

DOI: 10.26693/jmbs04.06.119

УДК [616.12–008.331.1+616.379–008.64]–056.257:616.12–008.46–07:616.15–078:57.083.3

Більченко А. О.

## ВПЛИВ ДЕМОГРАФІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ ТА СУПУТНЬОЇ ПАТОЛОГІЇ НА РІВНІ НОВИХ БІОМАРКЕРІВ ЗАПАЛЕННЯ РФД–15, Р–СЕЛЕКТИНУ І ГАЛЕКТИНУ–3 У ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ В ПОЄДНАННІ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ

Харківський національний медичний університет,  
кафедра внутрішньої медицини №1, Україна

wallan106@gmail.com.

*Метою дослідження* була оцінка впливу демографічних показників та супутньої патології на рівні нових біомаркерів запалення РФД–15, Р–селектину та Галектину–3 в плазмі крові у хворих з артеріальною гіпертензією в поєднанні з цукровим діабетом 2 типу.

В дослідження були включені 121 хворий, з них 59 жінок і 62 чоловіки у віці від 40 до 87 років (середній вік  $64,7 \pm 10,6$  років). Включеним у дослідження хворим проводилося визначення рівнів нових біомаркерів запалення: ростового фактора диференціації 15 (РФД–15), Р–селектину, Галектину–3.

Рівні біомаркерів мали недостовірну тенденцію до збільшення у жінок в порівнянні з чоловіками. Рівень РФД–15 значно і достовірно збільшувався у хворих старше 70 років ( $3886,37 \pm 2363,59$ ;  $2433,39 \pm 1377,56$  та  $1991,46 \pm 1895,53$  пг/мл;  $p < 0,05$ , відповідно) у порівнянні з хворими молодшого віку, також достовірно вищим був рівень Галектину–3 у хворих старше 70 років в порівнянні з хворими до 50 років. Була виявлена недостовірна тенденція до збільшення рівня Р–селектину і Галектина–3 у хворих, що перенесли інфаркт міокарда при відсутності різниці рівня РФД–15. У хворих з супутньою фібриляцією передсердь рівень Р–селектину в плазмі був достовірно нижче, ніж у хворих з синусовим ритмом ( $76,69 \pm 26,44$  та  $115,77 \pm 39,46$  пг/мл,  $p < 0,05$ , відповідно).

Стать хворих мала однаковий вплив: рівні всіх біомаркерів в плазмі були недостовірно вищими у жінок в порівнянні з чоловіками. Якщо рівень Р–селектину мав тенденцію до зниження з віком, то рівень Галектина–3 та РФД–15 достовірно та значно збільшувався у хворих старше 70 років. Перенесений інфаркт міокарду не впливає на рівні РФД–15, Р–селектину та Галектину–3 у хворих на артеріальну гіпертензію та цукровим діабетом 2 типу. Прийом пероральних антикоагулянтів призводить до зниження рівня Р–селектину у хворих з супутньою фібриляцією передсердь.

**Ключові слова:** системне запалення, серцево-судинний ризик, демографічні характеристики, супутня патологія.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Наукова прикладна тема кафедри внутрішньої медицини №1 Харківського Національного медичного університету «Клінічне значення маркерів запалення та метаболічних порушень у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки з урахуванням коморбідності», № державної реєстрації 0118U000937.

**Вступ.** Накопичуються докази того, що запалення судин відіграє вирішальну роль у патофізіології атеросклерозу, що призвело до пошуку нових біомаркерів запалення, які мають прогностичне значення та можуть бути ціллю терапевтичного втручання [1]. Експериментальні та клінічні дані дозволяють припустити, що зменшення запалення без впливу на рівень ліпідів може знизити ризик серцево-судинних захворювань [2]. Найбільш поширеним маркером системного запалення, який використовується в клінічній практиці для стратифікації ризику є загальноновизнаний стандарт hs-CRP, та інтенсивно вивчаються нові біомаркери, такі як ліпопротеїн-асоційована фосфоліпаза A2 (Lp-PLA2) та мієлопероксидаза (MPO) [3]. Перспективними вважаються нові біомаркери запалення – ростовий фактор диференціації –15 (РФД–15), Р–селектин та Галектин–3 [4, 5, 6, 7, 8].

