

© Л.В. Глушко, А.Х. Насраллах, С.В. Федоров, 2013

УДК 616-002.2+616.12-008

Л.В. ГЛУШКО, А.Х. НАСРАЛЛАХ, С.В. ФЕДОРОВ

*Івано-Франківський національний медичний університет, факультет післядипломної освіти, кафедра терапії і сімейної медицини, Івано-Франківськ*

### **ПРОЯВИ ЗАПАЛЬНОГО ПРОЦЕСУ ПРИ МЕТАБОЛІЧНОМУ СИНДРОМІ В ЖІНОК У ПОСТМЕНОПАУЗИ**

Метаболічний синдром (МС) є комплексом клінічних проявів, які спричиняють зростання ризику небажаних серцево-судинних подій та цукрового діабету 2 типу. Вісцеральне ожиріння та інсулінорезистентність визначені як найбільш несприятливі фактори щодо прогнозу. Розвиток МС супроводжується змінами в продукції сигнальних молекул – цитокінів та хемокінів, що є проявом запального процесу. Менопауза має зв'язки з певними компонентами МС, проте деякі з них є до кінця незрозумілими. Обстежено 130 хворих із метаболічним синдромом (МС), серед них були 24 чоловіки та 106 жінок (80 пацієнток перебували в стані фізіологічної менопаузи та 26 хворих на МС без ознак менопаузи). Проводили визначення рівнів інтерлейкіну-1в, інтерлейкіну-6 та лейкотрієну В<sub>4</sub> в сироватці крові методом імуноферментного аналізу. Менопауза та МС незалежно один від одного впливали на зростання рівнів прозапальних цитокінів та хемокінів у сироватці крові жінок в менопаузі із МС: ІЛ-1в у 2,21 разу ( $p < 0,01$ ); ІЛ-6 – у 2,06 разу ( $p < 0,01$ ); Лт В<sub>4</sub> – удвічі ( $p < 0,01$ ). У жінок із менопаузальним МС виявлена залежність між рівнями інтерлейкіну-1в і показниками систолічного артеріального тиску та діастолічного артеріального тиску.

**Ключові слова:** запалення, метаболічний синдром, менопауза, цитокіни

**Вступ.** Неінфекційні хвороби, близько половини з яких складають серцево-судинні захворювання (ССЗ), обігнали по частоті появи інфекційні недуги. ССЗ у світі залишаються першопричиною смертності, складаючи близько 17,3 млн. випадків впродовж року [9]. За прогнозами експертів, питома вага кардіоваскулярної смерті до 2030 року перевищить показник у 23,6 млн. [9]. Зростає також тягар смерті внаслідок ССЗ у країнах низької чи проміжної економіки, де близько 80% фатальних випадків трапляються у молодому працездатному віці [9]. Наприкінці минулого сторіччя у повсякденну клінічну практику було введено поняття «серцево-судинного континууму», який являє собою послідовний ланцюг подій, що розвивається під впливом чинників ризику та при відсутності їх корекції неухильно переходить в термінальні фази – серцеву недостатність та смерть [5]. Головними ризик-факторами, представленими в континуумі, є дисліпідемія, цукровий діабет, АГ, ожиріння та куріння. Усі ці чинники, за винятком куріння, є важливими складовими компонентами метаболічного синдрому (МС) [3].

МС впродовж останніх десятиріч привертає увагу як науковців, так і лікарів. Поширення синдрому вдвічі вище, ніж цукрового діабету; прогнозується його наступне стрімке зростання на 50% [1]. Нині згаданий синдром ідентифікують як стан,

який підвищує ризик виникнення ССЗ та цукрового діабету 2 типу в осіб обох статей. Особи з МС мають втричі вищий ризик виникнення гострого коронарного синдрому чи інсульту, вдвічі вищий ризик серцево-судинної смертності, в п'ять разів вищий ризик розвитку цукрового діабету 2 типу [6].

Ознакою змін у менопаузі є вагоме зменшення рівнів естрогенів. Незважаючи на незначну кількість досліджень щодо розуміння впливу дисгормональних змін на серцево-судинний ризик, зв'язок між менопаузою та виникненням ССЗ встановлений численними багаточисельними дослідженнями [8]. Поширення МС в жіночій populacji коливається від 20 до 30%, причому зростає з віком [8]. Дані багатьох populacyjних кросс-секційних досліджень щодо зв'язку змін в менопаузі та компонентів МС суперечливі.

Надмірна маса тіла та ожиріння прогресують у МС через ряд механізмів, які на даний момент не є цілком зрозумілими. Припускається, що статус хронічного запалення низької інтенсивності, асоційованого з надмірною масою жирової тканини, може пояснити формування пов'язаних з ожирінням патологічних станів, таких як ССЗ чи цукровий діабет 2 типу. Більш того, запалення відіграє важливу роль у формуванні інсулінорезистентності, яка є своєрідним пусковим чинником

для асоційованих із МС станів: атеросклерозу, дисліпідемії, гіпертензії, гіперкоагуляції та гіперглікемії [6].

Вважається, що стан хронічного запалення за умови наявності МС реалізується через надмірну продукцію ряду цитокінів та активацію прозапальних сигнальних шляхів [10]. Підтвердженням цього факту є наявність певного кола досліджень, які встановили зв'язок С-реактивного протеїну (СРП), ряду прозапальних цитокінів та хемокинів із компонентами МС [10]. Окрім того, біологічна дисфункція в жінок у постменопаузі є своєрідним «сенільним запаленням» із вірогідним зв'язком між віком, запаленням та менопаузою [10]. Проте дані щодо показників цитокінового статусу за умови наявності менопаузального МС є суперечливими [7].

**Мета дослідження.** Визначити рівні окремих медіаторів запалення (інтерлейкіну-1 $\nu$ , інтерлейкіну-6 та лейкотрієну В $_4$ ) у жінок постменопаузального періоду з метаболічним синдромом та встановити зв'язок із компонентами цього синдрому.

**Матеріали та методи.** Дослідження було проведене відповідно до вимог Гельсінської декларації та рекомендацій із належної клінічної практики. Усі обстежені особи підписали інформовану згоду; дослідження було затверджене локальним комітетом з біоетики. Обстежено 130 хворих із метаболічним синдромом (МС), серед яких було 24 особи чоловічої статі та 106 жінок. Останні, в свою чергу, були розділені на дві групи: 80 осіб, які перебували в стані фізіологічної менопаузи, та 26 хвора з МС без ознак менопаузи. Контрольну групу склали 30 практично здорових осіб. Верифікація менопаузи проводилась згідно з рекомендаціями Американського товариства клінічних ендокринологів (2011). Діагноз МС виставлявся згідно з рекомендаціями Міжнародної діабетичної федерації (IDF – International Diabetes Federation), Американської серцевої асоціації (AHA – American Heart Association) та Національного інституту серця, легень та крові (NHLBI – National Heart, Lung and Blood Institute) (2005, 2009 – з доповненнями) [5]. Концентрацію цитокінів та лейкотрієну В $_4$  у сироватці крові визначали методом імуноферментного аналізу на аналізаторі “Stat Fax 303 Plus” (США) за допомогою наборів реагентів “ProCon IL-1 $\beta$ ”, “ProCon IL-6”, (ООО “Протеиновый контур”, Росія), “Biotrak Ltr В $_4$  EIA System” (Amersham Pharmacia Biotech, Великобританія). Статистичний аналіз проводили із використанням стандартного пакету програм Statistica 6.1 (StatSoft, Tulsa, OK, USA).

**Результати досліджень та їх обговорення.** Менопауза та МС незалежно один від одного впливали на зростання рівнів прозапальних цитокінів у сироватці крові обстежених осіб (табл.). Найвищою концентрація ІЛ-1 $\nu$  була в групі жінок із менопаузальним метаболічним синдромом –

57,98 $\pm$ 3,14 пг/мл, яка в 2,21 разу перевищувала контрольний показник (26,22 $\pm$ 3,58 пг/мл) ( $p < 0,01$ ); в півтора разу показник у менопаузальних жінок без МС (37,78 $\pm$ 3,33 пг/мл) та у жінок репродуктивного віку з МС (38,72 $\pm$ 3,16 пг/мл) ( $p < 0,05$ ); та на 19% аналогічний показник у чоловіків із МС (48,67 $\pm$ 2,02 пг/мл) ( $p < 0,05$ ).

Сироваткові рівні ІЛ-1 $\nu$  у когорті чоловіків із МС у 1,86 разу перевищували контрольні значення ( $p < 0,01$ ); у групі жінок без менопаузи з МС – в 1,47 разу ( $p < 0,05$ ); у групі жінок у постменопаузі без ознак метаболічних зрушень – в 1,44 рази ( $p < 0,05$ ).

Подібна динаміка спостерігалась і стосовно рівнів у сироватці крові ІЛ-6. Так, найвищу його концентрацію відзначали серед жінок у менопаузі з МС – 15,29 $\pm$ 1,09 пг/мл, яка в 2,06 разу перевищувала контрольні параметри (7,43 $\pm$ 0,80 пг/мл) ( $p < 0,01$ ). У 1,92 разу зазначений показник був вищим у групі чоловіків із МС – 14,27 $\pm$ 1,11 пг/мл ( $p < 0,01$ ); у 1,63 разу за умови наявності МС у жінок репродуктивного віку (12,13 $\pm$ 2,11 пг/мл) ( $p < 0,05$ ). Наявність самої менопаузи обумовлювало зростання титрів ІЛ-6 в сироватці крові жінок у 1,66 разу – 12,35 $\pm$ 2,05 пг/мл ( $p < 0,05$ ).

