

12. Mohylenets, O. I. (2007). Kliniko-imunologichni pokaznyky ta mozhlyvist' ych korektsiy u chvorych na gostri respiratorni zachvoryuvannya. State Establishment "Institute of

Epidemiology and Infectious Diseases named after L.V. Gromashevsky AMS of Ukraine". Kyiv, 23.

Рекомендовано до публікації д-р мед. наук Козько В. М.
Дата надходження рукопису 21.09.2015

Могиленець Олена Іванівна, кандидат медичних наук, доцент, кафедра інфекційних хвороб, Харківський національний медичний університет, пр. Леніна, 4, м. Харків, Україна, 61022
E-mail: seleniya21@mail.ru

УДК 616.12 – 008.331.1 – 056.52: [577.175.8: 557.175.722: 616.127] – 07
DOI: 10.15587/2313-8416.2015.51655

ІМУНОЗАПАЛЕННЯ, ЕНДОТЕЛІАЛЬНА ДИСФУНКЦІЯ ЯК ФАКТОРИ ВИСОКОГО КАРДІОМЕТАБОЛІЧНОГО РИЗИКУ У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ З ДИСГЛІКЕМІЄЮ

© Г. В. Демиденко

У статті досліджено активність цитокінів у взаємозв'язку з параметрами вазоактивного пулу оксиду азоту у хворих на гіпертонічну хворобу з дисглікемією. Використовувались клінічні, біохімічні, імуноферментні, статистичні методи дослідження. Встановлено, що гіперглікемія, інсулінорезистентність є тригерами системного імунозапалення та ендотеліальної дисфункції у хворих на гіпертонічну хворобу
Ключові слова: імунозапалення, гіпертонічна хвороба, цукровий діабет 2 тип, інтелейкін-6, онкостатин М, ендотеліальна дисфункція

The aim of the study was investigation of cytokines activity, parameters of vasoactive nitric oxide (NO) pool in patients (pts) with essential hypertension (EH) and disglycemia.

Methods: the study involved 92 pts with EH, aged 30–80. Clinical, biochemical, immune sorbent, statistic methods were used.

Results: the pts were divided into 3 age- and sex- matched groups according to carbohydrate metabolism disorders. Group 1 included 26 patients with EH and type 2 diabetes (T2D). Thirty-two pts with EH and prediabetes were included in group 2. Group 3 consisted of 34 pts with EH without carbohydrate disorders. Pts of groups 1 and 2 had higher systolic and diastolic arterial pressure, longer history of EH ($p < 0.05$) comparing to group 3. Significant changes of carbohydrate profile were detected ($p < 0.05$). Endothelial dysfunction was found in 97.83 %, it was characterized by decreased endothelial NO synthase (eNOS), increased inducible NO synthase (iNOS), s-nitrosothiol (sNO). Negative correlation of eNOS with age was significant ($R = -0.33$, $p < 0.05$). iNOS correlated with fasting insulin and glycated hemoglobin in group 1. ($R = 0.81$, $R = 0.38$ respectively, $p < 0.05$). In group 2 iNOS – postprandial glucose ($R = 0.35$, $p < 0.05$). In group 3 sNO correlated with postprandial glucose and insulin ($R = 0.26$, $R = 0.28$ respectively, $p < 0.05$). Oncostatin M (OsM) and interleukin-6 (IL-6) levels were 3–15 folds greater than control and the highest were in group 3. OsM – fasting insulin ($R = 0.21$), postprandial insulin ($R = 0.37$), postprandial glucose ($R = 0.28$), IL-6 ($R = 0.76$), ($p < 0.05$).

