

DOI: 10.26693/jmbs03.03.113

УДК 616.12-005.4-092-76

Хвисюк М. А., Бильченко А. В., Руденко Т. А.

ВЛИЯНИЕ ТЕРАПИИ НА УРОВНИ БИОМАРКЕРОВ ВОСПАЛЕНИЯ Р-СЕЛЕКТИНА И ГАЛЕКТИНА-3 У БОЛЬНЫХ СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ В СОЧЕТАНИИ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

Харьковская медицинская академия последипломного образования, кафедра терапии,
нефрологии и общей практики - семейной медицины, Украина

dr.khvysiuk.mariia@gmail.com

Изучение влияния стандартной и специфической терапии у больных со стенокардией и сахарным диабетом 2 типа может дать обоснование индивидуализации терапии, направленной на снижение «остаточного» сердечно-сосудистого риска, связанного с системным воспалением.

Целью исследования было изучить изменения уровней новых биомаркеров воспаления Р-селектина и Галектина-3 у больных со стабильной стенокардией в зависимости от проводимой терапии.

Обследовано 89 больных со стенокардией с наличием или отсутствием сахарного диабета 2 типа. Всем больным проводилось определение уровней Р-селектина, Галектина-3 и hs-СРБ.

Результаты. Уровни Р-селектина и Галектина-3 у больных со стабильной стенокардией демонстрируют взаимосвязь между собой, однако значительно варьируют на индивидуальном уровне, что создает предпосылки для персонализации терапевтических целей в отношении уменьшения системного воспалительного ответа. У больных после аорто-коронарного шунтирования уровень Р-селектина значительно выше ($127,9 \pm 23,5$; $p < 0,05$). При применении клопидогреля уровень Р-селектина снижается достоверно ($66,4 \pm 25,6$; $p < 0,05$).

Терапия клопидогрелем, в отличие от аспирина, приводит к снижению уровня Р-селектина, что отражает уменьшение активности тромбоцитарного компонента системного воспалительного ответа при атеросклерозе. Применение блокаторов ренин-ангиотензиновой системы также сопровождается уменьшением системного воспалительного ответа.

Ключевые слова: стенокардия, системное воспаление, биомаркеры, Р-селектин, Галектин-3, клопидогрель.

Связь с научными темами, планами, программами. Работа выполнялась в рамках фундаментальной темы Харьковской медицинской академии последипломного образования «Клеточно-

молекулярные механизмы воспаления, ассоциированного с хроническими заболеваниями», № гос. регистрации 015U001186.

Вступление. В последние десятилетия отмечается значительное снижение сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности в индустриально-развитых странах, однако, она остается на достаточно высоком уровне, даже несмотря на проводимую оптимальную терапию [2]. Для дальнейшего уменьшения сердечно-сосудистой смертности необходимо снизить так называемый «остаточный» сердечно-сосудистый риск, который в значительной мере определяется наличием у больных системного воспаления [6]. До настоящего времени в качестве стандарта оценки уровня системного воспаления у больных используется высоко-чувствительный С-реактивный белок, который не уступает по прогностической значимости холестерину ЛПНП [5], однако, в системном воспалительном ответе принимают участие различные механизмы, реализующиеся через разные типы клеток, продуцирующие цитокины, хемокины, молекулы адгезии, которые могут иметь не одинаковую степень активации у больных [10]. Одним из путей индивидуализации терапии больных высокого сердечно-сосудистого риска рассматривается оценка новых биомаркеров, в том числе Р-селектина и Галектина-3, отражающих на индивидуальном уровне разные пути активации системного воспалительного ответа. Исходя из этого, изучение влияния стандартной и специфической терапии у больных со стенокардией и сахарным диабетом 2 типа может дать обоснование индивидуализации терапии, направленной на снижение «остаточного» сердечно-сосудистого риска, связанного с системным воспалением.

Цель исследования – изучить изменения уровней новых биомаркеров воспаления Р-селектина и Галектина-3 у больных со стабильной стенокардией в зависимости от проводимой терапии в соответствии со стандартами.

Матеріали і методи дослідження. В дослідження було включено 89 больних, із них 27 жінок і 62 чоловіки в віці від 38 до 89 років (середній вік $63,2 \pm 11,8$ років), у яких була верифікована стабільна стенокардія на основі клінічних проявів, даних нагрудних проб і коронароангіографії в відповідності з Рекомендаціями Європейського товариства кардіологів 2013 року [1], із них у 55 больних був встановлений діагноз супутнього сахарного діабету 2 типу в відповідності з критеріями Американської Діабетологічної Асоціації [8] і у 34 больних сахарний діабет був виключений. Всім больним проводилася стандартна терапія в відповідності з указаними рекомендаціями, крім випадків протипоказань і непереносимості.

