

РОЛЬ АДИПОКІНІВ: АДИПОНЕКТИНУ, ВІСФАТИНУ ТА ІРИСИНУ В ПАТОГЕНЕЗІ ТА ЛІКУВАННІ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ

¹ Романюк О.Т. <https://orcid.org/0000-0003-2922-7797>

² Склярова О.Є. <https://orcid.org/0000-0003-3667-6304>

¹ Тютюнник О.О.

² Фоменко І.С. <https://orcid.org/0000-0002-5479-0525>

² Скляров Є.Я. <https://orcid.org/0000-0001-9037-0969>

² Кобилінська Л.І. <https://orcid.org/0000-0002-8965-8436>

³ Варі Ш.Ж. <https://orcid.org/0000-0003-2962-2017>

¹ Лікарня Святого Пантелеймона Першого територіального медичного об'єднання Львова, Львів, Україна

² Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Львів, Україна

³ Міжнародний центр дослідження та інновацій в медичній програмі, Седар-Сінай медичний центр, Лос-Анджелес, Каліфорнія, Сполучені Штати Америки

elena505skl@gmail.com

Актуальність. Патогенез АГ до кінця не розкритий, хоча основні механізми регуляції артеріального тиску в цілому окреслені. Важливу роль в патогенезі АГ, окрім загальновідомих чинників, відіграє надмірна експресія прозапальних цитокінів, які продукуються жировою тканиною. **Ціль:** провести аналіз результатів використання ендоскопічних методів у лікувально-діагностичному комплексі хворих з ускладненими формами злоякісних захворювань товстого кишківника.

Ціль: визначити роль адипонектину, вісфатину та ірисину в патогенезі й лікуванні артеріальної гіпертензії.

Матеріали та методи. У рандомізований спосіб обстежено 70 пацієнтів з артеріальною гіпертензією. Пацієнтів було розділено на дві групи: 1 група - 33 пацієнти з контрольованим рівнем артеріального тиску та 2 група - 37 осіб з підвищеним рівнем артеріального тиску. Усім учасникам дослідження проводили ретельний збір анамнезу захворювання та життя, загальний фізикальний огляд з вимірюванням артеріального тиску (АТ), антропометричні вимірювання з розрахунком індексу маси тіла (ІМТ), проведення загального аналізу крові, коагулограми, біохімічного аналізу крові, а також імуноферментний аналіз для визначення рівня адипонектину, вісфатину й ірисину сироватці крові та лімфоцитах. Додатково проводили ехокардіографічне обстеження (ЕхоКГ).

Результати. У пацієнтів першої групи з нормальним рівнем АТ були достовірно вищі рівні концентрації адипонектину ($p < 0,01$) та ірисину ($p < 0,05$) в сироватці крові, а також достовірно нижчі показники вісфатину в сироватці крові ($p < 0,05$) порівняно з пацієнтами другої групи. Натомість в лімфоцитах не встановлено достовірної різниці між показниками адипонектину та вісфатину між пацієнтами першої та другої груп. Виявлено позитивну кореляцію між рівнем вісфатину у лімфоцитах та віком ($r=0,308$; $p < 0,05$), фібриногеном ($r=0,472$; $p < 0,01$) й МНО ($r=0,551$; $p < 0,01$), а також достовірно позитивну кореляцію вісфатину в сироватці крові та рівнем САТ ($r=0,331$; $p < 0,05$). Встановлений позитивний зв'язок між адипонектином у сироватці та лімфоцитах і МНО ($r=0,303$; $p < 0,05$) й обернений взаємозв'язок між показниками ірисину сироватки та протромбіновим індексом ($r=-0,359$; $p < 0,05$).

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, адипонектин, вісфатин, ірисин.

Актуальність. Артеріальна гіпертензія (АГ) залишається провідною причиною інвалідизації та смертності серед старших вікових груп населення через розвиток таких ускладнень, як інфаркт міокарда, інсульти, серцевої та ниркової недостатності [1]. Приблизно 46% пацієнтів з АГ не підозрюють в себе підвищеного артеріального тиску та не проводять своєчасного лікування та лише кожний п'ятий пацієнт з АГ контролює свій артеріальний тиск [2,3]. Більше половини пацієнтів з АГ мають додаткові серцево-судинні ризики, серед яких найважливішими є дисліпідемія, абдомінальне ожиріння, гіперурикемія, а також такі шкідливі звички, як куріння, надмірне споживання алкоголю та малорухомий спосіб життя [4].

Патогенез АГ до кінця не розкритий, хоча основні механізми регуляції артеріального тиску в цілому окреслені. Важливу роль в патогенезі АГ відіграють інсулінорезистентність, гіперінсулінемія, симпато-адреналова, калікреїн-кінінова та ренін-ангіотензинова системи, передсердний натрій уретичний пептид, простагландини, запалення низької інтенсивності та надмірна експресія прозапальних цитокінів, які продукуються жировою тканиною [5,6,7].