По-різному реагують біомаркери в різних клінічних ситуаціях, зокрема, РФД–15 забезпечує протизапальну дію на мишах з гострим інфарктом міокарду, безпосередньо інгібуючи активацію мієлоїдних клітин, але сприяє опосередкованому прозапальному ефекту в моделях атеросклерозу [9]. Підвищена концентрація крові в РФД–15 пов'язана з численними патологічними станами, однак, клінічне значення цих змін залишається нез'ясованим [10]. Також рівні біомаркерів запалення можуть змінюватися в залежності від віку та статі хворих [11].

Таким чином, залишається мало вивченим питання інтерпретації змін рівнів в плазмі нових перспективних маркерів запалення РФД–15, Р–селектину та Галектину–3 у хворих різного віку, статі та при наявності захворювань серцево–судинної системи.

**Мета дослідження** – оцінка впливу демографічних показників та супутньої патології на рівні нових біомаркерів запалення РФД–15, Р–селектину та Галектину–3 в плазмі крові у хворих з артеріальною гіпертензією (АГ) в поєднанні з цукровим діабетом (ЦД) 2 типу.

**Матеріал та методи дослідження.** Включення хворих в дослідження проводилось згідно критеріїв включення: пацієнти у віці від 40 до 90 років з АГ та/або цукровим діабетом 2 типу, які самостійно підписали інформовану згоду на участь у науковому неінтервенційному клінічному дослідженні. Діагноз АГ встановлювався згідно Рекомендацій Європейського Товариства Кардіологів з лікування АГ (2018 рік) [12] при наявності у хворого постійно підвищеного артеріального тиску  $\geq 140/90$  мм рт.ст. при «офісному» вимірюванні після виключення на підставі добового моніторування артеріального тиску «замаскованої нормотензії» («гіпертензії білого халату»). Діагноз супутнього цукрового діабету 2 типу встановлений відповідно до критеріїв Американської Діабетологічної Асоціації [13]. У дослідження були включені 121 хворий, з них 59 жінок і 62 чоловіки у віці від 40 до 87 років (середній вік  $64,7 \pm 10,6$  років).

Усі досліді проводили у відповідності до Конвенції Ради Європи «Про захист прав людини і людської гідності в зв'язку з застосуванням досягнень біології та медицини: Конвенція про права людини та біомедицину (ETS № 164)» від 04.04.1997 р., і Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації (2008 р.). Кожен пацієнт підписував інформовану згоду на участь у дослідженні і вжиті всі заходи для забезпечення анонімності пацієнтів.

Офісне вимірювання артеріального тиску проводилося за допомогою тонометра Microlife BP AG1–20 методом Сципіона Ріва–Роччі в модифікації Короткова за стандартною методикою. Поза–офісне вимірювання артеріального тиску здійснювалося за допомогою апарату добового моніторування артеріального тиску Неасо АВРМ50 осцилометричним методом. Включеним у дослідження хворим проводилося визначення рівнів нових біомаркерів запалення: ростового фактора диференціації 15 (РФД–15), Р–селектину, Галектину–3 і референтного маркера системного запалення – високочутливого СРБ (hs–СРБ) за допомогою стандартних наборів реагентів. Для кількісного визначення

високочутливого РФД–15 був використаний набір реагентів «Human GDF–15/MIC–1 Elisa» (BioVendor, Чехія). Мінімальна визначувана концентрація РФД–15 становила 2 пг/мл. Для кількісного визначення людського Галектіна–3 був використаний набір «Human Galectin–3 Platinum Elisa» (eBioscience, Bender MedSystems, Австрія). Мінімальна визначувана концентрація Галектіна–3 становила 0,12 нг/мл. Для кількісного визначення Р–селектину був використаний набір реагентів «Human sP–selectin Platinum ELISA» (eBioscience, Bender MedSystems, Австрія). Мінімальна визначувана концентрація Р–селектину складала 0,2 нг/мл.

