул адгезії, ростових факторів тощо). Відомо, що прозапальні цитокіни, окрім негативного впливу на міокард при СН (ремоделювання шлуночків, зниження фракції викиду, деструкція позаклітинного матриксу, апоптоз кардіоміоцитів, роз'єднання  $\beta$ -адренорецепторів й аденілатциклази) [7], негативно впливає і на імунну систему. Очевидно, з цим пов'язані більш виразні зміни клітинного імунітету при ФП. Зростання кількості В-клітин й активованих субпопуляцій лімфоцитів може бути однією з ознак хронічного запалення при даній патології.

### Висновок

Таким чином, фібриляція передсердь на фоні серцевої недостатності характеризується зростанням кількості CD19+, CD25+ та CD95+ лімфоцитів, що свідчить про активність запального процесу.

### ЛІТЕРАТУРА

1. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012 / J. McMurrey, S. Adamopoulus, S. Anker [et al.] // *European Heart Journal*. – 2012. – Vol. 33. – P. 1787–1847.

2. *Heart diseases and stroke statistics — 2013 update: a report from the American Heart Association* / A. S. Go, D. Mozaffarian, V. L. Reger [et al.] // *Circulation*. – 2013. – Vol. 127. – P. e6-e245.

3. *The global health and economic burden of hospitalizations for heart failure: lessons learned from HHF registries* / A. P. Ambrosy, G. C. Fonarov, J. Butler [et al.] // *Am. Coll. Cardiol.* – 2014. – Vol. 63. – P. 1123–1133.

4. *Continuous vs episodic prophylactic treatment with amiodarone for the prevention of atrial fibrillation: a randomized trial* / S. Ahmed, M. Rienstra, H. J. Crijns [et al.] // *JAMA*. – 2008. – Vol. 300. – P. 1784–1792.

5. *Smit M. D. Is inflammation is a risk factor for recurrent atrial fibrillation?* / M. D. Smit, I. van Gelder // *Europace*. – 2009. – Vol. 11. – P. 138–139.

6. *Angiotensin II activates signal transducer and activators of transcription 3 via Rac1 in atrial myocytes and fibroblasts: implication for the therapeutic effect of statin in atrial structural remodeling* / C. T. Tsai, L. P. Lai, K. T. Kuo [et al.] // *Circulation*. – 2008. – Vol. 117. – P. 344–355.

7. *Prevention of atrial fibrillation with 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors* / O. Adam, H. R. Neuberger, M. Bohm [et al.] // *Circulation*. – 2008. – Vol. 118. – P. 1285–1293.

### REFERENCES

1. McMurrey J., Adamopoulus S., Anker S. et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. *European Heart Journal* 2012; 33: 1787-1847.

2. Go A.S., Mozaffarian D., Reger V.L. et al. Heart diseases and stroke statistics — 2013 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2013; 127: e6-e245.

3. Ambrosy A.P., Fonarov G.C., Butler J. et al. The global health and economic burden of hospitalizations for heart failure: lessons learned from HHF registries. *Am. Coll. Cardiol.* 2014; 63: 1123-1133.

4. Ahmed S., Rienstra M., Crijns H.J. et al. Continuous vs episodic prophylactic treatment with amiodarone for the prevention of atrial fibrillation: a randomized trial. *JAMA* 2008; 300: 1784-1792.

5. Smit M.D., van Gelder I. Is inflammation is a risk factor for recurrent atrial fibrillation? *Europace* 2009; 11: 138-139.

6. Tsai C.T., Lai L.P., Kuo K.T. et al. Angiotensin II activates signal transducer and activators of transcription 3 via Rac1 in atrial myocytes and fibroblasts: implication for the therapeutic effect of statin in atrial structural remodeling. *Circulation* 2008; 117: 344-355.

7. Adam O., Neuberger H.R., Bohm M. et al. Prevention of atrial fibrillation with 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors. *Circulation* 2008; 118: 1285-1293.

Надійшла 16.11.2014

УДК 616.127-007.61-07:577.112]:616-008.9:547.455.623]-092

М. Ю. Колесник

## КАРДИОТРОФІН-1 — НОВИЙ МАРКЕР РЕМОДЕЛЮВАННЯ МІОКАРДА ПРИ АРТЕРІАЛЬНІЙ ГІПЕРТЕНЗІЇ З ПОРУШЕННЯМИ МЕТАБОЛІЗМУ ГЛЮКОЗИ (клініко-експериментальне дослідження)

Запорізький державний медичний університет, Запоріжжя, Україна

УДК 616.127-007.61-07:577.112]:616-008.9:547.455.623]-092

М. Ю. Колесник

### КАРДИОТРОФИН-1 — НОВЫЙ МАРКЕР РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ МИОКАРДА ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ С НАРУШЕНИЯМИ МЕТАБОЛИЗМА ГЛЮКОЗЫ (КЛИНИКО-ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

Запорожский государственный медицинский университет, Запорожье, Украина

Кардиотрофин-1 (КТ-1) является регулятором ряда патологических процессов, в том числе формирования гипертрофии миокарда левого желудочка и нарушений углеводного обмена. Были исследованы плазменные уровни циркулирующего КТ-1 у мужчин с артериальной гипертензией (АГ) и нарушениями углеводного обмена, проведена оценка экспрессии КТ-1 в миокарде спон-



танно гіпертензивних крыс з експериментальним сахарним діабетом (СД). Установлено, що наличие порушень метаболізму глюкози асоціюється з підвищенням рівня КТ-1 в плазмі крові у больних з АГ. Кардіотрофін-1 відображає тяжкість ураження органів-мишеней при АГ, найвищі концентрації маркера відзначаються у пацієнтів з наявністю гіпертрофії лівого шлунка, ураження сонних артерій і мікроальбумінурії. У крыс з АГ і СД удільне вміщення КТ-1 в 3,15 разів вище, ніж у нормотензивних тварин, і в 2,66 разів вище, ніж у гіпертензивних крыс без СД.

**Ключові слова:** артеріальна гіпертензія, сахарний діабет, міокард лівого шлунка, кардіотрофін-1.

UDC 616.127-007.61-07:577.112]:616-008.9:547.455.623]-092

M. Yu. Kolesnyk

### CARDIOTROPHIN-1 IS A NEW MARKER OF CARDIAC REMODELING IN ARTERIAL HYPERTENSION WITH GLUCOSE METABOLISM ABNORMALITIES (CLINICAL AND EXPERIMENTAL STUDY)

*The Zaporizhzhia State Medical University, Zaporizhzhia, Ukraine*

**Introduction.** Cardiotrophin-1 (CT-1) is a member of interleukin-6 family which induces cardiac hypertrophy. Recently it was shown that CT-1 is a key regulator of glucose metabolism. The role of CT-1 is not well established in patients with arterial hypertension (AH) with concomitant glucose metabolism disorders.

**The aim of the study** — to estimate the diagnostic accuracy of CT-1 in AH with concomitant glucose metabolism abnormalities.

**Materials and methods.** 180 hypertensive males were divided into 4 groups according to the glycaemic status. 38 patients had isolated AH, 59 patients had AH with insulin resistance (IR), 59 patients were hypertensive with impaired fasting glucose. 24 patients had AH with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus (DM). The plasma level of CT-1 was determined by ELISA. Cardiac expression of CT-1 was investigated in spontaneous hypertensive rats (SHR) with experimental DM and in normotensive Wistar rats by immunohistochemistry.

**Results and discussion.** The plasma level of CT-1 was significantly higher in patients with AH than in normotensive individuals. The hypertensive patients with signs of three target-organ damage had higher concentrations of CT-1 than patients with one organ damage. The presence of glucose metabolism disorders was associated with increased level of plasma CT-1. The highest CT-1 values were found in patients with AH and newly diagnosed DM. The cardiac expression of CT-1 was 3.15-fold higher in SHR rats with experimental DM compared with normotensive rats and 2.6-fold higher in comparison with SHR rats without diabetes.

**Conclusions.** The study showed that CT-1 is increased in hypertensive patients with IFG and DM. These findings suggest that determination of CT-1 can be useful in patients with AH and glucose metabolism abnormalities.

**Key words:** arterial hypertension, type 2 diabetes mellitus, left ventricle myocardium, cardiotrophin-1.

## Вступ

Коморбідність є однією з центральних проблем сучасної медицини. Наявність у хворого двох і більше патогенетично пов'язаних захворювань зумовлює необхідність розробки нових діагностичних і лікувальних підходів. Артеріальна гіпертензія (АГ) та цукровий діабет 2 типу (ЦД) є одними з найбільш поширених хвороб у світі, а темпи їх зростання мають характер неінфекційної пандемії. Артеріальну гіпертензію вважають найчастішим «супутником» ЦД, що реєструється, за даними різних досліджень, у 50–80 % хворих [5]. Останнім часом спостерігається також зростання переддіабету — стану, що охоплює осіб із порушеним рівнем глюкози натще та/або патологічним результатом глюкозотолерантного тесту [11].

Інсулінорезистентність (ІР) є ключовим патогенетичним механізмом ЦД та існує задовго до маніфестації захворювання. Лабораторні ознаки ІР фіксуються майже у половини хворих на АГ [9].

Рання оцінка ураження міокарда є надзвичайно важливим завданням, оскільки майже 80 % хворих на ЦД помирають від серцево-судинних ускладнень. Ідентифікація циркулюючих біологічних маркерів, які б адекватно характеризували стан серцево-судинної системи в умовах коморбідної патології, може вдосконалити діагностичні алгоритми. Одним з таких маркерів, що може бути інформативним при поєднанні АГ з порушеннями вуглеводного обміну, розглядається кардіотрофін-1 (КТ-1). Цей ліганд належить до сімейства інтерлейкіну-6 та реалізує свої ефекти шляхом взаємодії з рецептором gp130. Свою назву він здобув через здатність викликати гіпертрофію кардіоміоцитів у відповідь на механічне розтягнення камер серця, гіпоксію, стрес тощо. Кардіотрофін-1 експресується, переважним чином, у міокарді, але міститься також у скелетних м'язах, легенях, печінці, нирках і жировій тканині. Нещодавно було встановлено, що КТ-1 є важливим регулятором метаболізму глюкози і бере участь у патогенезі ожиріння та метаболічного синдрому [3; 10]. Діагностична цінність КТ-1 в умовах



коморбідної патології залишається нез'ясованою.

**Метою** дослідження стала оцінка інформативності кардіотрофіну-1 при поєднанні артеріальної гіпертензії з порушеннями метаболізму глюкози в клініці та експерименті.

### Матеріали та методи дослідження

**Клінічна частина.** До роботи було залучено 180 чоловіків з неускладненою АГ I–II стадії. Критеріями включення були синусовий ритм, відсутність або нерегулярний прийом терапії, письмова інформована згода на участь у проведенні дослідження. До критеріїв виключення належали АГ III стадії, симптоматичні АГ, гіпертонія «білого халату», ішемічна хвороба серця, вроджені та набуті вади серця, кардіоміопатії, ЦД 1 та 2 типів на інсулінотерапії, хронічні захворювання легень, активні інфекційні й онкологічні хвороби, фракція викиду лівого шлуночка (ЛШ) менше 45 %, швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) менше 60 мл/хв за формулою MDRD. До групи контролю увійшли 40 порівнюваних за віком практично здорових чоловіків.

Усім учасникам виконували стандартне обстеження згідно з уніфікованим клінічним протоколом «Артеріальна гіпертензія» (наказ МОЗ України № 384 від 24.05.2012 р.). «Офісний» артеріальний тиск (АТ) вимірювали тричі з усередненням результатів. Усім пацієнтам проводили добовий моніторинг АТ за допомогою приладу АВРМ-04 (Meditech, Угорщина).

Трансторакальну ехокардіоскопію виконували на ультразвуковому сканері MyLab 50 ( Esaote, Італія). Оцінювали кінцево-діастолічний розмір ЛШ, товщину міжшлуночкової перегородки та задньої стінки ЛШ. Масу міокарда ЛШ з індексацією до площі поверхні тіла (ІММЛШ) розраховували за формулою Американського товариства ехокардіографії. При значенні ІММЛШ більше 115 г/м<sup>2</sup> діагностували гіпертрофію ЛШ. Фракцію викиду ЛШ оцінювали за методом Simpson. Тип діастолічної дисфункції ЛШ встановлювали згідно з рекомендаціями Європейської асоціації ехокардіографії (2009) із розрахунком співвідношення швидкості кровотоку (Е) та руху септальної частини фіброзного кільця мітрального клапана у фазу ранньої діастоли (e').

Ультразвукове сканування сонних артерій проводили з використанням лінійного датчика LA523 (8–12 МГц). Товщину інтима-медіального (ТІМ) комплексу вимірювали у фазу діастоли в 10 точках з кожної сторони дальньої стінки загальної сонної артерії протягом 1 см до біфуркації з усередненням отриманих результа-

тів. Критеріями патологічного ураження сонних артерій вважали ТІМ більше 0,9 мм та/або наявність атеросклеротичної бляшки.

У зразках венозної крові визначали вміст креатиніну, загального холестерину, ліпопротеїдів низької щільності, глюкози та глікозильованого гемоглобіну (HbA1c), а у ранковій сечі — рівень мікроальбуміну з використанням автоматичного аналізатора Prestige 24i (Tokio Boehr, Японія). Рівень інсуліну досліджували імуноферментним методом з використанням набору фірми DRG Diagnostics (Німеччина). Резистентність до інсуліну оцінювали за індексом HOMAIR. Значення вище 2,77 вважалося патологічним. Порушена глікемія натще (ПГН) була визначена як рівень глюкози у плазмі від 6,1 до 6,9 ммоль/л. Цукровий діабет діагностували відповідно до критеріїв Американської асоціації діабетології 2014 р. (рівень глюкози натще >7,0 ммоль/л та/або HbA1c>6,5 %).