Conclusion: we speculate that metabolic determinants of type 2 diabetes can activate pathophysiologic cascade, leading to endothelial dysfunction and immune inflammation

Keywords: immune inflammation, essential hypertension, type 2 diabetes, interleukin-6, oncostatin M, endothelial dysfunction

1. Вступ

Серцево-судинна захворюваність є однією з найважливіших медико-соціальних проблем сьогодення внаслідок її значної та зростаючої розповсюдженості [1, 2]. Цукровий діабет 2 типу (ЦД 2) визнано найбільш вагомим фактором кардіометаболічного ризику (КМР). Поєднання ГХ та ЦД 2 підвищує ризик макросудинних ускладнень у середньому в 5–6 разів порівняно з хворими на ГХ без ЦД. Підвищення глікозильованого гемоглобіну на 1 % призводить до

зростання клінічно значущої ішемічної хвороби серця на 11 % [3]. Суттєвий вклад у розвиток кардіоваскулярних подій у хворих на ГХ вносить каскад метаболічних та судинних порушень, в основі яких є інсулінорезистентність, компенсаторна гіперінсулінемія, оксидантний стрес, дисфункція ендотелію [4].

2. Обґрунтування дослідження

Результатом стійкої гіперглікемії є токсична дія на клітини ендотелію із зменшенням ендотеліозалеж-

ної вазодилатації, розвитком гіперплазії гладком'язових клітин, зростанням жорсткості судин, вазоконстрикції, ремоделювання судин та агресивному атероматозу [5].

Все більше підтверджень здобуває теорія, згідно з якою провідну роль у розвитку та прогресуванні кардіоваскулярної патології відіграють процеси імунного запалення. Активно вивчаються механізми каскадної активації системи прозапальних цитокінів у патогенезі ГХ, ЦД 2, атеросклерозу та ішемічної хвороби серця, ремоделюванні судин та міокарда, розвитку хронічної серцевої недостатності.

Онкостатин М є представником сімейства прозапального цитокіну – ІЛ-6. Цитокіни цього підкласу реалізують свій біологічний вплив через гетеродімерний рецептор глікопротеїн 130, здатні активувати внутрішньоклітинний сигнальний механізм у поєднанні з рецептором чинника пригнічення лейкозу, направлений на стимуляцію янус кінрази I і II типу, а також тирозинкінази. Біологічні ефекти онкостатину М різноманітні, і включають в себе участь у багатьох фізіологічних і патофізіологічних процесах. [6].

Незважаючи на значний інтерес до цієї проблеми, роботи по вивченню факторів, що впливають на розвиток кардіометаболічних порушень, поки не дають вичерпної інформації з цього питання.

3. Мета дослідження

Вивчення активності цитокінів, параметрів вазоактивного пулу оксиду азоту у хворих на ГХ з дисглікемією.

4. Матеріал і методи дослідження

Обстежено 92 пацієнта на ГХ віком від 30 до 80 років. Критеріями виключення були: вторинна АГ; порушення серцевого ритму; порушення АВ-провідності; декомпенсовані захворювання печінки (АСТ, АЛТ вище за норму у 3 рази); серцева недостатність вища за II функціональний клас (за Нью-Йоркською класифікацією); інфаркт міокарда та гостре порушення мозкового кровообігу в анамнезі; інфекційні та онкологічні захворювання. АТ вимірювали в положенні пацієнта сидячи після 5 хвилинного відпочинку. Верифікацію діагнозу, визначення стадії і ступеня ГХ проведено згідно з критеріями Європейського товариства гіпертензії (ESH)/Європейського товариства кардіологів (ESC) [7]. Діагноз ЦД 2 типу та предіабету, що включає гіперглікемію натще та порушення толерантності до глюкози. Встановлювали за критеріями ВООЗ [8]. Пацієнти розподілені на 3 групи згідно порушень вуглеводного профілю. Група контролю представлена 10 практично здоровими волонтерами, співставленими за віком та статтю.

Кров на біохімічні та імуноферментні дослідження забирали із ліктрової вени вранці натще, не раніше, ніж після 12-годинного голодування. Для контролю вуглеводного обміну в сироватці крові, узятій натщесерце, визначали зміст глюкози глюкозооксидазним методом, та рівень інсуліну з використанням набору фірми «DRG Instruments GmbH» (Німеччина) натще та після 120 хв після проведення стандартного перорального тесту толерантності до глюкози (ПТТГ). Визначали

рівень глікозильованого гемоглобіну (HbA1c) відповідно до реакції з тіобарбітуровою кислотою. Інсулінорезистентність (ІР) оцінювалася за допомогою гомеостатичної моделі визначення, або критерію HOMA (Homeostasis Model Assessment Insulin Resistance).