Проведені дослідження повністю відповідають законодавству України і відповідають принципам Хельсінкської декларації прав людини, Конвенції Союзу Європи стосовно прав людини і біомедицини (підтверджено рішенням комісії по біоетиці, протокол № 3, 2006 г). Со всіма учасниками дослідження було підписано "Інформоване згоду" на проведення дослідження.

Включеним в дослідження больним проводилося по крім стандартних методів дослідження визначення рівнів нових біомаркерів запалення Р-селектину, Галектина-3 і референтного маркера системного запалення - високочувствительного СРБ (hs-СРБ). Для кількісного визначення Р-селектину був використаний набір реагентів «Human sP-selectin Platinum ELISA». Мінімальна визначувана концентрація Р-селектину становила 0,2 нг/мл. З метою кількісного визначення людського Галектина-3 був використаний набір «Чоловічий Галектин-3 Elisa». Сироватка і плазма (EDTA) крові зберігалися при температурі 2-8°C. Мінімальна визначувана концентрація Галектина-3 становила 0,12 нг/мл. Для кількісного визначення hs-СРБ був використаний набір реагентів «СРБ-ИФА-Бест (високочувствительний)». Визначувана концентрація СРБ становила 0,1-10 мг/л. Специфічність аналізу забезпечувалася використанням моноклональних антитіл, що мають високу специфічність до СРБ. Аналіз впливу терапії проводився однократно по факту прийому больним препаратів в період як мінімум 3 місяців дослідження.

Результати дослідження. В цілому, в групі досліджуваних больних з верифікованою стабільною стенокардією середній рівень Галектина-3 в плазмі становив $12,2 \pm 5,5$ нг/мл, Р-селектину $90,0 \pm 46,5$ нг/мл і hs-СРБ $6,2 \pm 4,2$ мг/л. При

кореляційному аналізі не було виявлено взаємозв'язку між плазменними рівнями Р-селектину і hs-СРБ у досліджуваних больних ($r = -0,131$, $p = 0,284$). Слабка негативна кореляція між показателями не досягла достовірності. Також не було виявлено взаємозв'язку між плазменними рівнями Галектина-3 і hs-СРБ у больних з ішемічною хворобою серця $r = 0,011$, $p = 0,928$, що підтвердив лінійний регресійний аналіз. Проведений аналіз взаємозв'язку рівня Р-селектину і Галектина-3 в плазмі больних зі стабільною стенокардією показав достовірну кореляцію рівнів аналізованих біомаркерів ($r = 0,257$, $p = 0,033$). Однак, при індивідуальному порівнянні рівнів біомаркерів у больних, включених в дослідження, виявлено, що у ряду больних з рівнем Галектина-3 в плазмі нижче середнього в групі, відзначалися дуже високі рівні Р-селектину, перевищували 200,0 нг/мл, що може свідчити про активацію різних шляхів системної запальної реакції на індивідуальному рівні.

Були проаналізовані рівні біомаркерів запалення у больних з залежності від наявності в анамнезі перенесеного аорто-коронарного шунтування (АКШ) (табл. 1). АКШ було проведено 12 із 89 досліджуваних больних.

Таблиця 1 – Рівні біомаркерів запалення в плазмі больних з ІБС в залежності від проведеного шунтування коронарних артерій (M±m)

Проведення шунтування коронарних артерій	Біомаркери запалення		
	Р-селектин (нг/мл)	Галектин-3 (нг/мл)	hs-СРБ (мг/л)
Після шунтування	$127,9 \pm 23,5^*$	$12,8 \pm 4,2$	$7,6 \pm 3,2^*$
Без шунтування	$85,7 \pm 26,8$	$12,1 \pm 2,5$	$6,0 \pm 2,0$

Примітка: * – $p < 0,05$ достовірність відмінностей в порівнянні з групою больних ІБС, у яких не проводилося АКШ.

В групі больних ІБС, перенеслих АКШ, рівень Р-селектину був достовірно і значно вище порівняно з больними, не перенеслими АКШ. Також відзначалося достовірне і збільшення рівня hs-СРБ в групі больних ІБС, перенеслих АКШ порівняно з больними, не перенеслими АКШ. Рівні Галектина-3 в плазмі больних не відрізнялися в групах больних з залежності від перенесеного АКШ.