Отримані дані аналізувалися за допомогою стандартних статистичних програм. Для оцінки відмінностей показників між групами використовувалася дисперсійний аналіз ANOVA і t–критерій Стьюдента, для оцінки зв'язків між показниками проведено кореляційний аналіз Пірсона та лінійний регресійний аналіз.

**Результати дослідження.** В цілому, в групі обстежених хворих середній рівень РФД–15 в плазмі становив  $2944,59 \pm 2004,66$  пг/мл, Галектіна–3 –  $12,65 \pm 5,35$  нг/мл, Р–селектину –  $110,14 \pm 37,08$  нг/мл і hs–СРБ –  $6,53 \pm 4,25$  мг/л, відповідно.

При аналізі рівнів біомаркерів запалення в підгрупах чоловіків і жінок хворих на артеріальну гіпертензію виявлено недостовірну тенденцію до більш високого рівня РФД–15 у жінок в порівнянні з чоловіками ( $3163,87 \pm 2384,37$ ;  $2726,14 \pm 1402,79$  пг/мл  $p > 0,05$ , відповідно). Рівень Р–селектину у підгрупі жінок в порівнянні з чоловіками не відрізнялись ( $111,74 \pm 43,12$ ;  $108,56 \pm 37,31$  нг/мл;  $p > 0,05$ , відповідно). Також рівень Галектіна–3 був недостовірно вище в підгрупі жінок в порівнянні з підгрупою чоловіків ( $13,30 \pm 4,59$ ;  $12,43 \pm 6,99$  нг/мл, відповідно) (табл. 1). Аналогічна тенденція спостерігалася і для рівня hs–СРБ, який був вище у жінок в порівнянні з чоловіками ( $6,76 \pm 4,27$ ;  $6,01 \pm 4,44$  мг/л,  $p > 0,05$ , відповідно).

**Таблиця 1** – Рівні біомаркерів запалення в плазмі хворих на АГ в залежності від статі ( $M \pm s^x$ )

Стать хворих	Біомаркери запалення			
	РФД–15 (пг/мл)	Р–селектин (нг/мл)	Галектин–3 (нг/мл)	hs–СРБ (мг/л)
чоловіки (n=62)	$2726,14 \pm 1402,79$	$108,56 \pm 37,31$	$12,43 \pm 6,99$	$6,01 \pm 4,44$
жінки (n=59)	$3163,87 \pm 2384,37$	$111,74 \pm 43,12$	$13,30 \pm 4,59$	$6,76 \pm 4,27$
всього (n=121)	$2950,35 \pm 1968,15$	$110,11 \pm 40,11$	$12,86 \pm 5,93$	$6,34 \pm 4,33$

Кореляційні взаємозв'язки зі статтю хворих були відсутні для всіх біомаркерів.

Проаналізовано залежність рівнів біомаркерів запалення у хворих від віку. Рівень ФРД–15 значно і достовірно збільшувався у хворих старше 70 років (3886,37±2363,59; 2433,39±1377,56 та 1991,46±1895,53 пг/мл;  $p < 0,05$ , відповідно) у порівнянні з хворими молодшого віку (табл. 2). Також достовірно вищим був рівень Галектину–3 у хворих старше 70 років в порівнянні з хворими до 50 років.

**Таблиця 2** – Рівні біомаркерів запалення в плазмі хворих з АГ з наявністю або відсутністю цукрового діабету в залежності від віку ( $M \pm s^x$ )

Вік хворих	Біомаркери запалення			
	РФД–15 (пг/мл)	Р–селектин (нг/мл)	Галектин–3 (нг/мл)	hs–СРБ (мг/л)
до 50 років (n=10)	1991,46±1895,53	124,21±61,86	9,29±5,42	8,26±4,95
50–70 років (n=66)	2433,39±1377,56	110,47±33,53	12,86±6,24	5,94±4,66
старше 70 років (n=45)	3886,37±2363,5†	106,45±43,42	13,65±5,37*	6,39±3,77

**Примітки:** \* –  $p < 0,05$  достовірність відмінностей в порівнянні з групою хворих до 50 років; † –  $p < 0,05$  достовірність відмінностей між групами 1, 2 і 3 хворих.

Рівень Р–селектину в плазмі хворих старше 70 років недостовірно знижувався в порівнянні з хворими у віці до 70 років, відмінності в рівні Р–селектину у хворих 50–70 років і менше 50 років були незначними.

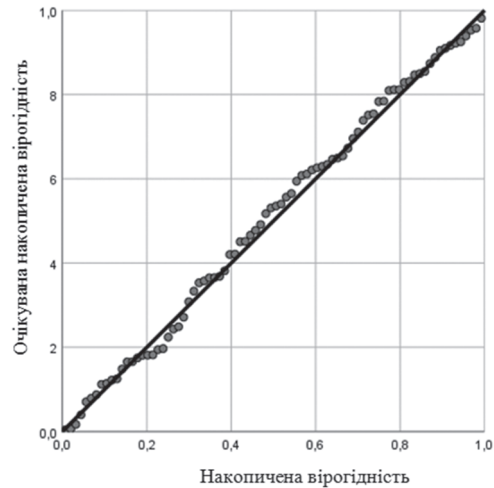
Достовірність різниці показників рівнів РФД–15 між групами порівняння також підтверджує дисперсійний аналіз ANOVA (табл. 3). Виявлена достовірна різниця в рівнях РФД–15 в групах порівняння у хворих з АГ з ЦД 2 типу різного віку.

**Таблиця 3** – Результати дисперсійного аналізу ANOVA рівнів біомаркерів запалення в залежності від віку хворих

		Середній квадрат	F	Значущість
Галектин–3	Між групами	77,640	2,249	0,110
	Всередині груп	34,519		
Р–селектин	Між групами	1298,971	0,805	0,450
	Всередині груп	1614,240		
РФД–15	Між групами	22351691,420	6,563	0,002
	Всередині груп	3405826,674		
hs–СРБ	Між групами	9,070	0,471	0,628
	Всередині груп	19,254		

Був виявлений достовірний кореляційний взаємозв'язок між рівнем РФД–15 та віком,  $r = 0,359$ ,  $p = 0,001$ , що підтвердив лінійний регресійний аналіз (рис. 1).

Нормальний Р–Р графік регресії. Стандартизований залишок. Залежна перемінна: вік



**Рис. 1.** Взаємозв'язок між рівнем в плазмі РФД–15 та віком хворих з АГ та ЦД 2 типу за даними лінійного регресійного аналізу

При аналізі взаємозв'язків рівня Галектину–3 в плазмі і віку хворих був виявлений слабкий достовірний взаємозв'язок,  $r = 0,209$ ,  $p = 0,021$ . Не було виявлено достовірного зв'язку рівня Р–селектину з віком хворих, що підтверджувалося коефіцієнтом кореляції  $r = -0,086$ ,  $p = 0,347$  та даними лінійного регресійного аналізу.

Вивчено взаємозв'язок рівнів нових біомаркерів запалення з курінням у хворих на артеріальну гіпертензію (табл. 4).

У групі курців хворих на АГ виявлено достовірно нижчий рівень Галектина–3 в порівнянні з некурящими хворими (9,25±2,52 та 13,29±6,08 нг/мл відповідно,  $p < 0,05$ ). Був виявлений недостовірно нижчий рівень РФД–15 в порівнянні з некурящими хворими (2504,12±1526,89

**Таблиця 4** – Рівні біомаркерів запалення в плазмі, що палять і некурящих хворих на АГ та ЦД 2 типу ( $M \pm s^x$ )

	РФД–15 (пг/мл)	Р–селектин (нг/мл)	Галектин–3 (нг/мл)	hs–СРБ (мг/л)
Курці (n=13)	2504,12±1526,89	111,17±58,47	9,25±2,52*	7,61±4,90
Не курять (n=108)	2991,99±2007,59	109,98±37,69	13,29±6,08	6,11±4,26

**Примітка:** \* –  $p < 0,05$  достовірність відмінностей в порівнянні з групою хворих на АГ, які не курять.

та 2991,99±2007,59 пг/мл відповідно,  $p > 0,05$ ). Також відзначалося недостовірне збільшення рівня Р-селектину та hs-СРБ у хворих, які курять в порівнянні з хворими АГ, які не курять (111,17±58,47 та 109,98±37,69 нг/мл; 7,61±4,90 та 6,11±4,26 мг/мл відповідно,  $p > 0,05$ ).

