

## ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК РІВНЯ НОВИХ МАРКЕРІВ ЗАПАЛЕННЯ У ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ ТА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ ІЗ ЧИННИКАМИ СЕРЦЕВО-СУДИННОГО РИЗИКУ

А. О. Більченко

Харківський національний медичний університет

*Сучасний стан діагностики та лікування пацієнтів із артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом 2 типу характеризується пошуком якісно нових біомаркерів запалення. Представлені результати визначення взаємозв'язку Р-селектину, галектину-3 та чинника ростової диференціації 15 у хворих на артеріальну гіпертензію поєднано з цукровим діабетом 2 типу у плазмі крові з різними чинниками, що впливають на системне запалення.*

*Паління призводило до зниження рівня галектину-3 в плазмі. Рівень галектину-3 в плазмі демонстрував достовірний взаємозв'язок із рівнем загального холестерину плазми.*

**Ключові слова:** цукровий діабет 2 типу, артеріальна гіпертензія, галектин-3, Р-селектин, чинник ростової диференціації 15.

Артеріальна гіпертензія (АГ) та цукровий діабет (ЦД) є основними чинниками ризику серцево-судинних подій, які призводять до розвитку атеросклеротичного ураження судин та атеротромбозу, одним із ключових чинників якого є системне запалення [4]. Донині серцево-судинні захворювання є найпоширенішою причиною смертності у більшості країн Європи. Кожен рік від серцево-судинних захворювань у Європі помирає 3,9 млн людей [3].

ЦД поступово стає основною медико-соціальною проблемою, з огляду на прогнози експертів щодо зростання його поширеності. У 2013 р. приблизно 382 млн осіб хворіли на ЦД. До 2035 р. прогнозується збільшення цієї цифри до 592 млн [1].

Причиною смерті 75–80 % хворих на ЦД є серцево-судинні катастрофи. У хворих на ЦД у 2 рази збільшується ризик смерті від основних причин та в 3 рази від серцево-судинної. Збільшення смертності призводить до вкорочення тривалості життя хворих на ЦД на 12–14 років [7].

Найпоширенішими маркерами системного запалення, які використовуються в клінічній практиці для стратифікації ризику є загально-визнаний стандарт вч-СБР та нові біомаркери, такі, як ліпопротеїн-асоційована фосфоліпаза А2 та мієлопероксидаза. Перспективними вва-

жаються нові біомаркери запалення такі, як чинник ростової диференціації 15 (ФРД 15), Р-селектин та галектин-3 [2].

Попри значну кількість досліджень, які проводяться з новими біомаркерами запалення Р-селектином та галектином-3, переважно у хворих з гострим коронарним синдромом, залишається недостатньо вивченою роль цих біомаркерів у хворих з АГ поєднано з ЦД 2 типу, які належать до категорії хворих із високим додатковим ризиком серцево-судинних подій [5, 6, 8].

**Мета** — визначення взаємозв'язку рівня нових маркерів запалення галектину-3, Р-селектину та ФРД 15 в плазмі крові у хворих із АГ та ЦД 2 типу з різними чинниками, що впливають на системне запалення.

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Було обстежено 82 хворих з використанням стандартних методів опитування й обстеження хворих з урахуванням скарг, анамнезу захворювання, даних об'єктивного обстеження, лабораторних та інструментальних методів дослідження. Усі обстежені підписали інформовану згоду на участь у дослідженні.

Усього було обстежено 42 жінки (51,2 %) та 40 чоловіків (48,8 %) у віці від 37 до 87 років, середній вік склав  $65 \pm 10$  років.

Таблиця 1

Рівні біомаркерів запалення в плазмі у тих, які палять і які не палять, хворих із АГ ( $M \pm m$ )

| Обстежені          | Р-селектин (нг/мл) | Галектин-3 (нг/мл) | ФРД-15 (пг/мл)    |
|--------------------|--------------------|--------------------|-------------------|
| Палять (n = 7)     | 127,01 ± 29,27     | 9,81 ± 2,38*       | 2504,12 ± 1526,89 |
| Не палять (n = 75) | 120,72 ± 30,75     | 13,97 ± 6,55       | 2991,99 ± 2007,59 |
| Всього (n = 82)    | 121,25 ± 30,5      | 13,61 ± 6,4        | 2950,34 ± 1968,15 |

Примітки: \* —  $p < 0,05$  достовірність відмінностей порівняно з групою тих, які палять, хворих із АГ.

Пацієнтів з АГ та ЦД 2 типу — 51,2 % (42 осіб), з яких 47,6 % (20 осіб) склали жінки, 52,4 % (22 особи) становили чоловіки.

Крім загальноприйнятих методів обстеження в процесі виконання роботи на базі лабораторії «ЦНДЛ ХМАПО», проводили визначення галектину-3, Р-селектину та ФРД 15.

Для кількісного визначення людського галектину-3 був використаний набір «Human Galectin-3 Platinum Elisa» (eBioscience, Bender MedSystems, Австрія). Для кількісного визначення високочутливого ФРД-15 був використаний набір реагентів «Human GDF-15/MIC-1 Elisa» (BioVendor, Чехія). Для кількісного визначення Р-селектину був використаний набір реагентів «Human sP-selectin Platinum ELISA» (eBioscience, Bender MedSystems, Австрія).

Статистичний аналіз даних проводився за допомогою комп'ютерної програми «Microsoft Office Excel 2013». Дані в таблицях подані у вигляді  $M \pm m$ , статистичний аналіз проводився за допомогою параметричного t-критерію Стьюдента, непараметричного U-критерію Вілкоксона–Манна–Уїтні та  $\phi$ -кутового перетворення Фішера. Статистично значущими вважалися відмінності при  $p < 0,05$ . Проведено кореляційний аналіз отриманих даних.

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Був вивчений взаємозв'язок біомаркерів запалення з палінням у хворих на АГ (табл. 1).

У групі курців був виявлений недостовірно вищий рівень Р-селектину в плазмі порівняно з тими хворими, які не палять (127,01 ± 29,27нг/мл, 120,72 ± 30,75нг/мл, відповідно,  $p > 0,05$ ). Також зазначалося достовірне та значне зменшення рівня галектину-3 в плазмі в курців порівняно з хворими, які не палять (9,81 ± 2,38 нг/мл і 13,97 ± 6,55 нг/мл, відповідно,  $p < 0,05$ ).

При аналізі взаємозв'язків із рівнем глікемії було виявлено, що рівень ФРД-15 був достовірно вище у хворих із рівнем глікозильованого гемоглобіну понад 6,5 ммоль/л. Рівень Р-селектину і галектину-3 був достовірно нижче порівняно з групою хворих із рівнем глікозильованого гемоглобіну понад 5,6–6,4 ммоль/л (табл. 2).

Була виявлена сильна достовірна кореляція ФРД-15 з рівнем глікозильованого гемоглобіну  $r = 0,409$ ,  $p = 0,012$  (рис. 1).

При аналізі взаємозв'язку рівня біомаркерів запалення в плазмі з рівнем глікозильованого гемоглобіну не була виявлена сильна достовірна кореляція з рівнем галектину-3 та Р-селектину.

Також був проведений аналіз взаємозв'язків рівнів біомаркерів запалення в плазмі хворих з АГ та ЦД 2 типу з показниками ліпідного

Таблиця 2

Рівні біомаркерів запалення в плазмі хворих залежно від рівня глікозильованого гемоглобіну ( $M \pm m$ )

| Обстежені                      | Р-селектин (нг/мл) | Галектин-3 (нг/мл) | ФРД-15 (пг/мл)      |
|--------------------------------|--------------------|--------------------|---------------------|
| До 5,6 ммоль/л (n = 22)        | 121,34 ± 36,91     | 14,04 ± 7,40       | 2425,26 ± 1490,76   |
| 5,6–6,4 ммоль/л (n = 20)       | 110,21 ± 24,53     | 11,53 ± 4,19       | 2343,44 ± 916,79    |
| 6,5 ммоль/л та більше (n = 36) | 123,08 ± 27,24#    | 14,96 ± 6,65#      | 3804,07 ± 2379,45** |
| Всього (n = 78)                | 119,29 ± 29,77     | 13,82 ± 6,43       | 3040,65 ± 1973,31   |

Примітки: \* —  $p < 0,05$  достовірність відмінностей порівняно з групою «до 5,6 ммоль/л»; # —  $p < 0,05$  достовірність відмінностей порівняно з групою «5,6–6,4 ммоль/л».

обміну. Був виявлений достовірний кореляційний взаємозв'язок рівня галектину-3 у плазмі з рівнем загального холестерину. Спостерігалася кореляція з рівнем холестерину ЛПНЩ, ЛПВЩ, яка не досягла достовірності (табл. 3).

Визначена лінійна регресія показників рівня галектину-3 в плазмі та загального холестерину (рис. 2).

### ВИСНОВКИ

Аналіз взаємозв'язків різних чинників, таких як дисліпідемія, паління і рівень ар-

теріального тиску з рівнями нових біомаркерів запалення в плазмі показав, що вони впливають на різні патогенетичні ланки. Так, паління призводило до достовірного зниження рівня галектину-3 в плазмі, що свідчило про вплив нікотину на системне запалення в цілому, на той же час рівень галектину-3 в плазмі демонстрував достовірний кореляційний взаємозв'язок з рівнем загального холестерину плазми, що є перспективним показником у подальшій діагностиці у хворих на ЦД 2 типу та АГ.

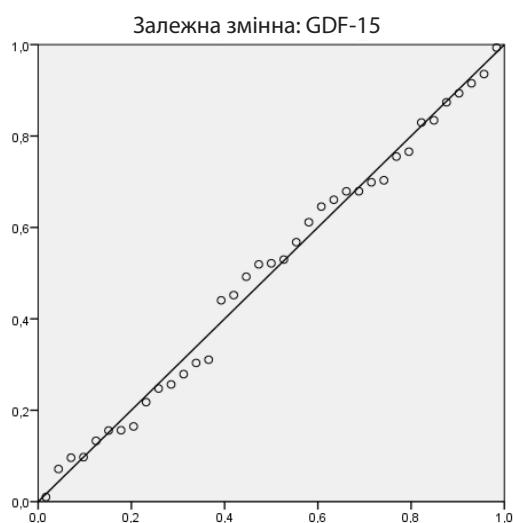


Рис. 1. Взаємозв'язок між рівнями ФРД-15 та гліколізованого гемоглобіну

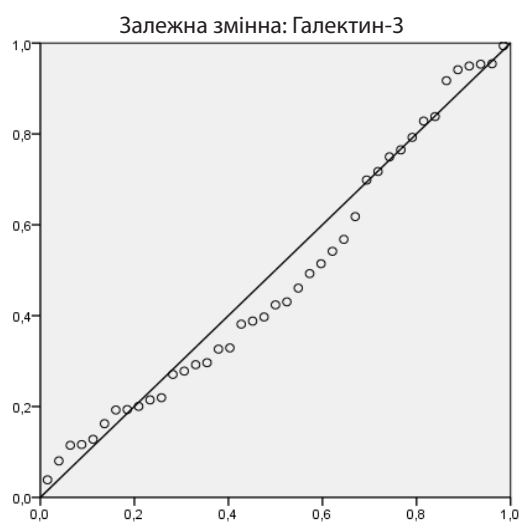


Рис. 2. Взаємозв'язок між рівнем у плазмі галектину-3 та рівнем загального холестерину

Таблиця 3

### Коефіцієнти кореляції біомаркерів запалення з показниками ліпідного обміну у хворих з АГ та ЦД 2 типу

| Показники    | Р-селектин (нг/мл) | Галектин-3 (нг/мл) | ФРД-15 (Пг/мл)  |
|--------------|--------------------|--------------------|-----------------|
| ЗХ           | 0,211 (p=0,185)    | 0,427 (p=0,005)*   | 0,094 (p=0,185) |
| ЛПНЩ         | 0,202 (p=0,275)    | 0,238 (p=0,198)    | 0,109 (p=0,559) |
| ЛПВЩ         | 0,119 (p=0,530)    | 0,247 (p=0,187)    | 0,239 (p=0,203) |
| Тригліцериди | 0,110 (p=0,562)    | 0,21 (p=0,562)     | -0,59 (p=0,756) |

Примітка: \* —  $p < 0,05$  достовірність коефіцієнта кореляції.

### СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Association of new-onset diabetes mellitus in older people and mortality in Taiwan: A 10-year nationwide population-based study / M.-J. Chi, C.-K. Liang, W.-J. Lee [et al.] // The journal of nutrition, health & aging. — 2016. — Vol. 21 (2). — P. 227–232. — DOI:10.1007/s12603-016-0751-9.
2. Critical appraisal of inflammatory markers in cardiovascular risk stratification / M. Krintus, M. Kozinski, J. Kubica, G. Sypniewska // Clin. Lab. Sci. — 2014. — Vol. 51 (5) — P. 263–279.

3. European Cardiovascular Disease Statistics 2017 / E. Wilkins, L. Wilson, K. Wickramasinghe [et al.] // European Heart Network, Brussels. — 2017. — P. 8. — Режим доступа: <http://www.ehnheart.org/images/CVD-statistics-report-August-2017.pdf>
4. Inflammation and Atherosclerosis-Revisited. / S. Pant, A. Deshmukh, G. S. Gurumurthy [et al.] // J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther. — 2014. — Vol. 19 (2). — P. 170–178.
5. Meta-Analysis of the Usefulness of Plasma Galectin-3 to Predict the Risk of Mortality in Patients With Heart Failure and in the General Population / F. Imran Tasnim, Hyun Joon Shin, Njambi Mathenge [et al.] // The American Journal of Cardiology. — 2017. — Vol. 119, № 1. — P. 57–64. — DOI:10.1016/j.amjcard.2016.09.019.
6. Novel biomarkers for cardiovascular risk prediction. / J. Wang, G-J. Tan, L-N. Han [et al.] // Journal of Geriatric Cardiology. — 2017. — Vol. 14 (2). — P. 135–150. — DOI:10.11909/j.issn.1671-5411.2017.02. — Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5409355/>
7. Taylor K. S. All-cause and cardiovascular mortality in middle-aged people with type 2 diabetes compared with people without diabetes in a large U.K. primary care database / K. S. Taylor // Diabetes Care. — 2013. — Vol. 36 (8). — P. 2366–2371.
8. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension // Journal of Hypertension. — 2013. — Vol. 31. — P. 1281–1357.

---

**ВЗАИМОСВЯЗЬ УРОВНЯ НОВЫХ  
МАРКЕРОВ ВОСПАЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ  
НА АРТЕРИАЛЬНУЮ ГИПЕРТЕНЗИЮ  
И САХАРНЫЙ ДИАБЕТ 2 ТИПА  
С ФАКТОРАМИ  
СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА**

А. А. Бильченко

*Современное состояние диагностики и лечения пациентов с артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа характеризуется поиском качественно новых биомаркеров воспаления. Представлены результаты определения взаимосвязи P-селектина, галектина-3 и фактора ростовой дифференциации 15 у больных с артериальной гипертензией в сочетании с сахарным диабетом 2 типа в плазме крови с различными факторами, влияющими на системное воспаление.*

*Курение приводило к снижению уровня галектина-3 в плазме. Уровень галектина-3 в плазме демонстрировал достоверную взаимосвязь с уровнем общего холестерина плазмы.*

**Ключевые слова:** сахарный диабет 2 типа, артериальная гипертензия, галектин-3, P-селектин, фактор ростовой дифференциации 15.

---

**ASSOCIATION OF NEW  
INFLAMMATORY MARKERS  
WITH CARDIOVASCULAR RISK FACTORS  
IN PATIENTS WITH ARTERIAL  
HYPERTENSION AND TYPE 2 DIABETES  
MELLITUS**

A. O. Bilchenko

*The current state of diagnosis and treatment of patients with arterial hypertension and type 2 diabetes mellitus is characterized by detection of new inflammatory markers. Authors represent results of determining correlation between P-selectin, Galectin-3, and Growth differentiation factor 15 in patients with arterial hypertension in combination with type 2 diabetes mellitus in blood plasma with different factors affecting the systemic inflammation.*

*Smoking led to decrease of Galectin-3 level in plasma. Level of Galectin-3 in plasma demonstrated reliable correlation with total cholesterol level in plasma.*

**Keywords:** type 2 diabetes mellitus, arterial hypertension, Galectin-3, P-selectin, Growth differentiation factor 15.