

УДК: [616.12-008.331.1+616.379-008.64]-056.25-078:57.008.6

DOI: 10.15587/2519-4798.2017.102545

## ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ РОЛЬ БИОМАРКЕРА-ГЛИКОПРОТЕИНА В ДИАГНОСТИКЕ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

© А. Н. Беловол, Л. Р. Бобронникова

*В исследовании рассмотрено влияние уровня галектина-3 в сыворотке крови на прогрессирование углеводно-метаболических нарушений и кардиоваскулярного ремоделирования у пациентов с артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа. Полученные данные дают возможность рассматривать изменения уровня галектина-3 в сыворотке крови, как потенциальный биомаркер вышеперечисленных нарушений*

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, сахарный диабет 2 типа, инсулинорезистентность, кардиоваскулярное ремоделирование, галектин-3

### 1. Введение

Несмотря на значительные достижения в области профилактики и лечения артериальной гипертензии (АГ), это заболевание остается одной из актуальных проблем кардиологии [1]. АГ часто протекает в коморбидности с преддиабетом и сахарным диабетом СД 2 типа, что значительно повышает риск сердечно-сосудистых осложнений.

Хроническая гипергликемия у пациентов с АГ с нарушениями углеводного обмена и СД 2 типа статистически значимо способствует формированию и прогрессированию кардиоваскулярной патологии [2]. Нарушения углеводного обмена значительно повышает частоту развития острых сердечно-сосудистых осложнений, в частности инфаркта миокарда [3]. Мета-анализ крупных проспективных исследований, включающий 450000 пациентов, показал, что риск коронарной смерти у пациентов с СД возрастает в 2–3 раза [4]. Это связано с тем, что хроническая гипергликемия способствует поражению миокарда *per se* с одной стороны, с другой – усиливает отрицательное влияние других факторов риска развития кардиоваскулярной патологии [5]. Отмечено, что степень нарушения диастолических свойств миокарда прямо зависит от уровня гликированного гемоглобина, отражающего степень гликирования белков миокарда [6] и отложения коллагена в миокарде с его фиброзом [7]. Кроме того, известно, что пациенты с нарушениями углеводного обмена имеют более высокую массу левого желудочка даже в отсутствие у них АГ и заболеваний сердца [8]. Все вышеуказанные патологические изменения обуславливают поиск новых методов диагностики и лечения АГ. Однако создание эффективных методов профилактики и лечения любого заболевания не возможно без выявления наиболее важных механизмов и ключевых звеньев в развитии коморбидности. В настоящее время происходит поиск новых биомаркеров, которые могут участвовать в патогенетическом процессе формирования инсулинорезистентности (ИР) и в дальнейших кардиоваскулярных осложнениях у пациентов с сочетанным течением АГ и СД 2 типа.

### 2. Обоснование исследования

Одним из биомаркеров открытых в последние десятилетия, является галектин-3 (ГАЛ-3) [9]. Принадлежит он к семейству  $\beta$ -галактозид-связывающих протеинов. Благодаря наличию в своей структуре коллагеноподобного домена ГАЛ-3 связывается с широким спектром протеинов экстрацеллюлярного матрикса, таких как тенасцин, фибронектин и ламинин [10]. Экспрессируется ГАЛ-3 многими клетками, включая нейтрофилы, макрофаги, лаброциты, фибробласты и остеокласты [11]. ГАЛ-3 обнаружен в легких, желудке, кишечнике, матке [12]. К его известным эффектам относят участие в пролиферации, макрофагальном хемотаксисе, фагоцитозе, нейтрофильной транссудации, окислительном стрессе, апоптозе и ангиогенезе, связан с развитием инсулинорезистентности [13, 14]. В экспериментальных исследованиях, полученных с помощью применения различных моделей сердечно-сосудистых заболеваний ГАЛ-3, являлся индуктором фиброза и ремоделирования миокарда [15, 16].

В последнее время появляются единичные наблюдения, где ГАЛ-3 рассматривается в качестве медиатора развития и прогрессирования гипертрофии миокарда у пациентов с АГ [17]. Также, есть данные о его влиянии на формирование диастолической дисфункции миокарда [18].

Хотя пока не исследовались большие когорты пациентов с СД 2 типа, известно, что плазменные уровни ГАЛ-3 в единичных исследованиях коррелируют с распространенностью СД 2 типа, АГ и ожирением [19, 20].

Поэтому изучение влияния данного биомаркера на прогрессирование дисгликемии и кардиоваскулярного ремоделирования у пациентов с коморбидным течением АГ и СД 2 типа представляет большой интерес для клинической практики.

### 3. Цель исследования

Улучшить раннюю диагностику метаболических нарушений и кардиоваскулярного ремоделирования у пациентов с сочетанным течением АГ и СД 2 типа, на основании изучения изменений уровня галектина-3 в сыворотке крови.

