

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Кваліфікаційна наукова праця
на правах рукопису

БІЛЬЧЕНКО АНТОН ОЛЕКСАНДРОВИЧ

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

ДИСЕРТАЦІЯ

**ОПТИМІЗАЦІЯ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ З ПОЄДНАННЯМ
АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ ТА ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ НА
ПІДСТАВІ ВИВЧЕННЯ НОВИХ БІОМАРКЕРІВ ЗАПАЛЕННЯ:
ФРД-15, P-СЕЛЕКТИНУ ТА ГАЛЕКТИНУ-3**

222 – Медицина

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії
Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело
_____ А.О. Більченко

Науковий керівник: Бабак Олег Якович, доктор медичних наук, професор

Харків – 2021

АНОТАЦІЯ

Більченко А.О. Оптимізація лікування хворих з поєднанням артеріальної гіпертензії та цукрового діабету на підставі вивчення нових біомаркерів запалення: ФРД-15, Р-селектину та Галектину-3 – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 Медицина (Внутрішні хвороби). – Харківський національний медичний університет, Харків, 2021.

Захист відбудеться у спеціалізованій вченій раді Харківського національного медичного університету.

Метою дослідження було оптимізація терапії хворих на артеріальну гіпертензію у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу на підставі вивчення клінічного значення рівня нових біомаркерів запалення Р-селектину, Галектину-3 та ФРД-15 у плазмі крові.

В дослідження було включено 108 хворих на артеріальну гіпертензію, з яких 51 мали супутній цукровий діабет 2 типу та 13 хворих групи порівняння з ЦД 2 типу без АГ. Контрольну групу склали 15 практично здорових осіб без АГ та ЦД2Т.

В нашому дослідженні визначено що у хворих на АГ та ЦД2Т, маркери запалення ФРД-15, галектин-3 та Р-селектин достовірно підвищені в порівнянні з контролем, та відображують різні патогенетичні шляхи активації системного запалення, при чому, тільки ФРД-15 та галектин-3 демонструють зв'язки між собою ($r = 0,260$ $p = 0,022$), що створює передумови для індивідуалізації терапевтичних цілей.

При поєднанні АГ і ЦД 2 типу виявлено більш потужний вплив ЦД2Т на достовірне підвищення рівня ФРД-15 за рахунок кореляції з рівнем глікемії, а крім того, незапального механізму дії ФРД-15, так і впливу метформіну. Крім того, на підвищенні рівня ФРД-15 впливав вік хворих, рівень артеріального тиску та наявність супутніх коронарної хвороби серця та ФП. Підвищення

рівня галектину-3 спостерігалось у хворих з ознаками розвитку фіброзу, зокрема при 3 стадії АГ, так само збільшувався рівень Р-селектину, що відображало активацію тромбоцитарного компоненту та збільшення ризику атеротромбозу. Достовірне зменшення рівня Р-селектину у хворих з ФП було зумовлено одночасним прийомом антикоагулянтів та антиагрегантів.

ФРД-15 та галектин-3 демонстрували зв'язок з ГЛШ, проте більш потужна залежність спостерігалась між рівнями ФРД-15 та рівнями ШКФ і альбумінурії.

Виявлено зв'язок рівня ФРД-15 з діастолічним АТ ($r=0,251$ $p=0,023$). 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) зумовлена тим, що збільшення АТ, з одного боку, призводить до активації синтезу Р-селектину, як компенсаторної реакції, направленої на зменшення пресорних ефектів ангіотензину II, що, в свою чергу, активує клітинні механізми прогресування атеросклерозу.

Найбільш рівень ФРД-15 був пов'язаний за даними кореляційного аналізу та лінійного регресійного аналізу з середнім САТ вночі, та за рахунок цього, з середнім САТ за добу. Також виявлений зв'язок Р-селектину з рівнем ДАТ вночі, але найбільш вірогідним є не зв'язок Р-селектину з ДАТ вночі, а співпадаючий циркадний ритм Р-селектину та ДАТ вночі у хворих на АГ та ЦД2Т з циркадним ритмом АТ по типу "Nondipper".

Аналіз сумарної кінцевої точки по групах порівняння за період спостереження 36 місяців показав тенденцію до більш несприятливого перебігу поєднання АГ та ЦД2Т в порівнянні з ізольованими АГ та ЦД2Т, при цьому, аналіз факторів, які впливали на прогноз, показав вплив на сумарну кінцеву точку поєднання АГ та ЦД2Т, відсутність зниження АТ вночі по типу «Nondipper», гіпертрофії міокарду лівого шлуночка. Серед біомаркерів запалення, які вивчались в дослідженні, найбільший вплив на прогноз мав рівень ФРД-15 вище медіани на момент включення в дослідження, для якого

спостерігалось достовірне збільшення додаткового ризику (OR=1,44; CI 95%: 1,06-1,96).

Показана в нашому дослідженні залежність рівня ФРД-15 від досягнення «цільового» рівня артеріального тиску може пояснюватись позитивним впливом на гемодинаміку та структурні зміни в серцево-судинній системі внаслідок кращого контролю АТ, як такого, що нарешті корелює зі зменшенням ризику СС подій, в тому числі смертності, розвитку СН та ЦД.

Аналіз впливу антигіпертензивних препаратів на рівень ФРД-15 показав, що, блокатори РАС впливали на зменшення рівня ФРД-15, але в значній мірі цей ефект був зумовлений впливом ІАПФ, в той, час, як БРА мали незначний вплив. Найбільший вплив на зменшення рівня ФРД-15 за даними аналізу шансів мали антагоністи кальцію, що підтверджувалось і достовірно нижчим рівнем ФРД-15 у хворих, які на момент включення в дослідження приймали цю групу антигіпертензивних препаратів.

Прийом жодного з класів антигіпертензивних препаратів не впливав достовірно на рівні Галектину-3 та Р-селектину, при цьому, спостерігалась тенденція до більш низького рівня вч-СРБ, у хворих які приймали блокатори РАС та АК, і тенденція до більш високого рівня вч-СБР у хворих, які приймали діуретики. Рівень Р-селектину знижувався достовірно під впливом антитромбоцитарних препаратів та антикоагулянтів.

Контроль глікемії за досягненням цільового рівня не впливав достовірно на рівні біомаркерів запалення ані на момент включення хворих в дослідження, ані через 12 місяців лікування. Прийом метформіну супроводжувався достовірним збільшення рівня ФРД-15 у хворих ((3109,76±1231,88 та 2114,66±754,14 нг/мл, $p < 0.05$, відповідно; OR=1.76 (CI: 1,35-1,93), проте на рівні Р-селектину та Галектину-3 прийом метформіну достовірно не впливав, так само, як прийом препаратів сульфонілсечовини, який не впливав достовірно на жоден з проаналізованих біомаркерів запалення.

На підставі визначення найбільш прогностично цінних маркерів запалення запропонована оцінка прогнозу серцево-судинних подій у хворих на АГ та ЦД2 типу на підставі визначення рівня ФРД-15 в плазмі крові.

За матеріалами дисертації отримано *патент України на корисну модель*:

Більченко А.О., Бабак О.Я., винахідники; Харк. нац. мед. ун-т, патентовласник.

Спосіб прогнозування ризику розвитку серцево-судинних ускладнень у хворих із поєднаним перебігом артеріальної гіпертензії та цукрового діабету 2 типу Патент України UA 130878 U, 2018 груд. 26.

Основні положення та висновки дисертаційної роботи впроваджено у практику лікувально-профілактичних закладів України: КНП «Чернігівський обласний кардіологічний центр» Чернігівської обласної ради, КНП «Центральна міська лікарня» Міської ради міста Кропивницький, ендокринологічне відділення КМП «ОКБ» Харківської обласної ради, КНП «Куп'янська центральна міська лікарня», КНП ХОР «Міська клінічна багатопрофільна лікарня №25», КНП ХОР «Обласний клінічний спеціалізований диспансер радіаційного захисту», КЗОЗ «Валківська ЦРБ», КЗ «Чернівецька обласна клінічна лікарня».

Ключові слова: гіпертонічна хвороба (артеріальна гіпертензія), цукровий діабет 2 типу, фактор ростової диференціації-15 (ФРД-15), Р-селектин та Галектин-3

SUMMARY

Bilchenko A. O. Optimization of treatment in patients with arterial hypertension and diabetes mellitus based on the study of new biomarkers of inflammation- GDF-15, P-selectin and Galectin- 3. – Qualifying scientific paper on the rights of the manuscript.

The thesis for the degree of Doctor of Philosophy in specialty Medicine 222 (Internal Medicine). - Kharkiv National Medical University, Kharkiv, 2021.

The defense of the thesis will take place in the specialized educational council of the Kharkiv National Medical University.

The aim of the study was to optimize the treatment of patients with hypertension in combination with type 2 diabetes mellitus based on the study of the clinical significance of new biomarkers of inflammation of P-selectin, Galectin-3 and GDF-15 in blood plasma.

The study included 108 patients with hypertension, of whom 51 had concomitant type 2 diabetes mellitus and a comparison group of 13 patients with type 2 diabetes without hypertension. The control group consisted of 15 healthy individuals without hypertension and type 2 diabetes.

In our study, it was determined that in patients with hypertension and type 2 diabetes markers of inflammation GDF-15, galectin-3 and P-selectin were significantly increased compared to control group and reflect different pathogenetic pathways of activation of systemic inflammation, with only GDF-15 and galectin-3 show relationships with each other ($r = 0.260$ $p = 0.022$), which creates the preconditions for the individualization of therapeutic goals.

The combination of hypertension and type 2 diabetes revealed a stronger effect of type 2 diabetes on a significant increase in the level of GDF-15 due to the correlation with the level of glycemia and, in addition, the non-inflammatory mechanism of action of GDF-15 and metformin. In addition, the increase in the level of GDF-15 was influenced by the age of patients, blood pressure and the presence of concomitant coronary heart disease and AF. Increased levels of galectin-3 were

observed in patients with signs of fibrosis, in particular in stage 3 hypertension, as well as increased levels of P-selectin, which reflected the activation of the platelet component and increased risk of atherothrombosis. A significant decrease in the level of P-selectin in patients with AF was due to the simultaneous use of anticoagulants and antiplatelet agents.

GDF-15 and galectin-3 levels showed an association with LVH, but a stronger relationship was observed between GDF-15 levels and GFR and albuminuria levels.

The relationship between the level of GDF-15 and diastolic blood pressure ($r=0.251$ $p=0.023$) was found. The weak reliable correlation between P-selectin and SBP and DBP ($r=0.192$, $p=0.035$ and $r=0.181$, $p=0.047$, respectively) is due to the fact that the increase in blood pressure, on the one hand, leads to the activation of P-selectin synthesis, as a compensatory response aimed at reducing the pressor effects of angiotensin II, which, in turn, activates the cellular mechanisms of atherosclerosis progression.

The highest level of GDF-15 was associated with correlation analysis and linear regression analysis with the average SBP at night, and due to this, with the average SBP per day. The connection of P-selectin with the level of DBP at night was also revealed, but the most probable is not the connection of P-selectin with DBP at night, but the coinciding circadian rhythm of P-selectin and DBP at night in patients with hypertension and type 2 diabetes with circadian BP by type "Nondipper".

Analysis of the total endpoint by comparison groups for the observation period of 36 months showed a tendency to a more unfavorable course of the combination of hypertension and type 2 diabetes compared with isolated hypertension and type 2 diabetes, while analysis of factors influencing the prognosis showed the impact on the total endpoint hypertension and type 2 diabetes, no decrease in blood pressure at night on the type of "Nondipper", left ventricular myocardial hypertrophy. Among the biomarkers of inflammation studied in the study, the greatest influence on the prognosis was the level of GDF-15 above the

median at the time of inclusion in the study, for which there was a significant increase in additional risk (OR = 1.44; CI 95%: 1.06-1, 96).

The dependence of GDF-15 levels on the achievement of the "target" blood pressure level shown in our study can be explained by the positive effect on hemodynamics and structural changes in the cardiovascular system due to better blood pressure control, as one that finally correlates with reduced risk of cardiovascular events including mortality, development of heart failure and diabetes.

Analysis of the effect of antihypertensive drugs on the level of GDF-15 showed that RAS blockers had an effect on reducing the level of GDF-15, but this effect was largely due to the effects of ACE inhibitors, while ARBs had little effect. According to the analysis of the chances, calcium antagonists had the greatest influence on the reduction of GDF-15 levels, which was confirmed by a significantly lower level of GDF-15 in patients who were taking this group of antihypertensive drugs at the time of inclusion in the study.

None of the classes of antihypertensive drugs had a significant effect on the level of Galectin-3 and P-selectin, with a tendency to lower levels of CRP in patients taking PAC blockers and anticoagulants, and a tendency to higher levels of SBR in patients who took diuretics. P-selectin levels decreased significantly under the influence of antiplatelet drugs and anticoagulants.

Glycemic control at the target level did not significantly affect the level of biomarkers of inflammation, neither at the time of inclusion of patients in the study, nor after 12 months of treatment. Metformin was accompanied by a significant increase in the level of GDF-15 in patients (3109.76 ± 1231.88 and 2114.66 ± 754.14 ng / ml, $p < 0.05$, respectively; OR = 1.76 (CI: 1,35-1, 93), however, at the level of P-selectin and Galectin-3 metformin was not significantly affected, as well as sulfonylurea, which did not significantly affect any of the analyzed biomarkers of inflammation.

Based on the determination of the most prognostically valuable markers of inflammation, an assessment of the prognosis of cardiovascular events in patients

with hypertension and type 2 diabetes is proposed on the basis of determining the level of GDF-15 in blood plasma.

According to the materials of the thesis the patent of Ukraine for a utility model is received:

Bilchenko A.O., Babak O.Ya., inventors; KhNMU, patent owner.

Method for predicting risk of development of cardiovascular complications in patients with combined course of arterial hypertension and type 2 diabetes mellitus
Patent of Ukraine UA 130878 U, 26 Dec 2018.

The main provisions and conclusions of the thesis are implemented in the practice of treatment and prevention facilities of Ukraine: KNP "Chernihiv Regional Cardiology Center" of Chernihiv Regional Council, KNP "Central City Hospital" of the City Council of Kropyvnytskyi, endocrinology department of KMP "Regional clinical hospital" of Kharkiv Regional Council, Central City Hospital", KNP KHOR" City Clinical Multidisciplinary Hospital №25", KNP KHOR "Regional Clinical Specialized Dispensary for Radiation Protection", KZOZ "Valkivska CRH", KZ "Chernivtsi Regional Clinical Hospital".

Key words: hypertension (arterial hypertension), type 2 diabetes mellitus, growth differentiation factor-15 (GDF-15), P-selectin and Galectin-3

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

Видання, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Більченко А.О. Взаємозв'язок рівнів Галектину-3, Р-селектину і Фактору ростової диференціації 15 у плазмі крові у хворих з артеріальною гіпертензією в поєднанні з цукровим діабетом 2 типу зі статтю та віком / А.О. Більченко // Медицина сьогодні і завтра. – 2017. – №2(75). – С.18 – 21.
2. Більченко А.О. Базальний рівень Галектину-3, Р-селектину та 15 у плазмі крові у хворих з АГ у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу/ А.О. Більченко // Експериментальна і клінічна медицина. – 2017. – 4 (77). – С.29 – 31.
3. Більченко А.О. Взаємозв'язок рівня нових маркерів запалення у хворих на артеріальну гіпертензію та цукровий діабет 2 типу із чинниками серцево-судинного ризику / А.О. Більченко // Проблеми безперервної медичної освіти та науки. – 2018. – №4(32). – С.88 – 91.
4. 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. / А.О. Більченко // Український журнал медицини біології та спорту – 2019. – Том 4, №6, с.119-124.
5. Більченко А.О. Вплив артеріального тиску на рівні нових біомаркерів запалення РФД-15, Р-селектину і Галектину-3 у хворих на артеріальну гіпертензію в поєднанні з цукровим діабетом 2 типу. / А.О. Більченко // Проблеми безперервної медичної освіти та науки -2019 - №4(36) – С.63-66
6. Bilchenko A.O. Vysotska K. Yu. Interrelations between Growth Differentiation Factor 15, P-selectin and Galectin-3 and clinical course in patients with arterial hypertension and type 2 diabetes mellitus. // (2020), «EUREKA: Health Sciences» Number 5 p. 3-9 (*Особистий внесок здобувача – концепція та дизайн дослідження; збір даних, написання статті.*)

Видання, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

1. Більченко А.О. Новітні біомаркери запалення у хворих на артеріальну гіпертензію та неалкогольну жирову хворобу печінки / А.О. Більченко // Збірник тез Міжвузівської конференції молодих вчених та студентів «Медицина третього тисячоліття» - Харків – 2017р. – с. 102-103.
2. Більченко А.О. Вплив віку на рівень галектину-3 та р-селектину у хворих з артеріальною гіпертензією у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу / А.О. Більченко // Збірник тез науково-практичної конференції за участю міжнародних спеціалістів «щорічні терапевтичні читання: медикаментозна та немедикаментозна профілактика неінфекційних захворювань: погляд в майбутнє» - Харків - 2017 р. - с.20
3. Більченко А.О. Взаємозв'язок між рівнями галектину-3, р-селектину та ростового фактора диференціювання 15 і рівнем глікозильованого гемоглобіну у хворих з артеріальною гіпертензією у поєднанні з цукровим діабетом/ А.О. Більченко // Матеріали XVIII Національного конгресу кардіологів України (Київ, 20–22 вересня 2017 р.) С.44 (усна доповідь).
4. Більченко А.О. Вплив статі на рівень галектину-3 та р-селектину у хворих з артеріальною гіпертензією у поєднанні з цукровим діабетом/ А.О. Більченко // Збірник тез Міжвузівської конференції молодих вчених та студентів «Медицина третього тисячоліття» - Харків – 2018р. – с. 89 (усна доповідь).
5. Більченко А.О., Бабак О.Я. Вплив ішемічної хвороби серця на рівень фактору ростового диференціювання 15 у хворих з артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом 2 типу / Більченко А.О., Бабак О.Я. //«Актуальні питання діагностики та лікування внутрішніх хвороб на прикладі клінічного випадку», (присвячено 100-річчю від дня народження академіка Л.Т.Малої) /збірник тез, Харків ХНМУ, 2018. С. 91-92.
(Особистий внесок здобувача – концепція та дизайн дослідження; збір даних, написання тез.)

6. Більченко А. О. Вплив куріння на рівень галектину-3 у хворих з артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом 2 типу. /А.О. Більченко// Збірник матеріалів міжнародної науково-практичної конференції «Актуальні питання розвитку медичних наук у XXI ст.» - Львів - 2018р – с. 20
7. Більченко А. Вплив ішемічної хвороби серця на рівні нових біомаркерів запалення у хворих з артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом 2 типу/ А.О. Більченко // Медицина третього тисячоліття: Збірник тез міжвузівської конференції молодих вчених та студентів (Харків – 29-31 січня 2019р.) - Харків- 2019- с.89.
8. Більченко А.О. Вплив швидкості клубочкової фільтрації на рівні нових біомаркерів запалення у хворих з артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом 2 типу / А.О. Більченко // «Ювілейні терапевтичні читання. Клінічна та профілактична медицина: досвід та нові напрямки розвитку», присвячена 100-річчю від дня народження академіка Л.Т. Малої м. Харків, 11-12 квітня 2019 р. с 21.
9. Більченко А.О. Магдаліц Т.І. Особливості показників добового моніторингу артеріального тиску у пацієнтів з резистентною артеріальною гіпертензією / А.О. Більченко, Т.І. Магдаліц // «Актуальні питання діагностики та лікування внутрішніх хвороб на прикладі клінічного випадку», (присвячено 100-річчю від дня народження академіка Л.Т.Малої), збірник тез, Харків ХНМУ, 2019. С. 6-8.
(Особистий внесок здобувача – концепція та дизайн дослідження; збір даних, написання тез.)
- 10.Більченко А.О. Вплив гемоглобіну на рівні нових біомаркерів запалення у хворих з артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом 2 типу. / А.О. Більченко // Матеріали III Науково-практичної кардіоревматологічної конференції «Актуальні питання внутрішньої медицини» 7-8 травня 2019 р. С. 13(стендова доповідь).
- 11.Більченко А.О. Взаємозв'язок клінічних показників крові та Р-селектину у хворих з артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом 2

типу. / А.О. Більченко // Матеріали ХХ Національного конгресу кардіологів України. – 2019. – С.8

- 12.Бабак О.Я., Більченко А.О. Зв'язок рівня галектина-3 та р-селектина зі стадією артеріальної гіпертензії / О.Я. Бабак, А.О. Більченко // Новітні тенденції в діагностиці та лікуванні внутрішніх хвороб : матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, присвяченої 100-річчю від дня народження академіка Л. Т. Малої, 15–16 жовтня 2019 р. 27-28
(Особистий внесок здобувача – концепція та дизайн дослідження; збір даних, написання тез.)
- 13.Більченко А.О., Магдаліц Т.І. Вплив процедури добового моніторингу артеріального тиску на комплаєнс пацієнтів, що приймають антигіпертензивну терапію/ А.О. Більченко, Т.І. Магдаліц // Медицина третього тисячоліття: Збірник тез міжвузівської конференції молодих вчених та студентів (Харків – 20-22 січня 2020р.) Харків, 2020. – с 110-111.
(Особистий внесок здобувача – концепція та дизайн дослідження; збір даних, написання тез.)
- 14.Більченко А.О., Магдаліц Т.І. Клінічний випадок нічної гіпертензії на фоні цукрового діабету / А.О. Більченко, Т.І. Магдаліц // «Актуальні питання діагностики та лікування внутрішніх хвороб на прикладі клінічного випадку» - Харків – 2020- с.13-14.
(Особистий внесок здобувача – концепція та дизайн дослідження; збір даних, написання тез.)
- 15.Bilchenko A., Bilchenko O., Babak O. Growth differentiation factor-15, p-selectin and galectin-3 in patients with arterial hypertension and type 2 diabetes. /Bilchenko A., Bilchenko O., Babak O. // International forum: problems and scientific solutions. Proceedings of the 4th International Scientific and Practical Conference. Melbourne, Australia 16-18.06.2020. P. 135-136.
(Особистий внесок здобувача – концепція та дизайн дослідження; збір даних, написання тез.)

16. Bilchenko A. The effect of antihyperglycaemic drugs at gdf15, p-selectin and galectin-3 levels in patients with arterial hypertension and type 2 diabetes / Bilchenko A. // The 1st International scientific and practical conference «Topical aspects of modern science and practice» (September 21-24, 2020). Frankfurt am Main, Germany 2020. p.172-175 ISBN:978-1-64945-866-7; DOI - 10.46299/ISG.2020.II.I

Видання, які додатково відображають наукові результати дисертації:

1. Деклараційний патент на корисну модель UA 130878 U, G01N 33/48 (2006.01). Спосіб прогнозування ризику розвитку серцево-судинних ускладнень у хворих із поєднаним перебігом артеріальної гіпертензії та цукрового діабету 2 типу/ Більченко А.О., Бабак О.Я. - № u 2018 07714; заявл. 09.07.2018; опубл. 26.12.2018. – Бюл. № 24/2018 (*Особистий внесок здобувача – ідея дослідження, літературний пошук, набір та оброблення клінічних результатів, узагальнення і підготовка до друку.*)

ЗМІСТ

АНОТАЦІЯ.....	2
СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА	10
ЗМІСТ.....	15
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	17
ВСТУП	19
РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ.....	28
1.1. Роль системного запалення в процесі розвитку атеросклеротичного ураження судин, нові терапевтичні підходи.	29
1.2. Біомаркери запалення ФРД-15, галектин-3 та Р-селектин, патогенетична та клінічна роль.	46
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ.....	61
2.1. Дизайн дослідження.....	61
2.2. Клінічна характеристика хворих, включених до груп досліджуваних.	64
2.3. Методи дослідження.....	70
2.3.1. Загальноклінічні методи дослідження.	70
2.3.2. Біохімічні, імуноферментні та інструментальні методи дослідження. .	72
2.3.3. Інструментальні методи дослідження.....	76
2.3.4. Методи статистичної обробки результатів.....	77
РОЗДІЛ 3. ЗВ'ЯЗОК РІВНЯ ФРД-15, Р-СЕЛЕКТИНУ ТА ГАЛЕКТИНУ-3 У ПЛАЗМІ КРОВІ З КЛІНІЧНИМ ПЕРЕБІГОМ АГ, УРАЖЕННЯМ ОРГАНІВ-МІШЕНЕЙ, ЛІПІДНИМ ТА ВУГЛЕВОДНИМ ОБМІНОМ У ХВОРИХ З АГ В ПОЄДНАННІ З ЦД 2 ТИПУ.....	85
3.1. Зв'язок рівня ФРД-15, Р-селектину та Галектину-3 у плазмі крові з клінічним перебігом АГ, ліпідним та вуглеводним обміном у хворих з АГ в поєднанні з ЦД 2 типу.	86
3.2. Зв'язок рівнів ФРД-15, Р-селектину та Галектину-3 у плазмі крові з ураженням органів-мішеней у хворих з АГ в поєднанні з ЦД 2 типу.	107

РОЗДІЛ 4. ЗАЛЕЖНІСТЬ МІЖ АРТЕРІАЛЬНИМ ТИСКОМ ТА ЙОГО ЦИРКАДНИМИ КОЛИВАННЯМИ І СТРУКТУРОЮ СЕРЦЯ ТА РІВНЯМИ Р-СЕЛЕКТИНУ, ГАЛЕКТИНУ-3 ТА ФРД-15 У ХВОРИХ З АГ В ПОЄДНАННІ З ЦД 2 ТИПУ	122
4.1. Залежність між артеріальним тиском та його циркадними коливаннями та рівнями Р-селектину, Галектину-3 та ФРД-15 у хворих з АГ в поєднанні з ЦД 2 типу.....	122
4.2. Залежність між показниками структури серця та рівнями Р-селектину, Галектину-3 та ФРД-15 у хворих з АГ в поєднанні з ЦД 2 типу.	144
РОЗДІЛ 5. ПРОГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ НОВИХ БІОМАРКЕРІВ ЗАПАЛЕННЯ ТА ВПЛИВ ТЕРАПІЇ АГ І ЦД2Т В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД КЛАСІВ ПРЕПАРАТІВ НА РІВНІ ФРД-15, Р-СЕЛЕКТИНУ ТА ГАЛЕКТИНУ-3.....	150
5.1. Вплив рівнів ФРД-15, Р-селектину та Галектину-3 у плазмі крові на серцево-судинні події у хворих з АГ в поєднанні з ЦД 2 типу.	150
5.2. Ефекти різних класів антигіпертензивних препаратів на рівні ФРД-15, Р-селектину та Галектину-3 у хворих на АГ в поєднанні з ЦД 2 типу.	160
5.3. Вплив терапії цукрового діабету 2 типу в залежності від класів антигіперглікемічних препаратів на рівні біомаркерів запалення ФРД-15, Р-селектину та Галектину-3 у хворих з АГ в поєднанні з ЦД 2 типу.....	173
ВИСНОВКИ	187
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	190
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	191

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АГ – артеріальна гіпертензія

АТ – артеріальний тиск

АУ – альбумінурія

ДАТ – діастолічний артеріальний тиск

ГІМ – гострий інфаркт міокарда

ДІ ДАТ – добовий індекс діастолічного артеріального тиску

ДІ САТ – добовий індекс систолічного артеріального тиску

ДМАТ – добовий моніторинг артеріального тиску

ДН – діабетична нефропатія

ДХН – діабетична хвороба нирок

ЕКГ – електрокардіографія

ЗАК – загальний аналіз крові

ЗАС – загальний аналіз сечі

ЗНТ – замісна ниркова терапія

ЗХ – загальний холестерин

ІФА – імуноферментний аналіз

ІХС – ішемічна хвороба серця

ІЧ гіпер. САТ д. – індекс часу підвищеного систолічного артеріального тиску вдень

ІЧ гіпер. САТ н. – індекс часу підвищеного систолічного артеріального тиску вночі

ІЧ гіпер. ДАТ д. – індекс часу підвищеного діастолічного артеріального тиску вдень

ІЧ гіпер. ДАТ н. – індекс часу підвищеного діастолічного артеріального тиску вночі

ІЧ гіпо. САТ д. – індекс зниженого систолічного артеріального тиску вдень

ІЧ гіпо. САТ н. – індекс зниженого систолічного артеріального тиску вночі

ІЧ гіпо. ДАТ д. – індекс зниженого діастолічного артеріального тиску вдень

ІЧ гіпо. ДАТ н. – індекс зниженого діастолічного артеріального тиску вночі

ЛПВЩ – ліпопротеїди високої щільності

ЛПНЩ – ліпопротеїди низької щільності

Макс. САТ – максимальний систолічний артеріальний тиск за добу

Макс. ДАТ – максимальний діастолічний артеріальний тиск за добу

МАУ – мікроальбумінурія

САТ – систолічний артеріальний тиск

Сер. ДАТ – середньодобовий діастолічний артеріальний тиск

Сер. САТ – середньодобовий систолічний артеріальний тиск

Сер. ЧСС доб. – середньодобова частота серцевих скорочень

Сер. ЧСС д. – середня частота серцевих скорочень вдень

Сер. ЧСС н. – середня частота серцевих скорочень вночі

СН – серцева недостатність

ТГ – тригліцериди

ХХН – хронічна хвороб нирок

ЦД – цукровий діабет

ШКФ - швидкість клубочкової фільтрації

Dipper – діпер

HbA1c – глікозильований гемоглобін

Hb – гемоглобін

Night-peaker – найт-пікер

Non-dipper – нон-діпер

Over dipper – овердіпер

ВСТУП

Актуальність теми. Світовий рівень смертності від серцево-судинних захворювань (ССЗ) значно знизився за останні роки; однак інсульт та ішемічна хвороба серця залишаються провідними причинами смертності від ССЗ у дорослих [1]. Основні фактори ризику серцево-судинних подій, такі як артеріальна гіпертензія та цукровий діабет, а особливо при їх поєднанні, призводять до розвитку атеросклеротичного ураження судин та атеротромбозу, одним з ключових чинників якого є системне запалення [2].

Імунні фактори беруть активну участь у генезі та ускладненнях атеросклерозу, а біомаркери є незалежними факторами ризику серцево-судинних подій [3]. Визнання того, що атеросклероз є складним хронічним запальним захворюванням, опосередкованим як адаптивним, так і вродженим імунітетом, призвело до клінічної концепції «залишкового запального ризику», який досі значною мірою не лікується, але є потенційно летальним станом, більш поширеним у сучасних пацієнтів, ніж його аналог «залишковий холестеринний ризик» [4]. Протягом останніх років проводився активний пошук протизапальних препаратів, які могли б знизити ризик атеросклеротичної ішемічної хвороби серця у хворих на діабет [5]. Хоча ці дослідження довели гіпотезу «залишкового запального ризику» на концептуальній основі, однак досі незрозуміло, які пацієнти можуть отримати користь від нових протизапальних методів терапії [6].

Встановлені маркери запалення, переважно С-реактивний білок, дали значні результати як для первинної, так і для вторинної профілактики ССЗ. Нові маркери, такі як ліпопротеїнова асоційована фосфоліпаза А2, цитокіни, мієлопероксидаза, молекули клітинної адгезії, матрична металопротеїназа та CD40/CD40 ліганда, вивчалися як в загальній популяції, так і пацієнтів із встановленим ССЗ і, хоча, деякі дослідження дали суперечливі результати, однак інші дозволили визначити не лише перспективні біомаркери запалення,

але й потенційні терапевтичні мішені, що зумовлюють перспективи застосування протизапальних препаратів у хворих з ССЗ [7].

Серед біомаркерів, які приймають участь в реалізації різних патогенетичних ланок запалення, значний інтерес викликають фактор ростової диференціації-15 (ФРД-15), галектин-3, який також є маркером фіброзу внаслідок локальних запальних процесів, Р-селектин, який грає істотну роль в первісній активації лейкоцитів у місця пошкодження під час запалення та с-реактивний білок (СРБ), який вже визнаний «золотим» стандартом для використання в дослідженнях та рутинній клінічній практиці. Проте клінічне значення ФРД-15, Р-селектину та галектину-3 є недостатньо вивченим у хворих з поєднаним перебігом АГ та ЦД 2 типу.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертація є фрагментом планової прикладної тема науково-дослідної роботи 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). Робота розглянута і дозволена комісією з питань етики та біоетики Харківського національного медичного університету (протоколи № 5 засідання від 12 вересня 2017 р. та №4 Засідання від 15 вересня 2020 р.).

Мета дослідження – оптимізація терапії хворих на артеріальну гіпертензію у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу на підставі вивчення клінічного значення рівня нових біомаркерів запалення Р-селектину, Галектину-3 та ФРД-15 у плазмі крові.

Завдання дослідження:

1. Вивчити зв'язок рівня нових біомаркерів запалення Р-селектину, Галектину-3 та ФРД-15 у плазмі крові з клінічним перебігом та ураженням органів-мішеней у хворих з артеріальною гіпертензією в поєднанні з цукровим діабетом 2 типу.

2. Дослідити зв'язок рівня нових біомаркерів запалення у плазмі крові з ліпідним, вуглеводним обміном та іншими маркерами запалення;
3. Вивчити залежність між циркадними коливаннями артеріального тиску за даними добового моніторування та рівнями нових біомаркерів запалення Р-селектину, Галектину-3 та ФРД-15 у хворих з артеріальною гіпертензією в поєднанні з цукровим діабетом 2 типу.
4. Оцінити зв'язок нових біомаркерів запалення зі змінами структури серця у хворих на артеріальну гіпертензію в поєднанні з цукровим діабетом 2 типу.
5. Оцінити прогностичне значення рівня нових біомаркерів запалення Р-селектину, Галектину-3 та ФРД-15 у хворих з артеріальною гіпертензією в поєднанні з цукровим діабетом 2 типу за даними трирічного проспективного спостереження за хворими.
6. Оцінити вплив терапії хворих з поєднанням артеріальної гіпертензії та ЦД 2 типу в залежності від класів препаратів на зміни рівня нових біомаркерів запалення та розробити індивідуальні підходи до терапії хворих в залежності від залишкового запального серцево-судинного ризику.

Об'єкт дослідження: артеріальна гіпертензія в поєднанні з цукровим діабетом 2 типу.

Предмет дослідження: маркери запалення, залишковий запальний ризик, Р-селектин, Галектин-3, ФРД-15, ураження-органів мішеней, клінічний перебіг артеріальної гіпертензії, циркадні коливання артеріального тиску, ліпідний, вуглеводний обмін, прогнозування несприятливих подій(ГПМК, ГКС тощо), терапія артеріальної гіпертензії.

Методи досліджень: загальноклінічні (огляд, збір анамнезу основного захворювання та супутньої патології, фізикальне обстеження), клініко-лабораторні, імуноферментні, інструментальні (ультразвукове дослідження серця, добове моніторування АТ), статистичні (варіаційна статистика, кореляційний аналіз, регресійний аналіз, ROC-аналіз).

Наукова новизна отриманих матеріалів. Вперше у хворих з поєднаним перебігом АГ та ЦД2Т виявлено підвищення рівнів нових біомаркерів запалення ФРД-15, галектину-3 та Р-селектину. Доведено вперше, що збільшення рівнів біомаркерів запалення, які відображають активацію різних шляхів запалення, відбувається незалежно один від одного, що створює передумови для індивідуалізованого терапевтичного впливу.

Уточнені дані щодо впливу таких факторів як вік хворих, куріння, супутні захворювання на рівень нових біомаркерів запалення, зокрема, віка хворих, куріння, супутніх захворювань. Виявлене значне збільшення ФРД-15 у хворих похилого віку та збільшення рівня галектину-3 у хворих з 3 стадією АГ. Підтверджено зв'язок ФРД-15 та галектину-3 у хворих з ГЛШ з ремоделюванням лівих відділів серця, та вперше доведено, що більш потужна залежність спостерігалась між рівнями галектину-3 та рівнями ШКФ і альбумінурії, які є маркерами ураження нирок як «органів-мішеней».

На підставі аналізу ліпідного обміну та рівнів маркерів запалення вперше у хворих з поєднаним перебігом АГ та ЦД2Т підтверджено, що біомаркери запалення не корелювали з показниками ліпідного обміну.

Доведено залежність ФРД-15 від рівня «офісного» АТ та вперше виявлено більш потужний зв'язок ФРД-15 з порушеннями циркадного ритму типу “Nondipper” та відсутністю зниження АТ вночі. Також вперше виявлений зв'язок Р-селектину з рівнем ДАТ вночі. В дослідженні вперше виявлена залежність рівня ФРД-15 від досягнення «цільового» АТ.

Вперше оцінено на підставі мультимаркерного підходу прогностичне значення підвищення рівнів біомаркерів запалення ФРД-15, галектину-3 та Р-селектину у хворих на АГ та ЦД2 типу за даними проспективного 3-річного спостереження, яке виявило збільшення ризику серцево-судинних подій при підвищеному рівня ФРД-15 та відсутність прогностичного значення підвищених рівнів галектину-3 та Р-селектину у цієї категорії хворих.

Вперше в дослідженні проаналізовано вплив основних класів антигіпертензивних препаратів на рівні біомаркерів запалення та показано, що

прийом антагоністів кальцію (АК) мав найбільший вплив на рівень ФРД-15. Прийом інгібіторів АПФ також впливав на рівень ФРД-15. Вперше показано, що на рівні галектину-3 та Р-селектину не впливає достовірно жоден з класів антигіпертензивних препаратів. Уточнені дані щодо впливу антикоагулянтів на рівень Р-селектину за рахунок блокування тромбоцитарного компоненту запалення.

Вперше показано відсутність впливу контролю глікемії за досягненням «цільового» рівня HbA_{1c} на рівні біомаркерів запалення галектину-3 та Р-селектину, та підтверджено вплив прийому метформіну на рівень ФРД-15.

Практичне значення отриманих результатів, впровадження їх у практику. Доведено доцільність застосування мультимаркерного підходу для оцінки системного запалення у хворих з поєднаним перебігом АГ та ЦД2 типу, запропоновані референтні значення біомаркерів запалення ФРД-15, Р-селектину та галектину-3 для визначення активації різних ланок запального процесу.

Запропонована оцінка прогнозу серцево-судинних подій у хворих на АГ та ЦД2 типу на підставі визначення рівня ФРД-15 в плазмі крові (Патент України на корисну модель UA 130878 U, G01N 33/48 (2006.01). Спосіб прогнозування ризику розвитку серцево-судинних ускладнень у хворих із поєднаним перебігом артеріальної гіпертензії та цукрового діабету 2 типу / Більченко А.О., Бабак О.Я. - № u 2018 07714; заявл. 09.07.2018; опубл. 26.12.2018. – Бюл. № 24/2018; Інформаційний лист: Бабак О.Я., Більченко А.О. Спосіб прогнозування ризику розвитку серцево-судинних ускладнень у хворих із поєднаним перебігом артеріальної гіпертензії та цукрового діабету 2 типу № 175-2019 ХНМУ, Укрмедпатентінформ. – К.: Укрмедпатентінформ МОЗ України, 2019. 4с МОН).

Надані рекомендації хворим з поєднаним перебігом АГ та ЦД2 типу визначення рівнів ФРД-15, галектину-3 та Р-селектину та при перевищенні референтних рівнів ФРД-15 вище 2944,59 пг/мл та/або галектину-3 більше 12,65 нг/мл та/або Р-селектину вище 110,14 нг/мл віддавати перевагу

застосуванню антигіпертензивних препаратів ІАПФ та антагоністів кальцію (в рамках діючих Рекомендацій), які більше впливали на системне запалення за даними дослідження.

Практичні рекомендації за матеріалами Інформаційного листа про Нововведення в системі охорони здоров'я впроваджені в роботу КНП «Чернігівський обласний кардіологічний центр» Чернігівської обласної ради, КНП «Центральна міська лікарня» Міської ради міста Кропивницький, ендокринологічне відділення КМП «ОКБ» Харківської обласної ради, КНП «Куп'янська центральна міська лікарня», КНП ХОР «Міська клінічна багатопрофільна лікарня №25», КНП ХОР «Обласний клінічний спеціалізований диспансер радіаційного захисту», КЗОЗ «Валківська СРБ», КЗ «Чернівецька обласна клінічна лікарня».

Особистий внесок здобувача. Ідею роботи та основні напрями її реалізації сформульовано разом з науковим керівником, д.мед.н., професором О.Я. Бабаком, з яким обговорено отримані результати, а також остаточний варіант дисертації.

Дисертація є особистою роботою здобувача. Автором проаналізовано наукову літературу та патентну інформацію за темою дисертації, визначена перспективність і необхідність проведення наукової роботи, сформульовано мету й задачі дослідження, розроблено дизайн кожного її фрагменту.

Проведено особисто обстеження 121 хворого з АГ та/або ЦД 2 типу та визначено відповідність критеріям включення або виключення. Включеним в дослідження хворим було проведено загально-клінічне обстеження згідно Рекомендацій Європейського Товариства Кардіологів з лікування АГ [8] та Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Артеріальна гіпертензія» [9]. Особисто проведено хворим добове моніторування артеріального тиску. Здобувач особисто приймав участь у заборі та підготовці плазми крові хворих до визначення рівнів біомаркерів запалення ФРД-15, Р-селектину, галектину-3 та вч-СРБ.

Особисто заповнював первинну документацію на хворих та електронну базу даних в форматі програми Excel for Windows. Самостійно провів статистичний аналіз за допомогою стандартних статистичних програм IBM SPSS TRIAL (V 25, США) та мета-аналізу даних за допомогою програми Meta-Essentials (CC BY-NC-SA 4.0).

Самостійно провів аналіз отриманих даних та підготував до публікації в фахових журналах та висвітлення на Конгресах та конференціях. Отримав Патент України на корисну модель, підготував Інформаційний лист про Нововведення в системі охорони здоров'я та забезпечив впровадження в практику системи охорони здоров'я (співавтор – Бабак О.Я.). Особисто написані дисертантом всі розділи дисертації дисертаційної роботи, сформульовано висновки та практичні рекомендації, оформлено дисертаційну роботу.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертаційної роботи та результати досліджень опубліковані в наукових статтях, доповідались на конгресах та конференціях: XVII Національному конгресі кардіологів України (Київ - 2016 р.), Міжвузівській конференції молодих вчених та студентів «Медицина третього тисячоліття» (Харків – 2017р.), Науково-практичній конференції за участю міжнародних спеціалістів «Щорічні терапевтичні читання: медикаментозна та немедикаментозна профілактика неінфекційних захворювань: погляд в майбутнє» (Харків - 2017 р.), XVIII Національному конгресі кардіологів України (Київ, 20–22 вересня 2017 р.), Міжвузівській конференції молодих вчених та студентів «Медицина третього тисячоліття» (Харків – 2018 р.), the Heart Failure 2018 and the World Congress on Acute Heart Failure (26-29 May 2018, Vienna, Austria.), Конференції «Актуальні питання діагностики та лікування внутрішніх хвороб на прикладі клінічного випадку», (присвячено 100-річчю від дня народження академіка Л.Т. Малої) (Харків ХНМУ, 2018 р.), Міжнародній науково-практичній конференції «Актуальні питання розвитку медичних наук у XXI ст.» (Львів - 2018 р.), Міжвузівській конференції молодих вчених та студентів «Медицина

третього тисячоліття» (Харків – 29-31 січня 2019р.), Конференції «Ювілейні терапевтичні читання. Клінічна та профілактична медицина: досвід та нові напрямки розвитку», присвяченій 100-річчю від дня народження академіка Л.Т. Малої (Харків, 11-12 квітня 2019 р.), Конференції «Актуальні питання діагностики та лікування внутрішніх хвороб на прикладі клінічного випадку», (присвячено 100-річчю від дня народження академіка Л.Т. Малої), (Харків ХНМУ, 2019 р.), III Науково-практичній кардіоревматологічній конференції «Актуальні питання внутрішньої медицини» (Харків 7-8 травня 2019 р.), XX Національному конгресі кардіологів України. (Київ – 2019 р.), Науково-практичній конференції з міжнародною участю, присвяченої 100-річчю від дня народження академіка Л. Т. Малої, «Новітні тенденції в діагностиці та лікуванні внутрішніх хвороб (Харків - 15–16 жовтня 2019 р.), Міжвузівській конференції молодих вчених та студентів «Медицина третього тисячоліття» (Харків – 20-22 січня 2020р.), Конференції «Актуальні питання діагностики та лікування внутрішніх хвороб на прикладі клінічного випадку» (Харків – 2020 р.), International forum: problems and scientific solutions. Proceedings of the 4th International Scientific and Practical Conference. (Melbourne, Australia 16-18.06.2020), The 1st International scientific and practical conference «Topical aspects of modern science and practice» (September 21-24, 2020). Frankfurt am Main, Germany 2020).

Апробація дисертаційної роботи проведена на розширеному міжкафедральному засіданні співробітників кафедр терапевтичного профілю Харківського національного медичного університету Міністерства охорони здоров'я України 01.12.2020 р.

Публікації. Результати проведених досліджень та основні положення дисертаційної роботи відображені в опублікованих 23 наукових працях, з них: 5 статей у наукових фахових виданнях України для публікації результатів дисертаційних робіт, 1 стаття – в іноземних спеціалізованих медичних журналах; 16 публікацій у матеріалах конференцій з'їздів, конгресів, в тому

числі в 2 зарубіжних, 1 патент України на корисну модель, 1 Інформаційний лист про нововведення в систему охорони здоров'я.

Структура і об'єм дисертації. Дисертація викладена на 226 сторінках, ілюстрована 47 таблицями і 21 рисунком. Структурно робота складається з наступних розділів: вступ, огляд літератури, матеріали і методи, 3 розділи результатів власних досліджень та їх обговорення, висновки та практичні рекомендації. Список літератури включає 270 використаних джерела.

РОЗДІЛ 1.

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

Серцево судинні захворювання залишаються основною причиною смерті в більшості країн світу [10]. Відповідно до останнього звіту Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), випадки смерті від неінфекційних захворювань становлять майже 74%, і вони в основному відносяться до ССЗ [11]. Світовий рівень смертності від ССЗ значно знизився за останні роки; однак інсульт та ішемічна хвороба серця залишаються провідними причинами смертності від ССЗ у дорослих [1].

Артеріальна гіпертензія залишається провідним фактором ризику та виявляється приблизно у 30% дорослого населення в країнах Європи [12]. Також, збільшується розповсюдженість цукрового діабету 2 типу внаслідок збільшення абдомінального ожиріння та інсуліно-резистентності [13]. Загалом, ССЗ виявляються приблизно 32,2% всіх людей, які страждають на ЦД2Т. Інсульт та ішемічна хвороба серця є головною причиною смертності серед людей, хворих на ЦД2Т, і становить приблизно половину всіх смертей за період дослідження [14].

Основні фактори ризику серцево-судинних подій, такі як артеріальна гіпертензія та цукровий діабет, а особливо при їх поєднанні, призводять до розвитку атеросклеротичного ураження судин та атеротромбозу, одним з ключових чинників якого є системне запалення [2, 15]. Незважаючи на агресивний контроль ліпідів, артеріального тиску та традиційних факторів ризику, основні небезпечні для життя атеротромботичні події продовжують відбуватися з тривожною частотою. Визнання того, що атеросклероз є складним хронічним запальним захворюванням, опосередкованим як адаптивним, так і вродженим імунітетом, призвело до клінічної концепції «залишкового запального ризику», який досі значною мірою не лікується, але

є потенційно летальним станом, більш поширеним у сучасних пацієнтів, ніж його аналог «залишковий холестериновий ризик» [4].

1.1. Роль системного запалення в процесі розвитку атеросклеротичного ураження судин, нові терапевтичні підходи.

Незважаючи на те, що ще в 1850 році Рудольф Вірхов показав наявність запалення в коронарних артеріях, роль системного запалення в процесі розвитку атеросклеротичного ураження набула гідної оцінки лише в останні 20 років. Визнання атерогенезу активним процесом, а не пасивним захворюванням, пов'язаним з акумуляцією холестерину, підкреслило роль ключових запальних механізмів, та показало, що вроджені та адаптаційні імунні реакції відіграють важливу роль у виникненні та прогресуванні атеросклерозу [16].

Починаючи з класичного експерименту на кроликах на початку 20-го сторіччя, холестерин визнавали основним фактором, який призводить до розвитку атеросклеротичного ураження судин. Механістичне розуміння процесу атерогенезу призвело до появи теорії «відповіді на ушкодження» Рассела Росса, згідно з якою, пошкодження клітин ендотелію судин викликає проліферацію гладком'язових клітин та акумуляцію холестерину [17].

Численні шкідливі подразники (дисліпідемія, куріння, гіпертензія, аномальна реологія крові, віруси тощо) можуть спричинити ураження ендотелію. Ендотелій зазвичай підтримує баланс вазодилатації та вазоконстрикції, про- та антикоагулянтної активності. На наявність пошкоджуючих подразників ендотелій реагує шляхом збільшення регулятора транскрипційного месенджера NFκB і вивільнення ряду речовин, що посилюють адгезію лейкоцитів на молекулах ендотелію, Р- та Е-селектину, медіаторів судинної та міжклітинної адгезії (VCAM-1 та ICAM-1), а також ендотеліну та ангіотензину II та прокоагулянтних факторів. Лейкоцити

прилягають до ендотелію і проникають під ендотеліальний шар, щоб дістатися до сублімального простору [2].

Механічні впливи на ендотелій, такі як напруга зсуву, збільшення розтягування окружності, або високий внутрішньо-люмінальний тиск, можуть модулювати експресію, структуру та функціонування генів, тим самим викликаючи зміни біохімічних процесів, відомі як механотрансдукція, що пов'язана з ініціацією атеросклеротичного ураження [18]. Порушений потік у біфуркаціях артеріального дерева спричиняє індукцію моноцитарного хемотаксичного білку-1 (MCP-1) та посилює інфільтрацію моноцитів у ендотелій [19]. Прискорена циркуляція клітин, ймовірно, може призвести до посилення макромолекулярної проникності, збільшення поглинання ліпідів в областях порушеного потоку, що, в свою чергу, призведе до атеросклеротичного фенотипу [20]. Зворотно-поступальний потік може індукувати експресію міжклітинної молекули адгезії-1 (ICAM-1), E-селектину, ET-1 та збільшення окислювального стресу в ендотелії шляхом збільшення експресії gp91phox та NADPH оксидази 4 (Nox4) [21]. Порушений потік активує експресію генів, що опосередковує білок- (SREBP-), що зв'язує стерол, і, отже, призводить до посиленого поглинання ЛПНЩ та синтезу ліпідів [22, 23]. Однак у фізіологічних умовах стійкий ламінарний потік мало впливає на експресію E-селектину та ICAM-1 або навіть спричиняє зниження регуляції ET-1 та молекули адгезії судинної клітини-1 (VCAM-1) та збільшує синтез NO та простагліцину [24].

ЛПНЩ можуть накопичуватися в результаті змін ендотеліальної проникності та парацелюлярного транспорту між негерметичними клітинами або, як нещодавно описано, через активний рецептор-залежний трансцитоз через клітинну мембрану транспортерами, такими як SR-BI та Alk1 [25].

Агрегація ЛПНЩ призводить до появи великих комплексів розміром від 100 нм до 1,0 мкм, які можуть зазнавати піноцитозу або фагоцитозу імунними клітинами, що знаходяться в субендотеліальному просторі [26]. Поглинаючі рецептори присутні у вроджених імунних фагоцитах та антиген-презентуючих

клітинах, еволюціонували до розпізнавання мікробних та «не власних» фрагментів, які часто перебувають у формі окислених фосфоліпідів на бактеріях [27]. На відміну від природного поглинання ЛПНЩ через рецептор ЛПНЩ, опосередковане поглинанням рецепторами не піддається зворотній реакції інгібування рівня внутрішньоклітинного стеролу, таким чином фагоцитоз та/або поглинання рецепторами можуть продовжуватися необмежено, доки в позаклітинному середовищі існує модифікований ЛПНЩ [28].

Модифіковані ліпопротеїди спочатку захвачуються дендритними клітинами-резидентами тканин та макрофагами в інтимі артерії [29, 30].

Окислені фосфоліпідні самі по собі викликають запалення стінки артерії шляхом зв'язування з Toll-подібними рецепторами (TLRs), групою широко представлених PRRs рецепторів, які викликають прозапальну сигналізацію [31]. Клінічно, окислені ЛПНЩ є маркерами запалення в атеросклеротичних бляшках [32].

Активовані клітини ендотелію з пошкодженого ендотелію продукують цитокіни, хемокіни та молекули адгезії, такі як MCP-1, ICAM-1, VCAM-1, E-селектин та P-селектин, залучаючи циркулюючі моноцити до атеросклеротичного ураження, індукуючи дозрівання моноцитів у прозапальні макрофаги (фенотип M1) [33]. Коли вони потрапляють в субендотеліальний простір, моноцити диференціюються в макрофаги і заглиблюють модифіковані ЛПНЩ, де надлишок холестерину естерифікується для зберігання в ліпідних краплях, надаючи макрофагам їх піноподібний вигляд. «Пінні» клітини індукують синтез цитокінів та хемокінів та додатковий набір циркулюючих імунних клітин, започатковуючи системну запальну реакцію [2]. Макрофаги експресують на їх поверхні утилізуючі рецептори (SR), такі як CD36, SR-A1 та лектиноподібний рецептор oxLDL-1 (LOX-1), які зв'язуються з окисленими ЛПНЩ, дозволяючи поглинати ці білки в клітину. Макрофаги експресують ферменти, такі як ацил-коензим А: ацилтрансфераза холестерину-1 (ACAT1), що відповідає за утворення ефірів холестерину та гідролази та ліпази, які розщеплюють ефіри холестерину на вільні жирні кислоти та холестерин для

зберігання [33]. Макрофаги синтезують ІЛ-12 та ІЛ-18, які індують диференціювання Т-клітин Th1, у відповідь на стимуляцію окисленими ЛПНЩ, виділяючи в подальшому фактор некрозу пухлини α (ТНФ- α) та інтерферон γ (IFN- γ), потужний індуктор атеросклерозу на різних стадіях процесу [34].

Дуже важливо, що кристали холестерину індують активацію запальної речовини (інфламасоми) в цитоплазмі макрофагів в інтимі артерії. NOD-подібний рецепторний протеїн 3 (NLRP3) інфламасоми активується широким спектром мікробних та метаболічних сигналів. Це призводить до першого кроку, активації Toll-подібних рецепторів (TLRs), що в свою чергу, призводить до збільшення ІЛ-1 β , та компонентів інфламасоми, Caspase-1 та Nlrp3, які активують наступний крок, в якому компоненти інфламасоми об'єднуються в цитоплазмі та CASPASE-1 розщеплюється [35]. Нещодавні дослідження показали, що первинно (у відповідь на ліпополісахариди (ЛПС) активується індукція синтезу ДНК мітохондрій, включаючи фермент мітохондріальну дезоксирибонуклеотид-кіназу (уридин/цитидин монофосфат-кіназу 2 (UMP-CMPK2), тоді як активація у відповідь на АТФ або нігеріцин призводить до окислення та вивільнення мітохондріальної ДНК, яка зв'язує та активує запальний NLRP3 інфламасоми [36].

Дефіцит 25-гідроксихостеролу, супресора біосинтезу холестерину, запускає вивільнення ДНК з мітохондрій, активацію запальної AIM2 та секрецію ІЛ-1 β та ІЛ-18 [37].

У позаклітинному просторі ІЛ-1 β , ІЛ-1 α та ІЛ-18 взаємодіють зі своїми рецепторами та спричиняють вивільнення окислених субстанцій, ферментів, що руйнують матрицю, викликають активацію та проліферацію Т-клітин та подальший синтез цитокінів. Хоча деякі Т-клітини відіграють проатерогенну роль, такі як Т-хелпер-1 (Th1), інші, як було показано, обмежують прогресування атеросклерозу [6]. Наприклад, регуляторні Т-лімфоцити (TREG) виділяють TGF-бета та ІЛ-10, тоді як Т-хелпер 17 виділяють ІЛ-17 і всі вони допомагають запобігти прогресуванню атеросклерозу [38]. Сигнали, що

подаються за ІЛ-1-опосередкованою запальною сигналізацією, роблять ІЛ-1 β одним з найпотужніших драйверів атеросклерозу, і тому він був останнім фокусом терапевтичних розробок. Варто зазначити, що одним з основних стимулів секреції ІЛ-1 β є сам ІЛ-1 β .

Дані багатьох клінічних досліджень неодноразово показували однозначні результати, а метааналізи, що стосуються ризику серцево-судинних подій в залежності від рівнів інтерлейкіну-6, інтерлейкіну-18, ММР-9, sCD40L та ТНФ- α , дають чіткі епідеміологічні підтвердження [39, 40].

Наявність Т- і В-клітин в атеросклеротичних бляшках викликало гіпотезу про те, що атеросклероз включає ауто-імунну відповідь. Адаптивний імунітет при інфекції та ауто-імунітеті протікає гуморальним шляхом, який містить специфічні антитіла проти антигену, які секретуються плазматичними клітинами, та клітинним шляхом з Т-клітинами, які або активують В-клітини під час спільної стимуляції, або диференціюються в ефекторні Т-клітини з продукцією про- або проти-запальних цитокінів [41]. З усіх кандидатів, які можуть служити антигенами, що активують В- і Т-клітини, рівень ЛПНЩ у плазмі крові та його основний білок ApoB показують найсильнішу клінічний та причинно-наслідковий зв'язок з атеросклерозом у людини [42]. Залишкові частинки, багаті тригліцеридами, що містять ApoB, також демонструють сильний зв'язок із ССЗ, запаленням та імунними шляхами [43].

Артеріальна гіпертензія спричиняє ураження судин через різні фактори, які передчасно впливають на дрібні судини, а згодом і на великі судини. Зв'язок між рівнями тиску та судинними змінами ґрунтується на циклічному та еволюційному процесі, при якому деяке порушення серцево-судинної системи збільшує нейрогуморальну активність із підвищенням тиску, а це, в свою чергу, призводить до структурних та функціональних змін, що, як наслідок, сприяє більший опір судин і, отже, підвищення артеріального тиску [44]. Кілька досліджень на людях пов'язали посилення запалення судин із зменшенням біодоступності NO, показавши, що хронічне запалення пов'язане з ендотеліальною дисфункцією [45, 46].

Запальний процес при АГ призводить до збільшення кількості клітин (нейтрофілів, моноцитів), цитокінів та прозапальних білків, таких як інтерлейкін-6 (ІЛ-6), фактор некрозу пухлини- α (ТНФ- α) та СРБ. Збільшення нейтрофілів та макрофагів у відповідь на запалення спричиняє більший синтез ІЛ-6, що, у свою чергу, збільшує вироблення СРБ в печінці [47]. ПЛР працює безпосередньо в поглинанні NO, зменшуючи активність ендотеліальної синтази оксиду азоту (eNOS) в ендотеліальних клітинах, тим самим знижуючи біодоступність NO, а також збільшуючи концентрацію ET-1 (вазоконстриктор). Це зниження вазодилатації спричиняє напругу зсуву та, отже, більший ушкодження судин, що сприяє процесу ендотеліальної дисфункції [48]. Крім того, СРБ стимулює експресію запальних молекул, таких як ICAM-1, VCAM 1, E-селектин, моноцитарний хіміотрактант протеїну-1 (MCP-1) та активує цитокіно-експресуючі макрофаги та тканинні фактори, що сприяють ендотеліальному ушкодженню. Оскільки він має здатність змінювати фенотип ендотеліальних клітин і тим самим сприяти утворенню ендотеліальних уражень, окрім того, що він виступає як біомаркер запалення, цей білок також вважався маркером ендотеліальної дисфункції [49].

Маркери судинного запалення та ендотеліальну дисфункцію послідовно пов'язували з підвищеним ризиком розвитку серцево-судинних захворювань. У дослідженні випадок-контроль, Рідкер та ін.[50] оцінювали ризик серцево-судинних подій, пов'язаних з базовими маркерами запалення у 28 263 практично здорових жінок в постменопаузі. Маркерами запалення були СРБh, амілоїд А, ІЛ-6 та розчинна міжклітинна молекула адгезії типу 1 (sICAM-1). Серцево-судинні події були визначені як смерть від ішемічної хвороби серця, нефатальний інфаркт міокарда, інсульт або потреба в процедурах коронарної реваскуляризації. Показано, що СРБ є сильним і важливим прогностичним фактором ризику майбутніх серцево-судинних подій після періоду спостереження протягом трьох років. Ці дослідження підтримують концепцію, що ендотеліальна дисфункція та запалення судин можуть відігравати важливу роль у збільшенні ризику розвитку серцево-судинних подій. У цьому контексті

все більш очевидною стає потреба в лікуванні цих судинних змін, пов'язаних із підвищенням артеріального тиску [51].

Система ренін-ангіотензин (РАС), головним чином ангіотензин II (Ang II), відіграє центральну роль у зменшенні виробництва NO та біодоступності, стимулюючи вироблення вільних радикалів та молекул запалення [44, 52]. Інгібітори АПФ та БРА, зменшуючи окислювальний та запальний ефект, викликаний ангіотензином II, можуть додати додаткові переваги, обмежуючи ендотеліальну дисфункцію та запалення судин [51].

Також показано, що блокатори рецепторів ангіотензину II сприятливо впливають на ендотеліальну функцію та запалення судин у пацієнтів з АГ. Ясунарі та ін. [53] показали, що використання БРА знизило рівень СРБ порівняно з використанням блокаторів кальцієвих каналів після восьми місяців спостереження. Тагучі та ін. [54] показало, що ірбесартан знижує рівень СРБ та вільних радикалів після чотирьох тижнів лікування порівняно з вихідними показниками. БРА продемонстрували прямий вплив на маркери запалення незалежно від зниження артеріального тиску. Монотерапія валсартаном значно знизила рівень СРБ, хоча комбінація валсартану та гідрохлоротіазиду була більш ефективною для зниження АТ. Здається, терапевтичний режим валсартану та гідрохлоротіазиду нейтралізував ефекти, які спостерігалися на рівні СРБ, отриманих, коли вальсаратан застосовувався як монотерапія [55].

Дуже мало досліджень, які оцінювали вплив різних класів антигіпертензивних препаратів на системне запалення. У перехресному дослідженні, проведеному з учасниками при включенні в багатовіснечного дослідження атеросклерозу (MESA), серед учасників, які на момент включення отримували монотерапію антигіпертензивними препаратами рівень СРБ був нижчим у тих, хто приймав β -блокатор, ІАПФ або БРА порівняно з тими, хто отримував терапію діуретиками. Серед учасників, які отримували комбіновану терапію ті, хто приймав як компонент комбінації β -блокатор, мали значно нижчі рівні СРБ порівняно з учасниками, які не

застосовували цей клас препаратів [56]. Буда та ін. [57] продемонстрували в перехресному дослідженні, що лікування кандесартаном було пов'язане з нижчими рівнями пентраксину-3 (РТХ3) та СРБ у плазмі крові порівняно з іншими класами антигіпертензивних препаратів (β -блокатори, блокатори кальцієвих каналів та діуретики) у 365 пацієнти з есенціальною гіпертензією. З іншого боку, Педро та ін. [58] показали в проспективному дослідженні, що застосування БРА не пов'язане зі зниженим рівнем маркерів запалення порівняно з хворими, які приймають інші класи антигіпертензивних препаратів.

Таким чином, рандомізовані клінічні випробування показали, що лікування БРА здатне покращити ендотеліальну дисфункцію та зменшити запалення судин у пацієнтів з АГ та іншими серцево-судинними захворюваннями порівняно з плацебо та порівняно з лікуванням іншими класами антигіпертензивних препаратів. Що стосується ІАПФ, то клінічні випробування показали сприятливий вплив на ендотеліальну функцію у пацієнтів з АГ та іншими серцево-судинними захворюваннями, однак існує мало досліджень, що оцінюють вплив лікування цього класу на зниження рівня СРБ. Є кілька спостережних досліджень, які оцінювали вплив різних класів антигіпертензивних препаратів на рівень маркерів запалення та ендотеліальної дисфункції, та їх результати є неоднозначними [59].

Селик та ін. [60] показали, що у пацієнтів з недавно діагностованою гіпертензією амлодипін або валсартан показали зниження рівня маркерів запалення (СРБ) та ендотеліальної функції порівняно з вихідними показниками. Кім та ін. [61] показали, що у пацієнтів з діабетом 2 типу та АГ, які отримували амлодипін або валсартан, спостерігався знижений рівень маркерів оксидативного стресу порівняно з вихідним рівнем. У пацієнтів з АГ чотиритижневе лікування лерканідіпіном збільшувало кількість ендотеліальних клітин-попередників та знижувало рівень інтерлейкіну (IL) -18, моноцитарного хемоаттрактанта 1 (MCP-1) та СРБ порівняно з плацебо [62].

У підсумку, дані з літератури показують, що антагоністи кальцієвих каналів, особливо ніфедипін, покращують ендотеліальну дисфункцію, однак у кількох дослідженнях було оцінено вплив цього класу на рівень маркерів запалення. Блокатори кальцієвих каналів, оскільки вони мають антиоксидантними властивостями, можуть послаблювати ендотеліальну дисфункцію, відновлюючи доступність NO [59].

Є дуже мало досліджень, в яких проводилась оцінка впливу лікування β -блокаторами на дисфункцію ендотелію або запалення, зокрема, в дослідженні у хворих на АГ на протязі 48 тижнів лікування атенололом, або ірбесартаном, не було виявлено впливу атенололу на рівень СРБ. β -адреноблокатори першого та другого покоління не продемонстрували сприятливого впливу на ендотеліальну дисфункцію та запалення. Однак деякі β -блокатори третього покоління, які мають додаткові фармакологічні властивості, показали переваги у зменшенні ендотеліальної дисфункції у пацієнтів з АГ. Є кілька досліджень, що оцінюють вплив цих препаратів на рівні маркерів запалення [59].

Крім того, що діуретики не мають сприятливого впливу на рівень маркерів запалення, Еріксон та ін. [63] показали, що 12-тижневе лікування діуретиками було пов'язане з більш високим рівнем СРБ порівняно з лікуванням кандесартаном або плацебо. Рідкер та ін. [55] показав у дослідженні Val-MARC, що лікування валсартаном та гідрохлоротіазидом нейтралізувало сприятливі ефекти у відношенні маркерів запалення монотерапії валсартаном у пацієнтів із АГ.

Цукровий діабет і атеросклероз, як видається, пов'язані через декілька патологічних шляхів. Серед факторів, що пояснюють таке прискорення, запропоновано дисліпідемію із підвищенням рівня атерогенної ЛПНЩ, гіперглікемію, оксидативний стрес та посилення запалення [5, 64].

Надлишок ВЖК в циркуляції разом з накопиченням ліпідів в тканинах призводить до глибоких змін клітинного метаболізму, включаючи, серед іншого, мітохондріальну дисфункцію, що сприяє перегляду напруги ендоплазматичного ретикулума (ЕР), гіпоксії, гіпертрофії клітин, смерті та

фіброзу [65, 66]. Усі ці процеси призводять до посилення експресії генів, що кодують цитокіни, хемокіни та молекули адгезії в периферичних тканинах, що згодом приваблює інфільтруючі імунні клітини, що додатково сприяє синтезу прозапальних медіаторів, що погіршують функції тканин, і таким чином порочне коло закривається [67].

Дослідження, проведені на клітинних лініях, тваринних моделях ожиріння та тканинах людини, свідчать про те, що гіпертрофія адипоцитів є основним пусковим механізмом активації прозапальних шляхів у жировій тканині [68].

У пацієнтів з ЦД2Т було продемонстровано підвищення активності інфламасоми і підвищений рівень нуклеотид-зв'язуючої олігомеризації домен-подібного рецептора 3 (NLRP3) разом із підвищенням рівня прозапальних цитокінів інтерлейкіну (IL) -1 β та IL-18 [69].

Обсерваційні дослідження дали перші докази можливої зв'язку між запаленням та діабетом. Понад століття тому введення високих доз саліцилату натрію призвело до зниження глюкозурії у людей з цукровим діабетом [70]. Пізніші дослідження ролі запалення при діабеті виявили, що ця гіпоглікемічна дія була пов'язана до інгібування серінакінази ІкарраВ кінази-бета (ІКК β), що корелює з пострецепторною дією інсуліну [71].

Епідеміологічні асоціації запалення із ожирінням та ЦД2Т були доведені на підставі вивчення концентрацій маркерів та медіаторів запалення та реагентів гострої фази, включаючи фібриноген, С-реактивний білок, інтерлейкін (IL) -6, інгібітор активатора плазміногену-1, сIALову кислоту та лейкоцити, які були підвищені в цих хворих [70, 72]. Цей хронічний запальний стан може сприяти розвитку ЦД2Т за рахунок підвищення резистентності до інсуліну в периферичних тканинах (головним чином у печінці, м'язах та жировій тканині), а також націлюванні на острівці підшлункової залози і таким чином погіршувати секрецію інсуліну [73].

Ідентифікація потенційних шляхів, що пов'язують запалення з діабетом, викликала зростаючий інтерес до запалення для запобігання та контролю

цукрового діабету та пов'язаних із ним станів, а також покращення стратифікації ризику діабету шляхом використання запальних біомаркерів як потенційних показників [74].

Ожиріння та метаболічний синдром це стани, при яких хронічне запалення є загальною та потенційно об'єднуючою причиною, що супроводжується активацією щонайменше двох основних запальних шляхів, стрес-активовані c-Jun N-термінальної кінази (JNK) та фактор транскрипції NF- κ B [75].

Підвищена експресія генів, що кодують, TNF α , IL-1 β , IL-6, IL-18 і моноцитарний хімотрактантний білок-1 (MCP-1) послідовно спостерігається в жировій тканині мишей та в жировій тканині людини і пов'язані з помірним підвищенням запальних маркерів у сироватці [65]. Однак ще не встановлено, яке депо жирової тканини відіграє домінуючу роль у цих процесах. Біла жирова тканина і головним чином вісцеральна (навколо тулуба, верхньої частини тіла або живота) є основним джерелом маркерів запалення при ЦД2Т, але також є мішенню запального процесу у людей з діабетом. Вона продукує цитокіни та ряд інших біоактивних речовин, що беруть участь у системному запаленні, таких як TNF-альфа, IL-1, IL-6, IL-10, лептин, адипонектин, моноцитний хемоаттрактантний білок, ангіотензиноген, резистин, хемокіни, амілоїдний білок у сироватці крові, та багато інших, які сукупно називаються адипокінами [76, 77].

Прозапальні цитокіни, що синтезуються в жировій тканині, впливають на функціонування всього організму, але авто- та паракриновим чином впливають на самі адипоцити. Наприклад, і TNF α , і IL-6 викликають резистентність до інсуліну у гризунів і блокують дію інсуліну в мишачих (3T3-L1) адипоцитах. Однак IL-6 також може індукувати окислення ВЖК та коричневе жирова тканина на тваринних моделях ожиріння [78]. Здається, IL-1 β відіграє центральну роль у перехресних переговорах макрофагів-адипоцитів, що погіршує чутливість до інсуліну в жировій тканині за рахунок пригнічення передачі інсулінового сигналу. Більше того, IL-1 β стимулює

вироблення ІЛ-8, потужного хіміотрактанта, що бере участь в адгезії моноцитів до ендотелію та в міграції гладких клітин судин, запропонованих, тому в якості посередника між ожирінням та атеросклерозом, про який було розглянуто в [79].

Подальша інфільтрація жирової тканини макрофагами та імунними клітинами (В-клітини та Т-клітини) викликає локальне та системне хронічне низькоінтенсивне запалення, виробляючи більше цитокінів та хемокінів, які виконують функцію патологічного зв'язку між ожирінням, інсулінорезистентністю та діабетом [80]. У людей системний дисбаланс реакції Th1 / Th2 був пов'язаний з порушеннями гомеостазу глюкози, що призводить до розвитку резистентності до інсуліну та ЦД2Т [81]. Для хворих на ЦД2Т характерні підвищені концентрації цитокінів, що належать до реакцій Th1 (наприклад, IFN- γ і TNF α) при відносному пригніченні імуносупресивних цитокінів, пов'язаних з Th2 і Treg (наприклад, ІЛ-4, ІЛ-10, і ІЛ-10, ІЛ-35 відповідно). Покращений профіль Th1 з пригніченням цитокінів Th2 і Treg корелює з інтенсивністю окислювального стресу, інсулінорезистентності та розвитком мікро- та макроваскулярних ускладнень, таких як ретинопатія, нефропатія та ішемічна хвороба, розглянуті в [82]. Однак дослідження щодо зміни субпопуляцій Т-клітин, що інфільтрують жирову тканину при ожирінні людини, не є однозначним, і роль місцевого дефіциту Treg у розвитку метазапалення потребує подальшого вивчення [83].

Було висловлено припущення, що у людей з генетичною схильністю бета-клітина у стані стресу може стимулювати місцеве запалення та змінювати баланс між масою бета-клітин і функціонуванням в острівцях Лангерганса. [84] Декілька експериментальних моделей, а також обсерваційні клінічні дослідження продемонстрували, що макрофаги відіграють ключову роль у запаленні острівців Лангерганса, що спостерігається при ЦД2Т [85] Сигналізація запалення через ІЛ-1 β є найпоширенішим, добре вивченим і сильним механізмом, який активується на острівцях Лангерганса в багатьох моделях ЦД2Т, які викликають дисфункцію бета-клітин [86]. Цілков

ймовірно, що інші типи імунних клітин беруть участь у запаленні острівців Лангерганса при ЦД2Т, тоді як аутоімунна відповідь в острівцях Лангерганса також сприяє зниженню функції бета-клітин протягом перебігу ЦД2Т [87].

Експериментальні дослідження підтвердили, що ІЛ-6 індукує апоптоз на острівцях підшлункової залози разом з іншими запальними цитокінами та діє як предиктор і патогенний маркер прогресування ЦД2Т [88]. ТНФ-альфа також відіграє важливу роль, створюючи зв'язок між резистентністю до інсуліну, ожирінням та запаленням острівців Лангерганса [88]. Його продукція в жировій тканині стимулює запалення та загибель бета-клітин на острівцях підшлункової залози і створює додаткову резистентність до інсуліну в периферичних тканинах [89].

Перехід фенотипу макрофагів від переважно протизапального типу М2 до підвищеної частки прозапальних макрофагів типу М1 відіграє вирішальну роль у ініціації та посиленні запалення в острівцях Лангерганса [90].

Крім того, повідомлялося, що деякі інші органи беруть участь у метаболічному гомеостазі та запальному стані ЦД2Т, таких як печінка, нервова система та, можливо, скелетна мускулатура [91].

Одним з прямих зв'язків між атеросклерозом та діабетом, є виявлений запальний шлях у вигляді активація позаклітинної пастки нейтрофілів, або нетоз, особливий тип загибелі клітин макрофагів, під час якого клітини вивільняють хроматин у позаклітинний простір для захоплення та вбивства бактерій. Відомо, що цей процес підвищений при хронічному асептичному запаленні та аутоімунних станах, коли він сприяє розвитку патології [92]. Підвищений рівень маркерів нетозу був виявлений у пацієнтів з ЦД2Т [93]. Крім того, було показано, що нетоз може посилюватися в умовах гіперглікемії [94]. Можлива роль посиленого нетозу в розвитку атеросклерозу була підтверджена на тваринних моделях. Атеросклеротичні миші $\text{aroE}^{-/-}$, яким також не вистачало нейтрофільної еластази та протеїнази-3, необхідних для нетозу, зменшили формування атеросклеротичного ураження порівняно з контрольними тваринами [95].

Постулюється, що продукти мікробіота кишечника може взаємодіяти з імунною системою, викликаючи метаболічну модифікацію тканин, що забезпечує молекулярні механізми низькоінтенсивного запалення, що характеризує виникнення ожиріння та діабету [96]. Змінена мікробіота кишечника може безпосередньо впливати на імунні клітини в кишечнику та опосередковано впливати на імунні клітини за допомогою мікробних продуктів, включаючи ЛПС, метаболіти та коротколанцюгові жирні кислоти (SCFA), які можуть впливати на адипогенез та / або інсулінорезистентність [97, 98]. Вважається, що ліпополісахарид (ЛПС) викликає низькоінтенсивне запалення, опосередковане індукцією запальних цитокінів імунними клітинами та адипоцитами, тоді як SCFA можуть модулювати експресію генів моноцитів людини та зменшувати вироблення прозапальних цитокінів та хемокинів [99]. SCFA також можуть сприяти регуляторному генеруванню Т-клітин через декілька шляхів, тим самим пригнічуючи функцію запальних Т-клітин. Вони здатні блокувати вивільнення білка 10 (IP-10), індукованого IFN-гамою, в субепітеліальні міофібробласти товстої кишки, діючи не лише на імунні клітини системно, але і на клітини тканин кишечника локально [100].

Оскільки дієти з високим вмістом жиру та висококалорійної їжі викликають метазапалення, думка про те, що дієтичне втручання може бути корисним для зменшення запальної реакції при ЦД2Т, є обгрунтованою. Дійсно, про ефективність різних дієтичних протоколів для зменшення системного запалення повідомлялося в клінічних дослідженнях [101]. Ці сприятливі ефекти спостерігалися не лише у разі низькокалорійних дієт із низьким вмістом жиру ($\leq 30\%$ енергії від жиру), але й у протоколі дієтичних підходів до зупинки гіпертонічної хвороби (DASH), а також щодо високобілкових та низько- вуглеводних дієт [102, 103], в яких зниження ваги, поліпшення глікемічного контролю та ступінь стеатозу печінки були пов'язані зі зниженням рівня СРБ у сироватці крові в різному ступені. У рандомізованому контрольованому дослідженні, дотримання середземноморської дієти знижувало не лише рівні СРБ, але й концентрації

ТНФ α та ІЛ-6, паралельно покращенню контролю глікемії у пацієнтів з ЦД2Т. Вважають, що протизапальний ефект МД пов'язаний з її складом, включаючи корисні продукти, що містять поліфеноли, терпеноїди, флавоноїди, алкалоїди, стероли, пігменти, ненасичені жирні кислоти та інші [104].

Кілька антидіабетичних препаратів, крім контролю глікемії, надають протизапальні ефекти, які можуть бути опосередковані через їх гіпоглікемічні та гіполіпідемічні здібності або шляхом прямої модуляції імунних реакцій [64].

Дослідження *in vitro* та на тваринах свідчать, що метформін також має протизапальні ефекти. Вони включають, серед іншого, інгібування каскаду NF- κ B за допомогою обох: активація АМПК та блокада шляху фосфоінозитиду 3-кінази (PI3K) -Akt; та інгібування синтезу кінцевих продуктів вдосконаленої гликації (AGEs) [105].

У дослідженні *in vitro* лікування метформіном знижувало вироблення NO, простагландинів та протизапальних цитокінів (ІЛ-1 β , ІЛ-6 та ТНФ α) та збільшувало синтез протизапальних ІЛ-4 та ІЛ-10 у миші, стимульований за допомогою ЛПС, макрофагів [106]. Однак дані клінічних досліджень щодо протизапальних властивостей метформіну суперечливі. З одного боку, прийом метформіну знижував рівень сироваткової крові СРБ та вивільнення моноцитів ТНФ α , ІЛ-1 β , ІЛ-6, МСР-1 та ІЛ-8 у пацієнтів, які страждають діабетом [107]. З іншого боку, метформін в дослідженні LANCET Trial не мав істотного впливу на запальні параметри (СРБ, ІЛ-6, розчинний рецептор ТНФ 2) у пацієнтів з короткою тривалістю ЦД2Т [108].

Деякі препарати сульфонілсечовини виявляють протизапальний потенціал, який спостерігався *in vitro*, а також у дослідженнях на людях. Наприклад, глібурид за рахунок інгібування запальної NLRP3 (білка 3, що містить домен NOD-, LRR- та пірину, критичний компонент вродженої імунної системи) знижує секрецію ІЛ-1 β у макрофагах миші та людини [109]. У тому ж механізмі глібенкламід знижує інфільтрацію макрофагів у серці та вироблення ІЛ-1 β та ТНФ α у кардіоміоцитах при пошкодженні міокарда, спричиненому ЛПС, у мишей, хворих на діабет СТЗ [110]. У дослідженнях на

людях було виявлено, що глібенкламід знижує синтез IL-1 β нейтрофілами у хворих на ЦД2Т у відповідь на бактеріальну інфекцію [111].

Природно, протягом останніх років проводився активний пошук протизапальних препаратів, які могли б знизити ризик атеросклеротичної серцево-судинної хвороби у хворих на діабет [5]. Серед протизапальних препаратів, що застосовуються для лікування хворих на діабет, є саліцилати, які показали, що вони знижують рівень глюкози, одночасно ефективні для профілактики серцево-судинних захворювань та зменшення ризику тромбозу [70]. Застосування інгібіторів запалення цитокінів виявилось перспективним підходом до зниження серцево-судинного ризику у хворих на діабет. Було показано, що канакінумаб, моноклональне антитіло, яке пов'язує та нейтралізує IL-1 β , значно знижувало маркери запалення у пацієнтів із контрольованим цукровим діабетом та високим серцево-судинним ризиком, але не мало значного впливу на ЛПНЩ-холестерин [112]. Інше дослідження показало, що канакінумаб мав подібний сприятливий ефект для зниження серцево-судинного ризику у пацієнтів із діабетом і без нього, але не впливав на частоту діабету *de novo* [113]. Пошук ефективних протизапальних методів терапії, що зменшують атеросклероз у хворих на діабет, продовжується [114].

Запалення та імунітет активно беруть участь у генезі та ускладненнях атеросклерозу, а біомаркери запалення є незалежними факторами ризику серцево-судинних подій [3].

Таким чином, атеросклероз є хронічним запальним захворюванням з аутоімунним компонентом [115]. Ця концепція призвела до інтенсивного пошуку шляхів зниження «залишкового запального ризику» з метою подальшого зменшення кількості серцево-судинних подій та смертності.

Зниження рівня ЛПНЩ та послаблення запальної реакції представляють дві основні терапевтичні стратегії проти атеросклерозу, наявні сьогодні. Найуспішнішими препаратами за показником збільшення часу без серцево-судинних подій події, є інгібітори синтезу ендogenous холестерину інгібітор hmg-коа-редуктази (статици), які знижують рівень холестерину ЛПНЩ та

мають плейотропну протизапальну дію понад те, що можна очікувати від зниження [116]. Статини мають протизапальну дію на ендотелій судин за рахунок регуляції синтази оксиду азоту ендотелієм, збільшуючи вироблення оксиду азоту (NO). Статини також знижують вироблення супероксидних радикалів та інших реакційноздатних видів кисню за рахунок зниження активності нікотинамід-аденінудинуклеотиду фосфат-оксидази [117].

Лікування в низьких дозах антипроліферативним та протизапальним препаратом колхіцином запобігло виникнення серцево-судинних подій у невеликому проспективному клінічному дослідженні [118]. Інгібування ІЛ-6 тоцилізумабом перешкоджало підвищенню PCSK9 у пацієнтів з інфарктом міокарда [119], та запальній реакції у пацієнтів з інфарктом міокарда що перенесли чрезшкірне коронарне втручання [120]. Однак лікування тоцилізумабом підвищило рівень ЛПНЩ та тригліцеридів у хворих на ревматоїдний артрит [121]. У зв'язку з цим необхідні подальші дослідження для оцінки ефективності та безпеки блокади ІЛ-6 у запобіганні атеросклерозу та розвитку ССЗ.

Крім того, дослідження the Canakinumab Anti-inflammatory Thrombosis Outcomes Study (CANTOS) показало, що пригнічення запалення канакінумабом інтерлейкіну 1- β (ІЛ1- β) знижує серцево-судинні кінцеві показники у пацієнтів із встановленим атеросклерозом на 15%. У випадку стратегій лікування, що орієнтуються виключно на запалення, наявність зв'язку доза-відповідь для зниження СРБ у CANTOS (26%, 37% та 41% у групах лікування 50, 150 та 300 мг відповідно) не реалізувалось безпосередньо у більше зниження ризику (додатковий ризик кінцевих подій порівняно з плацебо: 0,93, 0,80 та 0,85 у групах 50, 150 та 300 мг відповідно). Однак існує чіткий зв'язок між зменшенням запалення та покращеним результатом, оскільки канакінумаб не виявляє фармакологічних ефекти, які не є протизапальними [6]. Крім того, у 2018 році Рідкер та ін. [122] повідомляли, що зниження рівня СРБ при лікуванні після першої дози канакінумабу після його корекції на базовий рівень СРБ та холестерину ЛПНЩ, прогнозувало

клінічну ефективність під час застосування у CANTOS, але базові характеристики хворих не достовірно прогнозували ефективність.

Хоча ці дослідження довели гіпотезу «залишкового запального ризику» на концептуальній основі, однак досі незрозуміло, які пацієнти можуть отримати користь від нових протизапальних методів терапії. По-перше, гальмування IL1- β погіршило імунний захист, що призвело до збільшення летальності від інфекцій [6].

По-друге, нещодавнє дослідження Cardiovascular Inflammation Reduction Trial (CIRT) з застосуванням імуносупресора метотрексату з метою зменшення серцево-судинних кінцевих подій у хворих на ішемічну хворобу серця не дало позитивних результатів [123], на відміну від дослідження, в якому метотрексат та блокада ТНФ знижували ризик ССЗ у пацієнтів з аутоімунними захворюваннями [124]. Ця недостатня ефективність була частково пояснена включенням в дослідження CIRT пацієнтів із низьким запальним ризиком та вимагає майбутньої персоналізованої стратифікації ризику (запального проти ліпідного ризику) та пошуку біомаркерів запалення, які можуть використовуватися в клінічній практиці для оцінки «залишкового запального ризику» та персоналізації лікування [125].

1.2. Біомаркери запалення ФРД-15, галектин-3 та Р-селектин, патогенетична та клінічна роль.

Основні біомаркери представлені групами за різними ланками патогенезу: запалення (С-реактивний білок, інтерлейкін-6, ростовий фактор диференціації-15, розчинний супресор туморогенезу 2, галектин-3); активація тромбоцитів (розчинний ліганд CD40, Р-селектин); нестабільність бляшок (ліпопротеїнова асоційована фосфоліпаза А2, матрична металопротеїназа-9) [126].

Виходячи з концепції, що хронічне запалення сприяє розвитку атеросклерозу, було проведено численні дослідження, з різними біомаркерами

запалення які можуть прогнозувати майбутні серцево-судинні події не тільки у пацієнтів із ССЗ, але й у здорових людей [127].

Встановлені маркери запалення, переважно С-реактивний білок, дали значні результати як для первинної, так і для вторинної профілактики ССЗ. Нові маркери, такі як ліпопротеїнова асоційована фосфоліпаза А2, лектиноподібна окислена рецептор ліпопротеїдів низької щільності-1, цитокіни, мієлопероксидаза, молекули клітинної адгезії, матрична металопротеїназа та система ліганду CD40 / CD40, були значною мірою оцінені в дослідженнях як в загальній популяції, так і пацієнтів із встановленим ССЗ. Деякі маркери дали суперечливі результати; однак інші зараз визнаються не лише перспективними біомаркерами ССЗ, але й як потенційні терапевтичні мішені, що встановлюють роль протизапальних та плейотропних препаратів у ССЗ [7].

В Framingham Heart Study вивчалось прогностичне значення стосовно великих випадків ССЗ та смертності в популяції 11 запальних біомаркерів, що представляють різні біологічні функції: С-реактивний білок (СРБ), міжклітинна молекула адгезії-1, інтерлейкін-6, ізопростани, ліпопротеїно-асоційована фосфоліпаза-2 (Lp-PLA2) активність, Lp-PLA2-маса, моноцитарно хемоаттрактантний білок-1, остеопротегерин, Р-селектин та рецептор II фактора некрозу пухлини (TNFRII). З 11 біомаркерів TNFRII номінально асоціювався з інцидентом ССЗ та значною мірою зі смертністю від усіх причин, що робить його цікавою ціллю для майбутніх досліджень. Поєднання TNFRII з СРБ по відношенню до ССЗ та інтерлейкіну-6 до смертності підвищувало прогнозовану здатність на додаток до факторів ризику ССЗ для загальної смертності, але не для інциденту ССЗ [128].

Циркуючий фібриноген, С-реактивний білок (СРБ) та лейкоцити крові були першими біомаркерами запалення, які вивчались в масштабних дослідженнях спочатку в загальній популяції, переважно стосовно прогнозу серцево-судинних подій. Всі ці три біомаркери є відносно неспецифічними і являють собою загальний кінцевий фрагмент запального каскаду [128].

З недавнього часу стали доступними інші біомаркери, що представляють різні стадії запального шляху та окислювального стресу. CD40-ліганд, молекула міжклітинної адгезії-1 (ICAM-1) і Р-селектин ініціюють клітинну адгезію та трансміграцію; цитокіни (наприклад, рецептор фактора некрозу пухлини II (TNFRII)) і хемокіни (моноцитарний хіміотрактантний білок-1) викликають набір лейкоцитів та реакцію гострої фази, тоді як мієлопероксидаза (MPO) походить від окисного сплеску, який є частиною протимікробної захисту.

Серед біомаркерів, які приймають участь в реалізації різних патогенетичних ланок запалення, значний інтерес викликають ростовий фактор диференціації-15, галектин-3, який також є маркером фіброзу внаслідок локальних запальних процесів та СРБ, який вже визнаний золотим стандартом для використання в дослідженнях та рутинній клінічній практиці.

С-реактивний білок (СРБ) - це найбільш широко досліджений маркер запалення в умовах атеросклерозу. Він був прийнятий як біомаркер запалення із застосуванням при раку, інфекціях, хронічних запальних захворюваннях, діабеті та серцево-судинних захворюваннях. В основному він синтезується гепатоцитами у відповідь на секрецію ІЛ-6 за допомогою регуляції факторів транскрипції ССААТ / енхансер-зв'язуючого білка β (С / ЕВР β) та С / ЕВР δ ; однак він також продукується ендотеліальними клітинами, лімфоцитами, клітинами гладкої мускулатури та макрофагами при атеросклеротичних ураженнях. ІЛ-1 β та фактор некрозу пухлини також можуть збільшити швидкість транскрипції генів, що кодують СРБ [116].

Фактор ростової диференціації-15 (ФРД-15, GDF-15), також відомий як макрофагальний інгібітор цитокіну-1 (МІС-1) завдяки підвищеній секреції у відповідь на прозапальні цитокіни, тим самим обмежуючи подальшу активацію пізньофазних макрофагів, або активації гена-1 нестероїдного протизапального препарату (NAG-1), належить до супер сімейства трансформуючого фактора росту β (TGF- β) [129]. Хоча спочатку ФРД-15 класифікувався як член суперсімейства TGF- β , недавнє відкриття білка α -

подібного (GFNALS) сімейства клітинних рецепторів гліальної клітини (GDNF) як коньюгантного рецептора ФРД-15 призвело до спроб перекласифікувати ФРД-15 як члена родини GDNF [130].

Через скринінг бібліотеки кДНК, що включає приблизно 4000 клітинних поверхневих білків, дослідження виявили, що GFRAL сильно взаємодіє з ФРД-15; мутація валіну 87 та ізолейцину 89 призвела до втрати спорідненості зв'язування ФРД-15 з GFRAL, тоді як триптофан 32 виявився критичним для інгібування прийому їжі [131]. RET, ядрорецептор тирозинкінази, був необхідний для трансдукції сигналу ФРД-15-GFRAL та подальшої активації АКТ, ERK1 / 2 та фосфоліпази С-γ (PLCγ) у клітинних лініях нейробластоми, трансфікованих GFRAL [131]. До ідентифікації GFRAL кілька досліджень уже повідомляли, що введення ФРД-15 викликало активацію c-Fos у регіонах AP та NTS, внаслідок чого зменшилось споживання їжі та зменшилась маса тіла незалежно від лептину [132]. Відповідно до попередніх результатів, споживання їжі та маса тіла були зменшені у контрольних мишей, яким вводили разову або хронічну дозу ФРД-15 (0,1–0,3 мг / кг), але ці ефекти були повністю нейтралізовані у мишей з блокованими Gfral [133]. Зовсім недавно повідомлялося, що введення ФРД-15 гостро (від 0,01 до 0,1 мг / кг) викликало умовну аверсію смаку (СТА), подібну до аверсії до смаку з хлоридом літію, що відповідало спостереженням, що показують, що ФРД-15 також активував c-Fos в парабрахіальній ядрі (PBN) для передачі аверсивних сигналів [134]. Таким чином, останні дослідження встановили головну роль ФРД-15 як регулятора споживання їжі та ваги тіла. ФРД-15 діє через рецептор, наявність якого обмежується мозковим стовбуром, завдяки якому він зменшує споживання їжі та знижує масу тіла.

Метформін підвищує рівень циркуляції ФРД-15, необхідний для отримання його сприятливого впливу на енергетичний баланс та масу тіла [135]. Метформін, ймовірно, викликає незалежний від ФРД-15 ефект на рівень циркулюючого вмісту глюкози та інсуліну, насамперед, збільшуючи втрату ваги, вторинну від анорексії. Рівень ФРД-15 збільшується після постійного

годування з високим вмістом жиру або дисбалансу амінокислот у дієтах мишей [134].

Повідомлялося також, що ФРД-15 має протизапальну дію [136]. Імунний баланс підтримується протизапальною реакцією типу 1 та протизапальною імунною реакцією 2 типу [137]. Делеція макрофаг-специфічних Crif1, призводила до зменшеної індукції ФРД-15 та посилення поляризації макрофагів на прозапальний шлях м1. Поляризація м2 за допомогою ФРД-15 також спостерігалася в окремому дослідженні на Crif1 [138]. Підвищена експресія ФРД-15 спостерігалася в жировій тканині мишей, з видаленими Crif1, що супроводжувалося збільшенням поляризації м2 макрофагів. Подвійна блокада Crif1 і ФРД-15 скасувала поляризацію м2 і збільшила частку макрофагів м1. Крім того, Луан та ін. [139] спостерігали, що експресія ФРД-15 у людей та мишей збільшувалася під час запальних станів, спричинених бактеріальною та вірусною інфекцією, та виявило, що ФРД-15 забезпечує кардіопротекторну дію під час гострого запалення. У сукупності ці результати свідчать про те, що ФРД-15 може мати протизапальну дію.

У фізіологічних умовах ФРД-15 в значній концентрації знаходиться у плаценті та передміхуровій залозі та в невеликій кількості майже у всіх тканинах. ФРД-15 бере участь у різних захворюваннях та патологічних станах, впливаючи на регулювання запалення, інгібування апоптозу та запобігання фіброзу [140]. Відомо, що клітинний стрес сильно збільшує ФРД-15 як у людей, так в експериментах на тваринних моделях [141, 142]. Плазмові концентрації ФРД-15 збільшуються під час метаболічних адаптацій, таких як фізичні навантаження та при різних патологіях, включаючи серцево-судинні захворювання, запалення, рак, ожиріння, мітохондріальні захворювання, а також під час старіння [134].

За даними проспективного дослідження the Malmö Diet and Cancer-Cardiovascular Cohort при спостереженні 4360 осіб без цукрового діабету на протязі в середньому 19 років було показано, що ФРД-15 є прогностичним фактором розвитку ЦД2Т серед осіб в віці до 60 років [143]. Крім того, на

когорті 813 хворих з ЦД2Т було показано, що підвищення рівня ФРД-15 корелює як з макро- так і мікрovasкулярними ускладненнями та є незалежним предиктором розвитку та прогресування діабетичної нефропатії [144].

Клітини міокарда продукують та виділяють ФРД-15 під час стимуляції окислювальним стресом, запаленням, ішемією та механічним стресом, що, як вважають деякі автори, допомагає відновити міокард та захистити серце [145]. Але, на тваринних моделях було показано, що Галектин-3, ФРД-15 та TIMP-1 в плазмі, хоча і мають значні зміни експресії в серці при ремоделюванні, але радше їх зміни пов'язані зі стресом, перш за все оксидативним в інших тканинах і таким чином надають неспецифічну інформацію щодо стану здоров'я окрім процесів, що відбуваються в серці [146].

ФРД-5 є прогностичним біомаркером для серцево-судинного ризику, а також смертності від усіх причин [147]. Сироваткова концентрація ФРД-15 збільшується при різних станах, таких як ішемія, інфаркт міокарда, серцева недостатність та інсульт [148]. Зокрема, було виявлено, що інфаркт міокарда підвищує експресію ФРД-15 у відповідь на посилення активності оксидативного стресу та виділення протизапальних цитокінів [149].

Попередні дослідження показали, що ФРД-15 захищав міокард від ішемії та реперфузійної травми [150]. Більш високий рівень ФРД-15 у сироватці крові був пов'язаний з поганим прогнозом при гострій СН, незалежно від концентрації наночастинок [151] та хронічній СН, незалежно від ФВЛШ [152]. Більше того, дослідження the Valsartan Heart Failure Trial показало, що серійні вимірювання ФРД-15 підвищили значно прогностичну потужність в порівнянні з вимірюванням тільки базального рівня [153]. Крім того, підвищений рівень в сироватці ФРД-15 був більш потужним прогностичним біомаркером порівняно з NT-proBNP, вч-СРБ та hs-TnT при прогнозуванні довготривалої смертності при вираженій СН [154]. В цілому, мультимаркерна модель, із застосуванням NT-proBNP, вч-СРБ, ФРД-15 та hs-TnT, мала більш потужне прогностичне значення у відношенні СН, ніж кожний з біомаркерів окремо [155]. Ймовірно, медіатори запалення, такі як

sST2 та ФРД-15, як і очікували, можуть стати молекулярними мішенями не тільки для діагностики, але і для лікування несприятливого ремоделювання серця в майбутньому [156].

ФРД-15 був пов'язаний як з вогнищевим, так і з дифузним фіброзом у хворих на СН: вогнищевий фіброз асоціювався з галектином3, ФРД-15, MMP-3, MMP-7, MMP-8, BNP, pro-BNP та NTproANP. Дифузний фіброз асоціювався з ФРД-15, Тенасцин-С, MMP-2, MMP-3, MMP-7, BNP, proBNP і NTproANP [157].

Спільним для цих досліджень було те, що ФРД-15 був потужним предиктором смертності. Однак слід зазначити, що підвищений ФРД-15 як прогностичний біомаркер не встановлює причинно-наслідкових зв'язків. Крім того, існують суперечливі повідомлення щодо того, чи захищає ФРД-15 від серцево-судинних захворювань або посилює їх [129]. Таким чином, необхідне проведення подальших досліджень.

Оскільки, як відомо, ФРД-15 викликається стресом, не дивно, що плазмовий ФРД-15 збільшується з віком [158]. Встановлено, що ФРД-15 є важливим маркером старіння та виявляє лінійне збільшення в залежності від віку. Крім того, було виявлено, що ФРД-15 є ідеальною терапевтичною цілью для досліджень старіння [159]. Останнє дослідження намагалося знайти протеолітичні маркери, які змінилися через 9-річне спостереження у людей похилого віку. Оскільки порушення рухливості є показником здоров'я у літніх людей, було застосовано метод порівняння зв'язку між рухливістю та білками плазми. У цьому дослідженні автори виявили, що ФРД-15, плазмовий катепсин S (CTSS) і тромбоспондин-2 (THBS2) – це нові біомаркери, пов'язані з порушенням рухливості у літніх людей [160]. ФРД-15 є сильним провісником загальної, серцево-судинної та несерцево-судинної смертності також серед людей похилого віку, який дає додаткову прогностичну інформацію до традиційних факторів ризику та рівню NT-proBNP та СРБ за даними the Rancho Bernardo Study [161].

Галектин-3 (Gal-3) - унікальний член химерного галактоманан-лектину, який відіграє регуляторну роль у декількох стадіях безперервного процесу від

гострого запалення до хронічного запалення та вироблення тканинного фібрину, який бере участь у різних «запальних / фіброзних» захворюваннях, як артрит, астма, пневмонія, атеросклероз та захворювання нирок [140]. Галектин-3 знаходиться в ядрі, цитоплазмі, мітохондріях, клітинній поверхні та позаклітинному просторі. Галектин-3, однаковою чи більшою мірою, ніж інші галектини, відіграє важливу роль у взаємодії клітина-клітина або клітина-матриця, рості та диференціюванні клітин, активації макрофагів, антимікробній активності, ангіогенезі та апоптозі [162]. Галектин-3 відіграє ключову роль у запаленні, фіброзі, імунитеті, відновленні тканин та ремоделюванні серця та виступає посередником розвитку та прогресування захворювань, для яких ці патогенетичні стадії мають вирішальне значення [163].

Було виявлено посилене накопичення галектино-3-негативних макрофагів у нестабільних атеросклеротичних бляшках людини, кролика та миші порівняно з ранніми ураженнями. Лікування статином зменшило кількість галектин-3-негативних макрофагів в нестабільних бляшках у гіперхолестеринемічних (дефіцит аполіпопротеїну E) Apoe -/- мишей [164].

Оскільки Галектин-3 легко секретується на клітинні поверхні та в біологічні рідини (наприклад, сироватку та сечу), з травмованих клітин та клітин запалення, Галектин-3 може використовуватися як чутливий діагностичний або прогностичний біомаркер при різних патологічних станах [165]. Крім того, Галектин-3 також може бути корисним для виявлення на ранніх стадіях деяких захворювань. Галектин-3 вже використовувався як новий біомаркер для раннього виявлення дисфункції міокарда та серцевої недостатності [166]. Галектин-3 підтверджений як біомаркер фіброзної дегенерації при гострому міокардиті після вірусної інфекції. На тваринній моделі серцевої недостатності показано, що рівень Галектин-3 у сироватці крові використовується як діагностичний біомаркер для раннього виявлення серцевої дегенерації при гострому міокардиті [167] та гострому інфаркті міокарду [168]. Крім того, Галектин-3 також є хорошим специфічним маркером для індикації ранньої стадії туморогенезису гліоми [169].

Галектин-3 є маркером фіброзу міокарда, який був залучений до патофізіологічного шляху фіброзу; не повідомлялося про його зв'язок із смертністю від усіх причин та серцево-судинних захворювань (ССЗ) серед осіб, які не мають ССЗ. За даними дослідження The Rancho Bernardo Study більш високі рівні галектину-3 незалежно пов'язані із загальною смертністю та ССЗ серед людей в популяції, які не мають ССЗ [170].

За даними the Framingham Heart Study зміни на протязі часу Галектину-3 пов'язані з традиційними серцево-судинними факторами ризику та хронічними хворобами нирок. В свою чергу, зміни рівнів Галектину-3 були незалежним предиктором розвитку СН, ССЗ та смертності в популяції. Ці дані поставили запитання, чи можуть серійні визначення рівня Галектину-3 бути корисними для профілактики СС захворювань [171].

Протягом останнього десятиліття галектин-3 широко досліджувався як біомаркер фіброзу та запалення з перспективним прогностичним значенням для розвитку СН та несприятливих СС подій [172].

Використання Галектину-3 в прогностичній оцінці пацієнтів з СН увійшло в Рекомендації з діагностики та лікування СН як рекомендація класу IIb (B) [173]. Слід зазначити, що Рекомендації 2017 ACC/AHA пропонували використовувати Галектин-3 як біомаркер для оцінки фіброзу міокарда при серцевій недостатності, однак, Рекомендації ESC не рекомендував клінічне застосування Галектину-3 [174]. Насправді сироваткові рівні Галектину-3 не були пов'язані з ремоделюванням лівого шлуночка, визначеним за даними МРТ серця у пацієнтів з гострим інфарктом міокарда та дисфункцією лівого шлуночка, хоча деякі біомаркери, що беруть участь у обороті позаклітинного матриксу, такі як матрична металопротеїназа-3 та моноцитарний хіміотрактант білок-1 в гострому періоді (в середньому 46 год) мали сильний зв'язок [175]. Крім того, Srivatsan та ін. провели дослідження, яке встановило, що Галектин-3 не був прогностичним маркером смертності, тоді як інші біомаркери можуть бути використані як предиктор смертності [176].

Підсумовуючи, роль Галектину-3 у серцевій недостатності та серцево-судинних захворюваннях досі клінічно суперечлива, проте багато моделей тварин чітко демонструють можливість Галектину-3 як нового біомаркера серцевих захворювань. Наявна експресія Галектину-3 у міокарді на ранніх передсимптомних стадіях серцевої недостатності була добре зафіксована в кількох дослідженнях на тваринних моделях. Внутрішньо-кардіальна ін'єкція рекомбінантного Галектину-3 у здорових щурів значно підвищила ступінь фіброзу міокарда при ремоделюванні шлуночків та індукції серцевої недостатності, а Галектин-3 взаємодіє з активованими макрофагами міокарда [177]. З іншого боку, серцеве ремоделювання та дисфункція, спричинені Галектином-3, попереджувалися фармакологічним інгібітором Галектином-3, N-ацетил-серил-аспартил-лізил-проліном [178]. На щурячій моделі серцевої недостатності підвищений рівень Галектину-3 був виявлений у гіпертрофованих серцях до розвитку серцевої недостатності [179].

З метою уточнення важливої ролі експресії в міокарді Галектину-3 на ранній стадії серцевої недостатності було проведено аналіз змін на протязі часу серцевого та сироваткового Галектину-3 при вірусному міокардиті, який був індукований через 12, 24, 48, 96 год, та через 7 і 10 днів після специфічної щеплення вірусом на тваринній моделі. Галектин-3 підтвердив корисну роль гістологічного біомаркеру серцевого фіброзу при гострому міокардиті після вірусної інфекції, а також сироваткового рівня Галектину-3, який може бути раннім методом діагностики для виявлення фіброзної дегенерації серця при гострому міокардиті [167].

Ці висновки означають, що Галектин-3 на ранніх стадіях запальних реакцій може бути потенційною терапевтичною метою в попередженні серцевої недостатності у хворих з СН без структурних змін серця, таких, як хворі на АГ з ГЛШ та/або ЦД2Т.

Однак, клінічні дані не показали, що рівень циркулюючого Галектину-3 відображає рівні Галектину-3 у міокарді або фіброз міокарда, хоча циркулюючий Галектин-3 продемонстрував свій потенціал, як прогностичний

фактор в кількох когортних дослідженнях. У клінічних умовах, оскільки у пацієнта із серцевими захворюваннями можуть бути різні стадії запалення та фіброзу міокарда, рівень Галектин-3 у сироватці крові може відображати суму різних патофізіологічних станів [180]. Таким чином, може статися, що циркулюючий рівень Галектину-3 у пацієнта з різними стадіями серцевих захворювань не буде адекватно відображати наявність запалення та фіброзу міокарда.

Одним з найбільш важливих ускладнень АГ та ЦД2Т є церебральний інсульт. Деякі клінічні дослідження показали, що більш високий рівень Галектину-3 у сироватці крові корелює з гіршими наслідками при інсульті та цереброваскулярних захворюваннях. Ці дослідження підтверджують можливість того, що Галектин-3 тісно пов'язаний із запальним каскадом у центральній нервовій системі після цереброваскулярного нападу і може бути прогностичним маркером та терапевтичною мішенню при цереброваскулярних захворюваннях [181, 182].

Було виявлено підвищення рівня Галектину-3 у жінок з діагнозом гестаційного діабету порівняно з жінками без ГД з підвищеним рівнем Галектину-3 у першому триместрі серед жінок, у яких пізніше розвинувся ГД порівняно з жінками, в яких не розвинувся ГД. Рівень PCSK-9 у третьому триместрі не відрізнявся між жінками із та без ГД. Отримані результати свідчать про можливий механізм, який може пов'язати ГД з майбутнім підвищенням серцево-судинного ризику у цих пацієнтів. Крім того, підвищений рівень Галектину-3 протягом першого триместру може бути запропонований як новий ранній предиктор ГД [183].

Більш високі концентрації Галектину-3 можуть бути пов'язані з прогресуванням ХХН, що вказує на потенційні нові механізми, пов'язані з експресією Галектину-3, які можуть сприяти прогресуванню ХХН [184]. Крім того, повідомляється, що Галектин-3 відіграє ключову роль у нирковому інтерстиціальному фіброзі та прогресуванні ХХН [185]. Таким чином,

інгібування Галектину-3 може бути багатообіцяючою терапевтичною стратегією профілактики прогресування ураження нирок у хворих на АГ та ЦД2Т.

У моделі ХХН на мишах, індукованої односторонньою непрохідністю сечовивідних шляхів, Галектин-3 не тільки захищав ниркові каналці від хронічної травми з обмеженням апоптозу, але й посилював реконструкцію матриці та ослаблення фіброзу [186]. Фібротичні та запальні зміни в індукованій ліпідами гломерулосклеротичній травмі, спричинені годуванням атерогенною дієтою з високим вмістом жиру, були значно помітнішими у мишей з дефіцитом Галектину-3 [187].

Іншою важливою ланкою в запальних реакціях є активація тромбоцитів. Серед біомаркерів цього процесу найбільш перспективними є розчинний ліганд CD40, та сімейство селектинів, зокрема, P-селектин.

P-селектин - це молекула адгезії, що переміщується на поверхню ендотеліальних клітин та тромбоцитів під впливом запальних стимулів. Ключову роль у розвитку судинного ускладнення атеротромбозу відіграють клітинні шляхи адгезії, а селектини - одна з чотирьох основних сімей молекул адгезії. Тромбоцити є основним джерелом P-селектину, молекули клітинної адгезії з прокоагулянтною активністю і здатної активувати лейкоцитарні інтегрини [188]. Циркулюючі рівні розчинної форми P-селектину є «дзеркалом» активації тромбоцитів. P-селектин зберігається в альфа-гранулах тромбоцитів, та в умовах запалення, переміщується в плазматичну мембрану, де він може взаємодіяти з лігандами, що призводить до лейкоцитарно-тромбоцитарної агрегації, які сприяють адгезії та інфільтрації запальних клітин. sP-селектин асоціювався з ожирінням і клінічним, і субклінічним атеросклерозом [189], і було показано, що він прогнозує розвиток атеросклерозу незалежно від ІМТ та інших факторів ризику ССЗ. Виявлено підвищені плазмові концентрації P-селектину у суб'єктів із надмірною вагою та ожирінням та їх зменшення після зниження ваги [188].

В приєднання лейкоцитів до ендотелію судин задіяні як регулятори специфічні молекули адгезії, які з'являються на поверхні клітин для

забезпечення багатоступінчастого процесу адгезії лейкоцитів: прив'язування, згортання та, в кінцевому рахунку, приєднання та діapedезу. Активованій ендотелій стає медіатором першого контакту з лейкоцитами через запуск експресії клітинної молекули адгезії, Р-селектину [190]. Протягом декількох хвилин доступні пули Р-селектину переходять на поверхню ендотеліальної клітини з гранул зберігання цитоплазми. На поверхні Р-селектин зв'язується зі своїм контрагентом, Р-селектин глікопротеїновим лігандом 1 (PSGL-1), який постійно експресується на лейкоцитах. Тимчасові взаємодії Р-селектин / PSGL-1 спонукають лейкоцити котитися по ендотелію судини, дозволяючи утворюватися більш сильним приєднанням з експресованими або активованими молекулами адгезії [191].

Аберрантна або стійка активація ендотелію судин, викликана тригерами запалення, може призвести до надмірної експресії молекул адгезії і, в свою чергу, посилити прикріплення лейкоцитів та інфільтрацію, що може пошкодити судинну і локалізовану тканину [192].

Пошкодження ендотелію судин через руйнівне запалення або травмування може додатково активувати місцеві тромбоцити для експресії Р-селектину, полегшуючи агрегацію та адгезивні взаємодії між тромбоцитами, лейкоцитами та ендотелієм. Як і ендотеліальні клітини, тромбоцити також мають внутрішньоклітинні сховища Р-селектину в α -гранулах, які швидко переміщуються на поверхню клітин тромбоцитів при специфічній запальній стимуляції [193]. Експресія тромбоцитами Р-селектину сприяє ендотеліальному клейовому зшиванню між лейкоцитами та ендотелієм, сприяючи нерегульованому вивільненню прозапальних цитокінів та підвищенню адгезії до ендотелію судини [194].

Роль біомаркерів як предикторів серцево-судинного ризику та ризику інфаркту міокарда (ІМ) вивчалась в популяційному дослідженні, в якому не спостерігали асоціацій з ІМ, але було звязки із серцево-судинними факторами ризику. Так, рівень плазми Р-селектину, Е-селектину та ІСАМ3 був більшим серед учасників дослідження з поширеним діабетом [195]. Попередні дослідження

показали, що рівень E-селектину може бути пов'язаний із підвищеним ризиком діабету [196]. Не спостерігалось статистично значущої асоціації між P-селектином або фібриногеном і ризиком ЦД2Т у метааналізі [197].

Потенціал P-селектину як біомаркеру для методів візуалізації (SPECT, MRI, ультразвукове дослідження) та молекулярної мішені для терапії досліджували за допомогою цільових стратегій із використанням антитіл та імітації полісахаридних лігандів. Оскільки експресія P-селектину збільшує ризик атеротромбозу, це робить P-селектин все більш привабливим біомаркером для атеротромботичної хвороби [198].

Запалені бляшки виділяють більш високий рівень P-селектину, який потенційно може представляти біомаркер активності атеросклеротичної бляшки та ризик її розриву. Крім того, P-селектин також збільшується під час утворення тромбу, активація тромбоцитів сприяє агрегації тромбоцитів та лейкоцитів [199]. Одне з досліджень з використанням ультразвукового методу описувало полімерну мікрокапсулу, функціоналізовану з фукоиданом, для націлювання на P-селектин, який надмірно виділяється при серцево-судинних захворюваннях. Бульбашки, покриті полісахаридом, були розроблені новим, простим одноетапним способом, і було показано, що вони виявляють P-селектин *in vitro* за допомогою проточних камер з активованими тромбоцитами [200].

MPT широко застосовується для виявлення та візуалізації морфологічних характеристик атеротромбозу, однак для визначення ранніх ознак захворювання потрібна більш висока роздільна здатність. Доклінічні дослідження мали на меті розробити MPT-контрастні речовини, націлені на P-селектин для посилення виявлення раннього тромбу. Дослідження MPT використовували фукоидан як реагент, орієнтований на P-селектин, у складі наночастинок із перспективними результатами, демонструючи значення P-селектину для покращення раннього виявлення утворення тромбу [190].

Тромботичні ускладнення є суттєвим проявом гострого респіраторного синдрому та легневих ускладнень при COVID-19. Під час прогресування

захворювання біомаркери можуть бути в межах нормального рівня, нерегульованими або зниженими. Найбільш важливим є те, що пацієнтів необхідно лікувати на початку прогресування захворювання, коли присутні високі рівні фактору Віллербрандту, Р-селектину та фібриногену, при нормальному або дещо підвищеному рівні D-димеру [201].

Інший напрямок досліджень вивчав його потенційне використання в якості терапевтичної цілі. Зокрема, останні дослідження на пацієнтах досліджували роль блокування Р-селектину при інфаркті міокарду та серпоподібних клітинних захворюваннях. Кризанлізумаб - перший препарат, блокуючий Р-селектин, що наближається до схвалення FDA, початковим показанням якого є попередження вазооклюзивних кризів у хворих на серпоподібні-клітинні захворювання [202].

Ще один препарат, інклакумаб, що є моноклональним антитілом до Р-селектину, значно зменшував пошкодження міокарда після черезшкірного коронарного втручання у хворих з інфарктом міокарду, без елевації сегменту ST, з найкращими результатами, отриманими при призначенні лікування менше, ніж за 3 год до ЧКВ. Візуалізація Р-селектину перед процедурою може допомогти оцінити інфаркт міокарда та визначити стратегію блокування для зменшення подальшого пошкодження [203].

Підсумовуючи, біологічні препарати, орієнтовані на Р-селектин, що інтенсивно вивчається в доклінічних та клінічних дослідженнях. Експерти передбачають, що інші цільові методи лікування будуть розроблені за підсумками досліджень з кризанлізумабом, ривіпанселом та інклакумабом.

РОЗДІЛ 2.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Відповідно до мети та завдань дослідження в межах виконання планової прикладної науково-дослідної роботи кафедри внутрішньої медицини №1 Харківського національного медичного університету Міністерства охорони здоров'я України» (ХНМУ) «Клінічне значення маркерів запалення та метаболічних порушень у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки з урахуванням коморбідності» (№ державної реєстрації 0118U000937) проведено відбір та включення в дослідження хворих на базі державної установи "Національний інститут терапії імені Л. Т. Малої національної академії медичних наук України" та комунального некомерційного підприємства "міська поліклініка № 26" Харківської міської ради. Робота розглянута і дозволена комісією з питань етики та біоетики Харківського національного медичного університету (протоколи № 5 засідання від 12 вересня 2017 р. та №4 Засідання від 15 вересня 2020 р.).

2.1. Дизайн дослідження.

Дослідження проведено в 2 фази. Перша фаза дослідження – одномоментне відкрите порівняльне нерандомізоване контрольоване дослідження в паралельних групах. Друга фаза - проспективне когортне трирічне відкрите дослідження.

Критерії включення хворих в дослідження: пацієнти у віці від 40 до 90 років з артеріальною гіпертензією та/або цукровим діабетом 2 типу, які самостійно підписали інформовану згоду на участь у науковому неінтервенційному клінічному дослідженні.

Діагноз артеріальної гіпертензії встановлювався згідно Рекомендацій Європейського Товариства Кардіологів з лікування АГ (2018 рік) [8] та Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Артеріальна гіпертензія» (2012 рік) [9] 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 цукрового діабету 2 типу встановлювався на підставі оцінки вуглеводного обміну (референтні значення для верифікації діагнозу - глікозильований гемоглобін (HbA_{1c}) $\geq 6.5\%$, або глікемія натще ≥ 7.0 ммоль/л або глюкоза крові після навантаження ≥ 11.1 ммоль/л згідно протоколу ВООЗ – через 2 години після вживання 75 г глюкози, розчиненої у 200 мл води) у відповідності з критеріями Американської Діабетологічної Асоціації (ADA) [204].

Критерії виключення (при наявності будь-якого з них, хворі не включались в дослідження): вік хворих менше 40 або більше 90 років, відмова пацієнта приймати участь у науковому клінічному дослідженні на будь-якому етапі та небажання підписати інформовану згоду на участь у ньому, симптоматичний характер артеріальної гіпертензії, перенесений гострий коронарний синдром (інфаркт міокарду) або гостре порушення мозкового кровообігу менш ніж за рік до включення в дослідження; АКШ чи ЧКВ менш ніж за 1 рік до включення в дослідження, ХСН III-IV ФК за класифікацією Нью-Йоркської асоціації серця, онкологічні захворювання протягом останніх 5 років, захворювання, що супроводжуються запальною реакцією, важкі порушення ритму та провідності; вроджені та набуті гемодинамічно-значущі вади серця; тяжкі хронічні захворювання нирок (креатинін понад 300 мкмоль/л, з розрахованою швидкістю клубочковою фільтрацією (ШКФ) за формулою СКД-EPI-2009 менш ніж 30 мл/хв/1,73м², стадія ХХН IV-V KDIGO); важкі хронічні захворювання печінки, підвищення рівня трансаміназ більше ніж в 3 рази.

При встановленні відповідності до клінічних критеріїв включення та виключення з дослідження хворі підписували інформовану згоду у відповідності до Гельсінської декларації та чинного законодавства України в частині біоетики медичних досліджень (наказ МОЗ України № 281 від 01.11.2008 р. «Про затвердження інструкцій про проведення клінічних досліджень лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних досліджень і типового положення про Комісії з питань етики»).

Всім хворим проводилось обстеження та збір інформації згідно дизайну дослідження (таблиця 2.1.1).

Таблиця 2.1.1.

Загальний дизайн дослідження

№	Об'єм досліджень	Візит 1 (включення)	Візит 2 (12 місяців)	Візит 3 (36 місяців)
1.	Підписання інформованої згоди	X		
2.	Відповідність критеріям включення/виключення	X		
3.	Клінічне обстеження	X	X	
4.	ЕКГ, навантажувальні проби з ЕКГ	X	X	
5.	УЗД серця (при показах)	X		
6.	ДМАТ, Холтеровське дослідження ЕКГ (при показах)	X	X	
7.	Лабораторні дослідження	X	X	
8.	Визначення галектину-3, Р-селектину, ФРД - 15 та вч-СРБ	X		
9.	Визначення ліпідного спектру	X		
10.	Визначення показників вуглеводного обміну	X		
11.	Призначення медикаментозної терапії	X		
12.	Реєстрація значних серцево-судинних подій			X

Візити 1 та 2 проводилися при включенні хворих у дослідження, та спостережені в динаміці на клінічних базах. Візит 3 проводився по телефону в середньому через 3 роки (36 місяців) після включення в дослідження.

Пацієнтів розподілили на 3 групи в залежності від наявності цукрового діабету 2 типу: 1 група (основна) – АГ з супутнім ЦД 2 типу, 2 група (порівняння) АГ без супутнього ЦД 2 типу. В іншу групу порівняння увійшли пацієнти з ЦД 2 типу без АГ та 15 практично здорових осіб без АГ та ЦД 2 типу склали групу контролю (рис. 2.1.1.).



Рис. 2.1.1. Дизайн першої фази дослідження, розподіл на групи порівняння та контролю.

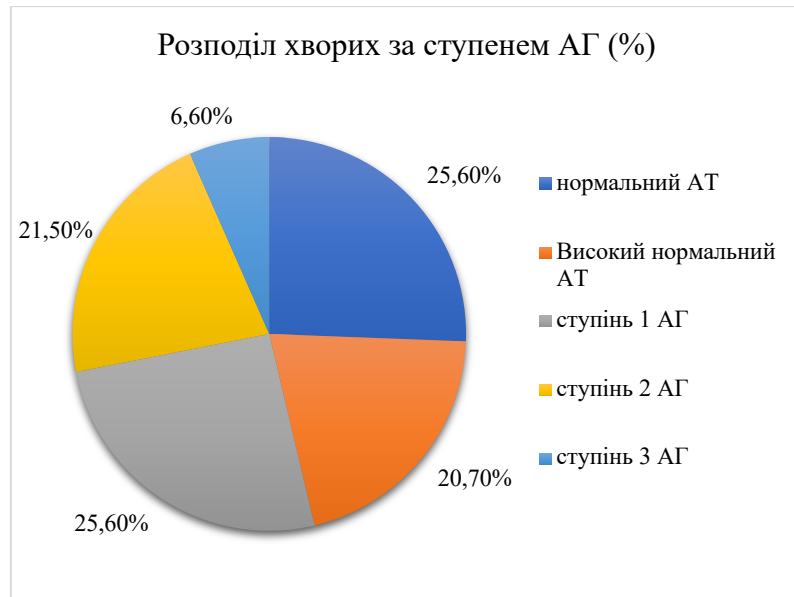
2.2. Клінічна характеристика хворих, включених до груп досліджуваних.

Загалом, у дослідження було включено 121 хворого, з них 59 жінок і 62 чоловіка у віці від 40 до 87 років (середній вік $64,7 \pm 10,6$ років). Контрольну групу склали 15 практично здорових осіб без АГ та ЦД2Т.

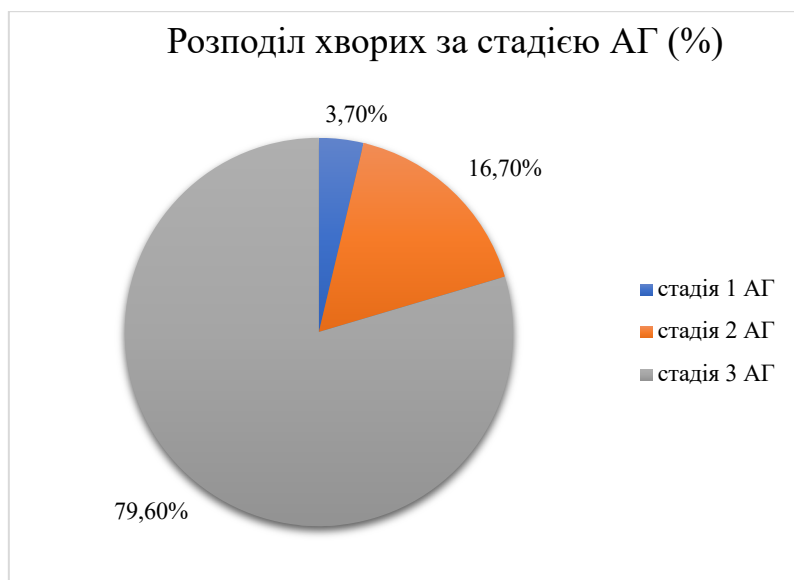
Артеріальна гіпертензія за рівнем «офісного» артеріального тиску діагностована у 65 (53.7%) хворих, при цьому рівень систолічного

артеріального тиску (САТ) в середньому склав $140,74 \pm 22,44$ мм. рт.ст (в цілому) та $155,52 \pm 18,45$ мм. рт.ст серед хворих з артеріальною гіпертензією), а діастолічного (ДАТ) – $83,24 \pm 12,89$ мм. рт.ст (в групі в цілому) та $89,45 \pm 13,62$ мм. рт.ст серед хворих з артеріальною гіпертензією).

Ступінь артеріальної гіпертензії та стадія у хворих визначались згідно Рекомендацій Європейського Товариства Кардіологів з лікування АГ (2018 рік) [8]. Розподіл хворих за ступенем та стадією АГ наведено на рис. 2.1.2.



А.



Б.

Рис. 2.1.2. Розподіл хворих за ступенем (А) та стадією (Б) АГ.

В дослідження було включено співставну кількість хворих з високим нормальним АТ, АГ 1 та 2 ступеня. Менша кількість хворих була з 3 ступенем АГ, оскільки більшість хворих на момент дослідження приймали антигіпертензивні препарати та з різною ефективністю контролювали АТ.

Серед хворих з діагностовано АГ у більшості була встановлена 3 стадія АГ (наявність симптомних супутніх захворювань) згідно Рекомендацій Європейського Товариства Кардіологів з лікування АГ (2018 рік) [8].

Наявність у хворих основних факторів ризику СС захворювань, асимптомних та симптомних супутніх захворювань наведена в таблиці (2.2.1.).

Таблиця 2.2.1.

Клініко-анамнестична характеристика хворих, включених в дослідження, за наявністю факторів ризику, асимптомних та симптомних супутніх захворювань.

Характеристика	Кількість хворих (n)	Відносна кількість (%)
Чоловіки	62	51,2%
Спадкова схильність до серцево - судинних захворювань	34	28,1 %
Вік > 55 років	91	75,2%
Куріння	13	10,7 %
Ожиріння	51	42,1%
Дисліпідемія	35	28,9%
Альбумінурія	56	46,3%
Пре-діабет	16	13,2%
ЦД 2 типу	64	52,8%
Хронічна хвороба нирок	59	48,8%
Ішемічна хвороба серця	39	32,2 %
Серцева недостатність	47	38,8%
Реваскуляризація	7	5,8 %

Продовження таблиці 2.2.1.

Перенесений ішемічний інсульт	9	7,4 %
Фібриляція передсердь	18	14,9 %

При включенні в дослідження хворі пред'являли скарги на задуху при фізичному навантаженні – 56,2%, слабкість і швидку стомлюваність хворих, - 32,2%, головний біль -8,3% біль в ділянці серця – 50,1%. При об'єктивному огляді хворих виявлено: двосторонні периферичні набряки - 26 (21,5%) осіб, розширення меж серця - 40 (33,1%) осіб, акцент II тону над аортою - 49 (40,5%) осіб.

У когорті обстежених хворих гіперхолестеринемія була виявлена у 35 (28,9%) осіб, підвищений рівень ЛПНЩ крові у 28 (23,1%) осіб. В біохімічному аналізі крові були виявлені рівні креатиніну в діапазоні від 44 мкмоль/л до 147 мкмоль/л і в середньому склали $(92,9 \pm 23,21)$ мкмоль/л. Значення ШКФ коливалися в межах 30 - 109 мл/хв/1,73м² і в середньому склали $(72,4 \pm 18,8)$ мл/хв/1,73м².

З огляду на скарги хворих, анамнез, дані об'єктивних і інструментальних методів обстеження, ІХС мала місце у 39 (32,2%) хворих, ГПМК 9 (7,4%), фібриляція передсердь у 18 хворих.

СН мала місце у 47 (38,8%) хворих, серед них 1 ФК – 18 (38,3%), 2 ФК – 29 (61,7%).

Аналіз препаратів, які приймали хворі на момент включення в дослідження для лікування АГ, ЦД2Т та супутніх СС захворювань наведений в таблиці 2.2.2.

Таблиця 2.2.2.

Препарати, які отримували хворі на момент включення в дослідження.

Препарати	Код групи препаратів	Кількість хворих (n)	Відносна кількість (%)
АСК		69	57%
Антиагреганти	B01A	17	14 %

Антикоагулянти	B01A	16	13,2 %
Антиаритмічні препарати	C01B	12	9,9 %
β-блокатори	C07A	62	51,2 %
Блокатори кальцієвих каналів	C08C A	38	31,4 %
ІАПФ	C09A	46	38 %
БРА II	C09C	36	29,8 %
Діуретики	C03	57	47,1 %
Статини	C01A	73	60,3 %
Бігуаніди		67	55,4 %
Похідні сульфонілсечовини		34	28,0 %
ІГНКТ 2 типу		2	1,65 %
ІДПП-4		3	2,48 %

Блокатори РААС отримували 82 хворих (68,8% від загальної кількості хворих в дослідженні; 38% отримували ІАПФ та 29,8% БРА II). β-блокатори отримували більше половини хворих (51,2%). Блокатори кальцієвих каналів дигідропіридинової отримувала третина хворих (31,4 %), так само і діуретики приймали менше половини хворих (47,1 %).

Маже всі хворі на момент включення в дослідження мали показання для призначення статинів, проте отримували лише 60,3 %. Навпаки, АСК призначались хворим, які не мали показань, внаслідок чого, більше половини хворих (57%) на момент включення в дослідження приймали АСК. Крім того, ще 14 % хворих приймали інший антитромбоцитарний препарат – клопідогрель.

Хворі з супутньою ФП отримували також антикоагулянт рівароксабан (13,2 %) та аміодарон для контролю ЧСС.

Всі хворі на ЦД 2 типу отримували метформін (55,4% від загальної кількості хворих) та майже половина похідні сульфонілсечовини (28,0%). Крім того, 2 хворих приймали ІГНКТ 2 типу дапагліфлозин та 3 хворих ІДПП-4 сітагліпін.

Порівняльна характеристика хворих, включених в основні групи згідно дизайну дослідження наведена в таблиці 2.2.3.

Таблиця 2.2.3.

**Порівняльна характеристика хворих, включених в основні групи
відповідно до дизайну дослідження**

Клінічна характеристика	Група 1 (n=51)	Група 2 (n=57)	Група 3 (n=13)	Р
Вік (роки)	64,71±11,51	64,82±10,17	63,77±9,63	НД
Стать (Ч/Ж)	25 (49%)	29 (50,9%)	5 (38,5%)	НД
	26 (51%)	28 (49,1%)	8 (61,5%)	НД
Глікемія натще (ммоль/л)	7,8±3,1	5,2±1,14	8,9±3,4	p1-2<0,05 p1-3>0,05 p2-3<0,05
Спадкова схильність до ССЗ	18 (35,3%)	15 (26,3%)	1 (7,7%)	p1-2>0,05 p1-3<0,05 p2-3<0,05
Куріння	4 (7,8%)	7 (12,3%)	2 (15,4%)	НД
Індекс маси тіла	29,24±6,06	26,38±10,09	28,95±4,05	НД
ШКФ (мл/хв/1,73м ²)	65,25±16,93	73,36±18,23	61,28±14,4	НД
ІХС	22	17	0	НД
СН	24	23	0	НД

Групи порівняння були співставні за віком та статтю хворих, статусом куріння. Спостерігалась тенденція до більшого ІМТ та меншої ШКФ в групах 1 та 3 (з ЦД 2 типу), проте відмінності не досягали достовірності. Достовірно меншою була наявність ССЗ в анамнезі серед хворих 3-ої групи в порівнянні з групами 1 та 2.

2.3. Методи дослідження.

У відповідності з метою та дизайном дослідження використовувались загальноклінічні, біохімічні, інструментальні та статистичні методи дослідження.

2.3.1. Загальноклінічні методи дослідження.

Загальноклінічні методи дослідження проводились у хворих з АГ згідно Рекомендацій Європейського Товариства Кардіологів з лікування АГ (2018 рік) [8] та у хворих на ЦД 2 типу згідно Стандартів діагностики та лікування АДА хворих на ЦД [204]

Методи обстеження у хворих на АГ включали:

1. Антропометричні виміри зросту, ваги з розрахунком індексу маси тіла, окружності талії.
2. Вимірювання «офісного» АТ згідно методики наведеної в Додатку 4 до «Клінічної настанови «Артеріальна гіпертензія» (2012 рік) [9]
3. Поза-офісне вимірювання АТ проводилось шляхом добового моніторингу АТ:
4. Загально-клінічні аналізи включали клінічний аналіз крові та клінічний аналіз сечі, альбумінурії в сечі;
5. Біохімічні аналізи крові включали визначення глікемії натще та після навантажувального 2-годинного тесту, глікозильованого гемоглобіну (HbA_{1c}), ліпідний профіль, креатинін плазми з розрахунком ШКФ, сечова

кислота плазми, рівень електролітів (натрій, калій), трансамінази печінкові (АсТ, АлТ);

6. Інструментальні методи включали ЕКГ в спокої в стандартних 12 відведеннях, ультразвукове дослідження серця, нирок та каротидних артерій, добове моніторування ЕКГ за Холтером, навантажувальна проба з реєстрацією ЕКГ, рентгенологічне дослідження, КТ та коронаро-ангіографія проводились за показами.

Антропометричні методи дослідження. Натще вимірювали зріст хворих та зважували за допомогою сертифікованих вагів та ростоміра.

Розраховували індекс маси тіла за допомогою формули Адольфа Кетле:

$$\text{ІМТ} = m \text{ (кг)} / h^2 \text{ (м}^2\text{)}$$

де m - маса тіла людини в кілограмах, h - зріст людини в метрах.

Згідно класифікації ВООЗ хворих розподіляли за індексом маси тіла наступним чином:

нормальна маса тіла - ІМТ = 18,5-24,9 кг / м²;

надлишкова маса тіла - ІМТ = 25,0-29,9 кг / м²;

1 ступінь ожиріння - ІМТ = 30,0-34,9 кг / м²;

2 ступінь ожиріння – ІМТ = 35,0-39,9 кг / м²;

3 ступінь ожиріння – ІМТ = 40,0 кг / м² і більше.

Офісне вимірювання АТ проводилося за допомогою тонометра ПММ методом Сципіоне Ріва-Роччі у модифікації Короткова у стандартних умовах (згідно з додатком №4 «Уніфікований клінічний протокол первинної, екстреної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Артеріальна гіпертензія». Наказ МОЗ України №384 від 24.05 2012 року). Манжета розміщувалася посередні плеча на рівні серця на 2-2,5 см вище ліктьової ямки, між манжетою та плечем проходив 1 палець. Середній САТ і ДАТ вимірювалося за результатами підрахунку середнього значення після 3-кратного вимірювання на двох руках із інтервалом 2 хвилини.

Поза-офісне вимірювання АТ здійснювалося за допомогою апарата добового моніторування артеріального тиску ТМ - 2421 осцилометричним

методом. Манжета розміщувалася посередні плеча на рівні серця на 2-2,5 см вище ліктьової ямки, між манжетою та плечем проходив 1 палець. Дослідження проводилося впродовж 24 годин з інтервалом 15 хвилин у денні часи та 30 хвилин вночі. Усі пацієнти впродовж часу дослідження вели щоденник. Потім показники ДМАТ порівнювалися з даними, отриманими при аналізі щоденнику. Всі показники ДМАТ оцінювалися згідно з рекомендаціями Американського коледжу кардіології та американської асоціації серця [205].

Середні показники АТ при добовому моніторингу розраховувалися за наступною методикою ([206].):

$$AT(24) = \frac{1}{N} \cdot \sum_{i=1}^N P_i$$

де АТ (24) - середнє значення тиск за 24 години, P_i - значення тиску при i -м вимірі, N - загальне число вимірювань.

При проведенні дослідження за показниками ДМАТ оцінювали добовий ритм АТ (таб. 2.3.1.) [207]:

Таблиця 2.3.1.

Варіанти добового ритму артеріального тиску

Добовий ритм АТ	% зниження АТ вночі
Оптимальна ступінь нічного зниження АТ (Dipper)	10%-20%
Недостатня ступінь нічного зниження АТ (Nondipper)	0-10%
Підвищена ступінь нічного зниження АТ (Overdipper)	>20%
Стійке підвищення нічного АТ (Nightpeaker)	<0%

2.3.2. Біохімічні, імуноферментні та інструментальні методи дослідження.

Лабораторні методи дослідження були виконані в умовах клінічної лабораторії ЦНДЛ ХНМУ та ЦНДЛ ХМАПО, інструментальні методи

дослідження виконувалися в кабінетах функціональної та ультразвукової діагностики, рентгенологічному відділенні лікарень.

Забір крові для біохімічних досліджень здійснювали натще, в період з 8 до 10 години ранку. Кров набирали з ліктьової вени з мінімальним тиском джгута шляхом малотравматичної венепункції короткою голкою із широким просвітом, самопливом у скляну пробірку з попередньо внесеними до неї реактивами. Сироватку крові для дослідження отримували центрифугуванням цільної крові при 4000 обертів на хвилину протягом 20 хвилин (центрифуга Mini-Spin Eppendorf).

Визначення рівня креатиніну проводили кінетичним методом за допомогою автоматичного біохімічного аналізатора LABLINE-90, визначали ШКФ розрахунковим методом за формулою СКD-EPI-2009 [208]:

$$\text{ШКФ} = 141 \times \text{хв} (\text{СКР} / \text{к}, 1)^\alpha \times \text{Х макс} (\text{СКР} / \text{к}, 1)^{-1.209} \times 0.993^{\text{вік}} \times 1.018$$

[для жінок] X 1.159 [для афроамериканців]

Де СКР рівень креатиніну сироватки крові (мг / дл), к відповідає 0.7 для жінок і 0.9 для чоловіків, α відповідає -0.329 для жінок і -0.411 для чоловіків, хв відповідає мініальному Скр / к або 1, і макс відповідає максимальному Скр / к або 1.

Базова оцінка ліпідного спектра передбачала визначення рівня ЗХ (Інструкція до набору реагентів для визначення холестерину, фірми «Human»), ТГ, Х-ЛПВЩ і ліпопротеїнів низької щільності, підрахованого з використанням формули Фрідвальда за винятком випадків, коли підвищений рівень ТГ > 4,5 ммоль / л (> 400 мг / дл), або прямим методом. Оцінка ліпідного спектра також передбачає визначення рівня холестерину, не пов'язаного з ЛПВЩ (Х-не-ЛПВЩ), і співвідношення ЗХ / Х-ЛПВЩ.

Формула Фрідвальд при визначенні ліпідних параметрів в ммоль/л:

$$X\text{-ЛПНЩ} = OX\text{-X-ЛПВЩ-ТГ} / 2,2; \text{ при визначенні в мг / дл: } X\text{-ЛПНЩ} = OX\text{-X-ЛПВЩ-ТГ} / 5.$$

Метод визначення: ферментативно-колориметричний (колориметр фотоелектричний “SPEKOL-11”). Матеріал для аналізу ліпідного спектра крові. Сироватка крові - 1 мл. Умови зберігання: <7 днів при температурі 2-8 °С. Забір матеріалу (крові) здійснюється в вакуумну систему без антикоагулянту або з активатором згортання. Цілісна кров повинна бути доставлена в лабораторію протягом 2 годин при температурі 2-8 ° С. Підготовка пацієнта до аналізу: забір матеріалу (крові) здійснюється в ранковий час натще. Напередодні дослідження виключалась жирна їжа.

Включеним у дослідження хворим проводилося крім стандартних методів дослідження визначення рівнів нових біомаркерів запалення: ростового фактору диференціації – 15 (ФРД-15), Р-селектину, Галектина-3 і референтного маркера системного запалення - високочутливого СРБ (вч-СРБ). Дослідження нових біомаркерів запалення проводили у ЦНДЛ (61176, м. Харків, вул. Амосова, 58) Харківської медичної академії післядипломної освіти на обладнанні: медичний аналізатор УНИПЛАН, автоматичний промивач планшетів GBG STAT FAX 2600, шейкер- інкубатор Stat Fax-2200.

Визначення Галектину-3. Для кількісного визначення людського Галектину-3 був використаний набір Human Galectin-3 Platinum Elisa» (eBioscience, Bender MedSystems, Австрія; LOT:126572001). Сироватка і плазма (EDTA) крові зберігалися при температурі 2-8оС. Мінімальна визначувана концентрація Галектину-3 становила 0,12 нг/мл. Сильно гемолізовані або ліпемічні зразки не використовувалися. Проведення тесту. Цілісна кров - 5 мл. Умови зберігання: <7 днів при температурі 2-8 °С. Забір матеріалу (крові) здійснюється в вакуумну систему з блокатором реакції згортання крові. Цілісна кров повинна бути доставлена в лабораторію протягом 2х годин при температурі 2-8 ° С, заморожені зразки допускалося зберігати протягом 6 міс. при температурі -20°С. Підготовка пацієнта до

аналізу: забір матеріалу (крові) здійснюється в ранковий час натще. Напередодні дослідження виключається жирна їжа.

Визначення ФРД-15. Для кількісного визначення високочутливого ФРД-15 був використаний набір реагентів «Human GDF-15/MIC-1 Elisa» (BioVendor, Чехія; LOT: E15-035P2S2). Мінімальна визначувана концентрація ФРД-15 становила 2 пг/мл. Специфічність аналізу забезпечувалася використанням моноклональних антитіл. Термін зберігання зразків становив не більше 48 г. при температурі 2 - 8°C, заморожені зразки допускалося зберігати протягом 6 міс. при температурі -20°C. Сильно гемолізовані або ліпемічні зразки не використовувалися. Проведення тесту: цілісна кров - 5 мл. Забір матеріалу (крові) здійснюється в вакуумну систему з блокатором реакції згортання крові. Цілісна кров повинна бути доставлена в лабораторію протягом 2х годин при температурі 2-8 ° С. Підготовка пацієнта до аналізу: забір матеріалу (крові) здійснюється в ранковий час натще. Напередодні дослідження виключалась жирна їжа.

Визначення Р-селектину. Для кількісного визначення Р-селектину був використаний набір реагентів «Human sP-selectin Platinum ELISA» (eBioscience, Bender MedSystems, Австрія; LOT:128891019). Мінімальна визначувана концентрація Р-селектину становила 0,2 нг/мл. Термін зберігання зразків становив не більше 48 г. при температурі 2 - 8°C, заморожені зразки допускалося зберігати протягом 6 міс. при температурі -20°C. Сильно гемолізовані або ліпемічні зразки не використовувалися. Проведення тесту. Цілісна кров - 5 мл. Забір матеріалу (крові) здійснюється в вакуумну систему з блокатором реакції згортання крові. Цілісна кров повинна бути доставлена в лабораторію протягом 2х годин при температурі 2-8 ° С. Підготовка пацієнта до аналізу: забір матеріалу (крові) здійснюється в ранковий час натще. Напередодні дослідження виключалась жирна їжа.

2.3.3. Інструментальні методи дослідження.

ЕКГ реєстрували у 12 стандартних відведеннях на електрокардіографі «Фукуда» FX-326 U.

Добовий моніторинг ЕКГ здійснювався за допомогою апарата Veecardia.com-Arnika. Реєстратор - Arnika Vee 0152. Версія програмного забезпечення – ver8.4.005. Дослідження проводилося впродовж 24 годин. Усі пацієнти впродовж часу дослідження вели щоденник. Потім показники ДМЕКГ порівнювалися з даними, отриманими при аналізі щоденнику. Під час ДМЕКГ аналізували порушення ритму і провідності, епізоди ішемії міокарду та показники варіабельності серцевого ритму.

Стресс-ЕКГ здійснювалася на велоергометрі Kettler ergometer x5 Cardiolab 142 згідно з рекомендаціями Європейської та української асоціації кардіологів [209, 210]. Тест проводився у режимі трихвилинного наростаючого навантаження, частота серцевих скорочень і артеріальний тиск реєструвалися на етапах навантаження та на кожній хвилині відновлювального періоду, оцінювалася тривалість навантаження, час до появи ангінозного приступу, час до появи ішемічної депресії сегменту ST на 1мм та більше та час відновлення початкової ЕКГ.

Ультразвукове дослідження серця, нирок та каротидних артерій проводилося за допомогою апарату УЗД «Aloka SSD-280». Вимірювали розміри лівого та правого передсердя, розміри правого шлуночка, кінцевий систолічний (КСРЛШ) та діастолічний (КДРЛШ) розміри лівого шлуночка. Об'ємні показники лівого шлуночка (КДОЛШ – кінцево-діастолічний об'єм лівого шлуночка, мл та КСОЛШ – кінцево-систолічний об'єм ЛШ, мл).

Кінцевий систолічний та діастолічний розміри лівого шлуночка визначалися за формулою L. Teichholz:

$$\text{Vol} = 7D^3 / (2.4 +)$$

де: Vol – КСО або КДО ЛШ

D - КСР ЛШ або КДР ЛШ

На підставі визначення об'ємних показників обчислювали ударний об'єм лівого шлуночка, як різницю між кінцево-діастолічним та кінцево-сistolічними об'ємами, та розраховували фракцію викиду (ФВ) лівого шлуночка. Показник визначався у двомірному режимі (модифікована методика Сімпсона) за формулою:

$$\text{ФВ ЛШ (\%)} = ((\text{КДО ЛШ} - \text{КСО ЛШ}) / \text{КДО ЛШ}) \times 100\%$$

де: КДО ЛШ - кінцевий діастолічний розмір лівого шлуночка

КСО ЛШ – кінцевий систолічний розмір лівого шлуночка

Індекс маси міокарда лівого шлуночка визначався наступним чином:

1. Визначалася маса міокарда лівого шлуночка за допомогою наступної формули [211]

$$\text{ММЛШ(г)} = 0.8\{1.04[(\text{КДРЛШ} + \text{МЖП} + \text{ЗСЛШ})^3 - \text{КДРЛШ}^3]\} + 0.6$$

де КДРЛШ - Кінцевий діастолічний розмір лівого шлуночка

МЖП - Товщина міжшлуночкової перетинки

ЗСЛЖ - Задня стінка лівого шлуночка

2. Розраховували площу поверхні тіла (ППТ) (Du Bois)

$$\text{ППТ} = 0.007184 \cdot \text{Зріст}^{0.725} \cdot \text{Вага}^{0.425}$$

3. Розраховували індекс маси міокарда лівого шлуночка

$$\text{ІММЛШ} = \frac{\text{ММЛШ}}{\text{ППТ}}$$

2.3.4. Методи статистичної обробки результатів.

Всі отримані дані внесені до електронної бази даних, та проводили аналіз за допомогою пакету статистичних програм Excel for Windows та IBM SPSS TRIAL (V 25, США). Дані мета-аналізу були отримані за допомогою програми Meta-Essentials (CC BY-NC-SA 4.0).

Для перевірки гіпотези нормальності розподілення ми використовували тест Колмогорова-Смірнова [213] (K-S) заснований на функції емпіричного

розподілу (ECDF). Враховуючи N упорядкованих точок даних Y_1, Y_2, \dots, Y_N , ECDF визначається як

$$E_N = \frac{n(i)}{N}$$

де $n(i)$ - кількість точок, менша за Y_i , і Y_i впорядковано від найменшого до найбільшого значення. Це ступінчата функція, яка збільшується на $1/N$ при значенні кожної упорядкованої точки даних.

Тест Колмогорова-Смірнова визначається:

H_0 : Дані відповідають визначеному розподілу

H_a : Дані не відповідають зазначеному розподілу

Статистика тесту: Статистика тесту Колмогорова-Смірнова визначається як

$$D = \max_{1 \leq i \leq N} \left(F(Y_i) - \frac{i-1}{N}, \frac{i}{N} - F(Y_i) \right)$$

де F - теоретичний кумулятивний розподіл випробовуваного розподілу, який повинен бути безперервним розподілом (тобто відсутність дискретних розподілів, таких як біноміальний або пуассонський), і він повинен бути повністю уточнений. Гіпотеза щодо форми розподілу відхилялася, якщо статистика тесту, D , перевищує критичне значення, отримане з таблиці (таблиці включено у програму статистичної обробки).

Для перевірки рівності середніх значень у двох вибірках при нормальному розподілі ми використовували t -критерій Стьюдента для незалежних вибірок.

t -критерій Стьюдента для незалежних вибірок визначається як:

H_0 : $\mu_1 = \mu_2$ (Дані еквівалентні)

H_a : $\mu_1 \neq \mu_2$ (Дані не еквівалентні)

Статистика тесту: статистика тесту t -критерія Стьюдента для незалежних вибірок визначається як:

$$T = \frac{\bar{Y}_1 - \bar{Y}_2}{\sqrt{s_1^2/N_1 + s_2^2/N_2}}$$

де N_1 і N_2 - розміри вибірки, \bar{Y}_1 і \bar{Y}_2 - середні вибірок, а s_1^2 і s_2^2 - відхилення вибірок.

Якщо припускати рівні дисперсії, то формула зводиться до:

$$T = \frac{\bar{Y}_1 - \bar{Y}_2}{s_p \sqrt{1/N_1 + 1/N_2}}$$

$$\text{Де } s_p^2 = \frac{(N_1-1)s_1^2 + (N_2-1)s_2^2}{N_1 + N_2 - 2}$$

Ми відкидали нульову гіпотезу про те, що дві середні рівні, якщо $|T| > t_{1-\alpha/2, v}$, де $t_{1-\alpha/2, v}$ - критичне значення розподілу t з v ступенями свободи,

$$\text{де } v = \frac{(s_1^2/N_1 + s_2^2/N_2)^2}{(s_1^2/N_1)^2/(N_1-1) + (s_2^2/N_2)^2/(N_2-1)}$$

Якщо припускалися рівні дисперсії, то $v = N_1 + N_2 - 2$.

Ми визначили допустимий рівень значимості α у 0.05 та менше. Дані у дисертації представлені у форматі $p=0.xxx$, де $p = \alpha$.

Для перевірки рівності середніх значень у більш ніж двох вибірках при нормальному розподілі ми використовували однофакторний дисперсійний аналіз [215]. Дисперсійний аналіз використовується для перевірки гіпотези про рівність декількох середніх значень, що відповідають різним групам або рівнями факторної змінної. Цей метод є розширенням двовибіркового t -критерію. Модель аналізу дисперсії можна викласти двома математично еквівалентними способами. Кожен рівень кожного фактору називається клітиною. Для одностороннього випадку клітинка та рівень рівноцінні, оскільки існує лише один фактор. Далі, індекс i посилається на рівень, а індекс j - позначає спостереження в межах рівня. Наприклад, Y_{23} відноситься до третього спостереження на другому рівні.

Перша модель :

$$Y_{ij} = \mu_i + E_{ij}$$

Ця модель розкладає відповідь на середнє значення для кожної комірки та величину похибки. Аналіз дисперсії дає оцінку для кожної середньої клітини. Ці оцінені середні клітинок є прогнозованими значеннями моделі, а відмінності між змінною відповіді та оціненими середніми клітинок є залишками. Це є:

$$\hat{Y}_{ij} = \hat{\mu}_i$$

$$R_{ij} = Y_{ij} - \hat{\mu}_i$$

Друга модель:

$$Y_{ij} = \mu + \alpha_i + E_{ij}$$

Ця модель розбиває відповідь на загальну (велику) середню, ефект рівня і фактору та величину похибки. Дисперсійний аналіз дає оцінку великого середнього та ефекту рівня і фактору. Передбачувані значення та залишки моделі є

$$\begin{aligned} \hat{Y}_{ij} &= \hat{\mu} + \hat{\alpha}_i \\ R_{ij} &= Y_{ij} - \hat{\mu} - \hat{\alpha}_i \end{aligned}$$

Після встановлення відмінностей між усіма групами ми знаходили за допомогою апостеріорних критеріїв [217] діапазону і парних множинних порівнянь, які саме середні різняться.

Коли передбачався рівність дисперсії, ми використовували наступні тести: НЗР, Бонфероні, Тьюкі, Тамхейна T2 та Даннетт T3.

Для перевірки рівності середніх значень у двох вибірках при ненормальному розподілі ми використовували Критерій U Манна-Уїтні для незалежних вибірок [219]. Критерій U Манна-Уїтні для незалежних вибірок є непараметричним еквівалентом тесту t для засобів. U-тест (як більшість непараметричних тестів) використовує рангові суми двох вибірок. Тест реалізується наступним чином. Всі спостереження ($n_1 + n_2$) розташовуються за зростанням. Зв'язки отримують середнє значення своїх спостережень. Обчислюється сума рангів, T_a і T_b .

Обчислюється статистика U,

$$U_a = n_1 n_2 + 0.5 n_1 (n_1 + 1) - T_a$$

або

$$U_b = n_1 n_2 + 0.5 n_2 (N_2 + 1) - T_b$$

де

$$U_a + U_b = n_1 n_2.$$

Нульова гіпотеза: дві популяції мають однакову центральну тенденцію. Альтернативна гіпотеза: Центральні тенденції НЕ однакові. Статистика тесту, U, менша від U_a та U_b . Для розмірів вибірки більше 20 ми використовувати

звичайне $z: z = \frac{U-E(U)}{\sigma}$, де $E(U) = 0.5n_1n_2$ та $\sigma^2 = \frac{n_1n_2(n_1+n_2+1)}{12}$. Критичне значення - це нормальне подане z для $\alpha / 2$ для двостороннього тесту або z на рівні α для одностороннього тесту.

Для перевірки рівності середніх значень у більш ніж двох вибірках при нормальному розподілі ми використовували критерій Краскала-Уолліса для незалежних вибірок [221]. Це непараметричний тест для ситуації, коли припущення щодо нормальності ANOVA не можуть застосовуватися. Хоча цей тест призначений для однакових груп населення, він розроблений для чутливості до нерівних засобів. Тест Краскала-Уолліса перевіряє нульову гіпотезу про те, що зразки k з можливих різних популяцій насправді походять з подібних популяцій, принаймні, що стосується їх центральних тенденцій чи медіан. Тест передбачає, що розглянуті змінні мають основу безперервного розподілу.

У наступному припустімо, що у нас є k зразків, а розмір вибірки зразка i дорівнює n_i , $i = 1, 2, \dots, k$. Кожне спостереження замінюється своїм рангом у впорядкованому поєднанні всіх k зразків. Під цим ми маємо на увазі, що дані з об'єднаних k зразків класифікуються в одну серію. Мінімальне спостереження замінюється рангом 1, наступне до найменшого - рангом 2, а найбільше або максимальне спостереження замінюється рангом N , де N - загальна кількість спостережень у всіх зразки (N - сума n_i). Наступним кроком є обчислення суми рангів для кожної оригінального зразка. Можна показати, що якщо зразки k походять з однієї сукупності, тобто якщо нульова гіпотеза є істинною, то тестова статистика H , використана в KW-процедурі, розподіляється приблизно як статистика квадратичного значення з $df = k - 1$, за умови, що розміри вибірки k зразків не надто малі (скажімо, $n_i > 4$, для всіх i). H визначається так:

$$H = \frac{12}{N(N+1)} \sum_{i=1}^k \frac{R_i^2}{n_i} - 3(N+1),$$

де

k = кількість зразків (груп)

n_i = кількість спостережень для зразка i групи

N = загальна кількість спостережень (сума всіх n_i)

R_i = сума рангів для групи i

Для визначення наявності або відсутності кореляційного зв'язку між залежною та незалежною випадковою величиною ми використовували коефіцієнт кореляції Пірсона для нормального розподілу та ρ Спірмана для ненормального розподілу.

Для визначення сили кореляції ми використовували шкалу Чеддока:

слабка	від 0,1 до 0,3;
помірна	від 0,3 до 0,5;
помітна	від 0,5 до 0,7;
висока	від 0,7 до 0,9;
вельми висока (сильна)	від 0,9 до 1,0.

Критерій значущості був не менше 0.05.

Також для підтвердження знайдених кореляційних зв'язків обчислювалась лінійна регресія [223]. Дані лінійної регресії відображалися у вигляді діаграми.

Для визначення відношення шансів ми використовували таблиці спряженості [225]. Аналізувалася так звана перемінна ризику, яка має дві категорії і вказує, чи відбулося певне подія чи ні. Аналіз перемінної ризику проводився в залежності від причинної (незалежної) перемінної, яка також була дихотомічною.

Для виявлення впливу факторів на прогноз та оцінки ефективності класифікації ми використовували також ROC-аналіз. ROC-аналіз тісно пов'язаний з логістичною регресією і є завершальним етапом розроблення найбільш адекватної моделі, застосовується для оцінки її якості. Він дозволяє проаналізувати чутливість і специфічність, підібрати поріг відсікання і вибрати модель з найкращою прогностичною силою [227].

Загалом в дослідженні були використані наступні методи дослідження: загально-клінічні, лабораторні, інструментальні та статистичні:

1. Методи верифікації діагнозу та оцінки перебігу захворювання - (клінічна картина і скарги), «офісне» вимірювання артеріального тиску, амбулаторне моніторування артеріального тиску (АМАТ), ЕКГ в спокої, добове моніторування ЕКГ, ЕхоКГ, рентгенографія грудної клітки, УЗД сонних артерій, біохімічний аналіз крові, лабораторні методи дослідження (загальний аналіз крові, включаючи гемоглобін і підрахунок лейкоцитів), визначення креатиніну і швидкості клубочкової фільтрації, стрес-тести, коронарографія.
2. Антропометричні методи дослідження – вимірювання росту, ваги, окружності талії, розрахунку індексу маси тіла
3. Методи оцінки біомаркерів запалення - визначення рівня ФРД-15, Галектіна-3, Р-селектину, високочутливого СРБ.
4. Методи оцінки атеросклеротичного ураження коронарних судин і периферичних судин, структурно-функціонального стану серця - (коронароангіографія, КТ-коронарних артерій, УЗД серця, каротидних артерій).
5. Методи оцінки вуглеводного обміну – визначення відсотку глікозильованого гемоглобіну, глікемія натще і після навантаження.
6. Методи оцінки ліпідного обміну (рівень холестерину ЛПНЩ, ЛПВЩ, ТГ і ЗХ).
7. Статистичні методи – Для перевірки гіпотези нормальності розподілення використовували тест Колмогорова-Смірнова. Методи параметричної статистики: t-критерій Стьюдента, критерій Краскала-Уолліса для незалежних вибірок, однофакторний дисперсійний аналіз. Для перевірки рівності середніх значень у двох вибірках при ненормальному розподілі використовували Критерій U Манна-Уїтні для незалежних вибірок. Кореляційний аналіз проводився за допомогою кореляцій Пірсона та Спірмена. Для аналізу розвитку серцево-судинних ускладнень було використано процедуру Каплана-Мейера, ROC-аналіз. Всі отримані дані внесені до електронної бази даних, та проводили

аналіз за допомогою пакету статистичних програм Excel for Windows та IBM SPSS TRIAL (V 25, США). Дані мета-анлізу були отримані за допомогою програми Meta-Essentials (CC BY-NC-SA 4.0).

РОЗДІЛ 3.

ЗВ'ЯЗОК РІВНЯ ФРД-15, P-СЕЛЕКТИНУ ТА ГАЛЕКТИНУ-3 У ПЛАЗМІ КРОВІ З КЛІНІЧНИМ ПЕРЕБІГОМ АГ, УРАЖЕННЯМ ОРГАНІВ-МІШЕНЕЙ, ЛІПІДНИМ ТА ВУГЛЕВОДНИМ ОБМІНОМ У ХВОРИХ З АГ В ПОЄДНАННІ З ЦД 2 ТИПУ.

Зв'язок між рівнями тиску та судинними змінами ґрунтується на циклічному та еволюційному процесі, при якому деяке порушення серцево-судинної системи збільшує нейрогуморальну активність із підвищенням тиску, а це, в свою чергу, призводить до структурних та функціональних змін, що, як наслідок, сприяє більшому опору судин і, отже, підвищенню артеріального тиску [44]. Запальний процес при АГ призводить до збільшення кількості клітин (нейтрофілів, моноцитів), цитокінів та прозапальних білків, таких як інтерлейкін-6 (ІЛ-6), фактор некрозу пухлини- α (TNF- α) та СРБ. Збільшення нейтрофілів та макрофагів у відповідь на запалення спричиняє більший синтез ІЛ-6, що, у свою чергу, збільшує вироблення СРБ в печінці [47]. Загалом, накопичено достатньо даних щодо ролі СРБ та інтерлейкінів при розвитку та прогресуванні АГ, в той же час, недостатньо вивчено роль нових біомаркерів запалення ФРД-15, Р-селектину та Галектину-3 в розвитку АГ та ЦД2Т та їх зв'язок з клінічним перебігом захворювань.

В зв'язку з чим була проведена оцінка рівнів нових біомаркерів запалення ФРД-15, Р-селектину та Галектину-3 у плазмі крові у хворих з артеріальною гіпертензією в поєднанні з цукровим діабетом 2 типу та оцінка їх зв'язків з клінічним перебігом артеріальної гіпертензії, ураженням органів-мішеней, ліпідним, вуглеводним обміном і класичними маркерами запалення.

3.1. Зв'язок рівня ФРД-15, Р-селектину та Галектину-3 у плазмі крові з клінічним перебігом АГ, ліпідним та вуглеводним обміном у хворих з АГ в поєднанні з ЦД 2 типу.

В дослідження було включено 108 хворих на артеріальну гіпертензію, з яких 51 мали супутній цукровий діабет 2 типу та 13 хворих групи порівняння з ЦД 2 типу без АГ. Контрольну групу склали 15 практично здорових осіб без АГ та ЦД2Т. В цілому, в групі обстежених хворих з артеріальною гіпертензією середній рівень ФРД-15 в плазмі становив $2944,59 \pm 1004,66$ пг/мл; Галектіна-3 $12,65 \pm 5,35$ нг/мл, Р-селектину $110,14 \pm 37,08$ нг/мл та вч-СРБ $6,53 \pm 4,259$ мг/л, відповідно. Рівень всіх біомаркерів запалення у хворих, включених в дослідження був достовірно вище, ніж у здорових добровольців групи контролю (табл. 3.1.1.).

Таблиця 3.1.1.

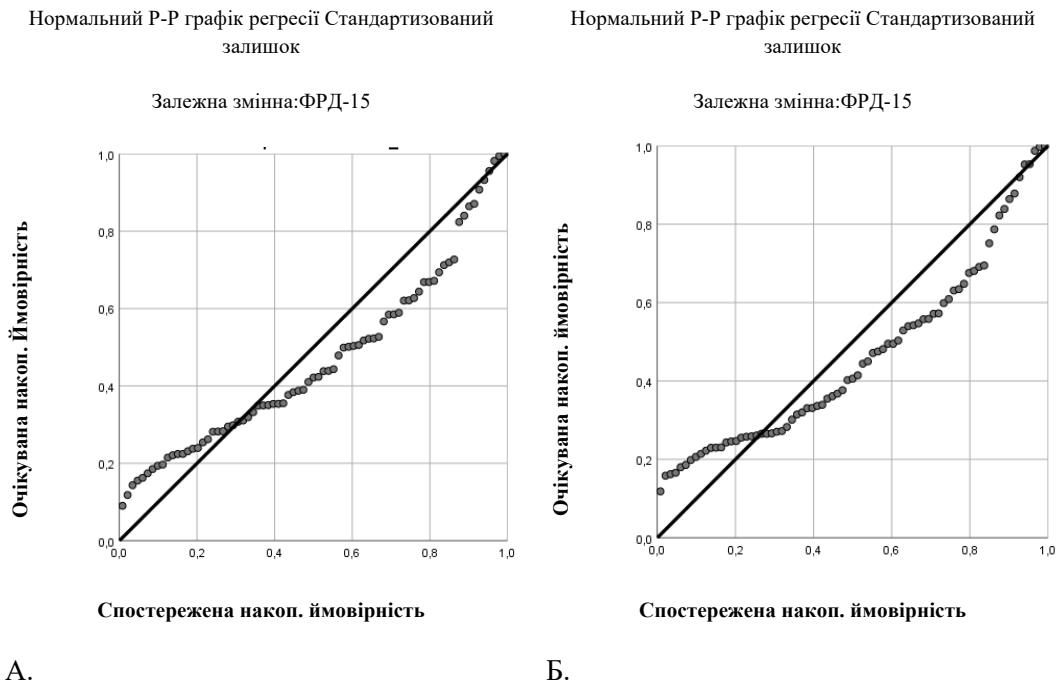
Рівні біомаркерів запалення в плазмі хворих з артеріальною гіпертензією з наявністю і відсутністю супутнього цукрового діабету 2 типу ($M \pm s^x$)

Групи порівняння	Біомаркери запалення			
	ФРД-15 (пг/мл)	Р-селектин (нг/мл)	Галектин-3 (нг/мл)	вч-СРБ (мг/л)
Група хворих (n=121)	$2944,59 \pm 1004,66$ †	$110,14 \pm 37,08$ †	$12,65 \pm 5,35$ †	$6,53 \pm 4,26$ †
Контрольна група (n=15)	$1647,21 \pm 523,76$	$93,11 \pm 34,77$	$10,13 \pm 3,24$	$3,65 \pm 2,24$

† - $p < 0.05$ достовірність відмінностей між групами порівняння

Оскільки досліджувані біомаркери залежать від різних патогенетичних механізмів запалення, проведених аналіз їх зв'язків із застосування кореляційного та регресійного аналізу.

Проведений аналіз зв'язків рівня ФРД-15 та Р-селектину в плазмі хворих з АГ показав відсутність достовірного зв'язку ($r = -0,114$ $p = 0,323$). (рис. 3.1.1.)



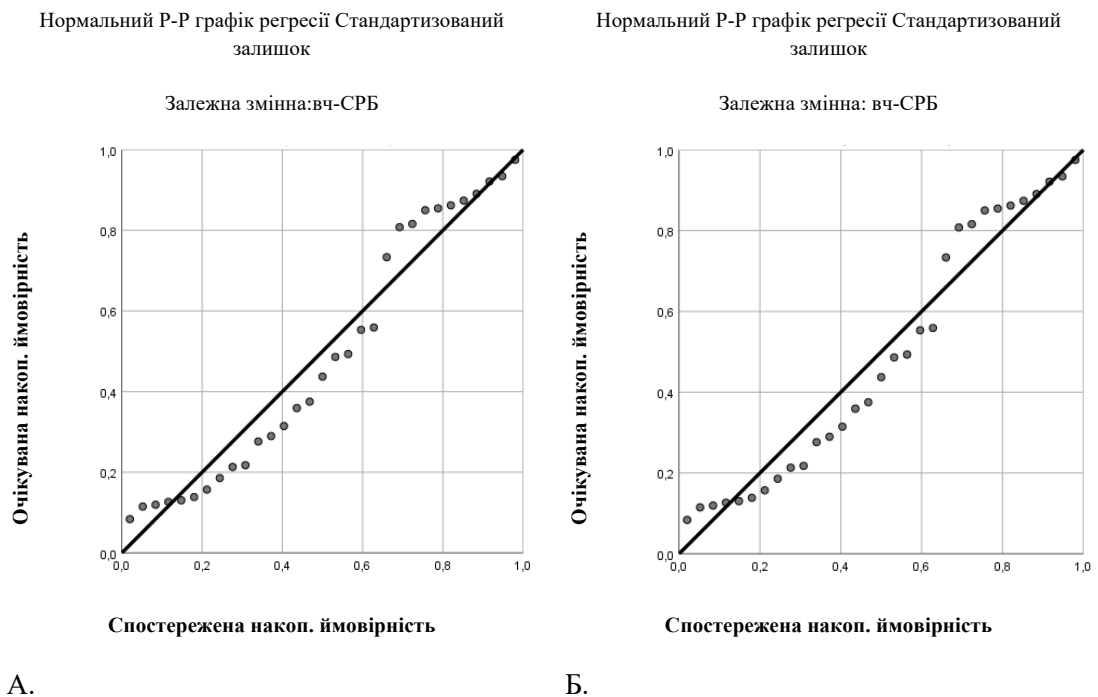
Дані регресійного аналізу						
Модель		Нестандартизовані коефіцієнти		Стандартизовані коефіцієнти	t	Значущість В
		В	Стандартна помилка	Бета		
А	(Константа)	3837,444	926,343		4,143	
	Р селектин	-7,391	7,432	-,114	-,995	,323
Б	(Константа)	1697,151	578,660		2,933	,004
	Галектин-3	94,916	40,659	,260	2,334	,022

а. Залежна змінна: ФРД-15

Рис. 3.1.1. Зв'язок між рівнями в плазмі ФРД-15 з Р-селектином (А) та Галектином-3 (Б) у хворих з АГ за даними лінійного регресійного аналізу.

Була виявлена достовірна слабка кореляція між Галектином-3 та ФРД-15 в плазі крові з АГ ($r = 0,260$ $p = 0,022$). Інші дані кореляційного та регресійного аналізів не дозволили виявити зв'язків між рівнями біомаркерів запалення у хворих на АГ не залежно від наявності супутнього цукрового діабету 2 типу.

З метою оцінки зв'язків нових біомаркерів запалення з класичним маркером вч-СРБ проведено кореляційний та регресійний аналіз. При кореляційному аналізі не було виявлено зв'язку між плазмовими рівнями Галектіну-3 і вч-СРБ у обстежених хворих ($r = 0.199$, $p = 0.142$). Слабка кореляція між показниками не досягнула достовірності, що підтвердив лінійний регресійний аналіз (рис 3.1.2).



Дані регресійного аналізу					
Модель	Нестандартизовані коефіцієнти		Стандартизовані коефіцієнти	t	Значущість В
	В	Стандартна помилка	Бета		
А	(Константа)	4,534	1,982	2,288	,030
	Галектин-3	,175	,160	,199	,283
а. Залежна змінна: вч-СРБ					

Рис. 3.1.2. Зв'язок між рівнями в плазмі вч-СРБ і Галектіну-3 (А) та вч-СРБ і Р-селектину (Б) у хворих з АГ за даними лінійного регресійного аналізу.

Також не було виявлено зв'язку між плазмовими рівнями Р-селектину і вч-СРБ у хворих з артеріальною гіпертензією $r = 0.133$, $p = 0.476$, що підтвердив лінійний регресійний аналіз.

Проведений аналіз зв'язків між біомаркерами запалення показав наявність достовірного зв'язку між рівнями Галектіна-3 і ФРД-15 в плазмі хворих з артеріальною гіпертензією, при цьому був відсутній зв'язок обох біомаркерів з рівнем Р-селектину та зі стандартним маркером системного запалення вч-СРБ, що створює передумови для отримання за допомогою нових біомаркерів додаткової діагностичної та прогностичної інформації у хворих з АГ та цукровим діабетом 2 типу.

При аналізі рівнів біомаркерів запалення в групах порівняння виявлено більш високий рівень ФРД-15 в підгрупі хворих з артеріальною гіпертензією із супутнім цукровим діабетом 2 типу (група 1) в порівнянні з підгрупою хворих з артеріальною гіпертензією без цукрового діабету (2 група) та з підгрупою хворих з ЦД 2 типу без артеріальної гіпертензії (група 3) ($3824,71 \pm 1474,41$; $2130,48 \pm 874,52$ та $3039,04 \pm 1440,89$ нг/мл, $p < 0.05$, відповідно) (таблиця 3.1.2). У групі хворих зі артеріальною гіпертензією без супутнього цукрового діабету (група 2) також рівень Р-селектину був вище, ніж у хворих з ЦД 2 типу без артеріальної гіпертензії (група 3), проте, відмінності між показниками не досягнули достовірності.

Рівні біомаркерів запалення в плазмі хворих з артеріальною гіпертензією з наявністю і відсутністю супутнього цукрового діабету 2 типу ($M \pm s^x$)

Групи порівняння (за наявністю АГ і ЦД 2 типу)	Біомаркери запалення			
	ФРД-15 (пг/мл)	P-селектин (нг/мл)	Галектин-3 (нг/мл)	вч-СРБ (мг/л)
1 група (АГ в поєднанні з ЦД 2 типу (n=51))	3824,71± 1474,41†	114,09± 36,06	12,47± 4,65	6,85± 3,46
2 група (АГ без ЦД 2 типу (n=57))	2130,48± 874,52	106,61± 37,93	12,83 ± 5,95	4,92± 4,44
3 група (ЦД 2 типу без АГ (n=13))	3039,04± 1440,89	109,85± 61,89	14,50 ± 9,67	5,59± 4,80
Контрольна група (n=15)	1647,21± 523,76	93,11± 34,77	10,13± 3,24	3,65± 2,24

† - $p < 0.05$ достовірність відмінностей між групами 1 та 2 і 3 хворих

У той же час рівні Галектіна-3 в плазмі були вищі в підгрупі хворих на цукровий діабет без АГ (3 група) ніж у хворих артеріальну гіпертензією з супутнім цукровим діабетом (1 група) та у хворих на АГ з відсутністю ЦД (2 група), проте відмінності між показниками не досягнули достовірності (12,47± 4,65; 12,83 ± 5,95 та 14,50 ± 9,67 відповідно). Рівень вч-СРБ був недостовірно вище в підгрупі хворих на артеріальну гіпертензією з супутнім цукровим діабетом (1 група) в порівнянні з хворими на артеріальну гіпертензією без

супутнього цукрового діабету (2 група) ($6,85 \pm 3,46$; $4,92 \pm 4,44$ мг/л, $p > 0,05$, відповідно).

З метою перевірки наявності відмінностей рівнів біомаркерів між групами порівняння проведений дисперсійний аналіз методом ANOVA, який підтвердив наявність достовірних відмінностей рівня ФРД-15 між групами порівняння (таб. 3.1.3).

Таблиця 3.1.3.

Аналіз відмінностей між групами за даними дисперсійного аналізу ANOVA

	F	Значущість
Галектин-3	0,606	0,547
P-селектин	0,464	0,630
ФРД-15	10,422	0,001
вч-СРБ	2,234	0,122

Таким чином, тільки рівень ФРД-15 був достовірно вище в групі з поєднанням АГ та ЦД 2 типу, інші нові біомаркери запалення не відрізнялись в групах порівняння, дещо більший рівень Галектину-3, що можна пояснити кількістю хворих у цій групі. Також був виявлений достовірний зв'язок між рівнем гемоглобіну та P-селективну в групі хворих з наявністю супутнього цукрового діабету ($r=0,350$; $p= 0,031$).

Для визначення зв'язків нових біомаркерів запалення з рівнем глікемії проведено більш детальний аналіз. Хворі були поділені на групи порівняння в залежності від ступеня порушень вуглеводного обміну незалежно від рівня артеріального тиску. В основну групу було включено 64 хворого, в яких на момент включення в дослідження вже був діагностований ЦД 2 типу, в другу групу увійшли 16 хворих з пре-діабетом згідно критеріїв ADA і в третю групу 41 хворий без порушень вуглеводного обміну.

Рівень ФРД-15 був достовірно вище в групі хворих з ЦД 2 типу (3731,18 ± 2375,91, $p < 0.05$) (таб. 3.1.4) в порівнянні з групою хворих без ЦД 2 типу. В групі хворих з пре-діабетом рівень ФРД-15 не відрізнявся достовірно від рівня в групі хворих без порушень вуглеводного обміну та був достовірно нижче, ніж у хворих з ЦД 2 типу.

Таблиця 3.1.4.

Рівні біомаркерів запалення в плазмі хворих в залежності від порушень вуглеводного обміну ($M \pm s^x$)

Групи	Біомаркери запалення			
	ФРД-15 (пг/мл)	P-селектин (нг/мл)	Галектин-3 (нг/мл)	вч-СРБ (мг/л)
Без ЦД (N=41)	2073,30±895,25	104,90±41,21	13,42±6,54	5,15±4,34
Пре-діабет (N=16)	2236,65±856,97	110,98±28,54	11,31±3,82	6,21±6,72
ЦД 2 типу (N=64)	3731,18±2375,91*	113,23±42,01	12,88±5,97	7,11±3,90

* - $p < 0.05$ достовірність відмінностей між групою хворих з ЦД 2 типу та групами хворих з пре-діабетом та без порушень вуглеводного обміну.

У той же час рівні Галектіна-3 в плазмі не відрізнялись достовірно між групами порівняння в залежності від порушення вуглеводного обміну. Рівень вч-СРБ був незначно та недостовірно нижче в підгрупі хворих з ЦД 2 типу в порівнянні з хворими без порушень вуглеводного обміну та хворими з пре-діабетом. Рівні P-селектину також не відрізнялись достовірно між групами порівняння.

Оскільки досліджувані біомаркери залежать від різних патогенетичних механізмів запалення, та демонструють різні залежності з порушеннями вуглеводного обміну, проведено аналіз їх зв'язків з рівнем глікозильованого

гемоглобіну та глікемії натще із застосування кореляційного та регресійного аналізу.

Проведений аналіз зв'язків рівня ФРД-15 з рівнем глікозильованого гемоглобіну та глікемії натще в плазмі хворих показав наявність достовірного прямого помірної сили зв'язку ($r = 0,248$, $p = 0,028$ та $r = 0,247$, $p = 0,029$, відповідно) (таб. 3.1.5).

Таблиця 3.1.5.

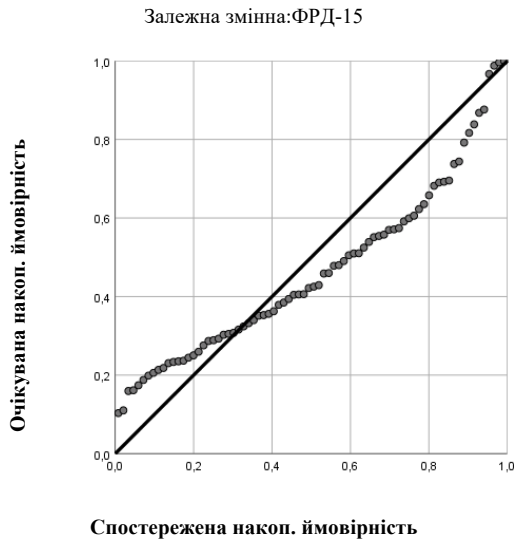
Зв'язок між рівнями в плазмі біомаркерів запалення та показниками вуглеводного обміну (HbA1c та глюкоза натще) за даними кореляційного аналізу.

		HbA1c	Глюкоза натще
Галектин-3	Коефіцієнт кореляції – r	0,057	0,060
	Знач. (двустороння) – p	0,603	0,588
P селектин	Коефіцієнт кореляції – r	0,010	0,008
	Знач. (двустороння) – p	0,929	0,942
ФРД 15	Коефіцієнт кореляції – r	0,248*	0,247*
	Знач. (двустороння) – p	0,028	0,029
вч-СРБ	Коефіцієнт кореляції – r	0,316	0,310
	Знач. (двустороння) – p	0,070	0,071
* - $p < 0.05$ достовірність значення (двустороння)			

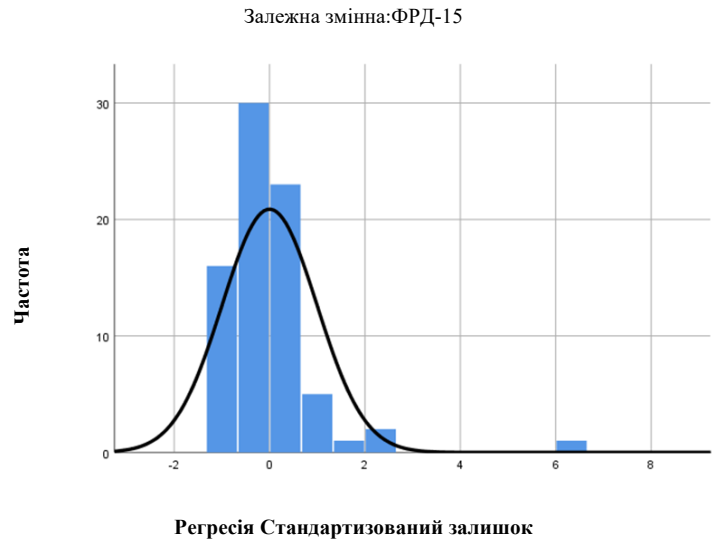
Рівень вч-СРБ в плазмі хворих, включених в дослідження також мав прямий кореляційний зв'язок з рівнями HbA1c та глікемії натще ($r = 0,316$ та $r = 0,310$, відповідно), проте, він не досяг достовірності. Також кореляційний аналіз параметричним методом Пірсона не показав наявність достовірного кореляційного зв'язку між Галектином-3 з показниками вуглеводного обміну, так само, як і рівень P-селектину.

Зв'язок рівня ФРД-15 з показниками вуглеводного обміну також був підтверджений даними регресійного аналізу (рис. 3.1.3).

Нормальний Р-Р графік регресії Стандартизований залишок

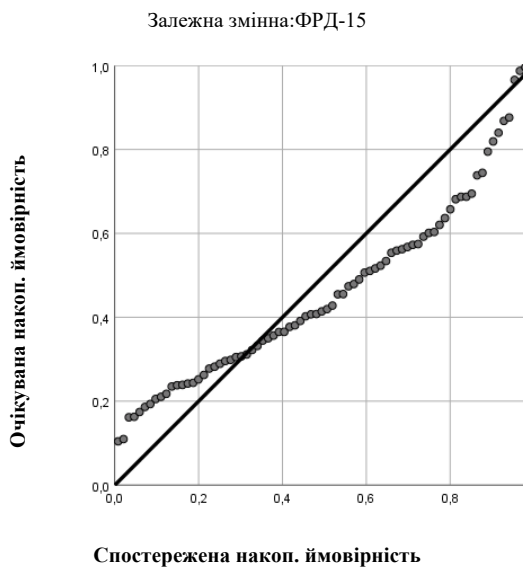


Гістограма

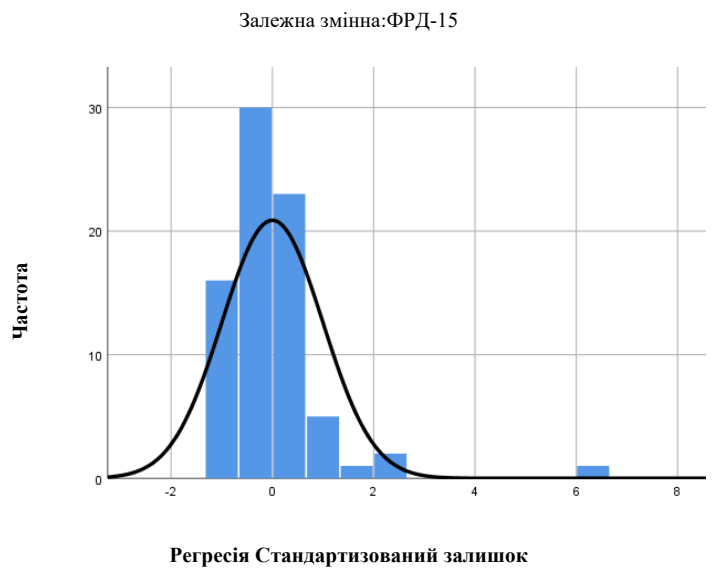


А.

Нормальний Р-Р графік регресії Стандартизований залишок



Гістограма



Б.

Рис. 3.1.3. Зв'язок між рівнями в плазмі ФРД-15 та HbA1c (А) та глікемії натще (Б) у хворих, включених в дослідження за даними лінійного регресійного аналізу.

Таким чином, виявлені зв'язки між рівнем ФРД-15 та порушеннями обміну вуглеводів у хворих, включених в дослідження, також рівень вч-СРБ

був пов'язаний з порушеннями вуглеводного обміну, проте, залежність була менш потужною.

Проведено аналіз, що включав оцінку достовірності відмінностей, кореляційний аналіз і лінійну регресію різних факторів, які можуть впливати на рівні маркерів запалення ФРД-15, Р-селектину, Галектина-3 і вч-СРБ у хворих на АГ в поєднанні з цукровим діабетом 2 типу, а саме, стать та вік хворих, куріння, супутні хронічні коронарні синдроми, в тому числі ішемічна хвороба серця та інсульт, або транзиторна ішемічна атака в анамнезі.

При аналізі рівнів біомаркерів запалення в підгрупах чоловіків і жінок які увійшли в дослідження виявлено недостовірну тенденцію до більш високого рівня ФРД-15 у чоловіків в порівнянні з жінками ($3163,87 \pm 2384,37$; $2726,14 \pm 1402,79$ пг/мл $p > 0,05$, відповідно). Рівень Р-селектину у підгрупі жінок в порівнянні з чоловіками не відрізнялись ($111,74 \pm 43,12$ та $108,56 \pm 37,31$ нг/мл; $p > 0,05$, відповідно). Рівень Галектина-3 не відрізнявся достовірно в підгрупі жінок в порівнянні з підгрупою чоловіків ($13,30 \pm 4,59$ та $12,43 \pm 6,99$ нг/мл відповідно) (таблиця 3.1.6). Аналогічна недостовірна тенденція спостерігалася і для рівня вч-СРБ, який був вище у жінок в порівнянні з чоловіками ($6,76 \pm 4,27$ та $6,01 \pm 4,44$ мг/л, $p > 0,05$, відповідно).

Таблиця 3.1.6.

Рівні біомаркерів запалення в плазмі хворих включених в дослідження в залежності від статі ($M \pm s^x$)

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

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

Проаналізовано залежність рівнів біомаркерів запалення у хворих від віку. Хворі в залежності від віку були поділені на 3 групи порівняння: до першої групи включені 10 хворих в віці до 50 років, до другої увійшли 66 хворих в віці від 50 до 70 років та в третю 45 хворих старше 70 років. Рівень ФРД-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 (таблиця 3.1.7). Також достовірно вищим був рівень Галектину-3 у хворих старше 70 років в порівнянні з хворими до 50 років.

Таблиця 3.1.7.

Рівні біомаркерів запалення в плазмі хворих включених в дослідження з залежності від віку ($M \pm s^x$)

Вік хворих	Біомаркери запалення			
	ФРД-15 (пг/мл)	P-селектин (нг/мл)	Галектин-3 (нг/мл)	вч-СРБ (мг/л)
до 50 років (n=10)	$1991,46 \pm 1895,53$	$124,21 \pm 61,86$	$9,29 \pm 5,42$	$8,26 \pm 4,95$
50-70 років (n=66)	$2433,39 \pm 1377,56$	$110,47 \pm 33,53$	$12,86 \pm 6,24$	$5,94 \pm 4,66$
старше 70 років (n=45)	$3886,37 \pm 2363,59^\dagger$	$106,45 \pm 43,42$	$13,65 \pm 5,37^*$	$6,39 \pm 3,77$

* - $p < 0,05$ достовірність відмінностей в порівнянні з групою хворих до 50 років

† - $p < 0,05$ достовірність відмінностей між групою хворих 3 та 1 і 2

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

Достовірність різниці показників рівнів ФРД-15 між групами порівняння також підтверджує дисперсійний аналіз ANOVA (таблиця 3.1.8). Виявлена достовірна різниця в рівнях ФРД-15 в групах порівняння у хворих різного віку.

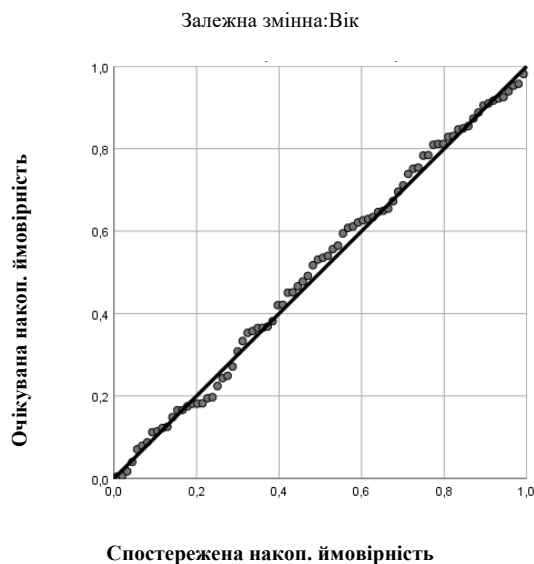
Таблиця 3.1.8.

Результати дисперсійного аналізу ANOVA відмінностей рівнів біомаркерів запалення в групах порівняння в залежності від віку хворих

	F	Значущість
Галектин-3	2,249	0,110
P-селектин	0,805	0,450
ФРД-15	6,563	0,002
вч-СРБ	0,471	0,628

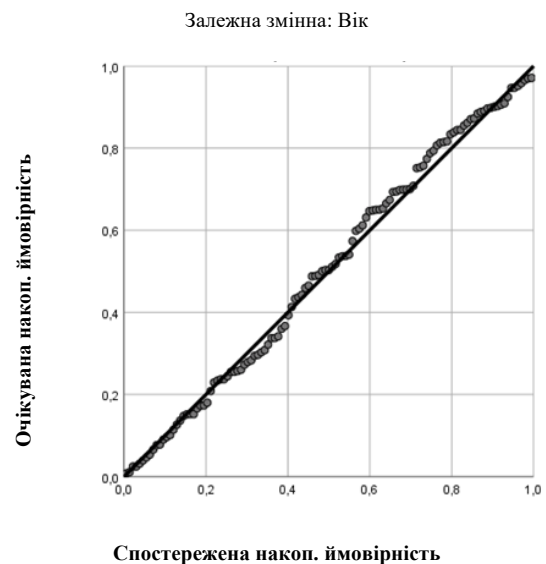
Також були проаналізовані зв'язки між рівнями біомаркерів запалення та віком хворих із застосуванням кореляційного та регресійного аналізу. Був виявлений достовірний кореляційний зв'язок між рівнем ФРД-15 та віком ($r = 0,359$, $p = 0,001$), що підтвердив лінійний регресійний аналіз (рис. 3.1.4).

Нормальний Р-Р графік регресії Стандартизований залишок



А.

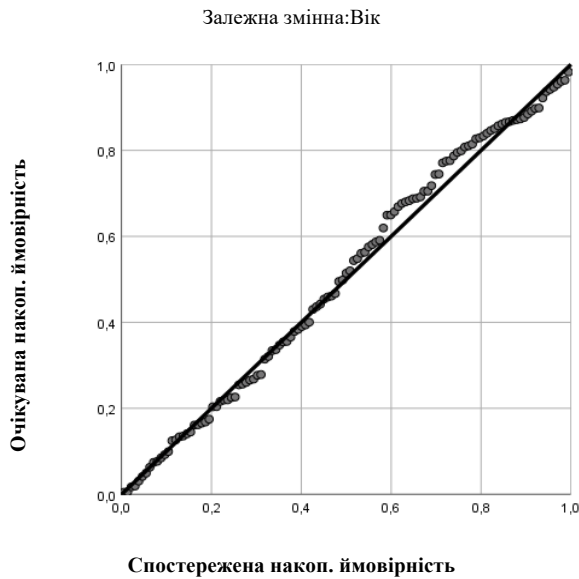
Нормальний Р-Р графік регресії Стандартизований залишок



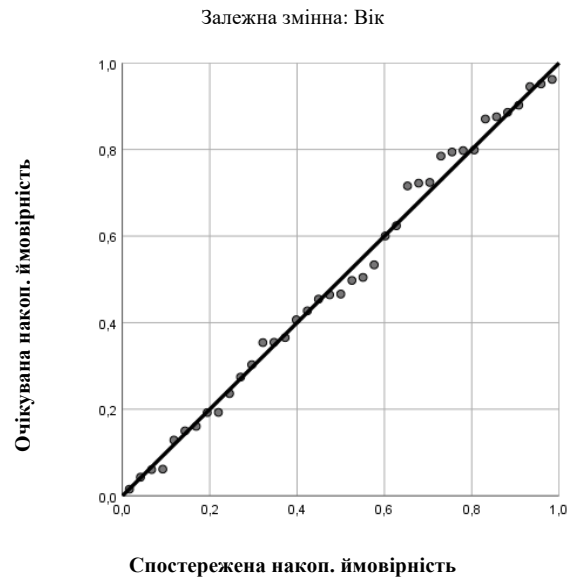
Б.

Нормальний Р-Р графік регресії Стандартизований залишок

Нормальний Р-Р графік регресії Стандартизований залишок



В.



Г.

Дані регресійного аналізу						
Модель		Нестандартизовані коефіцієнти		Стандартизовані коефіцієнти	t	Значущість B
		B	Стандартна помилка	Бета		
А	(Константа)	59,708	1,924		31,030	0,000
	ФРД-15	0,002	0,001	0,359	3,444	0,001
Б	(Константа)	59,851	2,270		26,370	0,000
	Галектин-3	0,374	0,160	0,209	2,333	0,021
В	(Константа)	67,177	2,833		23,714	0,000
	Р-селектин	-0,023	0,024	-0,086	-0,945	0,347
Г	(Константа)	62,906	3,310		19,006	0,000
	вч-СРБ	0,088	0,433	0,033	0,203	0,841

а. Залежна змінна: Вік

Рис. 3.1.4. Зв'язок між віком хворих, включених в дослідження та рівнем в плазмі ФРД-15 (А), Галектину-3 (Б), Р-селектину (В) та вч-СРБ в плазмі за даними лінійного регресійного аналізу.

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

регресійного аналізу. Не виявлено достовірного зв'язку рівня між рівнем вч-СРБ в плазмі і віком хворих, коефіцієнт кореляції ($r = 0.033$, $p = 0.841$).

Таким чином, стать і вік впливали на рівні біомаркерів запалення у хворих на артеріальну гіпертензію, причому, якщо стать хворих мала однаковий вплив: рівні всіх біомаркерів в плазмі були недостовірно вищими у жінок в порівнянні з чоловіками, то щодо віку хворих біомаркери запалення демонстрували різну залежність, так, якщо рівень Р-селектину мав тенденцію до зниження з віком, то рівень Галектин-3 та ФРД-15 достовірно та значно збільшувався у хворих старше 70 років.

Проведено аналіз рівнів біомаркерів запалення в залежності від ІМТ (таблиця 3.1.9).

Таблиця 3.1.9.

Рівні біомаркерів запалення в плазмі хворих включених в дослідження з в залежності від ІМТ ($M \pm s^x$)

Групи порівняння за ІМТ ($\text{кг}/\text{м}^2$)	Біомаркери запалення		
	ФРД-15 ($\text{пг}/\text{мл}$)	Р-селектин ($\text{нг}/\text{мл}$)	Галектин-3 ($\text{нг}/\text{мл}$)
Нормальна вага (ІМТ 18,5–24,9 $\text{кг}/\text{м}^2$)	3074,01±663,70	99,45±34,14	12,91±7,33
Надлишкова вага (ІМТ 25,0–29,9 $\text{кг}/\text{м}^2$)	3116,03±2491,33	102,63±39,25	13,05±6,71
Ожиріння I ступеня (ІМТ 30,0–34,9 $\text{кг}/\text{м}^2$)	2741,80±1593,34	119,55±43,20	12,24±4,60
Ожиріння II ступеня (ІМТ 35,0–39,9 $\text{кг}/\text{м}^2$)	2896,17±1502,55	123,46±31,88	12,21±3,75
Ожиріння III ступеня (ІМТ більше 40 $\text{кг}/\text{м}^2$)	2069,55±118,23*	147,03±1,10*	10,71±4,27

* - $p < 0.05$ достовірність відмінностей в порівнянні з групою хворих з нормальною вагою тіла.

Рівень галектину-3 не відрізнявся достовірно серед хворих включених в дослідження з різним ІМТ. Заразом виявлено достовірне збільшення рівня Р-селектину у хворих з ожирінням III ступеня в порівнянні з хворими з нормальною вагою тіла ($147,03 \pm 1,10$ та $99,45 \pm 34,14$ нг/мл; $p < 0,05$, відповідно). Водночас, рівень ФРД-15 був достовірно нижче у хворих з ожирінням III ступеня в порівнянні з хворими з нормальною вагою тіла ($2069,55 \pm 118,23$ та $3074,01 \pm 663,70$ пг/мл $p < 0,05$, відповідно).

Проведено порівняльний аналіз рівнів біомаркерів запалення в залежності від наявності, чи відсутності артеріальної гіпертензії у хворих. Для виключення впливу супутнього ЦД 2 типу порівнювались група хворих з ЦД та АГ і група хворих з ЦД без АГ (таблиця 3.1.10).

Таблиця 3.1.10.

Рівні біомаркерів запалення в плазмі хворих в залежності від наявності чи відсутності артеріальної гіпертензії ($M \pm s^x$)

Групи порівняння (за наявністю та відсутністю АГ)	Біомаркери запалення			
	ФРД-15 (пг/мл)	Р-селектин (нг/мл)	Галектин-3 (нг/мл)	вч-СРБ (мг/л)
1 група (хворі з АГ) (n=51)	$3824,71 \pm 1474,41 \dagger$	$114,09 \pm 36,06$	$12,47 \pm 4,65$	$4,85 \pm 3,46$
2 група (хворі без АГ) (n=13)	$3039,04 \pm 1440,89$	$109,85 \pm 61,89$	$14,50 \pm 9,67$	$5,59 \pm 4,80$

† - $p < 0,05$ достовірність відмінностей між групами 1 та 2 хворих

Хворі з артеріальною гіпертензією мали достовірно вищий рівень ФРД-15 ($3824,71 \pm 2474,41$ та $3039,04 \pm 1440,89$ пг/мл $p < 0,05$, відповідно) в порівнянні з хворими без АГ.

Проведено аналіз рівнів біомаркерів запалення в залежності від ступіня артеріальної гіпертензії на момент включення хворих в дослідження. Всі хворі були розділені на групи за рівнем артеріального тиску згідно з настановою 2018 року Європейської асоціації кардіологів [8]: (табл. 3.1.11).

**Рівні біомаркерів запалення в плазмі хворих залежно від ступіня АГ
($M \pm s^x$)**

Рівень АГ	Біомаркери запалення			
	ФРД-15 (пг/мл)	P-селектин (нг/мл)	Галектин-3 (нг/мл)	вч-СРБ (мг/л)
1 ступінь АГ (n=31)	1892,06±788,23	111,50±45,81	12,28±4,88	6,86±3,95
2 ступінь АГ (n=26)	2346,26±1274,45	111,10±35,60	11,88±5,39	4,85±3,20
3 ступінь АГ (n=8)	3303,33±1811,94†	133,95±28,13†	11,58±4,95	4,81±4,10

†- $p < 0.05$ достовірність відмінностей в порівнянні з групою хворих з 1 ступенем АГ

Відзначено достовірне збільшення рівня ФРД-15 у хворих з 3 ступенем артеріальної гіпертензії (1892,06±788,23; 2346,26±1274,45 та 3303,33±1811,94 пг/мл $p < 0.05$, відповідно) в порівнянні з хворими з 1 та 2 ступенем. Також рівень P-селектину був достовірно більшим у хворих з 3 ступенем АГ (133,95±28,13 нг/мл) в порівнянні з хворими з 1 та 2 ступенем (111,50±45,81 та 111,10±35,60 нг/мл $p < 0.05$, відповідно), в той же час середній рівень Галектіна-3 був достовірно не відрізнявся у хворих з різним ступенем АГ.

Проведено аналіз рівнів біомаркерів запалення в залежності від стадії в АГ. Всі хворі були розділені на 3 стадії згідно з настановою 2018 року Європейської асоціації кардіологів [8]: (таблиця 3.1.12).

**Рівні біомаркерів запалення в плазмі хворих в залежності від стадії
АГ ($M \pm s^x$)**

Стадія АГ	Біомаркери запалення			
	ФРД-15 (пг/мл)	Р-селектин (нг/мл)	Галектин-3 (нг/мл)	вч-СРБ (мг/л)
1 стадія (n=4)	3278,45±2341,54	97,71±30,69	11,25±3,40	8,91±4,38
2 стадія (n=18)	2096,23±1613,24	123,59±51,82	9,85±3,86	6,98±2,73
3 стадія (n=86)	3083,02±2054,41†	107,91±33,31	13,31±5,52†	6,05±4,68
Всього (n=108)	2944,59±2004,66	110,14±37,08	12,66±5,35	6,53±4,26

†- $p < 0.05$ достовірність відмінностей в порівнянні з групою хворих з 2 стадією АГ.

Рівень ФРД-15 був недостовірно вищий у хворих з 3 стадією в порівнянні з хворими з 2 стадією АГ (3083,02±2054,41 та 2096,23±1613,24 пг/мл; $p > 0.05$, відповідно). Також спостерігалось недостовірне підвищення рівня ФРД-15 в групі хворих з 1 стадією АГ. Також в групі хворих з 3 стадією АГ спостерігався достовірно більш високий рівень Галектину-3 в порівнянні з хворими з 2 стадією АГ (13,31±5,52 та 9,85±3,86 нг/мл; $p < 0.05$, відповідно). Рівні Р-селектину та вч-СРБ мали лише недостовірні тенденції до відмінностей між групами порівняння в залежності від стадії АГ.

З метою перевірки наявності різниці між групами порівняння за стадіями артеріальної гіпертензії проведено дисперсійний аналіз ANOVA (таблиця 3.1.13.)

**Результати дисперсійного аналізу ANOVA відмінностей рівнів
біомаркерів в групах хворих з різними стадіями АГ**

	F	Значущість
Галектин-3	3,398	0,037
P-селектин	1,581	0,211
ФРД-15	1,159	0,320
СРБ	0,627	0,541

За даними дисперсійного аналізу ANOVA було виявлено достовірну відмінність рівнів Галектину-3 в групах хворих з різними стадіями АГ ($F = 3,398$, значимість $0,037$), що підтвердило отримані попередні дані про достовірне збільшення рівня Галектину-3 з хворих з 3 стадією АГ. Достовірних відмінностей між рівнями ФРД-15, P-селектину та вч-СРБ в групах з різними стадіями АГ за даними дисперсійного аналізу не виявлено.

Вивчено зв'язок рівнів нових біомаркерів запалення з курінням у хворих на артеріальну гіпертензію (таблиця 3.1.14).

Таблиця 3.1.14

**Рівні біомаркерів запалення в плазмі хворих на артеріальну
гіпертензію в залежності від куріння ($M \pm s^x$)**

	ФРД-15 (пг/мл)	P-селектин (нг/мл)	Галектин-3 (нг/мл)	вч-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

* - $p < 0,05$ достовірність відмінностей в порівнянні з групою хворих на АГ, які не курять

У групі курців хворих на АГ виявлено достовірно нижчий рівень Галектіна-3 в порівнянні з хворими що не курять ($9,25 \pm 2,52$ та $13,29 \pm 6,08$

нг/мл відповідно, $p < 0,05$). Був виявлений недостовірно нижчий рівень ФРД-15 в порівнянні з хворими що не курять ($2504,12 \pm 1526,89$ та $2991,99 \pm 2007,59$ пг/мл відповідно, $p > 0,05$). Також відзначалося недостовірне збільшення рівня Р-селектину та вч-СРБ у хворих, які курять в порівнянні з хворими АГ, які не курять ($111,17 \pm 58,47$ та $109,98 \pm 37,69$ нг/мл; $7,61 \pm 4,90$ та $6,11 \pm 4,26$ мг/мл відповідно, $p > 0,05$).

Були проаналізовані рівні біомаркерів запалення у хворих в залежності від наявності у хворих ішемічної хвороби серця (ІХС) згідно з Рекомендаціями Європейського товариства кардіологів 2019 року [212]. Серед хворих, включених в дослідження, у 39 була ІХС.

Рівень ФРД-15 був достовірно вище в групі хворих з супутньою ішемічною хворобою серця ($3374,98 \pm 2767,81$ та $2764,11 \pm 1484,56$ пг/мл відповідно, $p < 0,05$). Була виявлена недостовірною тенденція до збільшення рівня Р-селектину і Галектіна-3 у хворих, які мають ішемічну хворобу серця (табл. 3.1.15).

Таблиця 3.1.15.

Рівні біомаркерів запалення в плазмі хворих на ішемічну хворобу серця в залежності від наявності ішемічної хвороби серця ($M \pm s^x$)

ІХС	Біомаркери запалення			
	ФРД-15 (пг/мл)	Р-селектин (нг/мл)	Галектин-3 (нг/мл)	вч-СРБ (мг/л)
ІХС наявна (n=39)	$3374,98 \pm$	$102,03 \pm$	$11,76 \pm$	$5,94 \pm$
	$2767,81^*$	$28,75$	$4,75$	$4,96$
ІХС відсутня (n=82)	$2764,11 \pm$	$113,95 \pm$	$13,38 \pm$	$6,56 \pm$
	$1484,56$	$44,15$	$6,38$	$4,02$

* - $p < 0,05$ достовірність відмінностей в порівнянні з групою хворих без ІХС

Про відсутність достовірних зв'язків рівнів біомаркерів запалення з супутньою ішемічною хворобою серця свідчать дані кореляційного аналізу, який не дозволив виявити достовірних кореляційних зв'язків з біомаркерів запалення з ІХС, окрім ФРД-15.

Важливим фактором, який може впливати на ступінь запалення є рівень ліпідів в плазмі хворих. Відповідно до цього, проведено аналіз рівнів біомаркерів запалення в залежності від наявності, чи відсутності дисліпідемії на підставі оцінки рівня холестерину ЛПНЩ (таблиця 3.1.16).

Таблиця 3.1.16.

Рівні біомаркерів запалення в плазмі хворих на артеріальну гіпертензію в залежності від рівня ЛПНЩ (М ± s^x)

Рівень ЛПНЩ	Біомаркери запалення			
	ФРД-15 (пг/мл)	P-селектин (нг/мл)	Галектин-3 (нг/мл)	вч-СРБ (мг/л)
ЛПНЩ ≥ 3.0 ммоль/л (N=38)	3081,43±2336,91	113,29±42,28	13,26±6,53	6,62±4,42
ЛПНЩ <3.0 ммоль/л (N=71)	2607,80±1430,31	99,49±36,51	11,51±4,99	5,58±4,19

* - $p < 0.05$ достовірність відмінностей в порівнянні з групою хворих з ЛПНЩ <3.0 ммоль/л.

У групі хворих з ЛПНЩ <3.0 ммоль/л виявлено недостовірно нижчий рівень Галектіна-3 в порівнянні з групою хворих з ЛПНЩ ≥3.0 ммоль/л (11,51 ± 4,99 та 13,26 ± 6,53 нг/мл відповідно, $p > 0,05$). Був виявлений недостовірно нижчий рівень ФРД-15 в групі хворих з ЛПНЩ <3.0 ммоль/л в порівнянні з групою хворих з ЛПНЩ ≥3.0 ммоль/л (2607,80 ± 1430,31 та 3081,43 ± 2336,91 пг/мл відповідно, $p < 0.05$). Також відзначалося недостовірне збільшення рівня

Р-селектину та вч-СРБ у хворих з ЛПНЩ ≥ 3.0 ммоль/л в порівнянні з хворими з ЛПНЩ < 3.0 ммоль/л.

З метою перевірки наявності різниці між групами порівняння в залежності від рівня ЛПНЩ проведено дисперсійний аналіз (таблиця 3.1.17)

Таблиця 3.1.17.

Результати дисперсійного аналізу відмінностей рівнів біомаркерів в групах хворих з різними рівнями холестерину ЛПНЩ

Біомаркери	t-критерій для рівності середніх	
	t	знач. (Двостороння)
Галектин-3	1,439	0,153
	1,559	0,122
Р селектин	1,701	0,092
	1,778	0,079
ФРД 15	0,893	0,375
	1,052	0,297
СРБ	0,723	0,474
	0,731	0,470

За даними дисперсійного аналізу жоден з нових біомаркерів запалення не мав достовірних відмінностей в групах порівняння.

Про відсутність достовірних зв'язків рівнів біомаркерів запалення з рівнями ЛПНЩ свідчать дані кореляційного аналізу, який не дозволив виявити достовірних кореляційних зв'язків жодного з біомаркерів запалення з ЛПНЩ (для Галектину-3 $r=0.078$, $p=0,423$, для Р-селектину $r=0.160$, $p=0,097$, для ФРД-15 $r=0.009$, $p=0,938$, для вч-СРБ $r=0.010$, $p=0,954$, відповідно).

Були проаналізовані рівні біомаркерів запалення у хворих з залежності від наявності супутньої фібриляції передсердь (таблиця 3.1.18). Супутня фібриляція передсердь була діагностована у 18 хворих.

Рівні біомаркерів запалення в плазмі хворих в залежності від наявності супутньої фібриляції передсердь (M ± s^x)

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

* - p<0.05 достовірність відмінностей в порівнянні з групою хворих без фібриляції передсердь

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

3.2. Зв'язок рівнів ФРД-15, P-селектину та Галектину-3 у плазмі крові з ураженням органів-мішеней у хворих з АГ в поєднанні з ЦД 2 типу.

Аналіз ураження органів мішеней у хворих, включених в дослідження проводився згідно з настановою 2018 року Європейської асоціації кардіологів [8], яка рекомендує використовувати оцінку гіпертрофії міокарду лівого шлуночка за даними ЕКГ (індекс Соколова-Лайона), або УЗДС, ураження судин за товщиною комплексу інтима-медіа каротидних артерій та ураження нирок за рівнем ШКФ та альбумінурії.

Зважаючи на дуже низьку чутливість індексу Соколова-Лайнона (лише 11%), з метою оцінки ГЛЖ було використане ультразвукове дослідження серця з розрахунком індексу маси міокарду за формулою Devereux (детальний опис наведено в розділі 2). Були проаналізовані рівні біомаркерів запалення у хворих в залежності від наявності у хворих гіпертрофії лівого шлуночка згідно з класифікацією ASE [214].

До першої групи були включені 107 хворих в яких за даними ультразвукового дослідження серця була виявлена гіпертрофія міокарду лівого шлуночка. В групу порівняння увійшли 15 хворих без ГЛЖ (табл. 3.2.1.).

Таблиця 3.2.1.

Рівні біомаркерів запалення в плазмі хворих в залежності від наявності гіпертрофії міокарду лівого шлуночка ($M \pm s^x$)

ГЛШ	Біомаркери запалення			
	ФРД-15 (пг/мл)	P-селектин (нг/мл)	Галектин-3 (нг/мл)	вч-СРБ (мг/л)
З ГЛШ (n=107)	2828,21±1407,11*	108,60±45,22	13,51±6,32*	5,56±4,37
Без ГЛШ (n=15)	2460,04±1441,85	110,94±35,82	9,07±2,32	4,05±2,09

* - $p < 0.05$ достовірність відмінностей в порівнянні з групою хворих з ГЛШ

Виявлено, що в групі хворих з ГЛШ рівень ФРД-15 в плазмі крові хворих був достовірно вище, ніж у хворих без ГЛШ (2828,21±1407,11 та 2460,04 ± 1441,85 пг/мл відповідно, $p < 0.05$). Також, у хворих з гіпертрофією міокарду лівого шлуночка спостерігалось достовірне збільшення рівня Галектину-3 (13,51 ± 6,32 та 9,07 ± 2,32 нг/мл відповідно, $p < 0.05$). Також була виявлена недостовірна тенденція до збільшення рівня вч-СРБ в групі хворих з

гіпертрофією міокарду лівого шлуночка в порівнянні з хворими без ГЛШ. Рівень в плазмі Р-селектину був майже однаковим в групах порівняння.

З метою оцінки зв'язків біомаркерів запалення з ГЛШ проведено кореляційний аналіз між рівнями біомаркерів в плазмі та індексом маси міокарду лівого шлуночка за даними ультразвукового дослідження серця. Був виявлений достовірний кореляційний зв'язок між рівнем ФРД-15 та ІММЛШ ($r=0,324$, $p = 0,023$). При аналізі зв'язків рівня Галектину-3 в плазмі і ІММЛШ хворих був виявлений достовірний зв'язок, ($r = 0,355$, $p = 0,017$). Не було виявлено достовірного зв'язку рівня Р-селектину з ІММЛШ, що підтверджувалося низьким коефіцієнтом кореляції ($r = -0,098$, $p = 0,284$). Не виявлено достовірного зв'язку рівня між рівнем вч-СРБ в плазмі і ІММЛШ, коефіцієнт кореляції ($r = 0,119$, $p = 0,469$).

З метою оцінки ураження нирок у хворих на артеріальну гіпертензію ЄТК рекомендує використовувати розрахункову швидкість клубочкової фільтрації. Хворі, які були включені в дослідження були поділені на групи порівняння в залежності від рШКФ за класифікацією KDIGO 2012. В першу групу увійшли 58 хворих з нормальною ШКФ (≥ 90 мл/хв/1.73 м²), в другу групу 25 хворих з помірно зниженою ШКФ (60-89 мл/хв/1.73 м²) і в 3 групу 34 хворі зі зниженням ШКФ від 45 до 59 мл/хв/1.73 м².

Достовірних відмінностей рівня ФРД-15 в групах порівняння за рівнем ШКФ не виявлено (таблиця 3.2.2).

Таблиця 3.2.2.

Рівні біомаркерів запалення в плазмі хворих в залежності від швидкості клубочкової фільтрації ($M \pm s^x$)

ШКФ	Біомаркери запалення			
	ФРД-15 (пг/мл)	Р-селектин (нг/мл)	Галектин-3 (нг/мл)	вч-СРБ (мг/л)
≥ 90 мл/хв/1.73 м ² (n=58)	2853,66± 2269,04	130,55± 21,04	6,71± 4,68	4,81± 2,68

60-89 мл/хв/1.73 м ² (n=25)	2945,13± 3191,77	103,51± 42,93	11,54± 5,87	6,71± 4,68
45-59 мл/хв/1.73 м ² (n=34)	2685,54± 2856,91	110,08± 39,60	13,89± 9,81*	7,50± 4,98*

* - $p < 0.05$ достовірність відмінностей в порівнянні з групою хворих з ШКФ ≥ 90 мл/хв/1.73 м²

Також було виявлено достовірне збільшення рівнів Галектину-3 ($13,89 \pm 9,81$ та $6,71 \pm 4,68$ нг/мл відповідно, $p < 0.05$) та вч-СРБ ($7,50 \pm 4,98$ та $4,81 \pm 2,68$ нг/мл відповідно, $p < 0.05$) в групі хворих з ШКФ від 45 до 59 мл/хв/1.73 м² в порівнянні з хворими з ШКФ ≥ 90 мл/хв/1.73 м². Рівень в плазмі Р-селектину не відрізнявся достовірно в групах порівняння, спостерігалась лише недостовірною тенденція до більш високого рівня Р-селектину в групі хворих з ШКФ ≥ 90 мл/хв/1.73 м².

З метою оцінки зв'язків біомаркерів запалення з функцією нирок проведено кореляційний аналіз між рівнями біомаркерів в плазмі та розрахунковою ШКФ. Був виявлений недостовірний кореляційний зв'язок між рівнем ФРД-15 та ШКФ ($r = 0,212$, $p = 0,68$). При аналізі зв'язків рівня Галектину-3 в плазмі і ШКФ хворих був виявлений слабкий зворотній достовірний зв'язок, ($r = -0,362$, $p = 0,042$). Не було виявлено достовірного зв'язку рівня Р-селектину з віком хворих, що підтверджувалося низьким коефіцієнтом кореляції ($r = -0,098$, $p = 0,284$). Також виявлено зворотній достовірний зв'язок рівня вч-СРБ в плазмі і ШКФ хворих, коефіцієнт кореляції ($r = -0,231$, $p = 0,031$).

З метою оцінки дисфункції ендотелію та ураження нирок у хворих на артеріальну гіпертензію європейське товариство кардіологів рекомендує використовувати альбумінурію та оцінювати її за співвідношенням альбуміну до креатиніну в одноразовому зразку сечі. Якщо макроальбумінурія

розглядається як маркер ураження нирок, то мікроальбумінурія використовується як маркер дисфункції ендотелію. Хворі, які були включені в дослідження були поділені на групи порівняння в залежності від співвідношення альбуміну до креатиніну в сечі за класифікацією KDIGO 2012. В першу групу увійшли 61 хворий з відсутністю, або незначною альбумінурією (категорія А1), в другу групу 32 хворих з помірною альбумінурією (категорія А2) і в 3 групу 24 хворих зі масивною альбумінурією (категорія А3).

Достовірних відмінностей рівня Галектину-3 та Р-селектину в групах порівняння за рівнем альбумінурії не виявлено (таблиця 3.2.3).

Таблиця 3.2.3.

Рівні біомаркерів запалення в плазмі хворих в залежності від категорії альбумінурії ($M \pm s^x$)

Альбумінурія (альбумін/креатинін в сечі)	Біомаркери запалення			
	ФРД-15 (пг/мл)	Р-селектин (нг/мл)	Галектин-3 (нг/мл)	вч-СРБ (мг/л)
А1 (< 30 мг/г) (n=61)	2332,23±	112,21±	9,22±	4,34±
	1879,98	32,54	4,89	3,12
А2 (30-300 мг/г) (n=32)	2645,87±	113,63±	10,77±	5,84±
	2211,34	34,29	6,12	3,99
А3 (> 300 мг/г) (n=24)	3245,21±	120,76±	11,76±	8,76±
	2119,58*	41,73	7,33*	3,75*

* - $p < 0.05$ достовірність відмінностей в порівнянні з групою хворих з альбумінурією категорії А1

Виявлено, що в групі хворих з альбумінурією категорії А3 рівень ФРД-15 в плазмі крові хворих був достовірно вище, ніж у хворих без альбумінурії (3245,21± 2119,58 та 2332,23± 1879,98 пг/мл відповідно, $p < 0.05$). Також був

виявлений достовіро вищий рівень вч-СРБ в групі хворих з з альбумінурією категорії А3 в порівнянні з хворими без альбумінурії.

З метою оцінки зв'язків біомаркерів запалення з функцією нирок проведено кореляційний аналіз між рівнями біомаркерів в плазмі та співвідношенням альбуміну до креатиніну в сечі. Був виявлений достовірний кореляційний зв'язок між рівнем ФРД-15 та альбумінурією ($r = 0,298$, $p = 0,024$). Також виявлено достовірний зв'язок рівня вч-СРБ в плазмі і альбумінурією, коефіцієнт кореляції ($r = -0,348$, $p = 0,012$). При аналізі зв'язків рівня Галектину-3 в плазмі і альбумінурією був виявлений слабкий недостовірний зв'язок, ($r = -0,092$, $p = 0,264$). Не було виявлено достовірного зв'язку рівня Р-селектину з альбумінурією, що підтверджувалося низьким коефіцієнтом кореляції ($r = 0,081$, $p = 0,352$).

Обговорення результатів розділу 3.

Підвищення рівня всіх біомаркерів запалення у хворих з АГ та ЦД2Т, включених в наше дослідження в порівнянні з практично здоровими особами може бути відображенням активації системного запалення як внаслідок АГ [44], так і ЦД2Т [70], при цьому, активуються всі патогенетичні ланки запалення. ФРД-15 активує через інтерлейкін-6 (IL) -6 прозапальні механізми [216]. Для підвищення рівня ФРД-15 необхідна активація промотора, що містить р53 фактор транскрипції, який є фундаментальною відповіддю клітин на запалення, оксидативний стрес, онкогенну активацію [218]. Виявлене в нашому дослідженні підвищення рівнів біомаркерів запалення у хворих на АГ і ЦД 2 типу є наслідком пошкодження клітин, пов'язаного з оксидативним стресом та низько-інтенсивним системним запаленням.

Основні біомаркери запалення представлені групами за різними ланками патогенезу: гуморальні механізми запалення (С-реактивний білок, інтерлейкін-6, фактор ростової диференціації-15, розчинний супресор туморогенезу 2, галектин-3); активація тромбоцитів (розчинний ліганд CD40,

P-селектин); нестабільність бляшок (ліпопротеїнова асоційована фосфоліпаза A2, матрична металопротеїназа-9) [126]. Якщо, СРБ є відносно неспецифічним і являють собою загальний кінцевий фрагмент запального каскаду [128], нові біомаркери представляють різні стадії запального шляху та оксидативного стресу: CD40-ліганд, молекула міжклітинної адгезії-1 (ICAM-1) і P-селектин ініціюють клітинну адгезію та трансміграцію; цитокіни і хемокіни (моноцитарний хіміотрактантний білок-1) викликають активацію лейкоцитів та реакцію гострої фази, фактор ростової диференціації-15 (ФРД-15), також відомий як макрофагальний інгібітор цитокіну-1 (MІС-1) завдяки підвищеній секреції у відповідь на прозапальні цитокіни, обмежуює подальшу активацію пізньо-фазних макрофагів [129] та визначає баланс між шляхами активації макрофагів m1 та m2, тоді як галектин-3 відіграє регуляторну роль у декількох стадіях безперервного процесу від гострого запалення до хронічного запалення та вироблення тканинного фібрину [140].

Взаємозв'язки між рівнями нових біомаркерів запалення майже не вивчалися, як і зв'язок їх рівня з рівнем СРБ. Проведений в нашому дослідженні аналіз зв'язків між біомаркерами запалення показав наявність достовірного зв'язку між рівнями Галектіна-3 і ФРД-15 в плазмі хворих з артеріальною гіпертензією, при цьому був відсутній зв'язок обох біомаркерів з рівнем P-селектину та зі стандартним маркером системного запалення вч-СРБ. Отримані в нашому дослідженні дані можуть свідчити про те що маркери, які відносять до системи цитокінів та хемокінів активуються одночасно, в той час, як селектини (зокрема, P-селектин), які відносяться до системи активації клітинних механізмів запалення, мають інші механізми активації, та не корелюють з рівнем цитокінів та хемокінів. Нарешті, СРБ, який є неспецифічним кінцевим продуктом активації системного запалення [128], залежить від різних шляхів активації запалення та не корелює з рівнями, як цитокінів, так і селектинів. Але, важливо те, що це створює передумови для отримання за допомогою нових біомаркерів додаткової діагностичної та

прогностичної інформації у хворих з АГ в поєднанні з цукровим діабетом 2 типу.

При аналізі основних груп порівняння виявлено більший вплив ЦД2Т в порівнянні з артеріальною гіпертензією на рівень в плазмі ФРД-15. Крім того, отримані нами дані на підставі кореляційного та регресійного аналізу показали наявність достовірного зв'язку рівня ФРД-15 та вч-СРБ з підвищення рівня глікемії (за рівнем HbA1c та глікемії натще). Це може бути зумовлено іншими факторами, окрім участі ФРД-15 в процесах запалення. По-перше, нещодавнє відкриття білка α -подібного (GFNAL) сімейства клітинних рецепторів гліальної клітини (GDNF) як кон'югантного рецептора ФРД-15 призвело до відкриття ролі ФРД-15, як регулятора енергетичного [130], але, і до ідентифікації GFRAL, кілька досліджень уже повідомляли, що введення ФРД-15 викликало активацію c-Fos у регіонах AP та NTS, внаслідок чого зменшилось споживання їжі та зменшилась маса тіла незалежно від лептину [132]. Отже, порушення енергетичного метаболізму, можуть бути додатковим стимулом для збільшення рівня ФРД-15 у хворих на ЦД2Т, при цьому, збільшення рівня ФРД-15 носить адаптивний характер та направлене на зменшення вживання їжі. Крім того, хворі з ЦД2Т, включені в наше дослідження приймали метформін, згідно стандартів лікування, який може підвищувати рівень в плазмі ФРД-15 внаслідок чого, реалізується сприятливий вплив метформіну на енергетичний баланс та масу тіла [135]. Призначення метформіну має більш значний вплив на підвищення рівня ФРД-15, що найбільш вірогідно, зумовило більш значне підвищення рівня ФРД-15 у хворих на ЦД2Т в порівнянні з хворими на АГ.

Отримані дані в ході аналізу впливу глікемії на рівень ФРД-15 показали, що значне підвищення рівня біомаркера спостерігалось тільки у хворих зі встановленим діагнозом ЦД, в той час, як хворі з пре-діабетом не мали достовірного підвищення рівня ФРД-15, незважаючи на те, що гіпертрофія адипоцитів, яка спостерігається вже на стадії пре-діабету є основним пусковим механізмом активації про-запальних шляхів у жировій тканині [68].

Підвищена експресія генів, що кодують, TNF α , IL-1 β , IL-6, IL-18 і моноцитарний хіміотрактантний білок-1 (MCP-1), яка спостерігається в жировій тканині призводить до помірного підвищення запальних маркерів у сироватці [65], що спостерігалось у хворих з пре-діабетом, включених в наше дослідження. Вірогідно, призначення метформіну хворим за показанням ЦД2Т призвело до додаткового підвищення рівня ФРД-15 і зробила різницю достовірною в порівнянні з хворими без діабету та навіть, з хворими на пре-діабет.

В той же час, відсутність достовірного зв'язку рівня галектину-3 та Р-селектину з рівнем глікемії та наявністю ЦД2Т підтверджує, що АГ та ЦД призводять до активації різних патогенетичних механізмів запалення, і, якщо, ЦД дає додаткову активацію ФРД-15, то у відношенні галектину-3 та Р-селектину цієї специфічності процесу не спостерігається.

Серед інших факторів, які можуть потенційно впливати на рівні біомаркерів, стать не впливала достовірно у хворих, включених в наше дослідження на рівень ФРД-15, хоча спостерігалась значна тенденція до більш високого рівня у чоловіків, як це спостерігалось і в інших дослідженнях [220]. Щодо рівня галектину-3 та він не мав гендерної різниці, як і в інших дослідженнях [222].

Вік хворих є більш потужним фактором, який впливає на рівень біомаркерів запалення, зокрема, ФРД-15 та галектину-3. В нашому дослідженні, рівень ФРД-15 був значно підвищений у хворих старіше 70 років та мав лінійну залежність від віку хворих за даними регресійного та кореляційного аналізу. Плазмові концентрації ФРД-15 збільшуються під час метаболічних адаптацій, таких як фізичні навантаження та при різних патологіях, включаючи серцево-судинні захворювання, запалення, рак, ожиріння, мітохондріальні захворювання, а також під час старіння [158]. Більш того, ФРД-15 визнано перспективним маркером старіння [159]. Отримані в нашому дослідженні дані підтвердили потужний зв'язок рівня ФРД-15 з віком хворих, який виявлений в інших дослідженнях [224].

Також рівні галектину-3 достовірно вище у хворих похилого віку, як це було показано в нашому дослідженні та кількох інших [222]. Збільшення рівня Галектину-3 з віком хворих, включених в дослідження може бути пов'язане зі «старінням» міокарду до клінічних проявів серцево-судинних захворювань [226]. На відміну від ФРД-15 та галектину-3, Р-селектин не демонстрував залежність від віку хворих, а для вч-СРБ спостерігалась лише тенденція, яка не досягла рівня достовірності.

Виявлена в нашому дослідженні залежність рівня ФРД-15 від артеріального тиску та достовірно вищий рівень ФРД-15 у хворих з АГ 3 ступеня зумовлений його активацією як компенсаторного механізму, який протидіє оксидативному стресу та активованому ним системному низькоінтенсивному запаленню.

Також, нами було виявлено достовірне збільшення рівня Р-селектину у хворих з АГ 3 ступені. Відомо, що Р-селектин, який виділяється на активованих тромбоцитах і ендотеліальних клітинах, може діяти як констрліганд для GPIIb α і, таким чином, може сприяти адгезії тромбоцитів / утворення тромбу [228]. Вірогідно, виявлене збільшення рівня Р-селектину відображає активацію тромбоцитарної ланки системного запалення у хворих з АГ 3 ступені та високий ризик атеротромбозу. Було показано, що збільшення напруги тиску у кардіоміоцитах, яке спостерігається при збільшенні АТ, активує мРНК, яке відповідає за збільшення продукції ФРД-15 та IL-16 [229]. Клітини міокарда продукують та виділяють ФРД-15 під час стимуляції окислювальним стресом, запаленням, ішемією та механічним стресом, що, як вважають деякі автори, допомагає відновити міокард та захистити серце [145]. Але, на тваринних моделях було показано, що Галектин-3, ФРД-15 та TIMP-1 в плазмі, хоча і мають значні зміни експресії в серці при ремоделюванні, але радше їх зміни пов'язані зі стресом, перш за все оксидативним в інших тканинах і таким чином надають неспецифічну інформацію щодо стану здоров'я окрім процесів, що відбуваються в серці [146]. Крім того, було

показано тісний зв'язок рівня ФРД-15 та жорсткістю аорти у хворих на артеріальну гіпертензію [230].

Збільшення рівня Галектіна-3 пов'язане, перш за все з розвитком фіброзу, стандартним маркером якого він визнаний, а також розвитком серцевої недостатності і ЦД2Т [231].

Перенесений інфаркт міокарду в анамнезі (більше 1 року до включення в дослідження) не впливав достовірно на рівні біомаркерів запалення ФРД-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 ФРД-15 та Галектину-3, яке має прогностичне значення у цих хворих [232, 233]. В той же час, виявлена у хворих супутня ішемічна хвороба серця без ІМ достовірно впливана на підвищення рівня ФРД-15 у цих хворих.

Також не впливала на рівні ФРД-15 та Галектину-3 наявність у хворих супутньої фібриляції передсердь, що може бути зумовлено невеликою кількістю вибірки цих хворих, зважаючи на те, що в деяких дослідженнях було показано, що рівень галектину-3 достовірно вище у хворих з фібриляцією передсердь в порівнянні з хворими без ФП [234]. Значне та достовірне зниження рівня Р-селектину у хворих з фібриляцією передсердь пов'язане з прийомом пероральних антикоагулянтів, які блокують продукцію тромбоцитами Р-селектину цими хворими [235].

ФРД-15 та галектин-3 мали значний зв'язок з гіпертрофією міокарду лівого шлуночка у хворих, включених в наше дослідження. У своєму дослідженні Ханатані та ін. [236] повідомили про значно підвищений рівень ФРД-15 у сироватці крові у пацієнтів з гіпертонічною ГЛШ порівняно зі здоровими контрольними групами та пацієнтами з гіпертрофічною кардіоміопатією. Аналогічно Коу та ін. [237] у своєму недавньому дослідженні продемонстрували підвищений рівень ФРД-15 у сироватці крові у пацієнтів із АГ з ГЛШ порівняно з тими, які не мають ГЛШ та контрольних груп. Однак рівень ФРД-15 у їхньому дослідженні був нижчим у пацієнтів з АГ без ГЛШ

порівняно зі здоровими контрольними групами. В іншому дослідженні Сюе та ін. [238], виявлено, що рівень ФРД-15 у пацієнтів із АГ із ГЛШ значно більший порівняно з рівнем АГ у пацієнтів без ГЛШ. Однак контрольної групи в їх дослідженні не було. Оскільки в цих дослідженнях було показано, що ГЛШ має незалежну та значну асоціацію з рівнем ФРД-15 в цілому, ми враховували ймовірний вплив ГЛШ на рівень ФРД-15 у сироватці крові. Проте, тісний зв'язок ФРД-15 та ГЛШ був показаний як в рандомізованих [239], так і в когортних дослідженнях [237].

Зв'язок галектину-3 з ГЛШ мінш однозначний, хоча він є визнаним маркером фіброзу. Проте, в деяких дослідженнях не вдалось знайти впливу ГЛШ на рівень галектину-3 у хворих на АГ та гіпертрофічну кардіопатію [237, 240].

Значно більш потужний зв'язок рівня галектину-3 зі зниженням функції нирок, як це було показано в кількох дослідженнях, які дали однозначні результати [241] та альбумінурією [242]. На відміну від галектину-3, ФРД-15 за даними більшості досліджень був більше пов'язаний з альбумінурією у хворих на ЦД2Т [243], ніж зі зниженням ШКФ.

Висновки розділу 3.

1. У хворих на АГ та ЦД2Т, маркери запалення ФРД-15, галектин-3 та Р-селектин достовірно підвищені в порівнянні з контролем, що може відображати різні патогенетичні шляхи активації системного запалення, при чому, тільки ФРД-15 та галектин-3 демонструють зв'язки між собою ($r = 0,260$ $p = 0,022$), що створює передумови для індивідуалізації терапевтичних цілей.
2. При поєднанні АГ і ЦД 2 типу виявлено більш потужний вплив ЦД2Т на достовірне підвищення рівня ФРД-15 за рахунок кореляції з рівнем глікемії, а крім того, не-запального механізму дії ФРД-15, так і впливу метформіну. Крім того, на підвищенні рівня ФРД-15 впливав вік хворих, рівень артеріального тиску та наявність супутніх ішемічної хвороби серця та ФП.

Підвищення рівня галектину-3 спостерігалось у хворих з ознаками розвитку фіброзу, зокрема при 3 стадії АГ, так само збільшувався рівень Р-селектину, що може відображати активацію тромбоцитарного компоненту та збільшення ризику атеротромбозу. Достовірне зменшення рівня Р-селектину у хворих з ФП може бути зумовленим одночасним прийомом антикоагулянтів та антиагрегантів.

3. ФРД-15 та галектин-3 демонстрували зв'язок з ГЛШ, проте більш потужна залежність спостерігалась між рівнями ФРД-15 та рівнями ШКФ і альбумінурії.

Результати розділу 3 опубліковані:

1. Більченко А.О. Новітні біомаркери запалення у хворих на артеріальну гіпертензію та неалкогольну жирову хворобу печінки// Збірник тез Міжвузівської конференції молодих вчених та студентів «Медицина третього тисячоліття» - Харків – 2017р. – с. 102-103
2. Більченко А.О. Вплив віку на рівень галектину-3 та р-селектину у хворих з артеріальною гіпертензією у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу // Збірник тез науково-практичної конференції за участю міжнародних спеціалістів «щорічні терапевтичні читання: медикаментозна та немедикаментозна профілактика неінфекційних захворювань: погляд в майбутнє» м. Харків 2017 р.
3. Більченко А.О. «Зв'язок рівнів Галектину-3, Р-селектину і Фактору ростової диференціації 15 у плазмі крові у хворих з артеріальною гіпертензією в поєднанні з цукровим діабетом 2 типу зі статтю та віком»// Медицина сьогодні і завтра -2017 - №2(75) – С.18-21
4. Базальний рівень Галектину-3, Р-селектину та 15 у плазмі крові у хворих з АГ у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу. Більченко А.О.// Експериментальна і клінічна медицина – 4 (77) 2017 – с. 29-31

5. Більченко А.О. Вплив статі на рівень галектину-3 та р-селектину у хворих з артеріальною гіпертензією у поєднанні з цукровим діабетом// Збірник тез Міжвузівської конференції молодих вчених та студентів «Медицина третього тисячоліття» - Харків – 2018р. – с. 89
6. Більченко А.О. «Зв'язок рівня нових маркерів запалення у хворих на артеріальну гіпертензію та цукровий діабет 2 типу із чинниками серцево-судинного ризику»// Проблеми безперервної медичної освіти та науки - 2018 - №4(32) – С.88-91
7. AV. Bilchenko, AA. Bilchenko, MA. Khvysiuk Circulating biomarkers of inflammation and left ventricular hypertrophy in patients with heart failure with preserved ejection fraction.// Abstracts of the Heart Failure 2018 and the World Congress on Acute Heart Failure, 26-29 May 2018, Vienna, Austria. Eur J Heart Fail. 2018 May;20 Suppl 1. Poster 935., p. 220. doi: 10.1002/ejhf.1197.
8. Більченко А.О., Бабак О.Я. Вплив ішемічної хвороби серця на рівень фактору ростового диференціювання 15 у хворих з артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом 2 типу //«Актуальні питання діагностики та лікування внутрішніх хвороб на прикладі клінічного випадку», (присвячено 100-річчю від дня народження академіка Л.Т. Малої) /збірник тез, Харків ХНМУ, 2018. С. 91-92
9. Більченко А. О. Вплив куріння на рівень галектину-3 у хворих з артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом 2 типу.// Збірник матеріалів міжнародної науково-практичної конференції «Актуальні питання розвитку медичних наук у ХХІ ст.» 25-26 травня 2018р с 20
- 10.Більченко А. Вплив ішемічної хвороби серця на рівні нових біомаркерів запалення у хворих з артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом 2 типу. Медицина третього тисячоліття: Збірник тез міжвузівської конференції молодих вчених та студентів (Харків – 29-31 січня 2019р.) Харків, 2019.
- 11.Більченко А.О. Вплив швидкості клубочкової фільтрації на рівні нових біомаркерів запалення у хворих з артеріальною гіпертензією та цукровим

- діабетом 2 типу «Ювілейні терапевтичні читання. Клінічна та профілактична медицина: досвід та нові напрямки розвитку», присвячена 100-річчю від дня народження академіка Л.Т. Малої м. Харків, 11-12 квітня 2019 р. с 21.
- 12.Більченко А.О. Вплив гемоглобіну на рівні нових біомаркерів запалення у хворих з артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом 2 типу. Матеріали III Науково-практичної кардіоревматологічної конференції «Актуальні питання внутрішньої медицини» 7-8 травня 2019 р.С. 13
- 13.Більченко А.О. Зв'язок клінічних показників крові та Р-селектину у хворих з артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом 2 типу. - Матеріали XX Національного конгресу кардіологів України. – 2019. – С.8
- 14.Більченко А.О. Вплив демографічних показників та супутньої патології на рівні нових біомаркерів запалення ФРД-15, Р-селектину і Галектину-3 у хворих на артеріальну гіпертензію в поєднанні з цукровим діабетом 2 типу. Український журнал медицини біології та спорту – 2019. – Том 4, №6, с.119-124.
- 15.Bilchenko A.O. Vysotska K. Yu. Interrelations between Growth Differentiation Factor 15, P-selectin and Galectin-3 and clinical course in patients with arterial hypertension and type 2 diabetes mellitus. // (2020), «EUREKA: Health Sciences» Number 5 p. 3-9
- 16.Bilchenko A., Bilchenko O., Babak O. Growth differentiation factor-15, p-selectin and galectin-3 in patients with arterial hypertension and type 2 diabetes.//international forum: problems and scientific solutions. Proceedings of the 4th International Scientific and Practical Conference. Melbourne, australia 16-18.06.2020. P. 135-136.

РОЗДІЛ 4.

ЗАЛЕЖНІСТЬ МІЖ АРТЕРІАЛЬНИМ ТИСКОМ ТА ЙОГО ЦИРКАДНИМИ КОЛИВАННЯМИ І СТРУКТУРОЮ СЕРЦЯ ТА РІВНЯМИ Р-СЕЛЕКТИНУ, ГАЛЕКТИНУ-3 ТА ФРД-15 У ХВОРИХ З АГ В ПОЄДНАННІ З ЦД 2 ТИПУ

Серед перспективних біомаркерів запалення розглядаються фактор росту диференціації-15 (ФРД-15), Р-селектин та Галектин-3. Так, було показано, ФРД-15 пов'язаний з порушеннями циркадних ритмів та жорсткістю аорти у хворих на артеріальну гіпертензію [230, 244]. На відміну, від ФРД-15, Р-селектин, який є маркером активації тромбоцитарного компоненту системного запалення, демонстрував залежність від рівня артеріального тиску тільки у хворих з гострим коронарним синдромом [245]. В той же час, Галектин-3, який визнаний стандартним маркером фіброзу демонстрував тісний зв'язок з гіпертрофією лівого шлуночка [246].

В зв'язку з цим проведено аналіз залежності рівнів біомаркерів запалення ФРД-15, Р-селектину та галектину-3 від рівня артеріального тиску та його циркадних коливань у хворих на АГ та ЦД2Т.

4.1. Залежність між артеріальним тиском та його циркадними коливаннями та рівнями Р-селектину, Галектину-3 та ФРД-15 у хворих з АГ в поєднанні з ЦД 2 типу

Проведено аналіз рівня «офісного» артеріального тиску в групах порівняння (таблиця 4.1.1).

Рівень САТ та ПАТ достовірно відрізнявся в групах хворих. В групі хворих з артеріальною гіпертензією та ЦД 2 типу рівень САТ був вище, ніж в групі хворих з АГ без ЦД 2 типу та в обох цих групах САТ був вище, ніж в

групі хворих з ЦД 2 типу без АГ, не зважаючи на те, що всім хворим до включення в дослідження в амбулаторних умовах за місцем проживання була призначена антигіпертензивна терапія.

Таблиця 4.1.1.

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

Групи порівняння (за наявністю АГ і ЦД 2 типу)	Рівні офісного артеріального тиску		
	САТ (мм. рт.ст.)	ДАТ (мм.рт.ст.)	ПАТ (мм.рт.ст.)
1 група (АГ в поєднанні з ЦД 2 типу (n=51))	146,00±25,30†	85,49±14,83	60,51±18,83†
2 група (АГ без ЦД 2 типу (n=57))	139,28±20,08†	82,33±11,84	54,32±19,11†
3 група (ЦД 2 типу без АГ (n=13))	124,00±7,34	78,38±6,50	45,65±8,26
ВСЬОГО	140,47±22,43	83,24±12,90	55,99±18,62

† - $p < 0.05$ достовірність відмінностей між групами 1 і 2 хворих в порівнянні з групою 3.

Рівень ДАТ серед груп достовірно не відрізнявся, хоча був вище в групі хворих з АГ та ЦД 2 типу.

Середній рівень САТ у чоловіків склав $138,87 \pm 23,46$ мм.рт.ст., у жінок - $142,15 \pm 21,37$ мм. рт.ст. Середній рівень ДАТ відповідно - $83,63 \pm 12,07$ та $82,83 \pm 13,81$ мм.рт.ст. Середній рівень пульсового АТ у чоловіків складав $58,47 \pm 16,56$ мм.рт.ст., у жінок - $53,63 \pm 20,23$ мм.рт.ст. При порівнянні груп не було виявлено достовірної різниці між чоловіками та жінками.

Проведено аналіз рівнів біомаркерів запалення в залежності від рівня вихідного артеріального тиску на момент включення хворих в дослідження.

Відзначено достовірне збільшення рівня ФРД-15 у хворих з 3 ступенем АГ у порівнянні з хворими з нормальним, високим нормальним АТ ($1892,06 \pm 788,23$ та $3303,33 \pm 1811,94$ і $3542,43 \pm 3068,59$ пг/мл, відповідно, $p < 0,05$) (табл. 4.1.2).

Таблиця 4.1.2.

Рівні біомаркерів запалення в плазмі хворих залежно від досягнутого рівня АТ ($M \pm s^x$)

Рівень АТ	Біомаркери запалення			
	ФРД-15 (пг/мл)	P-селектин (нг/мл)	Галектин-3 (нг/мл)	вч-СРБ (мг/л)
Нормальний (n=31)	1892,06±788,23	100,50±42,73	13,44±6,50	5,43±4,48
Високий нормальний (n=25)	2346,26±1274,45	111,64±35,71	14,27±7,19	9,41±4,24
1 ступінь АГ (n=31)	2942,03±1367,95	111,50±45,81	12,28±4,88	6,86±3,95
2 ступінь АГ (n=26)	3303,33±1811,94	111,10±35,60	11,88±5,39	4,85±3,20
3 ступінь АГ (n=8)	3542,43±3068,59*	133,95±28,13*	11,58±4,95	4,81±4,10

* - $p < 0,05$ достовірність відмінностей в порівнянні з групою хворих з нормальним артеріальним тиском

Аналогічна залежність спостерігалась для рівня Р-селектину, який був достовірно більшим у хворих з 3 ступенем АГ ($133,95 \pm 28,13$ нг/мл) у порівнянні з хворими з 1 і 2 ступеня ($111,50 \pm 45,81$ та $111,10 \pm 35,60$ нг/мл, відповідно, $p < 0,05$), в той же час, середній рівень Галектіна-3 достовірно не відрізнявся у хворих з різними ступенями АГ. Достовірність відмінностей рівня АТ між групами підтвердили результати дисперсійного аналізу ANOVA.

Був проведений кореляційний аналіз зв'язків показників АТ з рівнями біомаркерів запалення (таблиця 4.1.3).

Таблиця 4.1.3.

Дані кореляційного аналізу зв'язків рівнів офісного АТ з рівнями в плазмі біомаркерів запалення ФРД-15, Р-селектина, Галектина-3 та вч-СРБ.

		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. (двостороння) – p	0,216	0,052	0,930
Р-селектин (пг/мл)	Коефіцієнт кореляції – r	0,192*	0,181*	0,087
	Знач. (двостороння) – p	0,035	0,047	0,345
ФРД-15 (нг/мл)	Коефіцієнт кореляції – r	0,152	0,251*	0,007
	Знач. (двостороння) – p	0,172	0,023	0,953
вч-СРБ (мг/л)	Коефіцієнт кореляції – r	0,114	0,187	0,058
	Знач. (двостороння) – p	0,491	0,253	0,727

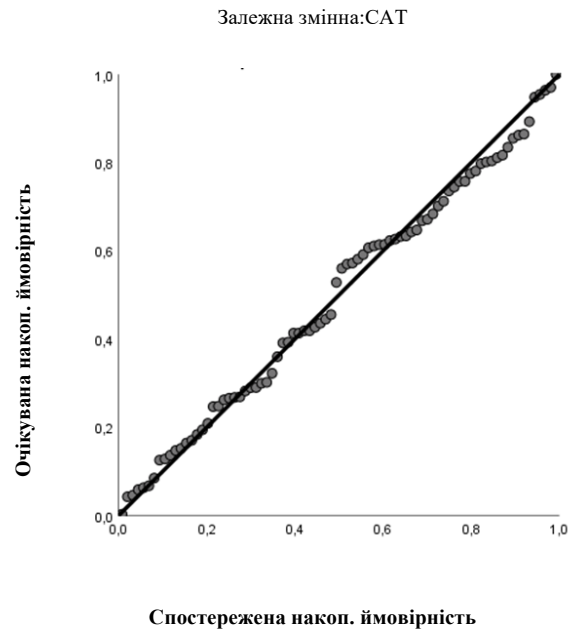
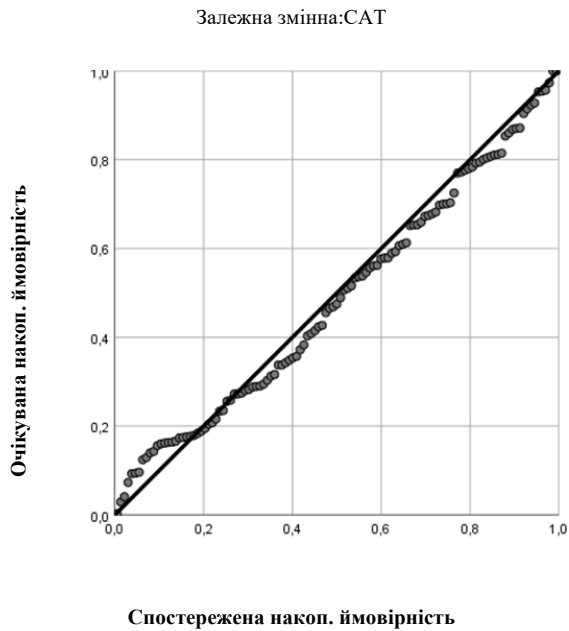
* p < 0,05

Була виявлена слабка достовірна кореляція між Р-селектіном та САТ і ДАТ (r=0.192, p=0.035 та r=0,181, p=0.047). Також достовірна кореляція спостерігалась між рівнем ФРД-15 та діастолічним артеріальним тиском: r=0,251, p=0,023.

Зв'язок рівнів Р-селектину та ФРД-15 з рівнем САТ підтвердили дані проведеного лінійного регресійного аналізу (рис 4.1.1.)

Нормальний Р-Р графік регресії Стандартизований залишок

Нормальний Р-Р графік регресії Стандартизований залишок

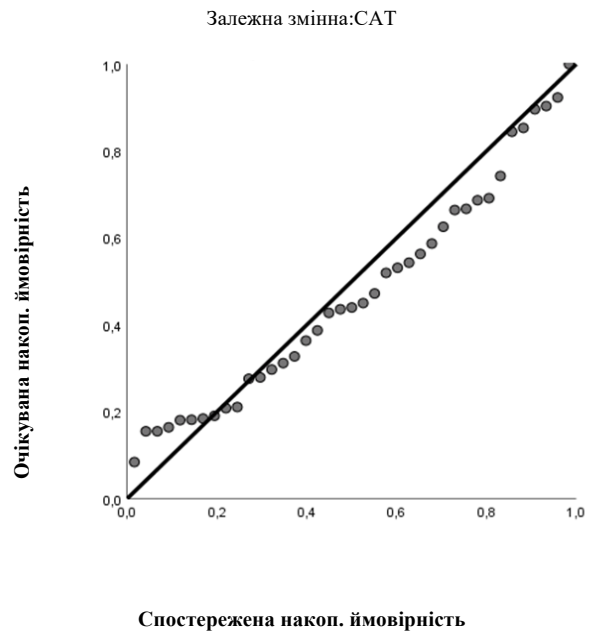
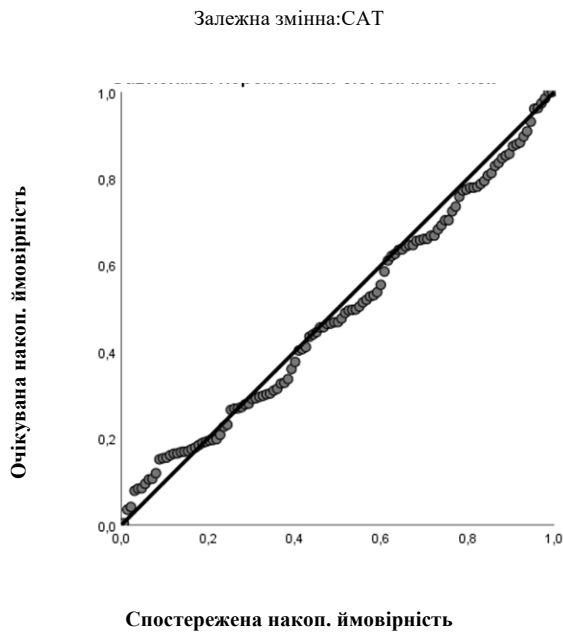


А.

Б.

Нормальний Р-Р графік регресії Стандартизований залишок

Нормальний Р-Р графік регресії Стандартизований залишок



В.

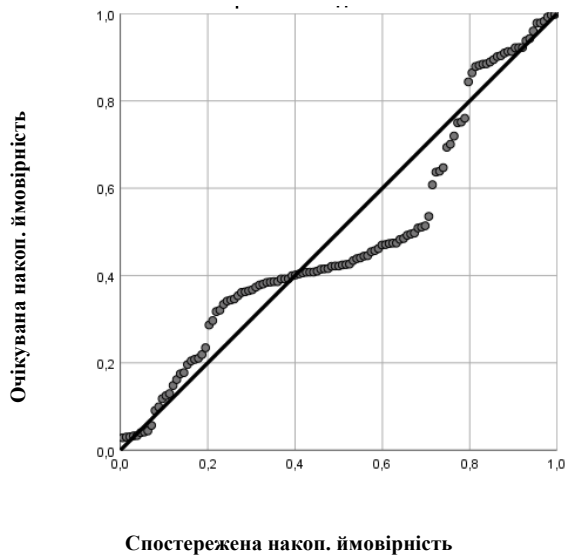
Г.

Рис. 4.1.1. Дані лінійного регресійного аналізу зв'язків біомаркерів таСАТ (А. Р-селектин, Б – ФРД-15, В – Галектин-3, Г – вч-СРБ)

Не було виявлено достовірної кореляції між ФРД-15 та САТ і ПАТ (рис. 4.1.3) ($r=0,152$ $p= 0,172$ та $r=0,087$ $p= 0,345$).

Нормальний P-P графік регресії Стандартизований залишок

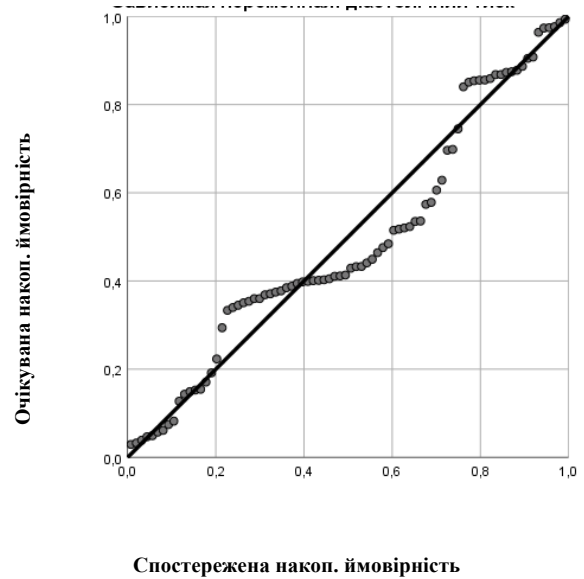
Залежна змінна:ДАТ



А.

Нормальний P-P графік регресії Стандартизований залишок

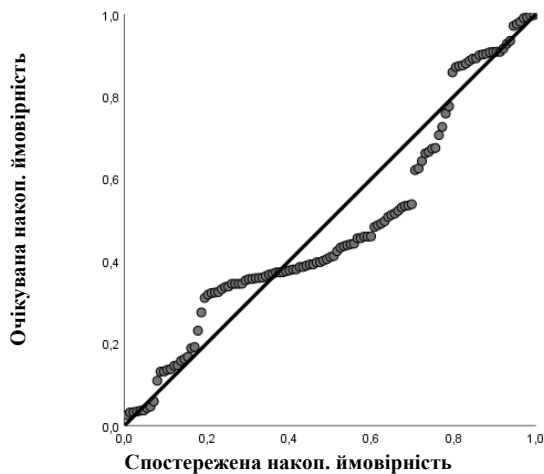
Залежна змінна:ДАТ



Б.

Нормальний P-P графік регресії Стандартизований залишок

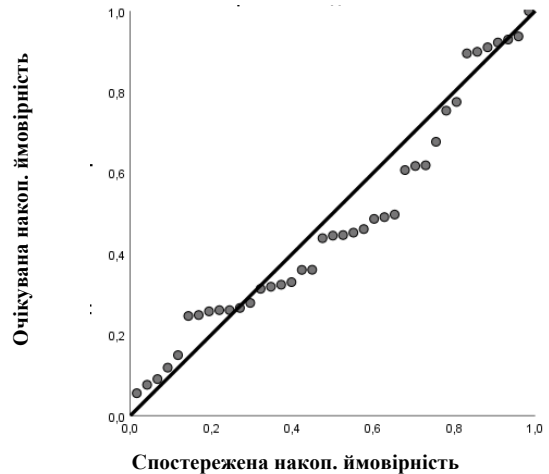
Залежна змінна:ДАТ



В.

Нормальний P-P графік регресії Стандартизований залишок

Залежна змінна:ДАТ



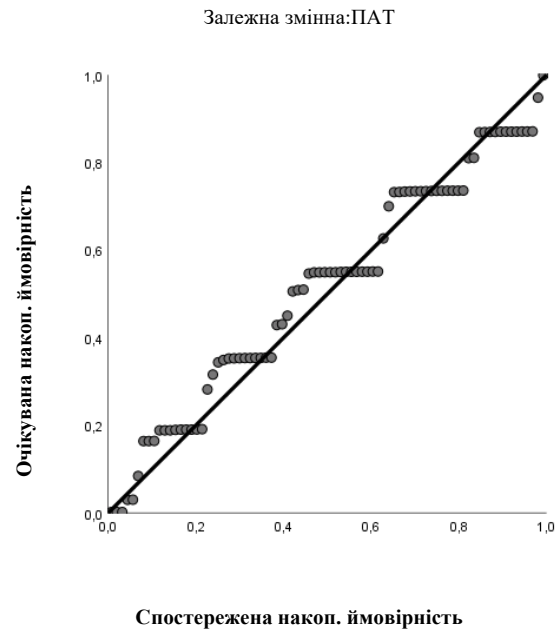
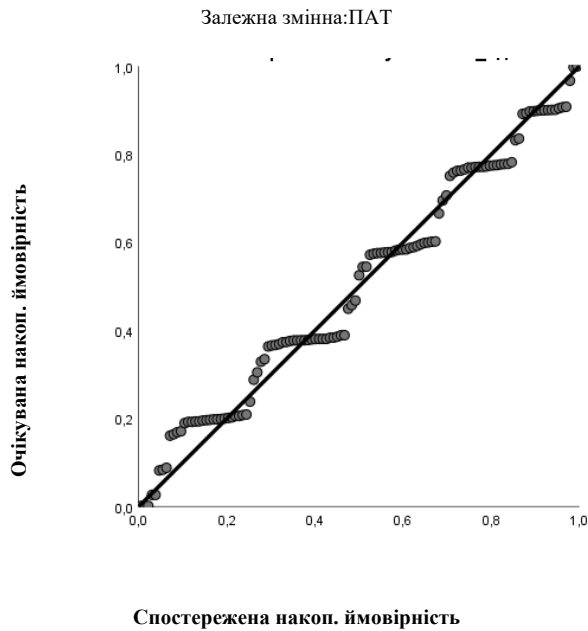
Г.

Рис. 4.1.2. Дані лінійного регресійного аналізу зв'язків біомаркерів та ДАТ (А. Р-селектин, Б – ФРД-15, В – Галектин-3, Г – вч-СРБ)

Була виявлена слабка достовірна кореляція між ФРД-15 та діастолічним артеріальним тиском ($r=0,251$ $p=0,023$). Між Р-селектіном та ПАТ кореляції виявлено не було ($r= -0,008$ $p=0,930$) (рис 4.1.3.).

Нормальний Р-Р графік регресії Стандартизований залишок

Нормальний Р-Р графік регресії Стандартизований залишок



А.

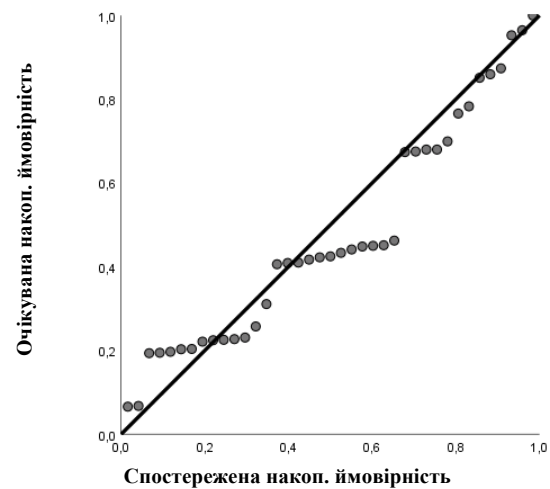
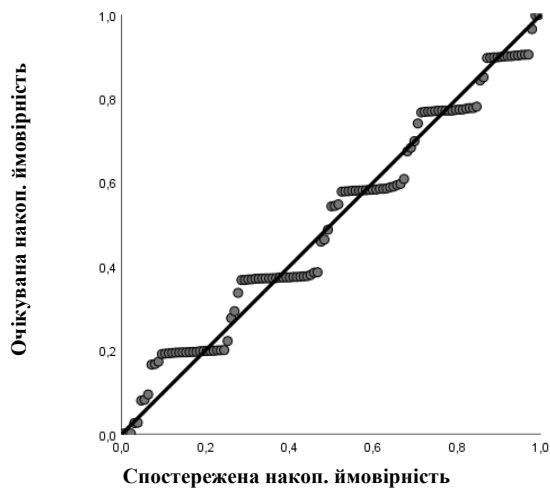
Б.

Нормальний Р-Р графік регресії Стандартизований залишок

Нормальний Р-Р графік регресії Стандартизований залишок

Залежна змінна:ПАТ

Залежна змінна:ПАТ



В.

Г.

Рис. 4.1.3. Дані лінійного регресійного аналізу зв'язків біомаркерів та ПАТ (А. Р-селектин, Б – ФРД-15, В – Галектин-3, Г – вч-СРБ)

Не було виявлено достовірної кореляції між Галектином-3 та показниками артеріального тиску (САТ $r=-0,113$; $p=0,216$, ДАТ $r=-0,177$; $p=0,052$, ПАТ $r=-0,008$; $p=0,930$).

Рівень СРБ також не показав достовірної кореляції з показниками «офісного» артеріального тиску (САТ $r=-0,114$; $p=0,491$, ДАТ $r=-0,187$; $p=0,253$, ПАТ $r=-0,058$; $p=0,727$).

Таким чином, у хворих, включених в дослідження спостерігалась залежність між рівнем ФРД-15 та Р-селектину в плазмі та рівнем «офісного» артеріального тиску. Рівень ФРД-15 збільшувався у хворих з підвищеним тиском, так само. рівень Р-селектину демонстрував прямий зв'язок і був достовірно вище у хворих з високим «офісним» САТ та ДАТ.

Проведений аналіз залежності рівнів біомаркерів запалення від циркадних ритмів артеріального тиску у хворих, включених в дослідження на підставі даних добового моніторування артеріального тиску.

Серед хворих на артеріальну гіпертензію, включених в дослідження (загалом 108 осіб), 56 хворих (52%) були визначені як «Dipper» та 52 (48%) як «Nondipper».

За основними демографічними та клінічними характеристиками групи порівняння були співставні, проте мали деякі відмінності (таблиця 4.1.4). Так, середній вік у групі «Dipper» склав $62,76 \pm 11,10$ років і був дещо нижче, ніж у групі «Nondipper» ($66,63 \pm 10,07$ років).

Таблиця 4.1.4.

Вихідні демографічні та клінічні характеристика хворих в групах з різним циркадним ритмом АТ

	Dipper (n=56)	Nondipper (n=52)
Жінки (%)	50	48,1
ІМТ (кг/м ²)	$27,53 \pm 9,24$	$28,20 \pm 7,59$
ШКФ (мл/хв/1.73 м ²)	$71,68 \pm 17,71$	$66,61 \pm 18,12$
Глюкоза натще (ммоль/л)	$8,28 \pm 2,75$	$9,58 \pm 3,86$
HbA1c (%)	$6,65 \pm 1,78$	$7,51 \pm 2,55$
ЗХ (ммоль/л)	$5,60 \pm 1,45$	$4,98 \pm 1,28$

ЛПНЩ (ммоль/л)	3,23±1,49	3,27±1,24
ЛПВЩ (ммоль/л)	1,29±0,31	1,09±0,42
ЛПДНЩ (ммоль/л)	0,90±0,47	0,67±0,38
ТГ (ммоль/л)	1,79±0,88	1,71±1,08
Еритроцити *10 ⁹	4,55±0,41	4,37±0,65
Гемоглобін (г/л)	137,40±15,57	136,77±20,47
Офісний САТ (мм рт.ст.)	144,43±23,82	139,38±21,59
Офісний ДАТ (ммоль/л)	85,88±14,63	81,00±11,58
ІММ ЛШ г/1.73 м ²	141,37±29,63	147,96±57,81

*- $p < 0.05$ достовірність відмінностей між групами хворих

В обох групах порівняння жінки склали практично половину обстежених. Середній індекс маси тіла також був однаковим. Хворі в групі «Dipper» мали більшу розрахункову швидкість клубочкової фільтрації та нижчий рівень глікемії натще та глікозильованого гемоглобіну в порівнянні з хворими групи «Nondipper». Показники ліпідного обміну не мали достовірних відмінностей між групами, так само, як кількість еритроцитів та рівень гемоглобіну в крові.

Середні рівні «офісного» САТ і ДАТ не відрізнялись достовірно між групами, проте ІММ ЛШ був дещо більшим в групі хворих, які були класифіковані за добовим циркадним ритмом АТ як «Nondipper».

За даними добового моніторингу АТ середній САТ за добу був більшим в групі хворих, віднесених до категорії «Nondipper» (124,69±12,08 мм рт.ст.) в порівнянні з хворими з категорії «Dipper» (117,19±10,70 мм рт.ст.) (таблиця 4.1.5). Середній ДАТ за добу також був більшим в групі хворих, віднесених до категорії «Nondipper», в порівнянні з групою хворих з категорії «Dipper» (69,94±10,28 мм.рт.ст. та 64,53±6,07 мм рт.ст., відповідно, $p < 0,05$).

Середній САТ та середній ДАТ вдень не відрізнявся достовірно між групами хворих «Dipper» та «Nondipper».

Проте, внаслідок розподілу по групах у відповідності з класифікацією хворих за циркадним ритмом АТ, достовірно вищий середній рівень САТ вночі було виявлено у хворих групи «Nondipper» ($123,24 \pm 13,3$ мм рт.ст., $p < 0,05$) та нижчий середній рівень САТ вночі було виявлено у хворих групи «Dipper» ($105,56 \pm 12,01$ мм рт.ст.). Аналогічні відмінності між групами спостерігались для середнього рівня ДАТ вночі ($66,51 \pm 12,08$ мм рт.ст. та $56,23 \pm 5,61$ мм рт.ст., відповідно, $p < 0,05$).

Таблиця 4.1.5.

Показники ДМАТ в залежності від типу циркадного ритму ($M \pm s^x$)

Показники ДМАТ	Групи хворих за типом циркадного ритму АТ (кількість хворих в групі)		
	Dipper (56)	Nondipper (52)	Всього
Середній САТ (мм.рт.ст.)	$117,19 \pm 10,70$	$124,69 \pm 12,08^*$	$120,70 \pm 11,92$
Середній ДАТ (мм.рт.ст.)	$64,53 \pm 6,07$	$69,94 \pm 10,28^*$	$67,06 \pm 8,70$
Середній САТ вдень (мм.рт.ст.)	$123,97 \pm 10,80$	$124,78 \pm 12,73$	$124,34 \pm 11,69$
Середній ДАТ вдень (мм.рт.ст.)	$69,55 \pm 7,44$	$68,72 \pm 11,01$	$69,17 \pm 9,23$
Середній САТ вночі (мм.рт.ст.)	$105,56 \pm 12,01$	$123,24 \pm 13,3^*$	$113,91 \pm 15,39$
Середній ДАТ вночі (мм.рт.ст.)	$56,23 \pm 5,61$	$66,51 \pm 12,08^*$	$61,08 \pm 10,55$

Середня денна ЧСС (уд/хв)	72,84±7,94	81,38±16,05*	76,52±12,89
Середня нічна ЧСС (уд/хв)	59,51±8,03	65,94±9,26*	62,39±9,06

*- $p < 0.05$ достовірність відмінностей між групами хворих

В групі хворих з категорії «Dipper» денна ЧСС була достовірно нижче, ніж в групі «Nondipper» (72,84±7,94 уд/хв та 81,38±16,05 уд/хв, відповідно, $p < 0,05$). Середня нічна ЧСС також була достовірно нижче в групі «Dipper» (59,51±8,03 уд/хв) в порівнянні з хворими в групі «Nondipper» (65,94±9,26 уд/хв, $p < 0,05$).

З метою перевірки наявності відмінностей між групами з різними циркадними ритмами був виконаний порівняльний аналіз між групами, який виявив достовірні відмінності середнього САТ та ДАТ взагалі та вночі між групами а також достовірні відмінності середньої денної ЧСС (72,84±7,94 та 81,38±16,05; $p < 0,05$) середньої нічної ЧСС (59,51±8,03 та 65,94±9,26; $p < 0,05$).

Проведений аналіз середніх показників рівнів нових біомаркерів запалення в групах з різним циркадним ритмом артеріального тиску показав достовірно нижчий рівень ФРД-15 в групі хворих віднесених до категорії «Dipper» в порівнянні з хворими з категорії «Nondipper» (2551,38±2330,43 пг/мл та 3391,35±1523,67 пг/мл, відповідно, $p < 0,05$) (таблиця 4.1.6).

Таблиця 4.1.6.

Рівні біомаркерів запалення в плазмі хворих з артеріальною гіпертензією в залежності від типу циркадного ритму АТ ($M \pm s^x$)

Групи порівняння (за циркадними ритмами АТ)	Біомаркери запалення		
	ФРД-15 (пг/мл)	Р-селектин (нг/мл)	Галектин-3 (нг/мл)
Dipper (n=56)	2551,38±2330,43*	114,99±39,56	12,07±5,34

Nondipper (n=52)	3391,35±1523,67	105,12±32,98	13,43±5,38
ВСЬОГО (n=108)	2976,68±1996,30	110,32±36,76	12,71±5,38

*- $p < 0.05$ достовірність відмінностей між групами хворих

Середні рівні Р-селектину не відрізнялись достовірно в групах хворих з циркадними ритмами артеріального тиску по типу «Dipper» в порівнянні з хворими з категорії «Nondipper», так само не відрізнявся достовірно рівень Галектину-3.

З метою більш детального аналізу зв'язків циркадних ритмів артеріального тиску у хворих, включених в дослідження з біомаркерами запалення, усі хворі були розділені на 4 групи згідно з рекомендаціями Європейського товариства кардіологів [8]. Серед хворих на артеріальну гіпертензію, включених в дослідження (загалом 108 осіб), 40 хворих (37 %) були визначені як «Dipper», 37 (34 %) як «Nondipper», 17 хворих (16 %), в яких виявлено підвищення АТ вночі були визначені як «Nightpeaker» та 14 хворих (13 %) були віднесені до категорії «Overdipper».

За основними демографічними та клінічними характеристиками групи порівняння були співставні, проте мали деякі відмінності (таблиця 4.1.7.). Так, середній вік у групі «Dipper» склав $60,98 \pm 11,34$ років і був дещо нижче, ніж у групі «Nondipper» ($65,61 \pm 10,03$ років) та «Overdipper» ($67,06 \pm 9,48$ років). Найбільшим середній вік був в групі хворих, віднесених до категорії хворих «Nightpeaker» і склав $69,43 \pm 10$ років.

**Вихідні демографічні та клінічні характеристики хворих в групах з
різним циркадним ритмом АТ**

Демографічні та клінічні характеристики хворих	Групи хворих за типом циркадного ритму АТ			
	Dipper (n=40)	Nondipper (n=37)	Nightpeaker (n=17)	Overdipper (n=14)
Вік (роки)	60,98±11,34	65,61±10,03	69,43±10	67,06± 9,48
Жінки (%)	43,9	47,4	50	64,7
ІМТ (кг/м ²)	27,22±9,71	28,84±6,75	26,30±9,86	30,12±2,47
ШКФ (мл/хв/1.73 м ²)	72,66±17,63	67,90±18,89	62,74±16,54	69,12±18,87
Глюкоза натще (ммоль/л)	8,17±2,82	9,91±4,13	8,61±2,92	9,00±2,3
НbA1c (%)	6,58±1,83	7,73±2,73	6,89±1,89	7,15±1,48
ЗХ (ммоль/л)	5,67±1,40	4,88±1,08	5,20±1,70	5,25±1,79
ЛПНЩ (ммоль/л)	3,41±1,51	3,04±0,92	3,78±1,73	2,44±1,28
ЛПВЩ (ммоль/л)	1,35±0,30	1,15±0,42	0,96±0,44	1,01±0,20
ЛПДНЩ (ммоль/л)	0,87±0,44	0,60±0,28	0,82±0,54	1,06±0,69
ТГ (ммоль/л)	1,82±0,94	1,51±0,66	2,11±1,65	1,61±0,53
Еритроцити *10 ⁹	4,62±0,44	4,36±0,63	4,40±0,70	4,44±0,33
Гемоглобін (г/л)	138,23±16,97	140,48±19,39	129,67±21,42	135,88±12,97

Офісний САТ (мм рт.ст.)	144,66±21,37	136,74±17,90	146,57±28,99	143,88±29,64
Офісний ДАТ (ммоль/л)	86,07±14,69	80,74±10,57	81,71±14,40	85,41±14,93
ІММ ЛШ г/1.73 м2	141,37±29,63	146,44±40,71	128,72±50,40	111,54±20,59

*- $p < 0.05$ достовірність відмінностей між групами хворих

Відсоток жінок був найнижчим в групі «Dipper» та найбільшим в групі хворих, віднесених до категорії «Overdipper». Середній індекс маси тіла також був найбільшим в групі хворих «Overdipper» в порівнянні з трьома іншими групами.

Показники вуглеводного та ліпідного обмінів не відрізнялись значно між групами хворих з різними циркадними ритмами, проте, рівень ЛПНЩ та тригліцеридів був найвищим в групі хворих, віднесених до категорії «Nightpeaker».

Рівні офісного САТ і ДАТ були співставними в усіх чотирьох групах порівняння. Індекс маси міокарду ЛШ був найбільшим в групі хворих з категорії «Nondipper» (146,44±40,71 г/1.73 м²).

За даними добового моніторування АТ середній САТ за добу був найбільшим в групі хворих, віднесених до категорії «Nightpeaker» (129,50±14,44 мм рт.ст.) і найнижчий в групі хворих з категорії «Overdipper» (115,53±13,22 мм рт.ст.) (таблиця 4.1.8). Середній ДАТ за добу також був найбільшим в групі хворих, віднесених до категорії «Nightpeaker», проте найнижчим він був в групі хворих з категорії «Dipper» (77,00 ± 12,23 мм.рт.ст. та 63,12± 4,87 мм рт.ст., відповідно, $p < 0,05$), відмінності між всіма групами порівняння носили достовірний характер.

Показники ДМАТ в залежності від типу циркадного ритму ($M \pm s^x$)

Показники ДМАТ	Групи хворих за типом циркадного ритму АТ (кількість хворих в групі)				
	Dipper (n=40)	Nondipper (n=37)	Nightpeaker (n=17)	Overdipper (n=14)	Всього (108)
Середній САТ (мм.рт.ст.)	117,88± 9,58	122,86± 10,72	129,50± 14,44	115,53± 13,22	120,70± 11,92*
Середній ДАТ (мм.рт.ст.)	63,12± 4,87*(3)	67,27± 8,12*(3)	77,00± 12,23*(1,2,4)	67,94± 7,38*(3)	67,06± 8,70*
Середній САТ вдень (мм.рт.ст.)	122,85± 11,83	123,64± 10,78	127,71± 16,89	126,65± 7,40	124,34± 11,69
Середній ДАТ вдень (мм.рт.ст.)	66,56± 6,18*(3,4)	65,97± 9,14*(3,4)	75,79± 12,53*(1,2)	76,76± 4,84*(1,2)	69,17± 9,23*
Середній САТ вночі (мм.рт.ст.)	107,10± 9,61*(1,3)	119,65± 12,24*(1,3,4)	132,71± 11,54*(1,2,4)	101,94± 16,11*(2,3)	113,91± 15,39*
Середній ДАТ вночі (мм.рт.ст.)	56,50± 5,02*(2,3)	62,41± 9,43*(1,3,4)	77,36± 11,84*(1,2,4)	55,59± 6,92*(2,3)	61,08± 10,55*
Середня денна ЧСС (уд/хв)	74,10± 8,85	80,67± 17,66*(4)	83,07± 11,81*(4)	69,88± 4,06*(2,3)	76,52± 12,89*

Середня нічна ЧСС (уд/хв)	59,02± 9,07*(³)	63,91± 8,52	70,71± 9,45*(^{1,4})	60,65± 4,81*(³)	62,39± 9,06*
---------------------------------	---------------------------------	----------------	-----------------------------------	---------------------------------	-----------------

*- $p < 0.05$ достовірність відмінностей між групами хворих

Середній ДАТ вдень був достовірно вище в групах «Nightpeaker» та «Overdipper» у порівнянні з групами «Dipper» та «Nondipper». Аналогічні відмінності між групами виявлені для середнього ДАТ вдень, в той час, як середній САТ вдень достовірно не відрізнявся між групами порівняння.

Відповідно до принципів розподілу по групах у відповідності з класифікацією хворих за циркадним ритмом АТ, достовірно найвищий середній рівень САТ вночі було виявлено у хворих групи «Nightpeaker» ($132,71 \pm 11,54$ мм рт.ст., $p < 0,05$ для відмінностей в порівнянні з трьома іншими групами) та достовірно найнижчий середній рівень САТ вночі було виявлено у хворих групи «Overdipper» ($101,94 \pm 16,11$ мм рт.ст., $p < 0,05$ в порівнянні з іншими групами, окрім групи «Dipper»). Аналогічні відмінності між групами спостерігались для середнього рівня ДАТ вночі.

В групі хворих з категорії «Overdipper» денна та нічна ЧСС була достовірно нижче, ніж в групах «Nightpeaker» та «Nondipper» ($69,88 \pm 4,06$ уд/хв та $83,07 \pm 11,81$ уд/хв і $80,67 \pm 17,66$ уд/хв, відповідно, $p < 0,05$). Середня нічна ЧСС була найнижчою та практично однаковою в групах «Dipper» та «Overdipper» ($59,02 \pm 9,07$ уд/хв і $60,65 \pm 4,81$ уд/хв, відповідно) та достовірно найбільшою в групі «Nightpeaker» ($70,71 \pm 9,45$ уд/хв, $p < 0,05$).

З метою підтвердження відмінностей між групами з різними циркадними ритмами був проведений дисперсійний наліз (ANOVA) (таблиця 4.1.9) та порівняльний аналіз, який виявив достовірні відмінності між групами за показниками середнього САТ за добу, середнього ДАТ за добу, середнього САТ та ДАТ вдень та вночі, а також середньої ЧСС вдень та вночі. Не було відмінностей між групами тільки за показником середнього САТ вдень.

Дисперсійний аналіз показників добового моніторингу артеріального тиску в залежності від типу циркадного ритму

	F	Значущість
Середній САТ (мм.рт.ст.)	5,361	0,002
Середній ДАТ (мм.рт.ст.)	11,593	0,001
Середній САТ вдень (мм.рт.ст.)	0,871	0,459
Середній САТ вдень (мм.рт.ст.)	11,312	0,001
Середній САТ вночі (мм.рт.ст.)	24,364	0,001
Середній ДАТ вночі (мм.рт.ст.)	26,240	0,001
Середня денна ЧСС (уд/хв)	4,740	0,004
Середня нічна ЧСС (уд/хв)	7,315	0,001

Таким чином, при розподілі хворих за циркадними ритмами, були виявлені між групами характерні відмінності за рівнями АТ, ЧСС та деякими клінічними показниками, які враховувались у подальшому аналізі.

Проведено оцінку рівнів нових біомаркерів запалення ФРД-15, Р-селектину та Галектину-3 в групах з різним циркадним ритмом АТ (таблиця 4.1.10).

Рівні біомаркерів запалення в плазмі хворих з артеріальною в залежності від типу циркадного ритму ($M \pm s^x$)

Групи порівняння (за циркадними ритмами)	Біомаркери запалення		
	ФРД-15 (пг/мл)	P-селектин (нг/мл)	Галектин-3 (нг/мл)
Overdipper (n=14)	2985,32±1164,21	89,37±27,89 ^{*(1)}	13,41±5,41
Dipper (n=40)	2344,07±2256,53	104,02±19,02	11,52±5,28
Nondipper (n=37)	3526,69±1620,39	105,52±37,03	13,35±5,96
Nightpeaker (n=17)	4365,33±2488,82 ^{*(1,2,3)}	125,61±39,04 ^{*(4)}	13,66±3,54
ВСЬОГО (n=108)	2976,68±1996,30	110,32±36,76	12,71±5,38

*- $p < 0.05$ достовірність відмінностей між групами хворих

Аналіз середнього рівня біомаркерів в групах показав, що рівень ФРД-15 був достовірно найбільший в групі «Nightpeaker». Середній рівень P-селектину був найнижчий в групі «Overdipper» та достовірно був нижчий у порівнянні з групою хворих, які були віднесені до категорії «Nightpeaker» (89,37±27,89 нг/мл та 125,61±39,04 нг/мл, відповідно, $p < 0,05$). Середні рівні Галектину-3 в групах хворих з різними циркадними ритмами АТ не відрізнялись.

Таким чином, порівняння середніх показників рівнів біомаркерів запалення у хворих артеріальною гіпертензією з різними циркадними ритмами артеріального тиску дозволило виявити відмінності групи «Nightpeaker», а саме, достовірно вищий в порівнянні з іншими групами рівень ФРД-15 та достовірно нижчий в порівнянні з іншими групами рівень P-селектину. Також показана відсутність різниці в рівнях Галектину-3 в плазмі хворих з різними циркадними рівнями АТ.

Наявність достовірних відмінностей між групами порівняння за рівнями біомаркерів запалення ФРД-15 та Р-селектину також підтверджена проведеним дисперсійним аналізом ANOVA (таблиця 4.1.11).

Таблиця 4.1.11.

Дисперсійний аналіз рівнів біомаркерів запалення ANOVA в плазмі хворих з артеріальною в залежності від типу циркадного ритму

	F	Значущість
Галектин 3 (нг/мл)	1,095	0,355
Р селектин (нг/мл)	5,066	0,003*
ФРД-15 (пг/мл)	2,749	0,049*

*- $p < 0.05$ достовірність відмінностей між групами хворих

Дисперсійний аналіз також підтвердив відсутність достовірної різниці між групами порівняння за рівнем Галектину-3.

З метою виявлення зв'язків між рівнями нових біомаркерів в плазмі та рівнями артеріального тиску та ЧСС, отриманими за даними добового моніторингування АТ був проведений кореляційний аналіз (таблиця 4.1.12).

Таблиця 4.1.12.

Зв'язок між рівнями в плазмі Р-селектина, Галектина 3, ФРД-15 і вч-СРБ з рівнями АТ та ЧСС за даними ДМАТ у хворих з артеріальною гіпертензією за даними кореляційного аналізу

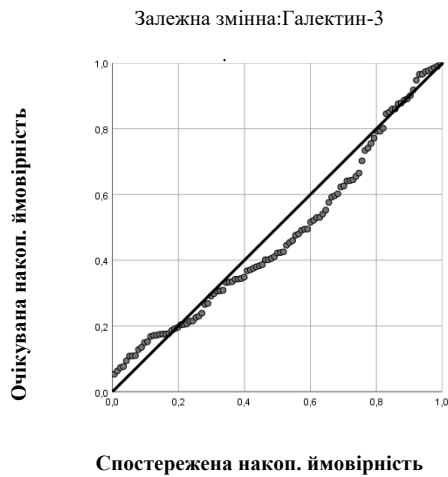
Показники ДМАТ		Біомаркери запалення		
		Галектин-3 (нг/мл)	Р-селектин (нг/мл)	ФРД-15 (пг/мл)
Середній САТ за добу (мм.рт.ст.)	r	0,136	0,127	0,224*
	p	p=0,158	p=0,189	p=0,049
Середній ДАТ за добу (мм.рт.ст.)	r	0,239*	-0,062	0,093
	p	p=0,012	p=0,522	p=0,418

Середній САТ вдень (мм.рт.ст.)	r	0,115	0,153	0,229
	p	p=0,235	p=0,115	p=0,045
Середній ДАТ вдень (мм.рт.ст.)	r	0,115	0,123	0,064
	p	p=0,235	p=0,206	p=0,583
Середній САТ вночі (мм.рт.ст.)	r	0,115	-0,067	0,308*
	p	p=0,235	p=0,489	p=0,007
Середній ДАТ вночі (мм.рт.ст.)	r	0,243*	-0,007	0,097
	p	p=0,011	p=0,942	p=0,402
Середня денна ЧСС (уд/хв.)	r	-0,035	0,074	0,047
	p	p=0,724	p=0,455	p=0,687
Середня нічна ЧСС (уд/хв.)	r	-0,110	-0,017	0,166
	p	p=0,266	p=0,867	p=0,150

Коефіцієнт кореляції – r, значення (двостороння) – p

Була виявлена слабка достовірна кореляція між рівнем Галектина-3 та середнім ДАТ за добу ($r=0,239$ $p=0,012$). Також була виявлена слабка достовірна кореляція між рівнем ФРД-15 та середнім САТ за добу ($r=0,224$ $p=0,049$) та слабка достовірна кореляція між рівнем Галектина-3 та середнім ДАТ вночі ($r=0,243$ $p=0,011$) що було проведеним аналізом лінійної регресії (рис. 4.1.4).

Нормальний Р-Р графік регресії Стандартизований залишок



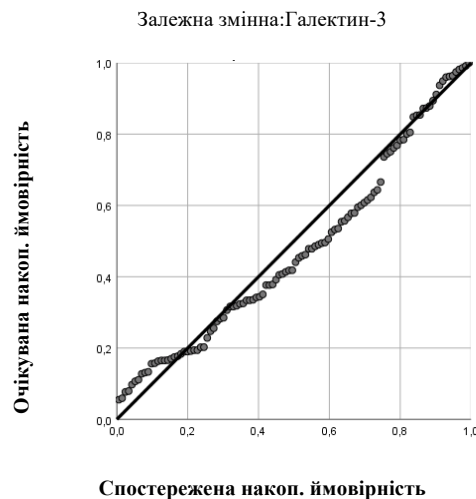
А.

Нормальний Р-Р графік регресії Стандартизований залишок



Б.

Нормальний Р-Р графік регресії Стандартизований залишок



В.

Рис. 4.1.4. Зв'язки між рівнем біомаркерів запалення та показниками добового монітування артеріального тиску за даними лінійного регресійного аналізу. А - між рівнем Галектина-3 та середнім ДАТ за добу; Б - між рівнем ФРД-15 та середнім САТ за добу; В - між рівнем Галектина-3 та середнім ДАТ вночі.

Помірний позитивний коефіцієнт кореляції виявлений для середнього САТ вночі та рівня ФРД-15 в плазмі ($r=0,308$ $p=0,007$).

Середні САТ та ДАТ вдень не мали кореляції з рівнями жодного з нових біомаркерів запалення. Також не мали кореляції з рівнями біомаркерів запалення середні ЧСС вдень та ЧСС вночі.

З метою оцінки додаткового ризику розвитку порушень циркадного ритму у вигляді нічної гіпертензії «Nondipper» проведено аналіз шансів для рівнів біомаркерів запалення вище та нижче медіани.

Рівень Галектину-3 на давав достовірного збільшення додаткового ризику щодо порушення циркадного ритму артеріального тиску по типу «Nondipper» (таблиця 4.1.13). Також рівень Р-селектину не впливав додатково на ризик розвитку нічної гіпертензії.

Таблиця 4.1.13.

Додатковий ризик порушення циркадного ритму АТ по типу «Nondipper» в залежності від рівня в плазмі Р-селектину, Галектина 3, ФРД-15 вище або нижче медіани у хворих з АГ за даними аналізу шансів

Маркери запалення	Додатковий ризик (відношення шансів)			
		Значення	95% довірчий інтервал	
			Нижня	Верхня
Галектин – 3 медіана	Когорта в цілому	1,964	0,913	4,227
	Відсутність нічної гіпертензії	1,375	0,953	1,983
	Нічна гіпертензія	0,700	0,464	1,056
ФРД -15 медіана	Когорта в цілому	4,333	1,668	11,256
	Відсутність нічної гіпертензії	2,111*	1,258	3,544
	Нічна гіпертензія	0,487*	0,297	0,798
Р-селектин медіана	Когорта в цілому	0,747	0,352	1,581
	Відсутність нічної гіпертензії	0,871	0,610	1,243
	Нічна гіпертензія	1,167	0,784	1,735

* - достовірне збільшення відношення шансів

Рівень ФРД-15 нижче медіани достовірно впливав на відсутність порушень циркадного ритму артеріального тиску по типу «Nondipper» (відношення шансів - 2,111; 95% довірчий інтервал 1,258 - 3,544).

4.2. Залежність між показниками структури серця та рівнями Р-селектину, Галектину-3 та ФРД-15 у хворих з АГ в поєднанні з ЦД 2 типу.

З метою оцінки зв'язків рівнів Р-селектину, Галектину-3 та ФРД-15 у хворих з АГ в поєднанні з ЦД 2 типу з показниками структури серця за даними ультразвукового дослідження проведено кореляційний аналіз (таблиця 4.2.1.).

Таблиця 4.2.1.

Зв'язок між рівнями в плазмі Р-селектину, Галектина 3, ФРД-15 і вч-СРБ з показниками структури серця за даними кореляційного аналізу

Показники структури серця		Біомаркери запалення		
		Галектин-3 (нг/мл)	Р-селектин (нг/мл)	ФРД-15 (пг/мл)
Ліве передсердя передньо-задній розмір (см)	r	0,474*	0,090	0,393
	p	0,035	0,706	0,087
Лівий шлуночок кінцево-діастолічний розмір (см)	r	0,583**	0,143	0,338
	p	0,007	0,549	0,145
Лівий шлуночок кінцево-сістолічний розмір (см)	r	0,420	0,210	0,210
	p	0,058	0,360	0,373
Задня стінка лівого шлуночка (см)	r	0,113	-0,010	0,361
	p	0,646	0,968	0,129
Міжшлуночкова перетинка (см)	r	0,184	0,137	0,305
	p	0,437	0,564	0,191
Маса міокарда лівого шлуночка (г)	r	0,353	0,398	0,273
	p	0,138	0,092	0,074
Індекс маси міокарда лівого шлуночка (г/м ²)	r	0,353	0,398	0,397*
	p	0,138	0,092	0,042
Гіпертрофія лівого шлуночка	r	0,344	0,295	0,314
	p	0,149	0,220	0,190

Діаметр аорти (см)	r	0,571*	-0,539*	0,093
	p	0,013	0,021	0,773

* - достовірний кореляційний зв'язок між показниками

За даними кореляційного аналізу біло виявлено достовірний кореляційний зв'язок між рівнем галектину-3 та передньо-задній розміром лівого передсердя та КДО лівого шлуночка. Також рівень галектину-3 достовірно корелював з діаметром аорти. Також виявлено середньої сили кореляційний зв'язок між діаметром аорти та рівнем Р-селектину, проте, він був негативним.

Рівень ФРД-15 в плазмі мав позитивну достовірну кореляцію з індексом маси міокарду лівого шлуночка.

Обговорення результатів розділу 4.

Таким чином, в нашому дослідженні виявлено достовірний зв'язок рівня Р-селектину та САТ і ДАТ, що також підтверджується достовірним збільшенням рівня Р-селектину у хворих на АГ 3 ступіня (див. розділ 3), який вірогідно є компенсаторною реакцією, яка зменшує вплив ангіотензину II на підвищення АТ. Раніш було показано, що гемопоетичний дефіцит Psgl-1 послаблює гіпертензію, індуковану Ангіотензином II, і цей ефект може бути опосередкований зниженим рівнем IL-17 [247]. Відповідно, збільшення рівня Р-селектину при підвищенні артеріального тиску можу розглядатися як компенсаторна реакція, що зменшує індуковане ангіотензином II, підвищення артеріального тиску. Крім того, дефект синтезу Р-селектину при поліморфізмі -825Т / С може бути одним із факторів розвитку легеневої гіпертензії [248]. Дані нашого дослідження у співставленні з попередніми даними інших дослідників дозволяють припустити, що збільшення рівня Р-селектину при підвищенні артеріального тиску є компенсаторною реакцією спрямованою на

утримання контролю над АТ та запобігають його підвищенню. З іншого боку, стимуляція Р-селектином викликала фенотипічне дозрівання та посилену секрецію запальних цитокінів, зв'язок із Т-клітинами та адгезію та міграцію дендритних клітин (ДК). In vivo дозрівання дендритних клітин було значно ослаблене у мишей з відсутністю Р-селектину та PSGL1 в умовах гіперхолестеринемії та запалення. Ці ефекти були пов'язані з активацією мієлоїдної диференціації залежної від 88 (MYD88) і незалежною від MyD88 активації сигнального шляху рецептора 4 (TLR4). У сукупності зв'язування Р-селектину з PSGL-1 на дендритних клітинах сприяє прогресуванню атеросклерозу шляхом активації ДК через сигнальний шлях TLR4 [249].

Також виявлено зв'язок рівня ФРД-15 з діастолічним АТ у хворих з АГ та ЦД 2 типу, що підтверджено також збільшенням рівня ФРД-15 зі збільшенням ступеня АГ (див. розділ 3). Рівень в плазмі Галектина-3 та вч-СРБ не пов'язаний з рівнем «офісного» артеріального тиску у хворих з АГ та ЦД 2 типу.

Також виявлений зв'язок нових біомаркерів запалення з циркадними коливаннями артеріального тиску, зокрема, достовірне збільшення рівня ФРД-15 в плазмі крові хворих АГ, віднесених до категорії «Nightpeaker». Ці відмінності між групами за рівнями біомаркерів запалення підтвердив проведений дисперсійний аналіз ANOVA. З усіх аналізованих біомаркерів запалення, тільки ФРД-15 був пов'язаний з порушеннями циркадних ритмів, зокрема, рівень ФРД-15 вище медіани, зменшував додатковий ризик розвитку порушень по типу «Nondipper» за даними проведеного аналізу шансів. Найбільш рівень ФРД-15 був пов'язаний за даними кореляційного аналізу та лінійного регресійного аналізу з середнім САТ вночі, та за рахунок цього, з середнім САТ за добу. В дослідженні було показано підвищений рівень ФРД-15 у сироватці крові у хворих на АГ, що мали циркадний профіль АТ «Nondipper», порівняно з тими, хто мав профіль «Dipper» та здоровим контролем. Крім того, було виявлено, що рівень ФРД-15 та нічний діастолічний АТ незалежно асоціюються з циркадним профілем АТ «Nondipper». Також дані цього дослідження свідчать про те, що ФРД-15 може

служити прогностичним маркером циркадного профілю АТ «Nondipper» у пацієнтів з вперше діагностованою АГ [244]. Доведено, що циркадний ритм АТ по типу «Nondipper» пов'язаний з більшим ураженням «органів-мішеней» та збільшенням кількості серцево-судинних подій, а також з більшим ступенем системного запалення, ендотеліальної дисфункції та навантаженням об'ємом [250]. Також було показано, що «non-dipping» циркадний ритм АТ пов'язаний з порушенням діастолічної функції ЛШ [251]. Що стосується статусу вегетативної нервової системи, то, доведено, що хворі з циркадним ритмом АТ по типу «Nondipper» мають нижче активність парасимпатичної ланки, і вищу активність симпатичної порівняно з «Dipper» [252]. Відповідно до цього, Ху та ін. [253] повідомляли на основі аналізів *in vivo* та *in vitro*, що норадреналін здатний стимулювати синтез ФРД-15, а збільшений рівень ФРД-15, у свою чергу, сприяє розвитку норадреналін-індукованої гіпертрофії міокарда. Більш того, вони повідомили про позитивну кореляцію ФРД-15 з ремоделюванням шлуночків навіть на стадії розвитку гіпертензивної гіпертрофії, що свідчить на їх думку про захисну функцію ФРД-15 відношенні хронічної активації симпатичної ланки. Однак досі немає єдиної точки зору стосовно того, чи є підвищення ФРД-15 пасивним наслідком активації симпатичної системи, або приймає активну участь в захисті серцево-судинної системи від цієї активації [244].

За даними, отриманими в нашому дослідженні, рівень Р-селектину в більшій мірі, був пов'язаний з рівнем середнього ДАТ вночі. Високий пульсовий тиск та циркадний ритм АТ по типу “Nondipper” асоціювались зі значно вищими рівнями фактору Віллебрандта, D-димера, фібриногена та розчинного Р-селектину порівняно з пацієнтами із низьким рівнем пульсового тиску та циркадним ритмом АТ по типу “Dipper” навіть після коригування на рівні артеріального тиску [254]. Крім того, за даними іншого дослідження рівень розчинного Р-селектину увечері був значно вищим у хворих на ішемічну хворобу серця [255].

Було показано, що активація тромбоцитів має циркадний ритм. Одне дослідження показало значний циркадний ритм для глікопротеїна (GP) ІІb-ІІІa,

GPIb та P-селектину (6-17% peak-trough amplitudes; $p \leq 0.01$) на поверхні тромбоцитів. Цей пік відбувся у відповідну циркадну фазу, між 8 та 9 годинами вечора [256].

Таким чином, найбільш вірогідним є не зв'язок P-селектину з ДАТ вночі, а співпадаючий циркадний ритм P-селектину та ДАТ вночі у хворих на АГ та ЦД2Т з циркадним ритмом АТ по типу “Nondipper”.

Висновки розділу 4.

1. Виявлено зв'язок рівня ФРД-15 з діастолічним АТ ($r=0,251$ $p=0,023$). Виявлена слабка достовірна кореляція між P-селектіном та САТ і ДАТ ($r=0.192$, $p=0.035$ та $r=0,181$, $p=0.047$, відповідно) яка може бути зумовлена тим, що збільшення АТ, з одного боку, може призводити до активації синтезу P-селектину, як компенсаторної реакції, направленої на зменшення пресорних ефектів ангіотензину II, що, в свою чергу, активує клітинні механізми прогресування атеросклерозу.
2. Найбільш рівень ФРД-15 був пов'язаний за даними кореляціонного аналізу та лінійного регресійного аналізу з середнім САТ вночі, та за рахунок цього, з середнім САТ за добу. Також виявлений зв'язок P-селектину з рівнем ДАТ вночі, але найбільш вірогідним є не зв'язок P-селектину з ДАТ вночі, а співпадаючий циркадний ритм P-селектину та ДАТ вночі у хворих на АГ та ЦД2Т з циркадним ритмом АТ по типу “Nondipper”.

Результати розділу 4 опубліковані:

1. Більченко А.О. Зв'язок між рівнями галектину-3, p-селектину та ростового фактора диференціювання 15 і рівнем глікозильованого гемоглобіну у хворих з артеріальною гіпертензією у поєднанні з цукровим діабетом// Матеріали XVIII Національного конгресу кардіологів України (Київ, 20–22 вересня 2017 р.) С.44

2. Більченко А.О. Магдаліц Т.І. Особливості показників добового моніторування артеріального тиску у пацієнтів з резистентною артеріальною гіпертензією «Актуальні питання діагностики та лікування внутрішніх хвороб на прикладі клінічного випадку», (присвячено 100-річчю від дня народження академіка Л.Т.Малої) /збірник тез, Харків ХНМУ, 2019. С. 6-8
3. Більченко А.О. Вплив артеріального тиску на рівні нових біомаркерів запалення ФРД-15, Р-селектину і Галектину-3 у хворих на артеріальну гіпертензію в поєднанні з цукровим діабетом 2 типу. – Проблеми безперервної медичної освіти та науки -2019 - №4(36) – С.63-66
4. Бабак О.Я., Більченко А.О. Зв'язок рівня галектина-3 та р-селектину зі стадією артеріальної гіпертензії Новітні тенденції в діагностиці та лікуванні внутрішніх хвороб : матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, присвяченої 100-річчю від дня народження академіка Л. Т. Малої, 15–16 жовтня 2019 р.27-28
5. Більченко А.О., Магдаліц Т.І. Вплив процедури добового моніторування артеріального тиску на комплаєнс пацієнтів, що приймають антигіпертензивну терапію// Медицина третього тисячоліття: Збірник тез міжвузівської конференції молодих вчених та студентів (Харків – 20-22 січня 2020р.) Харків, 2020. – с 110-111
6. Більченко А.О., Магдаліц Т.І. Клінічний випадок нічної гіпертензії на фоні цукрового діабету «Актуальні питання діагностики та лікування внутрішніх хвороб на прикладі клінічного випадку» 2020

РОЗДІЛ 5.

ПРОГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ НОВИХ БІОМАРКЕРІВ ЗАПАЛЕННЯ ТА ВПЛИВ ТЕРАПІЇ АГ І ЦД2Т В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД КЛАСІВ ПРЕПАРАТІВ НА РІВНІ ФРД-15, Р-СЕЛЕКТИНУ ТА ГАЛЕКТИНУ-3.

Запалення та фактори беруть активну участь у розвитку та ускладненнях атеросклеротичних уражень судин у хворих на АГ та ЦД2Т, а біомаркери запалення є незалежними факторами ризику серцево-судинних подій [3]. В зв'язку з цим, послідовно вивчали вплив маркерів системного запалення на ризик розвитку серцево-судинних подій. Спочатку, було доведено прогностичне значення підвищення рівня СРБ в популяційних дослідженнях [50], а також у Фреймінгемському дослідженні серця. Дані багатьох клінічних досліджень неодноразово показували однозначні результати, а мета-аналізи, що стосуються ризику серцево-судинних подій в залежності від рівнів інтерлейкіну-6, інтерлейкіну-18, MMP-9, sCD40L та TNF- α , дають чіткі епідеміологічні підтвердження їх впливу [40]. Проводиться інтенсивне вивчення прогностичного значення нових біомаркерів запалення у різних груп хворих, але на разі воно вивчено недостатньо. Відповідно, в нашому дослідженні проведено вивчення прогностичного значення біомаркерів запалення, які відображають його різні патогенетичні ланки, ФРД-15, Р-селектину та Галектину-3 у хворих на АГ та ЦД2Т.

5.1. Вплив рівнів ФРД-15, Р-селектину та Галектину-3 у плазмі крові на серцево-судинні події у хворих з АГ в поєднанні з ЦД 2 типу.

У хворих була проведена оцінка ризику виникнення сумарної кінцевої точки, що включала серцево-судинну смерть, гострий коронарний синдром (інфаркт міокарду з елевацією сегменту ST, або без елевації сегменту ST,

нестабільну стенокардію), гострі порушення мозкового кровообігу (церебральний інсульт, транзиторні порушення мозкового кровообігу), реваскуляризацію міокарда, виникнення, або дестабілізацію серцевої недостатності, виникнення фібриляції передсердь.

Період спостереження складав в середньому 36 місяців. Найбільша кількість подій відбулась в основній групі хворих з поєднанням цукрового діабету та артеріальної гіпертензії (таблиця 5.1.1.)

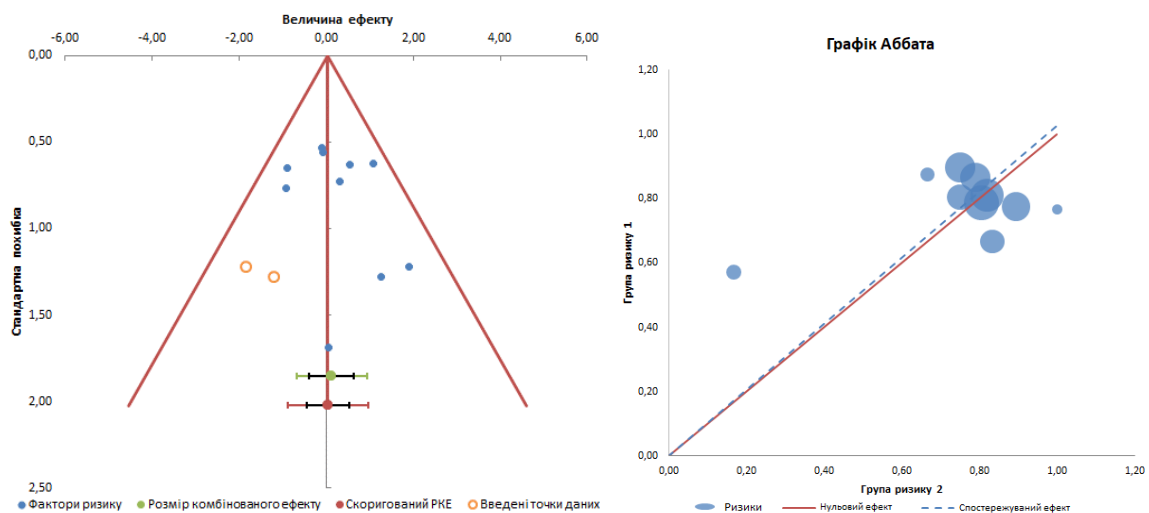
Таблиця 5.1.1.

Несприятливі серцево-судинні події в групах порівняння.

Група	Час	Стан	Накопичена частка тих, хто вижив в певний час		N кумулятивних подій	Число залишившихся спостережень	
			Оцінка	Стандартна помилка			
АГ та ЦД2Т	1	1,000	інфаркт міокарда	0,900	0,095	1	9
	2	2,000	реваскуляризація	0,800	0,126	2	8
	3	13,000	реваскуляризація	0,700	0,145	3	7
	4	14,000	інфаркт міокарда	0,600	0,155	4	6
	5	21,000	інсульт	0,500	0,158	5	5
	6	22,000	інфаркт міокарда	0,400	0,155	6	4
	7	34,000	інфаркт міокарда	0,300	0,145	7	3
	8	36,000	інфаркт міокарда	.	.	8	2
	9	36,000	інсульт	0,100	0,095	9	1
	10	38,000	інсульт	0,000	0,000	10	0

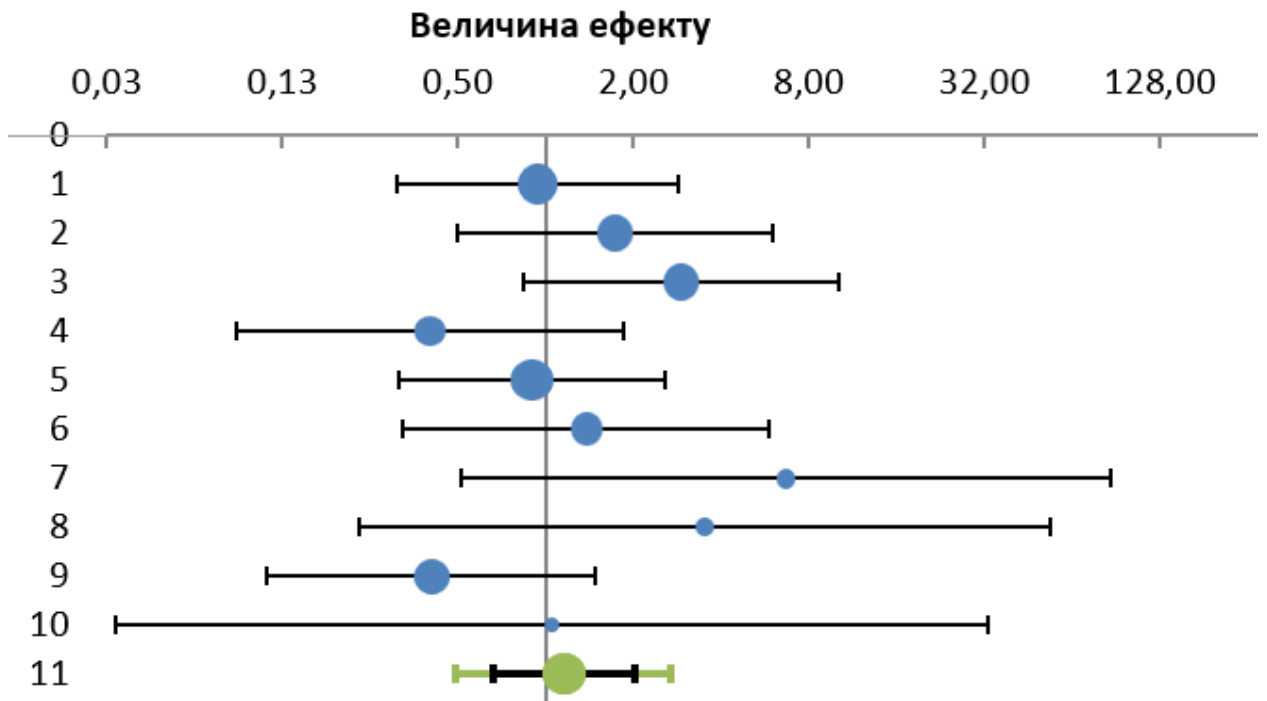
АГ	1	8,000	смерть	0,800	0,179	1	4
	2	13,000	смерть	0,600	0,219	2	3
	3	19,000	реваскуляризація	0,400	0,219	3	2
	4	36,000	інфаркт міокарда	.	.	4	1
	5	36,000	інсульт	0,000	0,000	5	0
ЦД2Т	1	11,000	смерть	0,667	0,272	1	2
	2	25,000	смерть	.	.	2	1
	3	25,000	інфаркт міокарда	0,000	0,000	3	0

За допомогою аналізу шансів проведено оцінку впливу основних факторів ризику (чоловіча стать, вік більше 60 років, АГ, ЦД2Т, ожиріння, куріння, альбумінурія, ГЛШ, циркадний ритм АГ за типом “Non-dipper”, ФВЛШ менше 40%) на виникнення несприятливих подій у хворих, які були включені в наше дослідження (рис. 5.1.1.).



А.

Б.



В.

Фактори ризику	Відношення шансів	Ді Нижня межа	Ді Верхня межа	Вага
1 Стать	0,94	0,31	2,85	15,73%
2 Вік більше 60 років	1,73	0,50	6,04	13,00%
3 Цукровий діабет	2,92	0,84	10,09	13,12%
4 Артеріальна гіпертензія	0,40	0,09	1,85	9,16%
5 Ожиріння	0,90	0,31	2,58	17,01%
6 Куріння	1,38	0,33	5,83	10,14%
7 альбумінурія	6,67	0,51	86,75	3,92%
8 Гіпертрофія міокарда	3,50	0,23	53,77	3,57%
9 Нічна гіпертензія	0,41	0,11	1,48	12,25%
10 ФВ < 40%	1,04	0,03	32,84	2,11%

Г.

Рис. 5.1.1. Вплив основних факторів на кінцеву точку у хворих включених в дослідження за даними аналізу шансів.

Хоча, вплив факторів ризику не досяг достовірності, проте, спостерігалась чітка тенденція до підвищення додаткового ризику при

наявності у хворих ЦД2Т (OR=2,92; CI 0,84-10,2), альбумінурії (OR=6,67; CI 0,51-86,75) та ГМЛШ (OR=3,50; CI 0,23-53,77). Менш значну тенденцію до додаткового збільшення ризику мав вплив віку хворих понад 60 років (OR=1,73; CI 0,50-6,04). В той же час, чоловіча стать та ожиріння не продемонстрували значного впливу на виникнення несприятливих серцево-судинних подій у хворих, включених в наше дослідження.

Було проведено аналіз кількості серцево-судинних подій в основних групах порівняння: 1-ша група (основна) – хворі з поєднанням артеріальної гіпертензії та цукрового діабету, 2-га група (порівняння) – хворі з артеріальною гіпертензією, в яких було виключено цукровий діабет і 3-тя група – хворі з цукровим діабетом 2 типу без артеріальної гіпертензії.

Аналіз наставання сумарної кінцевої точки в групах порівняння за процедурою Каплана-Мейєра представлений на рис. 5.1.2.

Аналіз сумарної кінцевої точки по групах порівняння підтвердив тенденцію до більш несприятливого перебігу поєднання АГ та ЦД2Т в порівнянні з ізольованими АГ, або ЦД2Т, проте, ця тенденція не досягла рівня достовірності.

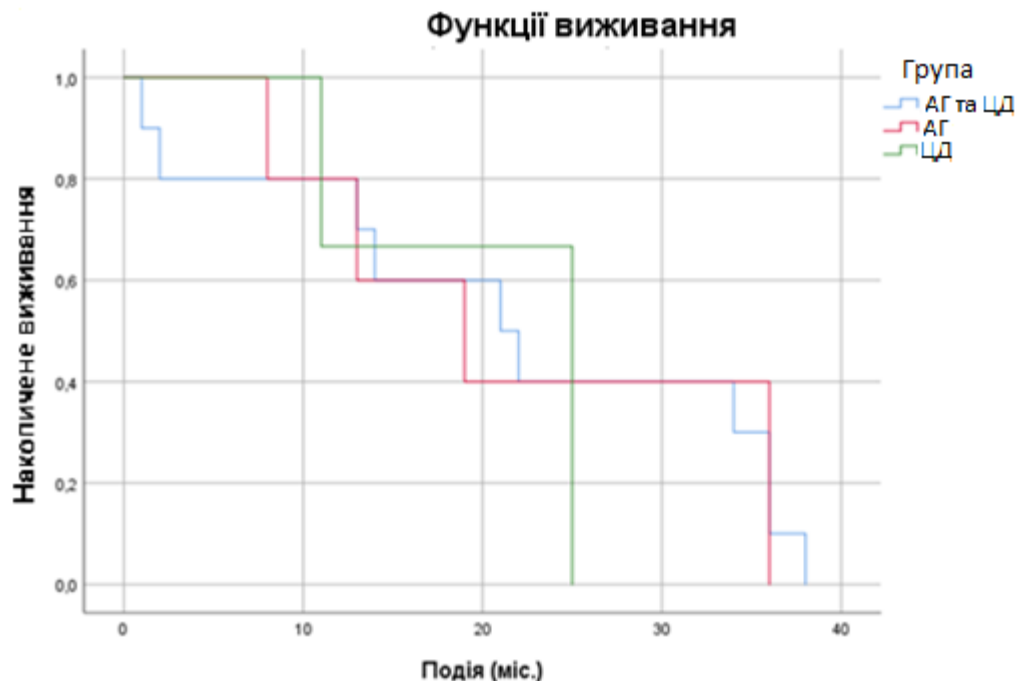
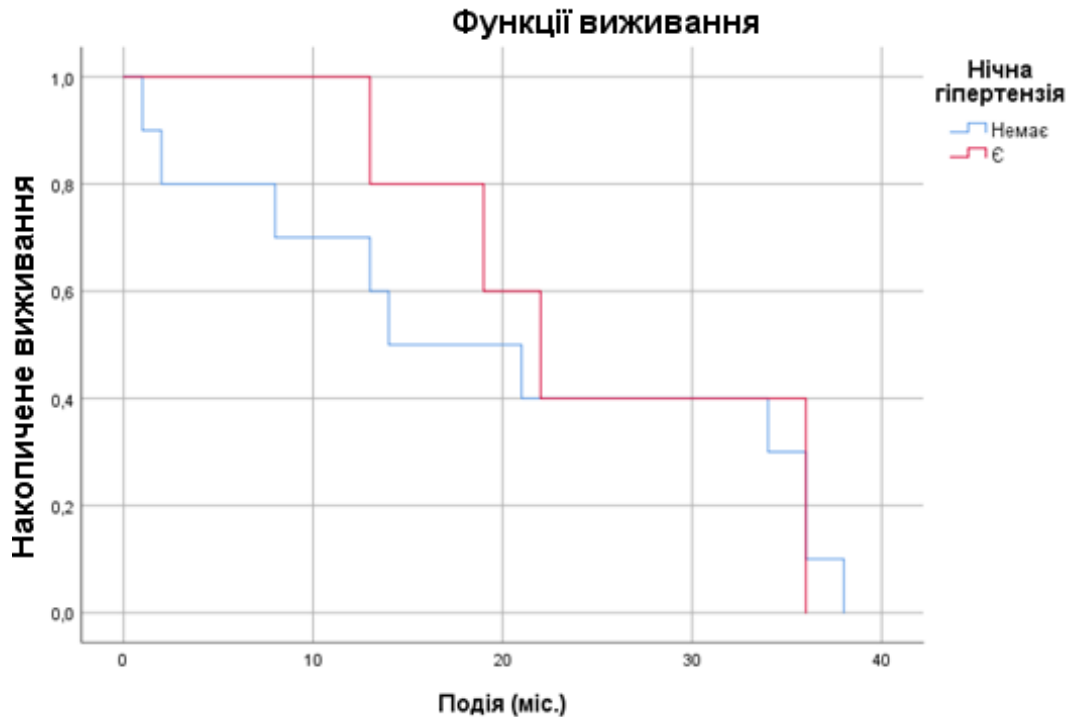


Рис. 5.1.2. Аналіз подій за сумарною кінцевою точкою по процедурі Каплана-Мейєра в групах порівняння.

Серед найбільш потужних факторів, які впливали на прогноз, була виділена наявність у хворих порушень циркадних ритмів за типом відсутність зниження артеріального тиску вночі. Хворі поділені на групи «Dipper» та «Nondipper» та проведено порівняння виникнення несприятливих серцево-судинних подій за процедурою Каплана-Мейєра (рис 5.1.3).



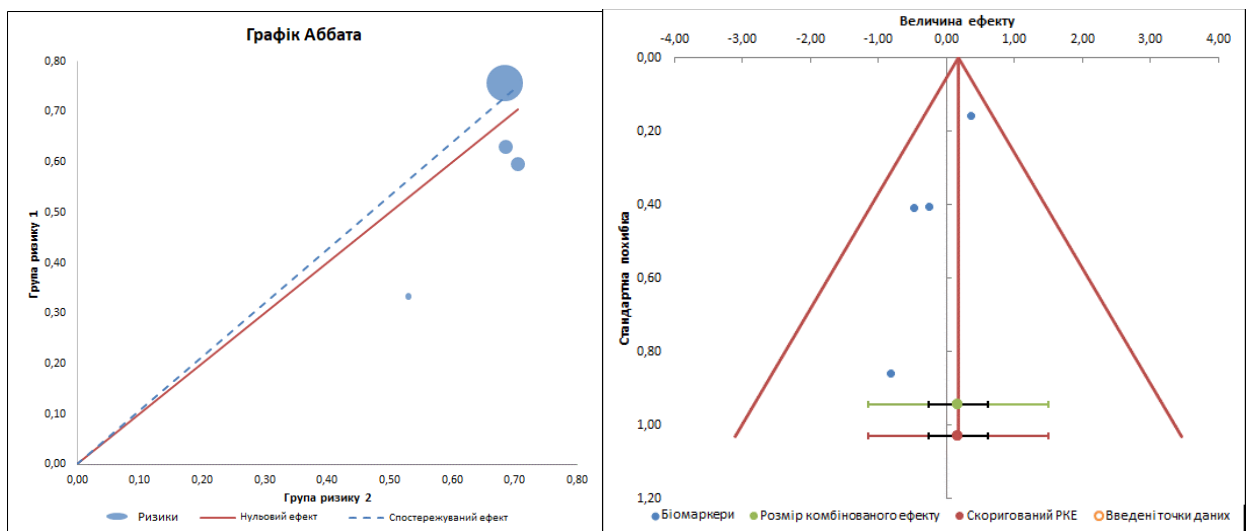
Нічна гіпертензія	Оцінка	Середнє ^а			Медіана			
		Стандартна помилка	95,0% Довірчий інтервал		Стандартна помилка	95,0% Довірчий інтервал		
			Нижня границя	Верхня границя	Оцінка		Нижня границя	Верхня границя
Немає	20,300	4,650	11,186	29,414	14,000	6,325	1,604	26,396
Є	25,200	4,641	16,103	34,297	22,000	3,286	15,559	28,441
Всі	21,933	3,420	15,229	28,637	21,000	5,152	10,901	31,099

а. Якщо виконується цензурування, оцінка обмежена найбільшим часом виживання.

Рис. 5.1.3. Аналіз подій за сумарною кінцевою точкою по процедурі Каплана-Мейєра в залежності від циркадного ритму артеріального тиску у хворих (розподіл на «Dipper» та «Nondipper»).

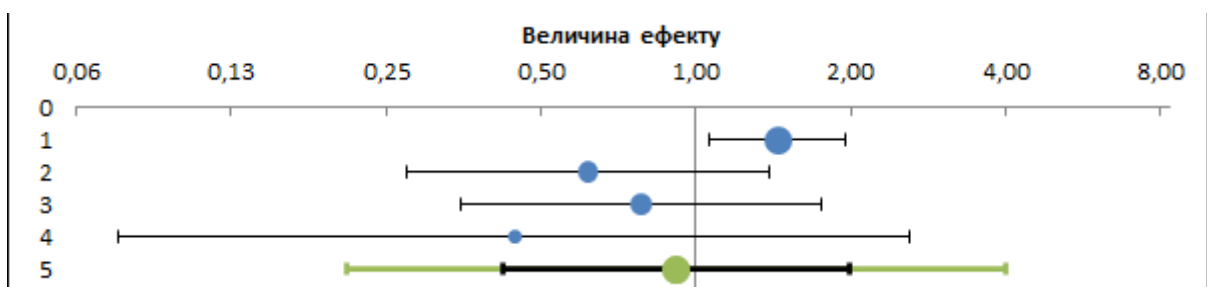
Не залежно від наявності супутнього ЦД2Т відсутність зниження АТ вночі негативно впливало на прогноз, що підтвердив аналіз подій в групах «Dipper» та «Nondipper» за процедурою Каплан-Мейєра, проте ця тенденція нівелювалась через 20 місяців спостереження.

Проведено аналіз впливу рівнів нових біомаркерів запалення ФРД-15, Р-селектину та Галектину-3 в порівнянні з вч-СРБ у плазмі крові на серцево-судинні події у хворих з артеріальною гіпертензією в поєднанні з цукровим діабетом 2 типу (рис. 5.1.4.). Розподіл хворих на групи проводився за величиною медіани концентрації в плазмі хворих біомаркерів.



А.

Б.



В.

	Біомаркери	Відношення шансів	Ді Нижня межа	Ді Верхня межа	Вага
1	ФРД-15	1,44	1,06	1,96	43,05%
2	Р-селектин	0,62	0,27	1,39	24,05%
3	Галектин-3	0,78	0,35	1,75	24,19%

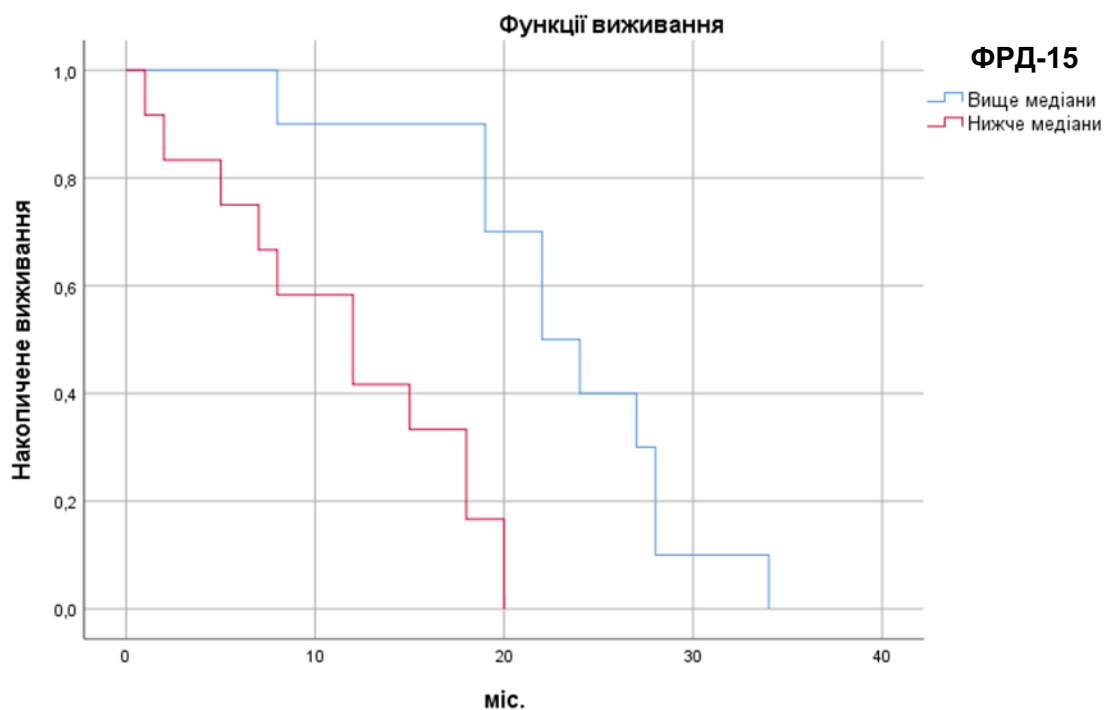
4	вч-СРБ	0,44	0,08	2,61	8,71%
---	--------	------	------	------	-------

Г.

Рис. 5.1.4. Вплив рівнів біомаркерів запалення ФРД-15, Галектину-3, Р-селектину та вч-СРБ вище медіани на додатковий ризик виникнення сумарної кінцевої точки за даними аналізу шансів.

Аналіз шансів підтвердив прогностичне значення рівня ФРД-15 вище медіани на момент включення в дослідження, для якого спостерігалось достовірне збільшення додаткового ризику (OR=1,44; CI 95%: 1,06-1,96). Навпаки, рівень вч-СРБ (OR=0,44; CI 95%: 0,08-2,61), Галектину-3 (OR=0,78; CI 95%: 0,35-1,75) та Р-селектину (OR=0,62; CI 95%: 0,27-1,39) не демонстрували додаткового достовірного впливу на ризик виникнення сумарної кінцевої точки у хворих з АГ та ЦД 2 типу.

Також, для хворих з рівнем біомаркерів в плазмі нижче та вище медіани проведено процедуру Каплана-Мейєра, яка показала, що у хворих з АГ та ЦД2Т тільки рівень ФРД-15 мав достовірний вплив на прогноз на протязі 36 місяців спостереження. Аналіз впливу рівня ФРД-15 вище медіани в плазмі на сумарну кінцеву точку за процедурою Каплана-Мейєра представлений на рис. 5.1.5.



Середні значення і медіани для часу виживання

ФРД-15	Середнє ^a				Медіана			
	Оцінка	Стандартна помилка	95,0% Довірчий інтервал		Оцінка	Стандартна помилка	95,0% Довірчий інтервал	
			Нижня границя	Верхня границя			Нижня границя	Верхня границя
Вище медіани	23,100	2,228	18,732	27,468	22,000	2,635	16,835	27,165
Нище медіани	11,500	1,979	7,621	15,379	12,000	3,416	5,305	18,695
Всі	16,773	1,917	13,015	20,530	18,000	2,345	13,403	22,597

а. Якщо виконується цензурування, оцінка обмежена найбільшим часом виживання.

Рис. 5.1.5. Аналіз подій за сумарною кінцевою точкою по процедурі Каплана-Мейєра в залежності від рівня ФРД-15 вище, або нижче медіани в плазмі хворих, включених у дослідження.

За даними аналізу виникнення первинної кінцевої точки по процедурі Каплана-Мейєра в групі хворих з рівнем ФРД-15 вище медіани спостерігалось достовірно більше подій та розходження кривих починаючи від точки початку спостереження.

З метою оцінки чутливості та специфічності рівня ФРД-15 вище медіани у відношенні прогнозу у хворих на АГ та ЦД 2 типу проведено ROC аналіз (рис. 5.1.6.).

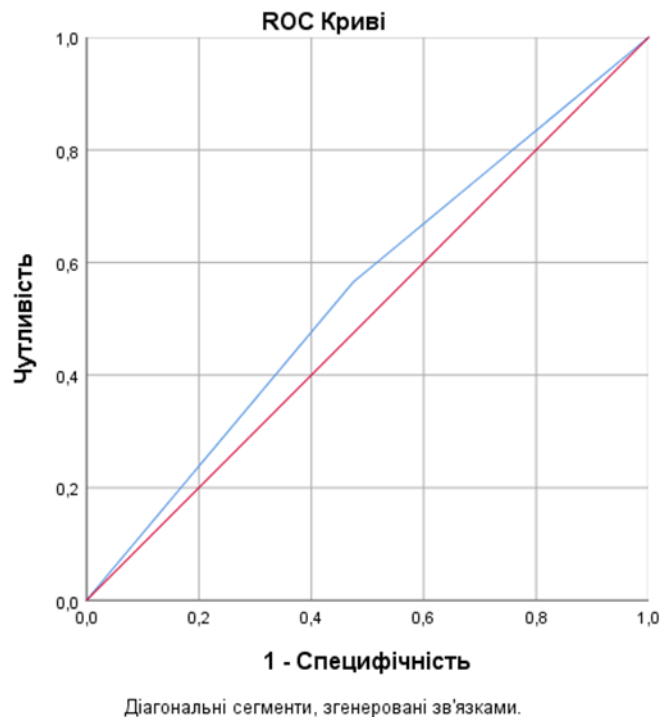


Рис. 5.1.6. Оцінка чутливості та специфічності застосування рівня ФРД-15 вище медіани, як прогностичного показника (ROC аналіз).

За даними ROC аналізу за площею під кривою визначено чутливість прогностичного значення підвищення рівня ФРД-15 в плазмі хворих на АГ та ЦД 2 типу 0,565 та специфічність 0,475.

Загалом, аналіз факторів, які впливали на прогноз показав вплив на сумарну кінцеву точку поєднання АГ та ЦД2Т, відсутність зниження АТ вночі по типу «Nondipper», гіпертрофії міокарду лівого шлуночка. Серед біомаркерів запалення, які вивчались в дослідженні, найбільший вплив на прогноз мав рівень ФРД-15 в плазмі хворих нижче медіани.

З метою пошуку можливостей покращення перебігу АГ в поєднанні з ЦД2Т проведено аналіз впливу контролю АТ та контролю глікемії, а також різних класів препаратів, які для цього використовуються, на рівні біомаркерів запалення ФРД-15, Р-селектину та Галектину-3.

5.2. Ефекти різних класів антигіпертензивних препаратів на рівні ФРД-15, Р-селектину та Галектину-3 у хворих на АГ в поєднанні з ЦД 2 типу.

Дослідження із застосування імуносупресивних препаратів довели гіпотезу «залишкового запального ризику» на концептуальній основі, однак досі незрозуміло, які пацієнти можуть отримати користь від нових протизапальних методів терапії. Крім того, імуносупресивні препарати погіршили імунний захист, що призвело до збільшення летальності від інфекцій в цих дослідженнях [6]. Відповідно, постає питання щодо індивідуалізованого використання антигіпертензивних та антигіперглікемічних препаратів у хворих на АГ та ЦД2Т з урахування активованих патогенетичних механізмів системного запалення та впливу різних класів препаратів на них. Загалом, дуже мало опубліковано досліджень, які оцінювали вплив різних класів антигіпертензивних препаратів на системне запалення та рівень цитокінів [41]. Більшість з цих досліджень вивчали вплив різних класів антигіпертензивних препаратів на рівень СРБ [45, 57], який є відносно неспецифічним і являє собою загальний кінцевий фрагмент запального каскаду [128]. Вплив різних класів антигіпертензивних препаратів на біомаркери запалення, які відображають різні патогенетичні ланки системного запалення недостатньо вивчені.

Виходячи з цього, було проаналізовано вплив контролю АТ та рівня глікемії у хворих з АГ та ЦД2Т на рівні біомаркерів запалення, для цього хворих поділено на групи порівняння. Контроль артеріального тиску до включення в дослідження з цільовим рівнем офісного артеріального тиску був досягнутий у 40% хворих. Основну групу склали 43 хворих, у яких на момент включення в дослідження досягнуто цільового рівня «офісного» АТ згідно Рекомендацій ЄТК з лікування АГ (2018) <140/90 мм рт.ст. В групу порівняння увійшли 65 хворих, в яких на момент включення в дослідження не було досягнуто цільового рівня АТ (таблиця 5.2.1.).

**Рівні біомаркерів запалення в плазмі хворих з АГ та ЦД2Т в залежності від досягнення цільового рівня АТ на момент включення в дослідження
($M \pm s^x$)**

Групи хворих	Біомаркери запалення			
	ФРД-15 (пг/мл)	P-селектин (нг/мл)	Галектин-3 (нг/мл)	вч-СРБ (мг/л)
Не досягнуто цільовий АТ (N=65)	3286,10±1523,02*	114,11±40,26	12,03±5,02	5,85±3,92
Досягнуто цільовий АТ (N=43)	2326,60±1581,70	104,15±31,16	13,60±5,75	7,48±4,68

* - $p < 0.05$ достовірність відмінностей між групами 1 та 2 хворих

Проведений аналіз біомаркерів запалення в залежності від досягнення контролю АТ показав, що в групі хворих з цільовим АТ рівень ФРД-15 був достовірно вищим у порівнянні з групою хворих, в яких не було досягнуто цільового рівня «офісного» АТ на момент включення в дослідження (3286,10±1523,02 та 2326,60±1581,70 нг/мл, $p < 0.05$, відповідно). В той же час, рівні в плазмі хворих P-селектину та Галектину-3 не відрізнялись достовірно.

Проведено лікування хворих на протязі 12 місяців з метою досягнення цільового рівня «офісного» артеріального тиску $< 140/90$ мм рт.ст. Оскільки основною причиною не досягнення цільового АТ була низька прихильність до лікування, протягом 1 місяця в амбулаторних умовах була підібрана ефективна терапія і досягнуті цільові рівні АТ за рахунок постійного телефонного контролю. Всім надано рекомендації щодо здорового способу життя, дієти, фізичної активності та запропоновано прийти через місяць з даними власного щоденного вимірювання артеріального тиску в домашніх

умовах. Хворим щодня по телефону задавалися питання з приводу поточного харчового раціону, дистанції дозованої ходьби і прийнятих ліків. У хворих, яким проводився телефонний контроль прийому препаратів значно покращилась прихильність до лікування і контроль АТ.

Хворі були поділені на дві групи порівняння. В першу групу включені хворі (30 осіб) в яких на протязі 12 місяців було досягнуто цільовий «офісний» АТ, в групу порівняння включені хворі (35 осіб), в яких на протязі 12 місяців внаслідок різних причин, в основному, внаслідок низької прихильності до лікування, не було досягнуто цільового рівня АТ.

Таблиця 5.2.2.

Рівні біомаркерів запалення в плазмі хворих з АГ та ЦД2Т в залежності від досягнення цільового рівня АТ через 12 місяців лікування ($M \pm s^x$)

Групи хворих	Біомаркери запалення			
	ФРД-15 (нг/мл)	P-селектин (нг/мл)	Галектин-3 (нг/мл)	вч-СРБ (мг/л)
Не досягнуто цільовий АТ (N=35)	3129,67±1134,87*	110,35±24,65	12,23±3,64	6,21±2,23
Досягнуто цільовий АТ (N=30)	2543,12±976,54	107,39±32,75	12,78±4,88	6,76±3,11

* - $p < 0.05$ достовірність відмінностей між групами 1 та 2 хворих

Проведений аналіз біомаркерів запалення через 12 місяців лікування артеріальної гіпертензії в залежності від досягнення контролю АТ показав, що в групі хворих, в яких вдалося досягти цільового «офісного» АТ рівень ФРД-15 був достовірно нижчим у порівнянні з групою хворих, в яких не було досягнуто цільового рівня «офісного» АТ через 12 місяців лікування (3129,67±1134,87 та 2543,12±976,54 нг/мл, $p < 0.05$, відповідно). В той же час,

рівні в плазмі хворих Р-селектину та Галектину-3 після 12 місяців лікування АГ не відрізнялись достовірно в групах порівняння.

Динаміка змін рівнів біомаркерів запалення через 12 місяців лікування АГ в залежності від досягнення, або недосягнення цільового рівня «офісного» АТ представлена на рис. 5.2.1.

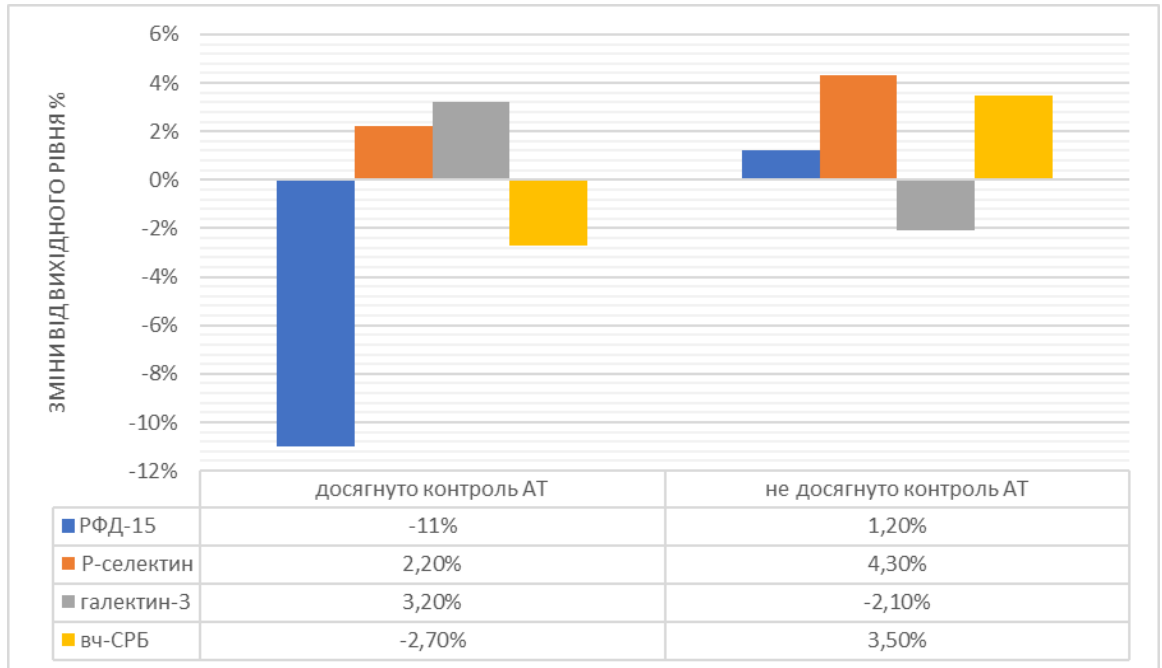


Рис. 5.2.1. Динаміка змін рівнів біомаркерів запалення (% від вихідного рівня) в залежності від досягнення, або недосягнення цільового рівня «офісного» АТ на протязі 12 місяців.

Зміни в плазмі хворих рівнів Р-селектину, Галектину-3 та вч-СРБ носили недостовірний характер після 12 місяців лікування АГ в обох групах порівняння. Так само, в групі хворих, в яких не вдалося досягти цільового рівня «офісного» АТ на протязі 12 місяців, рівень ФРД-15 знизився недостовірно. Натомість, в групі хворих, в яких рівне «офісного» АТ досяг цільового <math><140/90\text{ мм рт.ст.}</math> спостерігалось достовірно зменшення ФРД-15 на 11% від вихідного рівня.

В цілому, тільки рівень в плазмі ФРД-15 демонстрував залежність від динаміки змін артеріального тиску, а саме, досягнення цільового «офісного» АТ на момент включення в дослідження супроводжувалось більш низьким

рівнем ФРД-15 в плазмі, крім того, зменшення рівня АТ до цільового в динаміці лікування на протязі 12 місяців, призвело до достовірного зменшення на 11% рівня ФРД-15. Рівні інших біомаркерів запалення: Р-селектину, Галектину-3 та вч-СРБ продемонстрували відсутність залежності від контролю артеріального тиску.

Проаналізовано вплив прийому різних класів препаратів на рівні біомаркерів запалення на момент включення хворих в дослідження. Групи порівняння формувались в залежності від факту прийому, або відсутності прийому того чи іншого класу препаратів. Структура прийому препаратів різних класів хворими включеними в дослідження проаналізована в Розділі 2. В таблиці 5.2.3 надані зведені дані щодо рівнів біомаркерів запалення в залежності від прийому різних класів препаратів.

Таблиця 5.2.3.

Рівні біомаркерів запалення в плазмі хворих з АГ та ЦД2Т в залежності від прийому груп препаратів на момент включення в дослідження ($M \pm s^x$)

Препарати				Галектин-3 (нг/мл)	Р-селектин (нг/мл)	ФРД-15 (пг/мл)	вч-СРБ (мг/л)
АСК	0	(A)	M	12,26	120,578* (p=0,012)	2584,39	5,69
			s ^x	6,30	35,594	1529,09	3,95
	1	(B)	M	13,30	102,223	3395,44	6,48
			s ^x	5,65	41,741	1342,42	4,45
Антиагрегант	0	(A)	M	13,26	116,199* (p=0,001)	2970,77	6,11
			s ^x	6,09	39,164	1001,87	4,21
	1	(B)	M	10,37	72,869	2552,18	6,79
			s ^x	4,20	21,887	1227,38	4,69

Продовження таблиці 5.2.3.

Антикоагулянт	0	(A)	M	12,82	115,669*	2950,62	6,55
			s ^x	6,11	38,727	1971,24	4,52
	1	(B)	M	13,06	73,639	2943,13	5,92
			s ^x	4,84	28,949	2310,03	4,05
Антиаритмічні	0	(A)	M	12,78	113,803*	2946,04	6,78
			s ^x	6,01	39,588	1987,76	4,53
	1	(B)	M	13,51	76,575	3122,85	5,06
			s ^x	5,43	28,341	1248,40	3,55
БРА	0	(A)	M	12,69	113,474	3067,68	6,58
			s ^x	5,97	34,075	2164,83	4,72
	1	(B)	M	13,26	102,171	2561,30	6,03
			s ^x	5,91	51,357	1039,74	3,88
БКК	0	(A)	M	12,85	108,525	3248,29*	6,74
			s ^x	5,86	32,950	1178,56	4,39
	1	(B)	M	12,86	113,574	2343,42	5,33
			s ^x	6,18	52,860	1280,70	4,17
ІАПФ	0	(A)	M	12,71	108,822	2904,58	6,46
			s ^x	6,26	42,818	1415,51	4,48
	1	(B)	M	13,10	112,212	3025,65	6,15
			s ^x	5,43	35,616	2666,44	4,22
диуретики	0	(A)	M	12,18	111,533	2828,80	5,88
			s ^x	5,76	32,404	1667,48	4,73
	1	(B)	M	13,61	108,514	3121,94	6,66
			s ^x	6,09	47,556	2344,37	4,10
β-блокатори	0	(A)	M	13,05	122,888*	3162,69	9,23
					(p=0,001)		

		s^x	7,03	32,816	2236,22	1,66
	1 (B)	M	12,67	97,952	2517,80	6,01
		s^x	4,71	42,815	1179,90	4,43
івабрадин	0 (A)	M	12,97	110,982	2950,35	6,33
		s^x	5,92	39,817	1968,15	4,24
	1 (B)	M	5,95	58,291	.	6,47
		s^x	,70	23,350	.	7,91
статини	0 (A)	M	12,61	125,304*	2815,31	9,98*
		s^x	6,54	31,510	1604,33	2,67
	1 (B)	M	13,02	100,121	3106,71	3,92
		s^x	5,55	42,172	2332,82	4,31

Результати засновані на двосторонніх умовах в припущенні рівності дисперсій. Критерії скориговані для всіх парних порівнянь в рядку кожної внутрішньої підтаблиці за допомогою поправки Бонферроні.

* - $p < 0.05$ достовірність відмінностей між групами 1 та 2 хворих

Аналіз впливу різних класів препаратів показав, що прийом хворими на момент включення в дослідження жодного з класів препаратів не впливав достовірно на рівень Галектину-3 в плазмі.

Прийом хворими ацетилсаліцилової кислоти асоціювався з достовірно нижчим рівнем Р-селектину ($120,578 \pm 35,6$ та $102,2 \pm 31,7$ нг/мл, $p = 0,012$, відповідно). Також спостерігалась тенденція до більш високого рівня ФРД-15 у хворих, які приймали ацетилсаліцилову кислоту, проте вона на досягла рівня достовірності. При цьому рівні Галектину-3 та вч-СРБ не відрізнялись достовірно в групах хворих, які приймали, або не приймали ацетилсаліцилову кислоту.

Аналогічний вплив на рівні біомаркерів запалення демонстрували інші антиагреганти, які приймали хворі. Рівень Р-селектину був достовірно нижче

у хворих, які приймали антиагреганти на момент включення в дослідження ($116,2 \pm 39,1$ та $72,8 \pm 21,8$ нг/мл, $p=0,001$, відповідно). Прийом ангиагрегантів на момент включення в дослідження не впливав достовірно на вихідні рівні ФРД-15 та вч-СРБ. Прийом хворими антикоагулянтів мав аналогічний вплив на рівні біомаркерів запалення. Слід зауважити, що антикоагулянти приймали тільки хворі з супутньою фібриляцією передсердь. Рівень Р-селектину був достовірно нижче у хворих, які приймали антиагреганти на момент включення в дослідження ($115,6 \pm 38,7$ та $73,6 \pm 28,9$ нг/мл, $p=0,001$, відповідно). Прийом ангиагрегантів на момент включення в дослідження не впливав достовірно на вихідні рівні ФРД-15 та вч-СРБ.

Препарати які призначались для контролю артеріального тиску по різному впливали на рівні біомаркерів запалення. Так, прийом блокаторів рецепторів до ангіотензину II не асоціювався зі змінами вихідних рівнів біомаркерів запалення. Аналогічний вплив на рівні біомаркерів запалення мав прийом ІАПФ. Вихідні рівні в плазмі хворих ФРД-15, Р-селектину, Галектину-3 та вч-СРБ які приймали, або не приймали блокатори РААС не мали достовірної різниці.

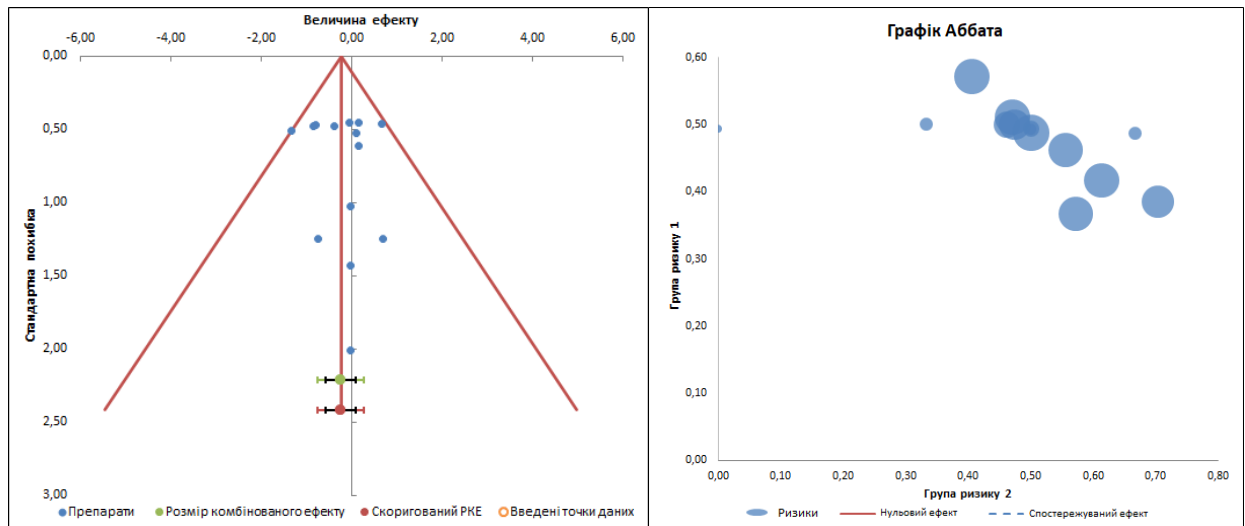
В то же час, спостерігався достовірно нижчий вихідний рівень ФРД-15 в групі хворих, які на момент включення в дослідження приймали дигідропіридинові антагоністи кальцію ($2343,42 \pm 1280,70$ та $3248,29 \pm 1178,56$ пг/мл, $p=0,05$, відповідно). Вихідні рівні в плазмі хворих Р-селектину, Галектину-3 та вч-СРБ які приймали, або не приймали АК не мали достовірної різниці.

Прийом тіазидних та тіазидоподібних діуретиків не впливав достовірно на вихідні рівні біомаркерів запалення.

Прийом хворими β -блокаторів асоціювався з достовірно більш низьким рівнем в плазмі Р-селектину на момент включення в дослідження ($122,9 \pm 32,8$ та $97,9 \pm 42,8$ нг/мл, $p=0,001$, відповідно). Слід зазначити, що в групі хворих, які на момент включення в дослідження приймали β -блокатори, було значно більше хворих, які одночасно приймали антикоагулянти та антиагреганти, що

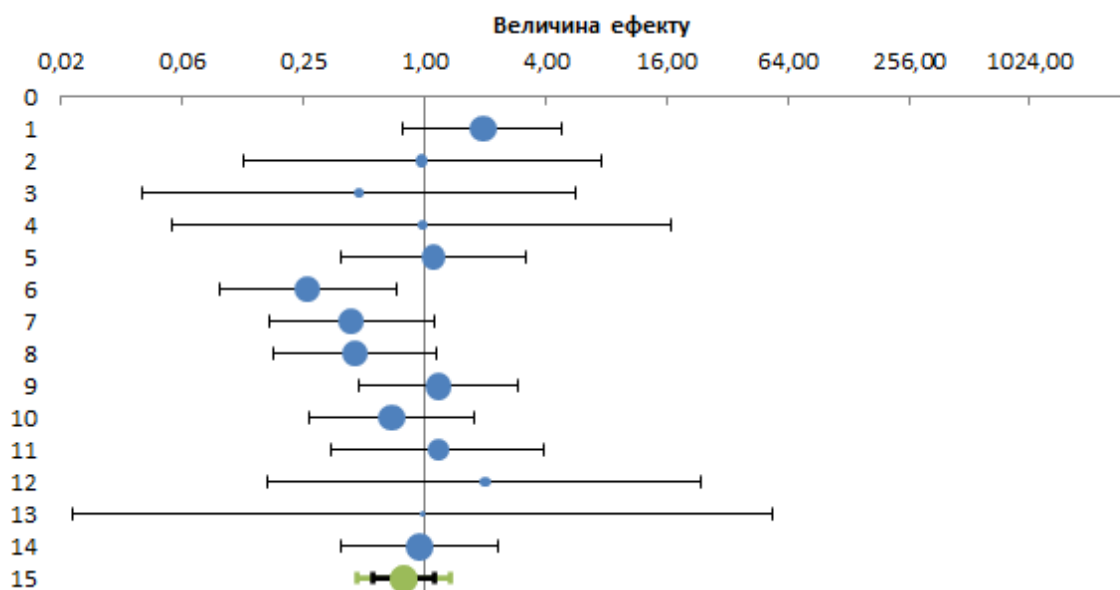
могло зумовити зниження рівня Р-селектину. Прийом β -блокаторів не впливав достовірно на вихідні рівні ФРД-15, Галектину-3 та вч-СРБ.

Аналогічні результати дав аналіз впливу антиаритмічних препаратів, прийом яких асоціювався з достовірно більш низьким рівнем в плазмі хворих Р-селектину на момент включення в дослідження. Рівні в плазмі ФРД-15, Галектину-3 та вч-СРБ не відрізнялись достовірно в групах хворих, які приймали, або не приймали антиаритмічні препарати. Прийом івабрадину не впливав достовірно на жоден з біомаркерів запалення. З метою оцінки потенційного впливу прийому різних класів препаратів на рівні біомаркерів запалення проведено аналіз шансів.



А.

Б.



В.

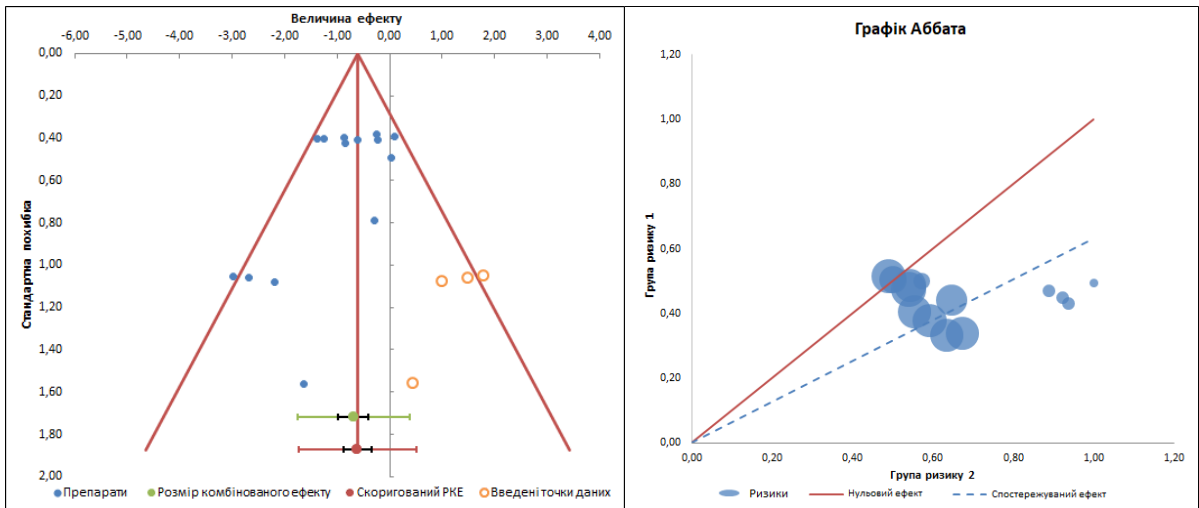
#	Препарати	Відношення шансів	Ді Нижня межа	Ді Верхня межа	Вага
1	АСК	1,96	0,79	4,86	11,40%
2	Антиагреганти	0,97	0,13	7,52	2,55%
3	Антикоагулянт	0,47	0,04	5,67	1,75%
4	Антиаритмічні препарати	0,97	0,06	16,89	1,33%
5	БРА	1,11	0,39	3,17	8,90%
6	FR	0,26	0,10	0,72	9,47%
7	РААС	0,43	0,17	1,12	10,63%
8	іАПФ	0,45	0,18	1,15	10,85%
9	Діуретики	1,18	0,48	2,91	11,51%
10	β-блокатори	0,69	0,27	1,77	10,61%
11	Метформін	1,17	0,35	3,92	6,86%
12	Сульфанілсечовина	2,00	0,17	23,91	1,75%
13	Івабрадин	0,98	0,02	53,64	0,68%
14	Статини	0,95	0,39	2,34	11,71%

Г.

Рис. 5.2.2. Додатковий ризик для рівня ФРД-15 вище або нижче медіани у хворих з АГ в залежності від прийому різних класів препаратів за даними аналізу шансів

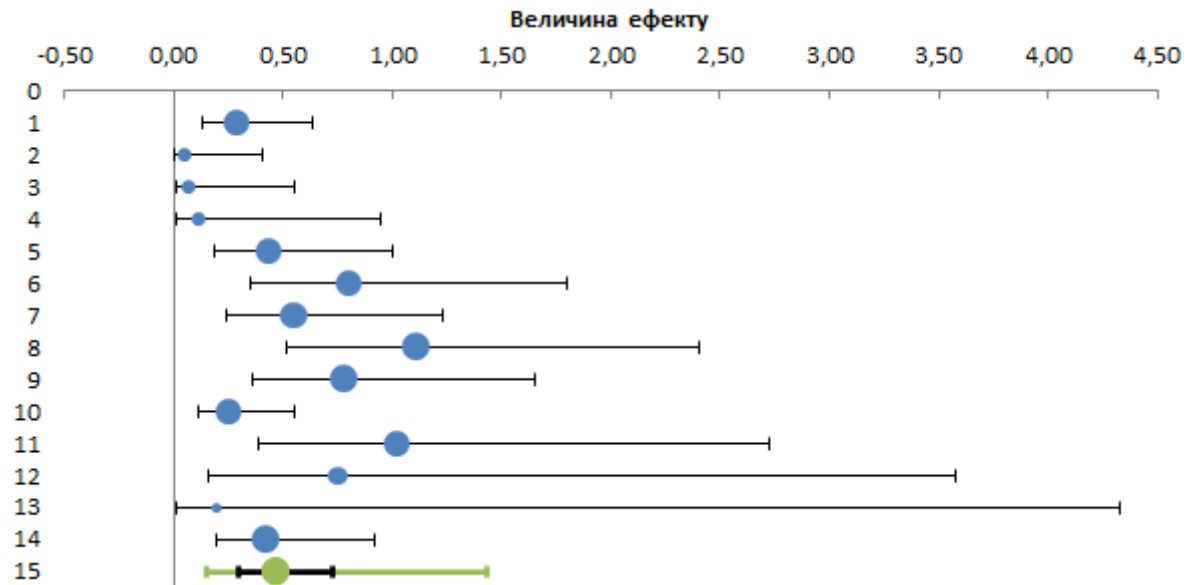
За даними проведеного мета-аналізу прийом препаратів мав достовірний вплив на рівень ФРД-15 (рис. 5.2.2). При цьому, окремі групи препаратів не продемонстрували достовірного додаткового ризику щодо впливу на рівень ФРД-15 в плазмі крові хворих.

Також було проаналізовано за допомогою аналізу шансів вплив різних класів препаратів на рівень Р-селектину в плазмі хворих (рис 5.2.3).



А.

Б.



В.

#	Препарати	Відношення шансів	ДІ Нижня межа	ДІ Верхня межа	Вага
1	АСК	0,29	0,13	0,64	9,71%
2	Антиагреганти	0,05	0,01	0,41	2,83%
3	Антикоагулянт	0,07	0,01	0,56	2,80%
4	Антиаритмічні препарати	0,11	0,01	0,94	2,72%
5	БРА	0,43	0,19	1,00	9,25%
6	FR	0,80	0,35	1,80	9,57%
7	РААС	0,55	0,24	1,23	9,59%
8	іАПФ	1,11	0,51	2,41	9,97%

9	Діуретики	0,77	0,36	1,65	10,15%
10	β -блокатори	0,25	0,11	0,56	9,71%
11	Метформін	1,02	0,38	2,72	8,02%
12	Сульфанілсечовина	0,75	0,16	3,58	4,45%
13	Івабрадин	0,20	0,01	4,33	1,42%
14	Статини	0,42	0,19	0,92	9,83%

Г.

Рис. 5.2.3. Додатковий ризик для рівня Р-селектину вище або нижче медіани у хворих з АГ в залежності від прийому різних класів препаратів за даними аналізу шансів.

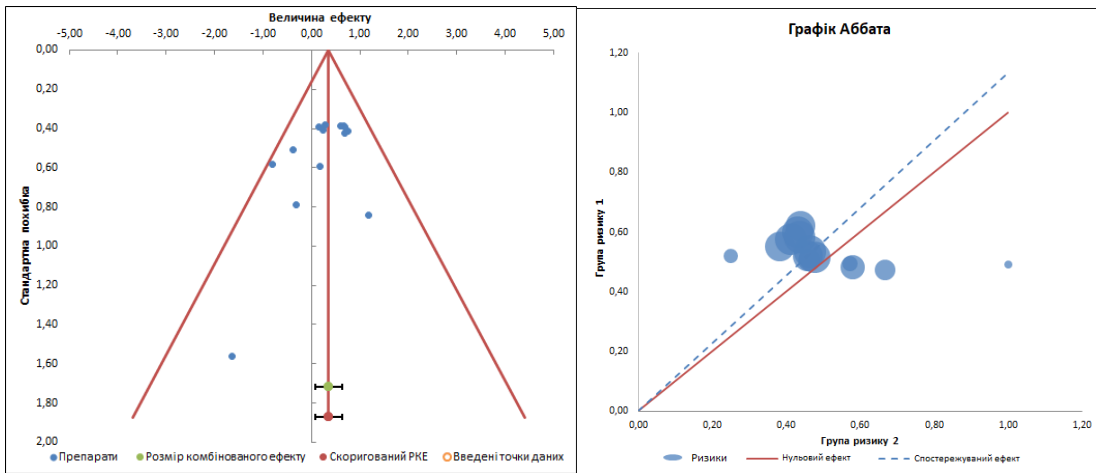
Найбільший достовірний вплив на зниження рівня Р-селектину нижче медіани мали антиагреганти і антикоагулянти (відношення шансів 0,05 (0,01 – 0,41, CI 95%) та 0,07 (0,01 – 0,56, CI 95%). Також достовірно на зниження рівня Р-селектину впливав прийом ацетилсаліцилової кислоти.

Аналогічний вплив на відношення шансів зниження рівня Р-селектину нижче медіани мав прийом хворими на момент включення в дослідження антиаритмічних препаратів та β -блокаторів.

Блокатори РААС, антагоністи кальцію та діуретики не мали достовірного впливу на відношення шансів щодо змін рівня Р-селектину відносно медіани.

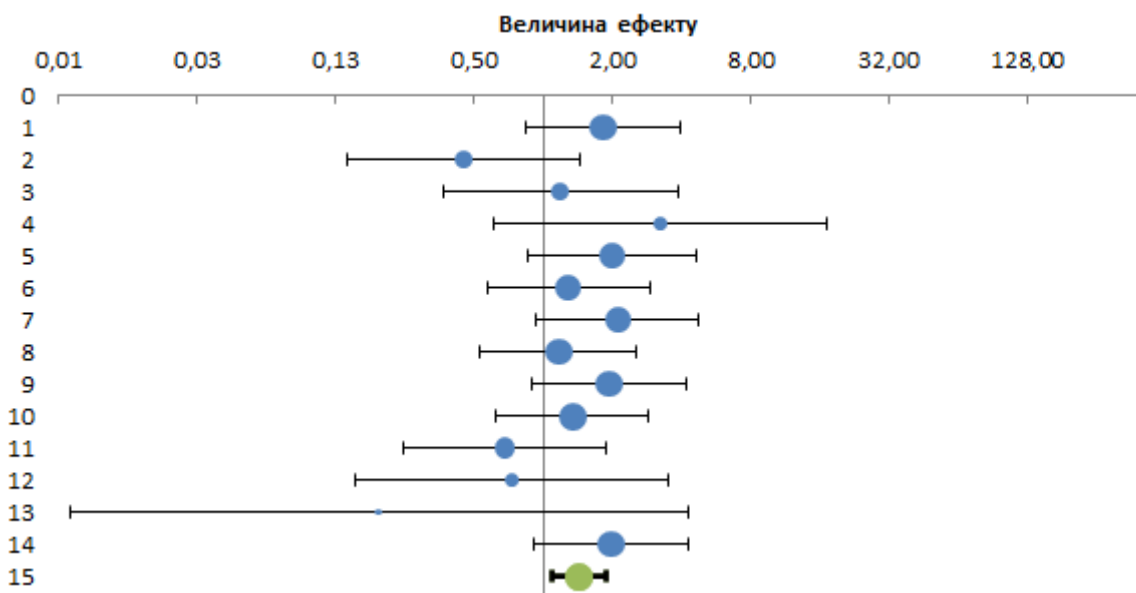
Прийом хворими статинів на момент включення в дослідження мав достовірний вплив на зменшення рівня Р-селектину нижче медіани.

Також було проаналізовано за допомогою аналізу шансів вплив різних класів препаратів на рівень Галектину-3 в плазмі хворих (рис 5.2.4).



А.

Б.



В.

#	Препарати	Відношення шансів	ДІ Нижня межа	ДІ Верхня межа	Вага
1	АСК	1,81	0,84	3,92	10,41%
2	Антиагреганти	0,45	0,14	1,43	4,60%
3	Антикоагулянт	1,19	0,37	3,85	4,49%
4	Антиаритмічні препарати	3,24	0,61	17,16	2,23%
5	БРА	2,00	0,87	4,60	8,86%
6	FR	1,29	0,57	2,90	9,34%
7	РААС	2,10	0,93	4,77	9,24%
8	іАПФ	1,17	0,54	2,54	10,21%

9	Діуретики	1,94	0,90	4,19	10,48%
10	β-блокатори	1,34	0,63	2,86	10,77%
11	Метформін	0,68	0,25	1,87	6,06%
12	Сульфанілсечовина	0,74	0,15	3,51	2,53%
13	Івабрадин	0,19	0,01	4,25	0,65%
14	Статини	1,98	0,91	4,33	10,14%

Г.

Рис. 5.2.4. Додатковий ризик для рівня Галектину-3 вище або нижче медіани у хворих з АГ в залежності від прийому різних класів препаратів за даними аналізу шансів.

За даними проведеного мета-аналізу прийом препаратів мав достовірний вплив на збільшення рівня Галектину-3 вище медіани (рис. 5.2.4 А). При цьому, окремі групи препаратів не продемонстрували достовірного додаткового ризику щодо впливу на рівень Галектину-3 в плазмі крові хворих.

5.3. Вплив терапії цукрового діабету 2 типу в залежності від класів антигіперглікемічних препаратів на рівні біомаркерів запалення ФРД-15, Р-селектину та Галектину-3 у хворих з АГ в поєднанні з ЦД 2 типу.

Взагалі фармакологічне лікування ЦД2Т в основному орієнтоване на контроль глікемії та, таким чином, на зменшення пов'язаних з гіперглікемією пошкоджень, дисфункцій та ускладнень, проте, сучасні терапевтичні підходи до ЦД2Т окрім основного механізму дії, також демонструють протизапальні ефекти [64].

Зокрема, вплив на спосіб життя, а також фармакологічні та баріатричні хірургічні підходи до зниження ваги, зменшують рівень в плазмі СРБ та ІЛ-6, паралельно, зменшуючи загальну та серцево-судинну смертність [257, 258].

Проаналізовано вплив контролю глікемії у хворих з АГ та ЦД2Т на рівні біомаркерів запалення, для цього хворих поділено на групи порівняння. Контроль глікемії до включення в дослідження з цільовим рівнем НbA1c був

досягнутий у 84% хворих. Основну групу склали 59 хворих, у яких на момент включення в дослідження досягнуто цільового рівня HbA1c згідно Стандартів ведення хворих на цукровий діабет ADA (2020) <7%. В групу порівняння увійшли 11 хворих, в яких на момент включення в дослідження не було досягнуто цільового рівня HbA1c (таблиця 5.3.1.).

Таблиця 5.3.1.

Рівні біомаркерів запалення в плазмі хворих з АГ та ЦД2Т в залежності від досягнення цільового рівня HbA1c на момент включення в дослідження (M ± s^x)

Групи хворих	Біомаркери запалення			
	ФРД-15 (пг/мл)	P-селектин (нг/мл)	Галектин-3 (нг/мл)	вч-СРБ (мг/л)
Не досягнуто цільовий HbA1c ≥7% (N=11)	2663,53±1358,59	105,13±40,50	16,01±9,92	6,22±3,84
Досягнуто цільовий HbA1c <7% (N=59)	2334,18±885,64	107,60±43,59	12,60±5,93	5,91±4,55

* - p<0.05 достовірність відмінностей між групами 1 та 2 хворих

Проведений аналіз біомаркерів запалення в залежності від досягнення контролю глікемії показав, що в групі хворих з цільовим HbA1c рівень ФРД-15 був недостовірно нижчим у порівнянні з групою хворих, в яких не було досягнуто цільового рівня HbA1c на момент включення в дослідження (2334,18±885,64 та 2663,53±1358,59 нг/мл, p>0.05, відповідно). В той же час, рівні в плазмі хворих P-селектину та Галектину-3 не відрізнялись достовірно.

Проведено лікування хворих на протязі 12 місяців з метою досягнення цільового рівня HbA1c <7%, корегування антигіперглікемічної терапії проводилось згідно алгоритму запропонованого Стандартів ведення хворих на

цукровий діабет ADA. Хворі були поділені на дві групи порівняння. В першу групу включені хворі (63 осіб) в яких на протязі 12 місяців було досягнуто цільовий HbA1c, в групу порівняння включені хворі (7 осіб), в яких на протязі 12 місяців внаслідок різних причин, в основному, внаслідок низької прихильності до лікування, не було досягнуто цільового рівня HbA1c.

Таблиця 5.3.2.

Рівні біомаркерів запалення в плазмі хворих з АГ та ЦД2Т в залежності від досягнення цільового рівня HbA1c через 12 місяців лікування ($M \pm s^x$)

Групи хворих	Біомаркери запалення			
	ФРД-15 (пг/мл)	P-селектин (нг/мл)	Галектин-3 (нг/мл)	вч-СРБ (мг/л)
Не досягнуто цільовий HbA1c (N=7)	2635,67±739,21	109,23±31,76	12,45±4,01	5,97±2,33
Досягнуто цільовий HbA1c (N=63)	2342,87±635,32	108,56±29,98	12,23±3,67	6,34±3,45

* - $p < 0.05$ достовірність відмінностей між групами 1 та 2 хворих

Проведений аналіз біомаркерів запалення через 12 місяців лікування цукрового діабету 2 типу в залежності від досягнення контролю HbA1c (таблиця 5.3.2) показав, що в групі хворих, в яких вдалося досягти HbA1c рівень ФРД-15 був недостовірно нижчим у порівнянні з групою хворих, в яких не було досягнуто цільового рівня HbA1c через 12 місяців лікування (2635,67±739,21 та 2342,87±835,32 нг/мл, $p > 0.05$, відповідно). В той же час, рівні в плазмі хворих P-селектину та Галектину-3 після 12 місяців лікування ЦД2Т не відрізнялись достовірно в групах порівняння.

Динаміка змін рівнів біомаркерів запалення через 12 місяців лікування ЦД2Т в залежності від досягнення, або недосягнення цільового рівня HbA1c представлена на рис. 5.3.1.

Зміни в плазмі хворих рівнів Р-селектину, Галектину-3 та вч-СРБ носили недостовірний характер після 12 місяців лікування ЦД2Т в обох групах порівняння. В групі хворих, в яких не вдалося досягти цільового рівня HbA1c на протязі 12 місяців, рівень ФРД-15 знизився недостовірно. Натомість, в групі хворих, в яких рівне HbA1c досяг цільового <7% спостерігалось незначне збільшення ФРД-15 на 1% від вихідного рівня.

Рівні інших біомаркерів запалення: Р-селектину Галектину-3 та вч-СРБ продемонстрували відсутність залежності від контролю глікемії.

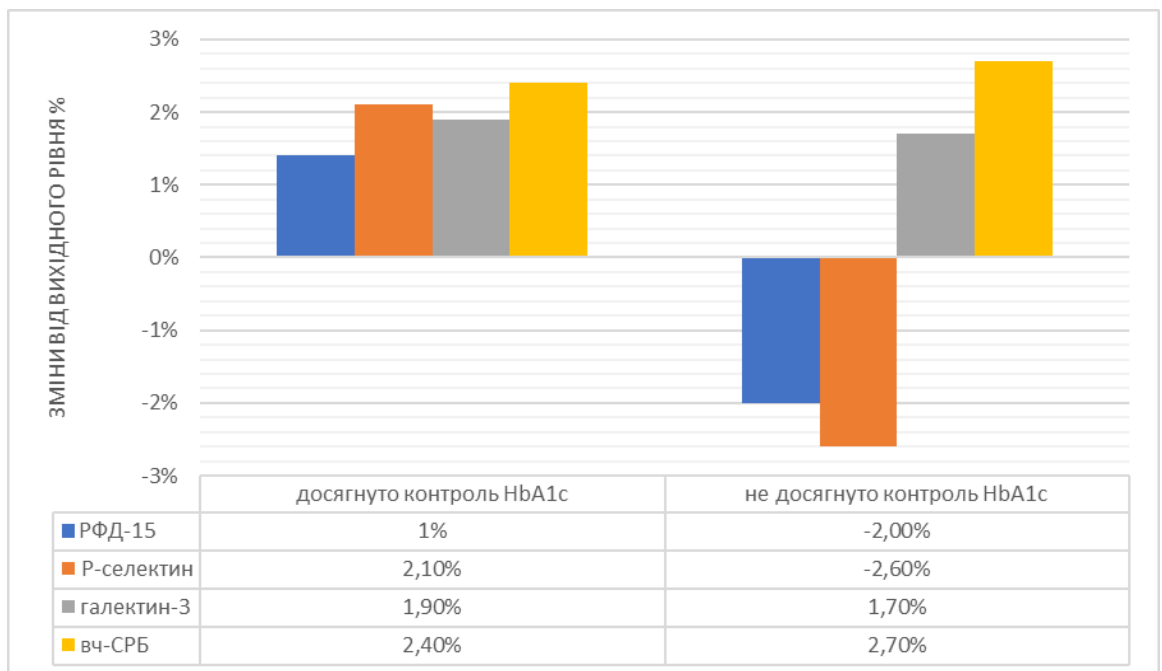


Рис. 5.3.1. Динаміка змін рівнів біомаркерів запалення (% від вихідного рівня) в залежності від досягнення, або недосягнення цільового рівня HbA1c на протязі 12 місяців.

Проаналізовано вплив прийому різних класів пероральних антигіперглікемічних препаратів на рівні біомаркерів запалення на момент включення хворих в дослідження. Групи порівняння формувались в залежності від факту прийому, або відсутності прийому того чи іншого класу

препаратів. Структура прийому препаратів різних класів хворими включеними в дослідження проаналізована в Розділі 2.

В таблиці 5.3.3 надані дані щодо рівнів біомаркерів запалення в залежності від прийому різних класів антигіперглікемічних препаратів.

Таблиця 5.3.3.

Рівні біомаркерів запалення в плазмі хворих з АГ та ЦД2Т в залежності від прийому груп пероральних антигіперглікемічних препаратів на момент включення в дослідження ($M \pm s^x$)

Препарати			Галектин-3 (нг/мл)	Р- селектин (нг/мл)	ФРД-15 (пг/мл)	вч-СРБ (мг/л)	
метформін	0	(А)	M	12,83	109,538	2114,66	6,12
		s^x	5,35	38,149	754,14	3,20	
	1	(В)	M	12,93	112,104	3109,76*	5,29
		s^x	7,75	47,066	1231,88	3,97	
сульфонілсечовина	0	(А)	M	12,98	109,812	2860,97	6,00
		s^x	6,03	40,329	1214,53	4,34	
	1	(В)	M	11,53	113,425	2693,30	4,70
		s^x	4,85	39,515	1123,01	1,72	

Результати засновані на двосторонніх умовах в припущенні рівності дисперсій. Критерії скориговані для всіх парних порівнянь в рядку кожної внутрішньої підтаблиці за допомогою поправки Бонферроні.

* - $p < 0.05$ достовірність відмінностей між групами 1 та 2 хворих

Аналіз впливу різних класів пероральних антигіперглікемічних препаратів показав, що прийом хворими на момент включення в дослідження жодного з класів препаратів не впливав достовірно на рівень Галектину-3 в плазмі. Аналогічним чином, у хворих, які приймали, або не приймали метформін та препарати сульфонілсечовини рівень Р-селектину не відрізнявся достовірно.

В той же час, в групі хворих, які приймали метформін спостерігався достовірно вищий рівень ФРД-15 в порівнянні з хворими, які метформін не приймали ($3109,76 \pm 1231,88$ та $2114,66 \pm 754,14$ нг/мл, $p < 0.05$, відповідно; $OR = 1.76$ (CI: 1,35-1,93). У хворих на ЦД2Т, які приймали, або не приймали похідні сульфонілсечовини, рівні ФРД-15 в плазмі не відрізнялись достовірно.

Рівень вч-СРБ був недостовірно нижче в групі хворих, які приймали метформін, так само, як в групі хворих, які приймали препарати сульфонілсечовини не було достовірної різниці в порівнянні з групами хворих, які не приймали ці класи антигіперглікемічних препаратів.

За даними проведеного аналізу шансів прийом метформіну мав достовірний додатковий вплив на збільшення рівня ФРД-15 в плазмі вище медіани (рис. 5.2.2). Для препаратів групи похідних сульфонілсечовини достовірний додатковий вплив на рівень ФРД-15 в плазмі був відсутній.

Також за даними аналізу шансів був відсутній додатковий вплив прийому метформіну та похідних сульфонілсечовини на рівні Р-селектину та Галектину-3 у хворих на ЦД2Т та АГ.

Обговорення результатів розділу 5.

Таким чином, в нашому дослідженні спостерігалась чітка прогностична тенденція до збільшення ризику виникнення несприятливих подій у хворих, включених в дослідження з рівнем вч-СРБ вище медіани, проте це тенденція не досягла рівня достовірності, для чого потрібна більша кількість подій для аналізу, в зв'язку з чим нами продовжується спостереження за хворими включеними в дослідження. Незважаючи на те, що прогностичне значення підвищення рівня вч-СРБ в дослідженнях на достатньо репрезентативних вибірках не викликає сумніву та було підтверджено як в популяційних, так і в когортних дослідженнях, проте залишається відкритим питання щодо застосування його в рутинній клінічній практиці на індивідуальному рівні [259]. Аналогічне питання постало за результатами дослідження CANTOS: з

одного боку, канакинумаб не виявляє фармакологічних ефектів окрім протизапальних [6], а з іншого, не було виявлено зв'язку між зниженням рівня вч-СРБ та зменшенням ризику СС подій.

Отримані в нашому дослідженні дані не продемонстрували достовірного впливу на прогноз рівня ФРД-15 вище медіани. В деяких дослідженнях було показано, що ФРД-15 є прогностичним біомаркером для серцево-судинного ризику, а також смертності від усіх причин [147]. Сироваткова концентрація ФРД-15 збільшується при різних станах, таких як ішемія, інфаркт міокарда, серцева недостатність та інсульт [148], але існують суперечливі повідомлення щодо того, чи захищає GDF15 від серцево-судинних захворювань або посилює їх [129].

Відсутність впливу на несприятливі СС події у хворих в нашому дослідженні рівня ФРД-15 вище медіани може бути пов'язане з тим, що значна кількість хворих, включених в наше дослідження приймала метформін, одним з механізмів дії якого є збільшення рівня ФРД-15, при зменшенні ризику несприятливих серцево-судинних подій. Метформін підвищує рівень циркуляції ФРД-15, необхідний для отримання його сприятливого впливу на енергетичний баланс та масу тіла [135].

В різних дослідженнях було показано, що галектин-3 відіграє ключову роль у запаленні, фіброзі, імунитеті, відновленні тканин та ремоделюванні серця та виступає посередником розвитку та прогресування захворювань, для яких ці патогенетичні стадії мають вирішальне значення [163]. Але, на відміну від СН та інфаркту міокарду, при яких доведено прогностичне значення підвищення сироваткової концентрації галектину-3, як маркеру фіброзу та міокардиальної дисфункції [166], прогностичне значення підвищення рівня галектину-3 у хворих на АГ та ЦД2Т залишається менш вивченим. Дані, отримані в нашому дослідженні не показали значного впливу підвищеного рівня галектину-3 в плазмі хворих на АГ та ЦД2Т на виникнення несприятливих серцево-судинних подій, вірогідно внаслідок того, що запальні процеси, пов'язані з фіброзом та дисфункцією міокарду ще не відіграють ключової ролі на цьому етапі прогресування та ускладнень захворювань. Крім

того, циркулюючий рівень Галектину-3 у хворих з АГ та ЦД2Т може не досить адекватно відображати наявність запалення та фіброзу міокарда, оскільки рівень галектину-3 в серці та в плазмі відрізняються внаслідок того, що рівень галектину-3 в плазмі формується під впливом різних факторів, окрім фіброзу міокарду [180].

Аналогічним чином, підвищення рівня Р-селектину в плазмі хворих, спостерігається при активації тромбоцитарного компоненту запалення та швидше має розглядатися як маркер гострого пошкодження ендотелію при якому внутрішньоклітинні сховища Р-селектину в α -гранулах, які швидко переміщуються на поверхню клітин тромбоцитів при специфічній запальній стимуляції [193]. Вивчення впливу рівня Р-селектину на несприятливі серцево-судинні події в нашому дослідженні показали, що рівень Р-селектину вище медіани не впливав достовірно на збільшення несприятливих СС подій у хворих на АГ та ЦД2Т. Використання Р-селектину як біомаркера є більш перспективним при застосуванні методів візуалізації, таких як МРТ для пошуку нестабільних атеросклеротичних бляшок, а не його сироваткової концентрації [198].

В нашому дослідженні, залежність від досягнення «цільового» рівня артеріального тиску продемонстрував тільки ФРД-15, який був достовірно вище серед хворих, в яких було досягнуто «цільовий» рівень офісного АТ, на відміну, від Галектину-3, Р-селектину та вч-СРБ, які не мали достовірних відмінностей у хворих з досягнутим та недосягнутим «цільовим» рівнем АТ.

В деяких дослідженнях було показано, що ФРД-15 має тісний зв'язок з центральним артеріальним тиском [260], жорсткістю аорти [230]. Зв'язок ФРД-15 з жорсткістю аорти було підтверджено в популяційному дослідженні у 1823 учасників The Framingham Heart Study, що за думкою авторів дослідження пояснює тісний зв'язок ФРД-15 з ризиком СС подій та розвитком СН на популяційному рівні та у окремих когорт [261]. Крім того, показано, що підвищення рівня ФРД-15 тісно корелює з порушеннями циркадного ритму по типу «non-dipper» [244].

Таким чином, показана в нашому дослідженні вперше залежність рівня ФРД-15 від досягнення «цільового» рівня артеріального тиску може пояснюватись позитивним впливом на гемодинаміку та структурні зміни в серцево-судинній системі внаслідок кращого контролю АТ, як такого, що врешті корелює зі зменшенням ризику СС подій, в тому числі розвитку СН та ЦД та смертності.

Але, зважаючи на отримані в нашому дослідженні дані за аналізом шансів впливу антигіпертензивних препаратів на рівень ФРД-15 вище, або нижче медіани, загалом, блокатори РАС впливали на зменшення рівня ФРД-15, але в значній мірі цей ефект був зумовлений впливом ІАПФ, в той, час, як БРА мали незначний вплив. Найбільший вплив на зменшення рівня ФРД-15 за даними аналізу шансів мали антагоністи кальцію, що підтверджувалось і достовірно нижчим рівнем ФРД-15 у хворих, які на момент включення в дослідження приймали цю групу антигіпертензивних препаратів. Селік та ін. [60] показали, що у пацієнтів з недавно діагностованою гіпертензією амлодипін показав зниження рівня маркерів запалення (СРБ) та ендотеліальної функції порівняно з вихідними показниками. Також, чотиритижневе лікування лерканідіпіном збільшувало кількість ендотеліальних клітин-попередників та знижувало рівень інтерлейкіну (ІЛ) -18, моноцитарного хемоаттрактанта 1 (MCP-1) та СРБ порівняно з плацебо [62]. Отримані в нашому дослідженні дані вперше показали зниження іншого біомаркера запалення ФРД-15 при застосуванні антикоагулянтів. Деякі дослідники вважають, що блокатори кальцієвих каналів, оскільки вони мають антиоксидантні властивості, можуть послаблювати ендотеліальну дисфункцію, відновлюючи доступність NO, внаслідок чого, зменшується системне запалення в судинах [59].

Діуретики та β -блокатори не мали достовірного впливу на рівень ФРД-15, лише деяку тенденцію до збільшення рівня ФРД-15 у хворих, які приймали на момент включення в дослідження діуретики, але за даними дослідження Val-MARC, комбінація блокаторів РАС та діуретиків має взаємно-нейтралізуючий вплив на маркери системного запалення, зокрема, рівень СРБ [55], що могло

зумовити відсутність достовірної різниці в групах порівняння в нашому дослідженні.

Прийом жодного з класів антигіпертензивних препаратів не впливав достовірно на рівні Галектину-3 та СРБ, хоча спостерігалась тенденція до більш низького рівня СРБ, у хворих які приймали блокатори РАС та АК, і тенденція до більш високого рівня СБР у хворих, які приймали діуретики, що співпадає з даними поодиноких досліджень, в яких вивчався вплив різних класів антигіпертензивних препаратів саме на рівень СРБ [59]. Аналіз впливу різних класів антигіпертензивних препаратів в нашому дослідженні показав відсутність достовірного впливу блокаторів РАС, хоча поодинокі дослідження показали суперечливі дані щодо впливу БРА на рівень СРБ у хворих на АГ [59]. Зокрема, якщо в перехрестному дослідженні Буда та ін. [57] продемонстрували, що лікування кандесартаном було пов'язане з нижчими рівнями пентраксину-3 (РТХ3) та СРБ у плазмі крові порівняно з іншими класами антигіпертензивних препаратів (β -блокатори, блокатори кальцієвих каналів та діуретики) у 365 пацієнти з АГ, то в проспективному дослідженні Педро та ін. [58] було показано, що застосування БРА не пов'язане зі зниженим рівнем маркерів запалення порівняно з хворими, які приймають інші класи антигіпертензивних препаратів.

На рівень Р-селектину за даними нашого дослідження не впливав жоден з класів антигіпертензивних препаратів, окрім β -блокаторів, хоча с одному невеликому дослідженні наводяться дані, що спостерігається зменшення активації тромбоцитів та ризику їх агрегації, яке корелює зі зниженням рівня Р-селектину в плазмі хворих на АГ при застосуванні антагоністів кальцію[262]. Дані щодо впливу на рівні селектинів блокаторів РАС суперечливі, зокрема, якщо в наведеному дослідженні [262] доводиться думка, що ІАПФ лізиноприл впливає на активність тромбоцитів, то в двох більш ранніх дослідженнях [263, 264] ця версія спростовується і було показано, що еналаприл та квінаприл не впливали на рівень Р-селектину при лікуванні хворих на АГ.

Щодо значного та достовірного впливу β -блокаторів на рівень Р-селектину, то він в нашому дослідженні був зумовлений призначенням також по іншим показанням антитромбоцитарних препаратів хворим, які на момент включення в дослідження приймали β -блокатори. Доведено, що інгібітори Ха фактору пригнічують синтез Р-селектину [265], що спостерігалось також у хворих, включених в наше дослідження.

Також, всі антиагреганти зменшують експресію Р-селектину, як було показано в дослідженні у хворих на ЦД2Т, в якому застосовувались аспірин, клопідогрель та прасугрель [266] при цьому, більш потужний блокатор P2Y12 рецепторів прасугрель демонстрував більше зниження рівня Р-селектину в порівнянні з клопідогрелем та, особливо, з аспірином.

Хоча доведено, що статини також мають протизапальні властивості в дослідженні JUPITER, в якому розувастатин знижував рівень вч-СРБ, що корелювало зі зменшенням СС смертності, незалежно від зниження ЛПНЩ [267]. В нашому дослідженні також спостерігалась достовірно зниження рівня вч-СРБ у хворих, які приймали статини, в той же час, рівні Галектину-3 та ФРД-15 не відрізнялись достовірно. Зменшення рівня Р-селектину в нашому дослідженні у хворих, які приймали статини також, найбільш вірогідно пов'язане з одночасним прийомом антиагрегантів. В мета-аналізі 28 досліджень комбінованого застосування статинів та клопідогрелю було показано відсутність достовірної різниці в рівні Р-селектину в плазмі та агрегації тромбоцитів в порівнянні з хворими, які приймали клопідогрель без статинів [268], та незалежність додаткового впливу статинів на смертність хворих від цих показників.

Дані клінічних досліджень щодо протизапальних властивостей метформіну суперечливі. З одного боку, метформін знижував рівень вч-СРБ та вивільнення з моноцитів $\text{TNF}\alpha$, $\text{IL-1}\beta$, IL-6 , MCP-1 та IL-8 у пацієнтів, які страждають діабетом [107]. З іншого боку, метформін в дослідженні LANCET Trial не мав значного впливу на запальні параметри (CRP, IL-6 , розчинний рецептор TNF 2) у пацієнтів з короткою тривалістю ЦД2Т [108]. У

нашому дослідженні у хворих на АГ та ЦД2Т метформін не впливав достовірно на рівні вч-СРБ (спостерігалась недостовірна тенденція до зниження рівня), а також на рівні галектину-3 та Р-селектину. У той же час, достовірно збільшився рівень ФРД-15 у хворих, які приймали метформін в нашому дослідженні, що пов'язано з одним з його механізмів дії, а саме, завдяки тому, що метформін підвищує рівень циркулюючого ФРД-15, це призводить до його сприятливого впливу на енергетичний баланс та масу тіла [135], оскільки ФРД-15 є одним з важливих регуляторів енергетичного балансу та апетиту.

На відміну від метформіну, препарати сульфонілсечовини в нашому дослідженні не впливали на рівні біомаркерів запалення. Окремі дослідження показують, що порівняно з іншими антигіперглікемічними препаратами (піоглітазон, агоністи рецепторів ГПП-1 та метформін), використання сульфонілсечовини не мало переваги в зниженні концентрації маркерів запалення (а саме ІЛ-1, ІЛ-6 та TNF α) [269, 270].

Висновки розділу 5.

1. Аналіз сумарної кінцевої точки по групах порівняння за період спостереження 36 місяців показав тенденцію до більш несприятливого перебігу поєднання АГ та ЦД2Т в порівнянні з ізольованими АГ та ЦД2Т, при цьому, аналіз факторів, які впливали на прогноз показав вплив на сумарну кінцеву точку поєднання АГ та ЦД2Т, відсутність зниження АТ вночі по типу «Nondipper», гіпертрофії міокарду лівого шлуночка. Серед біомаркерів запалення, які вивчались в дослідженні, найбільший вплив на прогноз мав рівень ФРД-15 вище медіани на момент включення в дослідження, для якого спостерігалось достовірне збільшення додаткового ризику (OR=1,44; CI 95%: 1,06-1,96).
2. Показана в нашому дослідженні вперше залежність рівня ФРД-15 від досягнення «цільового» рівня артеріального тиску може пояснюватись

позитивним впливом на гемодинаміку та структурні зміни в серцево-судинній системі внаслідок кращого контролю АТ, як такого, що нарешті корелює зі зменшенням ризику СС подій, у тому числі смертності, розвитку СН та ЦД.

3. Аналіз впливу антигіпертензивних препаратів на рівень ФРД-15 показав, що, блокатори РАС впливали на зменшення рівня ФРД-15, але в значній мірі цей ефект був зумовлений впливом ІАПФ, в той, час, як БРА мали незначний вплив. Найбільший вплив на зменшення рівня ФРД-15 за даними аналізу шансів мали антагоністи кальцію, що підтверджувалось і достовірно нижчим рівнем ФРД-15 у хворих, які на момент включення в дослідження приймали цю групу антигіпертензивних препаратів.
4. Прийом жодного з класів антигіпертензивних препаратів не впливав достовірно на рівні Галектину-3 та Р-селектину, при цьому, спостерігалась тенденція до більш низького рівня вч-СРБ, у хворих які приймали блокатори РАС та АК, і тенденція до більш високого рівня вч-СРБ у хворих, які приймали діуретики. Рівень Р-селектину знижувався достовірно під впливом антитромбоцитарних препаратів та антикоагулянтів.
5. Контроль глікемії за досягненням цільового рівня не впливав достовірно на рівні біомаркерів запалення, ані на момент включення хворих в дослідження, ані через 12 місяців лікування. Прийом метформіну супроводжувався достовірним збільшення рівня ФРД-15 у хворих ((3109,76±1231,88 та 2114,66±754,14 нг/мл, $p < 0.05$, відповідно; OR=1.76 (CI: 1,35-1,93), проте на рівні Р-селектину та Галектину-3 прийом метформіну достовірно не впливав, так само, як прийом препаратів сульфонілсечовини, який не впливав достовірно на жоден з проаналізованих біомаркерів запалення.

Результати розділу 5 опубліковані:

1. Патент України на корисну модель UA 130878 U, G01N 33/48 (2006.01). Спосіб прогнозування ризику розвитку серцево-судинних ускладнень у хворих із поєднаним перебігом артеріальної гіпертензії та цукрового діабету 2 типу/ Більченко А.О., Бабак О.Я. - № и 2018 07714; заявл. 09.07.2018; опубл. 26.12.2018. – Бюл. № 24/2018.
2. Інформаційний лист Бабак О.Я., Більченко А.О. Спосіб прогнозування ризику розвитку серцево-судинних ускладнень у хворих із поєднаним перебігом артеріальної гіпертензії та цукрового діабету 2 типу № 175-2019 ХНМУ, Укрмедпатентінформ. – К.: Укрмедпатентінформ МОЗ України, 2019. 4с МОЗ
3. Більченко А.О. Вплив терапії артеріальної гіпертензії в залежності від класів препаратів на рівні нових біомаркерів запалення ФРД-15, Р-селектину та Галектину-3.//УЖМБС – 2020.
4. Bilchenko A. The effect of antihyperglycaemic drugs at gdf15, p-selectin and galectin-3 levels in patients with arterial hypertension and type 2 diabetes / Bilchenko A. //The Ist International scientific and practical conference «Topical aspects of modern science and practice » (September 21-24, 2020). Frankfurt am Main, Germany 2020. p.172-175 ISBN:978-1-64945-866-7; DOI - 10.46299/ISG.2020.II.I

ВИСНОВКИ

- У хворих на АГ та ЦД2Т, маркери запалення ФРД-15, галектин-3 та Р-селектин достовірно підвищені в порівнянні з контролем ($2944,59 \pm 1004,66$ пг/мл, $12,65 \pm 5,35$ нг/мл та $110,14 \pm 37,08$ нг/мл, $p < 0,05$), при чому, тільки ФРД-15 та галектин-3 демонстрували зв'язки між собою ($r = 0,260$; $p = 0,022$), що створює передумови для індивідуалізації терапевтичних цілей. На підвищення рівня ФРД-15 впливав вік хворих (збільшення до $3886,37 \pm 2363,59$ пг/мл у хворих старше 70 років, $p < 0,05$), рівень АТ та наявність супутньої ІХС та ФП. Підвищення рівня галектину-3 спостерігалось у хворих при 3 стадії АГ ($13,31 \pm 5,52$ нг/мл, $p < 0,05$), так само збільшувався рівень Р-селектину. Достовірне зменшення рівня Р-селектину у хворих з ФП (до $76,69 \pm 26,44$ нг/мл, $p < 0,05$) корелювало з сприйомом антикоагулянтів та антиагрегантів. ФРД-15 та галектин-3 демонстрували зв'язок з ураженнями органів-мішеней, найбільш потужна залежність спостерігалась між рівнями галектину-3 та рівнями ШКФ ($r = -0,362$, $p = 0,042$) і альбумінурії.
- При поєднанні АГ і ЦД2Т виявлено вплив ЦД2Т на достовірне підвищення рівня ФРД-15 ($3731,18 \pm 2375,91$ пг/мл, $p < 0,05$) що підтверджувалось кореляцією з рівнем НbАс₁ ($r = 0,248$, $p = 0,028$), при цьому, рівні галектину-3 та Р-селектину не були пов'язані з порушеннями вуглеводного обміну. Не було виявлено зв'язків біомаркерів запалення у хворих з рівнем ЛПНЩ за даними дисперсійного та кореляційного аналізу (для галектину-3 $r=0,078$, $p=0,423$, для Р-селектину $r=0,160$, $p=0,097$, для ФРД-15 $r=0,009$, $p=0,938$, для вч-СРБ $r=0,010$, $p=0,954$, відповідно).
- Виявлено зв'язок рівня ФРД-15 з діастолічним АТ ($r=0,251$ $p=0,023$) та достовірна кореляція між Р-селектіном та САТ і ДАТ ($r=0,192$, $p=0,035$ та $r=0,181$, $p=0,047$, відповідно), яка може бути пояснена виявленою в експериментальних дослідженнях активацією синтезу Р-селектину, як

компенсаторної реакції, направленої на зменшення пресорних ефектів ангіотензину II. Найбільш рівень ФРД -15 був пов'язаний за даними кореляційного аналізу та лінійного регресійного аналізу з середнім САТ вночі ($r=0,308$, $p=0,007$) та за рахунок цього, з середнім САТ за добу ($r=0,224$, $p=0,049$). Також виявлений зв'язок Р-селектину з рівнем ДАТ вночі, найбільш вірогідно це пов'язане з співпадаючим циркадним ритмом рівня Р-селектину в плазмі та ДАТ вночі у хворих на АГ та ЦД2Т з циркадним ритмом АТ по типу "Nondipper".

4. У хворих на АГ та ЦД2Т рівні ФРД-15 та галектину-3 демонстрували зв'язок з ГЛШ (підвищення до $2828,21 \pm 1407,11$ пг/мл, та $13,51 \pm 6,32$ нг/мл, відповідно, $p < 0.05$). Найбільш потужні зв'язки були виявлені між рівнем галектину-3 та ремоделюванням лівого шлуночка: середньої сили кореляція виявлена з передньо-заднім розміром лівого передсердя ($r=0,474$, $p=0,035$) та КДО ($r=0,583$, $p=0,007$) та КСО ЛШ ($r=0,420$, $p=0,058$). Також рівень галектину-3 мав кореляцію з діаметром аорти ($r=0,571$, $p=0,013$).
5. Виявлена в дослідженні залежність рівня ФРД-15 від досягнення «цільового» рівня АТ може пояснюватись позитивним впливом на гемодинаміку та структурні зміни в серцево-судинній системі внаслідок кращого контролю АТ, як такого. Блокатори РАС впливали на зменшення рівня ФРД -15, але в більшій мірі цей ефект був зумовлений впливом ІАПФ, в той, час, як БРА мали незначний вплив. Найбільший вплив на рівень РФД-15 за даними аналізу шансів мали антагоністи кальцію, що підтверджувалось і достовірно нижчим рівнем ФРД -15 у хворих, які на момент включення в дослідження приймали цю групу препаратів. Прийом жодного з класів антигіпертензивних препаратів не впливав достовірно на рівні Галектину-3 та Р-селектину, при цьому, спостерігалась тенденція до більш низького рівня вч-СРБ, у хворих які приймали блокатори РАС та АК, і тенденція до більш високого рівня вч-СБР у хворих, які приймали діуретики. Рівень Р-селектину корелював з прийомом

антитромбоцитарних препаратів та антикоагулянтів. Контроль глікемії з досягненням цільового рівня HbA_{1c} не впливав достовірно на рівні біомаркерів запалення, ані на момент включення хворих в дослідження, ані через 3 місяці лікування. Прийом метформіну корелював з достовірним збільшенням рівня ФРД-15 у хворих ($3109,76 \pm 1231,88$ та $2114,66 \pm 754,14$ нг/мл, $p < 0.05$, відповідно; ДР=1.76 (ДІ 95%: 1,35-1,93), проте на рівні Р-селектину та Галектину-3 прийом метформіну достовірно не впливав, так само, як прийом препаратів сульфонілсечовини, який не впливав достовірно на жоден з проаналізованих біомаркерів запалення.

6. Аналіз сумарної кінцевої точки по групах порівняння за період спостереження 36 місяців показав тенденцію до більш несприятливого перебігу поєднання АГ та ЦД2Т в порівнянні з ізольованими АГ та ЦД2Т, при цьому, аналіз факторів, які впливали на прогноз показав вплив на сумарну кінцеву точку поєднання АГ та ЦД2Т, відсутність зниження АТ вночі по типу «Nondipper», гіпертрофії міокарду лівого шлуночка. Серед біомаркерів запалення, які вивчались в дослідженні, найбільший вплив на прогноз мав рівень ФРД-15 вище медіани на момент включення в дослідження, для якого спостерігалось достовірне збільшення додаткового ризику (ДР=1,44; ДІ 95%: 1,06-1,96).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Рекомендується оцінка прогнозу серцево-судинних подій у хворих на АГ та ЦД2 типу на підставі визначення рівня ФРД -15 в плазмі крові (Патент України на корисну модель UA 130878 U, G01N 33/48 (2006.01). Спосіб прогнозування ризику розвитку серцево-судинних ускладнень у хворих із поєднаним перебігом артеріальної гіпертензії та цукрового діабету 2 типу/ Більченко А.О., Бабак О.Я. - № u 2018 07714; заявл. 09.07.2018; опубл. 26.12.2018. – Бюл. № 24/2018; Інформаційний лист: Бабак О.Я., Більченко А.О. Спосіб прогнозування ризику розвитку серцево-судинних ускладнень у хворих із поєднаним перебігом артеріальної гіпертензії та цукрового діабету 2 типу № 175-2019 ХНМУ, Укрмедпатентінформ. – К.: Укрмедпатентінформ МОЗ України, 2019. 4с МОН). При перевищенні рівня ФРД-15 більше 3253,54 пг/мл прогнозується збільшення сумарної кінцевої точки (сумарного ризику серцево-судинних подій та смертності) (ДР=1,44; ДІ 95%: 1,06-1,96).
2. Рекомендується хворим з поєднаним перебігом АГ та ЦД2 типу визначення окрім вч-СРБ, також рівнів ФРД-15, галектину-3 та Р-селектину та при перевищенні референтних рівнів ФРД-15 вище 2944,59 пг/мл та/або галектину-3 більше 12,65 нг/мл та/або Р-селектину вище 110,14 нг/мл віддавати перевагу застосуванню антигіпертензивних препаратів ІАПФ та антагоністів кальцію (в рамках діючих Рекомендацій), які більше впливали на системне запалення за даними дослідження.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Avan A., Digaleh H., Napoli M. Di, Stranges S., Behrouz R., Shojaeianbabaei G., Amiri A., Tabrizi R., Mokhber N., Spence J. D., Azarpazhooh M. R. Socioeconomic status and stroke incidence, prevalence, mortality, and worldwide burden: An ecological analysis from the Global Burden of Disease Study 2017. *BMC Medicine*. 2019. Issue 17, № 1. p. 191.
2. Raggi P., Genest J., Giles J. T., Rayner K. J., Dwivedi G., Beanlands R. S., Gupta M. Role of inflammation in the pathogenesis of atherosclerosis and therapeutic interventions. Elsevier Ireland Ltd, 2018.
3. Abdolmaleki F., Gheibi Hayat S. M., Bianconi V., Johnston T. P., Sahebkar A. Atherosclerosis and immunity: A perspective. *Trends in Cardiovascular Medicine*. 2019. Issue 29, № 6. p. 363–371.
4. Ridker P. M. Anticytokine agents: Targeting interleukin signaling pathways for the treatment of atherothrombosis. 2019.
5. Poznyak A., Grechko A. V., Poggio P., Myasoedova V. A., Alfieri V., Orekhov A. N. The diabetes mellitus–atherosclerosis connection: The role of lipid and glucose metabolism and chronic inflammation. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020. Issue 21, № 5. p. 1–13.
6. Ridker P. M., Everett B. M., Thuren T., MacFadyen J. G., Chang W. H., Ballantyne C., Zineldine A. et al. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. *New England Journal of Medicine*. 2017. Issue 377, № 12. p. 1119–1131.
7. Patoulias D., Stavropoulos K., Imprialos K., Athyros V., Grassos H., Doumas M., Faselis C. Inflammatory markers in cardiovascular disease; lessons learned and future perspectives. *Current Vascular Pharmacology*. 2020. Issue 18.
8. Williams B., Mancia G., Spiering W., Rosei E. A., Azizi M., Burnier M., Clement D. L., Coca A., Simone G. De, Dominiczak A., Kahan T., Mahfoud F., Redon J., Ruilope L., Zanchetti A., Kerins M., Kjeldsen S. E., Kreutz R.,

- Laurent S., Lip G. Y. H., Mcmanus R., Narkiewicz K., Ruschitzka F., Schmieder R. E., Shlyakhto E., Tsioufis C., Aboyans V., Desormais I. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. 2018.
9. Уніфікований клінічний протокол первинної, екстреної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги артеріальна гіпертензія. 2012.
 10. Piepoli M. F., Hoes A. W., Agewall S., Albus C., Brotons C., Catapano A. L., Gale C. et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Oxford University Press, 2016.
 11. Kyu H. H., Abate D., Abate K. H., Abay S. M., Abbafati C., Abbasi N., Murray C. J. L. et al. Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 359 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 195 countries and territories, 1990-2017: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet*. 2018. Issue 392, № 10159. p. 1859–1922.
 12. Timmis A., Townsend N., Gale C., Grobbee R., Maniadakis N., Flather M., Wilkins E., Wright L., Vos R., Bax J., Blum M., Pinto F., Vardas P. European Society of Cardiology: Cardiovascular disease statistics 2017. *European Heart Journal*. 2018. Issue 39, № 7. p. 508–577.
 13. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes Care*. 2020. Issue 43, № Supplement 1. p. S14–S31.
 14. Einarson T. R., Acs A., Ludwig C., Panton U. H. Prevalence of cardiovascular disease in type 2 diabetes: A systematic literature review of scientific evidence from across the world in 2007-2017. BioMed Central Ltd., 2018.
 15. Gimbrone M. A., García-Cardeña G. Endothelial Cell Dysfunction and the Pathobiology of Atherosclerosis. *Circulation Research*. 2016. Issue 118, № 4. p. 620–636.
 16. Pedro-Botet J., Climent E., Benaiges D. Atherosclerosis and inflammation. New therapeutic approaches. *Medicina Clínica (English Edition)*. 2020.
 17. Ross R., Glomset J. A. The Pathogenesis of Atherosclerosis. *N Engl J Med*, 1976.

18. Marchio P., Guerra-Ojeda S., Vila J. M., Aldasoro M., Victor V. M., Mauricio M. D. Targeting early atherosclerosis: A focus on oxidative stress and inflammation. Hindawi Limited, 2019.
19. Fang Y., Wu D., Birukov K. G. Mechanosensing and Mechanoregulation of Endothelial Cell Functions. *Comprehensive Physiology*. Wiley, 2019. p. 873–904.
20. He M., Martin M., Marin T., Chen Z., Gongol B. Endothelial mechanobiology. *APL Bioengineering*. 2020. Issue 4, № 1. p. 010904.
21. D’Oria R., Schipani R., Leonardini A., Natalicchio A., Perrini S., Cignarelli A., Laviola L., Giorgino F. The Role of Oxidative Stress in Cardiac Disease: From Physiological Response to Injury Factor. Hindawi Limited, 2020.
22. Rayego-Mateos S., Morgado-Pascual J. L., Opazo-Ríos L., Guerrero-Hue M., García-Caballero C., Vázquez-Carballo C., Mas S., Sanz A. B., Herencia C., Mezzano S., Gómez-Guerrero C., Moreno J. A., Egido J. Pathogenic pathways and therapeutic approaches targeting inflammation in diabetic nephropathy. MDPI AG, 2020.
23. Dorotea D., Koya D., Ha H. Recent Insights Into SREBP as a Direct Mediator of Kidney Fibrosis via Lipid-Independent Pathways. *Frontiers Media S.A.*, 2020.
24. Tarbell J., Mahmoud M., Corti A., Cardoso L., Caro C. The role of oxygen transport in atherosclerosis and vascular disease. Royal Society Publishing, 2020.
25. Kraehling J. R., Chidlow J. H., Rajagopal C., Sugiyama M. G., Fowler J. W., Lee M. Y., Zhang X., Ramírez C. M., Park E. J., Tao B., Chen K., Kuruvilla L., Larriveé B., Folta-Stogniew E., Ola R., Rotllan N., Zhou W., Nagle M. W., Herz J., Williams K. J., Eichmann A., Lee W. L., Fernández-Hernando C., Sessa W. C. Genome-wide RNAi screen reveals ALK1 mediates LDL uptake and transcytosis in endothelial cells. *Nature Communications*. 2016. Issue 7, № 1. p. 1–15.
26. Kruth H. Fluid-Phase Pinocytosis of LDL by Macrophages: A Novel Target to

- Reduce Macrophage Cholesterol Accumulation in Atherosclerotic Lesions. *Current Pharmaceutical Design*. 2013. Issue 19, № 33. p. 5865–5872.
27. Sousa J. R. De, Vasconcelos P. F. D. C., Quaresma J. A. S. Functional aspects, phenotypic heterogeneity, and tissue immune response of macrophages in infectious diseases. Dove Medical Press Ltd., 2019.
 28. Miller Y. I., Shyy J. Y. J. Context-Dependent Role of Oxidized Lipids and Lipoproteins in Inflammation. Elsevier Inc., 2017.
 29. Fentoğlu Ö., Bulut M. T., Doğan B., Kirzioğlu F. Y., Doğan E. S. K. Is the relationship between periodontitis and hyperlipidemia mediated by lipoprotein-associated inflammatory mediators? *Journal of Periodontal and Implant Science*. 2020. Issue 50, № 3. p. 135–145.
 30. Formanowicz D., Krawczyk J. B., Perek B., Formanowicz P. A control-theoretic model of atherosclerosis. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019. Issue 20, № 3. p. 785.
 31. Valk F. M. Van Der, Bekkering S., Kroon J., Yeang C., Bossche J. Van Den, Buul J. D. Van, Ravandi A., Nederveen A. J., Verberne H. J., Scipione C., Nieuwdorp M., Joosten L. A. B., Netea M. G., Koschinsky M. L., Witztum J. L., Tsimikas S., Riksen N. P., Stroes E. S. G. Oxidized phospholipids on Lipoprotein(a) elicit arterial wall inflammation and an inflammatory monocyte response in humans. *Circulation*. 2016. Issue 134, № 8. p. 611–624.
 32. Senders M. L., Que X., Cho Y. S., Yeang C., Groenen H., Fay F., Calcagno C., Meerwaldt A. E., Green S., Miu P., Lobatto M. E., Reiner T., Fayad Z. A., Witztum J. L., Mulder W. J. M., Pérez-Medina C., Tsimikas S. PET/MR Imaging of Malondialdehyde-Acetaldehyde Epitopes With a Human Antibody Detects Clinically Relevant Atherothrombosis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2018. Issue 71, № 3. p. 321–335.
 33. Chistiakov D. A., Melnichenko A. A., Myasoedova V. A., Grechko A. V., Orekhov A. N. Mechanisms of foam cell formation in atherosclerosis. Springer Verlag, 2017.
 34. Miteva K., Madonna R., Caterina R. De, Linthout S. Van Innate and adaptive

- immunity in atherosclerosis. Elsevier Inc., 2018.
35. Tall A. R., Westerterp M. Inflammasomes, neutrophil extracellular traps, and cholesterol. American Society for Biochemistry and Molecular Biology Inc., 2019.
 36. Zhong Z., Liang S., Sanchez-Lopez E., He F., Shalapour S., Lin X. jia, Wong J., Ding S., Seki E., Schnabl B., Hevener A. L., Greenberg H. B., Kisseleva T., Karin M. New mitochondrial DNA synthesis enables NLRP3 inflammasome activation. *Nature*. 2018. Issue 560, № 7717. p. 198–203.
 37. Dang E. V., McDonald J. G., Russell D. W., Cyster J. G. Oxysterol Restraint of Cholesterol Synthesis Prevents AIM2 Inflammasome Activation. *Cell*. 2017. Issue 171, № 5. p. 1057-1071.e11.
 38. Gisterå A., Robertson A. K. L., Andersson J., Ketelhuth D. F. J., Ovchinnikova O., Nilsson S. K., Lundberg A. M., Li M. O., Flavell R. A., Hansson G. K. Transforming growth factor- β signaling in T cells promotes stabilization of atherosclerotic plaques through an interleukin-17-dependent pathway. *Science Translational Medicine*. 2013. Issue 5, № 196. p. 18–23.
 39. Kaptoge S., Seshasai S. R. K., Gao P., Freitag D. F., Butterworth A. S., Borglykke A., Angelantonio E. Di, Gudnason V., Rumley A., Lowe G. D. O., Jørgensen T., Danesh J. Inflammatory cytokines and risk of coronary heart disease: New prospective study and updated meta-analysis. *European Heart Journal*. 2014. Issue 35, № 9.
 40. Fumei Z., Rui Z., Hui Z., Ting L., Min R., Yanqiu S., Shan L., Hongliang C. Relationship between serum levels of osteoproteins, inflammatory cytokines and coronary heart disease and disease severity. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*. 2019. Issue 31, № 5. p. 588–593.
 41. Herrero-Fernandez, Gomez-Bris, Somovilla-Crespo, Gonzalez-Granado. Immunobiology of Atherosclerosis: A Complex Net of Interactions. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019. Issue 20, № 21. p. 5293.
 42. Colantonio L. D., Bittner V., Reynolds K., Levitan E. B., Rosenson R. S., Banach M., Kent S. T., Derose S. F., Zhou H., Safford M. M., Muntner P.

- Association of Serum Lipids and Coronary Heart Disease in Contemporary Observational Studies. *Circulation*. 2016. Issue 133, № 3. p. 256–264.
43. Nordestgaard B. G. Triglyceride-Rich Lipoproteins and Atherosclerotic Cardiovascular Disease: New Insights from Epidemiology, Genetics, and Biology. *Circulation Research*. 2016. Issue 118, № 4. p. 547–563.
44. Oparil S., Acelajado M. C., Bakris G. L., Berlowitz D. R., Cífková R., Dominiczak A. F., Grassi G., Jordan J., Poulter N. R., Rodgers A., Whelton P. K. Hypertension. Nature Publishing Group, 2018.
45. Wu Y., Potempa L. A., Kebir D. El, Filep J. G. C-reactive protein and inflammation: conformational changes affect function. *Biological Chemistry*. 2015. Issue 396, № 11. p. 1181–1197.
46. Maruhashi T., Soga J., Fujimura N., Idei N., Mikami S., Iwamoto Y., Iwamoto A., Kajikawa M., Matsumoto T., Oda N., Kishimoto S., Matsui S., Hashimoto H., Aibara Y., Yusoff F. M., Hidaka T., Kihara Y., Chayama K., Noma K., Nakashima A., Goto C., Tomiyama H., Takase B., Kohro T., Suzuki T., Ishizu T., Ueda S., Yamazaki T., Furumoto T., Kario K., Inoue T., Koba S., Watanabe K., Takemoto Y., Hano T., Sata M., Ishibashi Y., Node K., Maemura K., Ohya Y., Furukawa T., Ito H., Ikeda H., Yamashina A., Higashi Y. Endothelial dysfunction, increased arterial stiffness, and cardiovascular risk prediction in patients with coronary artery disease: FMD-J (flow-mediated dilation Japan) study A. *Journal of the American Heart Association*. 2018. Issue 7, № 14.
47. Teixeira B. C., Lopes A. L., Macedo R. C. O., Correa C. S., Ramis T. R., Ribeiro J. L., Reischak-Oliveira A. Marcadores inflamatórios, função endotelial e riscos cardiovasculares. Sociedade Brasileira de Angiologia e Cirurgia Vascular, 2014.
48. Galoughi K. K., Liu C. C., Gentile C., Kok C., Nunez A., Garcia A., Fry N. A. S., Davies M. J., Hawkins C. L., Rasmussen H. H., Figtree G. A. Glutathionylation mediates angiotensin II-induced eNOS uncoupling, amplifying NADPH oxidase-dependent endothelial dysfunction. *Journal of the American Heart Association*. 2014. Issue 3, № 2.

49. Storch A. S., Dario De Mattos J., Alves R., Dos I., Galdino S., Naly H., Rocha M. Methods of Endothelial Function Assessment: Description and Applications. *International Journal of Cardiovascular Sciences*. 2017. Issue 30, № 3. p. 262–273.
50. Ridker P. M., Hennekens C. H., Buring J. E., Rifai N. C-Reactive Protein and Other Markers of Inflammation in the Prediction of Cardiovascular Disease in Women. *New England Journal of Medicine*. 2000. Issue 342, № 12. p. 836–843.
51. Cameron A. C., Lang N. N., Touyz R. M. Drug Treatment of Hypertension: Focus on Vascular Health. Springer International Publishing, 2016.
52. Forouzanfar M. H., Liu P., Roth G. A., Ng M., Biryukov S., Marczak L., Murray C. J. L. et al. Global burden of hypertension and systolic blood pressure of at least 110 to 115mmHg, 1990-2015. *JAMA - Journal of the American Medical Association*. 2017. Issue 317, № 2. p. 165–182.
53. Yasunari K., Maeda K., Watanabe T., Nakamura M., Yoshikawa J., Asada A. Comparative effects of valsartan versus amlodipine on left ventricular mass and reactive oxygen species formation by monocytes in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2004. Issue 43, № 11. p. 2116–2123.
54. Taguchi I., Toyoda S., Takano K., Arikawa T., Kikuchi M., Ogawa M., Abe S., Node K., Inoue T. Irbesartan, an angiotensin receptor blocker, exhibits metabolic, anti-inflammatory and antioxidative effects in patients with high-risk hypertension. *Hypertension Research*. 2013. Issue 36, № 7. p. 608–613.
55. Ridker P. M., Danielson E., Rifai N., Glynn R. J. Valsartan, blood pressure reduction, and C-reactive protein: Primary report of the Val-MARC trial. *Hypertension*. 2006. Issue 48, № 1. p. 73–79.
56. Palmas W., Ma S., Psaty B., Goff D. C., Darwin C., Barr R. G. Antihypertensive Medications and C-Reactive Protein in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *American Journal of Hypertension*. 2007. Issue 20, № 3. p. 233–241.

57. Buda V., Andor M., Cristescu C., Voicu M., Cochera F., Tuduce P., Petrescu L., Tomescu M. C. The effect of candesartan on pentraxin-3 plasma levels as marker of endothelial dysfunction in patients with essential arterial hypertension. 2017. Issue 186, № 3. p. 621–629.
58. Marques-Vidal P., Vollenweider P., Waeber G. Angiotensin receptor blockers are not associated with reduced inflammatory markers in the general population. *Journal of Hypertension*. 2015. Issue 33, № 10. p. 2173–2178.
59. Silva I. V. G., Figueiredo R. C. de, Rios D. R. A. Effect of Different Classes of Antihypertensive Drugs on Endothelial Function and Inflammation. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019. Issue 20, № 14. p. 3458.
60. Celik T., Balta S., Karaman M., Ay S. A., Demirkol S., Ozturk C., Dinc M., Unal H. U., Ilker Yilmaz M., Kilic S., Kurt G., Tas A., Iyisoy A., Quarti-Trevano F., Fici F., Grassi G. Endocan, a novel marker of endothelial dysfunction in patients with essential hypertension: Comparative effects of amlodipine and valsartan. *Blood Pressure*. 2015. Issue 24, № 1. p. 55–60.
61. Kim H. J., Han S. J., Kim D. J., Jang H. C., Lim S., Choi S. H., Kim Y. H., Shin D. H., Kim S. H., Kim T. H., Ahn Y. B., Ko S. H., Kim N. H., Seo J. A., Kim H. Y., Lee K. W. Effects of valsartan and amlodipine on oxidative stress in type 2 diabetic patients with hypertension: a randomized, multicenter study. *The Korean Journal of Internal Medicine*. 2017. Issue 32, № 3. p. 497–504.
62. Ciuceis C. De, Rossini C., Tincani A., Airò P., Scarsi M., Agabiti-Rosei C., Ruggeri G., Caimi L., Ricotta D., Agabiti-Rosei E., Rizzoni D. Effect of antihypertensive treatment with lercanidipine on endothelial progenitor cells and inflammation in patients with mild to moderate essential hypertension. *Blood Pressure*. 2016. Issue 25, № 6. p. 337–343.
63. Eriksson J. W., Jansson P. A., Carlberg B., Hägg A., Kurland L., Svensson M. K., Ahlström H., Ström C., Lönn L., Öjbrandt K., Johansson L., Lind L. Hydrochlorothiazide, but not candesartan, aggravates insulin resistance and causes visceral and hepatic fat accumulation: The Mechanisms for the Diabetes Preventing Effect of Candesartan (MEDICA) study. *Hypertension*.

2008. Issue 52, № 6. p. 1030–1037.
64. Kuryłowicz A., Kózniewski K., Koźniewski K., Kózniewski K., Koźniewski K., Kózniewski K. Anti-inflammatory strategies targeting metaflammation in type 2 diabetes. *Molecules*. 2020. Issue 25, № 9. p. 2224.
 65. Burhans M. S., Hagman D. K., Kuzma J. N., Schmidt K. A., Kratz M. Contribution of adipose tissue inflammation to the development of type 2 diabetes mellitus. *Comprehensive Physiology*. 2019. Issue 9, № 1. p. 1–58.
 66. Woo C. Y., Jang J. E., Lee S. E., Koh E. H., Lee K. U. Mitochondrial dysfunction in adipocytes as a primary cause of adipose tissue inflammation. *Diabetes and Metabolism Journal*. 2019. Issue 43, № 3. p. 247–256.
 67. Hotamisligil G. S. Inflammation, metaflammation and immunometabolic disorders. Nature Publishing Group, 2017.
 68. Unamuno X., Gómez-Ambrosi J., Rodríguez A., Becerril S., Frühbeck G., Catalán V. Adipokine dysregulation and adipose tissue inflammation in human obesity. *European Journal of Clinical Investigation*. 2018. Issue 48, № 9. p. e12997.
 69. Lee H. M., Kim J. J., Kim H. J., Shong M., Ku B. J., Jo E. K. Upregulated NLRP3 inflammasome activation in patients with type 2 diabetes. *Diabetes*. 2013. Issue 62, № 1. p. 194–204.
 70. Tsalamandris S., Antonopoulos A. S., Oikonomou E., Papamikroulis G. A., Vogiatzi G., Papaioannou S., Deftereos S., Tousoulis D. The role of inflammation in diabetes: Current concepts and future perspectives. *European Cardiology Review*. 2019. Issue 14, № 1. p. 50–59.
 71. Shulman G. I. Unraveling the cellular mechanism of insulin resistance in humans: New insights from magnetic resonance spectroscopy. American Physiological Society, 2004.
 72. Saltiel A. R., Olefsky J. M. Inflammatory mechanisms linking obesity and metabolic disease. American Society for Clinical Investigation, 2017.
 73. Caputo T., Gilardi F., Desvergne B. From chronic overnutrition to metaflammation and insulin resistance: adipose tissue and liver contributions.

- Wiley Blackwell, 2017.
74. Kengne A. P., Batty G. D., Hamer M., Stamatakis E., Czernichow S. Association of C-reactive protein with cardiovascular disease mortality according to diabetes status: Pooled analyses of 25,979 participants from four U.K. prospective cohort studies. *Diabetes Care*. 2012. Issue 35, № 2. p. 396–403.
 75. Zhang Q., Lenardo M. J., Baltimore D. 30 Years of NF- κ B: A Blossoming of Relevance to Human Pathobiology. *Cell*. 2017. Issue 168, № 1–2. p. 37–57.
 76. Heilbronn L. K., Liu B. Do adipose tissue macrophages promote insulin resistance or adipose tissue remodelling in humans? *Hormone Molecular Biology and Clinical Investigation*. 2014. Issue 20, № 1. p. 3–13.
 77. Antonopoulos A. S., Margaritis M., Coutinho P., Shirodaria C., Psarros C., Herdman L., Sanna F., Silva R. De, Petrou M., Sayeed R., Krasopoulos G., Lee R., Digby J., Reilly S., Bakogiannis C., Tousoulis D., Kessler B., Casadei B., Channon K. M., Antoniades C. Adiponectin as a link between type 2 diabetes and vascular NADPH oxidase activity in the human arterial wall: The regulatory role of perivascular adipose tissue. *Diabetes*. 2015. Issue 64, № 6. p. 2207–2219.
 78. Rodríguez A., Becerril S., Ezquerro S., Méndez-Giménez L., Frühbeck G. Crosstalk between adipokines and myokines in fat browning. *Acta Physiologica*. 2017. Issue 219, № 2. p. 362–381.
 79. Jaganathan R., Ravindran R., Dhanasekaran S. Emerging Role of Adipocytokines in Type 2 Diabetes as Mediators of Insulin Resistance and Cardiovascular Disease. *Canadian Journal of Diabetes*. 2018. Issue 42, № 4. p. 446-456.e1.
 80. Asghar A., Sheikh N. Role of immune cells in obesity induced low grade inflammation and insulin resistance. *Cellular Immunology*. 2017. Issue 315, № March. p. 18–26.
 81. Zhou T., Hu Z., Yang S., Sun L., Yu Z., Wang G. Role of Adaptive and Innate Immunity in Type 2 Diabetes Mellitus. *Journal of Diabetes Research*. 2018.

Issue 2018.

82. Mahlangu T., Dlodla P. V., Nyambuya T. M., Mxinwa V., Mazibuko-Mbeje S. E., Cirilli I., Marcheggiani F., Tiano L., Louw J., Nkambule B. B. A systematic review on the functional role of Th1/Th2 cytokines in type 2 diabetes and related metabolic complications. *Cytokine*. 2020. Issue 126, № May 2019. p. 154892.
83. Zeyda M., Huber J., Prager G., Stulnig T. M. Inflammation correlates with markers of T-cell subsets including regulatory T cells in adipose tissue from obese patients. *Obesity*. 2011. Issue 19, № 4. p. 743–748.
84. Todd J. N., Srinivasan S., Pollin T. I. Advances in the Genetics of Youth-Onset Type 2 Diabetes. *Current Diabetes Reports*. 2018. Issue 18, № 8.
85. Cucak H., Grunnet L. G., Rosendahl A. Accumulation of M1-like macrophages in type 2 diabetic islets is followed by a systemic shift in macrophage polarization. *Journal of Leukocyte Biology*. 2014. Issue 95, № 1. p. 149–160.
86. Peiró C., Lorenzo óscar, Carraro R., Sánchez-Ferrer C. F. IL-1 β inhibition in cardiovascular complications associated to diabetes mellitus. *Frontiers in Pharmacology*. 2017. Issue 8, № JUN. p. 1–13.
87. Gordon H. M., Majithia N., MacDonald P. E., Fox J. E. M., Sharma P. R., Byrne F. L., Hoehn K. L., Evans-Molina C., Langman L., Brayman K. L., Nunemaker C. S. STEAP4 expression in human islets is associated with differences in body mass index, sex, HbA1c, and inflammation. *Endocrine*. 2017. Issue 56, № 3. p. 528–537.
88. Lee B. C., Lee J. Cellular and molecular players in adipose tissue inflammation in the development of obesity-induced insulin resistance. *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Basis of Disease*. 2014. Issue 1842, № 3. p. 446–462.
89. Onogi Y., Khalil A. E. M. M., Ussar S. Identification and characterization of adipose surface epitopes. *The Biochemical journal*. 2020. Issue 477, № 13. p. 2509–2541.

90. Sell H., Habich C., Eckel J. Adaptive immunity in obesity and insulin resistance. *Nature Reviews Endocrinology*. 2012. Issue 8, № 12. p. 709–716.
91. Steven S., Dib M., Hausding M., Kashani F., Oelze M., Kröller-Schön S., Hanf A., Daub S., Roohani S., Gramlich Y., Lutgens E., Schulz E., Becker C., Lackner K. J., Kleinert H., Knosalla C., Niesler B., Wild P. S., Münzel T., Daiber A. CD40L controls obesity-associated vascular inflammation, oxidative stress, and endothelial dysfunction in high fat diet-treated and db/db mice. *Cardiovascular Research*. 2018. Issue 114, № 2. p. 312–323.
92. Zeadin M. G., Petlura C. I., Werstuck G. H. Molecular Mechanisms Linking Diabetes to the Accelerated Development of Atherosclerosis. *Canadian Journal of Diabetes*. 2013. Issue 37, № 5. p. 345–350.
93. Menegazzo L., Ciciliot S., Poncina N., Mazzucato M., Persano M., Bonora B., Albiero M., Vigili de Kreutzenberg S., Avogaro A., Fadini G. P. NETosis is induced by high glucose and associated with type 2 diabetes. *Acta Diabetologica*. 2015. Issue 52, № 3. p. 497–503.
94. Joshi M. B., Lad A., Bharath Prasad A. S., Balakrishnan A., Ramachandra L., Satyamoorthy K. High glucose modulates IL-6 mediated immune homeostasis through impeding neutrophil extracellular trap formation. *FEBS Letters*. 2013. Issue 587, № 14. p. 2241–2246.
95. Nahrendorf M., Swirski F. K. Neutrophil-macrophage communication in inflammation and atherosclerosis. *Science*. 2015. Issue 349, № 6245. p. 237–238.
96. Burcelin R., Garidou L., Pomié C. Immuno-microbiota cross and talk: The new paradigm of metabolic diseases. *Seminars in Immunology*. 2012. Issue 24, № 1. p. 67–74.
97. Hersoug L. G., Møller P., Loft S. Gut microbiota-derived lipopolysaccharide uptake and trafficking to adipose tissue: Implications for inflammation and obesity. *Obesity Reviews*. 2016. Issue 17, № 4. p. 297–312.
98. Scheithauer T. P. M., Dallinga-Thie G. M., Vos W. M. de, Nieuwdorp M., Raalte D. H. van. Causality of small and large intestinal microbiota in weight

- regulation and insulin resistance. *Molecular Metabolism*. 2016. Issue 5, № 9. p. 759–770.
99. Harris H. C., Edwards C. A., Morrison D. J. Impact of glycosidic bond configuration on short chain fatty acid production from model fermentable carbohydrates by the human gut microbiota. *Nutrients*. 2017. Issue 9, № 1.
100. Xu M., Pokrovskii M., Ding Y., Yi R., Au C., Harrison O. J., Galan C., Belkaid Y., Bonneau R., Littman D. R. C-MAF-dependent regulatory T cells mediate immunological tolerance to a gut pathobiont. *Nature*. 2018. Issue 554, № 7692. p. 373–377.
101. Nowlin S. Y., Hammer M. J., D'Eramo Melkus G. Diet, inflammation, and glycemic control in type 2 diabetes: An integrative review of the literature. *Journal of Nutrition and Metabolism*. 2012. Issue 2012.
102. Khoo J., Piantadosi C., Duncan R., Worthley S. G., Jenkins A., Noakes M., Worthley M. I., Lange K., Wittert G. A. Comparing effects of a low-energy diet and a high-protein low-fat diet on sexual and endothelial function, urinary tract symptoms, and inflammation in obese diabetic men. *Journal of Sexual Medicine*. 2011. Issue 8, № 10. p. 2868–2875.
103. Davis N. J., Crandall J. P., Gajavelli S., Berman J. W., Tomuta N., Wylie-Rosett J., Katz S. D. Differential effects of low-carbohydrate and low-fat diets on inflammation and endothelial function in diabetes. *Journal of Diabetes and its Complications*. 2011. Issue 25, № 6. p. 371–376.
104. Alkhatib A., Tsang C., Tiss A., Bahorun T., Arefanian H., Barake R., Khadir A., Tuomilehto J. Functional foods and lifestyle approaches for diabetes prevention and management. *Nutrients*. 2017. Issue 9, № 12. p. 1–18.
105. Saisho Y. Metformin and Inflammation: Its Potential Beyond Glucose-lowering Effect. *Endocrine, Metabolic & Immune Disorders-Drug Targets*. 2015. Issue 15, № 3. p. 196–205.
106. Hyun B., Shin S., Lee A., Lee S., Song Y., Ha N.-J., Cho K.-H., Kim K. Metformin Down-regulates TNF- α Secretion via Suppression of Scavenger Receptors in Macrophages. *Immune Network*. 2013. Issue 13, № 4. p. 123.

107. Krysiak R., Okopien B. The effect of metformin on monocyte secretory function in simvastatin-treated patients with impaired fasting glucose. *Metabolism: Clinical and Experimental*. 2013. Issue 62, № 1. p. 39–43.
108. Pradhan A. D., Everett B. M., Cook N. R., Rifai N., Ridker P. M. Effects of initiating insulin and metformin on glycemic control and inflammatory biomarkers among patients with type 2 diabetes: The LANCET randomized trial. *JAMA - Journal of the American Medical Association*. 2009. Issue 302, № 11. p. 1186–1194.
109. Lamkanfi M., Mueller J. L., Vitari A. C., Misaghi S., Fedorova A., Deshayes K., Lee W. P., Hoffman H. M., Dixit V. M. Glyburide inhibits the Cryopyrin/Nalp3 inflammasome. *Journal of Cell Biology*. 2009. Issue 187, № 1. p. 61–70.
110. Cai J., Lu S., Yao Z., Deng Y. P., Zhang L. Di, Yu J. W., Ren G. F., Shen F. M., Jiang G. J. Glibenclamide attenuates myocardial injury by lipopolysaccharides in streptozotocin-induced diabetic mice. *Cardiovascular Diabetology*. 2014. Issue 13, № 1. p. 1–11.
111. Kewcharoenwong C., Rinchai D., Utispan K., Suwannasaen D., Bancroft G. J., Ato M., Lertmemongkolchai G. Glibenclamide reduces pro-inflammatory cytokine production by neutrophils of diabetes patients in response to bacterial infection. *Scientific Reports*. 2013. Issue 3. p. 1–8.
112. Goldfine A. B., Conlin P. R., Halperin F., Koska J., Permana P., Schwenke D., Shoelson S. E., Reaven P. D. A randomised trial of salsalate for insulin resistance and cardiovascular risk factors in persons with abnormal glucose tolerance. *Diabetologia*. 2013. Issue 56, № 4. p. 714–723.
113. Ridker P. M., Howard C. P., Walter V., Everett B., Libby P., Hensen J., Thuren T. Effects of interleukin-1 β inhibition with canakinumab on hemoglobin A1c, lipids, C-reactive protein, interleukin-6, and fibrinogen a phase IIb randomized, placebo-controlled trial. *Circulation*. 2012. Issue 126, № 23. p. 2739–2748.
114. Everett B. M., Donath M. Y., Pradhan A. D., Thuren T., Pais P., Nicolau J. C.,

- Glynn R. J., Libby P., Ridker P. M. Anti-Inflammatory Therapy With Canakinumab for the Prevention and Management of Diabetes. *Journal of the American College of Cardiology*. 2018. Issue 71, № 21. p. 2392–2401.
115. Kobiyama K., Ley K. Atherosclerosis a chronic inflammatory disease with an autoimmune component. *Circulation Research*. 2018. Issue 123, № 10. p. 1118–1120.
116. Berkley A., Ferro A. Changes in C-reactive protein in response to anti-inflammatory therapy as a predictor of cardiovascular outcomes: A systematic review and meta-analysis. *JRSM Cardiovascular Disease*. 2020. Issue 9. p. 204800402092923.
117. Förstermann U., Xia N., Li H. Roles of vascular oxidative stress and nitric oxide in the pathogenesis of atherosclerosis. *Circulation Research*. 2017. Issue 120, № 4. p. 713–735.
118. Nidorf S. M., Eikelboom J. W., Budgeon C. A., Thompson P. L. Low-dose colchicine for secondary prevention of cardiovascular disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013. Issue 61, № 4. p. 404–410.
119. Ueland T., Kleveland O., Michelsen A. E., Wiseth R., Damas J. K., Aukrust P., Gullestad L., Halvorsen B., Yndestad A. Serum PCSK9 is modified by interleukin-6 receptor antagonism in patients with hypercholesterolaemia following non-ST-elevation myocardial infarction. *Open Heart*. 2018. Issue 5, № 2.
120. Kleveland O., Kunszt G., Bratlie M., Ueland T., Broch K., Holte E., Michelsen A. E., Bendz B., Amundsen B. H., Espevik T., Aakhus S., Damås J. K., Aukrust P., Wiseth R., Gullestad L. Effect of a single dose of the interleukin-6 receptor antagonist tocilizumab on inflammation and troponin T release in patients with non-ST-elevation myocardial infarction: A double-blind, randomized, placebo-controlled phase 2 trial. *European Heart Journal*. 2016. Issue 37, № 30. p. 2406–2413.
121. McInnes I. B., Thompson L., Giles J. T., Bathon J. M., Salmon J. E., Beaulieu A. D., Coddling C. E., Carlson T. H., Delles C., Lee J. S., Sattar N. Effect of

- interleukin-6 receptor blockade on surrogates of vascular risk in rheumatoid arthritis: MEASURE, a randomised, placebo-controlled study. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2015. Issue 74, № 4. p. 694–702.
122. Ridker P. M., MacFadyen J. G., Everett B. M., Libby P., Thuren T., Glynn R. J., Ligueros M. et al. Relationship of C-reactive protein reduction to cardiovascular event reduction following treatment with canakinumab: a secondary analysis from the CANTOS randomised controlled trial. *The Lancet*. 2018. Issue 391, № 10118. p. 319–328.
123. Ridker P. M., Everett B. M., Pradhan A., MacFadyen J. G., Solomon D. H., Zaharris E., Mam V., Hasan A., Rosenberg Y., Iturriaga E., Gupta M., Tsigoulis M., Verma S., Clearfield M., Libby P., Goldhaber S. Z., Seagle R., Ofori C., Saklayen M., Butman S., Singh N., May M. Le, Bertrand O., Johnston J., Paynter N. P., Glynn R. J. Low-dose methotrexate for the prevention of atherosclerotic events. *New England Journal of Medicine*. 2019. Issue 380, № 8. p. 752–762.
124. Roubille C., Richer V., Starnino T., McCourt C., McFarlane A., Fleming P., Siu S., Kraft J., Lynde C., Pope J., Gulliver W., Keeling S., Dutz J., Bessette L., Bissonnette R., Haraoui B. The effects of tumour necrosis factor inhibitors, methotrexate, non-steroidal anti-inflammatory drugs and corticosteroids on cardiovascular events in rheumatoid arthritis, psoriasis and psoriatic arthritis: A systematic review and meta-analysis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2015. Issue 74, № 3. p. 480–489.
125. Wolf D., Ley K. Immunity and Inflammation in Atherosclerosis. *Circulation Research*. 2019. Issue 124, № 2. p. 315–327.
126. Lyngbakken M. N., Myhre P. L., Røsjø H., Omland T. Novel biomarkers of cardiovascular disease: Applications in clinical practice. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*. 2019. Issue 56, № 1. p. 33–60.
127. Moriya J. Critical roles of inflammation in atherosclerosis. *Journal of Cardiology*. 2019. Issue 73, № 1. p. 22–27.
128. Schnabel R. B., Yin X., Larson M. G., Yamamoto J. F., Fontes J. D.,

- Kathiresan S., Rong J., Levy D., Keaney J. F., Wang T. J., Murabito J. M., Vasani R. S., Benjamin E. J. Multiple Inflammatory Biomarkers in Relation to Cardiovascular Events and Mortality in the Community. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2013. Issue 33, № 7. p. 1728–1733.
129. Chang J. Y., Hong H. J., Kang S. G., Kim J. T., Zhang B. Y., Shong M. The role of growth differentiation factor 15 in energy metabolism. *Diabetes and Metabolism Journal*. 2020. Issue 44, № 3. p. 363–371.
130. Hsu J., Crawley S., Chen M., Ayupova D. A., Lindhout D. A., Higbee J., Kutach A., Joo W., Gao Z., Fu D., To C., Mondal K., Li B., Kekatpure A., Wang M., Laird T., Horner G., Chan J., McEntee M., Lopez M., Lakshminarasimhan D., Parsons T., Tang J., Shen W. D., Chen Y. A. Erratum: Non-homeostatic body weight regulation through a brainstem-restricted receptor for GDF15 (Nature (2017) 550 (255-259) DOI: 10.1038/nature24042). *Nature*. 2017. Issue 551, № 7680. p. 398.
131. Mullican S. E., Lin-Schmidt X., Chin C. N., Chavez J. A., Furman J. L., Armstrong A. A., Beck S. C., South V. J., Dinh T. Q., Cash-Mason T. D., Cavanaugh C. R., Nelson S., Huang C., Hunter M. J., Rangwala S. M. GFRAL is the receptor for GDF15 and the ligand promotes weight loss in mice and nonhuman primates. *Nature Medicine*. 2017. Issue 23, № 10. p. 1150–1157.
132. Tsai V. W.-W., Manandhar R., Jørgensen S. B., Lee-Ng K. K. M., Zhang H. P., Marquis C. P., Jiang L., Husaini Y., Lin S., Sainsbury A., Sawchenko P. E., Brown D. A., Breit S. N. The Anorectic Actions of the TGF β Cytokine MIC-1/GDF15 Require an Intact Brainstem Area Postrema and Nucleus of the Solitary Tract. *PLoS ONE*. 2014. Issue 9, № 6. p. e100370.
133. Yang L., Chang C. C., Sun Z., Madsen D., Zhu H., Padkjær S. B., Wu X., Huang T., Hultman K., Paulsen S. J., Wang J., Bugge A., Frantzen J. B., Nørgaard P., Jeppesen J. F., Yang Z., Secher A., Chen H., Li X., John L. M., Shan B., He Z., Gao X., Su J., Hansen K. T., Yang W., Jørgensen S. B. GFRAL is the receptor for GDF15 and is required for the anti-obesity effects of the ligand. *Nature Medicine*. 2017. Issue 23, № 10. p. 1158–1166.

134. Patel S., Alvarez-Guaita A., Melvin A., Rimmington D., Dattilo A., Miedzybrodzka E. L., Cimino I., Maurin A. C., Roberts G. P., Meek C. L., Virtue S., Sparks L. M., Parsons S. A., Redman L. M., Bray G. A., Liou A. P., Woods R. M., Parry S. A., Jeppesen P. B., Kolnes A. J., Harding H. P., Ron D., Vidal-Puig A., Reimann F., Gribble F. M., Hulston C. J., Farooqi I. S., Fafournoux P., Smith S. R., Jensen J., Breen D., Wu Z., Zhang B. B., Coll A. P., Savage D. B., O’Rahilly S. GDF15 Provides an Endocrine Signal of Nutritional Stress in Mice and Humans. *Cell Metabolism*. 2019. Issue 29, № 3. p. 707-718.e8.
135. Coll A. P., Chen M., Taskar P., Rimmington D., Patel S., Tadross J. A., Cimino I., Yang M., Welsh P., Virtue S., Goldspink D. A., Miedzybrodzka E. L., Konopka A. R., Esponda R. R., Huang J. T. J., Tung Y. C. L., Rodriguez-Cuenca S., Tomaz R. A., Harding H. P., Melvin A., Yeo G. S. H., Preiss D., Vidal-Puig A., Vallier L., Nair K. S., Wareham N. J., Ron D., Gribble F. M., Reimann F., Sattar N., Savage D. B., Allan B. B., O’Rahilly S. GDF15 mediates the effects of metformin on body weight and energy balance. *Nature*. 2020. Issue 578, № 7795. p. 444–448.
136. Abulizi P., Loganathan N., Zhao D., Mele T., Zhang Y., Zwiép T., Liu K., Zheng X. Growth Differentiation Factor-15 Deficiency Augments Inflammatory Response and Exacerbates Septic Heart and Renal Injury Induced by Lipopolysaccharide /631/80/82/23 /631/326/421 /13/31 /13/2 /13 /38 /64 /64/60 article. *Scientific Reports*. 2017. Issue 7, № 1. p. 1–10.
137. Wang N., Liang H., Zen K. Molecular mechanisms that influence the macrophage M1-M2 polarization balance. *Frontiers in Immunology*. 2014. Issue 5, № NOV. p. 1–9.
138. Choi M. J., Jung S. B., Lee S. E., Kang S. G., Lee J. H., Ryu M. J., Chung H. K., Chang J. Y., Kim Y. K., Hong H. J., Kim H. J. H., Kim H. J. H., Lee C. H., Mardinoglu A., Yi H. S., Shong M. An adipocyte-specific defect in oxidative phosphorylation increases systemic energy expenditure and protects against diet-induced obesity in mouse models. *Diabetologia*. 2020. Issue 63, № 4. p.

- 837–852.
139. Luan H. H., Wang A., Hilliard B. K., Carvalho F., Rosen C. E., Ahasic A. M., Herzog E. L., Kang I., Pisani M. A., Yu S., Zhang C., Ring A. M., Young L. H., Medzhitov R. GDF15 Is an Inflammation-Induced Central Mediator of Tissue Tolerance. *Cell*. 2019. Issue 178, № 5. p. 1231-1244.e11.
 140. Han X., Zhang S., Chen Z., Adhikari B. K., Zhang Y., Zhang J., Sun J., Wang Y. Cardiac biomarkers of heart failure in chronic kidney disease. *Clinica Chimica Acta*. 2020. Issue 510, № July. p. 298–310.
 141. Melvin A., Lacerda E., Dockrell H. M., O’Rahilly S., Nacul L. Circulating levels of GDF15 in patients with myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *Journal of Translational Medicine*. 2019. Issue 17, № 1. p. 1–11.
 142. Ost M., Igual Gil C., Coleman V., Keipert S., Efstathiou S., Vidic V., Weyers M., Klaus S. Muscle-derived GDF15 drives diurnal anorexia and systemic metabolic remodeling during mitochondrial stress. *EMBO reports*. 2020. Issue 21, № 3. p. 1–14.
 143. Bao X., Borné Y., Muhammad I. F., Nilsson J., Lind L., Melander O., Niu K., Orho-Melander M., Engström G. Growth differentiation factor 15 is positively associated with incidence of diabetes mellitus: the Malmö Diet and Cancer–Cardiovascular Cohort. *Diabetologia*. 2019. Issue 62, № 1. p. 78–86.
 144. Carlsson A. C., Nowak C., Lind L., Östgren C. J., Nyström F. H., Sundström J., Carrero J. J., Riserus U., Ingelsson E., Fall T., Ärnlöv J. Growth differentiation factor 15 (GDF-15) is a potential biomarker of both diabetic kidney disease and future cardiovascular events in cohorts of individuals with type 2 diabetes: a proteomics approach. *Upsala Journal of Medical Sciences*. 2020. Issue 125, № 1. p. 37–43.
 145. Arkoumani M., Papadopoulou-Marketou N., Nicolaidis N. C., Kanaka-Gantenbein C., Tentolouris N., Papassotiriou I. The clinical impact of growth differentiation factor-15 in heart disease: A 2019 update. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*. 2020. Issue 57, № 2. p. 114–125.
 146. Du W., Piek A., Marloes Schouten E., Kolk C. W. A. van de, Mueller C.,

- Mebazaa A., Voors A. A., Boer R. A. de, Silljé H. H. W. Plasma levels of heart failure biomarkers are primarily a reflection of extracardiac production. *Theranostics*. 2018. Issue 8, № 15. p. 4155–4169.
147. Singh-Manoux A., Shipley M. J., Bell J. A., Canonico M., Elbaz A., Kivimaki M. Association between inflammatory biomarkers and all-cause, cardiovascular and cancer-related mortality. *CMAJ*. 2017. Issue 189, № 10. p. E384–E390.
148. Yin J., Zhu Z., Guo D., Wang A., Zeng N., Zheng X., Peng Y., Zhong C., Wang G., Zhou Y., Chen C. S., Chen J., Zhang Y., He J. Increased growth differentiation factor 15 is associated with unfavorable clinical outcomes of acute ischemic stroke. *Clinical Chemistry*. 2019. Issue 65, № 4. p. 569–578.
149. Yuan Z., Li H., Qi Q., Gong W., Qian C., Dong R., Zang Y., Li J., Zhou M., Cai J., Wang Z., Chen A., Ye X., Zhao Q. Plasma levels of growth differentiation factor-15 are associated with myocardial injury in patients undergoing off-pump coronary artery bypass grafting. *Scientific Reports*. 2016. Issue 6, № June. p. 1–9.
150. Rohatgi A., Patel P., Das S. R., Ayers C. R., Khera A., Martinez-Rumayor A., Berry J. D., McGuire D. K., Lemos J. A. De. Association of growth differentiation factor-15 with coronary atherosclerosis and mortality in a young, multiethnic population: Observations from the dallas heart study. *Clinical Chemistry*. 2012. Issue 58, № 1. p. 172–182.
151. Bettencourt P., Ferreira-Coimbra J., Rodrigues P., Marques P., Moreira H., Pinto M. J., Guimarães J. T., Lourenço P. Towards a multi-marker prognostic strategy in acute heart failure: a role for GDF-15. *ESC Heart Failure*. 2018. Issue 5, № 6. p. 1017–1022.
152. Chan M. M. Y., Santhanakrishnan R., Chong J. P. C., Chen Z., Tai B. C., Liew O. W., Ng T. P., Ling L. H., Sim D., Leong K. T. G., Yeo P. S. D., Ong H. Y., Jaufeerally F., Wong R. C. C., Chai P., Low A. F., Richards A. M., Lam C. S. P. Growth differentiation factor 15 in heart failure with preserved vs. reduced ejection fraction. *European Journal of Heart Failure*. 2016. Issue 18, № 1. p.

- 81–88.
153. Anand I. S., Kempf T., Rector T. S., Tapken H., Allhoff T., Jantzen F., Kuskowski M., Cohn J. N., Drexler H., Wollert K. C. Serial measurement of growth-differentiation factor-15 in heart failure: Relation to disease severity and prognosis in the valsartan heart failure trial. *Circulation*. 2010. Issue 122, № 14. p. 1387–1395.
 154. Mendez Fernandez A. B., Ferrero-Gregori A., Garcia-Osuna A., Mirabet-Perez S., Pirla-Buxo M. J., Cinca-Cuscullola J., Ordonez-Llanos J., Roig Minguell E. Growth differentiation factor 15 as mortality predictor in heart failure patients with non-reduced ejection fraction. *ESC Heart Failure*. 2020. № July 2019.
 155. Li J., Cui Y., Huang A., Li Q., Jia W., Liu K., Qi X. Additional diagnostic value of growth differentiation factor-15 (GDF-15) to N-Terminal B-Type natriuretic peptide (NT-proBNP) in patients with different stages of heart failure. *Medical Science Monitor*. 2018. Issue 24. p. 4992–4999.
 156. Berezin A. E., Berezin A. A. Adverse Cardiac Remodelling after Acute Myocardial Infarction: Old and New Biomarkers. *Disease Markers*. 2020. Issue 2020.
 157. Kanagala P., Arnold J. R., Singh A., Chan D. C. S., Cheng A. S. H., Khan J. N., Gulsin G. S., Yang J., Zhao L., Gupta P., Squire I. B., Ng L. L., McCann G. P. Characterizing heart failure with preserved and reduced ejection fraction: An imaging and plasma biomarker approach. *PLoS ONE*. 2020. Issue 15, № 4. p. 1–22.
 158. Conte M., Ostan R., Fabbri C., Santoro A., Guidarelli G., Vitale G., Mari D., Sevini F., Capri M., Sandri M., Monti D., Franceschi C., Salvioli S. Human aging and longevity are characterized by high levels of mitokines. *Journals of Gerontology - Series A Biological Sciences and Medical Sciences*. 2019. Issue 74, № 5. p. 600–607.
 159. Lehallier B., Gate D., Schaum N., Nanasi T., Lee S. E., Yousef H., Moran Losada P., Berdnik D., Keller A., Verghese J., Sathyan S., Franceschi C.,

- Milman S., Barzilai N., Wyss-Coray T. Undulating changes in human plasma proteome profiles across the lifespan. *Nature Medicine*. 2019. Issue 25, № 12. p. 1843–1850.
160. Osawa Y., Semba R. D., Fantoni G., Candia J., Biancotto A., Tanaka T., Bandinelli S., Ferrucci L. Plasma proteomic signature of the risk of developing mobility disability: A 9-year follow-up. *Aging Cell*. 2020. № November 2019. p. 1–9.
161. Daniels L. B., Clopton P., Laughlin G. A., Maisel A. S., Barrett-Connor E. Growth-differentiation factor-15 is a robust, independent predictor of 11-year mortality risk in community-dwelling older adults: The rancho bernardo study. *Circulation*. 2011. Issue 123, № 19. p. 2101–2110.
162. Domic J., Dabelic S., Flögel M. Galectin-3: An open-ended story. *Biochimica et Biophysica Acta - General Subjects*. 2006. Issue 1760, № 4. p. 616–635.
163. Hara A., Niwa M., Noguchi K., Kanayama T., Niwa A., Matsuo M., Hatano Y., Tomita H. Galectin-3 as a next-generation biomarker for detecting early stage of various diseases. *Biomolecules*. 2020. Issue 10, № 3. p. 1–19.
164. Gregoli K. Di, Somerville M., Bianco R., Thomas A. C., Frankow A., Newby A. C., George S. J., Jackson C. L., Johnson J. L. Galectin-3 Identifies a Subset of Macrophages with a Potential Beneficial Role in Atherosclerosis. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2020. Issue 40, № June. p. 1491–1509.
165. Wang C., Zhou X., Ma L., Zhuang Y., Wei Y., Zhang L., Jin S., Liang W., Shen X., Li C., Wang Y., Pang L. Galectin-3 may serve as a marker for poor prognosis in colorectal cancer: A meta-analysis. *Pathology Research and Practice*. 2019. Issue 215, № 10. p. 152612.
166. Bayes-Genis A., Antonio M. De, Vila J., Peñafiel J., Galán A., Barallat J., Zamora E., Urrutia A., Lupón J. Head-to-head comparison of 2 myocardial fibrosis biomarkers for long-term heart failure risk stratification: ST2 versus galectin-3. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014. Issue 63, № 2. p. 158–166.

167. Noguchi K., Tomita H., Kanayama T., Niwa A., Hatano Y., Hoshi M., Sugie S., Okada H., Niwa M., Hara A. Time-course analysis of cardiac and serum galectin-3 in viral myocarditis after an encephalomyocarditis virus inoculation. *PLoS ONE*. 2019. Issue 14, № 1. p. 1–14.
168. Hashmi S., Al-Salam S. Galectin-3 is expressed in the myocardium very early post-myocardial infarction. *Cardiovascular Pathology*. 2015. Issue 24, № 4. p. 213–223.
169. Yuan F., Ming H., Wang Y., Yang Y., Yi L., Li T., Ma H., Tong L., Zhang L., Liu P., Li J., Lin Y., Yu S., Ren B., Yang X. Molecular and clinical characterization of Galectin-9 in glioma through 1,027 samples. *Journal of Cellular Physiology*. 2020. Issue 235, № 5. p. 4326–4334.
170. Daniels L. B., Clopton P., Laughlin G. A., Maisel A. S., Barrett-Connor E. Galectin-3 is independently associated with cardiovascular mortality in community-dwelling older adults without known cardiovascular disease: The Rancho Bernardo Study. *American Heart Journal*. 2014. Issue 167, № 5. p. 674-682.e1.
171. Ghorbani A., Bhambhani V., Christenson R. H., Meijers W. C., deBoer R. A., Levy D., Larson M. G., Ho J. E. Longitudinal Change in Galectin-3 and Incident Cardiovascular Outcomes. *Journal of the American College of Cardiology*. 2018. Issue 72, № 25. p. 3246–3254.
172. Daniels L. B., Bui Q. M. Should a High Gal-3 Have Us Scared Stiff? *Journal of the American College of Cardiology*. 2019. Issue 73, № 18. p. 2296–2298.
173. Yancy C. W., Jessup M., Bozkurt B., Butler J., Casey D. E., Colvin M. M., Drazner M. H., Filippatos G. S., Fonarow G. C., Givertz M. M., Hollenberg S. M., Lindenfeld J. A., Masoudi F. A., McBride P. E., Peterson P. N., Stevenson L. W., Westlake C. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of Amer. *Circulation*. 2017. Issue 136, № 6. p. e137–e161.

174. Sarhene M., Wang Y., Wei J., Huang Y., Li M., Li L., Acheampong E., Zhengcan Z., Xiaoyan Q., Yunsheng X., Jingyuan M., Xiumei G., Guanwei F. Biomarkers in heart failure: the past, current and future. *Heart Failure Reviews*. 2019. Issue 24, № 6. p. 867–903.
175. Weir R. A. P., Petrie C. J., Murphy C. A., Clements S., Steedman T., Miller A. M., McInnes I. B., Squire I. B., Ng L. L., Dargie H. J., McMurray J. J. V. Galectin-3 and cardiac function in survivors of acute myocardial infarction. *Circulation: Heart Failure*. 2013. Issue 6, № 3. p. 492–498.
176. Srivatsan V., George M., Shanmugam E. Utility of galectin-3 as a prognostic biomarker in heart failure: Where do we stand? *European Journal of Preventive Cardiology*. 2015. Issue 22, № 9. p. 1096–1110.
177. González G. E., Rhaleb N. E., Nakagawa P., Liao T. D., Liu Y., Leung P., Dai X., Yang X. P., Carretero O. A. N-acetyl-seryl-aspartyl-lysyl-proline reduces cardiac collagen cross-linking and inflammation in angiotensin II-induced hypertensive rats. *Clinical Science*. 2014. Issue 126, № 1. p. 85–94.
178. Peng H., Xu J., Yang X. P., Kassem K. M., Rhaleb I. A., Peterson E., Rhaleb N. E. N-acetyl-seryl-aspartyl-lysyl-proline treatment protects heart against excessive myocardial injury and heart failure in mice. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*. 2019. Issue 97, № 8. p. 753–765.
179. Yu L., Ruifrok W. P. T., Meissner M., Bos E. M., Goor H. Van, Sanjabi B., Harst P. Van Der, Pitt B., Goldstein I. J., Koerts J. A., Veldhuisen D. J. Van, Bank R. A., Gilst W. H. Van, Silljé H. H. W., Boer R. A. De. Genetic and pharmacological inhibition of galectin-3 prevents cardiac remodeling by interfering with myocardial fibrogenesis. *Circulation: Heart Failure*. 2013. Issue 6, № 1. p. 107–117.
180. Besler C., Lang D., Urban D., Rommel K. P., Roeder M. Von, Fengler K., Blazek S., Kandolf R., Klingel K., Thiele H., Linke A., Schuler G., Adams V., Lurz P. Plasma and cardiac galectin-3 in patients with heart failure reflects both inflammation and fibrosis: Implications for its use as a biomarker. *Circulation: Heart Failure*. 2017. Issue 10, № 3.

181. Venkatraman A., Hardas S., Patel N., Singh Bajaj N., Arora G., Arora P. Galectin-3: an emerging biomarker in stroke and cerebrovascular diseases. Blackwell Publishing Ltd, 2018.
182. Nishikawa H., Nakatsuka Y., Shiba M., Kawakita F., Fujimoto M., Suzuki H. Increased Plasma Galectin-3 Preceding the Development of Delayed Cerebral Infarction and Eventual Poor Outcome in Non-Severe Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Translational Stroke Research*. 2018. Issue 9, № 2. p. 110–119.
183. Talmor-Barkan Y., Chezar-Azerrad C., Kruchin B., Leshem-Lev D., Levi A., Hadar E., Kornowski R., Tenenbaum-Gavish K., Porter A. Elevated galectin-3 in women with gestational diabetes mellitus, a new surrogate for cardiovascular disease in women. *PLoS ONE*. 2020. Issue 15, № 6. p. 1–10.
184. Alam M. L., Katz R., Bellovich K. A., Bhat Z. Y., Brosius F. C., Boer I. H. de, Gadegbeku C. A., Gipson D. S., Hawkins J. J., Himmelfarb J., Kestenbaum B. R., Kretzler M., Robinson-Cohen C., Steigerwalt S. P., Tuegel C., Bansal N. Soluble ST2 and Galectin-3 and Progression of CKD. *Kidney International Reports*. 2019. Issue 4, № 1. p. 103–111.
185. Desmedt V., Desmedt S., Delanghe J. R., Speeckaert R., Speeckaert M. M. Galectin-3 in Renal Pathology: More Than Just an Innocent Bystander? *American Journal of Nephrology*. 2016. Issue 43, № 5. p. 305–317.
186. Okamura D. M., Pasichnyk K., Lopez-Guisa J. M., Collins S., Hsu D. K., Liu F. T., Eddy A. A. Galectin-3 preserves renal tubules and modulates extracellular matrix remodeling in progressive fibrosis. *American Journal of Physiology - Renal Physiology*. 2011. Issue 300, № 1.
187. Iacobini C., Menini S., Ricci C., Scipioni A., Sansoni V., Mazzitelli G., Cordone S., Pesce C., Pugliese F., Pricci F., Pugliese G. Advanced lipoxidation end-products mediate lipid-induced glomerular injury: Role of receptor-mediated mechanisms. *Journal of Pathology*. 2009. Issue 218, № 3. p. 360–369.
188. Barale C., Russo I. Influence of cardiometabolic risk factors on platelet

- function. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020. Issue 21, № 2. p. 1–27.
189. Bielinski S. J., Berardi C., Decker P. A., Kirsch P. S., Larson N. B., Pankow J. S., Sale M., Andrade M. de, Sicotte H., Tang W., Hanson N. Q., Wassel C. L., Polak J. F., Tsai M. Y. P-selectin and subclinical and clinical atherosclerosis: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Atherosclerosis*. 2015. Issue 240, № 1. p. 3–9.
190. Perkins L. A., Anderson C. J., Novelli E. M. Targeting P-selectin adhesion molecule in molecular imaging: P-selectin expression as a valuable imaging biomarker of inflammation in cardiovascular disease. *Journal of Nuclear Medicine*. 2019. Issue 60, № 12. p. 1691–1697.
191. Tvaroška I., Selvaraj C. Adhesion Molecules — A Review. *Molecules*. 2020. Issue 25. p. 2835.
192. Zanolini L., Briet M., Empana J. P., Cunha P. G., Mäki-Petäjä K. M., Protogerou A. D., Tedgui A., Touyz R. M., Schiffrin E. L., Spronck B., Bouchard P., Vlachopoulos C., Bruno R. M., Boutouyrie P. Vascular consequences of inflammation: a position statement from the ESH Working Group on Vascular Structure and Function and the ARTERY Society. *Journal of hypertension*. 2020. Issue 38, № 9. p. 1682–1698.
193. Yun S. H., Sim E. H., Goh R. Y., Park J. I., Han J. Y. Platelet activation: The mechanisms and potential biomarkers. *BioMed Research International*. 2016. Issue 2016. p. 10–14.
194. Thomas M. R., Storey R. F. The role of platelets in inflammation. *Thrombosis and Haemostasis*. 2015. Issue 114, № 3. p. 449–458.
195. Pletsch-Borba L., Grafetstätter M., Hüsing A., González Maldonado S., Kloss M., Groß M. L., Johnson T., Sookthai D., Bugert P., Kaaks R., Kühn T. Biomarkers of vascular injury in relation to myocardial infarction risk: A population-based study. *Scientific Reports*. 2019. Issue 9, № 1. p. 1–9.
196. Odegaard A. O., Jacobs D. R., Sanchez O. A., Goff D. C., Reiner A. P., Gross M. D. Oxidative stress, inflammation, endothelial dysfunction and incidence

- of type 2 diabetes. *Cardiovascular Diabetology*. 2016. Issue 15, № 1. p. 1–12.
197. Pletsch-Borba L., Watzinger C., Turzanski Fortner R., Katzke V., Schwingshackl L., Sowah S. A., Hüsing A., Johnson T., Groß M.-L., González Maldonado S., Hoffmeister M., Bugert P., Kaaks R., Grafetstätter M., Kühn T. Biomarkers of Vascular Injury and Type 2 Diabetes: A Prospective Study, Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Clinical Medicine*. 2019. Issue 8, № 12. p. 2075.
198. Jing Y., Hu Y., Li H., Wang J., Si X., Zheng H., Liu J., Liao W., Liao Y., Bin J. Assessment of Thrombotic Risk in Atrial Fibrillation with Ultrasound Molecular Imaging of P-Selectin. *Thrombosis and Haemostasis*. 2018. Issue 118, № 2. p. 388–400.
199. Li X., Bauer W., Israel I., Kreissl M. C., Weirather J., Richter D., Bauer E., Herold V., Jakob P., Buck A., Frantz S., Samnick S. Targeting p-selectin by gallium-68-labeled fucoidan positron emission tomography for noninvasive characterization of vulnerable plaques: Correlation with in vivo 17.6t mri. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2014. Issue 34, № 8. p. 1661–1667.
200. Li B., Aid-Launais R., Labour M. N., Zenych A., Juenet M., Choqueux C., Ollivier V., Couture O., Letourneur D., Chauvierre C. Functionalized polymer microbubbles as new molecular ultrasound contrast agent to target P-selectin in thrombus. *Biomaterials*. 2019. Issue 194, № 2019. p. 139–150.
201. Grobler C., Maphumulo S. C., Grobbelaar L. M., Bredenkamp J. C., Laubscher G. J., Lourens P. J., Steenkamp J., Kell D. B., Pretorius E. Covid-19: The rollercoaster of fibrin(ogen), d-dimer, von willebrand factor, p-selectin and their interactions with endothelial cells, platelets and erythrocytes. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020. Issue 21, № 14. p. 1–25.
202. Ataga K. I., Kutlar A., Kanter J., Liles D., Cancado R., Friedrisch J., Guthrie T. H., Knight-Madden J., Alvarez O. A., Gordeuk V. R., Gualandro S., Colella M. P., Smith W. R., Rollins S. A., Stocker J. W., Rother R. P. Crizanlizumab for the prevention of pain crises in sickle cell disease. *New England Journal*

- of Medicine*. 2017. Issue 376, № 5. p. 429–439.
203. Stähli B. E., Gebhard C., Duchatelle V., Cournoyer D., Petroni T., Tanguay J. F., Robb S., Mann J., Guertin M. C., Wright R. S., L'Allier P. L., Tardif J. C. Effects of the P-Selectin Antagonist Inclacumab on Myocardial Damage After Percutaneous Coronary Intervention According to Timing of Infusion: Insights from the SELECT-ACS Trial. *Journal of the American Heart Association*. 2016. Issue 5, № 11. p. 1–8.
204. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2019. *Diabetes Care*. 2019. Issue 42, № Supplement 1. p. S13 LP-S28.
205. Whelton P. K., Carey R. M., Aronow W. S. et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical pr. 2018.
206. Рогоза А. Н., Никольский В. П., Ощепкова Е. В., Епифанова О. Н., Рунихина Н. К., Дмитриев В. В. Суточное мониторирование артериального давления при гипертонии. (Методические вопросы). .
207. Williams B., Mancia G., Spiering W. et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for themanagement of arterial hypertension. Oxford University Press, 2018.
208. Levey A. S., Stevens L. A., Schmid C. H., Zhang Y. L., Castro 3rd A. F., Feldman H. I., Kusek J. W., Eggers P., Lente F. Van, Greene T., Coresh J., Collaboration) C.-E. (Chronic K. D. E. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Annals of internal medicine*. 2009. Issue 150, № 9. p. 604–612.
209. Стабільна ішемічна хвороба серця адаптована клінічна настанова, заснована на доказах. 2016.
210. Bourque J. M., Beller G. A. Value of exercise ECG for risk stratification in suspected or known CAD in the era of advanced imaging technologies. 2015.
211. Lang R. M., Badano L. P., Mor-Avi V., Afilalo J., Armstrong A., Ernande L., Flachskampf F. A., Foster E., Goldstein S. A., Kuznetsova T., Lancellotti P.,

- Muraru D., Picard M. H., Rietzschel E. R., Rudski L., Spencer K. T., Tsang W., Voigt J.-U. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2015. Issue 28. p. 1-39.e14.
212. Knuuti J., Wijns W., Achenbach S., et al. 2019 ESC guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. Oxford University Press (OUP), 2020.
213. 1.3.5.16. Kolmogorov-Smirnov Goodness-of-Fit Test. . URL: <https://www.itl.nist.gov/div898/handbook/eda/section3/eda35g.htm>
214. Lang R. M., Bierig M., Devereux R. B., Flachskampf F. A., Foster E., Pellikka P. A., Picard M. H., Roman M. J., Seward J., Shanewise J. S., Solomon S. D., Spencer K. T., St John Sutton M., Stewart W. J. Recommendations for chamber quantification: A report from the American Society of Echocardiography's guidelines and standards committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiograph. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2005. Issue 18, № 12. p. 1440–1463.
215. 1.3.5.4. One-Factor ANOVA.
URL: <https://www.itl.nist.gov/div898/handbook/eda/section3/eda354.htm>
216. Bonaterra G. A., Zügel S., Thogersen J., Walter S. A., Haberkorn U., Strelau J., Kinscherf R. Growth differentiation factor-15 deficiency inhibits atherosclerosis progression by regulating interleukin-6-dependent inflammatory response to vascular injury. *Journal of the American Heart Association*. 2012. Issue 1, № 6.
217. Апостериорные критерии для однофакторного дисперсионного анализа.
URL:
https://www.ibm.com/support/knowledgecenter/ru/SSLVMB_25.0.0/spss/bas e/idh_oney_post.html

218. Wollert K. C., Kempf T., Wallentin L. Growth Differentiation Factor 15 as a Biomarker in Cardiovascular Disease. *Clinical Chemistry*. 2017. Issue 63, № 1. p. 140–151.
219. 7.3.5. Do two arbitrary processes have the same central tendency? . URL:
220. Herpich C., Franz K., Ost M., Otten L., Coleman V., Klaus S., Müller-Werdan U., Norman K. Associations Between Serum GDF15 Concentrations, Muscle Mass, and Strength Show Sex-Specific Differences in Older Hospital Patients. *Rejuvenation Research*. 2020. p. 1–21.
221. 7.4.1. How can we compare several populations with unknown distributions (the Kruskal-Wallis test)? .
URL: <https://www.itl.nist.gov/div898/handbook/prc/section3/prc35.htm>
222. Agnello L., Bellia C., Sasso B. Lo, Pivetti A., Muratore M., Scazzone C., Bivona G., Lippi G., Ciaccio M. Establishing the upper reference limit of Galectin-3 in healthy blood donors. *Biochemia Medica*. 2017. Issue 27, № 3. p. 1–7.
223. Линейная регрессия. .
URL: https://www.ibm.com/support/knowledgecenter/ru/SSLVMB_sub/statistics_mainhelp_ddita/spss/base/idh_regs.html
224. Tanaka T., Biancotto A., Moaddel R., Moore A. Z., Gonzalez-Freire M., Aon M. A., Candia J., Zhang P., Cheung F., Fantoni G., Semba R. D., Ferrucci L. Plasma proteomic signature of age in healthy humans. *Aging Cell*. 2018. Issue 17, № 5. p. 1–13.
225. SPSS - обработка статистической информации. . URL: <http://www.ispss.ru/unaw11/Index9.php>
226. Keng B. M. H., Gao F., Ewe S. H., Tan R. S., Teo L. L. Y., Xie B. Q., Koh W. P., Koh A. S. Galectin-3 as a candidate upstream biomarker for quantifying risks of myocardial ageing. *ESC Heart Failure*. 2019. Issue 6, № 5. p. 1068–1076.
227. Grigoryev S. G., Lobzin Y. V., Skripchenko N. V. The role and place of logistic regression and ROC analysis in solving medical diagnostic task. *Jurnal*

- Infektologii*. 2016. Issue 8, № 4. p. 36–45.
228. Prakash P., Nayak M. K., Chauhan A. K. P-selectin can promote thrombus propagation independently of both von Willebrand factor and thrombospondin-1 in mice. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2017. Issue 15, № 2. p. 388–394.
229. Fernandez C., Rysä J., Ström K., Nilsson J., Engström G., Orho-Melander M., Ruskoaho H., Melander O. Circulating protein biomarkers predict incident hypertensive heart failure independently of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels. *ESC Heart Failure*. 2020. Issue 7, № 4. p. 1891–1899.
230. Sökmen E. E., Uçar C., Sivri S., Çelik M., Güçlü K. Relationship of growth differentiation factor-15 with aortic stiffness in essential hypertension. *Future Science OA*. 2019. Issue 5, № 7. p. FSO406.
231. Suthahar N., Meijers W. C., Silljé H. H. W., Ho J. E., Liu F. T., Boer R. A. de Galectin-3 activation and inhibition in heart failure and cardiovascular disease: An update. Ivyspring International Publisher, 2018.
232. Andersson J., Fall T., Delicano R., Wennberg P., Jansson J. H. GDF-15 is associated with sudden cardiac death due to incident myocardial infarction. *Resuscitation*. 2020. Issue 152. p. 165–169.
233. Goenka L., Jha D., Sharma M., Dhandapani V. E., George M. Factors which Influence the Levels of ST-2, Galectin-3 and MMP-9 in Acute Coronary Syndrome. *Cardiovascular & Hematological Disorders-Drug Targets*. 2019. Issue 20, № 1. p. 64–73.
234. Zhang G., Wu Y. Circulating galectin-3 and atrial fibrillation recurrence after catheter ablation: A meta-analysis. *Cardiovascular Therapeutics*. 2019. Issue 2019.
235. Riva N., Vella K., Hickey K., Bertù L., Zammit D., Spiteri S., Kitchen S., Makris M., Ageno W., Gatt A. Biomarkers for the diagnosis of venous thromboembolism: D-dimer, thrombin generation, procoagulant phospholipid and soluble P-selectin. *Journal of Clinical Pathology*. 2018. Issue 71, № 11. p. 1015–1022.

236. Hanatani S., Izumiya Y., Takashio S., Kojima S., Yamamuro M., Araki S., Rokutanda T., Tsujita K., Yamamoto E., Tanaka T., Tayama S., Kaikita K., Hokimoto S., Sugiyama S., Ogawa H. Growth differentiation factor 15 can distinguish between hypertrophic cardiomyopathy and hypertensive hearts. *Heart and Vessels*. 2014. Issue 29, № 2. p. 231–237.
237. Kou H., Jin X., Gao D., Ma R., Dong X., Wei J., Wang X. Association between growth differentiation factor 15 and left ventricular hypertrophy in hypertensive patients and healthy adults. *Clinical and Experimental Hypertension*. 2018. Issue 40, № 1. p. 8–15.
238. Xue H., Fu Z., Chen Y., Xing Y., Liu J., Zhu H., Zhou X. The Association of Growth Differentiation Factor-15 with Left Ventricular Hypertrophy in Hypertensive Patients. *PLoS ONE*. 2012. Issue 7, № 10. p. 3–8.
239. Hijazi Z., Verdecchia P., Oldgren J., Andersson U., Reboldi G., Pasquale G. Di, Mazzotta G., Angeli F., Eikelboom J. W., Ezekowitz M. D., Connolly S. J., Yusuf S., Wallentin L. Cardiac biomarkers and left ventricular hypertrophy in relation to outcomes in patients with atrial fibrillation: Experiences from the RE-LY trial. *Journal of the American Heart Association*. 2019. Issue 8, № 2.
240. Yilmaz H., Gurel O. M., Celik H. T., Bozkurt A., Yildirim M. E., Bilgic I., Bilgic M. A., Bavbek N., Akcay A. Beziehung von Galectin-3 zu linksventrikulärer Geometrie und Hypertrophie bei chronischen Hämodialysepatienten. *Herz*. 2015. Issue 40, № 4. p. 702–708.
241. Ji F., Zhang S., Jiang X., Xu Y., Chen Z., Fan Y., Wang W. Diagnostic and prognostic value of galectin-3, serum creatinine, and cystatin C in chronic kidney diseases. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*. 2017. Issue 31, № 5. p. 1–6.
242. Tan K. C. B., Cheung C. L., Lee A. C. H., Lam J. K. Y., Wong Y., Shiu S. W. M. Galectin-3 is independently associated with progression of nephropathy in type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia*. 2018. Issue 61, № 5. p. 1212–1219.
243. Hussain S., Habib A., Hussain M. S., Najmi A. K. Potential biomarkers for early detection of diabetic kidney disease. *Diabetes Research and Clinical*

- Practice*. 2020. Issue 161. p. 108082.
244. Sökmen E., Uçar C., Sivri S., Çelik M., Boduroğlu Y., Erer M., Yıldırım A., İlanbey B. Association between Growth Differentiation Factor 15 and Non-Dipping Circadian Pattern in Patients with Newly Diagnosed Essential Hypertension. *Medical Principles and Practice*. 2019. Issue 28, № 6. p. 566–572.
245. Yang F.-F., Peng F., Xing Y.-B., Yuan M., Ma X.-C., Li G., Guo H.-Y. Impacts of serum P-selectin on blood pressure control after PCI in patients with coronary heart disease complicated with hypertension. *European review for medical and pharmacological sciences*. 2017. Issue 21, № 3 Suppl. p. 78–83.
246. Yao Y., Shen D., Chen R., Ying C., Wang C., Guo J., Zhang G. Galectin-3 Predicts Left Ventricular Remodeling of Hypertension. *Journal of Clinical Hypertension*. 2016. Issue 18, № 6. p. 506–511.
247. Wang Q., Wang H., Wang J., Venugopal J., Kleiman K., Guo C., Sun Y., Eitzman D. T. Angiotensin II-induced Hypertension is Reduced by Deficiency of P-selectin Glycoprotein Ligand-1. *Scientific Reports*. 2018. Issue 8, № 1. p. 3223–3223.
248. Li X. F., Song C. H., Sheng H. Z., Zhen D. D., Pan M., Zhu J. H. P-selectin gene polymorphism associates with pulmonary hypertension in congenital heart disease. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*. 2015. Issue 8, № 6. p. 7189–7195.
249. Ye Z., Zhong L., Zhu S., Wang Y., Zheng J., Wang S., Zhang J., Huang R. The P-selectin and PSGL-1 axis accelerates atherosclerosis via activation of dendritic cells by the TLR4 signaling pathway. *Cell Death and Disease*. 2019. Issue 10, № 7.
250. Hermida R. C. Ambulatory blood pressure monitoring in the prediction of cardiovascular events and effects of chronotherapy: Rationale and design of the MAPEC study. *Chronobiology International*. 2007. Issue 24, № 4. p. 749–775.

251. Chen Y., Liu J. H., Zhen Z., Zuo Y., Lin Q., Liu M., Zhao C., Wu M., Cao G., Wang R., Tse H. F., Yiu K. H. Assessment of left ventricular function and peripheral vascular arterial stiffness in patients with dipper and non-dipper hypertension. *Journal of Investigative Medicine*. 2018. Issue 66, № 2. p. 319–324.
252. Okutucu S., Civelekler M., Aksoy H., Yetis Sayin B., Oto A. Assessment of pupillary autonomic functions by dynamic pupillometry in different circadian arterial blood pressure patterns. *Blood Pressure Monitoring*. 2018. Issue 23, № 4. p. 203–209.
253. Xu X. Y., Nie Y., Wang F. F., Bai Y., Lv Z. Z., Zhang Y. Y., Li Z. J., Gao W. Growth differentiation factor (GDF)-15 blocks norepinephrine-induced myocardial hypertrophy via a novel pathway involving inhibition of epidermal growth factor receptor transactivation. *Journal of Biological Chemistry*. 2014. Issue 289, № 14. p. 10084–10094.
254. Lee K. W., Blann A. D., Lip G. Y. H. High pulse pressure and nondipping circadian blood pressure in patients with coronary artery disease: Relationship to thrombogenesis and endothelial damage/dysfunction. *American Journal of Hypertension*. 2005. Issue 18, № 1. p. 104–115.
255. Osmancik P., Kvasnicka J., Widimsky P., Tarnok A. Diurnal variation of soluble E- and P-selectin, and intercellular adhesion molecule-1 in patients with and without coronary artery disease. *Cardiology*. 2004. Issue 102, № 4. p. 194–199.
256. Scheer F. A. J. L., Michelson A. D., Frelinger A. L., Evoniuk H., Kelly E. E., McCarthy M., Doamekpor L. A., Barnard M. R., Shea S. A. The human endogenous circadian system causes greatest platelet activation during the biological morning independent of behaviors. *PLoS ONE*. 2011. Issue 6, № 9.
257. Askarpour M., Khani D., Sheikhi A., Ghaedi E., Alizadeh S. Effect of Bariatric Surgery on Serum Inflammatory Factors of Obese Patients: a Systematic Review and Meta-Analysis. Springer New York LLC, 2019.
258. Derosa G., Maffioli P., Sahebkar A. Improvement of plasma adiponectin,

- leptin and C-reactive protein concentrations by orlistat: A systematic review and meta-analysis. Blackwell Publishing Ltd, 2016.
259. Castro A. R., Silva S. O., Soares S. C. The use of high sensitivity c-reactive protein in cardiovascular disease detection. *Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. 2018. Issue 21, № 1. p. 496–503.
260. Vermeulen B., Schutte A. E., Gafane-Matemane L. F., Kruger R. Growth differentiating factor-15 and its association with traditional cardiovascular risk factors: The African-PREDICT study. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. 2020. Issue 30, № 6. p. 925–931.
261. Andersson C., Enserro D., Sullivan L., Wang T. J., Januzzi J. L., Benjamin E. J., Vita J. A., Hamburg N. M., Larson M. G., Mitchell G. F., Vasan R. S. Relations of circulating GDF-15, soluble ST2, and troponin-I concentrations with vascular function in the community: The Framingham Heart Study. *Atherosclerosis*. 2016. Issue 248. p. 245–251.
262. Tiryaki O., Usalan C., Buyukhatipoglu H., Sayiner Z. A., Kilisli H. Effects of Lisinopril, Irbesartan, and Amlodipine on the Thrombogenic Variables in the Early and Late Stages of the Treatment in Hypertensive Patients. *Clinical and Experimental Hypertension*. 2012. Issue 34, № 2. p. 145–152.
263. Graninger M., Marsik C., Dukic T., Wagner O. F., Blann A. D., Jilma B. Enalapril does not alter adhesion molecule levels in human endotoxemia. *Shock*. 2003. Issue 19, № 5. p. 448–451.
264. Hlubocká Z., Umnerová V., Heller S., Peleška J., Jindra A., Jáchymová M., Kvasnička J., Aschermann M., Horký K. Je mírná esenciální hypertenze bez zřejmých orgánových komplikací a rizikových faktorů provázena zvýšenými hladinami cirkulujících markerů endoteliální dysfunkce? Vliv léčby ACE-inhibitory. *Vnitřní Lekarství*. 2002. Issue 48, № 8. p. 718–723.
265. Kim K., Kim J., Baek M., Bae J. Novel factor Xa inhibitor, maslinic acid, with antiplatelet aggregation activity. *Journal of Cellular Physiology*. 2020. p. jcp.29749.
266. Parker W. A. E., Schulte C., Barwari T., Phoenix F., Pearson S. M., Mayr M.,

- Grant P. J., Storey R. F., Ajjan R. A. Aspirin, clopidogrel and prasugrel monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus: A double-blind randomised controlled trial of the effects on thrombotic markers and microRNA levels. *Cardiovascular Diabetology*. 2020. Issue 19, № 1. p. 1–13.
267. Ridker P. M., Danielson E., Fonseca F. A. H., Genest J., Gotto A. M., Kastelein J. J. P., Koenig W., Libby P., Lorenzatti A. J., MacFadyen J. G., Nordestgaard B. G., Shepherd J., Willerson J. T., Glynn R. J. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *New England Journal of Medicine*. 2008. Issue 359, № 21. p. 2195–2207.
268. An K., Huang R., Tian S., Guo D., Wang J., Lin H., Wang S. Statins significantly reduce mortality in patients receiving clopidogrel without affecting platelet activation and aggregation: A systematic review and meta-analysis. *Lipids in Health and Disease*. 2019. Issue 18, № 1. p. 1–11.
269. Kothari V., Galdo J. A., Mathews S. T. Hypoglycemic agents and potential anti-inflammatory activity. 2016.
270. Eleni Xourgia, Athanasia Papazafiropoulou, Nikolaos Papanas, Andreas Melidonis. Anti-diabetic treatment leads to changes in gut microbiome - PubMed. *Frontiers in Bioscience, Landmark*. 2019. p. 688–699.