В той час, коли рівні сироваткового Лт В $_4$  у жінок у постменопаузі достовірно не відрізнялись від групи контролю: 36,19 $\pm$ 3,17 пг/мл проти 30,18 $\pm$ 5,95 пг/мл ( $p > 0,05$ ), спостерігалось його значне підвищення за умови наявності МС. Так, у жінок в менопаузі зі зазначеним синдромом вказаний показник зростав удвічі (62,47 $\pm$ 3,19 пг/мл) у порівнянні з контрольними значеннями ( $p < 0,01$ ); у чоловіків із МС (57,62 $\pm$ 3,43 пг/мл) – в 1,91 разу ( $p < 0,01$ ); у молодих жінок із МС (46,42 $\pm$ 3,11 пг/мл) – в 1,54 разу ( $p < 0,05$ ).

Проведений кореляційний аналіз виявив середньої сили пряму залежність між рівнями ІЛ-1 $\nu$  в сироватці крові жінок із менопаузальним МС та величиною систолічного артеріального тиску (САТ) ( $r = 0,54$ ;  $p < 0,05$ ) та діастолічного артеріального тиску (ДАТ) ( $r = 0,64$ ;  $p < 0,05$ ).

Високі рівні прозапальних цитокінів (ІЛ-1 $\nu$ , ІЛ-6) у жінок в менопаузі з МС можуть слугувати ознакою поєднаного впливу інволютивних процесів та окремих компонентів метаболічного синдрому. Додатковий тягар метаболічних змін реалізується через зростання рівня потужного хемокину (особливо для моноцитів/макрофагів, – ключових клітин атерогенезу) – Лт В $_4$ . Припускається, що тригерним чинником для виникнення надпродукції цитокінів і хемокинів за умови наявності МС є гіпоксія, яка обумовлює інфільтрацію білої жирової тканини макрофагами [2, 5]. Під впливом колонієстимулюючих факторів та хемокинів моноцити периферійної крові трансформуються в два головні типи макрофагів: М1, М2 та дендритичні клітини. Доведена присутність макрофагів обох типів у атеромі, проте вони відіграють різну роль. Макрофаги М1 (які саме продуку-

ють прозапальні цитокини – ІЛ-1, ІЛ-6, ІЛ-23, фактор некрозу пухлин тощо) спричиняють запуск запалення в атеросклеротичній бляшці. М2 тип сприяє резолюції запального процесу [4]. Вив-

чається роль дисбалансу у співвідношенні між рівнем макрофагів М1 типу, утворених класичним шляхом, та рівнем макрофагів типу М2, утворених альтернативним шляхом.

Таблиця 1

Показники рівнів цитокінів та хемокінів у сироватці крові обстежених осіб (M±m)

Показник	Групи обстеження				
	Контроль, n=30	Чоловіки з МС, n=24	Жінки з МС без М, n=26	Жінки з МС в М, n=80	Жінки в М без МС, n=21
ІЛ-1в, пг/мл	26,22±3,58	48,67±2,02 p <sub>1</sub> <0,01	38,72±3,16 p <sub>1</sub> <0,05 p <sub>2</sub> <0,05	57,98±3,14 p <sub>1</sub> <0,01 p <sub>2</sub> <0,05 p <sub>3</sub> <0,05	37,78±3,33 p <sub>1</sub> <0,05 p <sub>2</sub> <0,05 p <sub>3</sub> >0,05 p <sub>4</sub> <0,05
ІЛ-6, пг/мл	7,43±0,80	14,27±1,11 p <sub>1</sub> <0,01	12,13±2,11 p <sub>1</sub> <0,05 p <sub>2</sub> >0,05	15,29±1,09 p <sub>1</sub> <0,01 p <sub>2</sub> >0,05 p <sub>3</sub> >0,05	12,35±2,05 p <sub>1</sub> <0,05 p <sub>2</sub> >0,05 p <sub>3</sub> >0,05 p <sub>4</sub> >0,05
Лг В <sub>4</sub> , пг/мл	30,18±5,95	57,62±3,43 p <sub>1</sub> <0,01	46,42±3,11 p <sub>1</sub> <0,05 p <sub>2</sub> <0,05	62,47±3,19 p <sub>1</sub> <0,01 p <sub>2</sub> >0,05 p <sub>3</sub> <0,05	36,19±3,17 p <sub>1</sub> >0,05 p <sub>2</sub> <0,05 p <sub>3</sub> <0,05 p <sub>4</sub> <0,05

Примітки: 1. p<sub>1</sub> – вірогідність порівняно з контролем;

2. p<sub>2</sub> – вірогідність порівняно з чоловіками з МС;

3. p<sub>3</sub> – вірогідність порівняно з жінками з МС без менопаузи;

4. p<sub>4</sub> – вірогідність порівняно з жінками з МС в менопаузі

**Висновки.** 1. У жінок в постменопаузі з МС відзначається надпродукція прозапальних факторів: інтерлейкіну-1в, інтерлейкіну-6 та лейкотрієну В<sub>4</sub>, яка є наслідком більше метаболічних змін, ніж інволютивних процесів.

2. У жінок із менопаузальним МС існує залежність між рівнями інтерлейкіну-1в і

показниками систолічного артеріального тиску та діастолічного артеріального тиску.

Перспективою наступних досліджень у згаданому напрямку є вивчення продукції цитокінів та хемокінів імункомпетентними клітинами в умовах in vitro.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Ташук В.К. Артеріальна гіпертензія та менопаузальний метаболічний синдром: кардіологічна чи метаболічна проблема? / В.К. Ташук, О.І. Федів, К.О. Пересунько // Буковинський медичний вісник. — 2012. — Том 16, № 2. — С. 169—173.
2. American Association of clinical endocrinologists medical guideline for clinical practice for the diagnosis and treatment of menopause / Neil F. Goodman, Rhoda H. Cobin, Samara Beth Ginzburg [et al.] // Endocrine Practice. — 2011. — Vol. 17, Suppl. 7. — P. 1—25.
3. Chrysant S.G. Stopping the cardiovascular disease continuum: Focus on prevention / S.G. Chrysant // World J. Cardiol. — 2010. — Vol. 2. — P. 43—49.
4. Diverse Roles of Macrophages in Atherosclerosis: From Inflammatory Biology to Biomarker Discovery / T. Gui, A. Shimokado, J. Sun [et al.] // Mediators of Inflammation. — 2012. — Vol. 2012. — P. 1—14.
5. Dzau V. Resolved and unresolved issues in the prevention and treatment of coronary artery disease: a workshop consensus statement / V. Dzau, E. Braunwald // Am. Heart J. — 1991. — Vol. 121. — P. 1244—1263.
6. Inflammation as a Link between Obesity and Metabolic Syndrome / E. Faloiu, M. Grazia, M. De Robertis [et al.] // Journal of Nutrition and Metabolism. — 2012. — Vol. 12. — P. 1—7.
7. Inflammatory status in older women with and without metabolic syndrome: is there a correlation with risk factors? / A. Oliveira Silva, R.A. Tibana, M. Karnikowski [et al.] // Dovepress. — 2013. — Vol. 8. — P. 361—367.
8. Menopause and the Metabolic Syndrome / I. Janssen, L. Powell, S. Crawford [et al.] // Arch. Intren. Med. — 2008. — Vol.168. — P. 1568—1575.

9. Our time: a call to save preventable death from cardiovascular disease (heart disease and stroke) / S.C. Smith Jr, A. Collins, R. Ferrari [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2012. — Vol. 60. — P. 2343—2348.
10. Pro-inflammatory cytokine levels in postmenopausal women with the metabolic syndrome / P. Chedraui, W. Jaramillo, F. Perez-Lopez [et al.] // *Gynecological Endocrinology.* — 2011. — Vol. 27. — P. 685—691.

L.V. GLUSHKO, A.H. NASRALLAH, S.V. FEDOROV

*Ivano-Frankivsk National Medical University, Postgraduate Faculty, Department of Therapy and Family Medicine, Ivano-Frankivsk*

#### THE MANIFESTATIONS OF INFLAMMATION PROCESS IN POSTMENOPAUSAL WOMEN WITH METABOLIC SYNDROME

The metabolic syndrome is a complex of clinical features leading to an increased risk for cardiovascular disease and type 2 diabetes mellitus in both sexes. Visceral obesity and insulin resistance are considered the main features determining the negative cardiovascular profile in metabolic syndrome. The progression from obesity to MetS involves an alteration in body metabolism mediated by cytokines- signalling molecules that coordinate the inflammatory response. Menopausal status has been linked to some components of the MetS, but results are inconsistent. We observed 130 patients with MetS: 24 males, 106 females (80 in menopause and 26 without signs of menopause); and 26 healthy menopausal women. The serum levels of interleukin 1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), interleukin 6 (IL-6), and leukotriene B<sub>4</sub> (Ltr B<sub>4</sub>) were examined by ELISA method. MetS and menopause separately had influence into cytokines level. We established the increase of IL-1 $\beta$  in 2.21 times, IL-6 – in 2.06 times and Ltr B<sub>4</sub> twice in serum of postmenopausal women with MetS ( $p < 0,01$ ). The correlation between IL-1 $\beta$  serum level and grade of systolic and dystolic blood pressure were established.

**Key words:** inflammation, metabolic syndrome, menopause, cytokines

**Стаття надійшла до редакції: 15.10.2013**