За останні два десятиліття погляд на жирову тканину радикально змінився від інертного сховища енергії до найбільшого ендокринного органу організму [8]. Жирова тканина виділяє прозапальні та захисні адипоцитокіни, зокрема лептин, адипонектин, резистин, вісфатин, ірисин, адропін, фактор некрозу пухлини- α , інтерлейкіни, які в цілому визначають перебіг патологічного процесу [9]. Серед вищезазначених адипокінів адипонектин чинить вплив на такі стани як: резистентність до інсуліну, гіпертензію, атеросклероз та ішемічну хворобу серця [10,11]. Зокрема, адипонектин пригнічує атерогенез, інгібуючи адгезію моноцитів та їх фагоцитарну активність, зменшує накопичення модифікованих ліпопротеїнів у стінці судин [12]. Крім того, адипонектин знижує експресію молекул адгезії (VCAM-1, ICAM-1, E-селектин) в ендотеліальних клітинах, пригнічує секрецію цитокінів (зокрема, TNF- α), стимулює продукцію NO та впливає на аку-

муляцію ліпідів у макрофагах [9]. Також багато досліджень повідомляють, що у пацієнтів з низьким рівнем адипонектину спостерігають високий вміст тригліцеридів, холестеролу ліпопротеїнів низької щільності (ХС-ЛПНЩ), апопротеїнів Apo-A1 та Apo-B [13,14]. Адипонектин належить до родини C1q/TNF та володіє структурною гомологією з фактором некрозу пухлин альфа (TNF- α). На противагу TNF- α адипонектин чинить протизапальну дію, головним чином, на імунні клітини, зокрема лімфоцити [15]. Окрім того, адипонектин тісно пов'язаний з метаболізмом глюкози, регуляцією артеріального тиску, пригніченні ренін-ангіотензинової системи [16].

Серед адипокінів особливу увагу привертає вісфатин, також відомий як нікотинамід фосфорибозилтрансфераза (NAMPT). Він демонструє плейотропні ефекти, будучи цитокіном, гормоном та ферментом, має як внутрішньо-, так і позаклітинні функції, бере участь у синтезі нікотинамїду [17]. Вісфатин може впливати на зниження рівня глюкози, шляхом підвищення її поглинання та ліпогенезу, а також впливати на зниження утворення глюкози у печінці [18]. Прозапальна дія вісфатину полягає у підвищенні експресії запальних та адгезивних молекул, зокрема, IL-6, MMP-3, CAMs, ICAM-1 та VCAM-1 [17]. У пацієнтів з метаболічними захворюваннями вісфатин може виступати як маркер запалення та ендотеліальної дисфункції [18,19]. Підвищений вміст вісфатину сприяє проліферації гладком'язових клітин судин і фібробластів, а також бере участь у фіброзі міокарда та ремоделюванні серця [19]. Також, клінічні дослідження доводять, що концентрація вісфатину в плазмі вища у пацієнтів з артеріальною гіпертензією та інсультом [20].

Ірисин – інформативний біомаркер метаболічних порушень, концентрація якого підвищується за наявності ожиріння і знижується у пацієнтів з цукровим діабетом та позитивно корелює із підвищеною чутливістю до інсуліну [21,22,23]. Ірисин є продуктом розщеплення поліпептиду з фібронектину типу III, який містить 5 (FNDC5), трансмембранного білка скелетних м'язів [24]. Ірисин знижує артеріальний тиск шляхом моделювання активності

ендотеліальної NO-синтази (eNOS) також регулює функції макрофагів, пригнічує оксидативний стрес, нормалізує вміст ліпідів крові, сприяє протизапальній дії, зменшує клітинне пошкодження і відновлює функцію ендотелію і таким чином володіє антиатерогенною активністю [25,26]. Враховуючи те, що ірисин позитивно впливає на профілактику і лікування ключових патологічних процесів при атеросклерозі, він може бути важливим прогностичним маркером серцево-судинних захворювань [25,27].

Ціль: визначити роль адипонектину, вісфатину та ірисину в патогенезі й лікуванні артеріальної гіпертензії.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

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). Усі 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 Генеральною асамблеєю ВМА у 2008 р.

У рандомізований спосіб обстежено 70 пацієнтів, які перебували на лікуванні у центрі терапії КНП «Перше територіальне медичне об'єднання м. Львова» й мали встановлений діагноз артеріальної гіпертензії. Пацієнтів було розділено на дві групи: 1 група – 33 пацієнти з контрольованим рівнем артеріального тиску та 2 група – 37 осіб з підвищеним рівнем артеріального тиску.

Критеріями включення у дослідження були: вік пацієнтів 40-75 років з діагнозом артеріальна гіпертензія; 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.

Після підписання згоди на участь у дослідженні усім учасникам дослідження проводили ретельний збір анамнезу захворювання та життя, загальний фізикальний огляд з вимірюванням артеріального тиску (АТ), антропометричні вимірювання з розрахунком індексу маси тіла (ІМТ), проведення загального аналізу крові, коагулограми, біохімічного аналізу крові, а також імуноферментний аналіз для визначення рівня адипонектину, вісфатину й ірисину сироватці крові та лімфоцитах з використанням Human Adiponectin ELISA Kit (Abcam, Cambridge, UK), Human Visfatin ELISA Kit (Clode-Clone Corp., USA), Human Irisin ELISA Kit. Додатково проводили ехокардіографічне обстеження (ЕхоКГ) з визначенням товщини міжшлуночкової перетинки (МШП), задньої стінки лівого шлуночка (ЗСЛШ), розміром камер лівого передсердя (ЛП), правого шлуночка (ПШ), лівого шлуночка (ЛШ), та відносною товщиною стінки ЛШ (ВТС).

Діагноз АГ встановлювали у пацієнтів при АТ більше 140/90 мм рт.ст., а також у осіб з попередньо встановленим діагнозом, які отримували антигіпертензивні препарати.

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 з середнім квадратичним відхиленням, а також як медіана та процентилі, відповідно до правильності розподілу, яка визначалась за правилом трьох сигм. З метою встановлення достовірності міжгрупової різниці використовували t-критерій Стьюдента, U-критерій Манна-Уїтні-Вілкоксона. Достовірність розцінювали при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

При проведенні фізикального обстеження та аналізі анамнезу захворювання та життя пацієнтів не встановлено різниці за ґендерним, віковим складом, антропометричними показниками. Встановлено, що систолічний (САТ)

та діастолічний артеріальний тиск (ДАТ) були достовірно вищі в осіб 2 групи з АГ (p<0,05) (табл. 1).

Встановлено, що показники загального аналізу крові, коагулограми та біохімічного аналізу крові достовірно не відрізнялися у двох групах (табл. 2).

Таблиця 1

Порівняння гендерно-вікових та фізикальних даних пацієнтів обстежених груп з АГ

Параметри		Група 1, пацієнти з нормальним рівнем АТ, n=33	Група 2, пацієнти з підвищеним рівнем АТ, n=37	Р
Стать	Чоловіча, %	57,6 (19)	56,8 (21)	>0,05
	Жіноча, %	42,4 (14)	43,2 (16)	>0,05
Вік, роки		61,21 ± 1,94	62,33 ± 1,27	>0,05
ІМТ, кг/м ²		26,82 ± 2,69	27,03 ± 1,11	>0,05
ЧСС, ударів/хв		84,25 ± 4,08	84,70 ± 2,23	>0,05
САТ, мм рт.ст.		129,64 ± 2,21	168,78 ± 2,24	<0,01
ДАТ, мм рт.ст.		80,54 ± 1,37	93,75 ± 1,27	<0,01

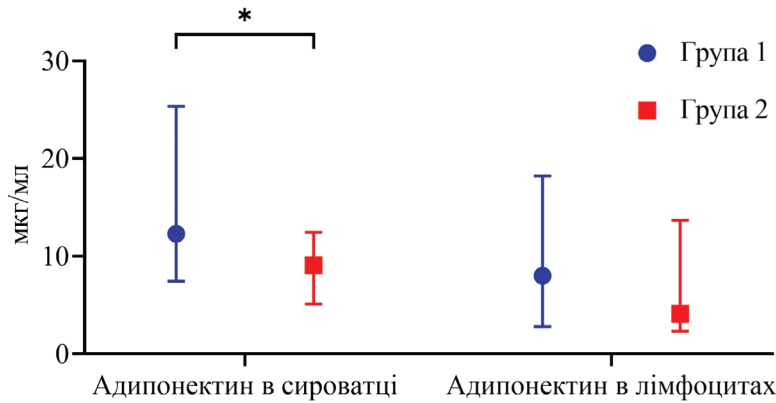
Таблиця 2

Порівняння результатів лабораторних обстежень обстежених груп пацієнтів АГ

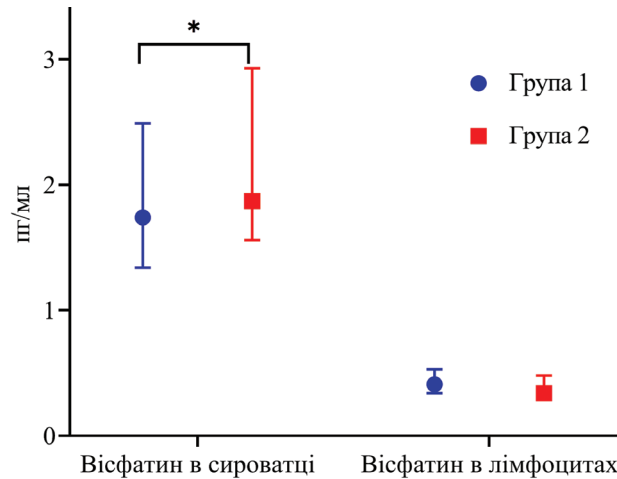
Параметри		Група 1, пацієнти з нормальним рівнем АТ, n=33	Група 2, пацієнти з підвищеним рівнем АТ, n=37	Р
Еритроцити, × 10 ¹² /л		4,37 ± 0,15	4,47 ± 0,13	>0,05
Гемоглобін, г/л		123,3 ± 5,21	134,20 ± 4,05	>0,05
Лейкоцити, × 10 ⁹ /л		7,53 ± 0,49	7,17 ± 0,48	>0,05
Тромбоцити, × 10 ⁹ /л		235,56 ± 18,96	255,96 ± 16,25	>0,05
Протромбіновий час, с		13,10 ± 0,70	12,63 ± 0,25	>0,05
Протромбіновий індекс, %		101,75 ± 4,60	96,21 ± 4,23	>0,05
Фібриноген, г/л		4,2(3,4;5,7)	3,85(3,23;5,35)	>0,05
МНО		1,03(0,97;1,2)	1,03 ± 0,03	>0,05
Глюкоза, ммоль/л		5,95(4,58;7,83)	5,3(4,03;7,65)	>0,05
АлАТ, од/л		25,7(14,9;50,55)	17,6(12,55;26,7)	>0,05
АсАТ, од/л		25,45(15,63;44,25)	21(16,1;28,4)	>0,05
Креатинін, ммоль/л		98(86;113)	96,13 ± 3,34	>0,05
Сечовина, ммоль/л		6,9(5,13;9,1)	7,41 ± 0,43	>0,05
Загальний білірубін, ммоль/л		10(7;15,05)	10(8,11;15,3)	>0,05
Загальний холестерин, ммоль/л		4,48 ± 0,67	5,23 ± 0,90	<0,01
ТГ, ммоль/л		1,73 ± 0,72	1,82 ± 0,60	>0,05
ХС ЛПВЩ, ммоль/л		1,17 ± 0,28	1,16 ± 0,25	>0,05
ХС ЛПНЩ, ммоль/л		2,39 ± 0,78	3,27 ± 0,89	<0,01

У пацієнтів першої групи з нормальним рівнем АТ були достовірно вищі рівні концентрації адипонектину ($p < 0,01$) та ірисину ($p < 0,05$) в сироватці крові, а також достовірно нижчі показники вісфатину в сироватці крові

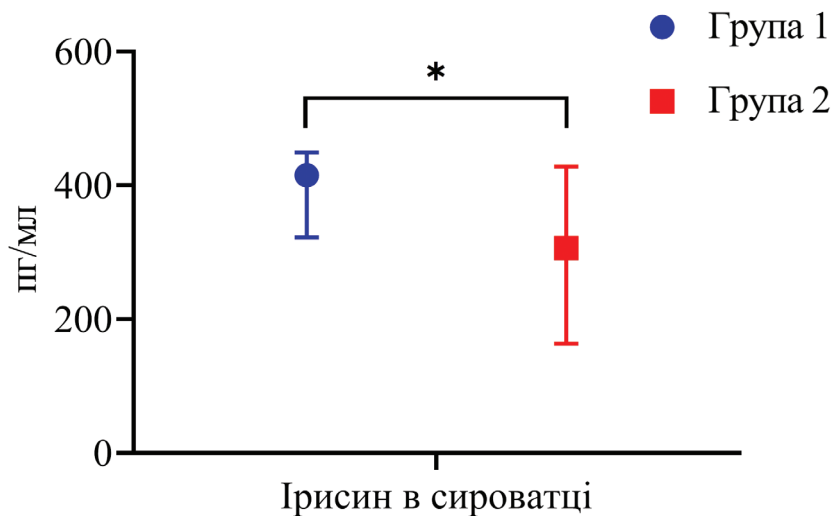
($p < 0,05$) порівняно з пацієнтами другої групи (мал. 1, 2, 3). Натомість в лімфоцитах не встановлено достовірної різниці між показниками адипонектину та вісфатину між пацієнтами першої та другої груп.



Мал. 1. Концентрація адипонектину (мкг/мл) в сироватці крові та лімфоцитах периферичної крові у пацієнтів із нормальним рівнем АТ (Група 1) та в осіб із підвищеним рівнем АТ (Група 2)



Мал. 2. Концентрація вісфатину (пг/мл) в сироватці крові та лімфоцитах периферичної крові у пацієнтів із нормальним рівнем АТ (Група 1) та в осіб із підвищеним рівнем АТ (Група 2)



Мал. 3. Концентрація ірисину (пг/мл) в сироватці крові у пацієнтів із нормальним рівнем АТ (Група 1) та в осіб із підвищеним рівнем АТ (Група 2)

Достовірного зв'язку між показниками у сироватці крові вісфатину, адипонектину та ірисину з віком та індексом маси тіла не було виявлено, проте виявлено позитивну кореляцію між рівнем вісфатину у лімфоцитах та віком ($r=0,308$; $p<0,05$). Встановлено достовірно позитивну кореляцію вісфатину в сироватці крові та рівнем САТ ($r=0,331$; $p<0,05$), суттєвого зв'язку між рівнем адипонектину та ірисину з рівнем САТ і ДАТ не було виявлено. Також не було виявлено достовірної кореляції адипонектину, вісфатину та ірисину з рівнем глюкози, проте у пацієнтів з вищим рівнем вісфатину була тенденція до нижчого рівня глюкози. Встановлено позитивну кореляцію вісфатину у лімфоцитах з фібриногеном ($r=0,472$; $p<0,01$) та МНО ($r=0,551$; $p<0,01$) та позитивну

кореляцію адипонектину у лімфоцитах з МНО ($r=0,303$; $p<0,05$). На додаток, встановлений обернений взаємозв'язок між показниками ірисину сироватки та протромбіновим індексом ($r=-0,359$; $p<0,05$).

Структурно-функціональні зміни міокарда є характерними для тривалого перебігу АГ, що характеризується гіпертрофією міокарда. Розміри ЛП були достовірно вищі у другій групі пацієнтів ($p<0,05$), також в цій групі було встановлено достовірно більшу товщину МШП ($p<0,05$), а також тенденцію до збільшення розмірів ПШ. Фракція викиду ЛШ мала тенденцію до зниження у пацієнтів двох груп, але була достовірно нижчою у другій групі пацієнтів ($p<0,05$).

Таблиця 3

Достовірні взаємозв'язки між показниками адипонектину, вісфатину, ірисину та іншими фізикальними і лабораторними даними в усіх обстежених осіб

Параметри 1	Параметри 2	R	P
Адипонектин (сироватка)	МНО	0,397	<0,01
Адипонектин (лімфоцити)	МНО	0,303	<0,05
Вісфатин (сироватка)	САТ	0,331	<0,05
Вісфатин (лімфоцити)	вік	0,308	<0,05
Вісфатин (лімфоцити)	МНО	0,551	<0,01
Вісфатин (лімфоцити)	фібриноген	0,472	<0,01
Ірисин (сироватка)	Протромбіновий індекс	-0,360	<0,05

Таблиця 4

Результати ехокардіографічного обстеження пацієнтів обстежуваних груп

Групи / Параметри	Група 1, пацієнти з нормальним рівнем АТ, n=33	Група 2, пацієнти з підвищеним рівнем АТ, n=37	P
ЛП, см	3,87 ± 0,07	4,31 ± 0,11	<0,05
ЛШ, см	4,61 ± 0,11	5,13 ± 0,16	>0,05
МШП, см	1,12 ± 0,03	1,23 ± 0,04	<0,05
ЗСЛШ, см	1,04 ± 0,02	1,09 ± 0,02	>0,05
ПШ, см	2,50 ± 0,06	2,70 ± 0,08	>0,05
ФВ ЛШ, %	49,45 ± 3,71	45,82 ± 3,76	<0,05

Окрім того, не було виявлено достовірних взаємозв'язків між структурно-функціональним змінами міокарда та рівнем вісфатину, адипонектину та ірисину. Проте, спостерігалась негативна кореляція між показниками вісфатину у сироватці крові та лімфоцитах із ФВ ($p < 0,05$).

Сьогодні вивчення взаємозв'язків між адипоцитокінами та ризиком розвитку серцево-судинних уражень є предметом сучасних досліджень. Доведено, що у пацієнтів з АГ, які досягли цільового рівня АТ спостерігаються вищі показники адипонектину, ніж у пацієнтів із високими показниками АТ, що може підтверджувати етіологічну роль цього адипоцитокіну в регуляції артеріального тиску. Достовірні низькі рівні адипонектину у пацієнтів із високим тиском також можуть бути наслідком несуттєво вищого значення ІМТ серед хворих 2 групи. Однак, питання щодо ролі адипонектину як терапевтичної мішені та його зв'язку з іншими адипоцитокінами в регуляції АТ залишається відкритим.

В численних дослідженнях встановлені підвищені рівні вісфатину у пацієнтів з гіпертензією, однак залишається неясною його роль в патогенезі АГ. У пацієнтів з АГ, які не досягли цільового АТ спостерігалось суттєве підвищення показників сироваткового вісфатину, що може бути наслідком окиснення ХС-ЛПНЩ, який підвищує експресію вісфатину в культивованих моноцитах [28]. Крім того, встановлений прямий достовірний зв'язок між показниками вісфатину сироватки і значеннями САТ, а також позитивні кореляції між рівнем вісфатину в лімфоцитах і віком, МНО та фібриногеном на фоні негативної асоціації із фракцією викиду. Такі взаємозв'язки підтверджують дисрегуляторний вплив вісфатину на фактори згортання крові [29], а також його можливу участь в фіброзі та ремоделюванні серця [19].

Припускають, що ірисин відіграє важливу роль в контролі АТ, діючи як кофактор для модулювання судинної функції, а тому його збалансований рівень в сироватці крові є необхідним для підтримки тону судин [30]. Експериментальними дослідженнями було

показано, що застосування ірисину знижує рівень гіпертрофії кардіоміоцитів, що була індукована ангіотензином II [31], а також, що лікування ірисином мишей з індукованою поперечним аортальним стисканням гіпертрофією серця, *in vivo*, значно пригнічувало гіпертрофію та фіброз серця за рахунок фосфорилування AMPK (Thr172) та інгібування фосфорилування mTOR (Ser2448) [24]. Було доведено, що ірисин чинить кардіопротекторні ефекти за рахунок інгібування NLRP3-залежного піроптозу [31].

Встановлення оберненої кореляції між показниками ірисину сироватки і протромбінним індексом може свідчити про супутню дисфункцію печінки у пацієнтів, зокрема за наявності надваги або ожиріння.

В цьому аспекті необхідні подальші дослідження щодо підбору антигіпертензивних препаратів, які б могли усувати дисбаланс між захисними адипоцитокінами та вісфатином з метою як профілактики прогресування захворювань та ускладнень.

ВИСНОВКИ

1. У пацієнтів, які досягли цільових показників АТ на тлі низьких концентрацій загального холестеролу, ЛПНЩ і вісфатину в сироватці крові, вміст адипонектину виявився достовірно вищим у порівнянні з пацієнтами II групи, у яких вищий АТ гірше контролювався за допомогою антигіпертензивних засобів.
2. У пацієнтів, які не досягнули цільового рівня АТ спостерігалися достовірно вищі показники вісфатину на тлі достовірно знижених показників адипонектину та ірисину.

Подяка. Автори висловлюють вдячність міжнародній програмі з досліджень та інновацій у медицині медичного центру Cedars-Sinai та асоціації з регіональної співпраці в галузі здоров'я, науки та технологій (RECOOP HST Association) за підтримку цього дослідження та придбання необхідних реагентів (наборів для ІФА).

Конфлікт інтересів. Автори даного рукопису стверджують, що конфлікт інтересів під час

виконання дослідження та написання рукопису відсутній

Джерела фінансування. Виконання даного дослідження проводилося за підтримки медичного центру Cedars-Sinai та асоціації з регіональної співпраці в галузі здоров'я, науки та технологій (RECOOP HST Association).

REFERENCES

1. Unger T, Borghi C, Charchar F, Khan NA, Poulter NR, Prabhakaran D, Ramirez A, Schlaich M, Stergiou GS, Tomaszewski M, Wainford RD, Williams B, Schutte AE. 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. *Hypertension*. 2020 Jun;75(6):1334-1357. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15026.
2. Alloubani A, Saleh A, Abdelhafiz I. Hypertension and diabetes mellitus as a predictive risk factor for stroke. *Diabetes Metab Syndr*. 2018 Jul;12(4):577-584. DOI: 10.1016/j.dsx.2018.03.009.
3. Gutierrez J, Alloubani A, Mari M, Alzaatreh M. Cardiovascular Disease Risk Factors: Hypertension, Diabetes Mellitus and Obesity among Tabuk Citizens in Saudi Arabia. *Open Cardiovasc Med J*. 2018; 12:41-49. DOI: 10.2174/1874192401812010041.
4. Wyszńska J, Łuszczki E, Sobek G, Mazur A, Dereń K. Association and Risk Factors for Hypertension and Dyslipidemia in Young Adults from Poland. *Int J Environ Res Public Health*. 2023;20(2):982. DOI:10.3390/ijerph20020982.
5. Maksymets T, Sklyarova H. The relationship between insulin resistance, adipokines, lipids and low-grade inflammation in patients with cardiovascular disease treated by statins. *Med. Sci. of Ukr.* [Internet]. 2023 Sep.30 [cited 2024 Mar.18];19(3):23-0. Available from: <https://msu-journal.com/index.php/journal/article/view/537>.
6. Denysenko NV, Horbey AT, Biletska LP, Fomenko IS, Sklyarova OY, Bychkov MA, Sklyarov YY, Kobylinska LI. Peculiarities of the cytokine profile in patients hospitalized due to a combination of coronavirus disease and arterial hypertension. *Experimental and clinical physiology and biochemistry*. 2023;96(1/2):18-29. DOI:10.25040/ecpb2023.01-02.018.
7. Hamid S, Rhaleb IA, Kassem KM, Rhaleb N-E. Role of Kinins in Hypertension and Heart Failure. *Pharmaceuticals*. 2020; 13(11):347. DOI: 10.3390/ph13110347.
8. Monsalve FA, Delgado-López F, Fernández-Tapia B, González DR. Adipose Tissue, Non-Communicable Diseases, and Physical Exercise: An Imperfect Triangle. *Int J Mol Sci*. 2023;24(24):17168. DOI:10.3390/ijms242417168.
9. Clemente-Suárez VJ, Redondo-Flórez L, Beltrán-Velasco AI, et al. The Role of Adipokines in Health and Disease. *Biomedicines*. 2023;11(5):1290. DOI: 10.3390/biomedicines11051290.
10. Orlando A, Nava E, Giussani M, Genovesi S. Adiponectin and Cardiovascular Risk. From Pathophysiology to Clinic: Focus on Children and Adolescents. *Int J Mol Sci*. 2019;20(13):3228. DOI: 10.3390/ijms20133228
11. Abudalo R, Alqudah A, Qnais E, Athamneh RY, Oqal M, Alnajjar R (2024) Interplay of adiponectin and resistin in type 2 diabetes: Implications for insulin resistance and atherosclerosis. *Pharmacia* 71: 1-8. DOI: 10.3897/pharmacia.71.e114863.
12. 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 JR, et al. Adipokines and Inflammation: Focus on Cardiovascular Diseases. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020; 21(20):7711. DOI: 10.3390/ijms21207711.
13. Park JS, Cho MH, Nam JS, Yoo JS, Lee YB, Roh JM, Ahn CW, Jee SH, Cha BS, Lee EJ, Lim SK, Kim KR, Lee HC. Adiponectin is independently associated with apolipoprotein B to A-1 ratio in Koreans. *Metabolism*. 2010 May;59(5):677-82. DOI: 10.1016/j.metabol.2009.09.013.
14. Yanai H, Yoshida H. Beneficial Effects of Adiponectin on Glucose and Lipid Metabolism and Atherosclerotic Progression: Mechanisms

- and Perspectives. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019; 20(5):1190. DOI: 10.3390/ijms20051190/
15. Begum M, Choubey M, Tirumalasetty MB, et al. Adiponectin: A Promising Target for the Treatment of Diabetes and Its Complications. *Life (Basel)*. 2023;13(11):2213. DOI: 10.3390/life13112213.
 16. Lei X, Qiu S, Yang G, Wu Q. Adiponectin and metabolic cardiovascular diseases: Therapeutic opportunities and challenges. *Genes Dis*. 2022;10(4):1525-1536. DOI: 10.1016/j.gendis.2022.10.018.
 17. Abdalla MMI. Role of visfatin in obesity-induced insulin resistance. *World J Clin Cases*. 2022;10(30):10840-10851. DOI: 10.12998/wjcc.v10.i30.10840.
 18. Dakroub A, A Nasser S, Younis N, et al. Visfatin: A Possible Role in Cardiovascular-Metabolic Disorders. *Cells*. 2020;9(11):2444. DOI: 10.3390/cells9112444.
 19. Erten M. Visfatin as a Promising Marker of Cardiometabolic Risk. *Acta Cardiol Sin*. 2021;37(5):464-472. DOI: 10.6515/ACS.202109_37(5).20210323B.
 20. Yu PL, Wang C, Li W, Zhang FX. Visfatin Level and The Risk of Hypertension and Cerebrovascular Accident: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Horm Metab Res*. 2019;51(4):220-229. DOI: 10.1055/a-0867-1333.
 21. Kosmas CE, Bousvarou MD, Kostara CE, Papakonstantinou EJ, Salamou E, Guzman E. Insulinresistanceandcardiovascular disease. *J Int Med Res*. 2023 Mar;51(3):3000605231164548. DOI: 10.1177/03000605231164548.
 22. Perakakis N, Triantafyllou GA, Fernández-Real JM, Huh JY, Park KH, Seufert J, Mantzoros CS. Physiology and role of irisin in glucose homeostasis. *Nat Rev Endocrinol*. 2017;13(6):324-337. DOI: 10.1038/nrendo.2016.221.
 23. Song R, Zhao X, Cao R, Liang Y, Zhang DQ, Wang R. Irisin improves insulin resistance by inhibiting autophagy through the PI3K/Akt pathway in H9c2 cells. *Gene*. 2021; 769:145209. DOI: 10.1016/j.gene.2020.145209.
 24. Ho MY, Wang CY. Role of Irisin in Myocardial Infarction, Heart Failure, and Cardiac Hypertrophy. *Cells*. 2021 Aug 16;10(8):2103. DOI: 10.3390/cells10082103.
 25. Cheng ZB, Huang L, Xiao X, Sun JX, Zou ZK, Jiang JF, Lu C, Zhang HY, Zhang C. Irisin in atherosclerosis. *Clin Chim Acta*. 2021; 522:158-166. DOI: 10.1016/j.cca.2021.08.022.
 26. Fu J, Li F, Tang Y, Cai L, Zeng C, Yang Y, Yang J. The Emerging Role of Irisin in Cardiovascular Diseases. *J Am Heart Assoc*. 2021;10(20):e022453. DOI: 10.1161/JAHA.121.022453.
 27. Byun K, Lee S. The Potential Role of Irisin in Vascular Function and Atherosclerosis: A Review. *Int J Mol Sci*. 2020;21(19):7184. DOI: 10.3390/ijms21197184.
 28. Shafeeq NK. Visfatin, PON-1 Levels in Iraqi Hyperthyroidism Patient's with Dyslipidemia. *Indian J Clin Biochem*. 2019 Jan;34(1):101-107. DOI: 10.1007/s12291-017-0717-7.
 29. Koch A, Weiskirchen R, Krusch A, et al. Visfatin Serum Levels Predict Mortality in Critically Ill Patients. *Dis Markers*. 2018; 2018:7315356. Published 2018 Aug 26. DOI: 10.1155/2018/7315356.
 30. Almeida González D, Rodríguez-Pérez MDC, Fuentes Ferrer M, Cuevas Fernández FJ, Marcelino Rodríguez I, Cabrera de León A. Irisin, in women and men: blood pressure, heart rate, obesity and insulin resistance. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023 Jun 28; 14:1193110. DOI: 10.3389/fendo.2023.1193110.
 31. Liu S, Cui F, Ning K, Wang Z, Fu P, Wang D, Xu H. Role of irisin in physiology and pathology. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022 Sep 26; 13:962968. DOI: 10.3389/fendo.2022.962968.

THE ROLE OF ADIPONECTIN, VISFATIN AND IRISIN IN THE PATHOGENESIS AND TREATMENT OF ARTERIAL HYPERTENSION

¹ Romaniuk O.T., ² Sklyarova H.E., ¹ Tiutiunnyk O.O., ² Fomenko I.S.,
² Sklyarov E.Y., ² Kobylinska L.I., ³ VariShandor G

¹ Saint Panteleimon Hospital of the First Lviv Territorial Medical Union, Lviv, Ukraine

² Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

³ International Research and Innovation in Medicine Program, Cedars-Sinai Medical Center,
Los-Angeles, CA, USA

elena505skl@gmail.com

Background. The pathogenesis of arterial hypertension is not fully understood, although the main mechanisms of blood pressure regulation are generally outlined. An important role in the pathogenesis of hypertension, in addition to the well-known factors, is played by excessive expression of pro-inflammatory cytokines, which are produced by adipose tissue.

Aim: to determine the role of adiponectin, visfatin and irisin in the pathogenesis and treatment of arterial hypertension.

Materials and methods. 70 patients with arterial hypertension were examined in a randomized manner. Patients were divided into two groups: group 1 – 33 patients with controlled blood pressure and group 2 – 37 people with elevated blood pressure. All study participants underwent a thorough collection of disease and life anamnesis, a general physical examination with measurement of blood pressure (BP), anthropometric measurements with calculation of body mass index (BMI), complete blood count, coagulation test, blood chemistry test, as well as, enzyme-linked immunosorbent assay to determine the level of adiponectin, visfatin, irisin in blood serum and lymphocytes. An echocardiographic examination (EchoCG) was additionally performed.

Results. Patients of the first group with normal blood pressure had significantly higher levels of adiponectin ($p<0.01$) and irisin ($p<0.05$) in blood serum, as well as significantly lower levels of visfatin in blood serum ($p<0.05$) compared to the patients of the second group. On the other hand, in lymphocytes, no significant difference was found between the indicators of adiponectin and visfatin between patients of the first and second groups. A positive correlation was found between the level of visfatin in lymphocytes and age ($r=0.308$; $p<0.05$), fibrinogen ($r=0.472$; $p<0.01$) and INR ($r=0.551$; $p<0.01$), as well as significantly positive correlation of visfatin in blood serum and SBP level ($r=0.331$; $p<0.05$). A positive relationship was established between adiponectin in serum and in lymphocytes and INR ($r=0.303$; $p<0.05$) and an inverse relationship between serum irisin indicators and the prothrombin index ($r=-0.359$; $p<0.05$).

Conclusion. In patients who achieved the target BP range on the background of low concentrations of total cholesterol and LDL cholesterol, serum visfatin, the content of adiponectin was significantly higher compared with patients of group II, in whom higher BP was worse controlled by antihypertensive drugs. Accordingly, patients who did not reach the target BP range had significantly higher levels of visfatin against a background of significantly lower levels of adiponectin and irisin.

Key words: arterial hypertension, adiponectin, visfatin, irisin.