Вазоактивний пул оксиду азоту оцінювався шляхом визначення рівня нітратів (NO₂), нітритів (NO₃), ендотеліальної (eNOS) й індукцибельної (iNOS) синтаз оксиду азоту біохімічним методом із застосуванням реактиву Griess за методикою L. Green. S-нітозотіол (S-NO) досліджували в плазмі крові флуориметричним методом [9]. З ціллю виключення впливу медикаментозної корекції АТ на систему генерації NO, забір крові для дослідження проводився у перші дні перебування в стаціонарі. Всі хворі знаходились в умовах однакової фізичної активності та не приймали препаратів із вмістом нітратів.

Визначення рівню онкостатину М проводилося імуноферментним методом на аналізаторі FaxStart (США) з використанням набору реагентів RayBio® Human Oncostatin M ELISA Kit, RayBiotech, Inc., що призначений для кількісного визначення онкостатину М людини в плазмі, сироватці і культуральних рідинах. Для визначення рівню ІЛ-6 був застосований набір реагентів ІНТЕРЛЕЙКІН-6 ІФА-БЕСТ, («Вектор-Бест» Росія, Новосибірськ), що призначений для кількісного визначення ІЛ-6 людини в плазмі, сироватці і культуральних рідинах.

Статистичну обробку отриманих даних проведено стандартними методами варіаційної статистики з використанням пакету статистичних програм Statistica 6.0. Результати наведено як (M±m), де M – як середнє значення показника, m – стандартна похибка. Достовірність розбіжностей між показниками визначалася за допомогою двовибіркового t-критерію Стюдента. Для дослідження взаємоз'язку між показниками проведено кореляційний аналіз з розрахунком коефіцієнтів кореляції Спірмена (R).

5. Результати дослідження

Пацієнти розподілені на 3 групи згідно наявності порушень вуглеводного обміну. 1 групу склали – 26 хворих на ГХ хворобу з супутнім ЦД 2 типу. Середній вік – 58,09±0,96 р., чоловіків – 12, жінок – 14. Систолічний артеріальний тиск (САТ) – 170,18±1,84, Діастолічний артеріальний тиск (ДАТ) – 95,10±0,86 мм рт. ст. 32 пацієнти з ГХ та супутнім предіабетом склали 2 групу. Середній вік – 60,62±1,2 р., чоловіків – 15, жінок – 17. САТ – 171,70±5,18, ДАТ – 95,10±0,86 мм рт. ст. 3 група представлена 34 хворими на ГХ без супутніх порушень вуглеводного обміну. Середній вік – 56,18±1,1 р., чоловіків – 15, жінок – 19. САТ – 165,35±1,79, ДАТ – 91,13±1,06 мм рт. ст. Групи співставлені за віком та статтю.

Вивчення показників периферичної гемодинаміки встановило достовірно вищі (p<0,05) показники САТ та ДАТ у 1 та 2 групі у порівнянні із 3 групою. Тривалість ГХ у хворих 1 та 2 групи (11,76±0,72 р. та 11,42±1,2 р. відповідно) достовірно (p<0,05) довша у порівнянні з хворими 3 групи (7,98±0,65 р.). Результати обстеження хворих представлені в табл. 1.