#### 4. Материалы и методы исследования

В условиях специализированного отделения артериальной гипертензии и заболеваний почек ГУ «Институт терапии имени Л. Т. Малой АМН Украины» обследовано 92 пациента с АГ II стадии, 2-й степени (50 мужчин и 42 женщины). Средний возраст пациентов составил  $52,3 \pm 5,5$  года. Пациенты разделены на группы: 1-я группа (n=31) пациенты с АГ без нарушений углеводного обмена; 2-я группа (n=31) пациенты с АГ и преддиабетом; 3-я группа (n=30) с сочетанным течением АГ и СД 2 типа. Средний возраст пациентов в 1-й группе составил  $50,5 \pm 5,4$  лет, во 2-й –  $51,6 \pm 5,6$  года и в третьей –  $53,7 \pm 5,5$  года. Контрольная группа составила 20 практически здоровых добровольца, которые были максимально сопоставимы по возрасту и полу к обследуемым больным. Средний возраст в контрольной группе составил  $51,2 \pm 5,4$  года. Все обследованные подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Критериями исключения являлись тяжелые соматические заболевания: почечная, печеночная, сердечная, дыхательная недостаточность, указания в анамнезе на наличие инсульта, инфаркта, онкологических заболеваний, декомпенсированное течения СД 2 типа по критериям ВОЗ, пациенты с ранее диагностированными макрососудистыми осложнениями СД 2 типа, нарушениями функции щитовидной железы, первичная семейная гиперхолестеринемия, симптоматические АГ, беременность.

Диагностику АГ проводили согласно рекомендациям Европейского общества по АГ и Европейского общества кардиологов (ESH/ESC, 2013), а также Украинской ассоциации кардиологов по профилактике и лечению АГ (2013). Проводили антропометрические измерения с расчетом индекса массы тела (ИМТ) и степени ожирения согласно критериям IDF (2015). Диагноз СД 2 типа устанавливали согласно общих рекомендаций Европейской Ассоциации по изучению СД (EASD, 2013).

Уровень гликизированного гемоглобина (HbA1c) в цельной крови проводили с использованием тест-системы фирмы «Реагент» (Украина). Индекс инсулинорезистентности (НОМА-IR) рассчитывали по формуле:  $\text{НОМА-IR} = \text{инсулин} \cdot (\text{инсулин натощак (мкЕД/мл)} \times \text{глюкоза натощак (ммоль/л)}) / 22,5$ . При индексе  $\text{НОМА-IR} > 2,77$  пациентов считали инсулинорезистентными. Содержание С-пептида исследовали иммуноферментным методом с набором реагентов «DRG» (США). Концентрацию глюкозы в сыворотке крови натощак (ГКН) определяли глюкозооксидантным методом. Концентрацию инсулина в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом с использованием наборов DRG (США). Для определения толерантности к глюкозе проводили пероральный глюкозотолерантный тест (ГТТ).

Уровень Гал-3 в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом с использованием набора Bender Med Systems (Австрия).

Структурно-функциональные параметры сердца определяли методом эхокардиографии с исполь-

зованием диагностической системы «Phillips IU» (США) датчиком с частотой 2,25–3 мГц в М (одномерная эхокардиография) и В (двухмерная эхокардиография) режимах согласно рекомендациям Американского общества эхокардиографии (2015) с определением размеров толщины межжелудочковой перегородки (ТМЖП), задней стенки левого желудочка (ТЗСЛЖ) в конце диастолы, конечного систолического размера (КСР), конечного диастолического размера (КДР), фракционного выброса (ФВ) ЛЖ. Оценивали, конечно-систолический объем (КСО), конечно-диастолический объем (КДО). Анализ диастолической функции левого желудочка (ДФЛЖ) проводился во время регистрации трансмитрального диастолического потока, диастолическая функция правого желудочка (ДФПЖ) – при регистрации транстрикуспидального диастолического потока в импульсно-волновом доплеровском режиме. Массу миокарда ЛЖ (ММЛЖ) рассчитывали по формуле Devereux R. V. (1986), индекс ММЛЖ (ИММЛЖ) определяли как отношение ММЛЖ к площади поверхности тела Brown D. W. (2000).

Оценку структурно-функционального состояния сосудов проводили дуплексное сканирование с применением двухмерной эхокардиографии и ультразвуковой доплерографии для исследования толщины комплекса интима-медиа общих сонных артерий (ТИМ ОСА) с помощью ультразвуковой диагностической системы «Phillips IU», с линейным датчиком с частотой не менее 7 МГц.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью пакета статистических программ Statistica 8.0 (StatSoft Inc., США), Microsoft Office Excel 2003. Количественные признаки при нормальном распределении представлены в виде  $\text{среднее} \pm \text{стандартная ошибка среднего (M} \pm \text{m)}$ . Для корреляционного анализа взаимосвязи величин использовали коэффициент корреляции Пирсона. Для сравнения средних двух выборок использовали критерий Стьюдента. Для всех видов анализа различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

#### 5. Результаты исследования

Результаты анализа трофологического статуса выявили характерные особенности в группах исследования. Пациенты с ИМТ в пределах  $18,5\text{--}24,9 \text{ кг/м}^2$  (7 больных) выявлены в группе с изолированным течением АГ. При этом ожирение III степени (ИМТ больше  $40,0 \text{ кг/м}^2$ ) наблюдалось у одного пациента с АГ, трех пациентов с АГ и преддиабетом и у 7 больных с АГ в сочетании с СД 2 типа. Преимущественное большинство пациентов с изолированным течением и сочетанным течением заболевания во 2-й и 3-й группах (65,2 % и 58,3 %, 52,5 % соответственно) были с ИМТ в пределах  $30\text{--}34,9 \text{ кг/м}^2$ . При этом, среди пациентов с СД 2 типа и ИМТ  $30\text{--}34,9 \text{ кг/м}^2$  преобладали мужчины (68,4 %), а с ИМТ  $35\text{--}39,9 \text{ кг/м}^2$  и больше – женщины (76,4 %).

