

order to investigate condition of coagulation and aggregation nexuses of hemostasis, matrix metalloproteinases and their inhibitor system, indexes of heart remodeling under influence of different anticoagulation agents, 97 patients with Q-wave myocardial infarction were examined. The treatment led to a decrease of matrix metalloproteinase concentration and an increase of tissue inhibitor of metalloproteinase-1 serum level, a decrease of blood serum procoagulant properties and activation of fibrinolytic processes, decrease of immune-inflammatory reactions and improvement of endothelial function.

Key words: extracellular matrix, protein C, von Willebrand factor, adhesion molecules.

State Medical University (Zaporizhia)

Рецензент – проф. Т.О. Глащук

Buk. Med. Herald. – 2015. – Vol. 19, № 1 (73). – P. 68-73

Надійшла до редакції 06.01.2015 року

© С.М. Кисельов, 2015

УДК 616.12-008.331-056.52-085.244+16.12-008.331

З.М. Кіт, Л.М. Стрільчук

ВПЛИВ АТОРВАСТАТИНУ ТА УРСОДЕЗОКСИХОЛЕВОЇ КИСЛОТИ НА ВМІСТ ЛЕПТИНУ КРОВІ У ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Резюме. Визначення лептину крові імуноферментним методом у 43 осіб із артеріальною гіпертензією в динаміці до та через місяць амбулаторного лікування із застосуванням аторвастатину чи урсодезоксихолевої кислоти показало, що обидва препарати призводили до істотного зниження атерогенності сироватки крові за рахунок зменшення рівня загального холестерину та холестерину ліпопротеїнів низької щільності, більш

виражені у статину, та зниження підвищеного рівня лептину, більш виражене в жовчній кислоті. Вивчення впливу медикаментів на синтез адипоцитокінів в осіб із серцево-судинними ураженнями є перспективним із точки зору можливостей корекції.

Ключові слова: аторвастатин, урсодезоксихолева кислота, лептин.

Вступ. За результатами останніх досліджень, жирова тканина продукує низку адипокінів, що регулюють вуглеводний та ліпідний обміни, запалення та імунний гомеостаз [1, 5, 6], до яких відноситься лептин [6]. Встановлено, що лептин впливає на розвиток артеріальної гіпертензії (АГ) [3, 7, 8]: зі зростанням його рівня спостерігається не тільки прогресивне збільшення індексу маси тіла (ІМТ) та окружності талії, але й систолічного та діастолічного артеріального тиску (АТ), інсуліну та індексу інсулінорезистентності (ІР) [4]. Основним механізмом підвищення АТ під дією лептину вважається активація симпатичної нервової системи, що призводить не тільки до збільшення теплоутворення і використання енергії [11], але й до підвищення АТ та тахікардії [2]. Описана кореляція лептину з рівнем адренореактивності організму за умов підвищеної маси тіла, що супроводжується зміною осмотичної резистентності еритроцитів під впливом бета-блокаторів [3]. Таким чином, у пацієнтів з АГ встановлений лептин-залежний механізм гіперсимпатикотонії, який за умов ожиріння змінюється та втрачає лінійну залежність, що пояснюють розвитком ІР та посиленням секреції ангіотензину. У той же час залишаються невизначеними зміни вмісту лептину в динаміці лікування хворих на АГ. Відомо тільки, що рівень лептину зменшувався з лікуванням АГ, що, однак, залежало від статі

пацієнта: у чоловіків він знижувався істотно, тоді як у жінок цей процес був менш вираженим.

Мета дослідження. Вивчити динаміку кількості лептину у хворих на АГ із надлишковою масою тіла та ожирінням.

Матеріал і методи. Визначення рівня лептину проведено імуноферментним методом («DRG Лептин ELISA», Німеччина) у 43 пацієнтів, базовим лікуванням АГ в яких був лізиноприл (10-20 мг/добу). Упродовж чотирьох тижнів 23 пацієнти приймали аторвастатин (10 мг/добу), з них чотири чоловіки та 19 жінок, середній вік $65,5 \pm 1,5$ року, ІМТ $33,8 \pm 1,08$ кг/м², окружність талії $100,0 \pm 2,0$ см, окружність стегон $115,5 \pm 2,4$ см. Двадцять пацієнтів застосовували урсодезоксихолеву кислоту (УДХК) з розрахунку 10 мг/кг маси тіла/добу, з них п'ять чоловіків і 15 жінок, вік $63,4 \pm 1,9$ року, окружність талії $99,3 \pm 1,4$ см, окружність стегон $108,8 \pm 2,3$ см, ІМТ $33,1 \pm 1,0$ кг/м². Обстеження проводилось відповідно до Протоколу, показники ліпідограми визначали стандартними методиками. Результати обчислювали методами непараметричної статистики. Оскільки результати обстежень пацієнтів являли собою параметри однієї і тої ж сукупності, до та після впливу певного фактора (УДХК, аторвастатин), то зміни в кожній групі лікування оцінювалися за непараметричним критерієм Вілкоксона (Wilcoxon signed-ranks test for matched pairs), що

використовується для вибірки з помірною кількістю (20 та 23 відповідно).

Результати дослідження та їх обговорення.

Встановлено, що застосування обох препаратів (аторвастатину та УДХК) упродовж чотирьох тижнів призвело до зменшення атерогенності сироватки крові, що проявлялось істотним зниженням рівня загального холестерину (з $6,06 \pm 0,18$ ммоль/л до $5,39 \pm 0,22$ ммоль/л, $p < 0,001$; та з $5,29 \pm 0,19$ ммоль/л до $4,95 \pm 0,20$ ммоль/л, $p < 0,01$ за критерієм Вілкоксона) та холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС-ЛПНЦ) (з $3,75 \pm 0,20$ ммоль/л до $3,16 \pm 0,23$ ммоль/л, $p < 0,05$ та з $3,30 \pm 0,19$ ммоль/л до $2,96 \pm 0,18$ ммоль/л, $p < 0,05$, за критерієм Вілкоксона), що супроводжувалося помірним збільшенням ліпопротеїнів високої щільності ($p > 0,05$). Однак під дією аторвастатину істотно зменшився вміст тригліцеридів (з $2,43 \pm 0,37$ ммоль/л до $2,05 \pm 0,22$ ммоль/л, $p < 0,05$, за критерієм Вілкоксона), тоді як за умов застосування УДХК зниження ТГ було менш вираженим. Таким чином, аторвастатин та УДХК знижували рівень загального холестерину на 11,1 % та 7,4 % (обидва $p < 0,05$), ХС-ЛПНЦ – на 15,7 % та 10,3 % (обидва $p < 0,05$), тригліцеридів – на 15,6 % ($p < 0,05$) та 8,6 % ($p > 0,05$) відповідно. Тобто, гіпохолестеринемічний ефект аторвастатину та УДХК був подібним, але більш вираженим в аторвастатину.

Вмісту адипоцитокіну лептину під впливом аторвастатину зменшився з $240,2 \pm 27,3$ нг/мл до $224,3 \pm 27,5$ нг/мл, проте різниця не досягла рівня істотності ($p > 0,05$), тоді як серед пацієнтів, що приймали УДХК, зниження виявилось істотним – з $225,48 \pm 32,28$ нг/мл до $165,6 \pm 27,35$ нг/мл ($p < 0,05$, за критерієм Вілкоксона). Зниження вмісту лептину відбулось на 6,6 % ($p > 0,05$) під впливом аторвастатину та 26,5 % ($p < 0,05$) під дією УДХК. Тобто, гіполептинемічний ефект аторвастатину та УДХК також був подібним, але більш вираженим в УДХК.

Гіпохолестеринемічний ефект та нормалізація ліпідного обміну під впливом УДХК вперше були описані групою дослідників під керівництвом Р.Пупона (R.Poupon), які призначали її впродовж двох років для лікування первинного біліарного цирозу. Пізніше це було підтверджено іншими дослідженнями [9]. Це зумовлено зменшенням всмоктування холестерину в кишках, пригніченням його синтезу в печінці, активацією екскреції холестерину в жовч та підвищенням виділення ліпопротеїнів дуже низької щільності [12]. УДХК активує декілька механізмів утилізації ліпідів через стимуляцію фарнезоїд-Х-рецепторів проліферативних пероксидом (PPAR), збільшення кількості тканинних рецепторів до ліпопротеїнів дуже низької густини, активацію ліпопротеїніпази плазми. Крім того, холестерол-7 α гідроксилаза (СYP7A1), що також активується під впливом УДХК, контролює рівень холестерину в печінці. Має значення також те, що УДХК утво-

рює з молекулами холестерину рідкі кристали в кишках, що перешкоджає його всмоктуванню.

Нормалізуюча дія аторвастатину та УДХК на продукцію лептину не була описана, проте, ми вважаємо, що вона здійснюється за механізмами зменшення продукції біологічно активних речовин [13]. УДХК має більш виражений ефект через механізми стабілізації мембран та обмеження оксидативного стресу через збільшення рівня глутатіону [10, 13] та внаслідок детергентної дії на ліпідні компоненти [14], мембрани мітохондрій та ендоплазматичну сітку [13].

Висновок

Місячний курс терапії аторвастатином чи УДХК призводив до істотного зменшення атерогенності крові внаслідок зменшення загального холестерину та ХС-ЛПНЦ, більш вираженого в статину, та зниження підвищеного рівня лептину, більш вираженого в жовчній кислоті.

Перспективи подальших досліджень. Вивчення впливу медикаментів на синтез адипоцитокінів в осіб із серцево-судинними ураженнями є перспективним з точки зору можливостей корекції.

Література

1. Адипокины: биологические, патофизиологические и метаболические эффекты / О.Н. Ковалева, Т.Н. Амбросова, Т.В. Ащеулова [и др.] // Внутр. мед. – 2009. – № 3. – С. 18-26.
2. Бубнова М.Г. Ожирение: причины и механизмы нарастания массы тела, подходы к коррекции / М.Г. Бубнова // Consilium medicum. – 2005. – Т. 7, № 5. – С. 409-415.
3. Бунова С.С. Динамика изменений нейроморального профиля и формирования метаболических нарушений у больных артериальной гипертензией в зависимости от индекса массы тела / С.С. Бунова // Вестн. Санкт-Петербургского университета – 2009. – Вып. 1. – С. 11-18.
4. Горцій О.В. Рівень інсуліну в пацієнтів з АГ залежно від рівня лептину / О.В. Горцій, Н.М. Железнякова, І.І. Зелена // Укр. кардіол. ж. – 2011. – Дод. 1. – С. 33.
5. Ковальова Ю.О. Взаємозв'язок активності запальних реакцій і лептину у хворих на ішемічну хворобу серця з ожирінням / Ю.О. Ковальова // Експерим. і клініч. мед. – 2010. – № 3. – С. 93-97.
6. Лептин та його роль у внутрішній патології / О.М. Радченко, О.Р. Слаба, Н.С. Бек [та ін.] // Мед. гідрол. та реабілітація. – 2011. – Т. 9, № 4. – С. 101-109.
7. Ожирение и артериальная гипертензия. Часть II: особенности антигипертензивной терапии при ожирении / С.В. Недогада, И.Н. Барыкина, Т.А. Чаляби [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2009. – № 8. – С. 88-98.
8. Питецька Н.І. Гендерні особливості активності лептину у хворих на артеріальну гіпертензію / Н.І. Питецька, О.М. Ковальова // Клініч. та експерим. патол. – 2011. – № 2. – С. 82-85.
9. Щербинина М.Б. Урсодальк: акцент на гиполлипдемический эффект / М.Б. Щербинина, Н.Я. Доценко, Л.В. Герасименко // Здоров'я України. – 2010. – № 4. – С. 32.
10. Bile acids: regulation of apoptosis by ursodeoxycholic acid / J.D. Amaral, R.J.S Viana, R.M. Ramalho [et al.] // J. Lipid. Res. – 2009. – Vol. 50. – P. 1721-1734.
11. Elmquist J.K. Hypothalamic pathways underlying the endocrine, autonomic, and behavioral effects of leptin /

- J.K. Elmquist // *Physiol.Behav.* – 2001. – Vol. 74. – P. 703-708.
12. New therapeutical indications of ursodeoxycholic acid / I. Copaci, L. Micu, L.Iliescu, M. Voiculescu // *Rom. J. Gastroenterol.* – 2005. – Vol. 3. – P. 259-266.
13. Perez M.J. Bile-acid-induced cell injury and protection / M.J. Perez, O. Briz // *World J. Gastroenterol.* – 2009. – Vol. 15. – P. 1677-1689.
14. Therapy of nonalcoholic fatty liver disease: current status / M. Duvnjak, V. Tomasic, M. Gomercic [et al.] // *J. of physiology and pharmacology.* – 2009. – Vol. 60, Suppl 7. – P. 57-66.

ВЛИЯНИЕ АТОРВАСТАТИНА И УРСОДЕЗОКСИХОЛЕВОЙ КИСЛОТЫ НА УРОВЕНЬ ЛЕПТИНА КРОВИ У БОЛЬНЫХ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

З.М. Кит, Л.Н. Стрільчук

Резюме. Определение лептина крови иммуноферментным методом у 43 больных с артериальной гипертензией в динамике до и через месяц амбулаторного лечения с использованием аторвастатина или урсодезоксихолевой кислоты показало, что оба препарата привели к существенному уменьшению атерогенности сыворотки крови за счет уменьшения общего холестерина и холестерина липопротеинов низкой плотности, более выраженные у стати-на, и снижения повышенного уровня лептина, более выраженное у желчной кислоты. Изучение влияния медикаментов на синтез адипоцитокинов у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями является перспективным с точки зрения возможностей коррекции.

Ключевые слова: аторвастатин, урсодезоксихолевая кислота, лептин.

ATORVASTATIN AND URSODEOXYCHOLIC ACID INFLUENCE ON LEPTIN LEVEL IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION

Z.M. Kit, L.M. Strilchuk

Abstract. Determination of blood leptin level by immune enzyme method in 43 patients with arterial hypertension before and after a month of out-patient treatment with atorvastatin or ursodeoxycholic acid showed that both medications led to a significant decrease of blood serum atherogenic influence due to a decrease of total cholesterol and cholesterol of low-density lipoproteins (more expressed in statin group) and due to a decrease of previously increased leptin level (more expressed in bile acid group). Investigation of drug influence on adipocytokines synthesis in patients with cardiovascular diseases is perspective in terms of its correction possibilities.

Key words: atorvastatin, ursodeoxycholic acid, leptin.

Danylo Halytsky National Medical University (Lviv)

Рецензент – проф. І.А. Плеш

Buk. Med. Herald. – 2015. – Vol. 19, № 1 (73). – P. 73-75

Надійшла до редакції 27.11.2014 року