Плазмову концентрацію КТ-1 визначали методом твердофазного імуноферментного аналізу за допомогою стандартного набору виробництва фірми RayBiotech, Inc. (США). Зразки крові брали вранці натщесерце у пробірки з EDTA та негайно центрифугували на швидкості 3000 об/хв протягом 10 хв. Отриману плазму зберігали за умов -70 °С. Концентрацію маркера визначали за допомогою мікропланшетного автоматичного фотометра ImmunoChem-2100 (High Technology, США).

**Експериментальна частина.** Експеримент проведено на зрілих щурах на базі Центральної науково-дослідної лабораторії Запорізького державного медичного університету (завідувач проф. А. В. Абрамов). Експериментальних тварин було розподілено на три групи. До першої групи увійшли нормотензивні щури-самці лінії Вістар (n=10), до другої (n=10) — щури-самці зі спонтанною гіпертензією (SHR). До третьої групи включено щурів лінії SHR (n=10), у яких моделювали ЦД шляхом одноразового інтраперитонеального введення стрептозотцину дозою 50 мг/кг, розчиненого у 1 мл 0,1 М цитратного буфера (pH=4,5) після 12-годинного голодування. Експеримент проведено згідно з «Положенням про використання тварин у біомедичних дослідженнях», що узгоджено з «Європейською конвенцією про захист хребетних тварин, які використовуються для дослідних та інших наукових цілей».

Експресію КТ-1 у міокарді досліджували методом імуногістохімії. Методика отримання та підготовки гістологічних препаратів міокарда щурів докладно описана у нашій попередній роботі [1]. Гістологічні зрізи вивчали в ультра-



фіолетовому спектрі збудження за допомогою світлофільтра 38NE з високою емісією (Carl Zeiss, Німеччина) на мікроскопі AxioImager-M2 (Carl Zeiss, Німеччина). Зображення отримували з відеокамери AxioCam-5HRm (Carl Zeiss, Німеччина) та записували у вигляді комп'ютерного файлу з подальшою обробкою системою цифрового аналізу зображення AxioVision 4.8.2 (Carl Zeiss, Німеччина). У кожній експериментальній серії досліджували не менше 100 відеокадрів, у яких статистичному аналізу піддавали такі параметри:

1. Питома площа матеріалу (%), імунореактивного до КТ-1, по відношенню до площі міокарда у відеокадрі. Даний показник відображує інтенсивність експресії КТ-1 у міокарді.

2. Інтенсивність флюоресценції імунореактивного матеріалу (в умовних одиницях флюоресценції), яка відображує концентрацію КТ-1 у міокарді.

3. Питомий вміст КТ-1 у міокарді.

Статистичний аналіз проводили за допомогою програм Statistica 6.0 (Statsoft, США) та SPSS 17.0 (IBM Corp., США). Аналіз нормальності розподілу показників установлювали за критерієм Шапіро — Уїлка. Дані описової статистики надано у вигляді середнього арифметичного та стандартного відхилення або медіани та міжквартильного розмаху залежно від розподілу ознаки. Якісні показники представлені у вигляді абсолютних значень і відсотків. Порівняльний аналіз між групами проводили за непараметричним критерієм Джонкхієра — Терпстра для тренду. Кореляційний аналіз виконували за допомогою критерію Спірмена. Усі статистичні тести були двобічними, відмінності вважали значущими за  $p < 0,05$ .

### Результати дослідження та їх обговорення

**Клінічна частина.** Рівень КТ-1 у когорті хворих на АГ був достовірно вищим, ніж у практично здорових осіб, і становив 169,8 (98,7–558,3) пг/мл у нормотензивних чоловіків, а у пацієнтів з АГ — 300,2 (135,0–863,9) пг/мл ( $p = 0,047$ ).

Переважає кількість пацієнтів мали ознаки субклінічного ураження органів-мішеней. Так, гіпертрофія ЛШ була наявною у 122 (67,8 %) хворих, патологічне ураження сонних артерій — у 120 (66,7 %) осіб, у 109 (60,5 %) пацієнтів виявлено мікроальбумін у ранковій сечі. При цьому у 45 (25 %) хворих були ознаки ураження одного органа-мішені, у 69 (38,3 %) осіб — двох, а у 56 (31,1 %) — трьох органів-мішеней (міокард, судини, нирки). Лише у 10 (5,5 %) па-

цієнтів ушкодження органів-мішеней не виявлено.

Нами проаналізовані зміни рівня КТ-1 залежно від кількості уражених органів-мішеней (рис. 1). Найвищі концентрації маркера були виявлені у пацієнтів із субклінічним ураженням трьох органів, а найнижчі — у хворих з ознаками ушкодження лише одного органа ( $p = 0,002$  для тренду).

На наступному етапі пацієнтів з АГ було розподілено на 4 групи залежно від стану вуглеводного обміну. Першу групу утворили хворі з АГ без порушень метаболізму глюкози ( $n = 38$ ), до другої групи увійшли чоловіки з АГ і ІР ( $n = 59$ ), до третьої — з АГ та ПГН ( $n = 59$ ), четверта група була представлена пацієнтами з АГ та вперше діагностованим ЦД ( $n = 34$ ). Вихідну характеристику обстежених подано у табл. 1. Хворі були порівнюваними за віком, тривалістю АГ, рівнями «офісного» АТ і біохімічними показниками (окрім параметрів вуглеводного обміну). Усі пацієнти з порушеннями метаболізму глюкози мали більший обвід талії, ніж чоловіки з ізольованою АГ. Також у хворих на АГ і ЦД був достовірно вищим рівень систолічного АТ за даними добового моніторингу.

При визначенні КТ-1 у хворих ми зафіксували прогресивне підвищення концентрації цього маркера залежно від тяжкості порушення метаболізму глюкози (рис. 2). Так, найнижчі рівні КТ-1 зареєстровано у хворих без порушень вуглеводного обміну, а найвищі — у осіб з АГ та ЦД. При проведенні кореляційного аналізу встановлені позитивні зв'язки між КТ-1 і віком ( $r = 0,17$ ;  $p = 0,006$ ), рівнем глюкози ( $r = 0,17$ ;  $p = 0,04$ ), індексом НОМА ( $r = 0,16$ ;  $p = 0,008$ ), глікозильованим гемоглобіном ( $r = 0,17$ ;  $p = 0,005$ ).

**Експериментальна частина.** У щурів лінії SHR з експериментальним ЦД була зафіксова-

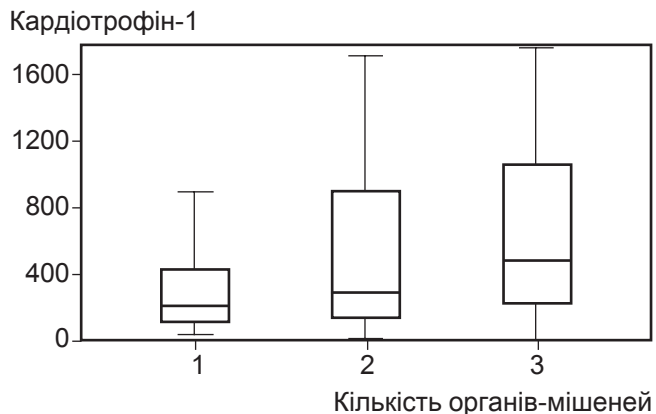


Рис. 1. Плазмові концентрації картіотрофіну-1 у чоловіків з артеріальною гіпертензією залежно від кількості уражених органів-мішеней

## Клінічна та ехокардіографічна характеристика пацієнтів

Показник	Перша група АГ (n=38)	Друга група АГ+ІР (n=59)	Третя група АГ+ПГН (n=59)	Четверта група АГ+ЦД (n=24)	p
Вік, роки	53 (44–58)	51 (45–58)	53 (44–58)	54 (48–60)	0,41
Тривалість АГ, роки	5 (1–10)	4 (2–8)	5 (2–9)	6 (5–12)	0,09
Індекс маси тіла, кг/м <sup>2</sup>	27,3 (24,7–31,0)	28,7 (26,8–32,0)	29 (26,5–32,5)	31,7 (30,8–35,5)	0,002 <sup>x</sup>
Обвід талії, см	97 (89–103)	103 (98–109)	102 (96–110)	111 (105–119)	0,01 <sup>§</sup>
«Офісний» систолічний АТ, мм рт. ст.	151 (139–162)	150 (134–159)	145 (136–161)	148 (142–157)	0,92
«Офісний» діастолічний АТ, мм рт. ст.	99 (92–105)	95 (87–106)	96 (90–105)	94 (89–103)	0,68
Середньодобовий систолічний АТ, мм рт. ст.	141 (135–154)	137 (130–150)	138 (132–147)	150 (141–159)	0,003 <sup>#</sup>
Середньодобовий діастолічний АТ, мм рт. ст.	90 (85–99)	86 (81–93)	88 (82–93)	90 (81–100)	0,15
Креатинін	77 (70–83)	78 (69–90)	79 (71–89)	79 (74–89)	0,86
ШКФ за MDRD, мл/хв	96 (88–109)	98 (83–113)	98 (81–109)	96 (82–102)	0,82
Загальний холестерин	5,7 (5,0–6,7)	5,6 (4,9–6,5)	6,1 (5,4–6,9)	5,4 (5,1–6,9)	0,12
Холестерин низької щільності, ммоль/л	4,3 (3,2–5,1)	4 (3,4–4,6)	4 (3,4–4,8)	4,2 (3,2–4,3)	0,73
Глюкоза плазми венозної крові, ммоль/л	4,9 (4,7–5,1)	5,0 (4,8–5,3)	5,8 (5,4–6,2)	7,4 (6,7–9,2)	<0,0001*
Інсулін, мкОД/мл	10,2 (8,0–11,6)	17,6 (15,3–22,2)	16,7 (11,8–22,5)	20,5 (12,8–25,8)	0,037*
НОМА індекс, од.	2,2 (1,8–2,4)	3,9 (3,3–5,0)	4,1 (2,9–5,5)	6,8 (5,1–9,3)	0,02*
Глікозильований гемоглобін, %	4,4 (4,0–4,6)	4,9 (4,4–5,2)	5,8 (5,2–6,1)	6,8 (6,5–7,6)	<0,0001*
Кінцево-діастолічний розмір ЛШ, см	5,18±0,44	5,23±0,48	5,19±0,47	5,30±0,63	0,76
ІММЛШ, г/м <sup>2</sup>	133 (117–157)	124 (103–156)	130 (106–147)	144 (129–165)	0,1
Фракція викиду ЛШ, %	68,7±5,6	70,4±7,0	69,0±7,1	67,8±6,9	0,38
E/e'	7,4 (6,2–8,9)	7,5 (6,5–9,0)	7,4 (6,0–8,5)	8,2 (7,3–10,8)	0,13
КТ-1	176,1 (106,5–436,2)	282,2 (119,5–650,2)	380 (163,2–851,7)	558,5 (184,8–1045,6)	0,006*

Примітка. \* — p для тренду за тестом Джонкхієра — Терпстра; § — відмінності статистично значущі у хворих першої групи по відношенню до інших груп; x — відмінності статистично значущі у хворих першої групи по відношенню до пацієнтів третьої та четвертої груп; # — відмінності статистично значущі у хворих четвертої групи по відношенню до пацієнтів другої та третьої груп.

на найвища експресія КТ-1 у фрагментах міокарда (табл. 2). Його питомий вміст був у 3,15 разу вищим, ніж у нормотензивних тварин, і у 2,66 разу, ніж у гіпертензивних щурів без ЦД. Аналогічно спрямовані зміни були зафіксовані при аналізі питомої площі й інтенсивності флюоресценції до КТ-1.

Отже, КТ-1 довів свою інформативність при АГ у поєднанні з порушеннями вуглеводного обміну як у клініці, так і в експерименті. Раніше С. Pemberton et al. (2005) продемонстрували, що у щурів лінії SHR тканинна міокардіальна концентрація КТ-1 була на 25 % вищою порівняно з нормотензивними тваринами лінії Вістар — Кіото [7]. У нещодавньому метааналізі К. Song

Кардіотрофін-1

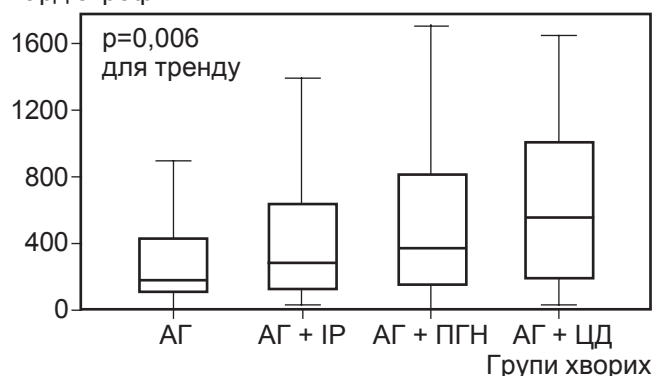


Рис. 2. Плазмові концентрації кардіотрофіну-1 у чоловіків з артеріальною гіпертензією та різними порушеннями метаболізму глюкози



## Вміст кардіотрофіну-1 у міокарді щурів

Параметр	Щури лінії Вістар	Щури зі спонтанною гіпертензією	Щури зі спонтанною гіпертензією та ЦД
Площа флюоресценції до кардіотрофіну-1, %	11,90±0,17	12,50±0,17**	15,10±0,21*§
Інтенсивність флюоресценції кардіотрофіну-1, од.	0,139±0,003	0,1700±0,0060**	0,376±0,017*§
Питомий вміст кардіотрофіну-1, од./мм <sup>2</sup>	17502±530	20712±810#	55132±2327*§

*Примітка.* Дані представлено у вигляді середнє арифметичне ± стандартна похибка середнього. Відмінності статистично значущі при  $p < 0,05$  щодо групи нормотензивних тварин (\*), спонтанно гіпертензивних щурів (§), спонтанно гіпертензивних щурів із ЦД (#).

et al. (2014) було визначено, що циркулюючий КТ-1 при АГ не просто збільшується, але й має прогностичне значення щодо розвитку хронічної серцевої недостатності [8]. У нашому дослідженні продемонстровано, що КТ-1 може також відображувати тяжкість ураження органів-мішеней.

В експериментальному дослідженні на щурах Вістар французькими авторами було показано, що хронічне введення рекомбінантного КТ-1 призводить до гіпертрофії та фіброзу міокарда, збільшує жорсткість аорти та викликає тубуло-інтерстиціальний фіброз у нирках [4]. Це свідчить про те, що КТ-1 є не тільки маркером, але й бере безпосередню участь в ушкодженні органів-мішеней. Указаний факт дає можливість розглянути КТ-1 як об'єкт терапевтичного впливу.

Принциповим результатом клінічної та експериментальної частини нашої роботи є встановлення факту прогресивного збільшення КТ-1 при поєднанні АГ з порушеннями вуглеводного обміну. Наразі вважається, що КТ-1 бере важливу участь у патогенезі ожиріння, метаболічного синдрому та ЦД [10]. Уперше наявність експресії КТ-1 у фрагментах абдомінальної жирової тканини, отриманій під час операцій з хірургічного лікування ожиріння, була встановлена у дослідженні С. Natal et al. (2008) [2]. Автори цієї роботи також визначили, що рівень циркулюючого КТ-1 достовірно вище у хворих з метаболічним синдромом, та встановили пряму кореляцію між рівнем глюкози та КТ-1. В експерименті на культурі жирової тканини цими ж дослідниками було встановлено, що глюкоза має стимулювальний вплив на експресію КТ-1.

Дані щодо взаємозв'язку між КТ-1 та ІР є суперечливими. Так, у китайському популяційному дослідженні не було встановлено впливу ІР на концентрацію КТ-1 [6]. В експерименті на мишах з ожирінням введення рекомбінантного КТ-1 приводило навіть до зменшення проявів ІР [3]. Це зумовлює необхідність проведення подальших досліджень щодо ролі КТ-1 у порушеннях метаболізму глюкози.

## Висновки

1. Кардіотрофін-1 є інформативним маркером як при ізольованій АГ, так і при її поєднанні з порушеннями метаболізму глюкози. Плазмові концентрації КТ-1 у чоловіків з АГ достовірно вищі, ніж у практично здорових чоловіків.
2. Наявність порушень вуглеводного обміну асоціюється зі збільшенням концентрації КТ-1. Найвищі рівні цього маркера фіксуються у хворих з АГ і вперше діагностованим ЦД.
3. Кардіотрофін-1 відображує тяжкість ураження органів-мішеней при АГ з порушеннями метаболізму глюкози. У хворих з наявністю гіпертрофії ЛШ, ураження сонних артерій і мікроальбурії реєструються найвищі рівні КТ-1.
4. Гіперглікемія є потужним індуктором експресії КТ-1 у міокарді спонтанно гіпертензивних щурів з експериментальним ЦД.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Колесник Ю. М. Маркери ремоделювання міокарда щурів при артеріальній гіпертензії та експериментальному цукровому діабеті: роль мітохондріальної дисфункції / Ю. М. Колесник, М. Ю. Колесник, А. В. Абрамов // Фізіологічний журнал. – 2014. – № 3. – С. 18–27.
2. *Cardiotrophin-1* is expressed in adipose tissue and up-regulated in the metabolic syndrome / C. Natal, M. A. Fortunato, P. Restituto [et al.] // *Am J Physiol Endocrinol Metab.* – 2008. – Vol. 294 (1). – P. 52–60.
3. *Cardiotrophin-1* is a key regulator of glucose and lipid metabolism / M. J. Moreno-Aliaga, N. Perez-Echarri, B. Marcos-Gomez [et al.] // *Cell Metab.* – 2011. – Vol. 14 (2). – P. 242–253.
4. *Cardiotrophin-1* is involved in cardiac, vascular, and renal fibrosis and dysfunction / N. Lopez-Andres, A. Rousseau, R. Akhtar [et al.] // *Hypertension.* – 2012. – Vol. 60 (2). – P. 563–573.
5. *Colosia A. D.* Prevalence of hypertension and obesity in patients with type 2 diabetes mellitus in observational studies: a systematic literature review / A. D. Colosia, R. Palencia, S. Khan // *Diabetes Metab Syndr Obes.* – 2013. – Vol. 17 (6). – P. 327–338.
6. *Increased cardiotrophin-1* in subjects with impaired glucose tolerance and newly diagnosed diabetes / H. C. Hung, F. H. Lu, H. Y. Ou [et al.] // *Int J Cardiol.* – 2013. – Vol. 169 (3). – P. 33–34.
7. *Plasma cardiotrophin-1* is elevated in human hypertension and stimulated by ventricular stretch / C. J. Pember-



ton, S. D. Raudsepp, T. G. Yandle [et al.] // *Cardiovasc Res.* – 2005. – Vol. 68. – P. 109–117.

8. *Plasma* cardiotrophin-1 levels are associated with hypertensive heart disease: a meta-analysis / K. Song, S. Wang, B. Huang [et al.] // *J Clin Hypertens (Greenwich)*. – 2014. – Vol. 16 (9). – P. 686–692.

9. Reaven G. M. Relationships among insulin resistance, type 2 diabetes, essential hypertension, and cardiovascular disease: similarities and differences / G. M. Reaven // *J. Clin. Hypertens (Greenwich)*. – 2011. – Vol. 13 (4). – P. 238–243.

10. *Role* of cardiotrophin-1 in obesity and insulin resistance / M. J. Moreno-Aliaga, A. Romero-Lozano, D. Castano [et al.] // *Adipocyte*. – 2012. – Vol. 1 (2). – P. 112–115.

11. *Secular* changes in U. S. prediabetes prevalence defined by Hemoglobin A1c and fasting plasma glucose / K. Bullard, S. Aydah, G. Imperatore [et al.] // *Diabetes Care*. – 2013. – Vol. 36 (8). – P. 2286–2293.

#### REFERENCES

1. Kolesnyk Yu.M., Kolesnyk M.Yu., Abramov A.V. Pathological remodeling of myocardium in spontaneous hypertensive rats with experimental diabetes mellitus: role of mitochondrial dysfunction. *Fiziologichnyi zhurnal* 2014; 3: 18-27.

2. Natal C., Fortuno M.A., Restituto P. et al. Cardiotrophin-1 is expressed in adipose tissue and upregulated in the metabolic syndrome. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2008; 294 (1): 52-60.

3. Moreno-Aliaga M.J., Pérez-Echarri N., Marcos-Gómez B., Larequi E., Gil-Bea F.J., Viollet B., Gimenez I., Martínez J.A., Prieto J., Bustos M. Cardiotrophin-1 is a key regulator of glucose and lipid metabolism. *Cell Metab.* 2011; 14 (2): 242-253.

4. López-Andrés N., Rousseau A., Akhtar R., Calvier L., Icigo C., Labat C., Zhao X., Cruickshank K., Díez J., Zannad F., Lacolley P., Rossignol P. Cardiotrophin-1 is involved in cardiac, vascular, and renal fibrosis and dysfunction. *Hypertension* 2012; 60 (2): 563-573.

5. Colosia A.D., Palencia R., Khan S. Prevalence of hypertension and obesity in patients with type 2 diabetes mellitus in observational studies: a systematic literature review. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2013; 17 (6): 327-338.

6. Hung H.C., Lu F.H., Ou H.Y., Wu H.T., Wu J.S., Yang Y.C., Chang C.J. Increased cardiotrophin-1 in subjects with impaired glucose tolerance and newly diagnosed diabetes. *Int J Cardiol.* 2013; 169 (3): 33-34.

7. Pemberton C.J., Raudsepp S.D., Yandle T.G., Cameron V.A., Richards A.M. Plasma cardiotrophin-1 is elevated in human hypertension and stimulated by ventricular stretch. *Cardiovasc Res.* 2005; 68 (1): 109-117.

8. Song K., Wang S., Huang B., Luciano A., Srivastava R., Mani A. Plasma cardiotrophin-1 levels are associated with hypertensive heart disease: a meta-analysis. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2014; 16 (9): 686-692.

9. Reaven G.M. Relationships among insulin resistance, type 2 diabetes, essential hypertension, and cardiovascular disease: similarities and differences. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2011; 13 (4): 238-243.

10. Moreno-Aliaga M.J., Romero-Lozano M.A., Castaco D., Prieto J., Bustos M. Role of cardiotrophin-1 in obesity and insulin resistance. *Adipocyte* 2012; 1 (2): 112-115.

11. Bullard K.M., Saydah S.H., Imperatore G., Cowie C.C., Gregg E.W., Geiss L.S., Cheng Y.J., Rolka D.B., Williams D.E., Caspersen C.J. Secular changes in U. S. prediabetes prevalence defined by Hemoglobin A1c and fasting plasma glucose. *Diabetes Care.* 2013; 36 (8): 2286-2293.

Надійшла 28.11.2014

Передплачуйте  
і читайте



## ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

Передплата приймається у будь-якому  
передплатному пункті

Передплатний індекс 48717

У випусках журналу:

- ◆ Теорія і експеримент
- ◆ Клінічна практика
- ◆ Профілактика, реабілітація, валеологія
- ◆ Новітні технології
- ◆ Огляди, рецензії, дискусії