Були проаналізовані рівні біомаркерів запалення у хворих в залежності від наявності в анамнезі перенесеного інфаркту міокарда. Була виявлена недостовірною тенденція до збільшення рівня Р-селектину і Галектина-3 у хворих, що перенесли інфаркт міокарда (табл. 5).

Про відсутність достовірних зв'язків рівнів біомаркерів запалення з перенесеним інфарктом міокарда свідчать дані кореляційного аналізу, який не дозволив виявити достовірних кореляційних зв'язків жодного з біомаркерів запалення з перенесеним інфарктом міокарда.

Були проаналізовані рівні біомаркерів запалення у хворих з залежності від наявності супутньої фібриляції передсердь (табл. 6). Супутня фібриляція передсердь була діагностована у 18 хворих.

У хворих з супутньою фібриляцією передсердь рівень Р-селектину в плазмі був достовірно нижче, ніж у хворих з синусовим ритмом (76,69±26,44 та 115,77±39,46 пг/мл,  $p < 0,05$ , відповідно). При цьому наявність супутньої фібриляції передсердь не впливала достовірно на рівні інших біомаркерів.

Отримані в нашому дослідженні дані підтвердили потужний зв'язок рівня РФД-15 з віком хворих, який виявлений в інших дослідженнях [11]. Збільшення рівня Галектину-3 з віком хворих, включених в дослідження може бути пов'язане зі «старінням» міокарду, ще до клінічних проявів серцево-судинних захворювань [14].

Перенесений інфаркт міокарду в анамнезі (більше 1 року до включення в дослідження) не впливав достовірно на рівні біомаркерів запалення РФД-15, Р-селектину та Галектину-3 у хворих АГ з ЦД 2 типу, включених в дослідження, незважаючи на те, що в гострий період ІМ спостерігається збільшення рівнів в плазмі РФД-15 та Галектину-3, яке має прогностичне значення у цих хворих [15, 16].

Також не впливала на рівні РФД-15 та Галектину-3 наявність у хворих супутньої фібриляції передсердь. Значне та достовірне зниження рівня Р-селектину у хворих з фібриляцією передсердь

**Таблиця 5** – Рівні біомаркерів запалення в плазмі хворих на АГ та ЦД 2 типу в залежності від наявності перенесеного інфаркту міокарда ( $M \pm s^x$ )

Інфаркт міокарду в анамнезі	Біомаркери запалення			
	РФД-15 (пг/мл)	Р-селектин (нг/мл)	Галектин-3 (нг/мл)	hs-СРБ (мг/л)
Перенесений інфаркт міокарду (n=39)	3374,98± ±2767,81	102,03± ±28,75	11,76± ±4,75	5,94±4,96
Не перенесли інфаркт міокарду (n=82)	2764,11± ±1484,56	113,95± ±44,15	13,38± ±6,38	6,56±4,02

**Таблиця 6** – Рівні біомаркерів запалення в плазмі хворих на АГ та ЦД 2 типу в залежності від наявності супутньої фібриляції передсердь ( $M \pm s^x$ )

Фібриляція передсердь	Біомаркери запалення			
	РФД-15 (пг/мл)	Р-селектин (нг/мл)	Галектин-3 (нг/мл)	hs-СРБ (мг/л)
З фібриляцією передсердь (n=18)	2594,53± ±1047,39	76,69± ±26,44*	14,31± ±5,36	6,79±4,46
Без фібриляції передсердь (n=103)	28134,23± ±1521,41	115,77± ±39,46	12,61± ±6,04	5,42±4,05

**Примітка:** \* –  $p < 0,05$  достовірність відмінностей в порівнянні з групою хворих без фібриляції передсердь.

пов'язане з прийомом пероральних антикоагулянтів, які блокують продукцію тромбоцитами Р-селектину цими хворими [17].

**Висновки**

1. Стать і вік впливали на рівні біомаркерів запалення у хворих на АГ та ЦД 2 типу: рівні всіх біомаркерів в плазмі були недостовірно вищими у жінок в порівнянні з чоловіками. Рівень Р-селектину мав тенденцію до зниження з віком, а рівень Галектин-3 та РФД-15 достовірно та значно збільшувався у хворих старше 70 років;
2. Перенесений інфаркт міокарду (більше 1 року до обстеження) не впливає на рівні РФД-15, Р-селектину та Галектину-3 у хворих на АГ та ЦД 2 типу;
3. Прийом пероральних антикоагулянтів призводить до зниження рівня Р-селектину у хворих з супутньою фібриляцією передсердь.

**Перспективи дослідження.** Системне запалення реалізується через різні патогенетичні механізми, які мають різні біохімічні маркери. Тому, перспективним є застосування мультимаркерного підходу, який дозволяє оцінити системне запалення у хворого незалежно від того, який патогенетичний механізм є провідним. Отримані в дослідженні дані дають можливість в подальшому застосовувати нові біомаркери РФД-15, Р-селектин та Галектин-3 для оцінки прогнозу та як терапевтичну мішень з урахуванням впливу на них характеристик хворих та супутньої патології.

## References

- Moriya J. Critical roles of inflammation in atherosclerosis. *J Cardiol*. 2019 Jan; 73(1): 22–7. PMID: 29907363. DOI: 10.1016/j.jcc.2018.05.010
- Ridker PM, Everett BM, Thuren T, MacFadyen JG, Chang WH, Ballantyne C, et al; CANTOS Trial Group. Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. *N Engl J Med*. 2017 Sep 21; 377(12): 1119–31. PMID: 28845751. DOI: 10.1056/NEJMoa1707914
- Santos HO, Kones R, Rumana U, Earnest CP, Luiz FMI, Macedo RCO. Lipoprotein(a): Current Evidence for a Physiologic Role and the Effects of Nutraceutical Strategies. *Clin Ther*. 2019 Jul 13. pii: S0149–2918(19)30298–X PMID: 31307832. DOI: 10.1016/j.clinthera.2019.06.002
- Krintus M, Kozinski M, Kubica J, Sypniewska G. Critical appraisal of inflammatory markers in cardiovascular risk stratification. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2014 Oct; 51(5): 263–79. PMID: 24918900. DOI: 10.3109/10408363.2014.913549
- Tzikas S, Vassilikos V, Keller T. GDF–15 as a risk stratification biomarker for cardiovascular disease. *Int J Cardiol*. 2019 Oct 1; 292: 246–7. PMID: 31204068. DOI: 10.1016/j.ijcard.2019.06.009
- Wang J, Wei L, Yang X, Zhong J. Roles of Growth Differentiation Factor 15 in Atherosclerosis and Coronary Artery Disease. *J Am Heart Assoc*. 2019 Sep 3; 8(17): e012826. DOI: 10.1161/JAHA.119.012826
- Korporaal SJA, Molenaar TJM, Lutters BCH, Meurs I, Drost–Verhoef S, Kuiper J, et al. Peptide Antagonists for P–selectin Discriminate between Sulfatide–Dependent Platelet Aggregation and PSGL–1–Mediated Cell Adhesion. *J Clin Med*. 2019 Aug 20; 8(8); pii: E1266. PMID: 31434351. PMCID: PMC6722823. DOI: 10.3390/jcm8081266
- Nishikawa H, Nakano F, Liu L, Nakatsuka Y, Okada T, Shiba M, et al. The Role of Galectin–3 in Subarachnoid Hemorrhage: A Preliminary Study. *Acta Neurochir Suppl*. 2020; 127: 65–8. PMID: 31407065. DOI: 10.1007/978–3–030–04615–6\_11
- Wollert KC, Kempf T, Wallentin L. Growth Differentiation Factor 15 as a Biomarker in Cardiovascular Disease. *Clin Chem*. 2017 Jan; 63(1): 140–51. PMID: 28062617. DOI: 10.1373/clinchem.2016.255174
- Emmerson PJ, Duffin KL, Chintharlapalli S, Wu X. GDF15 and Growth Control. *Front Physiol*. 2018 Nov 27; 9: 1712. PMID: 30542297. PMCID: PMC6277789. DOI: 10.3389/fphys.2018.01712
- Tanaka T, Biancotto A, Moaddel R, Moore AZ, Gonzalez–Freire M, Aon MA, et al. Plasma proteomic signature of age in healthy humans. *Aging Cell*. 2018 Oct; 17(5): e12799. PMID: 29992704. PMCID: PMC6156492. DOI: 10.1111/ace1.12799
- Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens*. 2018 Dec; 36(12): 2284–309. PMID: 30234752. DOI: 10.1097/HJH.0000000000001940
- Standards of Medical Care in Diabetes 2017. *Diabetes Care*. 2017 Jan; 40(1): 54–5. doi: 10.2337/dc17–S003
- Keng BMH, Gao F, Ewe SH, et al. Galectin–3 as a candidate upstream biomarker for quantifying risks of myocardial ageing. *ESC Heart Fail*. 2019 Aug 8. PMID: 31392851. DOI: 10.1002/ehf2.12495
- Tentzeris I, Farhan S, Freynhofer MK, Rohla M, Jarai R, Vogel B, et al. Usefulness of Elevated Levels of Growth Differentiation Factor–15 to Classify Patients With Acute Coronary Syndrome Having Percutaneous Coronary Intervention Who Would Benefit from High–Dose Statin Therapy. *Am J Cardiol*. 2017 Sep 1; 120(5): 747–52. PMID: 28734463. DOI: 10.1016/j.amjcard.2017.05.045
- Goenka L, Jha D, Sharma M, Dhandapani VE, George M. Factors which influence the levels of ST–2, Galectin–3 and MMP–9 in Acute Coronary Syndrome. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets*. 2019 Jul 18. PMID: 31438834. DOI: 10.2174/1871529X19666190719104005
- Riva N, Vella K, Hickey K, Bertù L, Zammit D, Spiteri S, et al. Biomarkers for the diagnosis of venous thromboembolism: D–dimer, thrombin generation, procoagulant phospholipid and soluble P–selectin. *J Clin Pathol*. 2018 Nov; 71(11): 1015–22. PMID: 30093507. DOI: 10.1136/jclinpath–2018–205293

УДК [616.12–008.331.1+616.379–008.64]–056.257:616.12–008.46–07:616.15–078:57.083.3

**ВЛИЯНИЕ ДЕМОГРАФИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ И СОПУТСТВУЮЩЕЙ ПАТОЛОГИИ НА УРОВНИ НОВЫХ БИОМАРКЕРОВ ВОСПАЛЕНИЯ РФД–15, Р–СЕЛЕКТИНА И ГАЛЕКТИНА–3 У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ В СОЧЕТАНИИ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА**

**Бильченко А. А.**

**Резюме.** Целью исследования была оценка влияния демографических показателей и сопутствующей патологии на уровни новых биомаркеров воспаления РФД–15, Р–селектина и Галектина–3 в плазме крови у больных с артериальной гипертензией в сочетании с сахарным диабетом 2 типа.

В исследование были включены 121 больной, из них 59 женщин и 62 мужчины в возрасте от 40 до 87 лет (средний возраст 64,7±10,6 лет). Включенным в исследование больным проводилось определение уровней новых биомаркеров воспаления: ростового фактора дифференциации 15 (РФД–15), Р–селектина, Галектина–3.

Уровни биомаркеров имели недостоверную тенденцию к увеличению у женщин по сравнению с мужчинами. Уровень ФРД–15 значительно и достоверно увеличивался у больных старше 70 лет ( $3886,37 \pm 2363,59$ ;  $2433,39 \pm 1377,56$  и  $1991,46 \pm 1895,53$  пг/мл,  $p < 0,05$ , соответственно) в сравнении с больными младшего возраста, также достоверно выше был уровень Галектина–3 у больных старше 70 лет по сравнению с больными до 50 лет. Была обнаружена недостоверная тенденция к увеличению уровня Р–селектина и Галектина–3 у больных, перенесших инфаркт миокарда при отсутствии разницы уровня РФД–15. У больных с сопутствующей фибрилляцией предсердий уровень Р–селектина в плазме был достоверно ниже, чем у больных с синусовым ритмом ( $76,69 \pm 26,44$  и  $115,77 \pm 39,46$  пг/мл,  $p < 0,05$ , соответственно). Пол больных имел одинаковое влияние: уровни всех биомаркеров в плазме крови недостоверно выше у женщин по сравнению с мужчинами. Если уровень Р–селектина имел тенденцию к снижению с возрастом, то уровень Галектина–3 и РФД–15 достоверно и значительно увеличивался у больных старше 70 лет. Перенесенный инфаркт миокарда не влияет на уровень РФД–15, Р–селектина и Галектина–3 у больных артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа. Прием пероральных антикоагулянтов приводит к снижению уровня Р–селектина у больных с сопутствующей фибрилляцией предсердий.