Проведений аналіз рівнів біомаркерів запалення у больних ІБС в залежності від виду антитромбоцитарної терапії (табл. 2). На момент дослідження 7 больних не отримували антитромбоцитарних препаратів внаслідок високого ризику

кровотечений и наличия противопоказаний, 39 больных получали терапию аспирином в дозе 75 мг в сутки, 24 больных монотерапию клопидогрелем в дозе 75 мг в сутки и 19 больных получали двойную антитромбоцитарную терапию (ДАТ) аспирином 75 мг в сутки и клопидогрелем в дозе 75 мг в сутки.

Таблица 2 – Уровни биомаркеров воспаления в плазме больных с ИБС в зависимости от вида антитромбоцитарной терапии (M±m)

Антитромбоцитарная терапия	Биомаркеры воспаления		
	P-селектин (нг/мл)	Галектин-3 (нг/мл)	hs-СРБ (мг/л)
Без антитромбоцитарных препаратов	97,2±19,3	13,3±2,7	6,1±2,2
Аспирин 75 мг/с	81,5±29,1	10,7±4,2	6,0±2,4
Клопидогрель 75 мг/с	66,4±25,6*	11,4±1,9	6,9±3,1
ДАТ	57,9±28,1*†	9,92±2,65	6,31±2,2

Примечания: * – p<0.05 достоверность различий в сравнении с группой больных ИБС которым не проводилось терапия антитромбоцитарными препаратами; † – p<0.05 достоверность различий в сравнении с группой больных получавших терапию аспирином в дозе 75 мг/с.

В группе больных ИБС, получавших терапию аспирином в дозе 75 мг/с уровень P-селектина не отличался достоверно по сравнению с больными, не получавшими терапию антитромбоцитарными препаратами. Отмечалось снижение уровня Галектина-3 у больных, получавших монотерапию аспирином, однако данная тенденция не достигла уровня достоверности.

У больных, получавших терапию клопидогрелем в дозе 75 мг/с, уровень P-селектина был достоверно ниже по сравнению с больными, не получавшими терапию антитромбоцитарными препаратами, и с больными, получавшими монотерапию аспирином (66,4±25,6 нг/мл, 97,2±19,3 нг/мл и 81,5±29,1 нг/мл соответственно, p<0.05). В тоже время, уровень Галектина-3 у больных, получавших терапию клопидогрелем по сравнению с больными, не получавшими терапию антитромбоцитарными препаратами, или получавшими монотерапию аспирином не отличался достоверно.

У больных, получавших ДАТ уровень P-селектин (57,9±28,1 нг/мл) был достоверно ниже, чем у больных, не получавших антитромбоцитарные препараты и получавших монотерапию аспирином. Уровень Галектина-3 у больных получавших двойную антитромбоцитарную терапию не отличался достоверно от уровня в группе в целом и от уровня у больных, не получавших антитромбоцитарных препаратов.

В отличие от P-селектина и Галектина-3, уровень hs-СРБ не зависел от приема антитромбоцитарных препаратов и был одинаков во всех группах больных.

Проведен также анализ уровней биомаркеров воспаления у больных ИБС в зависимости от проведения терапии антикоагулянтами (табл. 3). Терапию пероральными антикоагулянтами получали 19 больных с ИБС и 70 больных не получали терапию данной группой препаратов.

Таблица 3 – Уровни биомаркеров воспаления в плазме больных с ИБС в зависимости от проведения терапии антикоагулянтами (M±m)

Терапия антикоагулянтами	Биомаркеры воспаления		
	P-селектин (нг/мл)	Галектин-3 (нг/мл)	hs-СРБ (мг/л)
Антикоагулянты	73,1±21,1*	11,9±3,8	6,5±2,7
Без антикоагулянтов	95,6±22,3	12,3±2,3	6,0±2,9

Примечание: * - p<0.05 достоверность различий в сравнении с группой больных ИБС которым не проводилось терапия антикоагулянтами.

В группе больных ИБС, получавших терапию антикоагулянтами уровень P-селектина был достоверно и значительно ниже по сравнению с больными, не получавшими терапию антикоагулянтами (73,1±21,1 нг/мл и 95,6±22,3 нг/мл соответственно, p<0.05). При этом уровни Галектина-3 и hs-СРБ не отличались в группах больных, которым проводилась и не проводилась терапия антикоагулянтами.

Также проведен анализ уровней биомаркеров воспаления у больных ИБС в зависимости от приема блокаторов ренин-ангиотензиновой системы (РАС) (табл. 4). 14 больных не получали блокаторы РАС, 31 больной получал терапию ингибиторами АПФ и 44 больных терапию блокаторами рецепторов ангиотензина (БРА) II.

В группе больных ИБС, получавших терапию ИАПФ, также как и в группе больных, получавших БРА II уровень P-селектина был незначительно и недостоверно выше по сравнению с больными, не

Таблица 4 – Уровни биомаркеров воспаления в плазме больных с ИБС в зависимости от приема блокаторов РАС (M±m)

Прием блокаторов РАС	Биомаркеры воспаления		
	P-селектин (нг/мл)	Галектин-3 (нг/мл)	hs-СРБ (мг/л)
Без блокаторов РАС	87,3±27,4	11,8±4,0	8,0±2,1
ИАПФ	96,8±17,9	10,7±2,3	6,3±2,7*
БРА II	93,9±27,5	12,5±2,7	5,4±3,3*

Примечание: * – p<0.05 достоверность различий в сравнении с группой больных ИБС которым не проводилось терапия блокаторами РАС.

получавшими терапію блокаторами PAC. Уровні Галектина-3 також не отличались в групах больних, которым проводилась и не проводилась терапія блокаторами PAC, а для уровня в плазме hs-CRP наблюдалась одинаковая закономерность: он был значительно и достоверно выше у больних, не получавших терапію блокаторами PAC по сравнению с больными получавшими терапію ингибиторами АПФ ($8,0 \pm 2,1$ мг/мл и $6,3 \pm 2,7$ мг/мл соответственно, $p < 0.05$). Аналогичная тенденция наблюдалась в группе больних, получавших терапію БРА II.

Обсуждение результатов. Таким образом, выявлена достоверная взаимосвязь между уровнями Галектина-3 и P-селектина в плазме больних с ишемической болезнью сердца, при этом отсутствовала взаимосвязь обоих биомаркеров со стандартным биомаркером hs-CRP, что создает предпосылки не только для получения с помощью новых биомаркеров дополнительной прогностической информации у больних с ИБС, а и для использования в терапії специфических ингибиторов различных цитокинов, хемокинов, молекул адгезии и др., что подтверждается рандомизированными исследованиями с применением инклакумаба [11] и канакиумаба [7].

Очевидно, что проведение такого вмешательства, как АКШ приводит к активации воспаления и тромбоза, связанных с повреждением коронарных артерий, что отражалось значительным увеличением уровня P-селектина.

Полученные в нашем исследовании данные о различиях эффектов клопидогреля и аспирина подтверждаются опубликованным недавно исследованием у больних с периферическим атеросклерозом, показавшем эти различия в отношении ингибирования хемокинов и цитокинов, индуцирующих воспалительный ответ при атеросклерозе [4]. Однако следует учитывать экспериментальные данные, выявившие, что растворимый P-селектин, изучавшийся в нашем исследовании, является только маркером тромбоцитарного компонента

воспалительного ответа, а активным медиатором выступает его димерная форма [3]. Галектин-3 отражает более универсальные механизмы воспаления, и связан, как с процессами повреждения, так и развитием фиброза у больних с хронической сердечной недостаточностью, ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом [9].

Хорошо известны механизмы влияния блокаторов PAC на биомаркеры воспаления, которое, по видимому, обусловлено основным механизмом их действия – снижением активности ангиотензина II, который вторично активировывает различные пути воспалительного ответа.

Выводы

1. Уровни P-селектина и Галектина-3 у больних со стабильной стенокардией демонстрируют взаимосвязь между собой, однако значительно варьируют на индивидуальном уровне, при этом оба биомаркера воспаления не связаны с уровнем hs-CRP, что создает предпосылки для персонализации терапевтических целей в отношении уменьшения системного воспалительного ответа.
2. У больних, перенесших шунтирование, отмечается значительная активация тромбоцитарного компонента воспалительного как ответ на повреждение коронарных артерий.
3. Терапія клопидогрелем приводит к снижению уровня P-селектина, что отражает уменьшение активности тромбоцитарного компонента системного воспалительного ответа при атеросклерозе.
4. Применение блокаторов PAC также сопровождается уменьшением системного воспалительного ответа за счет снижения уровня ангиотензина или блокирования его эффектов на уровне рецепторов.

Перспективы дальнейших исследований.

Полученные в исследовании данные позволяют в перспективе персонализировать терапію больних с ишемической болезнью сердца, направленную на снижение «остаточного» сердечно-сосудистого риска, связанного с активацией различных механизмов системного воспалительного ответа.

References

1. ESC 2013 guidelines on the management of stable coronary artery disease. *European Heart Journal*. 2013; 34: 2949-3003. PMID: 23996286. DOI: 10.1093/eurheartj/eh296
2. Atlas Writing Group, Timmis A, Townsend N, Gale C, Grobbee R, Maniadakis N, Flather M, Wilkins E, et al. European Society of Cardiology: Cardiovascular Disease Statistics 2017. *Eur Heart J*. 2018 Feb 14;39 (7): 508-79. PMID: 29190377. doi: 10.1093/eurheartj/ehx628
3. Gross PL. Soluble P-selectin is the smoke, not the fire. *Blood*. 2017 Jul 13; 130 (2): 101-2. <https://doi.org/10.1182/blood-2017-05-786319>
4. Meyer A, Weithaeuser A, Steffens D, Bobbert P, Hassanein A, Ayrat Y, Schultheiss HP, Rauch U. Inhibition of platelet function with clopidogrel is associated with a reduction of inflammation in patients with peripheral artery disease. *Cardiovasc Revasc Med*. 2016 Apr-May; 17 (3): 169-75. PMID: 27157293. DOI: 10.1016/j.carrev.2016.01.010

5. Ridker PM. From C-Reactive Protein to Interleukin-6 to Interleukin-1: Moving Upstream To Identify Novel Targets for Atheroprotection. *Circ Res*. 2016 Jan 8; 118 (1): 145-56. PMID: 26837745. PMCID: PMC4793711. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306656
6. Ridker PM. How Common Is Residual Inflammatory Risk? *Circ Res*. 2017 Feb 17; 120 (4): 617-9. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.310527>
7. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, MacFadyen JG, Chang WH, Ballantyne C, Fonseca F, Nicolau J, Koenig W, Anker SD, et al; CANTOS Trial Group. Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. *N Engl J Med*. 2017 Sep 21; 377 (12): 1119-31. PMID: 28845751. DOI: 10.1056/NEJMoa1707914
8. Standards of Medical Care in Diabetes - 2017. Summary of Revisions: *Diabetes Care*. 2017 Jan; 40 (Supplement 1): S4-S5. <https://doi.org/10.2337/dc17-S003>
9. Suthahar N, Meijers WC, Silljé HHW, Ho JE, Liu FT, de Boer RA. Galectin-3 Activation and Inhibition in Heart Failure and Cardiovascular Disease: An Update. *Theranostics*. 2018 Jan 1; 8 (3): 593-609. PMID: 29344292. PMCID: PMC5771079. DOI: 10.7150/thno.22196
10. Swirski FK, Nahrendorf M. Leukocyte behavior in atherosclerosis, myocardial infarction, and heart failure. *Science*. 2013 Jan 11; 339 (6116): 161-6. PMID: 23307733. PMCID: PMC3891792. DOI: 10.1126/science.1230719
11. Tardif JC, Tanguay JF, Wright SR, Duchatelle V, Petroni T, Grégoire JC, Ibrahim R, Heinonen TM, et al. Effects of the P-selectin antagonist inlacumab on myocardial damage after percutaneous coronary intervention for non-ST-segment elevation myocardial infarction: results of the SELECT-ACS trial. *J Am Coll Cardiol*. 2013 May 21; 61 (20): 2048-55. PMID: 23500230. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.03.003

УДК 616.12-005.4-092-76

ВПЛИВ ТЕРАПІЇ НА РІВНІ БІОМАРКЕРІВ ЗАПАЛЕННЯ Р-СЕЛЕКТИНУ І ГАЛЕКТИНУ-3 У ХВОРИХ СТАБІЛЬНОЮ СТЕНОКАРДІЄЮ В ПОЄДНАННІ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ

Хвусюк М. О., Більченко О. В., Руденко Т. А.

Резюме. Вивчення впливу стандартної і специфічної терапії у хворих на стенокардію і цукровий діабет 2 типу може дати обґрунтування індивідуалізації терапії, спрямованої на зниження «залишкового» серцево-судинного ризику, пов'язаного з системним запаленням.

Метою дослідження було вивчити зміни рівнів нових біомаркерів запалення Р-селектину і Галектіна-3 у хворих зі стабільною стенокардією в залежності від проведеної терапії.

Матеріали та методи. Обстежено 89 хворих на стенокардію з наявністю або відсутністю на цукровий діабет 2 типу. Всім хворим проводилося визначення рівнів Р-селектину, Галектіна-3 і hs-СРБ.

Результати. Рівні Р-селектину і Галектіна-3 у хворих зі стабільною стенокардією демонструють взаємозв'язок між собою, проте значно варіюють на індивідуальному рівні, що створює передумови для персоналізації терапевтичних цілей щодо зменшення системної запальної відповіді. У хворих після аортокоронарного шунтування рівень Р-селектину значно вище ($127,9 \pm 23,5$; $p < 0.05$). При застосуванні клопідогрелю рівень Р-селектину знижується достовірно ($66,4 \pm 25,6$; $p < 0.05$).

Висновки. Терапія клопідогрелем, на відміну від аспірину, призводить до зниження рівня Р-селектину, що відображає зменшення активності тромбоцитарного компонента системної запальної відповіді при атеросклерозі. Застосування блокаторів ренін-ангіотензінової системи також супроводжується зменшенням системної запальної відповіді.

Ключові слова: стенокардія, системне запалення, біомаркери, Р-селектин, Галектін-3, клопідогрель.

UDC 616.12-005.4-092-76

Therapy Effect on the Levels of Inflammation Biomarkers P-Selectin and Galectin-3 in Patients with Stable Angina Pectoris and Type 2 Diabetes Mellitus

Khvysiuk M. A., Bilchenko A. V., Rudenko T. A.

Abstract. The study of standard and specific therapy effects on patients with angina and type 2 diabetes can provide a rationale for the individualization of therapy aimed at reducing the "residual" cardiovascular risk associated with systemic inflammation.

The purpose of the study was to analyze changes in the levels of new biomarkers of P-Selectin and Galectin-3 inflammation in patients with stable angina depending on the therapy.

Materials and methods. 89 patients with angina and with or without type 2 diabetes mellitus were examined. The levels of P-selectin, Galectin-3 and hs-CRP were assessed in all patients.

Results and discussion. The level of plasma Galectin-3 was 12.2 ± 5.5 ng/ml, P-Selectin 90.0 ± 46.5 ng/ml and hs-CRP 6.2 ± 4.2 mg/l in the group of examined patients with verified stable angina. No correlation was found

between the plasma levels of P-Selectin and hs-CRP in the examined patients ($r = -0.131$, $p = 0.284$). The levels of P-Selectin and Galectin-3 in patients with stable angina were interrelated, but vary significantly at the individual level, which created the prerequisites for personalization of therapeutic goals for reducing the systemic inflammatory response. In patients with CABG, the level of P-Selectin was significantly higher (127.9 ± 23.5 , $p < 0.05$). In the group of patients with IHD who received aspirin therapy at a dose of 75 mg/s, the level of P-Selectin did not differ significantly compared to patients who did not receive antiplatelet therapy. There was a decrease in the level of Galectin-3 in patients who received aspirin monotherapy, but this trend did not reach the level of reliability.

In patients treated with clopidogrel at a dose of 75 mg, the P-Selectin level was significantly lower in comparison with patients who did not receive antiplatelet drugs and patients receiving monotherapy with aspirin (66.4 ± 25.6 ng/ml, 97.2 ± 19.3 ng/ml and 81.5 ± 29.1 ng/ml, respectively, $p < 0.05$). In patients who received DAT, the level of P-Selectin (57.9 ± 28.1 ng/ml) was significantly lower than in patients who did not receive antiplatelet drugs and received aspirin monotherapy. In the group of patients with angina who received anticoagulant therapy, the P-Selectin level was significantly lower than in patients who did not receive anticoagulant therapy (73.1 ± 21.1 ng/ml and 95.6 ± 22.3 ng/ml, respectively, $p < 0.05$).

Conclusions. Clopidogrel therapy, in contrast to aspirin, leads to a decrease in the level of P-Selectin, which reflects a decrease in the activity of the platelet component of the systemic inflammatory response in atherosclerosis. The use of RAS blockers is also accompanied by a decrease in the systemic inflammatory response.

Keywords: angina pectoris, systemic inflammation, biomarkers, P-Selectin, Galectin-3, clopidogrel.

Стаття надійшла 14.02.2018 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування