

DOI <https://doi.org/10.32782/2786-9067-2024-27-12>

УДК 616.12-008.331.1-056.5:616-018.26:612.018

## УМІСТ АДИПОНЕКТИНУ, ВІСФАТИНУ, TOLL-ПОДІБНОГО РЕЦЕПТОРА-4 І АРГІНАЗИ-II У МЕТАБОЛІЧНО СКОМПРОМЕТОВАНИХ ПАЦІЄНТІВ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ

Склярова О.Є.<sup>1</sup>, Фоменко І.С.<sup>1</sup>, Кобилінська Л.І.<sup>1</sup>, Скляров Є.Я.<sup>1</sup>, Варі Ш.Ж.<sup>2</sup><sup>1</sup>Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Львів, Україна<sup>2</sup>Міжнародний центр дослідження та інновацій у медичній програмі, Седар-Сінай медичний центр, Лос-Анджелес, Каліфорнія, Сполучені Штати Америки

*Анотація.* Вступ. Артеріальна гіпертензія є основним чинником ризику серцево-судинних уражень у пацієнтів із надвагою/ожирінням. За наявності АГ виникають адипоцитокіновий дисбаланс, активація імунної системи та запалення, роль яких у патогенезі ще недостатньо досліджена.

*Мета роботи:* дослідити вміст адипонектину, вісфатину, Toll-подібного рецептора-4 і аргінази-II у метаболічно скомпрометованих пацієнтів з артеріальною гіпертензією.

*Матеріали та методи.* У рандомізований спосіб обстежено 76 пацієнтів із надвагою/ожирінням, які мали встановлений діагноз артеріальної гіпертензії та отримували антигіпертензивні препарати. Пацієнтів було розділено на дві групи: 1 група – 38 пацієнтів, які досягли цільового АТ, 2 група – 38 осіб, які не досягли цільового АТ. Усім учасникам дослідження проводили ретельний збір анамнезу захворювання та життя, загальний фізикальний огляд із вимірюванням АТ та розрахунком ІМТ, загальноклінічні (загальний аналіз крові, коагулограма, біохімічний аналіз крові, ліпидограма) та імуноферментні дослідження для визначення концентрацій адипонектину, вісфатину, TLR4 і аргінази-II сироватці крові та лімфоцитах із використанням реактивів ELISA Kit.

*Результати.* У пацієнтів, які досягли цільового АТ, були достовірно вищі концентрації сироваткового адипонектину на тлі суттєво нижчих показників вісфатину, TLR4 і аргінази-II. Відповідно, у пацієнтів, які не досягнули цільового рівня АТ, спостерігалися достовірно вищі показники вісфатину, TLR4, аргінази-II в сироватці на тлі достовірно знижених показників адипонектину в сироватці. Натомість у лімфоцитах периферичної крові не встановлено достовірної різниці між показниками адипонектину, вісфатину, TLR4 і аргінази-II під час міжгрупового порівняння. На додаток виявлено обернені корелятивні зв'язки між адипонектином і АсАТ, креатиніном та сечовиною; високі показники вісфатину прямо асоціювалися з ІМТ, САТ, ХС-ЛПНЩ, ТГ, АсАТ, фібриногеном та МНВ; встановлено прямі кореляції TLR4 з ІМТ, лейкоцитами крові, ПЧ, АсАТ, креатиніном на тлі оберненої кореляції з ХС-ЛПВЩ; високі показники аргінази-II прямо асоціювалися із САТ, ІМТ, АлАТ, АсАТ, ХС-ЛПНЩ, ТГ.

*Висновки.* У метаболічно скомпрометованих пацієнтів з АГ, які не досягли цільових показників АТ під час антигіпертензивної терапії, згідно із сучасними рекомендаціями, високі показники АТ асоціюються з низькою концентрацією протизапального і антиатеросклеротичного адипокіну – адипонектину, на тлі високих концентрацій прозапальних чинників – вісфатину, TLR4 і аргінази-II. Окрім того, встановлені корелятивні зв'язки між показниками адипонектину, вісфатину, TLR4, аргінази-II і результатами вікових, фізикальних і лабораторних обстежень, які підтверджують участь вищезазначених чинників у патогенезі АГ у метаболічно скомпрометованих пацієнтів.

**Ключові слова:** артеріальна гіпертензія, адипонектин, вісфатин, TLR4, аргінази-II.

**Вступ.** Уже достеменно відомо, що жирова тканина є ендокринним органом, який синтезує численні адипокіни, котрі впливають на метаболізм глюкози та ліпідів, чутливість до інсуліну, процеси ангиогенезу і запалення [12; 23]. Численні дослідження демонструють взаємозв'язок дисбалансу адипоцитокінів із розвитком серцево-судинних уражень, які супроводжуються запаленням низької інтенсивності [2; 22].

Відома роль адипонектину як захисного чинника, який пригнічує атерогенез, підвищує чутливість до інсуліну, знижує експресію молекул адгезії в ендотеліальних клітинах, пригнічує секрецію цитокінів, стимулює продукцію оксиду азоту (NO) [3; 6; 11]. Існують докази, що

низькі концентрації адипонектину є чинником розвитку серцево-судинних захворювань [2]. Сьогодні адипонектин є найбільш вивченим протизапальним адипокіном, і його визначення може мати велике прогностичне значення для діагностики та профілактики метаболічних та серцево-судинних уражень.

Особливу увагу також привертає вісфатин, який демонструє плейотропні ефекти, впливає на зниження рівня глюкози через підвищення її поглинання та ліпогенезу, чинить прозапальну дію, а у пацієнтів із метаболічними захворюваннями вісфатин може виступати як маркер запалення та ендотеліальної дисфункції [1; 4; 5]. Сьогодні сироватковий рівень вісфатину можна розглядати як потенційний маркер ризику розвитку коморбідної серцево-судинної патології, однак, незважаючи на численні дослідження щодо вивчення вісфатину, його роль у патогенезі артеріальної гіпертензії (АГ) залишається недостатньо вивченою [5; 27].

Окрім того, активно дискутується роль Toll-подібних рецепторів (TLR) у патогенезі АГ, оскільки вони є важливими індукторами ендотеліальної дисфункції та оксидативного стресу [9]. Зокрема, відомо, що за наявності гіпертензії та надваги чи ожиріння TLR4 підлягають надмірній активації, що призводить до ініціації вродженої імунної запальної відповіді, ушкодження судин, вивільнення цитокінів та інших прозапальних чинників, що призводить до запалення в інтерстиції та кровоносних судинах, порушення обміну натрію в нирках, артеріального ремоделювання й ушкодження органів-мішеней [9; 13]. Ураховуючи те, що основний механізм активації імунних клітин за наявності гіпертензії залишається неясним, детальне дослідження TLR4 у пацієнтів з АГ може покращити наше розуміння патогенезу гіпертензії.

Сьогодні досі не існує клінічного стандарту визначення активності аргінази або рівнів експресії аргінази-II у крові чи тканинах для діагностики серцево-судинних захворювань [10]. Установлено, що під впливом оксидативного стресу, за наявності гіпертензії, ожиріння, атеросклерозу, серцевій недостатності, інфаркту міокарда рівень експресії аргінази-II зростає [21]. Окрім того, націлювання на аргіназу може стати потенційною стратегією терапії та профілактики АГ.

**Мета дослідження** – дослідити вміст адипонектину, вісфатину, TLR4 і аргінази-II у метаболічно скомпрометованих пацієнтів з артеріальною гіпертензією.

**Матеріали та методи.** Дослідження проведено з дотриманням основних положень Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину, Гельсінкської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини, прийнятої у 1964 р. та переглянутої 59-ю Генеральною асамблеєю ВМА у 2008 р. Перед початком проведення обстеження усі пацієнти підписували добровільну згоду на участь у дослідженні, які були затверджені комісією з етики наукових досліджень, експериментальних розробок і наукових творів Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (протокол № 2 від 21.02.2022).

У рандомізованій спосіб обстежено 76 пацієнтів із надвагою/ожирінням, які перебували на лікуванні у центрі терапії КНП «Перше територіальне медичне об'єднання м. Львова», мали встановлений діагноз АГ та отримували відповідні антигіпертензивні препарати. Пацієнтів було розділено на дві групи: 1 група – 38 пацієнтів, які досягли цільового артеріального тиску (АТ), 2 група – 38 осіб, які не досягли цільового АТ.

Критеріями включення у дослідження були: вік пацієнтів – 40–75 років із діагнозом АГ, наявність надваги або ожиріння, підписання добровільною згоди пацієнта. Із дослідження були виключені пацієнти з некомпенсованими супутніми захворюваннями, психічними розладами, з алкогольною та наркотичною залежностями, відмовою підписання добровільної згоди на участь у дослідженні.

Діагноз АГ установлювали згідно з рекомендаціями Європейського товариства з гіпертензії та Європейського товариства кардіологів [24].

Усім учасникам дослідження проводили ретельний збір анамнезу захворювання та життя, загальний фізикальний огляд із вимірюванням АТ та розрахунком індексу маси тіла (ІМТ), загальноклінічні (загальний аналіз крові, коагулограма, біохімічний аналіз крові, ліпидограма) та імуноферментні дослідження для визначення концентрацій адипонектину, вісфатину, TLR4 і аргінази-II у сироватці крові та лімфоцитах із використанням Human Adiponectin ELISA Kit (Abcam, Cambridge, UK), Human Visfatin ELISA Kit (Clode-Clone Corp., USA), Human TLR4 ELISA Kit, Human Arg2 ELISA Kit.

Статистичний аналіз отриманих результатів проводили з використанням ліцензійного програмного забезпечення Microsoft Excel (2010) та GraphPad Prism 8.01.1. Усі дані представлені як середні величини із середнім квадратичним відхиленням, а також як медіана та проценти відповідно до правильності розподілу, яка визначалася за правилом трьох сигм. Із метою встановлення достовірності міжгрупової різниці використовували t-критерій Стьюдента, U-критерій Манна – Уїтні – Вілкоксона. Для оцінки корелятивних зв'язків застосовували коефіцієнт кореляції Пірсона. Достовірність розцінювали при  $p < 0,05$ .

**Результати дослідження.** Під час проведення фізикального обстеження не встановлено суттєвої міжгрупової різниці за гендерним та віковим складом. Показники систолічного (САТ) та діастолічного (ДАТ) тиску були достовірно вищі у метаболічно скомпрометованих пацієнтів з АГ другої групи, які не досягли цільових значень АТ ( $p < 0,05$ ) (табл. 1).

Таблиця 1

**Порівняння гендерно-вікових та фізикальних даних метаболічно скомпрометованих пацієнтів з АГ**

Групи		Група 1 метаболічно скомпрометовані пацієнти з АГ, які досягли цільового АТ, n=38	Група 2 метаболічно скомпрометовані пацієнти з АГ, які не досягли цільового АТ, n=38	Р
Параметри	Стать			
	Чоловіча, %	57,6	56,8	-
	Жіноча, %	42,4	43,2	-
	Вік, роки	61,52±1,77	62,17±1,19	$p > 0,05$
	ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	26,53±0,44	27,13±0,48	$p > 0,05$
	ЧСС, ударів/хв	83,84±3,56	85,29±2,78	$p > 0,05$
	САТ, мм рт. ст.	129,35±2,03	170,31±2,65	$p < 0,05$
	ДАТ, мм рт. ст.	81,45±1,49	96,30±2,63	$p < 0,05$

Установлено, що показники загального аналізу крові та коагулограми достовірно не відрізнялися серед обстежених пацієнтів обох груп (табл. 2). У метаболічно скомпрометованих пацієнтів з АГ, які досягли цільового АТ, спостерігалися достовірно вищі показники АлАТ, а от середні значення АсАТ, креатиніну і сечовини суттєво не відрізнялися в обстежених групах. Окрім того, у метаболічно скомпрометованих пацієнтів з АГ обох груп відзначалися суттєво вищі середні значення загального холестерину, ХС-ЛПНЩ, ТГ на тлі знижених середніх величин ХС-ЛПВЩ.

У пацієнтів першої групи з нормальним рівнем АТ були достовірно вищі концентрації сироваткового адипонектину на тлі суттєво нижчих показників вісфатину, TLR4 і аргінази-II (табл. 3). Відповідно, у пацієнтів, які не досягнули цільового рівня АТ, спостерігалися достовірно вищі показники вісфатину, TLR4, аргінази-II у сироватці на тлі достовірно знижених показників адипонектину в сироватці. Натомість у лімфоцитах периферичної крові не встановлено достовірної різниці між показниками адипонектину, вісфатину, TLR4 і аргінази-II під час міжгрупового порівняння.

Таблиця 2

**Порівняння результатів лабораторних обстежених  
метаболічно скомпрометованих пацієнтів з АГ**

Групи		Група 1 метаболічно скомпрометовані пацієнти з АГ, які досягли цільового АТ, n=38	Група 2 метаболічно скомпрометовані пацієнти з АГ, які не досягли цільового АТ, n=38	Р
<b>Параметри</b>				
Еритроцити, $\times 10^{12}/л$		4,40 $\pm$ 0,15	4,45 $\pm$ 0,11	p>0,05
Продовження табл. 2				
Гемоглобін, г/л		124,22 $\pm$ 5,09	134,59 $\pm$ 3,83	p>0,05
Лейкоцити, $\times 10^9/л$		7,39 $\pm$ 0,48	7,15 $\pm$ 0,32	p>0,05
Тромбоцити, $\times 10^9/л$		240,79 $\pm$ 17,63	252,09 $\pm$ 17,58	p>0,05
Протромбіновий час (ПЧ), с		12,95 $\pm$ 0,65	12,77 $\pm$ 0,26	p>0,05
Протромбіновий індекс (ПІ), %		103,08 $\pm$ 4,09	98,24 $\pm$ 4,57	p>0,05
Фібриноген, г/л		4,2(3,4;5,6)	3,8(3,3;5,3)	p>0,05
Міжнародне нормалізоване відношення (МНВ)		1,01(0,97;1,2)	1,05 $\pm$ 0,03	p>0,05
Аланінамінотрансфераза (АлАТ), од/л		26,1(15,2;44,3)	17,2(12,5;23,2)	p<0,05
Аспартагамінотрансфераза (АсАТ), од/л		25,0(16,7;40,5)	24,9(17,9;36,9)	p>0,05
Креатинін, ммоль/л		98(87;113)	94,85 $\pm$ 3,78	p>0,05
Сечовина, ммоль/л		7,1(5,2;9,1)	7,13 $\pm$ 0,41	p>0,05
Загальний холестерин, ммоль/л		5,28 $\pm$ 0,11	5,93 $\pm$ 0,11	p>0,05
Холестерин ліпопротеїдів високої щільності (ХС-ЛПВЩ), ммоль/л		1,19 $\pm$ 0,04	1,14 $\pm$ 0,04	p>0,05
Холестерин ліпопротеїдів низької щільності (ХС-ЛПНЩ), ммоль/л		3,95 $\pm$ 0,09	3,94 $\pm$ 0,10	p>0,05
Тригліцериди (ТГ), ммоль/л		1,71 $\pm$ 0,07	1,79 $\pm$ 0,06	p>0,05

Таблиця 3

**Уміст адипонектину, вісфатину, TLR4 і аргінази-II  
у метаболічно скомпрометованих пацієнтів з АГ**

Групи		Група 1 метаболічно скомпрометовані пацієнти з АГ, які досягли цільового АТ, n=38	Група 2 метаболічно скомпрометовані пацієнти з АГ, які не досягли цільового АТ, n=38	Р
<b>Параметри</b>				
Адипонектин, мкг/мл	сироватка	12,11(7,62;24,09)	9,04(4,57;14,39)	p<0,05
	лімфоцити	13,20(2,88;18,24)	4,46(2,44;13,59)	p>0,05
Вісфатин, пг/мл	сироватка	1,71(1,35;2,09)	1,87(1,57;3,04)	p<0,05
	лімфоцити	0,42(0,34;0,53)	0,41(0,31;0,51)	p>0,05
TLR4, нг/мл	сироватка	1,22(0,55;5,74)	1,84(0,84;12,12)	p<0,05
	лімфоцити	1,18(0,77;1,81)	1,64(0,82;2,13)	p>0,05
Аргіназа-II, пг/мл	сироватка	0,46(0,35;0,70)	0,83(0,42;1,19)	p<0,05
	лімфоцити	2,49(1,96;3,47)	2,84(2,32;3,24)	p>0,05

Окрім того, у метаболічно скомпрометованих пацієнтів з АГ, які досягли цільового АТ, встановлено такі суттєві зв'язки: обернені кореляційні зв'язки між показниками адипонектину в сироватці крові та віком обстежених осіб ( $r=-0,411$ ;  $p<0,01$ ), ІМТ ( $r=-0,275$ ;  $p<0,05$ ), САТ ( $r=-0,316$ ;  $p<0,01$ ) на тлі прямої кореляції із ХС-ЛПВЩ ( $r=0,267$ ;  $p<0,05$ ); обернені асоціації

між показниками адипонектину в лімфоцитах периферичної крові та САТ ( $r=-0,285$ ;  $p<0,05$ ), ПІ ( $r=-0,432$ ;  $p<0,01$ ), АсАТ ( $r=-0,299$ ;  $p<0,05$ ), ХС-ЛПНЩ ( $r=-0,300$ ;  $p<0,05$ ), а також пряма кореляція із ПЧ ( $r=0,314$ ;  $p<0,05$ ); прямі асоціації між показниками вісфатину в сироватці крові та ІМТ ( $r=0,344$ ;  $p<0,01$ ), ПІ ( $r=0,322$ ;  $p<0,05$ ), ХС-ЛПНЩ ( $r=0,374$ ;  $p<0,01$ ); позитивні кореляції встановлено між вісфатином у лімфоцитах периферичної крові та віком ( $r=0,302$ ;  $p<0,05$ ), фібриногеном ( $r=0,516$ ;  $p<0,01$ ), МНВ ( $r=0,503$ ;  $p<0,01$ ); прямі зв'язки між TLR4 у сироватці крові і лейкоцитами периферичної крові ( $r=0,293$ ;  $p<0,05$ ), ПЧ ( $r=0,235$ ;  $p<0,05$ ), АсАТ ( $r=0,281$ ;  $p<0,05$ ), ХС-ЛПНЩ ( $r=0,322$ ;  $p<0,05$ ), ТГ ( $r=0,299$ ;  $p<0,05$ ); позитивні асоціації між TLR4 у лімфоцитах периферичної крові та ІМТ ( $r=0,602$ ;  $p<0,01$ ), лейкоцитами крові ( $r=0,279$ ;  $p<0,05$ ); прямі кореляції між показниками аргінази-II у сироватці крові і САТ ( $r=0,265$ ;  $p<0,05$ ), АлАТ ( $r=0,557$ ;  $p<0,01$ ), АсАТ ( $r=0,258$ ;  $p<0,05$ ), ХС-ЛПНЩ ( $r=0,324$ ;  $p<0,05$ ) на тлі оберненої кореляції із ПЧ ( $r=-0,263$ ;  $p<0,05$ ).

Водночас у метаболічно скомпрометованих пацієнтів з АГ, які не досягли цільового АТ, встановлено такі достовірні кореляції: обернені кореляційні зв'язки між показниками адипонектину в сироватці крові та САТ ( $r=-0,516$ ;  $p<0,05$ ), АсАТ ( $r=-0,294$ ;  $p<0,05$ ), креатиніном ( $r=-0,381$ ;  $p<0,01$ ), сечовиною ( $r=-0,340$ ;  $p<0,01$ ), ХС-ЛПНЩ ( $r=-0,376$ ;  $p<0,01$ ) й пряма асоціація з ХС-ЛПВЩ ( $r=0,352$ ;  $p<0,01$ ); обернені кореляційні зв'язки між показниками адипонектину в лімфоцитах периферичної крові і САТ ( $r=-0,330$ ;  $p<0,01$ ), АсАТ ( $r=-0,264$ ;  $p<0,05$ ), ХС-ЛПНЩ ( $r=-0,325$ ;  $p<0,05$ ); прямі зв'язки між вісфатином сироватки і САТ ( $r=0,288$ ;  $p<0,05$ ), ТГ ( $r=0,589$ ;  $p<0,01$ ), АсАТ ( $r=0,361$ ;  $p<0,01$ ) на тлі оберненого зв'язку з ХС-ЛПВЩ ( $r=-0,375$ ;  $p<0,05$ ); позитивні асоціації виявлені між вісфатином у лімфоцитах периферичної крові та фібриногеном ( $r=0,317$ ;  $p<0,05$ ), загальним холестеринном ( $r=0,319$ ;  $p<0,05$ ) на тлі достовірної оберненої асоціації з показниками ХС-ЛПВЩ ( $r=-0,281$ ;  $p<0,05$ ); прямі кореляції встановлено між показниками TLR4 у сироватці крові та ІМТ ( $r=0,326$ ;  $p<0,01$ ), ЧСС ( $r=0,311$ ;  $p<0,05$ ), лейкоцитами крові ( $r=0,517$ ;  $p<0,01$ ), ПЧ ( $r=0,262$ ;  $p<0,05$ ), АсАТ ( $r=0,256$ ;  $p<0,05$ ), креатиніном ( $r=0,283$ ;  $p<0,05$ ) на тлі оберненої кореляції з ХС-ЛПВЩ ( $r=-0,383$ ;  $p<0,01$ ); виявлено прямі суттєві асоціації між показниками TLR4 у лімфоцитах і систолічним АТ ( $r=0,296$ ;  $p<0,05$ ), ХС-ЛПНЩ ( $r=0,289$ ;  $p<0,05$ ); також встановлено прямі суттєві кореляції між показниками аргінази-II і систолічним АТ ( $r=0,486$ ;  $p<0,01$ ), ІМТ ( $r=0,374$ ;  $p<0,01$ ), АсАТ ( $r=0,622$ ;  $p<0,01$ ) на тлі оберненого зв'язку з ХС-ЛПВЩ ( $r=-0,359$ ;  $p<0,01$ ); виявлено прямі кореляційні зв'язки між показниками аргінази-II в лімфоцитах периферичної крові та ІМТ ( $r=0,493$ ;  $p<0,01$ ), фібриногеном ( $r=0,371$ ;  $p<0,01$ ), ТГ ( $r=0,247$ ;  $p<0,05$ ).

Підсумовуючи результати проведеного дослідження, доведено, що концентрації адипонектину прямо асоціюються з ХС-ЛПВЩ й обернено – із САТ, ІМТ, ХС-ЛПНЩ, що підтверджує етіологічну роль цього протизапального і антиатеросклеротичного адипокіну в генезі АГ, пов'язаної з ожирінням [25]. Суттєво нижчий уміст адипонектину серед пацієнтів, яким не вдалося досягти цільових значень АТ, може бути наслідком незначно більшого значення ІМТ, оскільки деякі автори припускають, що за наявності ожиріння виникає дисфункція жирових клітин і/або гіперметилування гену адипонектину [8]. На додаток встановлені обернені корелятивні зв'язки між адипонектином і АсАТ, креатиніном та сечовиною свідчать про вплив дисфункції печінки та нирок на рівень адипонектину, що також підтверджується результатами інших досліджень [25; 20].

Сьогодні існує усе більше доказів, що вісфатин може бути новим біомаркером і навіть предиктором серцево-судинних захворювань [1; 26]. Попередні дослідження довели, що вісфатин бере безпосередню участь у розвитку та прогресуванні запальних захворювань, включаючи ожиріння, атеросклероз і серцево-судинні ураження [15; 17]. Результати нашого дослідження показали, що у метаболічно скомпрометованих пацієнтів з АГ високі показники вісфатину в сироватці крові прямо асоціювалися з ІМТ, САТ, ХС-ЛПНЩ, ТГ, АсАТ, фібриногеном та

МНВ, що може бути наслідком проліферативних, прозапальних і проангіогенних ефектів цього адипоцитокіну через стимуляцію деяких молекулярних сигнальних шляхів [1; 5].

Отримані результати дослідження показали, що у метаболічно скомпрометованих пацієнтів із неконтрольованою АГ встановлено суттєво вищі показники TLR4 і прямі кореляції з ІМТ, лейкоцитами крові, ПЧ, АсАТ, креатиніном на тлі оберненої кореляції з ХС-ЛПВЩ, що може бути наслідком того, що TLR4 через пригнічення антиоксидантних ферментів і посилення продукції прозапальних цитокінів та вісфатину сприяють ендотеліальній дисфункції, проліферації гладкої мускулатури з подальшим ушкодженням судин, нирок [9; 14; 16].

Високі показники аргінази-II прямо асоціювалися із САТ, ІМТ, АлАТ, АсАТ, ХС-ЛПНЩ, ТГ, що підтверджує дані інших авторів щодо ролі аргінази у виникненні ендотеліальної дисфункції за наявності АГ та надваги/ожиріння [19]. Також припускають, що окислені ліпопротеїни низької щільності активують аргіназу-II, що призводить до порушення продукції основного вазодилатора – оксиду азоту [7]. Сьогодні науковці вважають, що пригнічення активності аргінази-II може мати позитивний ефект у лікуванні серцево-судинних захворювань, зокрема гіпертензії, пов'язаної з метаболічним синдромом [10; 18].

**Висновки.** У метаболічно скомпрометованих пацієнтів з АГ, які не досягли цільових показників АТ під час антигіпертензивної терапії, згідно із сучасними рекомендаціями, високі показники АТ асоціюються з низькою концентрацією протизапального і антиатеросклеротичного адипокіну – адипонектину на тлі високих концентрацій прозапальних чинників – вісфатину, TLR4 і аргінази-II. Окрім того, встановлено корелятивні зв'язки між показниками адипонектину, вісфатину, TLR4, аргінази-II і результатами вікових, фізикальних і лабораторних обстежень, які підтверджують участь вищезазначених чинників у патогенезі АГ у метаболічно скомпрометованих пацієнтів.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Abdalla M.M.I. Role of visfatin in obesity-induced insulin resistance. *World journal of clinical cases*. 2022. Vol. 10, № 30. P. 10840–10851. <https://doi.org/10.12998/wjcc.v10.i30.10840>.
2. Cai M., Zhao D., Han X., Han S., Zhang W., Zang Z., Gai C., Rong R., Gao T. The role of perivascular adipose tissue-secreted adipocytokines in cardiovascular disease. *Frontiers in immunology*. 2023. Vol. 14. 1271051. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1271051>.
3. Clemente-Suárez V.J., Redondo-Flórez L., Beltrán-Velasco A.I., Martín-Rodríguez A., Martínez-Guardado I., Navarro-Jiménez E., Laborde-Cárdenas C.C., Tornero-Aguilera J.F. The Role of Adipokines in Health and Disease. *Biomedicines*. 2023. Vol. 11, № 5. 1290. DOI: <https://doi.org/10.3390/biomedicines11051290>.
4. Dakroub A., Nasser S., Younis N., Bhagani H., Al-Dhaheri Y., Pintus G., Eid A.A., El-Yazbi A.F., Eid A.H. Visfatin: A Possible Role in Cardiovasculo-Metabolic Disorders. *Cells*. 2020. Vol. 9, № 11. 2444. DOI: <https://doi.org/10.3390/cells9112444>.
5. Erten M. Visfatin as a Promising Marker of Cardiometabolic Risk. *Acta Cardiologica Sinica*. 2021. Vol. 37, № 5. P. 464–472. [https://doi.org/10.6515/ACS.202109\\_37\(5\).20210323B](https://doi.org/10.6515/ACS.202109_37(5).20210323B).
6. Feijóo-Bandín S., Aragón-Herrera A., Moraña-Fernández S., Anido-Varela L., Tarazón E., Roselló-Lletí E., Portolés M., Moscoso I., Gualillo O., González-Juanatey J.R., Lago F. Adipokines and Inflammation: Focus on Cardiovascular Diseases. *International journal of molecular sciences*. 2023. Vol. 21, № 20. 7711. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms21207711>.
7. Janaszak-Jasiecka A., Płoska A., Wierońska J.M., Dobrucki L.W., Kalinowski L. Endothelial dysfunction due to eNOS uncoupling: molecular mechanisms as potential therapeutic targets. *Cellular & molecular biology letters*. 2023. Vol. 28, № 1. 21. DOI: <https://doi.org/10.1186/s11658-023-00423-2>.
8. Kim A.Y., Park Y.J., Pan X., Shin K.C., Kwak S.H., Bassas A.F., Sallam R.M., Park K.S., Alfadda A.A., Xu A., Kim J.B. Obesity-induced DNA hypermethylation of the adiponectin gene mediates insulin resistance. *Nature communications*. 2015. Vol. 6. 7585. <https://doi.org/10.1038/ncomms8585>.
9. Lazaridis A., Gavriilaki E., Douma S., Gkaliagkousi E. Toll-Like Receptors in the Pathogenesis of Essential Hypertension. A Forthcoming Immune-Driven Theory in Full Effect.

*International journal of molecular sciences*. 2021. Vol. 22, № 7. 3451. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms22073451>.

10. Li Z., Wang L., Ren Y., Huang Y., Liu W., Lv Z., Qian L., Yu Y., Xiong Y. Arginase: shedding light on the mechanisms and opportunities in cardiovascular diseases. *Cell death discovery*. 2022. Vol. 8, № 1. 413. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41420-022-01200-4>.

11. Maksymets T.A., Sklyarova H.E. The relationship between insulin resistance, adipokines, lipids and low-grade inflammation in patients by cardiovascular disease treated with statins. *Medical science of Ukraine*. 2023. Vol.19, № 3. P. 23–30. DOI: <https://doi.org/10.32345/2664-4738.3.2023.04>.

12. Maximus P.S., Al Achkar Z., Hamid P.F., Hasnain S.S., Peralta C.A. Adipocytokines: Are they the Theory of Everything? *Cytokine*. 2020. Vol. 133. 155144. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2020.155144>.

13. Navaneethabalakrishnan S., Smith H.L., Arenaz C.M., Goodlett B.L., McDermott J.G., Mitchell B.M. Update on Immune Mechanisms in Hypertension. *American journal of hypertension*. 2022. Vol. 35, № 10. P. 842–851. DOI: <https://doi.org/10.1093/ajh/hpac077>.

14. Nunes K.P., Bomfim G.F., Toque H.A., Szasz T., Clinton Webb R. Toll-like receptor 4 (TLR4) impairs nitric oxide contributing to Angiotensin II-induced cavernosal dysfunction. *Life sciences*. 2017. Vol. 191. P. 219–226. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2017.10.014>.

15. Parimelazhagan R., Umapathy D., Sivakamasundari I.R., Sethupathy S., Ali D., Kunka Mohanram R., Namasivayan N. Association between Tumor Prognosis Marker Visfatin and Proinflammatory Cytokines in Hypertensive Patients. *BioMed research international*. 2021. 8568926. DOI: <https://doi.org/10.1155/2021/8568926>.

16. Romacho T., Valencia I., Ramos-González M., Vallejo S., López-Esteban M., Lorenzo O., Cannata P., Romero A., San Hipólito-Luengo A., Gómez-Cerezo J.F., Peiró C., Sánchez-Ferrer C.F. Visfatin/eNamt induces endothelial dysfunction in vivo: a role for Toll-Like Receptor 4 and NLRP3 inflammasome. *Scientific reports*. 2020. Vol. 10, № 1. 5386. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-62190-w>.

17. Rotkegel S., Chudek J., Spiechowicz-Zaton U., Ficek R., Adamczak M., Wiecek A. The effect of sodium restricted diet on plasma visfatin levels in hypertensive patients with visceral obesity. *Kidney & blood pressure research*. 2013. Vol. 37, № 2-3. P. 124–131. DOI: <https://doi.org/10.1159/000350066>.

18. S. Clemente G., van Waarde A., F. Antunes I., Dömling A., H. Elsinga P. Arginase as a Potential Biomarker of Disease Progression: A Molecular Imaging Perspective. *Int. J. Mol. Sci*. 2020. Vol. 21. 5291. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms21155291>.

19. Sklyarova O.Y., Mahiiovych S.R., Denysenko N.V., Kobylinska L.I., Sklyarov Y.Y. The level of nitric oxide and arginase activity in patients with arterial hypertension and diabetes mellitus during COVID-19. *Ukr. Biochem. J*. 2022. Vol. 94, № 5. P. 18-27. doi: <https://doi.org/10.15407/ubj94.05.018>.

20. Sowka A., Dobrzyn P. Role of Perivascular Adipose Tissue-Derived Adiponectin in Vascular Homeostasis. *Cells*. 2021. Vol. 10, № 6. 1485. <https://doi.org/10.3390/cells10061485>.

21. Tasneem S., Liu B., Li B., Choudhary M.I., Wang W. Molecular pharmacology of inflammation: Medicinal plants as anti-inflammatory agents. *Pharmacological research*. 2019. Vol. 139. P. 126–140. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2018.11.001>.

22. Vasamsetti S.B., Natarajan N., Sadaf S., Florentin J., Dutta, P. Regulation of cardiovascular health and disease by visceral adipose tissue-derived metabolic hormones. *The Journal of physiology*. 2023. Vol. 601, № 11. P. 2099–2120. DOI: <https://doi.org/10.1113/JP282728>.

23. Wang X., Zhang S., Li Z. Adipokines in glucose and lipid metabolism. *Adipocyte*. 2023. Vol. 12, №1. 2202976. DOI: <https://doi.org/10.1080/21623945.2023.2202976>.

24. Williams B., Mancia G., Spiering W. et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *J. Hypertens*. 2018. Vol. 36. P. 1953–2041. DOI: <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000001940>.

25. Wu O., Lu X., Leng J. et al. Reevaluating Adiponectin's impact on obesity hypertension: a Chinese case-control study. *BMC Cardiovasc Disord*. 2024. Vol. 24. 208. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12872-024-03865-417>.

26. Yu P.L., Wang C., Li W., Zhang F.X. Visfatin Level and The Risk of Hypertension and Cerebrovascular Accident: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Hormone and metabolic research*. 2019. Vol. 51, № 4. P. 220–229. <https://doi.org/10.1055/a-0867-1333>.
27. Zheng M., Lu N., Ren M., Chen H. Visfatin associated with major adverse cardiovascular events in patients with acute myocardial infarction. *BMC cardiovascular disorders*. 2020. Vol. 20, № 1. 271. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12872-020-01549-3>.

## REFERENCES

1. Abdalla, M.M.I. (2022). Role of visfatin in obesity-induced insulin resistance. *World journal of clinical cases*, 10(30), 10840–10851. <https://doi.org/10.12998/wjcc.v10.i30.10840>.
2. Cai, M., Zhao, D., Han, X., Han, S., Zhang, W., Zang, Z., Gai, C., Rong, R., & Gao, T. (2023). The role of perivascular adipose tissue-secreted adipocytokines in cardiovascular disease. *Frontiers in immunology*, 14, 1271051. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1271051>.
3. Clemente-Suárez, V.J., Redondo-Flórez, L., Beltrán-Velasco, A.I., Martín-Rodríguez, A., Martínez-Guardado, I., Navarro-Jiménez, E., Laborde-Cárdenas, C.C., & Tornero-Aguilera, J.F. (2023). The Role of Adipokines in Health and Disease. *Biomedicines*, 11(5), 1290. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11051290>.
4. Dakroub, A., A Nasser, S., Younis, N., Bhagani, H., Al-Dhaheri, Y., Pintus, G., Eid, A.A., El-Yazbi, A.F., & Eid, A.H. (2020). Visfatin: A Possible Role in Cardiovasculo-Metabolic Disorders. *Cells*, 9(11), 2444. <https://doi.org/10.3390/cells9112444>.
5. Erten, M. (2021). Visfatin as a Promising Marker of Cardiometabolic Risk. *Acta Cardiologica Sinica*, 37(5), 464–472. [https://doi.org/10.6515/ACS.202109\\_37\(5\).20210323B](https://doi.org/10.6515/ACS.202109_37(5).20210323B).
6. Feijóo-Bandín, S., Aragón-Herrera, A., Moraña-Fernández, S., Anido-Varela, L., Tarazón, E., Roselló-Lletí, E., Portolés, M., Moscoso, I., Gualillo, O., González-Juanatey, J.R., & Lago, F. (2020). Adipokines and Inflammation: Focus on Cardiovascular Diseases. *International journal of molecular sciences*, 21(20), 7711. <https://doi.org/10.3390/ijms21207711>.
7. Janaszak-Jasiecka, A., Płoska, A., Wierońska, J.M., Dobrucki, L.W., & Kalinowski, L. (2023). Endothelial dysfunction due to eNOS uncoupling: molecular mechanisms as potential therapeutic targets. *Cellular & molecular biology letters*, 28(1), 21. <https://doi.org/10.1186/s11658-023-00423-2>.
8. Kim, A.Y., Park, Y.J., Pan, X., Shin, K.C., Kwak, S.H., Bassas, A.F., Sallam, R.M., Park, K.S., Alfadda, A.A., Xu, A., & Kim, J.B. (2015). Obesity-induced DNA hypermethylation of the adiponectin gene mediates insulin resistance. *Nature communications*, 6, 7585. <https://doi.org/10.1038/ncomms8585>.
9. Lazaridis, A., Gavriilaki, E., Douma, S., & Gkaliagkousi, E. (2021). Toll-Like Receptors in the Pathogenesis of Essential Hypertension. A Forthcoming Immune-Driven Theory in Full Effect. *International journal of molecular sciences*, 22(7), 3451. <https://doi.org/10.3390/ijms22073451>.
10. Li, Z., Wang, L., Ren, Y., Huang, Y., Liu, W., Lv, Z., Qian, L., Yu, Y., & Xiong, Y. (2022). Arginase: shedding light on the mechanisms and opportunities in cardiovascular diseases. *Cell death discovery*, 8(1), 413. <https://doi.org/10.1038/s41420-022-01200-4>.
11. Maksymets, T.A., & Sklyarova, H.E. (2023). The relationship between insulin resistance, adipokines, lipids and low-grade inflammation in patients by cardiovascular disease treated with statins. *Medical science of Ukraine*, 19(3), 23-30. <https://doi.org/10.32345/2664-4738.3.2023.04>.
12. Maximus, P.S., Al Achkar, Z., Hamid, P.F., Hasnain, S.S., & Peralta, C.A. (2020). Adipocytokines: Are they the Theory of Everything? *Cytokine*, 133, 155144. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2020.155144>.
13. Navaneethalakrishnan, S., Smith, H.L., Arenaz, C.M., Goodlett, B.L., McDermott, J.G., & Mitchell, B.M. (2022). Update on Immune Mechanisms in Hypertension. *American journal of hypertension*, 35(10), 842–851. <https://doi.org/10.1093/ajh/hpac077>.
14. Nunes, K.P., Bomfim, G.F., Toque, H.A., Szasz, T., & Clinton Webb, R. (2017). Toll-like receptor 4 (TLR4) impairs nitric oxide contributing to Angiotensin II-induced cavernosal dysfunction. *Life sciences*, 191, 219–226. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2017.10.014>.
15. Parimelazhagan, R., Umopathy, D., Sivakamasundari, I.R., Sethupathy, S., Ali, D., Kunka Mohanram, R., & Namasivayan, N. (2021). Association between Tumor Prognosis Marker Visfatin

and Proinflammatory Cytokines in Hypertensive Patients. *BioMed research international*, 2021, 8568926. <https://doi.org/10.1155/2021/8568926>.

16. Romacho, T., Valencia, I., Ramos-González, M., Vallejo, S., López-Esteban, M., Lorenzo, O., Cannata, P., Romero, A., San Hipólito-Luengo, A., Gómez-Cerezo, J.F., Peiró, C., & Sánchez-Ferrer, C. F. (2020). Visfatin/eNampt induces endothelial dysfunction in vivo: a role for Toll-Like Receptor 4 and NLRP3 inflammasome. *Scientific reports*, 10(1), 5386.-<https://doi.org/10.1038/s41598-020-62190-w>.

17. Rotkegel, S., Chudek, J., Spiechowicz-Zaton, U., Ficek, R., Adamczak, M., & Wiecek, A. (2013). The effect of sodium restricted diet on plasma visfatin levels in hypertensive patients with visceral obesity. *Kidney & blood pressure research*, 37(2-3), 124–131. <https://doi.org/10.1159/000350066>.

18. S Clemente, G., van Waarde, A., F Antunes, I., Dömling, A., & H Elsinga, P. (2020). Arginase as a Potential Biomarker of Disease Progression: A Molecular Imaging Perspective. *International journal of molecular sciences*, 21(15), 5291. <https://doi.org/10.3390/ijms21155291>.

19. Sklyarova O.Y., Mahiiiovych S.R., Denysenko N.V., Kobylinska L.I., Sklyarov Y.Y. The level of nitric oxide and arginase activity in patients with arterial hypertension and diabetes mellitus during COVID-19. *Ukr. Biochem. J.* 2022. Vol. 94, № 5. P. 18–27. doi: <https://doi.org/10.15407/ubj94.05.018>.

20. Sowka, A., & Dobrzyn, P. (2021). Role of Perivascular Adipose Tissue-Derived Adiponectin in Vascular Homeostasis. *Cells*, 10(6), 1485. <https://doi.org/10.3390/cells10061485>.

21. Tasneem, S., Liu, B., Li, B., Choudhary, M.I., & Wang, W. (2019). Molecular pharmacology of inflammation: Medicinal plants as anti-inflammatory agents. *Pharmacological research*, 139, 126–140. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2018.11.001>.

22. Vasamsetti, S.B., Natarajan, N., Sadaf, S., Florentin, J., & Dutta, P. (2023). Regulation of cardiovascular health and disease by visceral adipose tissue-derived metabolic hormones. *The Journal of physiology*, 601(11), 2099–2120. <https://doi.org/10.1113/JP282728>.

23. Wang, X., Zhang, S., & Li, Z. (2023). Adipokines in glucose and lipid metabolism. *Adipocyte*, 12(1), 2202976. <https://doi.org/10.1080/21623945.2023.2202976>.

24. Williams, B., Mancia, G., Spiering, W., Agabiti Rosei, E., Azizi, M., Burnier, M., Clement, D.L., Coca, A., de Simone, G., Dominiczak, A., Kahan, T., Mahfoud, F., Redon, J., Ruilope, L., Zanchetti, A., Kerins, M., Kjeldsen, S.E., Kreutz, R., Laurent, S., Lip, G.Y.H., ... ESC Scientific Document Group (2018). 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *European heart journal*, 39(33), 3021–3104. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339>.

25. Wu, O., Lu, X., Leng, J., Zhang, X., Liu, W., Yang, F., Zhang, H., Li, J., Khederzadeh, S., Liu, X., & Yuan, C. (2024). Reevaluating Adiponectin's impact on obesity hypertension: a Chinese case-control study. *BMC cardiovascular disorders*, 24(1), 208. <https://doi.org/10.1186/s12872-024-03865-4>.

26. Yu, P.L., Wang, C., Li, W., & Zhang, F.X. (2019). Visfatin Level and The Risk of Hypertension and Cerebrovascular Accident: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Hormone and metabolic research*, 51(4), 220–229. <https://doi.org/10.1055/a-0867-1333>.

27. Zheng, M., Lu, N., Ren, M., & Chen, H. (2020). Visfatin associated with major adverse cardiovascular events in patients with acute myocardial infarction. *BMC cardiovascular disorders*, 20(1), 271. <https://doi.org/10.1186/s12872-020-01549-3>.

## CONTENTS OF ADIPONETIN, VISFATIN, TOLL-LIKE RECEPTOR-4 AND ARGINASE-II IN METABOLICLY COMPROMISED PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION

Sklyarova O.E., Fomenko I.S., Kobylinska L.I., Sklyarov E.Ya., Vari S.G.

*Abstract. Introduction. Hypertension is a major risk factor for cardiovascular events in overweight/obese patients. Adipocytokine imbalance, activation of the immune system, and inflammation occur in hypertension, the role of which in the pathogenesis has not yet been sufficiently investigated.*

*The purpose of the work: to estimate the content of adiponectin, visfatin, Toll-like receptor-4 and arginase-II in metabolically compromised cases with arterial hypertension.*

*Materials and methods.* 76 overweight/obese patients with a diagnosis of arterial hypertension and receiving antihypertensive drugs were examined in a randomized manner. Patients were divided into two groups: 1st group - 38 patients who reached the target BP, 2nd group - 38 people who did not reach the target BP. All study participants had their medical and life histories collected, underwent a general physical examination with blood pressure measurement and BMI calculation, general clinical (total blood count, coagulogram, biochemical blood analysis, lipidogram) and immunoenzyme studies to determine the concentrations of adiponectin, visfatin, TLR4, and arginase-II in blood serum and lymphocytes using ELISA Kit reagents.

*The results.* Patients who reached the target blood pressure had reliably higher concentrations of serum adiponectin on the background of significantly lower levels of visfatin, TLR4 and arginase-II. Accordingly, reliably higher levels of visfatin, TLR4, arginase-II in serum were observed in patients who did not reach the target blood pressure level, against the background of reliably reduced levels of adiponectin in serum. On the other hand, in peripheral blood lymphocytes, no credible difference was determined between adiponectin, visfatin, TLR4 and arginase-II indicators when comparing between groups. Additionally, inverse correlations were found between adiponectin and AST, creatinine and urea; high levels of visfatin were directly associated with BMI, SBP, LDL-C, TG, AST, fibrinogen and MNV; direct correlations of TLR4 with BMI, blood leukocytes, PF, AST, creatinine were determined against the background of an inverse correlation with HDL-C; high levels of arginase-II were directly associated with SBP, BMI, ALT, AST, LDL-C, TG.

*Conclusions.* In metabolically compromised patients with hypertension who did not reach the target blood pressure during antihypertensive therapy, according to current recommendations, high levels of blood pressure are associated with a low concentration of the anti-inflammatory and anti-atherosclerotic adipokine – adiponectin, against the background of high concentrations of pro-inflammatory factors – visfatin, TLR4 and arginase-II. Furthermore, correlations between the indicators of adiponectin, visfatin, TLR4, arginase-II and the results of age-related, physical and laboratory examinations were determined, which confirm the participation of the above-mentioned factors in the pathogenesis of hypertension in metabolically compromised patients.

**Key words:** arterial hypertension, adiponectin, visfatin, TLR4, arginase-II.

СклярOVA Олена Євгенівна <https://orcid.org/0000-0003-3667-6304>

Фоменко Ірина Степанівна <https://orcid.org/0000-0002-5479-0525>

Кобилінська Леся Іванівна <https://orcid.org/0000-0002-8965-8436>

СклярОВ Євген Якович <https://orcid.org/0000-0001-9037-0969>

Варі Шандор Жорж <https://orcid.org/0000-0003-2962-2017>

Надійшла до редакції / Receiv: 10.07.2024