**Ключевые слова:** системное воспаление, сердечно–сосудистый риск, демографические характеристики, сопутствующая патология.

UDC [616.12–008.331.1+616.379–008.64]–056.257:616.12–008.46–07:616.15–078:57.083.3

**Influence of Demographic Indicators and Concomitant Pathology on the Level of New Biomarkers of Inflammation of GDF–15, P–Selectin and Galectin–3 in Patients with Hypertension in Combination with Type 2 Diabetes**  
**Bilchenko A. O.**

**Abstract.** *The purpose of the study was to assess the impact of demographic indicators and comorbidity on the level of new biomarkers of inflammation of GDF–15, P–selectin and Galectin–3 in blood plasma in patients with hypertension in combination with type 2 diabetes.*

*Material and methods.* The study included 121 patients, including 59 women and 62 men aged from 40 to 87 years (mean age  $64.7 \pm 10.6$  years). We determined the levels of new biomarkers of inflammation: growth factor differentiation 15 (GDF–15), P–selectin, Galectin–3, and a reference marker of systemic inflammation, high–sensitive CRP (hs–CRP) using standard sets of reagents, in patients included in the study.

*Results and discussion.* In subgroups of men and women patients with hypertension and type 2 diabetes revealed an unreliable tendency to a higher level of GDF–15 in women compared to men ( $3163.87 \pm 2384.37$ ;  $2726.14 \pm 1402.79$  pg/ml  $p > 0.05$ , respectively). The level of P–selectin in the subgroup of women did not differ from men, and the level of Galectin–3 was not significantly higher in the subgroup of women compared to the subgroup of men. The level of GDF–15 increased significantly in patients older than 70 years ( $3886.37 \pm 2363.59$ ;  $2433.39 \pm 1377.56$  and  $1991.46 \pm 1895.53$  pg/ml;  $p < 0.05$ , respectively) compared with younger patients, the level of Galectin–3 was also significantly higher in patients older than 70 years compared with patients up to 50 years. The validity of the difference between the GDF–15 levels in the comparison age groups is also confirmed by the ANOVA. There was an unreliable tendency to increase the level of P–selectin and Galectin–3 in patients who suffered myocardial infarction before in the absence of difference in the level of GDF–15. The absence of reliable correlation of levels of inflammation biomarkers with myocardial infarction testified to the data of correlation analysis, which did not reveal reliable correlation links of any of the inflammation biomarkers with myocardial infarction. P–selectin plasma levels were significantly lower in patients with concomitant atrial fibrillation than in patients with sinus rhythm ( $76.69 \pm 26.44$  and  $115.77 \pm 39.46$  pg/ml,  $p < 0.05$ , respectively). However, the presence of concomitant atrial fibrillation did not significantly affect the level of other biomarkers.

*Conclusion.* The sex of the patients had the same effect: the levels of all biomarkers in the plasma were significantly higher in women than in men. If the level of R–selectin tended to decrease with age, then levels of Galectin–3 and GDF–15 increased significantly in patients older than 70 years. Myocardial infarction did not affect the levels of GDF–15, P–selectin and Galectin–3 in patients with hypertension and type 2 diabetes. Administration of oral anticoagulants led to a decrease in the level of P–selectin in patients with concomitant atrial fibrillation.

**Keywords:** systemic inflammation, cardiovascular risk, demographic characteristics, concomitant pathology.

*The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.*

Стаття надійшла 07.08.2019 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування