

УДК [616.12-008.331.1+616.379-008.64]-056.257:616.12-008.46-07:616.15-078:57.083.3
<https://doi.org/10.31071/promedosvity2019.04.063>

ВПЛИВ АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ НА РІВНІ НОВИХ БІОМАРКЕРІВ ЗАПАЛЕННЯ РФД-15, Р-СЕЛЕКТИНУ ТА ГАЛЕКТИНУ-3 У ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ ПОЄДНАНО З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ

А. О. Більченко

Харківський національний медичний університет

Незважаючи на інтенсивне дослідження нових перспективних біомаркерів системного запалення РФД-15, Р-селектину та галектину-3, в останні роки залишається не вивченим зв'язок цих маркерів із рівнем артеріального тиску у хворих на АГ та ЦД 2 типу. Метою дослідження була оцінка впливу АТ на рівні нових біомаркерів запалення РФД-15, Р-селектину та галектину-3 в плазмі крові у хворих на АГ поєднано з ЦД 2 типу. У дослідження було включено 121 хворого, з них 59 жінок і 62 чоловіки у віці від 40 до 87 років (середній вік $64,7 \pm 10,6$ років). Хворим, яких включено у дослідження, проводилося визначення рівнів нових біомаркерів запалення: РФД-15, Р-селектину, галектину-3 і високочутливого СРБ (hs-СРБ) за допомогою стандартних наборів реагентів. Відзначено достовірне зниження рівня РФД-15 у хворих із 3 ступенем АГ порівняно з хворими з 1 і 2 ступенем. На відміну від рівня РФД-15, рівень Р-селектину був достовірно більшим у хворих із 3 ступенем АГ ($133,95 \pm 28,13$ нг/мл) порівняно з хворими з 1 і 2 ступенем ($111,50 \pm 45,81$ та $111,10 \pm 35,60$ нг/мл, відповідно, $p < 0,05$), водночас середній рівень галектину-3 достовірно не відрізнявся у хворих із різними ступенями АГ. Була виявлена слабка достовірна кореляція між Р-селектином та САТ і ДАТ ($r = 0,192$, $p = 0,035$ та $r = 0,181$, $p = 0,047$, відповідно). Також слабка достовірна кореляція спостерігалася між рівнем РФД-15 та діастолічним артеріальним тиском. Не було виявлено достовірної кореляції між РФД-15 та САТ і ПАТ ($r = -0,152$, $p = 0,172$ та $r = 0,087$, $p = 0,345$, відповідно). Була виявлена слабка негативна кореляція між РФД-15 та ДАТ ($r = -0,251$, $p = 0,023$). Між Р-селектином та ПАТ кореляції виявлено не було.

Виявлено слабкий достовірний зв'язок рівня Р-селектину з САТ і ДАТ, що зменшує вплив ангіотензину II на підвищення АТ та рівня РФД-15 з діастолічним АТ у хворих на АГ та ЦД 2 типу. Рівень у плазмі галектину-3 та hs-СРП не пов'язаний з рівнем «офісного» артеріального тиску у хворих на АГ та ЦД 2 типу.

Ключові слова: системне запалення, артеріальний тиск, серцево-судинний ризик, біомаркери запалення.

Артеріальна гіпертензія (АГ) є одним з провідних факторів ризику розвитку атеросклерозу та атеротромбозу, особливо поєднано з цукровим діабетом (ЦД) 2 типу [1]. Одним з основних чинників цього процесу є системне запалення [7], в якому беруть участь різні патогенетичні механізми, що реалізуються через різні клітини, продукуючі молекули адгезії, цитокіни та хемокіни, які можуть мати різний ступінь активації у хворих, що вимагає оцінки різних біомаркерів запалення [6]. Серед перспективних біомаркерів запалення розглядаються ростовий фактор диференціації-15 (РФД-15), Р-селектин та

галектин-3. Було показано, що РФД-15 пов'язаний з порушеннями циркадних ритмів та жорсткістю аорти у хворих на артеріальну гіпертензію [3, 9]. На відміну від РФД-15, Р-селектин, який є маркером активації тромбоцитарного компоненту системного запалення, демонстрував залежність від рівня артеріального тиску лише у хворих з гострим коронарним синдромом [5]. Водночас, галектин-3, який визнаний стандартним маркером фіброзу, мав тісний зв'язок з гіпертрофією лівого шлуночка [4].

Незважаючи на інтенсивне дослідження нових перспективних біомаркерів системного

запалення РФД-15, Р-селектину та галектину-3, в останні роки залишається не вивченим зв'язок цих маркерів з рівнем артеріального тиску у хворих на АГ та ЦД 2 типу.

Мета роботи — оцінка впливу артеріального тиску на рівні нових біомаркерів запалення РФД-15, Р-селектину та галектину-3 в плазмі крові у хворих на АГ поєднано з ЦД 2 типу.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Включались у дослідження пацієнти у віці від 40 до 90 років на АГ та/або ЦД 2 типу. Діагноз АГ встановлювався згідно з Рекомендаціями Європейського Товариства Кардіологів з лікування АГ (2018 р.) [1]. Діагноз супутнього ЦД 2 типу встановлений відповідно до критеріїв Американської Діабетологічної Асоціації [10].

У дослідження було включено 121 хворого, з них 59 жінок і 62 чоловіки у віці від 40 до 87 років (середній вік $64,7 \pm 10,6$ років). Хворим, яких включено у дослідження, проводилося визначення рівнів нових біомаркерів запалення: РФД-15, Р-селектину, галектину-3 і високочутливого СРБ (hs-СРБ) за допомогою стандартних наборів реагентів. Для кількісного визначення РФД-15 був використаний набір реагентів «Human GDF-15/MIC-1 Elisa» (BioVendor, Чехія). Для кількісного визначення людського галектину-3 був використаний набір «Human Galectin-3 Platinum Elisa» (eBioscience, Bender MedSystems, Австрія). Для кількісного визначення Р-селектину був використаний набір реагентів «Human sP-selectin Platinum ELISA» (eBioscience, Bender MedSystems, Австрія).

Отримані дані аналізувалися за допомогою стандартних статистичних програм. Для оцінки відмінностей показників між групами використовувався дисперсійний аналіз ANOVA і t-критерій

Стьюдента, для оцінки зв'язків між показниками проведено кореляційний аналіз Пірсона та лінійний регресійний аналіз.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Усі хворі, які включені в дослідження, були розподілені на групи порівняння: до 1 групи включено 51 хворого поєднано з АГ та ЦД 2 типу, до другої групи увійшли 57 хворих на АГ без ЦД 2 типу. Контрольну групу склали 13 хворих на ЦД 2 типу без АГ. Проведено аналіз рівня артеріального тиску (АТ) в групах порівняння (табл. 1).

Рівень САТ і ПАТ достовірно відрізнявся в групах хворих. У групі хворих на АГ та ЦД 2 типу рівень САТ був вище, ніж у групі хворих на АГ без ЦД 2 типу та в обох цих групах САТ був вище, ніж у групі хворих на ЦД 2 типу без АГ, незважаючи на те, що всім хворим на АГ до включення у дослідження в амбулаторних умовах за місцем проживання була призначена антигіпертензивна терапія. Рівень ДАТ серед груп достовірно не відрізнявся, хоча був вище в групі хворих на АГ та ЦД 2 типу.

Проаналізовано рівні біомаркерів запалення залежно від ступеня АГ [1]. Відзначено достовірне зниження рівня РФД-15 у хворих із 3 ступенем АГ порівняно з хворими з 1 і 2 ступенем ($1892,06 \pm 788,23$ та $3303,33 \pm 1811,94$ і $3542,43 \pm 3068,59$ пг/мл, відповідно, $p < 0,05$). На відміну від рівня РФД-15, рівень Р-селектину був достовірно більшим у хворих із 3 ступенем АГ ($133,95 \pm 28,13$ нг/мл) порівняно з хворими з 1 і 2 ступенем ($111,50 \pm 45,81$ та $111,10 \pm 35,60$ нг/мл, відповідно, $p < 0,05$), водночас, середній рівень галектину-3 достовірно не відрізнявся у хворих з різними ступенями АГ. Достовірність відмінностей рівня АТ між групами підтвердили результати дисперсійного аналізу ANOVA.

Таблиця 1

Рівні офісного САТ, ДАТ та ПАТ у групах порівняння ($M \pm s^x$)

Групи порівняння (за наявності АГ і ЦД 2 типу)	Рівні артеріального тиску		
	САТ (мм рт. ст.)	ДАТ (мм рт. ст.)	ПАТ (мм рт. ст.)
1 група (АГ поєднано з ЦД 2 типу (n = 51))	$146,00 \pm 25,30^\dagger$	$85,49 \pm 14,83$	$60,51 \pm 18,83^\dagger$
2 група (АГ без ЦД 2 типу (n = 57))	$139,28 \pm 20,08^\dagger$	$82,33 \pm 11,84$	$54,32 \pm 19,11^\dagger$
3 група (ЦД 2 типу без АГ (n = 13))	$124,00 \pm 7,34$	$78,38 \pm 6,50$	$45,65 \pm 8,26$

Примітка: † — $p < 0,05$ достовірність відмінностей між групами 1 і 2 хворих порівняно з групою 3.

Був проведений кореляційний аналіз взаємозв'язків показників АТ з рівнями біомаркерів запалення (табл. 2).

Була виявлена слабка достовірна кореляція між Р-селектином та САТ і ДАТ ($r = 0,192$, $p = 0,035$ та $r = 0,181$, $p = 0,047$, відповідно). Також слабка достовірна кореляція спостерігалася між рівнем РФД-15 і ДАТ: $r = -0,251$, $p = 0,023$. Зв'язок рівнів Р-селектину та РФД-15 з рівнем САТ підтвердили дані проведеного лінійного регресійного аналізу (рис. 1). Не було виявлено достовірної кореляції між РФД-15 та САТ і ПАТ ($r = -0,152$, $p = 0,172$ та $r = 0,087$, $p = 0,345$, відповідно). Була виявлена слабка негативна кореляція між РФД-15 і ДАТ ($r = -0,251$, $p = 0,023$). Між Р-селектином і ПАТ кореляції виявлено не було ($r = -0,008$, $p = 0,930$).

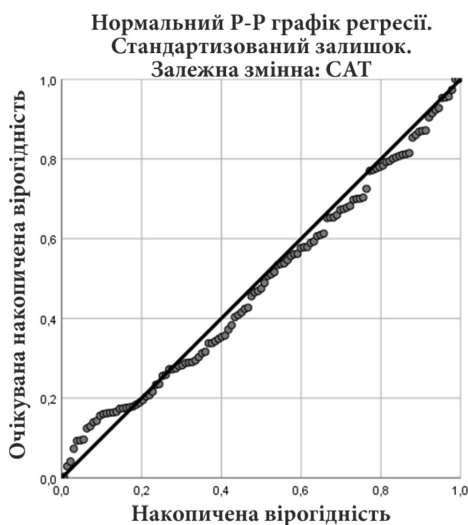
У дослідженні виявлено достовірний зв'язок рівня Р-селектину та САТ і ДАТ. Раніше було показано, що гемопоетичний дефіцит Psgl-1 послаблює гіпертензію, індуковану ангіотензином II, і цей ефект може бути опосередкований зниженим рівнем IL-17 [8]. Відповідно, збільшення рівня Р-селектину при підвищенні АТ може розглядатися як компенсаторна реакція, що зменшує ангіотензин II індуковане, підвищення АТ. До того ж, дефект синтезу Р-селектину при поліморфізмі локусу-825Т/С може бути одним із факторів розвитку легеневої гіпертензії [2]. Дані дослідження у зіставленні з даними інших дослідників дають змогу припустити, що збільшення рівня Р-селектину при підвищенні АТ є компенсаторною реакцією, що спрямована на утримання контролю над АТ, та запобігає його підвищенню.

Таблиця 2

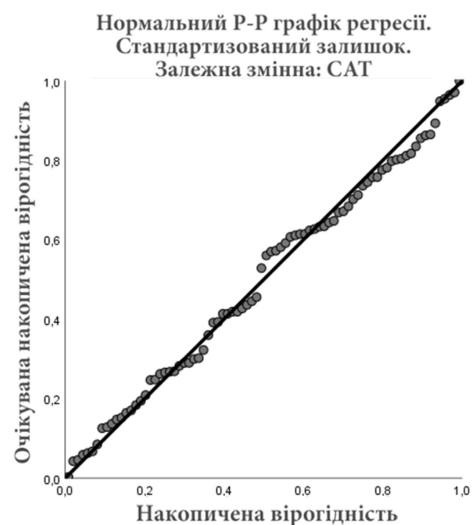
Дані кореляційного аналізу взаємозв'язків рівнів офісного АТ з рівнями в плазмі біомаркерів запалення РФД-15, Р-селектину, галектину-3 та hs-CRP

Біомаркери	Статистичні показники	САТ мм рт. ст.	ДАТ мм рт. ст.	ПАТ мм рт. ст.
Галектин-3 (пг/мл)	Коефіцієнт кореляції — r	-0,113	-0,177	-0,008
	Знач. (двобічна) — p	0,216	0,052	0,930
Р-селектин (пг/мл)	Коефіцієнт кореляції — r	0,192*	0,181*	0,087
	Знач. (двобічна) — p	0,035	0,047	0,345
РФД-15 (нг/мл)	Коефіцієнт кореляції — r	-0,152	-0,251*	0,007
	Знач. (двобічна) — p	0,172	0,023	0,953
hs-CRP (мг/л)	Коефіцієнт кореляції — r	-0,114	-0,187	-0,058
	Знач. (двобічна) — p	0,491	0,253	0,727

Примітка: * — $p < 0,05$.



А



Б

Рис. 1. Дані лінійного регресійного аналізу зв'язків біомаркерів і САТ (А — залежність між рівнем Р-селектину та САТ, Б — залежність між рівнем РФД-15 і САТ)

ВИСНОВКИ

Виявлено слабкий достовірний зв'язок рівня Р-селектину з САТ і ДАТ, що зменшує вплив ангіотензину II на підвищення АТ та рівня РФД-15 з діастолічним АТ у хворих на АГ та ЦД 2 типу.

Рівень у плазмі галектину-3 та hs-CRP не пов'язаний з рівнем «офісного» артеріального тиску у хворих на АГ та ЦД 2 типу.

Перспективи роботи полягають у подальшій розробці на підставі отриманої інформації методів оцінки активації різних патогенетичних механізмів запалення, які можуть бути метою терапевтичного втручання у хворих на артеріальну гіпертензію та цукровий діабет 2 типу, що має призвести до зменшення кількості серцево-судинних подій у цих хворих.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension / Williams B., Mancia G., Spiering W. et al. *J Hypertens.* 2018. V. 36 (12). P. 2284–2309. URL: <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000001940>.
2. Angiotensin II-induced Hypertension is Reduced by Deficiency of P-selectin Glycoprotein Ligand-1 / Wang Q., Wang H., Wang J. et al. *Sci Rep.* 2018. V. 8 (1). P. 3223. URL: <https://doi.org/10.1038/s41598-018-21588-3>.
3. Association Between Growth Differentiation Factor 15 and Non-Dipping Circadian Pattern in Patients with Newly Diagnosed Essential Hypertension / Sökmen E., Uçar C., Sivri S. et al. *Med Princ Pract.* 2019. May 23. [Epub ahead of print]. URL: <https://doi.org/10.1159/000501096>.
4. Galectin-3 Predicts Left Ventricular Remodeling of Hypertension / Yao Y., Shen D., Chen R. et al. *J. Clin. Hypertens (Greenwich).* 2016. V. 18 (6). P. 506–511. URL: <https://doi.org/10.1111/jch.12757>.
5. Impacts of serum P-selectin on blood pressure control after PCI in patients with coronary heart disease complicated with hypertension / Yang F. F., Peng F., Xing Y. B. et al. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2017. V. 21 (3 Suppl). P. 78–83. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28745786/>.
6. Swirski F. K., Nahrendorf M. Leukocyte behavior in atherosclerosis, myocardial infarction, and heart failure. *Science.* 2013. V. 339 (6116). P. 161–166. URL: <https://doi.org/10.1126/science.1230719>.
7. Moriya J. Critical roles of inflammation in atherosclerosis. *J. Cardiol.* 2019. V. 73 (1). P. 22–27. URL: <https://doi.org/10.1016/j.jjcc.2018.05.010>.
8. P-selectin gene polymorphism associates with pulmonary hypertension in congenital heart disease / Li X. F., Song C. H., Sheng H. Z. et al. *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* 2015. V. 8 (6). P. 7189–7195. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4525947/>.
9. Relationship of growth differentiation factor-15 with aortic stiffness in essential hypertension / Sökmen E. Uçar C., Sivri S. et al. *Future Sci OA.* 2019. V. 14; 5 (7). FSO406. URL: <https://doi.org/10.2144/fsoa-2019-0029>.
10. Standards of Medical Care in Diabetes 2017. *Diabetes Care.* 2017. V. 40, Supplement 1 URL: <https://doi.org/10.2337/cd16-0067>.

ВЛИЯНИЕ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ НА УРОВНИ НОВЫХ БИОМАРКЕРОВ ВОСПАЛЕНИЯ РФД-15, Р-СЕЛЕКТИНА И ГАЛЕКТИНА-3 У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ В СОЧЕТАНИИ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

А. А. Бильченко

Несмотря на интенсивное исследование новых перспективных биомаркеров системного воспаления РФД-15, Р-селектин и галектина-3, в последние годы остается не изученной связь этих маркеров с уровнем артериального давления у больных АГ и СД 2 типа. Целью исследования была оценка влияния АД на уровне новых биомаркеров воспаления РФД-15, Р-селектин и галектина-3 в плазме крови у больных АГ в сочетании с СД 2 типа. В исследование был включен 121 больной, из них 59 женщин и 62 мужчины в возрасте от 40 до 87 лет (средний возраст 64,7 ± 10,6 лет). Больным, включенным в исследование, проводилось определение уровней новых биомаркеров воспаления: РФД-15, Р-селектин, галектина-3 и высокочувствительного СРБ (hs-СРБ) с помощью стандартных наборов реагентов. Отмечено достоверное снижение уровня РФД-15 у больных с 3 степенью АГ по сравнению с больными с 1 и 2 степенью. В отличие от уровня РФД-15, уровень Р-селектин был достоверно большим у больных с 3 степенью АГ (133,95 ± 28,13 нг/мл) по сравнению с больными с 1 и 2 степенью (111,50 ± 45,81 и 111,10 ± 35,60 нг/мл, соответственно, $p < 0,05$), в то же время средний уровень галектина-3 достоверно не отличался у больных с различными степенями АГ. Была обнаружена слабая достоверная корреляция между Р-селектином и САД и ДАД ($r = 0,192$, $p = 0,035$ и $r = 0,181$, $p = 0,047$, соответственно). Также слабая достоверная корреляция наблюдалась между уровнем РФД-15 и диастолическим АД. Не было выявлено достоверной корреляции между РФД-15 и САД и ПАД ($r = -0,152$, $p = 0,172$ и $r = 0,087$, $p = 0,345$, соответственно). Была обнаружена слабая отрицательная корреляция между РФД-15 и ДАД ($r = -0,251$, $p = 0,023$). Между Р-селектином и ПАД корреляция обнаружено не было.

Выявлена слабая достоверная связь уровня Р-селектин с САД и ДАД, что уменьшает влияние ангиотензина II на повышение АД и уровня РФД-15 с диастолическим АД у больных АГ и СД 2 типа. Уровень в плазме галектина-3 и hs-CRP не связан с уровнем «офисного» АД у больных АГ и СД 2 типа.

Ключевые слова: системное воспаление, артериальное давление, сердечно-сосудистый риск, биомаркеры воспаления.