Показатели ГКН, были достоверно выше у пациентов с сочетанным течением АГ и СД 2 типа

в сравнении с пациентами 1-й группы, 2-й группы и группой контроля ( $p < 0,05$ ) (табл. 1).

У пациентов исследованных групп установлено, что максимальные значения НОМА-IR, инсулина и С-пептида имели место у пациентов 3-й группы в сравнении с показателями 1-й группы и 2-й группы (табл. 2). НОМА-IR превышал показатели контроля в 2 раза в группе пациентов с АГ, в 2,4 раза у пациентов с АГ и преддиабетом и в 2,6 раз был достоверно выше у пациентов с сочетанным течением АГ и СД 2 типа.

Во 2-й и 3-й группах пациентов выявлена положительная корреляционная взаимосвязь между уровнями инсулина периферической крови и ГЛЖ ( $r=0,46$ ;  $p < 0,01$  и  $r=0,42$ ;  $p < 0,01$ , соответственно) и ТИМ ОСА ( $r=0,42$ ;  $p < 0,05$  и  $r=0,48$ ;  $p < 0,05$ , соответственно).

ТИМ ОСА 2-й и 3-й группы обратно коррелировали с НОМА-IR ( $r=0,46$ ,  $p < 0,001$ ). Отмечено увеличение ТИМ ОСА  $\geq 0,9$  мм у пациентов с АГ в 47,7 % случаев, в 53,8 % у пациентов с АГ и преддиабетом и в 58,2 % случаев у пациентов с сочетанным течением заболевания.

Показатели ТИМ ОСА ассоциировались с возрастом ( $r=0,42$ ,  $p=0,034$ ), ИМТ ( $r=0,53$ ,  $p=0,046$ ), объемом талии ( $r=0,58$ ,  $p=0,044$ ) и НОМА-IR ( $r=0,44$ ,  $p=0,046$ ). У пациентов 2-й группы в 12,5 % случаев, у пациентов 3-й группы в 38,9 % отмечены атеросклеротические бляшки с степенью стеноза  $< 10$  %.

Гипертрофия миокарда левого желудочка (ГЛЖ) выявлена у 93,4 % пациентов 3-й группы, 76,9 % пациентов 2-й группы и у 56,4 % пациентов 1-й группы в сравнении с контролем ( $p < 0,05$ ). Для пациентов с АГ и СД 2 типа характерно увеличение средних значений ММЛЖ ( $p < 0,05$ ) и ИММ-ЛЖ ( $p < 0,05$ ) в сравнении с пациентами 1-й группы, 2-й группы и группой контроля.

Показатели эходоплерографической внутрисердечной гемодинамики у пациентов с АГ характеризовались снижением скорости раннего и позднего диастолического наполнения ЛЖ (табл. 3). При этом, при сочетанном течении заболевания во 2-й и 3-й группах эти показатели были достоверно значительно снижены в сравнении с 1-й группой пациентов и контролем ( $p < 0,05$ ). Аналогичная тенденция наблюдалась в соотношении скоростей раннего и позднего диастолического наполнения (E/AL) ЛЖ. Также максимальные значения КСР ЛЖ и КДР ЛЖ регистрировались у пациентов 3-й группы в сравнении с показателями 1-й группы и контролем ( $p < 0,05$ ) и тенденцией к увеличению данных показателей во 2-й группе. Та же тенденция отмечена в отношении показателей КСО ЛЖ и КДО ЛЖ ( $p < 0,05$ ). У пациентов 2-й и 3-й группы с сочетанным течением заболевания наблюдалось достоверное увеличение ИММ в сравнении с показателями 1-й группы ( $p < 0,05$ ), что свидетельствует о более выраженной ГЛЖ у пациентов с АГ в сочетании с преддиабетом или СД 2 типа.

У пациентов с АГ и преддиабетом была выявлена тенденция к положительной корреляционной взаимосвязи ГАЛ-3 сыворотки крови с С-пептидом и НОМА-IR, которая наиболее выражена у пациентов с АГ и СД 2 типа, ГАЛ-3 и С-пептида ( $r=0,48$ ;  $p < 0,01$ ) и НОМА-IR ( $r=0,42$ ;  $p < 0,01$ ). У пациентов с сочетанным течением АГ и СД 2 типа наблюдалась положительная корреляционная связь с ТИМ ОСА ( $r=0,46$ ;  $p < 0,001$ ). Стоит отметить, что у пациентов с изолированной АГ и у пациентов 2-й и 3-й групп имеющих ГЛЖ, уровни ГАЛ-3 были достоверно выше, чем у пациентов без ГЛЖ ( $p < 0,05$ ).

Таблица 1

Показатели углеводного обмена у обследованных пациентов

| Показатели         | Контрольная группа n=20 | АГ n=31   | АГ+ преддиабет n=31 | АГ+СД 2 типа n=30 | p  |
|--------------------|-------------------------|-----------|---------------------|-------------------|--|
|                    |                         | 1         | 2                   | 3                 |  |
| Глюкоза, (ммоль/л) | 4,25±0,12               | 6,56±1,18 | 7,6±3,85            | 8,2±1,23          | $p_{1,2}=0,00002$<br>$p_{1,3}=0,00003$<br>$p_{2,3}=0,14$ |
| НbA1c (%)          | 4,6±0,02                | 6,5±0,01  | 7,3±0,5             | 9,2±0,4           | $p_{1,2}=0,0006$<br>$p_{1,3}=0,0003$<br>$p_{2,3}=0,033$  |
| ГТТ, ммоль/л       | 5,14±0,02               | 6,14±0,06 | 11,32±0,42          | 14,6±2,2          | $p_{1,2}=0,0004$<br>$p_{1,3}=0,0002$<br>$p_{2,3}=0,053$  |

Таблица 2

Показатели и биомаркер инсулинорезистентности в группах обследованных пациентов (M±m)

| Показатели       | Контрольная группа n=20 | АГ n=31   | АГ+ преддиабет n=31 | АГ+СД 2 типа n=30 | p  |
|------------------|-------------------------|-----------|---------------------|-------------------|--|
|                  |                         | 1         | 2                   | 3                 |  |
| ГАЛ-3, нг/мл     | 14,4±6,5                | 24,5±5,7  | 27,2±7,4            | 35,2±8,6          | $p_{1,2}=0,00004$<br>$p_{1,3}=0,0002$<br>$p_{2,3}=0,054$ |
| НОМА-IR          | 1,55±0,57               | 4,46±2,7  | 3,46±2,7            | 5,42±3,22         | $p_{1,2}=0,00001$<br>$p_{1,3}=0,00001$<br>$p_{2,3}=0,13$ |
| Инсулин, мкЕд/мл | 5,52 ±2,12              | 10,7±5,8  | 11,7±5,8            | 14,6±7,8          | $p_{1,2}=0,0004$<br>$p_{1,3}=0,0002$<br>$p_{2,3}=0,049$  |
| С-пептид, нг/мл  | 0,43±0,25               | 0,93±0,55 | 1,01±0,41           | 1,41±0,73         | $p_{1,2}=0,0003$<br>$p_{1,3}=0,0001$<br>$p_{2,3}=0,064$  |

При исследовании ТИМ ОСА средние показатели у пациентов с АГ составили  $0,84 \pm 0,05$  мм ( $p < 0,05$ ) в сравнении с 2-й группой, 3-й группой и группой контроля, а у пациентов с АГ и преддиабетом  $0,91 \pm 0,05$  мм ( $p < 0,05$ ). У пациентов с АГ и СД 2 типа ТИМ ОСА  $0,95 \pm 0,07$  мм ( $p < 0,05$ ). Показатели

Таблица 3

Показатели гемодинамики у обследуемых групп пациентов

| Показатели  | Контроль<br>n=20 | АГ n=31     | АГ+преддиабет<br>n=31      | АГ+СД 2 типа<br>n=30         |
|---|------------------|-------------|----------------------------|------------------------------|
|   |                  | 1           | 2                          | 3                            |
| САТ,<br>мм рт. ст.                                  | 126,2±4,2        | 157,4±3,6*  | 174,4±4,6 <sup>*/**</sup>  | 185,4±4,8 <sup>***</sup>     |
| ДАТ,<br>мм рт. ст.                                  | 81,8±5,6         | 90,2±5,3*   | 98,5±8,2 <sup>*/**</sup>   | 105,2±9,3 <sup>***</sup>     |
| Фаза<br>систоли ЛП,<br>см                           | 2,72±0,09        | 2,82±0,9    | 3,25±0,05 <sup>*/**</sup>  | 3,64±0,07 <sup>***</sup>     |
| КДО, см <sup>3</sup>                                | 129,0±1,16       | 135,24±1,16 | 141,1±1,15 <sup>*/**</sup> | 144,2±1,13 <sup>**</sup>     |
| КСО, см <sup>3</sup>                                | 47,4±0,3         | 48,1±0,4    | 61,2±0,8 <sup>*/**</sup>   | 78,4±0,6 <sup>***</sup>      |
| КДР, см <sup>3</sup>                                | 4,62±0,02        | 5,16±0,04*  | 5,35±0,06 <sup>*/**</sup>  | 5,56±0,08 <sup>**</sup>      |
| КСР ЛЖ, см  | 4,12 ±0,04       | 4,16±0,06   | 3,55±0,03*                 | 3,97±0,04 <sup>**</sup>      |
| Ударный<br>объем (УО),<br>см <sup>3</sup>           | 75,5±1,27        | 83,9±1,36   | 91,1±0,74 <sup>*/**</sup>  | 97,2±0,72 <sup>**</sup>      |
| Фракция<br>выброса<br>(ФВ), %                       | 65,4±0,86        | 67,8±0,74   | 52,9±0,42*                 | 54,8±0,44 <sup>**</sup>      |
| Индекс<br>массы<br>миокарда<br>ЛЖ, г/м <sup>2</sup> | 81,6±0,02        | 98,6±0,03   | 116,4±1,42 <sup>*/**</sup> | 143,4±1,36 <sup>***/**</sup> |

Примечание: \* –  $p < 0,05$  – достоверность различий в сравнении с группой контроля; \*\* –  $p < 0,05$  – достоверность различий в сравнении с пациентами с АГ; \*\*\* –  $p < 0,05$  – достоверность различий в сравнении с пациентами с АГ и преддиабетом

### 6. Обсуждение результатов исследования

В исследовании установлено, что пациенты 3-й группы имели наибольшие значения НОМА-IR, инсулина и С-пептида, что указывает на прогрессирование ИР в условиях гиперинсулинемии, связанной с наличием СД 2 типа.

Выявленные корреляционные связи между инсулином, ГЛЖ и ТИМ ОСА у пациентов 2-й и 3-й групп, говорят, что гиперинсулинемия является важным компонентом формирования и прогрессирования АГ и способствует развитию гипертрофии миокарда и гладкомышечных элементов периферических сосудов.

Обнаруженные атеросклеротические бляшки у пациентов 2-й и 3-й групп свидетельствует о выраженности атеросклеротических процессов, на которые влияет показатель инсулинорезистентности (глюкоза и гиперинсулинемия). Данные изменения свидетельствуют о влиянии нарушений углеводного обмена на прогрессирование сосудистого ремоделирования. Полученный результат указывает на необходимость дальнейшего мониторинга пациентов, поскольку это является триггерным фактором для развития сердечно-сосудистых осложнений.

Данные исследования согласуются с исследованием IRAS (Insulin Resistance Atherosclerosis Study), в котором выявлена четкая прямая зависимость между степенью инсулинорезистентности и

толщиной стенки сонной артерии как у лиц без СД, так и у больных СД 2 типа. На каждую единицу инсулинорезистентности ТИМ увеличивалась на 30 мкм [21]. Подобные данные были получены и при анализе результатов 11 исследований, в которых приняли участие 1578 пациентов с СД 2 типа, включая 132 пациента с преддиабетом, у которых на фоне лечения определялись изменения показателя ТИМ ОСА [22]. Оказалось, что при отсутствии лечения, у больных СД 2 типа со средним содержанием HbA1c=7,87 %, ТИМ ОСА увеличивается на 0,036 мм в год. При этом выявлена достоверная зависимость между уровнем HbA1c и скоростью увеличения ТИМ ОСА [23].

Таким образом, при сочетанном течении АГ у пациентов 2-й группы наблюдаются структурно-функциональные и внутривисцеральные изменения гемодинамики, которые максимально выражены в 3-й группе пациентов.

Обсуждая механизмы ГЛЖ у больных АГ с СД 2 типа, следует выделить комплекс метаболических нарушений, которые характерны для СД 2 типа [24]. К таким нарушениям, прежде всего, относятся выраженная ИР и гиперинсулинемия. Именно ИР и гиперинсулинемия являются теми пусковыми факторами, которые вызывают целую серию гормональных, нейрогуморальных и метаболических процессов, лежащих в основе ранней ГЛЖ при АГ в сочетании с СД 2 типа [25]. Это активация симпат-адреналовой системы, мощная стимуляция выработки ренина и ангиотензина II с последующим увеличением образования альдостерона и трансформация гиперкинетического, гиперренинового варианта гипертензии в объемзависимый [26]. Запускаются мощные гипертрофические и пролиферативные процессы в миокарде, которые сопровождаются процессами перегрузки сердца объемом, что приводит к ГЛЖ у больных АГ и СД 2 типа [27]. Важнейшими гипертрофическими и пролиферативными факторами, которые включаются в процессы ГЛЖ, является целая серия цитокинов и других факторов роста [24].

Наше исследование установило, что уровень ГАЛ-3 положительно коррелирует с показателями инсулинорезистентности (С-пептидом, НОМА-IR) во всех группах пациентов, что подтверждает участие ГАЛ-3 в формировании ИР. В данном исследовании, более высокие уровни ГАЛ-3, ассоциируются с развитием СД 2 типа. Результаты исследования согласуются с данными исследования, в котором установлено, что повышенные уровни ГАЛ-3 у пациентов с СД 2 типа были в тесной взаимосвязи с показателями HbA1c [28]. Yilmaz H. et. al. установили, что ГАЛ-3 может быть независимым предиктором СД 2 типа в



целом [29]. Недавние клинические исследования показали, что высокие показатели ГАЛ-3, коррелируют с полом, возрастом и риском развития сердечно-сосудистой патологии [30]. В исследовании Ohkura T. et. al. установлено, что низкие уровни сывороточного ГАЛ-3 связаны с ИР, у пациентов с СД 2 типа, но необходимо отметить, что в этом исследовании была рассмотрена маленькая выборка пациентов, которые не имели коморбидной патологии и имели ИМТ в пределах нормальных значений [31].

В исследовании уровень ГАЛ-3 в сыворотке крови проявил положительную корреляционную взаимосвязь с ГЛЖ и увеличением показателей ТИМ ОСА во всех группах пациентов. Эти результаты согласуются с имеющимися сведениями, что ГАЛ-3 повышает свою активность при действии, таких факторов как повышение уровня ангиотензина II и перегрузки давлением стенок миокарда. В литературе есть данные, которые говорят о взаимосвязи ГАЛ-3 с общим количеством обнаруженных пораженных атеросклеротическими бляшками коронарных артерий [21, 32]. Можно предположить, что показатели ГАЛ-3 могут быть маркером основных патогенетических механизмов развития и прогрессирования атеросклероза, что поможет в обнаружении атеросклероза на ранней стадии до его клинического проявления. Также, есть предположения, что повышение сывороточного уровня ГАЛ-3, может помочь в идентификации ранней сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка, которая часто появляется у пациентов с АГ, СД и ожирением [24, 33].

Полученные результаты дают возможность предположить, что повышенный уровень ГАЛ-3 в плазме крови можно рассматривать как предиктор развития СД 2 типа и независимый фактор развития ГЛЖ, но полученные данные требуют дальнейшего изучения.

В дальнейшем планируется расширить выборку пациентов. Неизученными остались изменение ГАЛ-3 в зависимости от пола и возраста пациентов, также представляет интерес влияние сахароснижающей и метаболической терапии на изменение уровня данного гликопротеина в сыворотке крови у пациентов с коморбидным течением АГ и СД 2 типа.

## 7. Выводы

1. Установлено, что хроническая гипергликемия и инсулинорезистентность осуществляют влияние на кардиоваскулярное ремоделирование миокарда и сосудов, которое наиболее выражено при сочетанном течении АГ и СД 2-го типа.

2. Доказано, что ГАЛ-3 участвует в развитии ГЛЖ и в процессах ремоделирования сосудистой стенки как у пациентов с изолированной АГ, так и с сочетанным течением АГ и СД 2 типа.

3. Результаты исследования дают возможность предположить, что ГАЛ-3 является одним из недостающих биомаркеров общности патогенетических механизмов развития коморбидных АГ и СД 2 типа, а фармакологическая блокада данного лектина может быть успешной в предупреждении сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с сочетанным течением АГ и СД 2 типа.

## Литература

1. Mancia, G. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension [Text] / G. Mancia, R. Fagard, K. Narkiewicz, J. Redon, A. Zanchetti, M. Bohm et. al. // *Journal of Hypertension*. – 2013. – Vol. 31, Issue 7. – P. 1281–1357. doi: 10.1097/01.hjh.0000431740.32696.cc
2. Betteridge, D. J. Epidemiology of cardiac complications of type 2 Diabetes mellitus [Text] / D. J. Betteridge // *Mediography*. – 2001. – Vol. 23. – P. 95–99.
3. Aroor, A. R. Insulin Resistance and Heart Failure [Text] / A. R. Aroor, C. H. Mandavia, J. R. Sowers // *Heart Failure Clinics*. – 2012. – Vol. 8, Issue 4. – P. 609–617. doi: 10.1016/j.hfc.2012.06.005
4. Huxley, R. Excess risk of fatal coronary heart disease associated with diabetes in men and women: meta-analysis of 37 prospective cohort studies [Text] / R. Huxley, F. Barzi, M. Woodward // *BMJ*. – 2006. – Vol. 33, Issue 2 (7533). – P. 73–78. doi: 10.1136/bmj.38678.389583.7c
5. Blacher, J. Pulse Pressure Not Mean Pressure Determines Cardiovascular Risk in Older Hypertensive Patients [Text] / J. Blacher, J. A. Staessen, X. Girerd, J. Gasowski, L. Thijs, L. Liu et. al. // *Archives of Internal Medicine*. – 2000. – Vol. 160, Issue 8. – P. 1085–1089. doi: 10.1001/archinte.160.8.1085
6. Ruden, I. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular disease: executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD) [Text] / I. Ruden, E. Standi, M. Barnic et. al. // *European Heart Journal*. – 2012. – Vol. 28, Issue 1. – P. 88–136.
7. Schillaci, G. Continuous Relation Between Left Ventricular Mass and Cardiovascular Risk in Essential Hypertension [Text] / G. Schillaci, P. Verdecchia, C. Porcellati, O. Cuccurullo, C. Cosco, F. Perticone // *Hypertension*. – 2000. – Vol. 35, Issue 2. – P. 580–586. doi: 10.1161/01.hyp.35.2.580
8. Vakili, B. A. Prognostic implications of left ventricular hypertrophy [Text] / B. A. Vakili, P. M. Okin, R. B. Devereux // *American Heart Journal*. – 2001. – Vol. 141, Issue 3. – P. 334–341. doi: 10.1067/mhj.2001.113218
9. Ho, J. E. Galectin-3, a Marker of Cardiac Fibrosis, Predicts Incident Heart Failure in the Community [Text] / J. E. Ho, C. Liu, A. Lyass, P. Courchesne, M. J. Pencina, R. S. Vasan et. al. // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2012. – Vol. 60, Issue 14. – P. 1249–1256. doi: 10.1016/j.jacc.2012.04.053
10. De Boer, R. A. The fibrosis marker galectin-3 and outcome in the general population [Text] / R. A. De Boer, D. J. van Veldhuisen, R. T. Gansevoort, A. C. Muller Kobold, W. H. van Gilst, H. L. Hillege // *Journal of Internal Medicine*. – 2011. – Vol. 272, Issue 1. – P. 55–64. doi: 10.1111/j.1365-2796.2011.02476.x
11. Van der Velde, A. R. Prognostic Value of Changes in Galectin-3 Levels Over Time in Patients With Heart Failure: Data From CORONA and COACH [Text] / A. R. Van der Velde, L. Gullestad, T. Ueland, P. Aukrust, Y. Guo, A. Adourian // *Circulation: Heart Failure*. – 2013. – Vol. 6, Issue 2. – P. 219–226. doi: 10.1161/circheartfailure.112.000129

12. Barrow, H. (2012). Simultaneous determination of serum galectin-3 and -4 levels detects metastases in colorectal cancer patients [Text] / H. Barrow, J. M. Rhodes, L.-G. Yu // Cellular Oncology. – Vol. 36, Issue 1. – P. 9–13. doi: 10.1007/s13402-012-0109-1
13. Vereecken, P. Evaluation of the prognostic significance of serum galectin-3 in American Joint Committee on Cancer stage III and stage IV melanoma patients [Text] / P. Vereecken, A. Awada, S. Suci, G. Castro, R. Morandini, A. Litynska et. al. // Melanoma Research. – 2009. – Vol. 19, Issue 5. – P. 316–320. doi: 10.1097/cmr.0b013e32832ec001
14. McCullough, P. A. Galectin-3: a novel blood test for the evaluation and management of patients with heart failure [Text] / P. A. McCullough, A. Olobatoke, T. E. Vanhecke // Reviews in Cardiovascular Medicine. – 2011. – Vol. 12, Issue 4. – P. 200–210.
15. Mensah-Brown, E. P. K. Targeted disruption of the galectin-3 gene results in decreased susceptibility to multiple low dose streptozotocin-induced diabetes in mice [Text] / E. P. K. Mensah-Brown, Z. Al Rabesi, A. Shahin, M. Al Shamsi, N. Arsenijevic, D. K. Hsu et. al. // Clinical Immunology. – 2009. – Vol. 130, Issue 1. – P. 83–88. doi: 10.1016/j.clim.2008.08.024
16. Pejnovic, N. N. Galectin-3 Deficiency Accelerates High-Fat Diet-Induced Obesity and Amplifies Inflammation in Adipose Tissue and Pancreatic Islets [Text] / N. N. Pejnovic, J. M. Pantic, I. P. Jovanovic, G. D. Radosavljevic, M. Z. Milovanovic, I. G. Nikolic et. al. // Diabetes. – 2013. – Vol. 62, Issue 6. – P. 1932–1944. doi: 10.2337/db12-0222
17. Saksida, T. Galectin-3 deficiency protects pancreatic islet cells from cytokine-triggered apoptosis in vitro [Text] / T. Saksida, I. Nikolic, M. Vujicic, U. J. Nilsson, H. Leffler, M. L. Lukic et. al. // Journal of Cellular Physiology. – 2013. – Vol. 228, Issue 7. – P. 1568–1576. doi: 10.1002/jcp.24318
18. Darrow, A. L. Transcriptional analysis of the endothelial response to diabetes reveals a role for galectin-3 [Text] / A. L. Darrow, R. V. Shohet, J. G. Maresh // Physiological Genomics. – 2011. – Vol. 43, Issue 20. – P. 1144–1152. doi: 10.1152/physiolgenomics.00035.2011
19. Karlsen, A. E. Immune-mediated  $\beta$ -cell destruction in vitro and in vivo—A pivotal role for galectin-3 [Text] / A. E. Karlsen, Z. M. Storling, T. Sparre, M. R. Larsen, A. Mahmood, J. Storling et. al. // Biochemical and Biophysical Research Communications. – 2006. – Vol. 344, Issue 1. – P. 406–415. doi: 10.1016/j.bbrc.2006.03.105
20. Pugliese, G. Galectin-3 in diabetic patients [Text] / G. Pugliese, C. Iacobini, C. Ricci, C. B. Fantauzzi, S. Menini // Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. – 2014. – Vol. 52, Issue 10. – P. 1413–1423. doi: 10.1515/cclm-2014-0187
21. Matthews, D. R. Homeostasis model assessment: insulin resistance and  $\beta$ -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man [Text] / D. R. Matthews, J. P. Hosker, A. S. Rudenski, B. A. Naylor, D. F. Treacher, R. C. Turner // Diabetologia. – 1985. – Vol. 28, Issue 7. – P. 412–419. doi: 10.1007/bf00280883
22. Haffner, S. M. Mortality from Coronary Heart Disease in Subjects with Type 2 Diabetes and in Nondiabetic Subjects with and without Prior Myocardial Infarction [Text] / S. M. Haffner, S. Lehto, T. Ronnema, K. Pyorala, M. Laakso // New England Journal of Medicine. – 1998. – Vol. 339, Issue 4. – P. 229–234. doi: 10.1056/nejm199807233390404
23. Yokoyama, H. Recent Advances of Intervention to Inhibit Progression of Carotid [Text] / H. Yokoyama, N. Katakami, Y. Yamasaki // J. H. – 2014. – Vol. 1. – P. 41–46.
24. Wang, H. Nicotinic acetylcholine receptor  $\alpha 7$  subunit is an essential regulator of inflammation [Text] / H. Wang, M. Yu, M. Ochani, C. A. Amella, M. Tanovic, S. Susarla et. al. // Nature. – 2002. – Vol. 421, Issue 6921. – P. 384–388. doi: 10.1038/nature01339
25. Thakur, V. Obesity, Hypertension, and the Heart [Text] / V. Thakur, E. Reisin, R. Richards // The American Journal of the Medical Sciences. – 2001. – Vol. 321, Issue 4. – P. 242–248. doi: 10.1097/00000441-200104000-00005
26. Kahn, B. B. Obesity and insulin resistance [Text] / B. B. Kahn, J. S. Flier // Journal of Clinical Investigation. – 2000. – Vol. 106, Issue 4. – P. 473–481. doi: 10.1172/jci10842
27. Cailar, G. du Left ventricular adaptation to hypertension and plasma renin activity [Text] / G. du Cailar, J. L. Pasquie, J. Ribstein, A. Mimran // Journal of Human Hypertension. – 2000. – Vol. 14, Issue 3. – P. 181–188. doi: 10.1038/sj.jhh.1000974
28. Seferovic, J. P. Structural myocardial alterations in diabetes and hypertension: the role of galectin-3 [Text] / J. P. Seferovic, N. M. Lalic, F. Floridi, M. Tesic, P. M. Seferovic, V. Giga et. al. // Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. – 2014. – Vol. 52, Issue 10. – P. 1499–505. doi: 10.1515/cclm-2014-0265
29. Yilmaz, H. Increased levels of galectin-3 were associated with prediabetes and diabetes: new risk factor? [Text] / H. Yilmaz, M. Cakmak, O. Inan, T. Darcin, A. Akcay // Journal of Endocrinological Investigation. – 2014. – Vol. 38, Issue 5. – P. 527–533. doi: 10.1007/s40618-014-0222-2
30. De Boer, R. A. The fibrosis marker galectin-3 and outcome in the general population [Text] / R. A. De Boer, D. J. van Veldhuisen, R. T. Gansevoort, A. C. Muller Kobold, W. H. van Gilst, H. L. Hillege et. al. // Journal of Internal Medicine. – 2011. – Vol. 272, Issue 1. – P. 55–64. doi: 10.1111/j.1365-2796.2011.02476.x
31. Ohkura, T. Low serum galectin-3 concentrations are associated with insulin resistance in patients with type 2 diabetes mellitus [Text] / T. Ohkura, Y. Fujioka, R. Nakanishi, H. Shiochi, K. Sumi, N. Yamamoto et. al. // Diabetology & Metabolic Syndrome. – 2014. – Vol. 6, Issue 1. – P. 106. doi: 10.1186/1758-5996-6-106
32. Ozturk, D. Association between serum galectin-3 levels and coronary atherosclerosis and plaque burden/structure in patients with type 2 diabetes mellitus [Text] / D. Ozturk, O. Celik, S. Satilmis, S. Aslan, M. Erturk, H. A. Cakmak et. al. // Coronary Artery Disease. – 2015. – Vol. 26, Issue 5. – P. 396–401. doi: 10.1097/mca.0000000000000252
33. Meluzin, J. Can Biomarkers Help to Diagnose Early Heart Failure with Preserved Ejection Fraction? [Text] / J. Meluzin, J. Tomandl // Disease Markers. – 2015. – Vol. 2015. – P. 42–60. doi: 10.1155/2015/426045

*Дата надходження рукопису 03.04.2017*

**Беловол Александр Николаевич**, доктор медицинских наук, профессор, академик Национальной академии наук Украины, кафедра клинической фармакологии, Харьковский национальный медицинский университет, пр. Науки, 4, г. Харьков, Украина, 61022  
E-mail: knmu.clinpharm@gmail.com

**Бобронникова Леся Романовна**, доктор медицинских наук, профессор, кафедра клинической фармакологии, Харьковский национальный медицинский университет, пр. Науки, 4, г. Харьков, Украина, 61022