Таблиця 1

Результати лабораторного дослідження у хворих на ГХ з дисглікемією

Показники	Група	1 група, n=26	2 група, n=32	3 група, n=34	Контроль, n=10
Глюкоза натще ммоль/л		8,67±0,39*#	6,51±0,18*#	4,86±0,1	4,41±0,03
Глюкоза ПТТГ ммоль/л		–	7,46±0,18*#	5,96±0,09*	5,12±0,08
Hb1Ac, мкмоль/г		8,33±0,24*#	6,33±0,28*#	5,70±0,17*	4,89±0,30
Інсулін натще, мОД/мл		25,99±1,14*#	21,71±1,27*#	15,19±0,99*	5,82±0,48
Інсулін ПТТГ, мОД/мл		–	68,92±2,98*#	43,71±2,31*	13,79±0,65
НОМА		10,62±0,94*#	5,66±0,43*#	3,25±0,26*	1,27±0,12
eNOS, пмоль/хв * мг білка		0,599±0,02*	0,613±0,01*	0,606±0,01*	0,722±0,01
iNOS, пмоль/хв * мг білка		0,356±0,01*	0,378±0,02*	0,352±0,01*	0,183±0,01
sNO, мМоль/л		0,42±0,02*	0,43±0,02*	0,37±0,01*	0,21±0,00
NO ₂ , мМоль/л		11,98±0,55	11,67±0,41	11,71±0,55	12,31±0,76
NO ₃ , мМоль/л		20,34±1,07*	19,54±0,88*	18,82±0,59*	23,26±0,66
ОсМ, пг/мл		12,66±1,65*#	24,49±2,24*#	32,62±2,42*	7,93±0,06
ІЛ-6, пг/мл		10,53±1,76*#	15,23±1,13*#	25,04±2,85*	2,62±0,03

Примітка: * – $p < 0,05$ у порівнянні з групою контролю, # – у порівнянні з 3 групою

Параметри вуглеводного обміну у хворих на ГХ з супутнім ЦД 2 типу достовірно відрізнялись ($p < 0,05$) від усіх груп. Значення глюкози та інсуліну натще, й після ПТТГ у хворих на ГХ з предіабетом достовірно перевищували показники групи хворих на ГХ без порушень вуглеводного обміну ($p < 0,05$). Виявлення предіабету має особливе діагностичне і прогностичне значення, оскільки є предиктором розвитку ЦД 2 типу, а також низки серцево-судинних захворювань.

Вивчення показників вазоактивного пулу оксиду азоту показало зниження eNOS з віком у загальній вибірці хворих на ГХ ($R = -0,33$, $p < 0,05$). Встановлено наявність ендотеліальної дисфункції у 97,83 % хворих загальної виборки, що характеризувалось зниженням активності eNOS, підвищенням iNOS та sNO у порівнянні з групою контролю. Найвиразніші зміни у показниках вазоактивного пулу оксиду азоту встановлено у хворих 1 групи із супутнім ЦД 2 типу. Достовірні відмінності у порівнянні із групою контролю та хворими на ГХ без дисглікемії також встановлені у пацієнтів 2 групи, що підкреслює важливість виявлення предіабету.

При аналізі показників імунзапалення встановлено 3–15 кратне перевищення показників ОсМ та ІЛ-6 у хворих загальної виборки у порівнянні з групою контролю. Активність цитокінів суттєво ($p < 0,05$) відрізнялась в групах, та найвищі значення ОсМ та ІЛ-6 виявлені в 3 групі хворих.

6. Обговорення результатів

Отримані результати дослідження свідчать про вплив параметрів вуглеводного профілю на розвиток ендотеліальної дисфункції у хворих на ГХ. Інсулін є регулятором активації eNOS і продукції NO, приймаючи участь у процесі фосфорилування та стимуляції фосфатидилинозитол-3-кіназного шляху, який посилює активацію eNOS і, як слідство, синтез NO. Інсулінорезистентність при ЦД 2 типу негативно впливає на цей процес, пригнічуючи секрецію NO [10].

Гіперглікемія, в результаті аутооксидзації глюкози, підвищення поліолів, посилення синтезу простаноїдів, глікозування білків приводить до накопичення вільних радикалів. Підвищене утворення вільних радикалів реалізується як при окисленні самих вуглеводів, так і вуглеводів в комплексі з білками, при аутоокисленні жирних кислот в тригліцеридах, фосфоліпідах та ефірах холестерину. Останні пошкоджують мембранні внутріклітинні білки та нуклеїнові кислоти, ліпіди, викликають апоптоз клітин. Накопичення продуктів вільнорадикального окислення сприяє порушенню функцій мітохондрій та змінам у синтезі ненасичених жирних кислот і простагландинів, пошкодженням мембран, гіперкоагуляції та ендотеліальної дисфункції. Гіперглікемія сприяє посиленню внутрішньоклітинного поліолового шляху обміну глюкози і накопиченню сорбітолу. Окислення глюкози при ЦД за поліоловим шляхом порушує метаболізм NO, уповільнюючи його біосинтез в ендотелії судин та симпатичних гангліях, проявляється ендотеліальною дисфункцією та розвитком нейропатій [11].

Напруга зсуву є потужним стимулом для вивільнення оксиду азоту, тому у нашому дослідженні рівні нітратів та нітритів достовірно не відрізнялись від показників групи контролю. Але в умовах ендотеліальної дисфункції, яка є характерною для ГХ та ЦД 2 типу, відбувається гіперактивація iNOS та депонування синтезованого NO за рахунок нітрування тірозинових залишків білків, про що свідчать високі рівні sNO у хворих з ГХ. Максимальні рівні sNO встановлені у хворих із супутнім предіабетом та ЦД 2 типу.

Вивчення кореляційних взаємозв'язків параметрів вазоактивного пулу оксиду азоту із показниками вуглеводного профілю підтвердило участь дисглікемії у розвитку ендотеліальної дисфункції. Так, в 1 групі встановлено залежність iNOS від рівня інсуліну натще та глікозильованого гемоглобіну ($R = 0,81$, $R = 0,38$ відповідно, $p < 0,05$). У пацієнтів 2 групи рівень iNOS підвищувався пропорційно до значення глюкози після

ПТТГ ($R=0,35$, $p<0,05$). У 3 групі рівень глюкози та інсуліну після ПТТГ задежав від sNO ($R=0,26$, $R=0,28$ відповідно, $p<0,05$).

Отримані результати підтверджують дані щодо підвищення ІЛ-6 у хворих з високим кардіометаболічним ризиком. Встановлено, що рівень секреції ІЛ-6 залежить від інтенсивності стимулу [12, 13]. Відомо, що секреція ІЛ-6 є помірною при хронічному слабо вираженому запаленні, що є характерним для ожиріння, ЦД 2 типу, та максимально підвищується при гостро вираженій запальній реакції, наприклад, при сепсисі [14].

Можливо, що гемодинамічний стрес є стимулом для підвищення секції ІЛ-6, адже встановлено пряму достовірну ($p<0,05$) залежність рівня ІЛ-6 від рівня ДАД в групах хворих на ГХ: $R=0,46$ в групі хворих на ГХ із супутнім предіабетом; $R=0,35$ – у пацієнтів з ГХ без супутніх порушень вуглеводного обміну. Встановлено достовірні взаємозв'язки ОсМ з інсуліном натще ($R=0,21$) й після ПТТГ ($R=0,37$), та рівнем глюкози після ПТТГ ($R=0,28$). Встановлено односпрямовану активність цитокінів у хворих на ГХ, залежно від наявності порушень вуглеводного профілю, що підтверджено достовірними ($p<0,05$) кореляційними взаємозв'язками цитокінів у групах: $R=0,81$ в групі хворих на ГХ з супутнім ЦД 2 типу; $R=0,76$ – у пацієнтів з ГХ та предіабетом; $R=0,70$ – у хворих на ГХ без порушень вуглеводного профілю.

Залучення показників імунзапалення до розвитку глюкометаболічних порушень підтверджують наявні достовірні взаємозв'язки ОсМ з інсуліном натще, після ПТТГ та рівнем глюкози після ПТТГ. Проспективне дослідження EPIC (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition), що було проведене у Потсдамі, продемонструвало, що вплив на рівень циркулюючих імунзапальних цитокінів здатен модифікувати ризик розвитку ЦД 2 типу. Рівні ІЛ-1 та ІЛ-6 незалежно асоціювались з підвищеним рівнем ЦД 2 типу, підтверджуючи роль субклінічного запалення у патогенезі ЦД 2 типу [15]. ОсМ та Іл-6 належать до одного сімейства цитокіну ІЛ-6, та в нашому дослідженні встановлено їх односпрямовану активність у хворих на ГХ, залежно від наявності порушень вуглеводного профілю, що підтверджено достовірними кореляційними взаємозв'язками.

Таким чином у дослідженні встановлено, що метаболічні детермінанти ЦД 2 типу потенційно здатні запускати цілий патофізіологічний каскад, що призводить до ендотеліальної дисфункції та активації імунзапальних процесів.

7. Висновки

Встановлено наявність ендотеліальної дисфункції у 97,83 % хворих загальної виборки, що характеризувалось зниженням активності ендотеліальної синтази оксиду азоту, підвищенням індукційної синтази оксиду азоту та s-нітрозотіолу у порівнянні з групою контролю, та найвиразніші зміни виявлено у хворих із супутнім цукровим діабетом 2 типу.

Активация імунзапалення проявлялась у 3–15 кратному підвищенні показників онкостатину М та Інтерлейкіну-6 у хворих на гіпертонічну хворобу загальної виборки у порівнянні з групою контролю.

Наявні достовірні взаємозв'язки параметрів вуглеводного профілю, вазоактивного пулу оксиду азоту, імунзапалення дозволили встановити, що гіперглікемія, інсулінорезистентність є тригерами системного імунзапалення та ендотеліальної дисфункції у хворих на гіпертонічну хворобу.

Література

1. Ковальова, О. М. Біомаркери кардіоваскулярного ризику при артеріальній гіпертензії [Текст] / О. М. Ковальова, Т. М. Амбросова, Т. В. Ащеулова та ін. – Харків: Планета-принт, 2014. – 165 с.
2. Ковальова, О. М. Серцево-судинний ризик: стратифікація, патогенез, прогноз [Текст] / О. М. Ковальова, Т. В. Ащеулова, Г. В. Демиденко, І. В. Ситіна. – Харків: Паритети України, 2011. – 224 с.
3. Selvin, E. Glycated hemoglobin, diabetes, and cardiovascular risk in nondiabetic adults [Text] / E. Selvin, M. W. Steffes, H. Zhu, K. Matsushita, L. Wagenknecht, J. Pankow et. al // *New England Journal of Medicine*. – 2010. – Vol. 362, Issue 9. – P. 800–811. doi: 10.1056/nejmoa0908359
4. Tousoulis, D. Diabetes mellitus and vascular endothelial dysfunction: current perspectives [Text] / D. Tousoulis, A.-M. Kampoli, C. Stefanadis // *Current Vascular Pharmacology*. – 2012. – Vol. 10, Issue 1. – P. 19–32. doi: 10.2174/157016112798829797
5. Tousoulis, D. Diabetes Mellitus-Associated Vascular Impairment [Text] / D. Tousoulis, N. Papageorgiou, E. Androulakis, G. Siasos, G. Latsios, K. Tentolouris, C. Stefanadis // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2013. – Vol. 62, Issue 8. – P. 667–676. doi: 10.1016/j.jacc.2013.03.089
6. Kubin, T. Oncostatin M is a major mediator of cardiomyocyte dedifferentiation and remodeling [Text] / T. Kubin, J. Pöling, S. Kostin, P. Gajawada, S. Hein, W. Rees et. al // *Cell Stem Cell*. – 2011. – Vol. 9, Issue 5. – P. 420–432. doi: 10.1016/j.stem.2011.08.013
7. Mancia, G. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document [Text] / G. Mancia, S. Laurent, E. Agabiti-Rosei, E. Ambrosioni, M. Burnier, M. J. Caulfield et. al // *Journal of Hypertension*. – 2009. – Vol. 27, Issue 11. – P. 2121–2158. doi: 10.1097/hjh.0b013e328333146d
8. Definition and Diagnosis of Diabetes Mellitus and Intermediate Hyperglycemia: Report of WHO/IDF Consultation [Electronic resource]. – Geneva, World Health Organization, 2006. – 46 p. – Available at: https://www.idf.org/webdata/docs/WHO_IDF_definition_diagnosis_of_diabetes.pdf
9. Ковальова, О. М. Діагностика ендотеліальної функції – оцінка вазоактивного пулу оксиду азота [Текст]: метод. рек. / О. М. Ковальова, Г. В. Демиденко, Т. В. Горбач. – Київ, 2007. – 19 с.
10. Prattichizzo, F. Epigenetic mechanisms of endothelial dysfunction in type 2 diabetes [Text] / F. Prattichizzo, A. Giuliani, A. Ceka, M. R. Rippo, A. R. Bonfigli, R. Testa et. al // *Clinical Epigenetics*. – 2015. – Vol. 7, Issue 1. doi: 10.1186/s13148-015-0090-4

11. Tabit, C. E. Endothelial dysfunction in diabetes mellitus: Molecular mechanisms and clinical implications [Text] / C. E. Tabit, W. B. Chung, N. M. Hamburg, J. A. Vita // *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*. – 2010. – Vol. 11, Issue 1. – P. 61–74. doi: 10.1007/s11154-010-9134-4

12. Ketete, M. Endothelial dysfunction: The contribution of diabetes mellitus to the risk factor burden in a high risk population [Text] / M. Ketete, R. Cherqaoui, A. R. Maqbool, J. Kwagyan, S. Xu, O. S. Randall // *Journal of Biomedical Science and Engineering*. – 2013. – Vol. 06, Issue 06. – P. 593–597. doi: 10.4236/jbise.2013.66075

13. Würtz, P. Circulating Metabolite Predictors of Glycemia in Middle-Aged Men and Women [Text] / P. Wurtz, M. Tiainen, V.-P. Makinen, A. J. Kangas, P. Soininen, J. Saltevo et. al // *Diabetes Care*. – 2012. – Vol. 35, Issue 8. – P. 1749–1756. doi: 10.2337/dc11-1838

14. Nieto-Vazquez, I. Dual role of interleukin-6 in regulating insulin sensitivity in murine skeletal muscle [Text] / I. Nieto-Vazquez, S. Fernandez-Veledo, C. de Alvaro, M. Lorenzo // *Diabetes*. – 2008. – Vol. 57, Issue 12. – P. 3211–3221. doi: 10.2337/db07-1062

15. Fève, B. The role of interleukins in insulin resistance and type 2 diabetes mellitus [Text] / B. Fève, J.-P. Bastard // *Nature Reviews Endocrinology*. – 2009. – Vol. 5, Issue 6. – P. 305–311. doi: 10.1038/nrendo.2009.62

References

1. Kovalyova, O. M., Ambrosova, T. M., Ashcheulova, T. V. et. al (2014). Biomarkery kardiovaskulyarnogo ryzyky pry arterialnyi hipertenzii [Biomarkers of cardiovascular risk in arterial hypertension]. Kharkiv: Planet-print, 165.

2. Kovalyova, O. M., Ashcheulova, T. V., Demydenko, G. V., Sytina, I. V. (2011). Sertsevo-sudynnyi rysyk: stratyfikatsia, pathogenez, prognoz [Cardiovascular risk: stratification, pathogenesis, prognosis]. Kharkiv: Rariteti Ukrainy, 224.

3. Selvin, E., Steffes, M. W., Zhu, H., Matsushita, K., Wagenknecht, L., Pankow, J. et. al (2010). Glycated hemoglobin, diabetes, and cardiovascular risk in nondiabetic adults. *New England Journal of Medicine*, 362 (9), 800–811. doi: 10.1056/nejmoa0908359

4. Tousoulis, D., Kampoli, A.-M., Stefanadis, C. (2012). Diabetes mellitus and vascular endothelial dysfunction: current perspectives. *Current Vascular Pharmacology*, 10 (1), 19–32. doi: 10.2174/157016112798829797

5. Tousoulis, D., Papageorgiou, N., Androulakis, E., Siasos, G., Latsios, G., Tentolouris, K., Stefanadis, C. (2013). Diabetes Mellitus-Associated Vascular Impairment. *Journal of the*

American College of Cardiology, 62 (8), 667–676. doi: 10.1016/j.jacc.2013.03.089

6. Kubin, T., Pöling, J., Kostin, S., Gajawada, P., Hein, S., Rees, W. et. al (2011). Oncostatin M is a major mediator of cardiomyocyte dedifferentiation and remodeling. *Cell Stem Cell*, 9 (5), 420–432. doi: 10.1016/j.stem.2011.08.013

7. Mancia, G., Laurent, S., Agabiti-Rosei, E., Ambrosioni, E., Burnier, M., Caulfield, M. J. et. al (2009). Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *Journal of Hypertension*, 27 (11), 2121–2158. doi: 10.1097/hjh.0b013e328333146d

8. Definition and Diagnosis of Diabetes Mellitus and Intermediate Hyperglycemia: Report of WHO/IDF Consultation (2006). Geneva, World Health Organization, 46. Available at: https://www.idf.org/webdata/docs/WHO_IDF_definition_diagnosis_of_diabetes.pdf

9. Kovalyova, O. M., Demydenko, G. V., Horbach, T. V. (2007). Diagnostyka endotelialnoyi funktsii – otsinka vasoaktivnogo pyly oksydy asoty. [Diagnostics of endothelial function]. Kyiv, 19.

10. Prattichizzo, F., Giuliani, A., Ceka, A., Rippo, M. R., Bonfigli, A. R., Testa, R. et. al (2015). Epigenetic mechanisms of endothelial dysfunction in type 2 diabetes. *Clinical Epigenetics*, 7 (1). doi: 10.1186/s13148-015-0090-4

11. Tabit, C. E., Chung, W. B., Hamburg, N. M., Vita, J. A. (2010). Endothelial dysfunction in diabetes mellitus: Molecular mechanisms and clinical implications. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*, 11 (1), 61–74. doi: 10.1007/s11154-010-9134-4

12. Ketete, M., Cherqaoui, R., Maqbool, A. R., Kwagyan, J., Xu, S., Randall, O. S. (2013). Endothelial dysfunction: The contribution of diabetes mellitus to the risk factor burden in a high risk population. *Journal of Biomedical Science and Engineering*, 06 (06), 593–597. doi: 10.4236/jbise.2013.66075

13. Würtz, P., Tiainen, M., Makinen, V.-P., Kangas, A. J., Soininen, P., Saltevo, J. et. al (2012). Circulating Metabolite Predictors of Glycemia in Middle-Aged Men and Women. *Diabetes Care*, 35 (8), 1749–1756. doi: 10.2337/dc11-1838

14. Nieto-Vazquez, I., Fernandez-Veledo, S., de Alvaro, C., Lorenzo, M. (2008). Dual role of interleukin-6 in regulating insulin sensitivity in murine skeletal muscle. *Diabetes*, 57 (12), 3211–3221. doi: 10.2337/db07-1062

15. Fève, B., Bastard, J.-P. (2009). The role of interleukins in insulin resistance and type 2 diabetes mellitus. *Nature Reviews Endocrinology*, 5 (6), 305–311. doi: 10.1038/nrendo.2009.62

*Рекомендовано до публікації д-р мед. наук Ковальова О. М.
Дата надходження рукопису 16.09.2015*

Демиденко Ганна Валеріївна, кандидат медичних наук, доцент, кафедра пропедевтики внутрішньої медицини № 1, основ біоетики та біобезпеки, Харківський національний медичний університет, пр. Леніна, 4, м. Харків, Україна, 61022
E-mail: demydenkoganna@gmail.com