

ВЛАДИВОСТОКСКИЙ ФИЛИАЛ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО
БЮДЖЕТНОГО НАУЧНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ «ДАЛЬНЕВОСТОЧНЫЙ
НАУЧНЫЙ ЦЕНТР ФИЗИОЛОГИИ И ПАТОЛОГИИ ДЫХАНИЯ» –
НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ
МЕДИЦИНСКОЙ КЛИМАТОЛОГИИ И ВОССТАНОВИТЕЛЬНОГО ЛЕЧЕНИЯ

На правах рукописи

Атамась Ольга Владимировна

**ЗНАЧЕНИЕ BDNF/TRKB СИГНАЛИНГА
В ПАТОГЕНЕЗЕ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА**

3.3.3. – Патологическая физиология

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Антонюк Марина Владимировна

Владивосток – 2024

ОГЛАВЛЕНИЕ

ОГЛАВЛЕНИЕ	2
ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	3
1.1. Ишемическая болезнь сердца. Эпидемиология, классификация	14
1.2. Патофизиологические основы ишемической болезни сердца.....	16
1.3. Характеристика нейротрофических факторов	24
1.4. Нейротрофический фактор мозга BDNF	27
1.5. BDNF/TrkB сигналинг	32
1.6. Роль BDNF/TrkB сигналинга в формировании сердечно-сосудистой системы	35
1.7. Значение BDNF в патогенезе ишемической болезни сердца	37
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	14
2.1. Дизайн исследования.....	43
2.2. Характеристика обследованных пациентов	45
2.3. Общеклинические методы исследования	48
2.4. Лабораторные методы исследования.....	50
2.5. Инструментальные методы исследования.....	51
2.6. Методы статистического анализа.....	53
ГЛАВА 3. ОЦЕНКА ВЗАИМОСВЯЗИ МЕЖДУ ТЯЖЕСТЬЮ КОРОНАРНОГО АТЕРОСКЛЕРОЗА И ФАКТОРАМИ РИСКА, ПОКАЗАТЕЛЯМИ ВОСПАЛЕНИЯ, АНГИОГЕНЕЗА У БОЛЬНЫХ СТАБИЛЬНОЙ ИБС	55
3.1. Ангиографическая характеристика и количественная оценка коронарного атеросклероза.....	55
3.2. Анализ факторов сердечно-сосудистого риска.....	58
3.3. Определение уровня VEGF и цитокинов в крови больных ИБС с различной степенью тяжести коронарного атеросклероза	62
ГЛАВА 4. BDNF/TRKB СИГНАЛИНГ У БОЛЬНЫХ СТАБИЛЬНОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА.....	66
4.1. Уровень сывороточного BDNF и рецептора TrkB у больных ИБС	67
4.2. Классификация уровней BDNF и TrkB у больных ИБС	70

4.3. Ангиографическая характеристика и факторы риска у больных ИБС в зависимости от варианта BDNF/TrkB	73
4.4. Особенности уровня VEGF и цитокинового статуса в зависимости от варианта BDNF/TrkB	76
4.5. Прогностическое значение BDNF/VEGF при ИБС	78
ГЛАВА 5. ЗАКЛЮЧЕНИЕ	84
ВЫВОДЫ	98
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	100
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ	101
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	102
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	104

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) на протяжении трех десятилетий сохраняют лидирующие позиции среди причин смертности и инвалидности. В мире страдает ССЗ более 520 млн людей. На их долю приходится примерно треть всех смертей [84, 144]. Согласно новому отчету Всемирной федерации сердца (WHF), смертность от ССЗ с 1990 по 2021 год возросла с 12,1 до 20,5 млн человек в мире. По данным Всемирной организации здравоохранения ССЗ являются основной причиной смертности во всем мире, унося ежегодно 17,9 млн жизней [245]. По прогнозам WHF, к 2030 году ежегодная смертность от сердечно-сосудистых заболеваний возрастет до 23,3 миллиона, если нынешние тенденции сохранятся [84]. Тем не менее, за последние 30 лет наблюдается заметный рост больных с хроническими заболеваниями, особенно в странах с высоким уровнем дохода, вследствие увеличения продолжительности жизни за счет усовершенствования медицинской помощи, изменения образа жизни [246].

В Российской Федерации смертность от ССЗ также сохраняет лидирующие позиции в структуре общей смертности несмотря на широкое применение в практическом здравоохранении современных терапевтических и хирургических методов лечения. В настоящее время в России на долю ССЗ приходится 55,7 % всех смертей, что выше среднего показателя смертности от ССЗ по Европе, составляющего 46% [30]. Основным заболеванием, определяющим высокий уровень смертности от ССЗ, является ишемическая болезнь сердца, на долю которой приходится 49,3% смертей. Следует отметить, что большинство смертей от ССЗ приходится на трудоспособное население [30]. Медико-социальная значимость проблемы ИБС диктует необходимость дальнейшего изучения

патогенетических механизмов и поиска новых маркеров своевременной диагностики данного заболевания.

Основными патогенетическими компонентами ИБС являются нарушение эндотелиальной функции и формирование атеросклеротической бляшки в коронарных артериях. Развитие атеросклероза начинается задолго до его клинических проявлений и определяется дальнейшим ростом необструктивной и обструктивной атеросклеротической бляшки [151].

Современная концепция развития ИБС включает в себя генетические факторы, образ жизни и влияние окружающей среды [6, 27]. Важными аспектами являются нарушение липидного обмена и воспаление сосудистой стенки [38, 114]. Однако, несмотря на многочисленные исследования, посвященные этому вопросу, роль воспаления в атерогенезе, взаимосвязь между воспалительным процессом и степенью тяжести атеросклеротического поражения до сих пор остаются открытыми [4, 27, 38]. Еще одним фактором, вызывающим противоречивые мнения, является влияние коронарного ангиогенеза на течение ИБС [20, 72]. Развитие коллатералей улучшает кровообращение миокарда, но прорастание сосудов в атеросклеротическую бляшку делает ее более уязвимой и нестабильной. Это может быть причиной фатальных сердечно-сосудистых осложнений. В связи с этим представляет интерес изучение механизмов, регулирующих ангиогенез и воспаление у больных ИБС.

В настоящее время накопились и продолжают появляться данные об участии нейротрофических факторов (НТФ) в развитии сердечно-сосудистых заболеваний. Показано, что НТФ играют ключевую роль не только в контроле функций нервной, но и сосудистой, иммунной, эндокринной системы, а также в инициации и разрешении воспаления [15, 75, 145, 168]. Изучение нейротрофических механизмов патогенеза ИБС является актуальным вопросом.

Степень разработанности темы

Согласно результатам исследований последних лет, нейротрофический фактор мозга BDNF (от англ. *brain-derived neurotrophic factor*) является одним из

самых распространенных в центральной нервной системе представителей НТФ [25, 52]. Установлено, что BDNF экспрессируется в кардиомиоцитах, в гладкомышечных и эндотелиальных клетках сосудов, тромбоцитах и с этим связывают его заметную роль в регуляции сердечно-сосудистого гомеостаза [1, 52, 73, 75, 93, 97, 101, 134, 188]. В экспериментальных исследованиях показано, что при дефиците BDNF на эмбриональной стадии развития организма уменьшается плотность капилляров миокарда, усиливаются процессы апоптоза эндотелиальных клеток и проницаемость сосудов, снижается контрактильность сердца, развиваются внутрижелудочковые кровоизлияния [66, 99, 101]. Данные о влиянии BDNF на функции сердца у здоровых лиц немногочисленные. Есть сведения о локальном увеличении сократительной силы сердца, повышении систолического и снижении диастолического артериального давления при перфузии с BDNF изолированного сердца экспериментальных животных [101]. Показано участие BDNF в индуцировании миграции гладкомышечных клеток сосудов при связывании с рецепторами тропомиозин-родственной киназы (Trk), которые экспрессируются на сосудистых гладкомышечных клетках аорты и коронарных артерий [91]. При развитии сердечно-сосудистой патологии исследователи описывают неоднозначные эффекты BDNF [52, 129, 204, 210, 221]. Одни из них отмечают индуцированное BDNF увеличение плотности капиллярной сети, ускорение реваскуляризации аналогично той, которая развивается под воздействием VEGF [133]. По данным других исследователей повышение экспрессии BDNF в гладкомышечных клетках сосудов в месте хронического повреждения сосудистой стенки, действует локально на гладкомышечные клетки неоинтимы сосудов и способствует атерогенезу [53, 54, 134, 157, 176,]. Содержание BDNF в крови у больных ИБС исследовалось преимущественно при сопутствующих тревожно-депрессивных расстройствах [10, 14, 25, 46]. Остается мало изученной связь между уровнем в крови рецептора TrkB и тяжестью атеросклероза коронарных артерий (КА) [121, 122]. Значение BDNF/TrkB сигналинга в патогенезе ИБС с коронарным атеросклерозом мало изучено, а немногочисленные литературные данные противоречивы [96, 104, 110, 126, 231,

241, 248]. В связи с этим является актуальным исследование при стабильной ИБС содержания в крови BDNF и TrkB с целью определения их роли в патогенезе и возможности использования в качестве новых биомаркеров коронарного атеросклероза.

Цель исследования

Изучить взаимосвязь BDNF/TrkB сигналинга со степенью поражения коронарных артерий, факторами кардиоваскулярного риска, ангиогенезом, системным воспалением; установить прогностическое значение BDNF/TrkB сигналинга при стабильной ИБС.

Задачи исследования

1. Установить взаимосвязь между тяжестью атеросклеротического поражения коронарного русла, определяемой на основании коронароангиографии (КАГ), шкалы Gensini Score (GS), и факторами кардиоваскулярного риска у пациентов со стабильной ИБС.
2. Изучить сывороточные уровни интерлейкинов (ИЛ)-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-10, фактора некроза опухоли- α (ФНО- α) и фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) у пациентов со стабильной ИБС с обструктивным и необструктивным поражением коронарных артерий.
3. Определить уровень циркулирующего нейротрофического фактора мозга (BDNF) и тропомиозинового тирозинкиназного рецептора В (TrkB) в крови у пациентов со стабильной ИБС с обструктивным и необструктивным поражением КА, установить закономерности изменений содержания BDNF и TrkB при ИБС.
4. Установить взаимосвязь BDNF/TrkB сигналинга с факторами сердечно-сосудистого риска, фактором роста эндотелия сосудов (VEGF) и параметрами воспаления, определить прогностическое значение BDNF/TrkB сигналинга при стабильной ИБС.

Научная новизна работы

Расширены представления о взаимосвязи между тяжестью атеросклеротического поражения коронарного русла и факторами риска (ФР) у больных стабильной ИБС. Показано, что отягощенный семейный анамнез ССЗ и гиподинамия являются независимыми предикторами развития обструктивного коронарного атеросклероза. Наличие артериальной гипертензии и депрессии увеличивает шансы развития умеренно выраженного коронарного атеросклероза. А при сопутствующем сахарном диабете (СД), длительном стаже курения и низком уровне холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) возрастают шансы развития тяжелого коронарного атеросклероза.

Показано, что при прогрессировании коронарного атеросклероза нарастает провоспалительный потенциал крови и увеличивается цитокиновый дисбаланс. Определена патогенетическая значимость увеличения ИЛ-6 в развитии тяжелого обструктивного поражения КА. Установлено, что с увеличением содержания ИЛ-6 в 3,5 раза повышается вероятность развития тяжелого обструктивного коронарного атеросклероза. Установлена прямая зависимость между увеличением уровня VEGF и тяжестью поражения КА.

Впервые у больных стабильной стенокардией напряжения выделены три варианта BDNF/TrkB сигналинга. Показано, что направленность оси BDNF/TrkB сигналинга связана с тяжестью поражения КА и сопряжена с такими факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний как тревожно-депрессивные расстройства и гиподинамия, провоспалительным цитокином ИЛ-6 и фактором ангиогенеза VEGF. Для ИБС без обструктивного и с умеренным обструктивным поражением КА характерен вариант активации BDNF/TrkB сигналинга с нормальным содержанием BDNF и повышенным уровнем рецептора TrkB, оказывающим ангиопротекторное действие. Для ИБС с тяжелым обструктивным поражением КА характерны два варианта активации BDNF/TrkB сигналинга. Один вариант характеризуется низким уровнем BDNF и повышенным уровнем TrkB. Этот вариант связан с низким содержанием VEGF и повышенным уровнем ИЛ-6, что свидетельствует об активации воспаления. Другой вариант характеризуется

увеличением уровня BDNF и нормальным уровнем TrkB. Этот вариант связан с повышенным содержанием в крови VEGF, что свидетельствует об активации ангиогенеза и/или нестабильности атеросклеротической бляшки. Последнее может рассматриваться в качестве предиктора развития осложнений ССЗ.

Впервые доказана диагностическая значимость индекса BDNF/VEGF при ИБС с коронарным атеросклерозом. На основании этого индекса разработан метод диагностики тяжести коронарного атеросклероза, который позволяет прогнозировать течение ИБС.

Теоретическая и практическая значимость исследования

Полученные данные о взаимосвязи тяжести коронарного атеросклероза, оцененной с помощью шкалы Gensini, с факторами кардиоваскулярного риска, изменением цитокинового профиля и фактором VEGF расширили представления о патогенетических механизмах стабильной ИБС.

Получены новые знания о нейротрофических механизмах в патогенезе стабильной ИБС. Показано, что активация BDNF/TrkB сигналинга, участвующего в регуляции ангиогенеза, стимулирует продукцию VEGF, уменьшает воспаление и способствует выживанию эндотелиальных клеток (ЭК) и кардиомиоцитов при ишемии миокарда. Прогрессирование атеросклероза КА связано с нарушением передачи сигналов BDNF/TrkB. Доказано, что измерение количественного содержания BDNF, TrkB и VEGF в сыворотке крови является информативным методом диагностики коронарного атеросклероза. Для практического здравоохранения обосновано использование индекса BDNF/VEGF для ранней диагностики характера коронарного атеросклероза и контроля эффективности лечения больных ИБС. Разработана модель с включением индекса BDNF/VEGF, холестерина липопротеинов высокой плотности, индекса курения, гиподинамии для прогнозирования необструктивного и обструктивного коронарного атеросклероза у пациентов с ИБС.

Методология и методы исследования

Диссертационная работа выполнена в соответствии с принципами доказательной медицины, является фрагментом плановой НИР «Патогенетические механизмы заболеваний респираторной системы и коморбидных состояний» (№ гос. регистрации 124040100032-3). Диссертационное исследование проспективное, открытое, сравнительное, с соблюдением основных методологических принципов (комплексность, целостность, объективность, достоверность). Объект исследования – BDNF/TrkB сигналинг при ИБС. Предмет исследования – циркулирующий в сыворотке крови BDNF, рецептор TrkB и их взаимосвязь с уровнем VEGF, цитокинами и факторами риска у больных стабильной ИБС, имеющих различную степень поражения КА.

В исследовании принимали участие 998 пациентов, прошедших обследование на базе Медицинского центра ФГАОУ ВО «Дальневосточный федеральный университет» (г. Владивосток) с проведением в плановом порядке коронароангиографии (КАГ). Из них отобрано 99 больных со стабильной стенокардией напряжения, группу контроля составили 30 здоровых добровольцев. При выполнении исследования использовались клинические, функциональные, инструментальные, лабораторные и статистические методы исследования.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Прогрессирование коронарного атеросклероза ассоциируется с артериальной гипертензией, стажем курения, депрессией, наличием сахарного диабета, сниженным уровнем ХС ЛПВП и сопровождается нарастанием системной воспалительной реакции, обусловленной снижением противовоспалительного цитокина ИЛ-4, регуляторного ИЛ-2, увеличением уровня провоспалительных цитокинов ФНО- α , ИЛ-6, индекса ИЛ-6/ИЛ-10, а также повышением уровня VEGF, стимулирующего ангиогенез.

2. У пациентов со стабильной ИБС определяются три варианта BDNF/TrkB сигналинга. Для первого варианта характерно нормальное содержание BDNF и увеличение уровня TrkB; второго варианта – снижение BDNF и

повышение TrkB; третьего варианта – увеличение BDNF и нормальный уровень рецептора TrkB. Тяжесть коронарного атеросклероза связана с вектором активности BDNF/TrkB сигналинга, уровнем провоспалительного цитокина ИЛ-6, показателем активности ангиогенеза VEGF и такими факторами риска как гиподинамия и тревожно-депрессивные состояния.

3. Информативными диагностическими маркерами, позволяющими идентифицировать степень выраженности коронарного атеросклероза у больных ИБС, являются уровень BDNF, TrkB и VEGF в сыворотке крови. Соотношение BDNF/VEGF отражает тяжесть поражения коронарных артерий и является предиктором прогрессирования ИБС.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Достоверность и объективность научных положений и полученных выводов обеспечена достаточным количеством исследуемого материала, однородностью выборки пациентов, использованием адекватных поставленным задачам современных лабораторных, инструментальных и статистических методов анализа.

Основные материалы и положения диссертационного исследования представлены автором на XI, XII, XIII Международных форумах кардиологов и терапевтов (Москва, 2022; 2023; 2024), Российском национальном конгрессе кардиологов с международным участием (Казань, 2022; Москва, 2023), II межвузовской конференции «Актуальные вопросы соматических заболеваний» (Москва, 2023), заседании Общества кардиологов и врачей функциональной диагностики Приморского края (Владивосток, 2022 и 2023 гг.).

Внедрение результатов в практику

Результаты диссертационного исследования внедрены в практическую деятельность Медицинского комплекса и Университетской поликлиники ФГАОУ ВО «Дальневосточный федеральный университет», клинического подразделения Владивостокского филиала ДНЦ ФПД – НИИ МКВЛ, включены в учебный

процесс подготовки научно-педагогических кадров в аспирантуре Владивостокского филиала ДНЦ ФПД - НИИМКВЛ. По материалам диссертации разработано пособие для врачей практического здравоохранения «Нейротрофический фактор головного мозга (BDNF) и его диагностическое значение при ишемической болезни сердца». Владивосток, 2024. 25 с. (утверждено на заседании Ученого совета Владивостокского филиала ДНЦ ФПД – НИИМКВЛ 24.06.2024 г., протокол № 5). Разработан способ неинвазивной диагностики коронарного атеросклероза при ишемической болезни сердца (заявка на получение патента № 2024104255, приоритет от 20.02.2024).

Личный вклад автора в проведенное исследование

Личный вклад автора заключается в выполнении информационного поиска, анализа научной литературы, теоретического обоснования проблемы и постановке задач исследования, организации клинического исследования, непосредственном участии в сборе, статистической обработке и интерпретации полученных данных, оформлении результатов исследования в виде публикаций, презентации для представления на научных форумах, оформлении текста диссертации.

Автор выражает благодарность сотрудникам лаборатории биомедицинских исследований подразделения Владивостокского филиала ДНЦ ФПД – НИИМКВЛ (заведующая д.б.н. Ю. К. Денисенко) за выполнение специальных лабораторных исследований; д.м.н., профессору РАН Т. А. Гвозденко, д.б.н., профессору Т. П. Новгородцевой, д.м.н. О. Ю. Кытиковой за консультативную помощь в выполнении отдельных фрагментов диссертационного исследования.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 16 научных работ, из них 7 статей в рецензируемых медицинских журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки РФ, из которых 5 в журналах, индексируемых в международных базах «Web of science» и «Scopus», 6 тезисов. Получено 2 свидетельства о государственной регистрации базы данных.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 131 странице машинописного текста на русском языке и включает введение, обзор литературы, описания материалов и методов исследования, глав с собственными результатами, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы. Работа иллюстрирована 24 рисунками и содержит 15 таблиц. Список литературы включает 259 источников, из них 46 отечественных и 213 зарубежных авторов.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Ишемическая болезнь сердца. Эпидемиология, классификация

Согласно Российским клиническим рекомендациям 2023 г., ИБС определяется как поражение миокарда, вызванное нарушением кровотока по коронарным артериям. Заболевание возникает в результате органических (необратимых) и/или функциональных (преходящих) изменений.

Термин «ишемическая болезнь сердца» предложен Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) в 1962 г. для определения острых и хронических заболеваний сердца, связанных с формированием коронарной недостаточности. По данным ВОЗ сердечно-сосудистые заболевания остаются на первом месте среди причин общей смертности [245, 246].

В России по данным обращаемости в лечебно-профилактические учреждения сердечно-сосудистая заболеваемость за последние 20 лет (2002–2022 гг.) возросла со 159,0 до 333,0 на 1 000 населения, увеличившись в 2 раза [8]. При этом рост заболеваемости ИБС составил 1,7 раза (с 37,4 случаев до 64,4 на 1000 чел. населения). Однако смертность от ССЗ с 2002 г. до 2022 г. снизилась с 10,4% до 4,4%, снижение составило 57% [7, 8, 144]. По данным Росстата в 2021 г. в РФ смертность от ССЗ составила 640,3 на 100 тыс. чел. (385 случаев из всех случаев смерти), из которых 54,4% – больные ИБС, в том числе 15% пациентов трудоспособного возраста [18, 44].

Стенокардия – распространенная форма ИБС. Показатели распространенности стенокардии широко варьируют в зависимости от пола и возраста. Данные исследований показывают рост заболеваемости ИБС с увеличением возраста. Так, результаты исследования, проведенного Ю.А. Карповым с соавт., показывают, что в возрасте 45–64 лет ИБС выявляется у 4–7% лиц, а в возрасте 65–85 лет - у 10–12% женщин и 12–14% мужчин [21].

Диагноз ишемическая болезнь сердца объединяет острые преходящие (острый коронарный синдром (ОКС) и хронические (стабильные) состояния. В настоящее время в соответствии с Российскими клиническими рекомендациями 2023 г. и Евразийскими клиническими рекомендациями по диагностике и лечению стабильной ишемической болезни сердца (2020-2021) [8, 21] в практическом здравоохранении используется следующая клиническая классификация стабильной ИБС:

1. Стенокардия:

1.1. Стенокардия напряжения стабильная (с указанием функционального класса по канадской классификации).

1.2. Стенокардия вазоспастическая.

1.3. Стенокардия микрососудистая.

2. Кардиосклероз постинфарктный очаговый (с указанием даты перенесенного инфаркта, локализации, типа (в соответствии с универсальным определением инфаркта миокарда, подготовленным объединённой рабочей группой Европейского общества кардиологов, Американского кардиологического колледжа, Американской ассоциации сердца и Всемирной кардиологической федерации) [226].

3. Безболевая (бессимптомная) ишемия миокарда.

4. Ишемическая кардиомиопатия.

5. Нарушение ритма и проводимости [21].

6. Гемодинамически значимый атеросклероз КА [21].

В 1950-х годах было проведено несколько эпидемиологических исследований с целью выявления причин сердечно-сосудистых заболеваний. В 1948 году Служба общественного здравоохранения США инициировала Фрамингемское исследование сердца для изучения эпидемиологии и факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний. Через четыре года после начала исследования сердца во Фрамингеме (исследование начато в 1948 г. и продолжается по настоящее время) исследователи определили, что важными факторами возникновения сердечно-сосудистых заболеваний являются

повышенный уровень холестерина и артериальная гипертензия [30, 34]. Ученый-исследователь Kannel W. B. (1990 г.) в своей работе изложил, что в последующие годы исследование Фрамингема и другие эпидемиологические исследования помогли выявить другие факторы риска, которые в настоящее время считаются уже классическими [130]. Исследования ряда ученых Golbidi S. (2020 г.), Halloway S. (2020 г.), Henein M. (2022 г.), Kattoor A. J. (2017 г.) и др. показали, что сочетание нескольких факторов риска приводит к развитию сердечно-сосудистых заболеваний [34, 103, 107, 114, 132]. Число факторов кардиоваскулярного риска в последние годы возросло до двухсот и более. Среди них выделяют модифицируемые и немодифицируемые [8, 30, 84]. К немодифицируемым факторам риска относятся возраст, пол и генетические характеристики, к модифицируемым – курение, сахарный диабет, гипертензия и гиперхолестеринемия [30, 92, 103, 107, 114, 119, 132, 138, 145].

Jebmari-Benslaiman S. С соавторами (2022 г.) в исследовании патофизиологии атеросклероза отметили влияние многочисленных процессов на развитие атеросклероза, за которыми следует целый каскад событий (накопление липидов, волокнистых элементов. кальцификация), вызывающих сужение сосудов и активацию воспалительных процессов [119]. В результате образуется атероматозная бляшка, что, наряду с этими процессами, приводит к сердечно-сосудистым осложнениям.

Несмотря на значительное количество работ отечественных и зарубежных авторов, в настоящее время нет единой теории, объясняющей патогенез ИБС. Проблема патогенетических механизмов стабильной стенокардии остается открытой.

1.2. Патофизиологические основы ишемической болезни сердца

Общеизвестно, что ИБС возникает в результате органических изменений, к которым относится атеросклероз КА, и функциональных изменений, к которым относятся спазм сосудов и внутрисосудистый тромбоз [21, 71, 111, 185].

На протяжении истории изучения природы атеросклероза выдвинуто несколько теорий его развития. Основной теорией исследователи признают «Липидную» теорию развития атеросклероза» Н. Н. Аничкова, которая была выдвинута в 1915 г. Данная теория постулирует, что основным причинным или определяющим фактором при атеросклерозе и ИБС является гиперхолестеринемия с отложением холестерина в интимае артерии, накоплением «пенистых клеток», их гибелью и формированием жировых капель. Коррекция липидных нарушений позволяет значительно снизить тяжесть заболевания и его клинические последствия [4, 5, 6, 7, 34].

Позднее была установлена роль эндотелиальной дисфункции в патогенезе атеросклероза. Нарушение функциональных свойств эндотелия вследствие повреждения сосудистой стенки приводит к увеличению экспрессии молекул клеточной адгезии, активности и агрегации тромбоцитов, проникновению холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) в интиму сосудов [27, 170, 171, 232]. При взаимодействии с протеогликанами в условиях окислительного стресса ХС ЛПНП образует окисленные формы, вызывая и поддерживая воспалительную реакцию в стенке артерии.

Концепцию о воспалительной природе атеросклероза выдвинул в 1809 г. Рудольф Вирхов. Он рассматривал атеросклеротические изменения сосудистой стенки как процесс воспаления [149, 151]. Но несмотря на этот факт, основное внимание в научных исследованиях и программах разработки лекарств было сосредоточено исключительно на холестерине, а воспалению уделялось мало внимания [113].

Milutinović A. (2020 г.) в своей работе подчеркнул, что в течение последних нескольких десятилетий учеными были проведены обширные наблюдения, в которых атеросклероз изучался как хроническое воспалительное заболевание [171]. Среди рассматриваемых автором исследований было представленное на конгрессе Европейского общества кардиологов в Барселоне в 2017 г. и 2018 г. исследование CANTOS, в котором была доказана роль воспаления в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений [171]. Было показано, что

снижение активности воспаления может снизить риск сердечно-сосудистых осложнений. Автором были проанализированы данные исследования COLCOT, представленные на научной сессии Американской кардиологической ассоциации в Филадельфии в 2019 г., и исследования LoDoCo2, проанализированного в работе Nidorf S. M. (2020 г.) [181]. Набор пациентов для участия в испытании LoDoCo2 начался 4 августа 2014 года, база данных была заблокирована 22 мая 2020 года. Период наблюдения длился 28,6 месяцев. Данные исследования были направлены на поиск противовоспалительного препарата для профилактики и лечение атеросклероза [171, 181]. Результаты исследований подтвердили важность воспаления в развитии и дестабилизации атеросклероза.

Таким образом, воспалительная теория атеросклероза свидетельствует о том, что основным механизмом развития атеросклероза является иммуноопосредованное поражение стенки артерии, в котором важную роль играют аутоиммунные процессы [4, 38, 43, 114, 223].

Poston R.N. (2019 г.) в своем исследовании постулировал, что в основе воспалительной реакции сосудистой стенки лежат процессы повреждения эндотелия активными формами кислорода (АФК) [191]. По мнению исследователей, процессы окисления приводит к образованию окисленных ЛПНП, что облегчает их поглощение макрофагами по сравнению с неокисленными липопротеинами [191, 233, 252]. Макрофаги накапливают липиды и становятся пенстыми клетками, которые легко накапливаются в стенках сосудов и способствуют развитию атеросклероза [62, 95, 191]. Автор Ruparelia N. (2020 г.) в своей работе определила, что процесс диффузии окисленных липопротеинов в субэндотелиальное пространство приводит к активации фактора каппа (NF- κ B), запускающего сигнальные пути, необходимые для разрешения воспаления [200]. Под действием окислительного стресса происходит активация эндотелия и повышается экспрессия цитокинов, что способствует проникновению лейкоцитов в сосудистую стенку [49, 132, 233].

Авторы Галстян К. О. (2017 г.), Мишланов В. Ю. (2018 г.) и др. утверждают, что провоспалительные факторы индуцируют миграцию и накопление моноцитов

в очаге воспаления, а также способствуют их трансформации в макрофаги [13, 27]. По мнению авторов, макрофаги являются основными воспалительными клетками при атеросклерозе, которые играют ведущую роль в формировании атеросклеротических бляшек, развитии атерогенеза. Последние научные данные указывают на существование как минимум двух различных подмножеств макрофагов: классические (M1) и альтернативные (M2) активированные клетки [13, 39, 164, 222].

Анализ работ Арабидзе Г.Г. (2013 г.), Аронова Д.М. (2021 г.), Ахмедова В.А. (2019 г.), Shafi O. с соавторами (2020 г.) и др. показал, что на ранних стадиях атеросклеротического поражения эффероцитоз макрофагов способствует эффективному удалению апоптотических клеток, и клеточность поражения остается ограниченной [4, 5, 6, 206]. По мере прогрессирования атеросклероза эффероцитоз нарушается из-за перепрограммирования клеток макрофагами, сбоя секреции сигнала рекрутинга и неправильного представления лигандов апоптотических телец. В конечном итоге потеря эффективного эффероцитоза приводит к гибели клеток в результате некроза, высвобождению иммуногенного цитоплазматического материала и образованию некротического ядра внутри атеросклеротических бляшек [4, 5, 6, 13, 39 164, 206, 222]. Исследователь Ying W. (2020 г.) определил, что в ходе самораспространяющегося цикла воспаления мертвые и отмирающие макрофаги высвобождают молекулярные белки, связанные с повреждением, которые способствуют локальному и системному высвобождению цитокинов, а нарушение окислительного фосфорилирования подавляет способность M1-подобных макрофагов переключаться обратно на противовоспалительный M2 фенотип [252]. По мнению автора, увеличение количества макрофагов M2 фенотипа свидетельствует способствует регрессии бляшек и поддерживает целостность тканей [252]. Hu D. с соавторами (2021 г.) указали на то, что многократное воздействие окисленных фосфолипидов на макрофаги посредством эпигенетического перепрограммирования инициирует врожденную иммунную память и приводит к увеличению выработки провоспалительных цитокинов фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α) и IL-6

[115]. По мнению авторов, секреция матриксных металлопротеиназ М1-подобными макрофагами разрушает внеклеточный матрикс тонкой волокнистой оболочки, способствуя ее разрушению [115].

Анализ работ Ахмедова В.А. (2019 г.), Jebari-Benslaiman S. (2022 г.) позволил отметить, что в патогенезе атеросклероза важная роль отводится врожденному и адаптивному звеньям иммунной системы, функционирование которых управляется целым рядом цитокинов и регулирует стадийность патологического процесса [6, 119]. В исследованиях Турмовой Е.П. (2022 г.), Henein M. Y. (2022 г.), Ruparelia N. (2020 г.) показана активация иммунных клеток моноцитов/макрофагов и Т-лимфоцитов, на всех стадиях патологического процесса воспаления, апоптоза, некроза и отмечен паракринный способ их взаимодействия через сложную сеть цитокинов [38, 114, 200].

О роли цитокинов в патогенезе ИБС свидетельствует факт изменения цитокинового профиля на всех стадиях атерогенеза. Цитокины играют двойную роль в развитии атеросклероза. Автор Хлынова О.В. (2020 г.) утверждает, что в развитие воспаления при атеросклерозе участвуют провоспалительные цитокины ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-12, ИЛ-17, ИЛ-18 и ФНО- α и противовоспалительные ИЛ-4 и ИЛ-10, которые рассматриваются соответственно, как проатерогенные и противоатерогенные [41]. По мнению автора провоспалительные и Th1-зависимые цитокины способствуют развитию и прогрессированию заболевания, в то время как противовоспалительные интерлейкины и цитокины, секретируемые регуляторными Т-клетками, оказывают выраженное антиатерогенное действие [41]. Амчиславский Е.И. (2003 г.) доказал, что провоспалительные цитокины обладают разнообразными биологическими эффектами, обуславливающими их проатерогенную активность [3]. На ранних стадиях атеросклероза цитокины могут изменять функции эндотелия [35, 232]. Ray M. с соавторами (2019 г.) определили, что на поздней стадии заболевания провоспалительные цитокины дестабилизируют атеросклеротические бляшки путем деградации матрикса и развития апоптоза иммунных клеток [194]. По мнению авторов, образование клеточного «мусора», как результат апоптоза макрофагов, способствует

увеличению липидного ядра [194]. Следует отметить, что до настоящего времени сохраняются противоречивые взгляды на роль цитокинов в патогенезе атеросклероза [4, 19, 27]. Это объясняется тем, что одни и те же цитокины могут проявлять противоположные свойства, как проатерогенные, так и атеропротекторные [194].

Анализ литературных данных показал значимое влияние цитокинов ИЛ-6 и ФНО- α на атерогенез. Установлена ассоциация ИЛ-6, который считается одним из основных маркеров воспаления, с коронарным атеросклерозом [114, 160]. На основании исследований авторов Bouzidi N. (2023 г.), Serpahi Z.S. (2018 г.) было определено, что с уровнем ИЛ-6 связана тяжесть поражения КА и индекса GS [67, 204]. Повышенный уровень ИЛ-6 в крови больных ИБС обнаруживается при нестабильной атеросклеротической бляшке, что рассматривается как предиктор неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [2, 171, 196]. Другим ключевым провоспалительным цитокином в развитии атеросклероза является ФНО- α . Согласно исследованию Черновой С. И. (2009 г.) уровень ФНО- α повышается уже на ранних стадиях атерогенеза, когда начинается активный воспалительный процесс, а клинические проявления заболевания еще отсутствуют [42]. Рагино Ю. И. (2011 г.) отметил, что увеличение содержания этого цитокина свидетельствует о прогрессировании заболевания и обнаруживается у больных стабильной ИБС при дестабилизации атеросклеротической бляшки [32].

При стабильном течении заболевания включаются механизмы регуляции, направленные на подавление процессов воспаления в атероматозной бляшке за счет угнетения провоспалительных цитокинов при повышенных уровнях ИЛ-4 и ИЛ-10. Кроме того, высокие уровни ИЛ-10 связаны с более благоприятным течением атеросклероза [19, 200]. С прогрессированием заболевания нарушается баланс в сторону повышенной продукции ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ФНО- α и пониженной ИЛ-10 [3, 4, 38]. Анализ исследования Закировой Н. Э. (2017 г.) позволил выявить, что интенсивность воспалительных реакций при стенокардии зависит от тяжести заболевания [19]. У больных стабильной стенокардией IV ФК отмечалось

снижение уровней ИЛ-4 и ИЛ-10 на фоне высокого содержания ИЛ-6. Результаты свидетельствуют об усилении активности провоспалительных цитокинов и подавлении противовоспалительных интерлейкинов при прогрессировании заболевания [19].

В ряде исследований отмечена важная роль ИЛ-2 в образовании и функционировании Т-регуляторных клеток, дисбаланс которых приводит к развитию атеросклероза [38, 89, 217]. По данным экспериментального исследования Dinh T.N. с соавторами (2012 г.), введение небольших доз ИЛ-2 снижало прогрессирование атеросклероза, подтверждая его значимость в патогенезе ИБС [89].

Сохранение иммунного гомеостаза регулируется сбалансированным действием цитокинов, а нарушение баланса может привести к запуску механизма хронического воспаления. Однако регуляция цитокиновой сети при ИБС до конца не ясна и требует дальнейшего изучения.

Balta S. (2021 г.) в своей научной работе определил, что воспаление и гипоксия являются основными факторами, которые стимулируют ангиогенез у больных ИБС [57]. По мнению автора процессы ангиогенеза могут быть как благоприятным механизмом для обеспечения нормального кровотока при ишемии миокарда, так и неблагоприятным, который вызывает осложнения в случае неоваскуляризации атеросклеротической бляшки и приводит к её нестабильности. Это происходит из-за недостаточного покрытия перикардами и гладкомышечными клетками стенки новых сосудов внутри бляшки, делающих атерому хрупкой и подверженной повреждениям [11, 171, 191].

В исследовании Ахмедова В. А. (2019 г.) отмечена ключевая роль в ангиогенезе фактора роста эндотелия сосудов VEGF, который можно рассматривать в качестве потенциальной терапевтической мишени [6]. Исследователь Zhou Y. (2021 г.) определил, что фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) представляет собой гомогенный димерный гликопротеин с молекулярной массой приблизительно 45 кДа [257]. По мнению автора VEGF опосредует образование новых кровеносных сосудов в процессе ангиогенеза путем активации

рецептора VEGF [257]. Dabravolski S. A. с соавторами (2022 г.) подчеркнули, что в физиологических условиях VEGF участвует в пролиферации эндотелиальных клеток сосудов и способствует образованию новых кровеносных сосудов для поддержания гомеостаза внутренней среды [85]. Авторы утверждают, что при тяжелых коронарных атеросклеротических заболеваниях, таких как хронические тотальные окклюзионные поражения, ангиогенез может служить компенсаторным механизмом для облегчения ишемии миокарда [85]. Таким образом, VEGF играет защитную роль при ИБС. Но когда ангиогенез развивается в атеросклеротической бляшке, она становится нестабильной, увеличивая риск сердечно-сосудистых событий. В исследовании Huang A. с соавторами (2020 г.) показано, что экзогенное введение VEGF способствует прогрессированию атеросклеротической бляшки [116].

Отечественными и зарубежными исследователями доказано, что семейство факторов роста эндотелия сосудов (VEGF) обладает рядом функций: стимулирует ангиогенез, регулирует воспаление и метаболизм липидов, снижает уровень окислительного стресса [20, 23, 36, 49, 214]. В исследовании Zhou Y. (2021 г.) отмечено, что увеличение уровня VEGF стимулирует экспрессию антиапоптотических белков (Bcl-2 и A1) и тем самым поддерживает выживаемость ЭК [257]. Роль VEGF в регуляции воспалительных процессов и проницаемости сосудистой стенки реализуется путем активации эндотелиальной NO-синтазы и усиления трансваскулярного транспорта [257].

Результаты исследования Dabravolski S. A. (2021 г.) показали, что в сердечно-сосудистой системе синтез VEGF осуществляется клетками эндотелия, перицитами и ангиобластами [85]. В условиях гипоксии и развития воспаления VEGF выделяется макрофагами, активированными Т-лимфоцитами, нейтрофилами, дендритными клетками и тромбоцитами [85]. Амчиславский Е. И. (2003 г.) сообщил, что процесс ангиогенеза контролируется различными цитокинами, включая ФНО- α и ИЛ-1 β [3]. Исследование Jin F. с соавторами (2019 г.) позволило выявить, что увеличение содержания ФНО- α и ИЛ-6 приводит к активации NF- κ B сигнального пути, играющего ключевую роль в регуляции

иммунных и воспалительных процессов, а также ангиогенеза [124]. Чистяков Д. А. (2017 г.) отметил, что NF-κB может также стимулировать увеличение уровня ИЛ-6, что в свою очередь активирует сигнальный путь STAT-3, приводя к выделению VEGF [43]. Кроме того, провоспалительные интерлейкины способствуют неоваскуляризации атеросклеротической бляшки, а противовоспалительные цитокины, особенно ИЛ-10, препятствуют этому процессу [43].

Согласно литературным данным, нейротрофические факторы играют важную роль в процессах ангиогенеза и воспаления при коронарном атеросклерозе [117, 157]. Однако их влияние на развитие ИБС остается мало изученным.

Таким образом, для ИБС характерно многообразие патогенетических механизмов, которые определяют характер, скорость развития и прогрессирования патологического процесса. Из них ключевая роль отводится нарушению липидного обмена, эндотелиальной дисфункции, воспалению и ангиогенезу. Между этими механизмами существуют сложные и многокомпонентные взаимоотношения, дальнейшее изучение которых позволит не только расширить понимание патофизиологической концепции атеросклероза, но и использовать их в качестве биомаркеров состояния сердечно-сосудистой системы и тяжести ИБС.

1.3. Характеристика нейротрофических факторов

По мнению Буровенко И. Ю. (2021 г.) прогноз у больных со стабильной ИБС определяется тяжестью поражения КА [10]. В последние десятилетия возрос интерес к выявлению новых биомаркеров для оценки степени тяжести коронарного атеросклероза, что позволит разработать новые диагностические и терапевтические стратегии [56, 105, 146, 147, 162, 200,]. В этом свете активно изучается роль нейротрофинов в патогенезе ИБС и возможность применения их в качестве кардиоваскулярных биомаркеров [16, 24, 188, 212].

Нейтрофины представляют собой структурно гомологичные димерные полипептиды и являются одними из наиболее характерных представителей семейства нейротрофических факторов. Современная классификация

нейротрофических факторов основана на гомологии аминокислотной последовательности и включает несколько основных групп (табл. 1) [165]. Наряду с существующей классификацией, выделяют большое количество семейств и биомолекул, которые также относятся к НТФ [24].

Таблица 1 – Классификация нейротрофических факторов

1.	Семейство нейротрофинов
1.1.	Фактор роста нервов (Nerve Growth Factor, NGF)
1.2.	Нейротрофический фактор мозга (Brain-Derived Neurotrophic Factor, BDNF)
1.3.	Нейротрофин-3 (Neurotrophin-3, NT-3)
1.4.	Нейротрофин-4/5 (Neurotrophin-4/5, NT-4/5)
2.	Семейство нейротрофических факторов глиального происхождения (Glial Cell-derived Neurotrophic Factor, GDNF)
2.1.	Глиальный нейротрофический фактор (Glial Cell-derived Neurotrophic Factor, GDNF)
2.2.	Нейртурин (Neurturin, NTR)
2.3.	Персефин (Persephin, PSP)
2.4.	Артемин (Artenin, ART)
3.	Цилиарный нейротрофический фактор (Ciliary Neurotrophic Factor, CNTF)
4.	Семейство MANF/CDNF
4.1.	Дофаминовый нейротрофический фактор (Cerebral Dopamine Neurotrophic Factor, CDNF)
4.2.	Мезенцефалический астроцитарный нейротрофический фактор (mesencephalic astrocyte-derived neurotrophic factor, MANF)
5.	Факторы роста с нейротрофической активностью
5.1.	Фактор роста фибробластов (Fibroblast Growth Factor, FGF- α или FGF-1)
5.2.	Инсулиноподобный фактор роста 1 (Insulin-like Growth Factor 1, IGF-1)
5.3.	Основной фактор роста фибробластов (Fibroblast Growth Factors, FGF- β или FGF-2)

Chaldakov G.B. (2011 г.), Ribeiro D. (2021 г.) в своих исследованиях определили, что к нейротрофическим факторам относятся фактор роста нервов (NGF), нейротрофический фактор головного мозга (BDNF), нейротрофин 3 (NT-3) и нейротрофин 4/5 (NT-4/5) [75, 195]. Они регулируют рост, развитие, выживание и регенерацию нейронов [183]. Нейротрофические факторы, связываясь с высокоаффинными рецепторами Trk и «универсальным» низкоаффинным рецептором нейротрофина p75 (p75NTRs), активируют несколько путей внутриклеточной передачи сигнала с различными конечными результатами [40, 75, 173, 195, 213]. Зрелые формы нейротрофинов, связываясь с рецепторами Trk и p75NTR, активизируют сигнальные пути, регулирующие выживание и дифференцировку нейронов, рост аксонов, дендритов и арборизацию, формирование синапсов и синаптическую пластичность [171, 210, 230, 259]. Предшественник нейротрофина pro-BDNF, связываясь с рецептором p75NTR, активизирует сигнальные пути, приводящие к апоптозу клеток или их выживаемости [87, 184].

Как показали исследования Chao M. V. (2003 г.) и Kermani P. (2007 г.), нейротрофические факторы BDNF, NT-3, TrkB и NT-рецепторы необходимы для органогенеза сердечно-сосудистой системы на ранней стадии эмбрионального развития [77, 135]. В постнатальном периоде жизни по мнению Skaper S. D. (2008 г.) НТФ контролируют выживание гладкомышечных клеток сосудов и эндотелиальных клеток, а также регулируют ангиогенез [213]. Martinelli P. M. подчеркнул, что нейротрофины стимулируют развитие симпатических, парасимпатических и сенсорных нейронов [165].

Исследователи сходятся во мнение, что идентификация молекулярных механизмов взаимодействия кардиомиоцитов с нейронами и изучение широкого спектра разнообразных эффектов, оказываемых NGF в сердечно-сосудистой нише, может расширить представления о развитии, функционировании сердца и патогенетических механизмах ССЗ [73, 93]. По мнению ряда авторов, плотность сердечной иннервации обычно отражает уровень NGF, вырабатываемого кардиомиоцитами. Кроме того, NGF влияет на пластичность нейронов, которая

позволяет нервной системе взрослого человека изменять свою структуру и функции в ответ на раздражители [173, 213, 259]. Chaldakov G. (2011 г.) и другие авторы установили, что несбалансированная сердечная иннервация может возникать при широком спектре заболеваний, например при сахарном диабете из-за преобладающего нарушения экспрессии NGF миокардом, при сердечной недостаточности – из-за неконтролируемого высвобождения NGF нейронами [75, 126, 188].

Таким образом, имеющиеся в литературе данные свидетельствуют, что нейротрофины наряду с регуляцией роста, развития, выживания и регенерации нейронов, участвуют в формировании и поддержании физиологических функций сердечно-сосудистой системы и в развитие ССЗ. В то же время, роль нейротрофинов в механизмах развития и прогрессирования ИБС мало изучена и вызывает научный интерес с позиций возможного их использования для прогнозной оценки течения патологического процесса и разработки новых методов лечения кардиальной патологии.

1.4. Нейротрофический фактор мозга BDNF

К наиболее изученным нейротрофическим факторам относится BDNF. Анализ литературы показал активный интерес к изучению его роли в патогенезе ИБС [27, 73, 107, 104, 110, 249]. По мнению ряда авторов, в функционировании сердечно-сосудистой системы BDNF играет важную роль в выживании эндотелиальных клеток и формировании сосудистой сети сердца [29, 63, 66, 68, 99, 183]. В исследованиях Пальцын А. А. (2019 г.), Benarroch E. E. (2015 г.), Foltran R. B. (2016 г.) и др. было выявлено, что эмбриональный дефицит BDNF ухудшает развитие внутримиекардиальных сосудов и может привести к гиперконтракции сердца [29, 63, 66, 68, 99, 101, 183]. BDNF функционирует как регулятор ангиогенеза. Авторы утверждают, что он экспрессируется в большем количестве в периферических сосудах, оказывая влияние на вазореактивность. BDNF способен усиливать кровоток в сосудах и регулировать реваскуляризацию

ишемизированных тканей. Кроме того, он улучшает функцию левого желудочка в ишемизированном миокарде.

Влияние центральной нервной системы (ЦНС) на сердце характеризуется сложной взаимной и двунаправленной взаимосвязью, в которой такие механизмы, как гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая ось, вегетативная нервная система или системное воспаление связывают расстройства ЦНС и сердечную дисфункцию [211]. BDNF играет важную роль в объяснении этих взаимосвязей, поскольку он участвует в реализации ряда функций мозга в гиппокампе, коре головного мозга, миндалевидном теле, полосатом теле и гипоталамусе [159, 188]. Имеются данные о том, что BDNF способен проникать через гематоэнцефалический барьер и регулировать сердечно-сосудистый гомеостаз [69, 159, 250].

Исследования Ручкина М. П. (2022 г.), Absejo A. J. (2012 г.), Donovan M. J. (2000 г.) и др. показали, что BDNF экспрессируется не только на нейронах, астроцитах, клетках глии мозга взрослого человека [33, 47, 70, 90, 239, 255]. Он также экспрессируется в не-нейрональных тканях, лейкоцитах, моноцитах, эозинофилах, клетках сердца, печени, сетчатки глаза, кроме того BDNF циркулирует в крови [15, 25, 26, 33, 47, 90, 100, 168, 134, 152].

Наряду с этим, авторами Donovan M. J. (2000 г.), Nakahashi T. (2000 г.) установлено, что BDNF синтезируется ЭК сосудов [90, 179]. Исследователь Ejiri J. (2005 г.) выявил синтез BDNF в гладкомышечных клетках КА [93], а исследования Yu H. C. (2022 г.) аргументируют о синтезе BDNF в макрофагах [254]. По данным литературы, циркулирующий BDNF обнаруживается во всей сердечно-сосудистой системе. Он способствует ангиогенезу и играет защитную роль при ишемии миокарда [50, 188, 231]. По мнению Brady R. (1999 г.) уровни BDNF в крови зависят от активности высвобождения BDNF из нейронов гипоталамуса [69]. Учеными выявлено, что высвобождаемый из нейронов BDNF способен не только оказывать влияние на функции мозга через регуляцию работы нейронной сети, но также влиять на другие органы, которые он достигает через кровоток [61, 69, 237].

BDNF был открыт в 1982 г. Ивом-Аленом Барде и Хансом Туненом, спустя 30 лет после открытия первого нейротрофического фактора NGF, и является

наиболее изученным нейротрофином [58]. BDNF экспрессируется в гиппокампе, коре головного и структурах переднего мозга, поддерживает жизнеспособность существующих нейронов, стимулирует дифференциацию и рост новых нейронов и синапсов [187, 250].

BDNF кодируется геном, локализованным у человека на 11-й хромосоме, содержит 11 экзонов, 9 из которых имеют специфические промоторы (I-IX) [9, 163, 243]. Промоторы I, II, VI гена *bdnf* насыщены CpG островками, что делает их уязвимыми для процессов метилирования/деметиляции [166].

По своей структуре зрелая форма BDNF представляет гомодимер с молекулярной массой 13,5 кДа, который состоит из 119 негликозилированных аминокислотных остатков [40, 197]. Синтез BDNF производится в эндоплазматическом ретикулуме по необходимости в ответ на нейрональную активность из белка предшественника пре-про-BDNF [63, 138, 234] (рисунок 1).

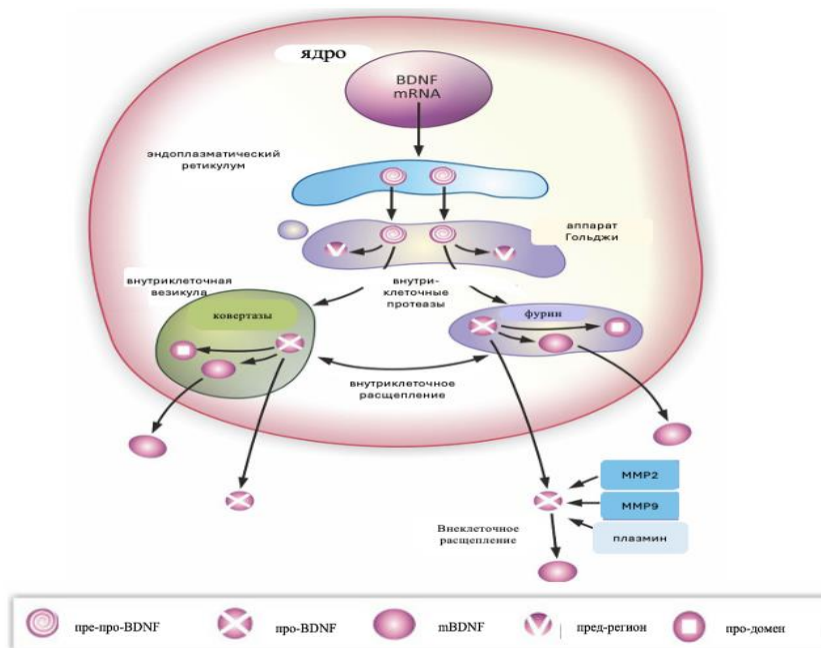


Рисунок 1 – Схематическое изображение синтеза и созревания BDNF [138].

Ученые Foltran R. В. (2016 г.), Yang В. (2017 г.) выявили, что после расщепления сигнального пептида про-BDNF транспортируется в клетку Гольджи для разделения на конститутивные или регулируемые секреторные везикулы при участии металлопротеиназ 2 и 9 (MMP-2 и MMP-9) [99, 251]. Авторами

установлено, что про-BDNF в секреторных везикулах преобразуется в зрелый BDNF (m-BDNF) с помощью представителей семейства субтилизин-кексиновых эндопротеаз, таких как фурин. Далее, m-BDNF через пресинаптическую мембрану высвобождается во внеклеточное пространство.

Авторами Бородиновой А. А. (2016 г.), Mizui T. (2015 г.) отмечено, что транспортировка про-BDNF внутри клетки регулируется генетическими факторами [99, 174]. В зависимости от этнической принадлежности встречаемость полиморфизма гена *bdnf* (SNP), известного как Val66Met, составляет около 30% популяции [9, 174, 193]. Raucci F. J. (2020 г.) и Uegaki K. (2017 г.) утверждали, что в основе полиморфизма лежит замена гуанина на аденин с последующим замещением аминокислоты валина (Val) на метионин (Met) [193, 229]. Полиморфизм Val66Met изменяет процессы внутриклеточной сортировки, транспорта и биологической активности изоформы про-BDNF, что приводит к снижению содержания и функциональной активности зрелой формы m-BDNF. В литературе имеются данные о том, что с вариантом Val66Met связан повышенный риск развития нейродегенеративных и сердечно-сосудистых заболеваний [14, 51, 60, 97, 123, 158, 180, 193].

Долгое время считалось, что только секретируемый m-BDNF является биологически активным, а про-BDNF локализуется исключительно внутриклеточно, выступая в качестве неактивного предшественника. Однако недавние наблюдения за секрецией про-BDNF и его превращением в m-BDNF с помощью плазмина и матриксных металлопротеаз в условиях *in vitro* позволили предположить, что про-BDNF может быть биологически активным [215], хотя, по мнению Spragnuolo M. S. (2018 г.), эффективность внутриклеточного расщепления является спорной и может варьироваться в зависимости от типа нейрональных клеток [216].

Автором Wang S. (2000 г.) было показано, что пронейротрофины, включая про-BDNF, связывают и активируют рецептор p75NTR. Белок сортилин взаимодействуя с про-BDNF, способствует обеспечению эффективного

внутриклеточного нацеливания про-BDNF на секреторные пути, обеспечивая влияние на уровень m-BDNF в синапсах [240] (рисунок 2).

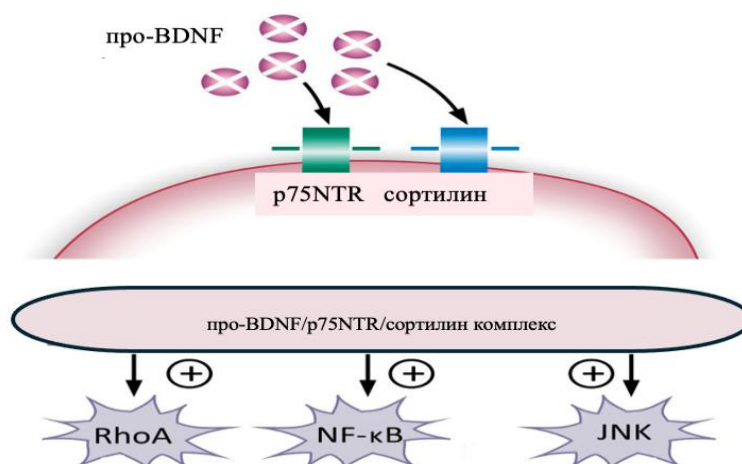


Рисунок 2 – Внутриклеточные сигнальные пути, активируемые при взаимодействии про-BDNF с p75NTR и сортилином [138].

Примечание: RhoA – член A из семейства гомологов гена Ras, NF-κB – ядерный фактор каппа B, JNK – N-концевые киназы c-Jun.

Активация комплекса про-BDNF/p75NTR/сортилин запускает сигнальные пути с участием RhoA, NF-κB, JNK, инициирующие процессы выживания или гибели клеток [186, 240].

Автор Sasi M. (2017 г.) определил, что в отличие от про-BDNF, зрелая форма m-BDNF связывается с высокоаффинным рецептором TrkB. Следствием этой связи является димеризация и фосфорилирование, происходящие по трем тирозинкиназным остаткам Tyr490, Tyr515, Tyr816 [202].

Рецептор TrkB является белком, кодируемым у человека геном NTRK2, локализованным в 9-й хромосоме и транскрибирующим 3 сплайс-варианта (рисунок 3).

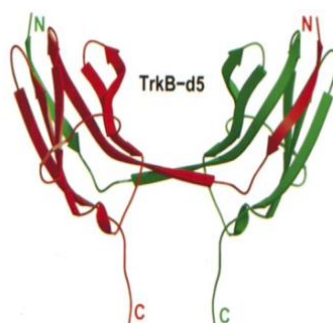


Рисунок 3 – Тирозинкиназный рецептор B (TrkB) [230].

Автором Sasi M. (2017 г.) и др. отмечено, что существует три изоформы TrkB: длинный белок (TrkB.FL) и два коротких (TrkB.T1 и TrkB.T2) [178, 202]. Короткие варианты TrkB не имеют полноценного внутриклеточного фрагмента и лишены тирозинкиназной активности. Рецепторы TrkB и p75NTR экспрессируются во многих структурах головного мозга. Они также продуцируются эндотелиальными, гладкомышечными клетками аорты и КА, кардиомиоцитами [96, 134, 228]. Это указывает на потенциальную возможность их участия в регуляции сигнальных путей, контролирующей функционирование сердечно-сосудистой системы.

Таким образом, семейство нейротрофических факторов, включающее NGF, BDNF, NT3 и NT4, регулирует множество аспектов выживания и функционирования нейронов. Взаимодействуя с рецепторами Trk эти факторы способствуют выживанию, росту аксонов и синаптической активности, а передавая сигналы через рецептор p75NTR могут индуцировать апоптоз клеток [96, 134, 228]. В свете этого представляет интерес изучение возможности участия нейротрофических факторов и рецепторных комплексов в регуляции сердечно-сосудистой системы.

1.5. BDNF/TrkB сигналинг

Автор Kowiański P. (2018 г.) в своей работе доказал, что в течение своей жизни сердце находится под постоянным влиянием вегетативной нервной системы [138]. Активация симпатических эфферентных волокон способствует высвобождению кардиоактивных нейромедиаторов, что имеет решающее значение для адаптации сердечной деятельности. По мнению автора нейротрофические факторы оказывают нейропротекторное и репаративное действие, связываясь с рецепторами и активируя нисходящие сложные сигнальные каскады. Особенно важную роль в защите нейронов играет сигнальный путь BDNF/TrkB [138]. Активация данного сигнального пути запускает сигнальные каскады, которые приводят к различным клеточным ответам [40, 189]. По данным литературы

существуют несколько сигнальных путей PI3K/Akt, MAPK, PLC- γ и др., незаменимых для выживания клеток [137, 138, 227] (рисунок 4).

Сигнальный путь фосфатидилинозитол-3-киназы/протеинкиназы В (PI3K/AKT) путем стимуляции синтеза антиапоптотических и ингибирования проапоптотических белков регулирует выживание клеток, стимулирует развитие цитоскелета, рост и разветвление дендритов [137, 227, 235].

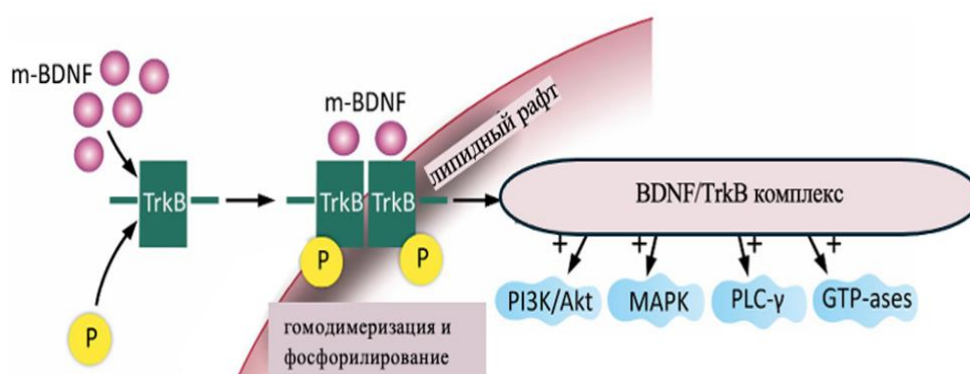


Рисунок 4 – Внутриклеточные сигнальные пути, активируемые при взаимодействии изоформы m-BDNF с рецептором TrkB [138].

Примечание: P – фосфатная группа (phosphate group); PI3K/Akt – фосфоинозитид-3-киназа/протеинкиназа В; MAPK – митоген-активируемая протеинкиназа; PLC- γ – фосфолипаза C- γ 1/протеинкиназа C; GTP-ases – гуанозинтрифосфат гидролаза.

Сигнальный путь MAPK, включающий четыре подсемейства ERK1/2, JNK, p38 и ERK5, играет важную роль в регуляции роста, дифференцировки и пролиферации, выживании и апоптозе клеток, а также в кардиогенезе [198, 212, 213]. Сигнальный путь PLC- γ через высвобождение кальция из внутриклеточных запасов и увеличение активности протеинкиназы C индуцирует долговременную потенциацию синаптической передачи и особенно её ранней фазы [167].

По мнению авторов Gonzalez A. (2016 г.), Torroba B. (2018 г.) активация гуанозинтрифосфат гидролазы (GTF-азы) из семейства клеточных сигнальных G-белков стимулирует синтез актина и микротрубочек, что имеет важное значение для роста нейрональных волокон [106, 227]. Считается, что все каскады

сигнальных путей взаимосвязаны между собой и могут усиливать эффекты друг друга [167, 173].

По данным литературы развитие атеросклероза запускается комплексом патологических изменений сосудистого гомеостаза, нарушениями работы регуляторных генов. Данные изменения затрагивают два основных сигнальных пути ERK/MAPK и PI3K/Akt [73, 91, 112, 141, 198, 206, 235]. В некоторых исследованиях показано, что путь PI3K/Akt координированно регулирует рост кардиомиоцитов, оказывает влияние на их сократительную функцию, а также участвует в ангиогенезе [96, 153, 208, 235]. Отмечается участие сигнального пути Akt в регуляции активности эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS), стимуляции миграции ЭК и формировании сосудов [169, 209, 240]. Эффекты этого сигнального пути имеют большое значение при ишемии миокарда. Участие BDNF/TrkB оси в регуляции ангиогенеза у больных с коронарным атеросклерозом подтверждается данными экспериментального исследования по изучению развития сердечно-сосудистой системы у эмбриона мыши. Было показано, что высокая экспрессия BDNF приводит к увеличению количества капилляров в миокарде [53, 90, 135].

По данным Т. Usui с соавторами (2014 г.), BDNF стимулирует экспрессию основного фактора роста сосудов VEGF [231]. В свою очередь VEGF, связываясь с рецептором VEGFR-2, активирует сигнальный путь внеклеточной сигнально-регулируемой киназы 1/2 (ERK1/2), регулирующий клеточную пролиферацию, выживаемость, апоптоз и пластичность нейронов, пролиферацию ЭК [198, 213] (рисунок 5).

В ангиогенез вовлечен также путь Akt, отвечающий за миграцию ЭК при участии BDNF [136]. Действуя согласованно, оба пути способствуют прорастанию капилляров в ишемизированных тканях [86]. Кроме того, BDNF может усиливать механизмы обратной связи, обусловленные передачей сигналов VEGF и, соответственно, прорастанием капилляров [86].

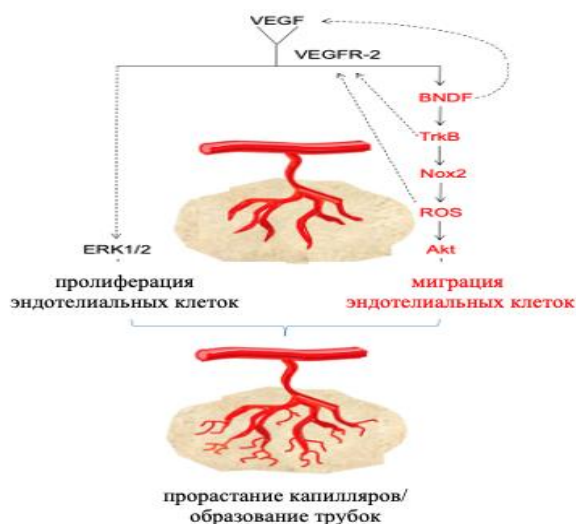


Рисунок 5 – Сигнальные каскады ERK1/2 и Akt, активируемые VEGF и BDNF, при формировании капиллярных трубок [86].

Примечание: ERK1/2 – внеклеточная сигнально-регулируемая киназа 1/2; Nox2 – фермент семейства NADPH-оксидазы; ROS – активная форма кислорода (АФК).

Таким образом, активация BDNF/TrkB сигналинга запускает сигнальные каскады PI3K/Akt, MAPK и PLC- γ и др., поддерживающие выживание кардиомиоцитов, клеток эндотелия, ангиогенез и сердечно-сосудистый гомеостаз в условиях ишемии миокарда у больных ИБС.

1.6. Роль BDNF/TrkB сигналинга в формировании сердечно-сосудистой системы

Известно, что нейротрофины активно участвуют в формировании сердечно-сосудистой системы на пре- и постнатальном этапе развития, являясь важными факторами органогенеза сердца и регуляции роста сосудов [59, 127, 134]. В постнатальном периоде они регулируют выживаемость эндотелиальных, гладкомышечных клеток сосудов, кардиомиоцитов, регулируют через аутокринные и паракринные механизмы ангиогенез и васкулогенез [73, 90, 94, 136, 203].

Вызывает интерес исследование, проведенное ученым Donovan M. J. с соавторами (2000 г.) [90]. В данной научной работе установлено, что дефицит BDNF (*bdnf*^{-/-}) у нокаутных мышей повышает проницаемость сосудов миокарда, апоптоз ЭК, нарушает целостность эндотелия. Как отмечают авторы, следствием данных процессов является снижение сократительной способности миокарда и увеличение перинатальной смертности [90]. Наряду с этим, Donovan M.J. с соавторами (2000 г.) определили возможность локализованной экспрессии BDNF и рецептора TrkB в сосудистой сети сердца у неонатальных мышей с дефицитом BDNF (*bdnf*^{-/-}). Этому процессу свидетельствовало ограниченное сосудами сердца кровоизлияние [90]. Donovan M.J. с соавторами (2000 г.) аргументировали снижение числа субэпикардальных сосудов, рост их проницаемости на фоне отсутствия рецепторов TrkB. Также отмечалось увеличение количества апоптозов эндотелиоцитов на поздних этапах беременности [90].

Экспериментальное исследование A. Anastasia и соавторов (2014 г.) показало, что нарушение развития сосудистой сети у эмбрионов мышей с дефицитом рецепторов TrkB (*trkb*^{-/-}) было вызвано недостаточным покрытием стенки капилляров перицитами [53] (рисунок 6).

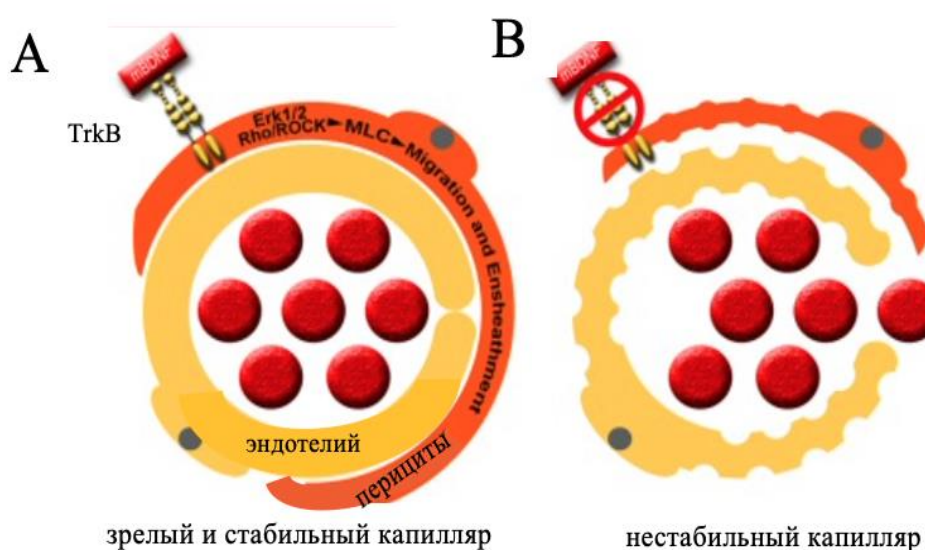


Рисунок 6 – Нарушение BDNF/TrkB сигналинга [53].

По мнению автора активация рецепторов TrkB с помощью BDNF приводит к стимуляции сигнального пути ERK1/2, Rho/ROCK(-киназа) и MLC (киназа с легкой цепью миозина). Данные сигнальные каскады влияют на перемещение перицитов к клеткам эндотелия. Следовательно, плотность покрытия перицитами формирующихся сосудов будет уменьшаться в случае отсутствия сигналов от BDNF/TrkB. Результаты исследования подтвердили роль BDNF/TrkB сигнального пути в регуляции миграции перицитов и формирования сосудистой сети миокарда.

Таким образом, можно прийти к заключению о ключевой роли BDNF/TrkB сигнального пути в развитии и функционировании сердечно-сосудистой системы.

1.7. Значение BDNF в патогенезе ишемической болезни сердца

В последние годы большое внимание уделяется вопросу участия BDNF в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний, учитывая его роль в нейрогенезе, развитии сердца, эндотелиальных и гладкомышечных клеток сосудов [10, 16, 73, 242].

В исследовании Y. Naegelin с соавторами (2018 г.) показано, что у здоровых лиц уровень BDNF в периферической крови не изменяется на протяжении одного года, но при этом наблюдается суточная и сезонная вариабельность его уровня, достигающая максимальной концентрации утром, весной и летом [177]. Исследователями Швайковской А. А. (2020 г.), Adibfar A. (2016 г.), Golüke N. M. (2022 г.) было обнаружено изменение продукции и секреции BDNF при различных патологических состояниях [45, 48, 105].

В исследовании Serra-Millàs M. (2016 г.) отмечено, что в периферической крови 90% циркулирующего BDNF является тромбоцитарного происхождения [205]. В этом же исследовании приводятся данные о накоплении BDNF в α -гранулах и цитоплазме тромбоцитов, который при активации последних секретируется из α -гранул в кровотоки [205]. Fujimura H. (2002 г.), Jin H. (2021 г.) в своих работах обратили внимание на то, что в тромбоцитах концентрация BDNF в 100 – 1000 раз превышает его уровень в ЦНС [100, 126]. Швайковская А. А. (2020)

в своей работе доказала, что в плазме содержание BDNF в 100 – 200 раз ниже, чем в сыворотке крови [45].

В отдельных исследованиях было показано снижение уровня BDNF в сыворотке крови у лиц с ИБС, перенесших коронарные события [93, 224, 241]. В исследованиях Chan C. B. (2019 г.), Monisha K. G. (2020 г.), Sustar A. (2019 г.) отмечен дисбаланс циркулирующего BDNF в плазме или сыворотке крови при АГ, сердечной недостаточности и СД [76, 175, 221]. Caporali A. (2009 г.), Ejiri J. (2005 г.), Fioranelli M. (2023 г.) и др. отмечали в своих работах выраженные нарушения BDNF у больных ИБС [73, 93, 97, 107, 110]. Эти данные позволяют предположить, что циркулирующий в крови BDNF можно использовать в качестве потенциального биомаркера при различных заболеваниях, в том числе и при ССЗ.

Shobeiri P. с соавторами (2022 г.) проведен мета-анализ результатов исследований по изучению периферического уровня BDNF у пациентов с хронической ИБС за период с 2005 по 2021 г. В результате анализа данных выявлена связь ИБС с низкими уровнями BDNF, при этом содержание BDNF в плазме было ниже, чем в сыворотке крови [210].

По данным исследования Monisha K. G. с соавторами (2020 г.) содержание BDNF у лиц с ИБС ($30,69 \pm 5,45$ нг/мл) было значительно ниже аналогичного показателя в группе контроля ($46,58 \pm 7,95$ нг/мл) [175].

В исследовании Wu Y. с соавторами (2022 г.), в котором участвовали 132 пациента со стабильной ИБС и 145 здоровых в качестве контрольной группы, обнаружены повышенные сывороточные уровни S-аденозилгомоцистеина (SAH), ИЛ-1 β , гомоцистеина (Гц), ФНО- α и BDNF у больных ИБС, чаще при поражении трех и более артерий [247]. Наблюдалась прямая связь между количеством пораженных артерий и изучаемыми показателями, которые могли быть использованы в качестве эффективных биологических маркеров тяжести поражения коронарного русла [247].

В 2011 г. учеными Jiang H. с соавторами было проведено исследование, в котором приняли участие 885 пациентов с ИБС, находившиеся 48 месяцев под наблюдением [120]. Результаты исследования позволили идентифицировать

низкий уровень BDNF в плазме крови в качестве независимого предиктора 4-летнего развития большого кардиального события и смертности (относительный риск (ОР) = 1,25, 95% доверительный интервал (ДИ) (1,10 – 1,14), $p < 0,01$ и ОР = 1,29, 95% ДИ (1,11–1,47), $p < 0,01$ соответственно). Было показано, что при снижении уровня BDNF повышается содержание ХС ЛПНП, ТГ, фибриногена, глюкозы, а также снижается содержание ХС ЛПВП [120, 126].

Sustar A. с соавторами (2019 г.) в своем исследовании с участием 208 пациентов с ИБС и 156 здоровых добровольцев выявили при ИБС более низкие концентрации BDNF в плазме крови относительно контрольной группы [221]. Полученные результаты позволили предположить связь плазменного уровня BDNF с патогенезом ИБС. У больных ИБС установлена взаимосвязь уровня ОХС ($p = 0,004$), ХС ЛПНП ($p = 0,006$), диастолического артериального давления (ДАД) ($p = 0,018$) с концентрацией BDNF [221].

В работах многих авторов показана взаимосвязь BDNF с липидами крови, что указывает на возможную роль BDNF в регуляции липидного обмена, который является одним из основных составляющих патогенеза ИБС [126, 221, 248]. По данным исследования Spagnuolo M.S. с соавторами (2018) BDNF участвует в синтезе АпоЕ, который взаимосвязан с метаболизмом ТГ, ОХС и холестерина ЛПНП [216].

В исследовании Krabbe K. S. с соавторами (2009 г.) показано, что пониженный уровень BDNF явился независимым предиктором смертности у пожилых женщин [139].

В мета-анализе Halloway S. с соавторами (2020 г.) изучали уровни BDNF у людей с высоким риском развития ССЗ или имеющих данную патологию. На основе анализа было установлено, что уровни BDNF у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и инсультом были ниже, а у пациентов с нестабильной стенокардией и недавно перенесенным инфарктом миокарда выше контрольных значений. У пациентов с ССЗ наиболее высокая частота сердечно-сосудистых осложнений была связана с очень низкими уровнями BDNF [107].

В мета-анализе Fioranelli M. с соавторами (2023 г.) на основе 51 исследований, опубликованных с 2018 по 2022 гг., изучены уровни BDNF (в плазме и в сыворотке крови) у больных ИБС и генотип BDNF, а также проведена оценка возможности использовать BDNF в качестве биомаркера ССЗ [97]. На основании выявленной связи низкой концентрации BDNF и полиморфизма гена *bdnf* (Val66Met) с сердечно-сосудистой патологией было сделано заключение о важной роли BDNF в оценке риска возникновения ССЗ [97].

Jin H. с соавторами (2018 г.) обнаружили, что роль BDNF в повышении риска ССЗ может быть объяснена связью между более низкими уровнями BDNF и такими ФР, как уровень липидов, пожилой возраст, мужской пол, курение и СД [125]. Кроме того, низкие уровни BDNF связаны с ЭД, играющей ключевую роль в патогенезе атеросклероза. С низким содержанием BDNF в крови ассоциировались высокие уровни одного из маркеров ЭД фактора Виллебранда. Вероятно нарушение функции эндотелия приводят к снижению высвобождения BDNF в кровотоки. Эти взаимосвязанные состояния могут быть как причиной, так и следствием друг друга [125].

В ряде исследований отмечены высокие уровни BDNF у больных с нестабильной стенокардией и ИМ [93, 120, 139, 161]. В тоже время выявлена связь между высоким уровнем BDNF и низкой частотой серьезных коронарных событий при ИБС высокого риска [120], а также смертностью [139].

Учеными немецкого центра сердечно-сосудистых исследований Kaess V. M. с соавторами (2015 г.) проведено исследование с участием 3687 пациентов, период наблюдения составил 8,9 лет [129]. Была установлена корреляционная связь между высоким уровнем BDNF и низким риском ССЗ, смертностью. При обследовании испытуемых, разделенных на 4 группы по квартилям, выявлено, что увеличение сывороточного BDNF на 1 единицу снижает риск сердечно-сосудистых событий на 9–12% [129]. При среднем значении BDNF 23,5 ($\pm 8,3$) пг/мл, у пациентов с высоким квартилем BDNF (28,8–64,9 пг/мл) риск сердечно-сосудистых осложнений был на 27–32% ниже, чем у пациентов с низким квартилем BDNF (1,7–17,8 пг/мл) [129].

Согласно литературным данным, BDNF играет важную роль в иммунной системе и воспалительных процессах при атеросклерозе [64, 65, 161, 192]. Макрофаги играют ведущую роль в ответах врожденного звена иммунитета, продуцируя множество рецепторов, которые модулируют его активацию [95, 252]. Последние исследования демонстрируют, что BDNF может влиять на поляризацию макрофагов в атеросклеротических бляшках через активацию своих рецепторов на их поверхности [93, 117, 149, 150, 161]. Активация сигнальных путей NF- κ B и MAPK способствует развитию воспалительной реакции [82, 154, 155, 253]. Кроме того, BDNF оказывает влияние на переход макрофагов к M2 фенотипу, обладающему противовоспалительными свойствами [88, 108, 118].

Результаты экспериментального исследования показали, что при атеросклерозе КА и СД увеличение содержания простагландина E2 и BDNF ассоциировались с активацией CREB/BDNF/TrkB сигнального пути, что приводило к поляризации макрофагов в фенотип M2 и уменьшению воспаления [65]. Кроме того, при высоком уровне BDNF блокируется сигнальный путь STAT3, что способствует увеличению количества M2 макрофагов, снижению содержания провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β , ФНО- α , увеличению ИЛ-10, трансформирующего ростового фактора бета (TGF- β), ИЛ-13, уменьшению площади поражения атеросклерозом [64].

В исследовании Noren Hooten N. с соавторами (2015 г.) обнаружено, что повышенные уровни BDNF коррелируют с уменьшением содержания С-реактивного белка, маркера высокого риска развития ССЗ [182]. Это указывает на важную роль BDNF в процессах воспаления и его возможность влиять на уровень С-реактивного белка [182].

Ангиогенез при атеросклерозе КА считается защитной реакцией организма в ответ на гипоксию и хроническое воспаление. По мнению некоторых исследователей, BDNF оказывает двойное проангиогенное влияние, запуская BDNF/TrkB сигналинг в клетках эндотелия сосудов и одновременно стимулируя рекрутирование клеток костного мозга [133, 135, 136, 219]. Участвуя в регуляции

воспаления и ангиогенеза, BDNF поддерживает выживаемость ЭК и кардиомиоцитов [133, 135].

Таким образом, ИБС относится к многофакторным заболеваниям, развитие которого связано с отягощенным семейным анамнезом, низкой физической активностью, курением, тревожно-депрессивными расстройствами. Несомненно, важная роль в атерогенезе отводится хроническому воспалению, повышенному уровню холестерина ЛПНП и триглицеридов, снижению уровня холестерина ЛПВП, артериальной гипертензии, СД, эндотелиальной дисфункции. Взаимодействие факторов кардиоваскулярного риска и иммуно-метаболических нарушений лежит в основе образования в артериях атеросклеротических бляшек и прогрессирования ИБС.

В последние годы накопились данные об участии BDNF/TrkB сигналинга в поддержании гомеостаза сердечно-сосудистой системы. Однако данные о значении BDNF/TrkB сигналинга в патогенезе ССЗ немногочисленны и противоречивы. Остается малоизученным участие сигналинга в развитии ИБС, что требует дальнейших исследований для понимания его роли в патофизиологических механизмах заболевания с целью выявления новых предикторов коронарного атеросклероза.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1. Дизайн исследования

Работа проводилась в дизайне открытого сравнительного исследования в рамках темы государственного задания Владивостокского филиала ФГБНУ ДНЦ ФПД – НИИ МКВЛ «Патогенетические механизмы заболеваний респираторной системы и коморбидных состояний» (№ АААА-А19-119100290026-5) на базе Медицинского центра ФГАОУ ВО «Дальневосточный федеральный университет» (г. Владивосток).

При проведении исследования соблюдались правила надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципы Хельсинской декларации (пересмотр 2013). Протокол клинического исследования одобрен этическим комитетом Владивостокского филиала ФГБНУ ДНЦ ФПД – НИИ МКВЛ (протокол № 10, 28.12.2020). Пациенты включались в исследование после подписания добровольного информированного согласия.

Экспериментальную группу составили 99 пациентов со стабильной ИБС (отобранных из 998 пациентов с ИБС, которым была проведена КАГ в период с 2021-2022 гг.), контрольную группу составили 30 условно здоровых лиц без заболеваний сердечно-сосудистой системы, сопоставимых по полу и возрасту с основной группой.

Диагностику ИБС проводили в соответствии с рекомендациями Российского научного общества кардиологов (2020 г.) и Европейскими рекомендациям по стабильной ИБС (2020 г.). Диагноз выставляли при наличии типичной клинической картины стенокардии и/или регистрации депрессии сегмента ST на 1 мм и более в двух смежных отведениях при суточном мониторинге электрокардиограммы и/или нагрузочного теста согласно амбулаторной медицинской карте пациента.

Обследование включало сбор жалоб, анамнеза, объективного статуса, анкетирование, лабораторные и инструментальные исследования. Дизайн исследования показан на рисунке 7.

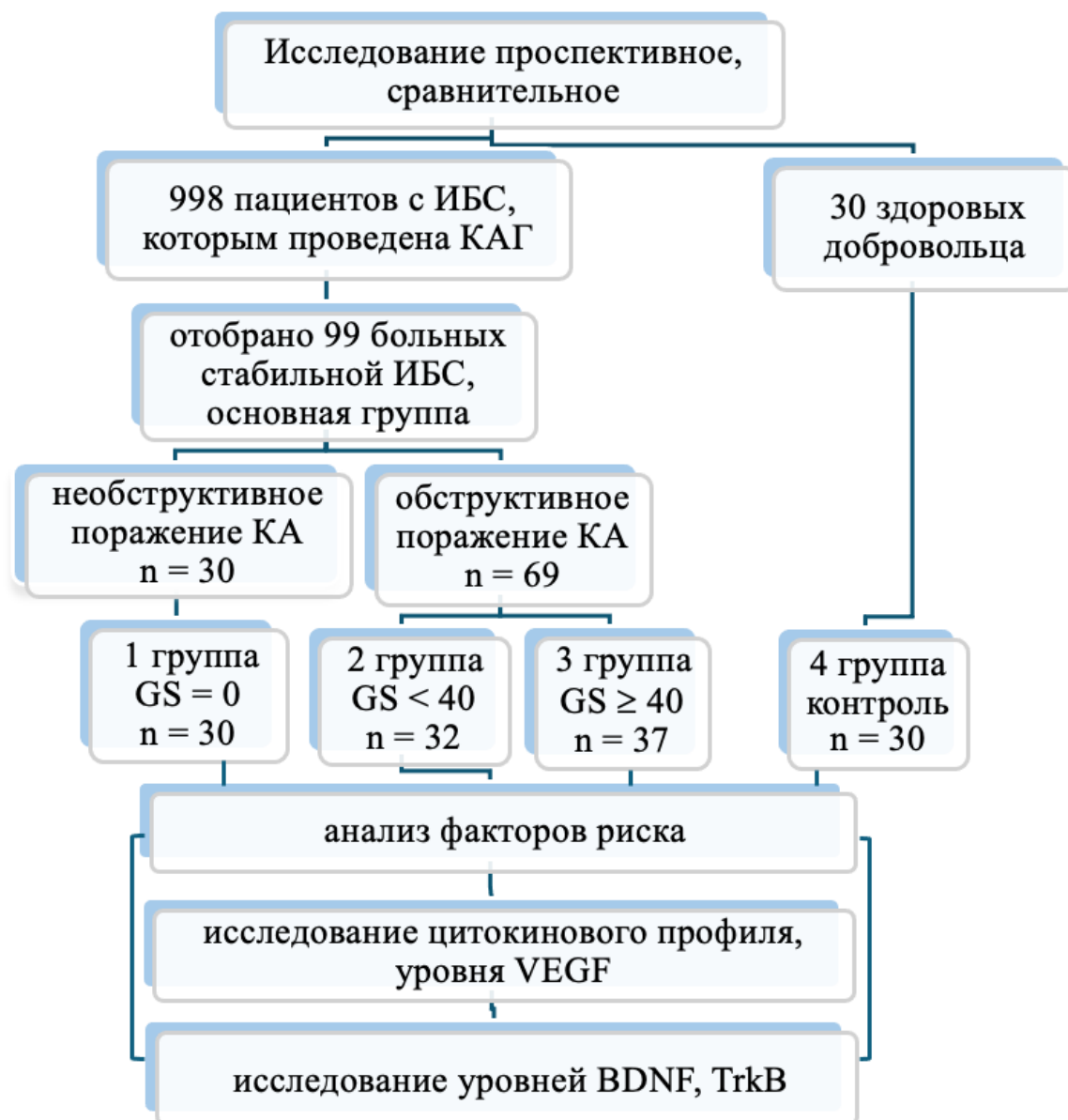


Рисунок 7 – Дизайн исследования.

Критерии включения основной группы:

- 1) диагноз стабильная стенокардия напряжения, имеющая показания для селективной КАГ;
- 2) мужчины и женщины в возрасте от 40 до 75 лет;
- 3) подписанное информированное согласие.

Критерии исключения:

- 1) наличие в анамнезе острого коронарного события или нарушения мозгового кровообращения;
- 2) хроническая сердечная недостаточность (ХСН) (ФВ \leq 50% по Симпсону);
- 3) наличие в анамнезе эндоваскулярной или хирургической реваскуляризации миокарда;
- 4) нарушения ритма и проводимости сердца;
- 5) онкологическое заболевание;
- 6) иммунные и воспалительные заболевания;
- 7) прием антидепрессантов или транквилизаторов;
- 8) диагностированная семейная гиперхолестеринемия;
- 9) отказ пациента от участия в исследовании.

Все пациенты были обследованы в соответствии с поставленными задачами.

2.2. Характеристика обследованных пациентов

В исследовании приняли участие 99 пациентов со стабильной стенокардией, получавшие лечение в Медицинском центре ФГАОУ ВО «Дальневосточный федеральный университет» (г. Владивосток). Пациенты были отобраны в соответствии с критериями включения и исключения из 998 больных с ИБС, которым была в плановом порядке выполнена диагностическая коронароангиография (КАГ).

В экспериментальную группу вошли 99 пациентов с ИБС в возрасте 58–66 лет, средний возраст – 61 год (табл. 2.). Контрольную группу составили 30 здоровых добровольцев в возрасте 53–61 год, средний возраст – 58,5 лет. В экспериментальной группе большинство (61,6%) составили мужчины, в контрольной группе соотношение мужчин и женщин было равнозначным.

По функциональному классу (ФК) стенокардии больные основной группы распределились следующим образом: I ФК составили 22,2%, II ФК – 27,3%, III ФК

– 20,2% и IV ФК – 30,3% случаев. Длительность ИБС варьировала от 3 месяцев до 11 лет (*Me* 2,7 (1,2; 3,65) лет).

Больные ИБС получали стандартное лечение в соответствии с клиническими рекомендациями по диагностике и лечению стабильной ИБС от 2020 г. Статины принимали 62,6% обследованных пациентов.

Таблица 2 – Общая характеристика пациентов

Показатели	Пациенты с ИБС n = 99	Группа контроля n = 30
Возраст, лет	61,0 (58,0; 66,0)	58,5 (53,7; 61,0)
Муж., n (%)	61 (61,6%)	15 (50,0%)
Жен., n (%)	38 (38,4%)	15 (50,0%)
Продолжительность анамнеза ИБС, лет	2,7 (1,2; 3,65)	–
Функциональный класс (ФК) стенокардии, n (%)		
I ФК	22 (22,2%)	–
II ФК	27 (27,3%)	–
III ФК	20 (20,2%)	–
IV ФК	30 (30,3%)	–

В таблице 3 представлены основные клиничко-анамнестические данные больных. Медианное значение ИМТ в основной группе составило 27,68 (25,1; 30,34) кг/м², что превышает показатели нормы и классифицируется как избыточная масса тела. Ожирение выявлено у каждого третьего больного ИБС (29,3%). Низкая физическая активность определена почти у половины больных (45,5%).

Проведена оценка статуса курения: никогда не курившие, курят в настоящее время и бросившие курить (не менее 6 месяцев). Среди больных ИБС не курили 43,4%, отказались от курения 35,4% и 21,2% страдали табачной зависимостью, несмотря на наличие у них ССЗ. Индекс курения (рассчитанный как количество

лет курения x количество выкуриваемых сигарет в день/20) в группе курильщиков составил 40, 0 (25,0; 100,0) у. е., в группе бросивших курить – 15,0 (5,0; 20,0) у. е.

Таблица 3 – Факторы риска у больных ИБС и контрольной группы

Показатели	Пациенты с ИБС n = 99	Группа контроля n = 30
Ожирение ИМТ > 30 кг/м ² , n (%)	29 (29,3%)	7 (23,3%)
Никогда не курившие, n (%)	43 (43,3%)	20 (66,7%)*
Курение	21 (21,2%)	4 (13,3%)*
Отказ от курения	35 (35,4%)	6 (20,0%)*
Семейный анамнез ССЗ, n (%)	69 (69,7%)	10 (33,3%) *
Гиподинамия, n (%)	45 (45,5%)	8 (26,7%)
Артериальная гипертензия, n (%)	87 (87,7%)	–
Сахарный диабет, n (%)	22 (22,2%)	–
Тревожность, n (%)	21 (21,2%)	3 (10,0%)
субклиническая	17 (17,2%)	3 (10,0%)
клинически выраженная	4 (4,0%)	–
Депрессия, n (%)	15 (15,1%)	–
субклиническая	13 (13,1%)	–
клинически выраженная	2 (2,0%)	–
Гиперхолестеринемия, n (%)	35 (35,4%)	–
Прием статинов, n (%)	62 (62,6%)	–

Примечание. Значимость различий: *– p < 0,05 между больными ИБС и контролем.

Отягощенный семейный анамнез ССЗ выявлен в 69,7% случаев. У большинства пациентов (87,7%) выявлена АГ и у 22,2% наблюдался СД. Тревожно-депрессивная симптоматика наблюдалась в 21,2 и 15,1% случаев соответственно.

Данные углеводного и липидного обмена представлены в таблице 4.

Таблица 4 – Характеристика лабораторных показателей у пациентов

Показатели	Пациенты с ИБС n = 99	Группа контроля n = 30
ОХС, ммоль/л	4,65 (3,72; 5,7)	4,5 (3,71; 4,91)
ТГ, ммоль/л	1,35 (1,01; 1,39)	0,9 (0,59; 1,46)*
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,19 (1,01; 1,39)	1,36 (1,28; 1,58)*
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,45 (1,99; 3,62)	2,29 (2,08; 2,82)
Индекс атерогенности, усл. ед.	3,65 (2,77; 4,7)	3,68 (2,43; 3,89)
Глюкоза, ммоль/л	5,7 (5,27; 6,7)	5,0 (4,9; 5,07)*

Примечание. Значимость различий: * – $p < 0,05$ между больными ИБС и контролем.

В основной группе наблюдались пониженные уровни ХС ЛПВП (1,19 против 1,36 ммоль/л, $p < 0,05$) и повышенное содержание триглицеридов (ТГ) (Ме 1,35 против 0,9 ммоль/л, $p < 0,05$) по сравнению с контролем. Концентрация глюкозы крови в основной группе также была выше контрольных значений (Ме 5,7 против 5,0 ммоль/л, $p < 0,05$). Однако, содержание глюкозы у больных ИБС не превышало уровня показателей нормы, которая составляет у здоровых людей менее 6,1 ммоль/л (венозной крови), согласно Российским клиническим рекомендациям по сахарному диабету 2 типа у взрослых от 2019 года.

2.3. Общеклинические методы исследования

Всем пациентам проведено стандартизированное обследование в соответствии с клиническими рекомендациями, утвержденными Минздравом РФ (Стабильная ишемическая болезнь сердца, 04.09.2020). Процедура включала сбор жалоб и анамнеза заболевания, оценку ФР, а также объективный осмотр. Осмотр

включал измерение роста, определение массы тела с помощью стандартного ростомера и электронных медицинских весов фирмы SEKA (Германия). Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывался по формуле: $\text{ИМТ} = \text{масса тела (кг)} / \text{рост (м}^2\text{)}$.

Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний выявляли и оценивали в соответствии с Национальными клиническими рекомендациями «Кардиоваскулярная профилактика 2017» Всероссийского научного общества кардиологов [8]. В диссертационном исследовании учитывались следующие основные факторы риска:

- возраст и пол;
- уровень АГ (величина АД \geq 140/90 мм рт. ст.) или постоянный прием гипотензивных препаратов;
- курение;
- СД (натощак глюкоза $>$ 6,1 ммоль/л в капиллярной и 7,0 ммоль/л в венозной крови);
- отягощенный семейный анамнез ССЗ (инфаркт миокарда или нестабильная стенокардия у мужчин в возрасте $<$ 55 лет, у женщин $<$ 60 лет);
- ожирение (ИМТ \geq 30 кг/м²);
- гиперхолестеринемия (общий холестерин (ОХС) $>$ 5 ммоль/л) или регулярный прием статинов;
- низкая физическая активность (гиподинамия считалась в случае, если физическая активность $<$ 3,5 час/нед);
- психоэмоциональные факторы (тревожность, депрессия).

Для оценки уровня тревоги и депрессии у пациентов использовали «Госпитальную шкалу тревоги и депрессии», состоящую из 14 вопросов. Результаты суммировались и выражались в баллах. Результат менее 8 баллов указывает на отсутствие какого-либо психического расстройства, равный или превышающий 8 баллов – на «вероятное» присутствие расстройства, а выше 10 баллов – на «высокую вероятность» у пациента психического расстройства.

2.4. Лабораторные методы исследования

Определение показателей липидного спектра и глюкозы крови

Параметры липидного спектра крови (ОХС, ТГ, ЛПВП, ЛПНП) у пациентов определяли на биохимическом анализаторе Сапфир-500 (Япония) с использованием наборов фирмы Randox (Ирландия). Уровень глюкозы в сыворотке крови определяли гексокиназным методом на биохимическом анализаторе AU 480 (США), с использованием реагентов Beckman Coulter. Нормой считался уровень глюкозы при значениях $\leq 6,1$ ммоль/л.

Исследование цитокинового профиля, VEGF

У больных ИБС и здоровых лиц выполняли забор крови натощак с использованием вакутайнера («Univac», Россия). Показатели цитокинового профиля, VEGF, BDNF, рецепторы TrkB (NTRK2) определялись в сыворотке крови, полученной путем центрифугирования цельной крови в течение 15 мин. при 3000 об./мин. с использованием центрифуги (мультицентрифуга «СМ-6М», «ELMI», Латвия). Полученная сыворотка была разделена на аликвоты и до проведения исследования хранилась при температуре -80 °С, повторное замораживание не допускалось.

Содержание в сыворотке крови интерлейкинов ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-2, ИЛ-10, фактор некроза опухоли- α и VEGF определяли с помощью метода твердофазного ИФА, применяя реагенты ИФА-БЕСТ (АО «Вектор-Бест», Россия). Данные обрабатывались с использованием программы «FCAP 3.0» (BD, США). Расчёт результатов проводили в соответствии со стандартной калибровочной кривой. Количественное содержание интерлейкинов выражалось в пг/мл, VEGF – в мЕ/мл.

Исследование BDNF и растворимых рецепторов TrkB (NTRK2)

Количественное содержание BDNF и рецепторов TrkB (NTRK2) в периферической крови определяли методом твердофазного ИФА с применением наборов ELISA Kit фирмы Cloude-Clone Corp. (США) и выражали в нг/мл.

Определение цитокинового профиля, VEGF и уровней BDNF, рецепторов TrkB (NTRK2) выполнялось в лаборатории биомедицинских исследований Владивостокского филиала ДНЦ ФПД – НИИМКВЛ.

2.5. Инструментальные методы исследования

Обследованным пациентам выполнялась коронарная ангиография на ангиографической установке Philips Allura Xper FD 20 (Philips Healthcare, Нидерланды). Исследование проводилось по стандартной методике Judkins с использованием лучевого доступа.

Полученные ангиограммы обрабатывались с помощью программы Xcelera (Philips, Нидерланды) опытными рентгенэндоваскулярными хирургами. Специалисты анализировали положение, контуры и тип кровоснабжения сердца (левый, правый, сбалансированный). Затем проводили посегментный анализ коронарного русла с описанием участков кальциноза, наличия и степени сужений просвета артерии, дефектов наполнения и количества пораженных артерий. Обструктивный стеноз коронарной артерии диагностировали при сужении внутреннего диаметра основных артерий и/или ствола левой КА $\geq 50\%$, необструктивный стеноз – при сужении КА $< 50\%$.

Тяжесть коронарного атеросклероза оценивали по шкале Генсини (GS). Степень стеноза и место поражения коронарной артерии оценивали следующим образом: 1 балл за сужение менее чем на 25%, 2 балла за сужение на 26-50%, 4 балла за сужение на 51-75%, 8 баллов за сужение на 76-90%, 16 баллов за сужение на 91-99% и 32 балла за полную окклюзию [102]. Подсчитывали баллы по шкале GS с учетом степени и локализации стеноза артерии (табл. 5). Затем, вышеуказанные баллы в соответствии с различными коронарными ветвями были умножены на соответствующие значения: левая главная артерия $\times 5,0$; проксимальные отделы ПМЖВ и ОА $\times 2,5$; средний отдел ПМЖВ $\times 1,5$; правая коронарная артерия, дистальные сегменты ПМЖВ, диагональная артерия 1

ПМЖВ, левая межжелудочковая ветвь и ветвь тупого края $1 \times 1,0$; другие сегменты артериальных сосудов $\times 0,5$ [12].

Таблица 5 - Шкала Генсини для оценки тяжести коронарного атеросклероза [12].

Локализация стеноза	Коэффициент
Ствол левой коронарной артерии (ЛКА)	5
Передняя межжелудочковая ветвь (ПМЖВ)	
Проксимальный отдел	2,5
Средний отдел	1,5
Дистальный отдел	1
Диагональная артерия 1 (ДВ1)	1
Диагональная артерия 2 (ДВ2)	0,5
Огибающая артерия (ОА)	
Проксимальный сегмент	2,5
Дистальный сегмент	1
Ветвь тупого края 1 (ВТК1)	1
Ветвь тупого края 2 (ВТК2)	0,5
Левая межжелудочковая ветвь	1
Заднебоковая ветвь	0,5
Правая коронарная артерия (ПКА)	
Задняя межжелудочковая артерия	0,5
Процент стеноза коронарной артерии	Количество баллов
1–25%	1
26–50%	2
51–75%	4
76–90%	8
91–99%	16
Окклюзия	32

Затем рассчитывали индекс GS, суммируя результаты умножения каждого балла, отражающего процент стеноза коронарной артерии, на коэффициент для каждого сегмента КА.

2.6. Методы статистического анализа

Статистическую обработку результатов исследования осуществляли с помощью статистических программ IBM SPSS Statistics 26,0 (StatSoft Inc.,) и JASP (Нидерланды). Результаты статистической обработки представляли в виде медианы (Me), верхнего (Q25) и нижнего квартилей (Q75). Для проверки совпадения распределения полученных количественных показателей с нормальным в группах использовали критерий согласия Колмогорова–Смирнова, тест Шапиро–Уилка, графическое изображение гистограмм распределения и анализ их Q-Q графиков. Гистограмма представляла собой оценку распределения вероятностей непрерывной переменной (если график имеет приблизительно колоколообразную форму и симметричен относительно среднего значения, то данные распределены нормально). График Q–Q представлял собой диаграмму рассеяния, созданную путем сопоставления двух наборов квантилей Q1 и Q3. Качественные показатели представлены в абсолютных числах (n) и процентах (%). Для решения проблемы множественных сравнений использована поправка Бонферрони. Статистическую значимость различий между двумя независимыми группами оценивали с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни, при сравнении средних значений в трех и более группах использовали тест Краскела–Уоллиса. Для сравнения статистических совокупностей по качественным показателям использовали критерий χ^2 Пирсона. Используя показатели относительного риска (ОР) и доверительного интервала (ДИ), оценивали влияние факторов риска ССЗ на индивидуальный риск развития ИБС. Информативные признаки со значением ДИ более 1,0 рассматривались как наиболее значимые факторы. Для классификации групп по числовым переменным BDNF и TrkB применялся метод k -средних кластерного анализа. Степень взаимосвязи между двумя переменными оценивали с помощью ранговой корреляции Спирмена (r) и множественного линейного регрессионного анализа. Сила связи между переменными определялась с помощью шкалы Чеддока, где $r = 0,3–0,5$ – связи слабой силы, $r = 0,51–0,7$ – связи средней силы и $r = 0,71–0,95$ – связи высокой

силы. Применение математических моделей использовалось для создания способов прогнозирования, значимость которых оценивалась по показателям чувствительности и специфичности. Значимость различий изучаемых параметров принималась при $p < 0,05$.

ГЛАВА 3. ОЦЕНКА ВЗАИМОСВЯЗИ МЕЖДУ ТЯЖЕСТЬЮ КОРОНАРНОГО АТЕРОСКЛЕРОЗА И ФАКТОРАМИ РИСКА, ПОКАЗАТЕЛЯМИ ВОСПАЛЕНИЯ, АНГИОГЕНЕЗА У БОЛЬНЫХ СТАБИЛЬНОЙ ИБС

3.1. Ангиографическая характеристика и количественная оценка коронарного атеросклероза

Проведена оценка ангиограмм 99 больных стабильной ИБС. По результатам КАГ обструктивные стенозы выявлены у 69 (69,9%) и необструктивные стенозы – у 30 (30,3%) пациентов. Пациенты с обструктивным стенозом коронарных артерий были распределены на группы в соответствии с количеством пораженных сосудов. В группу больных с поражением одной артерии вошли 21 чел. (30,4%), в группу больных с поражением двух артерий – 25 чел. (36,2%), группа больных с поражением трёх и более артерий составили 23 чел. (33,3%) (рисунок 8).

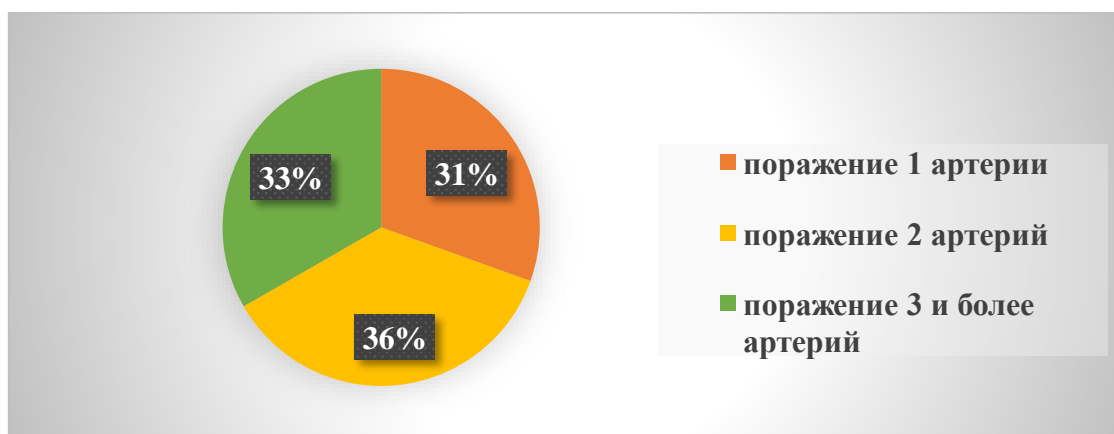


Рисунок 8 – Распределение пациентов с ИБС по количеству пораженных коронарных артерий, %.

При оценке тяжести коронарного атеросклероза по шкале Генсини (GS) установлено, что у пациентов с обструктивным поражением артерий индекс GS

находился в пределах от 8 до 199 баллов, а медиана составила 40,00 (22,0; 84,0) баллов. Значение медианы было принято за отрезную точку выделения группы пациентов с умеренным поражением КА ($GS < 40$) и с тяжелым поражением КА ($GS \geq 40$).

Следует отметить, что в группе пациентов с поражением одной КА (1КА) медиана составила 14 баллов, в группе с поражением двух КА (2КА) – 38 баллов, в группе с поражением трех КА (3КА) – 84 балла. (табл. 6, рисунок 9).

Таблица 6 – Распределение больных ИБС по тяжести коронарного атеросклероза по шкале Gensini с учетом степени стеноза и количества пораженных артерий, n(%)

Степень стеноза коронарных артерий, %	Индекс Gensini, Me (Q1; Q3)			
	40,0 (22,0; 84,0)	14,0 (12,0; 24,0)	38,0 (26,0; 60,0)	84,0 (70,0; 119,0)
	ОПКА n = 69	1 КА n = 21	2 КА n = 25	3 КА n = 23
50–74%	4 (5,8%)	3 (14,3%)	1 (4,0%)	–
75–89%	27 (39,1%)	12 (57,1%)	9 (36,0%)	6 (26,1%)
90–99%	17 (24,6%)	5 (4,3%)	6 (24,0%)	6 (26,1%)
ХОКА	21 (30,4%)	1 (4,8%)	9 (36,0%)	11 (47,8%)

Примечание: ХОКА – хроническая окклюзия коронарной артерии, ОПКА – обструктивное поражение коронарной артерии.

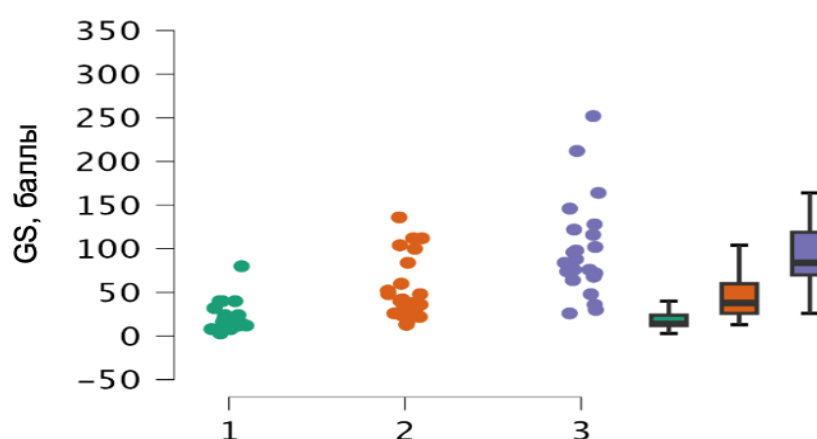


Рисунок 9 – Количество баллов по шкале GS у больных ИБС в зависимости от количества пораженных артерий.

Примечание: 1 – однососудистое поражение коронарных артерий, 2 – двухсосудистое поражение коронарных артерий, 3 – трехсосудистое поражение коронарных артерий.

В группе больных ИБС с необструктивным стенозом КА ($n = 30$) медиана индекса GS составила 0 баллов ($Me\ 0\ (0; 3,0)$).

Проведен расчет индекса GS в зависимости от функционального класса стенокардии. Результаты исследования показали, что у больных с повышением ФК индекс GS также увеличивался. Максимальные его значения были достигнуты в группе с IV ФК по сравнению с больными I, II и III ФК ($Me\ 60,0$ против 2,0; 34,0 и 36,0 баллов соответственно, $p < 0,001$). Данные представлены на рисунке 10.

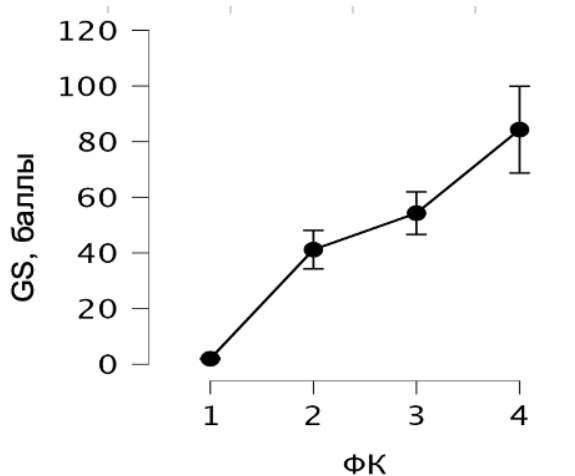


Рисунок 10 – Графическое изображение *Me* индекса GS у больных ИБС: I ФК – GS 2,0 (1,25; 3,0), II ФК – 34,0 (14,5; 51,0), III ФК – 36,0 (23,0; 80,0) и IV ФК – 60,0 (34,0; 120,0) баллов.

На основании ангиографических данных и *Me* индекса GS = 40 баллов, принятого за пороговое значение для определения степени тяжести коронарного атеросклероза, были сформированы три группы наблюдения. В 1-ю группу вошли 30 больных ИБС без обструктивного поражения КА (индекс GS = 0), во 2-ю группу – 32 пациента с умеренным поражением КА (индекс GS < 40), в 3-ю группа – 37 пациентов с тяжелым поражением КА (индекс GS ≥ 40). В 4-ю группу (контрольную) вошли 30 здоровых добровольцев.

В группах, сформированных с учетом тяжести коронарного атеросклероза, проанализирована частота встречаемости факторов сердечно-сосудистого риска, состояние цитокинового статуса, уровень VEGF.

3.2. Анализ факторов сердечно-сосудистого риска

Проведен сравнительный анализ распространенности кардиоваскулярных факторов риска среди больных ИБС с различной степенью тяжести коронарного атеросклероза (рисунок 11).

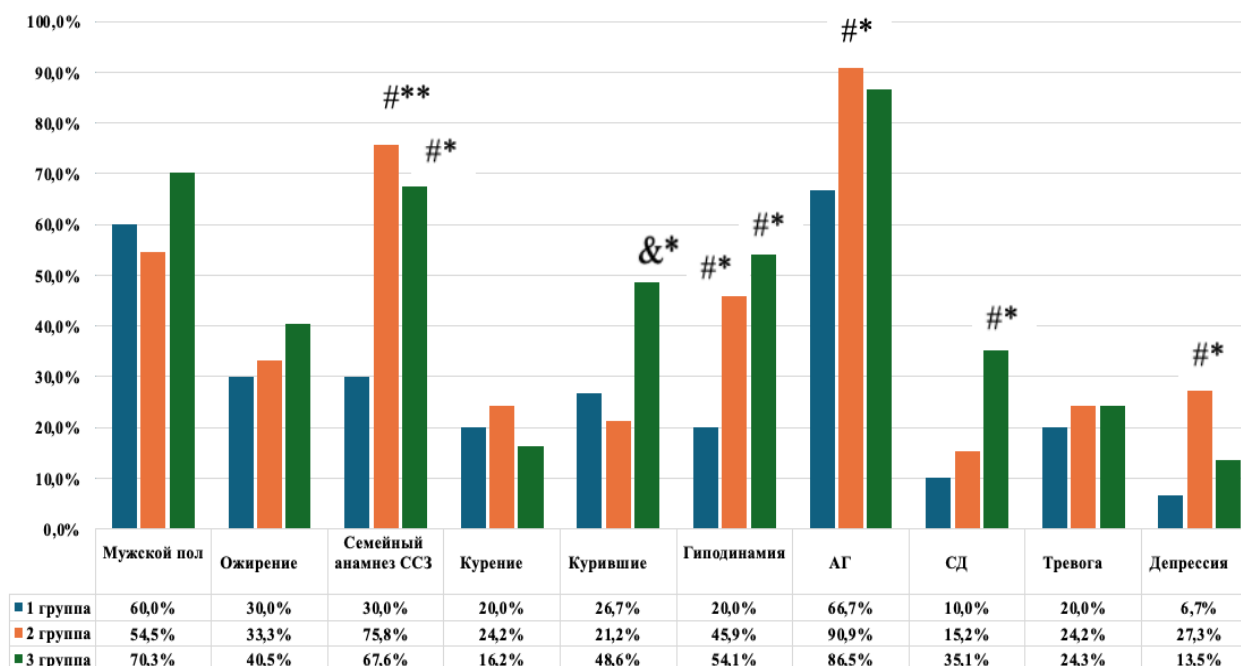


Рисунок 11 – Распространенность факторов риска среди больных ИБС в зависимости от степени тяжести поражения коронарных артерий.

Примечание: 1-я группа – индекс GS = 0, 2-я группа – индекс GS < 40, 3-я группа – индекс GS ≥ 40. Статистически значимые различия: # – с группой 1; & – между 2-й и 3-й группами, где * – p < 0,05; ** – p < 0,001.

У больных ИБС без обструктивного поражения КА (1-я группа) такие ФР как отягощенный семейный анамнез ССЗ, гиподинамия, СД и депрессивные расстройства выявлялись статистически значимо меньше, чем в группах больных с умеренным и тяжелым поражением КА (2-я и 3-я группа соответственно).

У больных ИБС с умеренным поражением КА (2-я группа), по сравнению с 1-й группой наблюдаемость семейного анамнеза заболеваний ССС была выше в 2,5 раза (p < 0,001), АГ – в 1,4 раза (p = 0,018), гиподинамии – в 1,5 раза (p = 0,026).

Кроме того, частота депрессивных состояний в 4,1 раза превышала аналогичные показатели 1-й группы ($p = 0,028$).

У больных ИБС с тяжелым поражением КА (3-я группа) распространенность семейного анамнеза ССЗ была выше в 2,25 раза, гиподинамии – в 2,7 ($p = 0,003$ и $p = 0,005$ соответственно) и СД – в 3,5 раза, чем в 1-й группе ($p = 0,017$).

В ходе исследования установлено, что у больных с обструктивным поражением КА количество ФР у одного пациента было в 1,5 больше, чем у больных без обструктивного поражения (Me 6,0 (4,5; 7,0) против 4,0 (3,0; 4,25); $p < 0,001$).

Анализ ФР показал, что 2-я и 3-я группы отличались по количеству бросивших курить. В группе больных с индексом GS ≥ 40 баллов бывших курильщиков было в 2,3 раза больше по сравнению с группой GS < 40 баллов (48,6% против 21,2%, $p = 0,022$). Но следует отметить тот факт, что средний показатель индекса GS у больных с длительным стажем курения превосходил аналогичный показатель у больных, которые никогда не курили (Me индекса GS 44,0 против 32,0 баллов, $p = 0,043$).

Распространенность ожирения в группах наблюдения статистически значимо не отличалась ($p > 0,05$). Однако была отмечена тенденция к более высокой частоте встречаемости данного фактора в 3-й группе (40,5%) по сравнению с 1-й (30,0 %) и 2-й группами (33,3%).

Проведенный анализ биохимических показателей крови выявил значимые отличия у пациентов в содержании глюкозы крови и холестерина ЛПВП (табл. 7).

У пациентов 3-й группы концентрация глюкозы превышала аналогичные показатели 1-й и 2-й группы на 28,8% ($p < 0,001$) и 14% ($p = 0,008$) соответственно, но не выходила за границы референсных значений. В 3-й группе содержание ХС ЛПВП было статистически значимо ниже по сравнению с показателями 1-й и 2-й группы на 14% ($p = 0,003$) и 20% ($p = 0,025$) соответственно.

На основе этих данных отмечено, что максимальные уровни глюкозы и минимальные уровни ХС ЛПВП наблюдались у больных с тяжелым поражением КА.

Таблица 7 – Показатели уровня глюкозы крови и липидного профиля у больных ИБС с различной степенью тяжести поражения коронарных артерий, Me (Q₁; Q₃)

Показатели	Индекс Gensini, баллы			Уровень значимости, p
	GS = 0 1-я группа n = 30	GS < 40 2-я группа n = 32	GS ≥ 40 3-я группа n = 37	
Глюкоза, ммоль/л	5,2 (4,9; 5,8)	5,9 (5,25; 6,64)	6,7 (5,65; 9,05)	p₁₋₂ = 0,018 p₁₋₃ < 0,001 p₂₋₃ = 0,008
ОХС, ммоль/л	4,9 (4,4; 5,72)	4,59 (3,77; 5,07)	4,23 (3,47; 5,27)	p ₁₋₂ = 0,205 p ₁₋₃ = 0,064 p ₂₋₃ = 0,553
ТГ, ммоль/л	1,35 (1,05; 2,43)	1,3 (0,94; 1,85)	1,26 (0,89; 1,87)	p ₁₋₂ = 0,397 p ₁₋₃ = 0,228 p ₂₋₃ = 0,737
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,26 (1,11; 1,53)	1,36 (1,02; 1,46)	1,09 (1,0; 1,25)	p ₁₋₂ = 0,804 p₁₋₃ = 0,003 p₂₋₃ = 0,025
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,9 (2,26; 3,57)	2,64 (2,12; 3,1)	2,58 (1,93; 3,28)	p ₁₋₂ = 0,259 p ₁₋₃ = 0,177 p ₂₋₃ = 0,707
Индекс атерогенности, усл. Ед.	3,90 (3,4; 4,7)2	3,59 (2,77; 4,07)	3,23 (2,47; 4,19)	p ₁₋₂ = 0,173 p₁₋₃ = 0,034 p ₂₋₃ = 0,437

Предметом дальнейшего рассмотрения явилась оценка основных факторов, влияющих на развитие коронарного атеросклероза у больных ИБС. Для её определения был проведен анализ относительного риска (ОР) (табл. 8).

Полученные результаты показали, что риск развития умеренного коронарного атеросклероза увеличивается у больных, имеющих семейный анамнез заболеваний ССС в 3 раза, АГ – в 2,5 раза, депрессивные расстройства и низкую физическую активность или полное её отсутствие – в 2 раза, по сравнению с

лицами, не имеющих данных факторов сердечно-сосудистого риска. Риск развития тяжелого коронарного атеросклероза у больных ИБС возрастает в 1,7 раза при наличии сопутствующего СД.

Таблица 8 – Влияние факторов риска на величину поражения коронарных артерий

Факторы риска	Индекс GS, баллы	Уровень значимости, р	Относительный риск (ОР)	95% ДИ
Семейный анамнез ССЗ	GS < 40	< 0,001	2,94	1,501–5,762
	GS ≥ 40	0,002	2,02	1,233–3,315
Низкая физическая активность	GS < 40	0,026	1,72	1,095–2,711
	GS ≥ 40	0,005	1,85	1,219–2,824
АГ	GS < 40	0,018	2,6	1,023–10,09
Депрессия	GS < 40	0,028	1,81	1,202–2,738
СД	GS ≥ 40	0,017	1,72	1,187–2,511
Количество ФР	GS < 40	<0,001	3,28	1,50–7,14
	GS ≥ 40	<0,001	3,47	1,55–7,78

Примечание. доверительный интервал (ДИ) не менее 1.

Наличие более 5 факторов риска свидетельствует об объективной возможности развития обструктивного поражения коронарных сосудов.

Подводя итоги исследования факторов сердечно-сосудистого риска, следует отметить, что данные факторы во многом определяют характер и интенсивность поражения коронарного русла. К независимым предикторам развития ИБС с обструктивным коронарным атеросклерозом относятся отягощенный семейный анамнез ССЗ и гиподинамия. Артериальная гипертензия и развитие депрессивных расстройств увеличивают риск формирования у больных ИБС умеренного

поражения коронарных артерий. Риск формирования тяжелого коронарного атеросклероза возрастает у больных ИБС с сопутствующим СД, гипергликемией, длительным стажем курения и низким уровнем ХС ЛПВП. При наличии нескольких факторов сердечно-сосудистого риска у одного больного втрое увеличивается риск развития обструктивного коронарного атеросклероза.

3.3. Определение уровня VEGF и цитокинов в крови больных ИБС с различной степенью тяжести коронарного атеросклероза

Содержание VEGF у больных ИБС варьировало от 32,4 до 496,4 мЕ/мл, *Me* составила 143,3 (108,3; 216,3) мЕ/мл), что было сопоставимо с группой контроля (*Me* 140,65 (112,92; 204,88) мЕ/мл, $p > 0,05$). Однако с увеличением индекса GS содержание VEGF увеличивалось. Самый высокий его уровень наблюдался у пациентов с тяжелым коронарным атеросклерозом (*Me* 187,8 (118,2; 306,6) мЕ/мл) (рисунок 12, табл. 9).

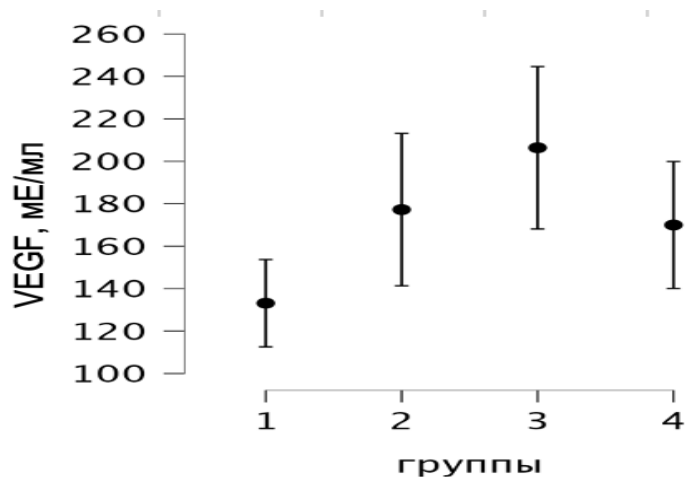


Рисунок 12 – Интервальный график уровней VEGF.

Примечание: 1-я группа (GS = 0); 2-я группа (GS < 40); 3-я группа (GS ≥ 40); 4-я – контроль.

Уровень VEGF у больных 1 группы с необструктивным поражением КА и больных 2 группы с умеренным поражением КА был аналогичен уровню VEGF в контрольной группе ($p > 0,05$). Концентрация VEGF в сыворотке крови у больных

3-й группы с тяжелым поражением КА превышала на 34% ($p < 0,001$) значение показателя у лиц контрольной группы, на 65% ($p < 0,001$) – у больных 1-й и на 18% ($p = 0,014$) – 2-й группы. В результате корреляционного анализа выявлена прямая связь слабой силы между фактором VEGF и индексом GS ($r = 0,287$; $p = 0,004$).

Проведен анализ цитокинового профиля сыворотки крови у больных ИБС с разной степенью тяжести коронарного атеросклероза (табл. 9).

Таблица 9 – Показатели уровня VEGF и цитокинового профиля обследуемых, $Me (Q_1; Q_3)$

Данные	Группа 1 GS = 0 n = 30	Группа 2 GS < 40 n = 32	Группа 3 GS ≥ 40 n = 37	Группа 4 Контроль n = 30	Манна– Уитни, p
VEGF, мЕ/мл	114,03 (106,22; 149,46)	159,2 (106,1; 230,2)	187,8 (118,2; 306,6)	140,65 (112,92; 204,88)	$p_{1-3} < 0,001$ $p_{3-4} < 0,001$ $p_{2-3} = 0,014$
ИЛ-2, пг/мл	2,21 (2,18;2,29)	2,26 (2,15; 2,42)	2,25 (2,13;2,38)	2,51 (2,27; 2,56)	$p_{1-4} < 0,05$ $p_{3-4} < 0,05$
ИЛ-4, пг/мл	1,89 (1,78;2,09)	1,91 (1,77; 2,18)	2,0 (1,86; 2,10)	3,21 (2,57; 3,53)	$p_{1-4} < 0,001$ $p_{2-4} < 0,001$ $p_{3-4} < 0,001$
ИЛ-6, пг/мл	4,62 (4,48;5,74)	4,72 (4,21; 5,28)	5,72 (5,34; 6,47)	4,55 (4,16; 5,59)	$p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} = 0,001$ $p_{3-4} < 0,001$
ИЛ-10, пг/мл	4,99 (4,38;6,22)	4,91 (4,36; 5,33)	4,81 (4,24; 5,86)	5,34 (4,64; 6,67)	$p > 0,05$
ФНО- α , пг/мл	1,24 (1,15; 1,46)	1,53 (1,45; 1,68)	1,51 (1,32; 1,7)	1,08 (1,02; 1,4)	$p_{2-4} < 0,001$ $p_{3-4} < 0,001$
ИЛ-6/ИЛ-10	0,92 (0,88;1,05)	0,98 (0,83; 1,12)	1,29 (0,90; 1,43)	0,89 (0,72; 1,14)	$p_{1-3} = 0,001$ $p_{2-3} = 0,014$ $p_{3-4} = 0,009$
ФНО- α / ИЛ-10	0,29 (0,21; 0,54)	0,35 (0,18; 0,69)	0,34 (0,29; 0,72)	0,24 (0,23; 0,52)	$p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-4} < 0,001$ $p_{3-4} < 0,001$

У пациентов 1-й группы отмечалось статистически значимое снижение уровня ИЛ-4 на 41% ($p < 0,001$) и ИЛ-2 на 12% ($p < 0,05$) в сравнении с показателями контрольной группы. Также у пациентов этой группы выявлено снижение концентрации ИЛ-6 на 19% ($p < 0,05$) в сравнении с показателями у пациентов 3-й группы.

У пациентов 2-й группы наблюдалось статистически значимое ($p < 0,001$) повышение на 42% уровня ФНО- α и снижение на 40% ИЛ-4 в сравнении с показателями контрольной группы. У этих больных концентрация ИЛ-6 была ниже на 17,5% ($p = 0,001$) относительно показателя у пациентов 3-й группы.

У больных 3-й группы с тяжелым поражением КА установлено статистически значимое увеличение содержания провоспалительных цитокинов ФНО- α на 40% ($p < 0,001$), ИЛ-6 на 26% ($p < 0,001$) и снижение уровня ИЛ-2 на 10% ($p < 0,05$), ИЛ-4 на 37,8 % ($p < 0,001$) в сравнении с показателями контрольной группы.

Во всех группах наблюдения выявлено статистически незначимое снижение уровня ИЛ-10 на 9 % ($p > 0,05$) по сравнению с контролем.

Показатели иммуновоспалительного статуса определяли с помощью цитокиновых индексов (ЦИ) ИЛ-6/ИЛ-10 и ФНО- α /ИЛ-10. Содержание ИЛ-10 имело важное диагностическое значение, хотя статистически значимо не различалось между группами.

Полученные результаты показали, что у пациентов 3-ей группы значение индекса ИЛ-6/ИЛ-10 было выше на 32% ($p = 0,014$) в сравнении с показателем в 1-й группе, на 40% ($p = 0,001$) – во 2-й группе, на 45% ($p = 0,009$) – в контрольной группе. У больных 1-й и 2-й группы значение индекса ИЛ-6/ИЛ-10 статистически значимо не отличалось от показателя контрольной группы ($p > 0,05$). Значение индекса ФНО- α /ИЛ-10 во 2-ой и 3-ей группах в 1,5 раза ($p < 0,001$) превышало аналогичный показатель контрольной группы. При этом значение этого индекса у пациентов 3-й группы было на 17% ($p < 0,001$) выше, чем в 1-й группе.

Полученные данные свидетельствуют, что с возрастанием тяжести поражения коронарных артерий усиливается воспалительная реакция, о чем свидетельствует увеличение содержания провоспалительных цитокинов.

В ходе исследования для выявления взаимосвязи между тяжестью поражения КА и воспалением применялся корреляционный анализ по Спирмену. Установлена прямая связь между индексом *GS* и ИЛ-6 ($r = 0,467$; $p < 0,001$), индексом ИЛ-6/ИЛ-10 ($r = 0,346$, $p < 0,05$). В то же время между другими цитокинами и показателями тяжести коронарного атеросклероза статистически значимых корреляций не обнаружено.

В результате регрессионного анализа установлена роль ИЛ-6 в качестве прогностического фактора развития тяжелого коронарного атеросклероза. Выявлено, что с повышением уровня ИЛ-6 возрастает более чем в 3,5 раза шанс развития тяжелого поражения КА (ОШ = 3,835; 95% ДИ 1,8–8,176, $p < 0,001$).

С помощью ROC-анализа определены пороговые значения, чувствительность и специфичность биомаркера ИЛ-6 (рисунок 13).

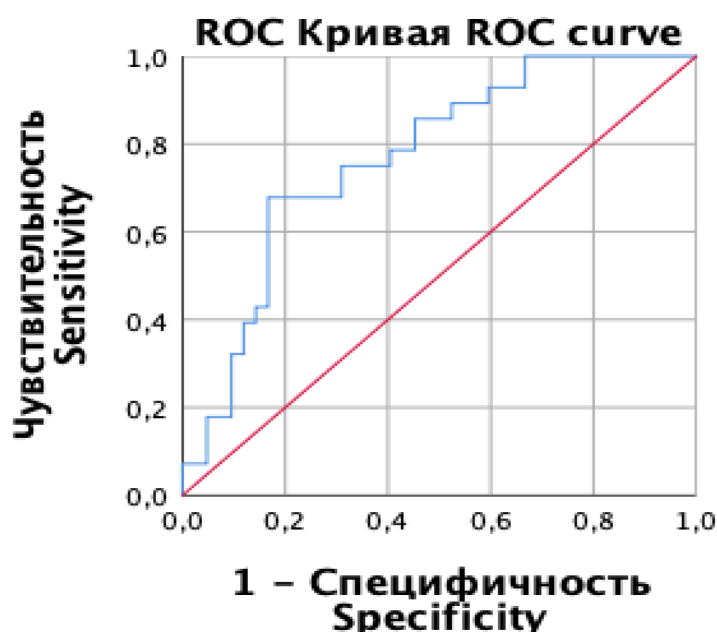


Рисунок 13 – ROC-кривая оценки ИЛ-6 для прогноза тяжелого поражения коронарных артерий ($GS \geq 40$ баллов).

Результаты анализа показали, что пороговое значение уровня ИЛ-6 для верификации ИБС с тяжелым коронарным атеросклерозом равно 5,19 пг/мл ($p < 0,001$). Установленный биомаркер характеризуется чувствительностью 75,0% и специфичностью 70,0 %, $p < 0,001$. Площадь под кривой (area under the curve, AUC), составившая 0,767 (95% ДИ 0,765–0,879, $p < 0,001$), свидетельствует о высокой диагностической ценности ИЛ-6 и хорошем качестве модели.

Полученные результаты позволяют сделать заключение, что при стабильной ИБС исходно повышенный уровень VEGF возрастает по мере прогрессирования заболевания, достигая наивысших значений при ИБС с тяжелым поражением КА. Это указывает на активацию процессов ангиогенеза в условиях ишемии миокарда. Цитокиновый профиль при стабильной ИБС характеризуется цитокиновым дисбалансом вследствие повышения уровня провоспалительных цитокинов (ФНО- α , ИЛ-6) и снижения противовоспалительного (ИЛ-4) и регуляторного (ИЛ-2) цитокинов. Выявлено усиление цитокинового дисбаланса и провоспалительного потенциала при возрастании степени тяжести коронарного атеросклероза. Это подтверждается тем, что у больных ИБС с тяжелым коронарным атеросклерозом наиболее высокое содержание ИЛ-6 и значение индекса ИЛ-6/ИЛ-10. Прогностическим фактором развития тяжелого коронарного атеросклероза является ИЛ-6. Показана диагностическая значимость ИЛ-6. Увеличение его содержания в крови увеличивает в 3,5 раза шанс выявления тяжелого коронарного атеросклероза и свидетельствует о прогрессировании заболевания.

ГЛАВА 4. BDNF/TRKB СИГНАЛИНГ У БОЛЬНЫХ СТАБИЛЬНОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

4.1. Уровень сывороточного BDNF и рецептора TrkB у больных ИБС

У 129 пациентов изучено содержание BDNF и рецептора TrkB в периферической крови. За контрольные значения уровней BDNF и TrkB приняты показатели, определенные в сыворотке крови 30 условно здоровых лиц.

Медианное значение BDNF у больных ИБС ($n = 99$) составило 22,35 (17,5; 25,95) нг/мл, что было сопоставимо с контрольной группой (Me 22,01 (21,47; 23,25) нг/мл, $p = 0,665$). Значимых различий в уровнях BDNF между группами с обструктивным и необструктивным поражением КА и контролем не обнаружено ($p > 0,05$) (табл. 10).

Таблица 10 – Уровень BDNF и TrkB в сыворотке крови у больных ИБС

Данные	Группа 1 GS = 0 n = 30	Группа 2 GS < 40 n = 32	Группа 3 GS ≥ 40 n = 37	Группа 4 (контроль) n = 30	Критерий Манна– Уитни, p
BDNF, нг/мл	21,68 (12,68; 24,09)	22,91 (8,32; 26,17)	22,35 (20,87; 23,0)	22,01 (21,47; 23,25)	$p > 0,05$
TrkB, нг/мл	1,27 (0,81; 1,8)	1,1 (1,1; 1,65)	1,18 (1,14; 1,47)	0,61 (0,55; 1,05)	$p_{1-4} < 0,001$ $p_{2-4} = 0,008$ $p_{3-4} < 0,001$

У пациентов со стабильной ИБС уровень TrkB в крови был выше, чем в контрольной группе. У пациентов 1-й группы с необструктивным коронарным атеросклерозом уровень TrkB превышал в 2 раза ($p < 0,001$) значение показателя в

контрольной группе. У пациентов с обструктивным коронарным атеросклерозом уровень TrkB был выше контрольных значений в 1,8 раза ($p = 0,008$) при умеренном поражении КА (2-й группа) и в 1,9 раза ($p < 0,001$) при тяжелом поражении КА (3-я группа).

Полученные данные свидетельствуют, что при ИБС увеличение содержания растворимого рецептора TrkB в сыворотке крови не ассоциируется со степенью тяжести поражения КА.

При анализе средних значений уровня BDNF в группах наблюдения значимых различий с контрольной группой не обнаружено. Но следует отметить широкий диапазон содержания BDNF у больных с обструктивным поражением КА (рисунок 14 А).

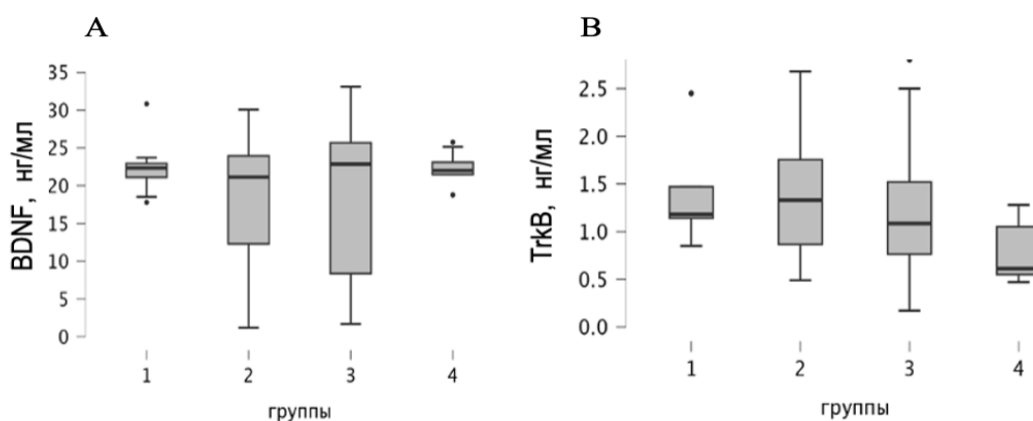


Рисунок 14 – Диаграмма диапазона уровня BDNF (А) и TrkB (В) у обследуемых больных ИБС.

Примечание: 1-я группа – GS = 0; 2-я группа – GS < 40; 3-я группа – GS ≥ 40; 4-я – контроль.

У больных ИБС с умеренным поражением КА (2-я группа) содержание BDNF находилось в диапазоне от 1,2 до 30,08 нг/мл, размах вариации R ($X_{\max} - X_{\min}$) составил 28,88 нг/мл (коэффициент вариации (CV) = 49,7%). В 3-й группе пациентов с тяжелым поражением КА уровень BDNF определялся в диапазоне от 1,7 до 33,1 нг/мл, размах вариации R = 31,4 (CV = 52,2%). У пациентов 1-й группы с необструктивным поражением КА уровень BDNF находился в диапазоне от 17,8

до 30,83 нг/мл, размах вариации $R = 13,03$ ($CV = 10,6\%$) был в 2 раза меньше, чем у пациентов 2-й и 3-й группы. У здоровых лиц в группе контроля уровень BDNF находился в узком диапазоне от 18,78 до 25,75 нг/мл, размах вариации R составил 6,97 ($CV = 9,5\%$).

У больных ИБС с обструктивным поражением КА также выявлен значительный разброс содержания в крови TrkB (рисунок 14, В). Во 2-й группе больных с умеренным поражением КА уровень TrkB находился в диапазоне от 0,49 до 2,68 нг/мл, размах вариации R составил 2,19 нг/мл ($CV = 44,1\%$). В 3-й группе больных с тяжелым поражением КА уровень TrkB определялся в диапазоне от 0,17 до 2,8 нг/мл, размах вариации $R = 2,63$ ($CV = 50,6\%$). В 1-й группе у пациентов без обструктивного поражения КА уровень TrkB находился в диапазоне от 0,85 до 2,45 нг/мл, размах вариации $R = 1,6$ нг/мл ($CV = 38,8\%$) был в 1,5 раза меньше, чем у пациентов 2-й и 3-й группы. В группе контроля уровень TrkB находился в узком диапазоне от 0,47 до 1,28 нг/мл, размах вариации R составил 0,81 ($CV = 37,6\%$).

Автором проведена оценка влияния изучаемых переменных на уровень BDNF с помощью множественного пошагового регрессионного анализа. В анализ включались статистически значимые исходные показатели или показатели, коррелирующие с BDNF (рисунок 15).

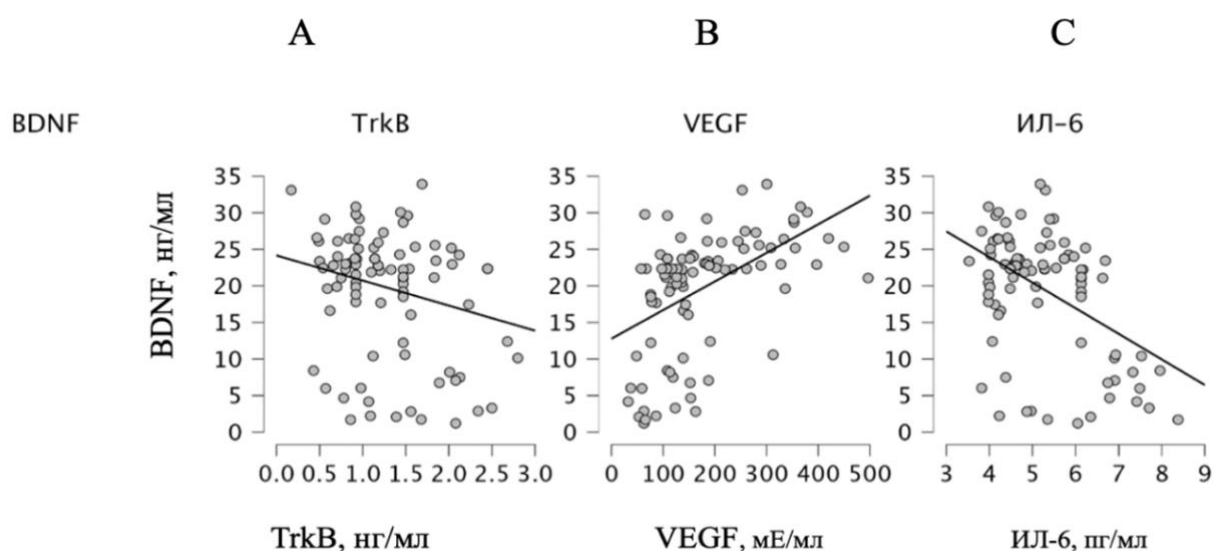


Рисунок 15 – Диаграмма рассеивания между показателями BDNF и TrkB (А), BDNF и VEGF (В), BDNF и ИЛ-6 (С).

В ходе исследования выделены три предиктора, оказывающие влияние на уровень BDNF. К ним относится растворимый рецептор TrkB ($\beta = -0,237$, $p = 0,009$); фактор роста эндотелия сосудов VEGF ($\beta = 0,490$, $p < 0,001$); провоспалительный цитокин ИЛ-6 ($\beta = -0,339$, $p < 0,001$). Влияние этих факторов на содержание циркулирующего BDNF подтверждается прямой сильной связью между ним и выделенными предикторами, коэффициент множественной корреляции ($R=0,734$). Коэффициент детерминации $R^2 = 0,539$ свидетельствует о том, что доля влияния TrkB, VEGF и ИЛ-6 на уровень BDNF составляет 54%, на 46% приходятся неучтенные или неизвестные факторы. Средняя ошибка аппроксимации $A^{\bar{}}$ составила 6,54% при допустимом пороговом значении для хорошей модели $< 10\%$, что указывало на высокое качество данной математической модели.

На основании полученных результатов можно сделать заключение о связи между уровнем циркулирующего BDNF и содержанием VEGF, TrkB и ИЛ-6. С увеличением содержания BDNF снижается содержание TrkB, ИЛ-6 и увеличивается уровень VEGF, что свидетельствует об уменьшении активности воспаления и активации васкулогенеза.

4.2. Классификация уровней BDNF и TrkB у больных ИБС

Учитывая широкий диапазон циркулирующих BDNF и TrkB у больных стабильной ИБС проведена классификация объектов методом k-средних кластерного анализа с целью выделения наиболее часто встречающихся вариантов соотношения этих показателей. Число кластеров было выбрано априорно и определялось в процессе разделения множества на группы по их схожести. Среднее значение переменной в кластере сравнивали со средним значением в группе контроля.

У пациентов с ИБС классифицировано 99 объектов и получено 3 кластера, каждый из которых объединяет наиболее однородные объекты (рисунок 16; табл.11).

Первый кластер (К1) составили 55 больных стабильной ИБС с уровнем BDNF равным показателю контрольной группы и уровнем TrkB, превосходившем показатель группы контроля в 2 раза.

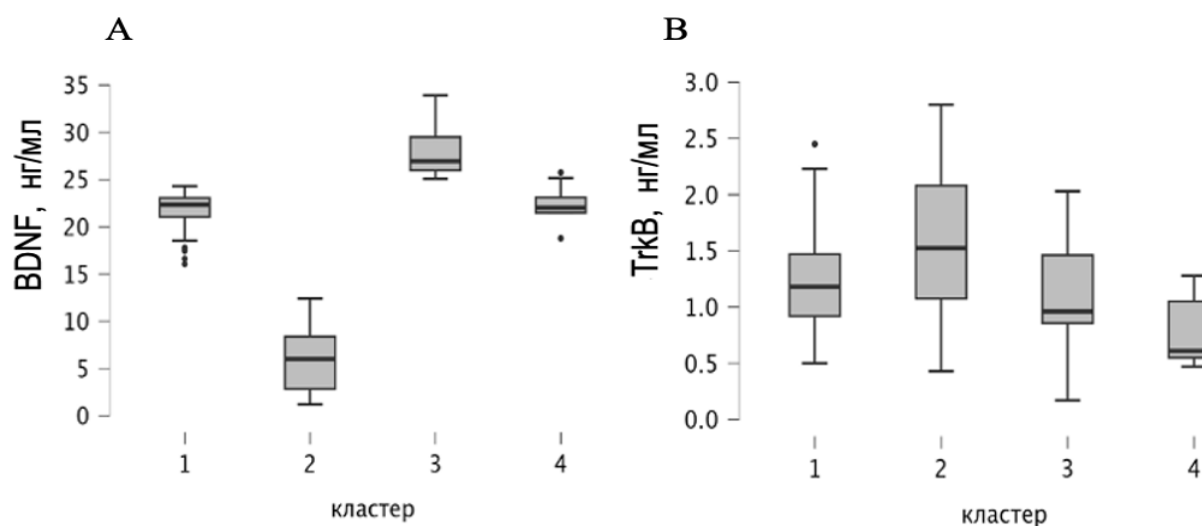


Рисунок 16 – Диаграмма диапазона уровня BDNF (А) и TrkB (В) в кластерах и контрольной группе.

Примечание: 1-й кластер (К1), 2-й кластер (К2), 3-й кластер (К3), 4-й – контрольная группа.

Таблица 11 – Сравнительная характеристика уровней BDNF, TrkB между кластерами и контролем

Данные	Кластеры			Контроль 4-й, n = 30	Критерий Манна– Уитни, p
	1-й, n = 55	2-й, n = 22	3-й, n = 22		
BDNF, нг/мл	22,35 (21,02; 23,12)	6,0 (2,67; 8,84)	26,95 (25,84; 29,65)	22,01 (21,47; 23,25)	$p_{1-2} < 0,001$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-4} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$ $p_{4-3} < 0,001$
TrkB, нг/мл	1,18 (0,92; 1,47)	1,52 (1,04; 2,09)	0,96 (0,81; 1,48)	0,61 (0,55; 1,05)	$p_{1-4} < 0,001$ $p_{2-4} < 0,001$

Второй кластер (К2) составили 22 больных стабильной ИБС, у которых уровень BDNF был в 3,7 раза ниже, а содержание рецептора TrkB в 2,5 раза выше значения в контрольной группе.

В третий кластер (К3) вошли 22 пациента с повышенным уровнем BDNF и сопоставимым с контрольной группой уровнем TrkB.

Состав первого кластера в 74,5% случаев представлен пациентами со стенокардией I и II ФК, второго кластера в 50 % – больными стенокардией III ФК, третьего кластера в 73% – больными стенокардией III и IV ФК (рисунок 17).

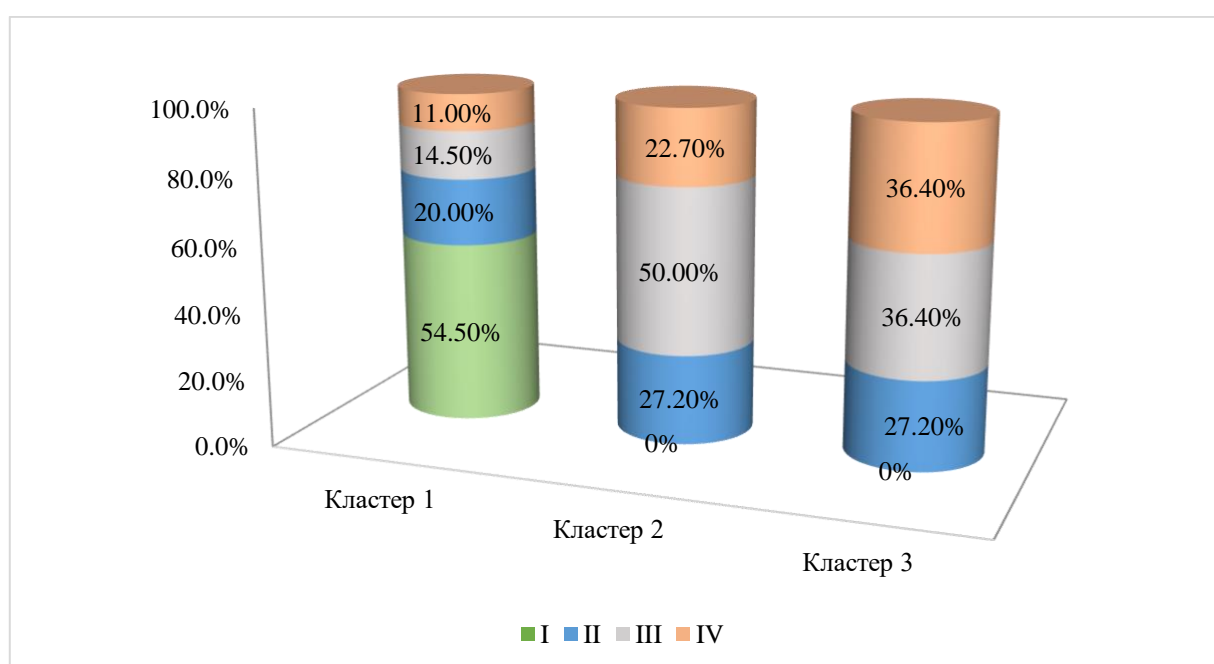


Рисунок 17 – Состав кластеров по функциональным классам стенокардии (I, II, III, IV) в % соотношении.

Таким образом, у больных стабильной ИБС определяется изменение уровней BDNF и TrkB в зависимости от тяжести заболевания. У пациентов со стенокардией I ФК и II ФК обнаружены нормальные показатели BDNF и повышенный уровень рецепторов TrkB. У больных с более тяжелыми клиническими симптомами стенокардии, соответствующими III и IV ФК, выявлено два варианта сочетания этих параметров, либо пониженный уровень BDNF и повышенный уровень TrkB, либо, высокий уровень BDNF и нормальный уровень TrkB.

4.3. Ангиографическая характеристика и факторы риска у больных ИБС в зависимости от варианта BDNF/TrkB

Проанализированы данные ангиографического обследования пациентов с ИБС в каждом кластере.

У пациентов, составивших *первый кластер*, необструктивное поражение КА было в 52,7% и обструктивное поражение КА – в 47,3% случаев, в том числе умеренное поражение КА определялось в 29,1%, а тяжелое поражение КА - в 18,2% случаев (рисунок 18). Среднее значение индекса GS в этом кластере составило 8 баллов. У пациентов первого кластера наблюдались преимущественно 1-сосудистые поражения КА со степенью стеноза в диапазоне от 75 до 85%.

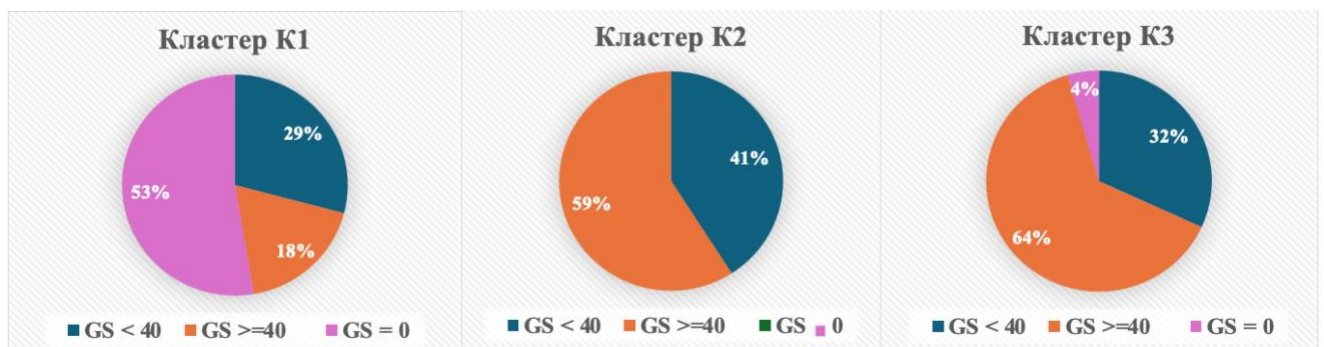


Рисунок 18 – Характеристика поражения КА по данным коронароангиографии и шкалы Gensini у больных ИБС в зависимости от варианта BDNF/TrkB.

У пациентов, составивших *второй кластер*, установлено обструктивное поражение КА разной степени тяжести. В 41% случаев было умеренное и в 59% - тяжелое поражение КА. Среднее значение индекса GS составило 45 баллов. В кластер вошли пациенты с поражением двух- и трёх сосудов (36%) и с хронической окклюзией КА (41%).

В *третий кластер* вошли пациенты с обструктивными стенозами КА, из которых в 63,6% случаев определялись тяжелые поражения сосудов. Среднее значение индекса GS составило 46 баллов. У 36% пациентов данного кластера

отмечалось двух- и трёхсосудистое поражение и стенозы артерий в диапазоне от 75 до 89%, диагностированные у 41% больных.

Сравнительная характеристика ангиограмм показана на рисунке 19 и 20.

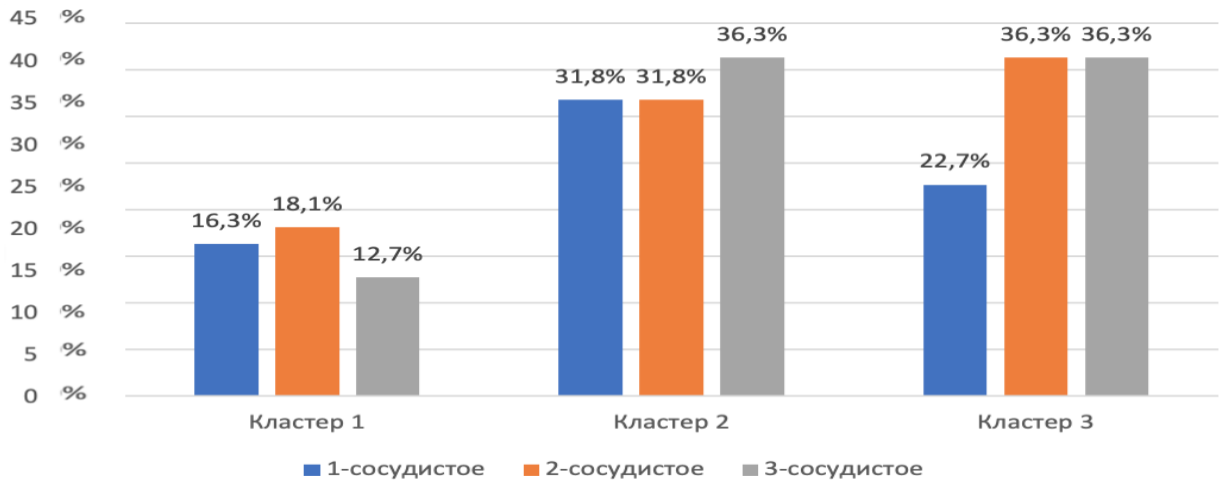


Рисунок 19 – Частота встречаемости больных ИБС с различным количеством пораженных артерий при выделенных вариантах BDNF/TrkB.

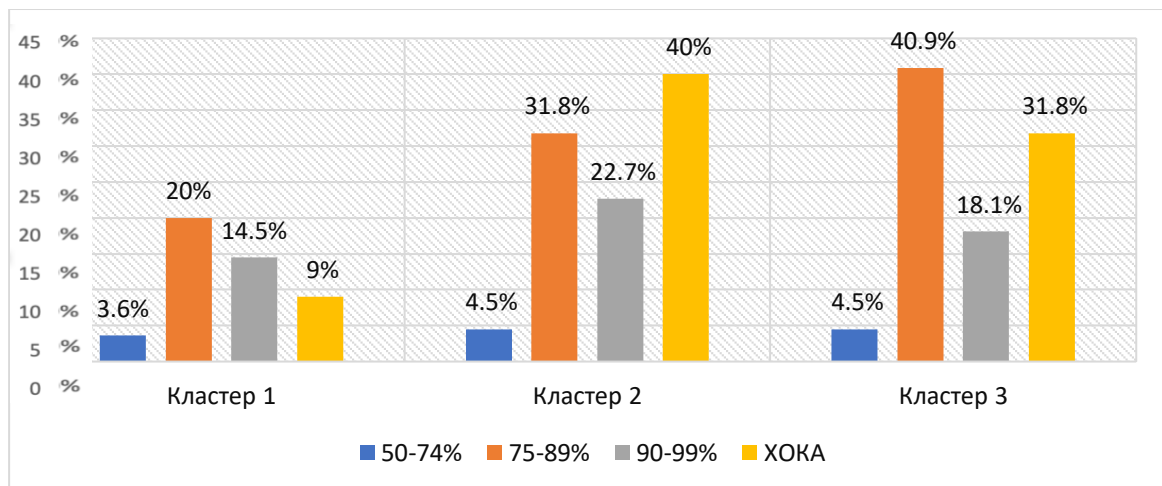


Рисунок 20 – Частота встречаемости больных ИБС с различными стенозами КА при выделенных вариантах BDNF/TrkB.

Анализ ангиограмм больных второго и третьего кластера не выявил статистически значимых различий по количеству пораженных артерий ($p = 0,643$) и степени стеноза ($p = 0,385$).

Таким образом, в первый кластер (К1) вошли больные с начальным и умеренно выраженным коронарным атеросклерозом (среднее значение индекса GS 8 баллов), во второй (К2) и третий кластеры (К3) – пациенты с многососудистыми поражениями КА и тяжелыми коронарными стенозами (среднее значение индекса GS 45 - 46 баллов).

Проведен сравнительный анализ кардиоваскулярных факторов риска у больных, составивших кластеры (рисунок 21).

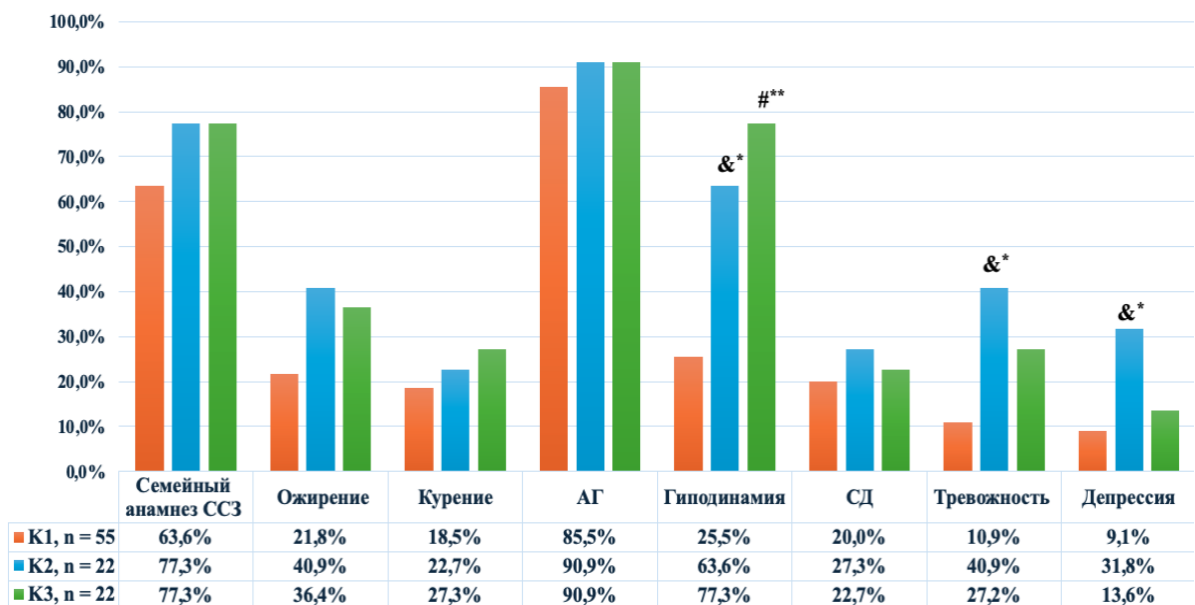


Рисунок 21 – Частота встречаемости факторов риска у обследованных больных с разными вариантами BDNF/TrkB.

Примечание: Статистическая значимость различий в сравнении: # – между К1 и К3; & – между К1 и К2, где * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,001$.

У обследуемых определялась высокая распространенность семейного анамнеза ССЗ и АГ, показатели которых статистически не отличались среди кластеров ($p > 0,05$).

У больных второго и третьего кластеров наблюдалась более высокая встречаемость низкой физической активности, чем у больных первого кластера. Во втором кластере частота гиподинамии была выше в 2,5 раза, чем в первом кластере (63,6% против 25,5%, $p = 0,002$), а в третьем кластере – в 3 раза (77,3% против 25,5%, $p < 0,001$).

Тревожно-депрессивная симптоматика у больных второго кластера диагностировалась чаще, чем у больных первого кластера. У больных второго кластера тревожные расстройства отмечались чаще в 3,8 раза (40,9 % против 10,9 %, $p = 0,003$), а депрессия – в 3,5 раза, чем у больных первого кластера (31,8 % против 9,1 %, $p = 0,012$).

Частота встречаемости ожирения у больных второго (40,9%) и третьего (36,4%) кластера была выше, чем у больных первого кластера (21,8%), однако эти различия были статистически незначимыми ($p > 0,05$).

Частота встречаемости сахарного диабета у больных второго кластера (27,3%) была выше, чем у больных первого (20,0%) и третьего (22,7%) кластера, но различия были статистически незначимыми ($p > 0,05$).

Таким образом, у пациентов второго кластера из факторов кардиоваскулярного риска преобладали низкая физическая активность и АГ. Чуть менее половины из них страдали ожирением и тревожностью, а у каждого третьего встречались СД и депрессивная симптоматика. У пациентов третьего кластера отмечалась высокая распространенность таких факторов риска, как АГ, семейный анамнез ССР, гиподинамия, ожирение, курение и тревожная симптоматика. В то же время между вторым и третьим кластерами статистически значимых различий по частоте встречаемости факторов риска не выявлено.

4.4. Особенности уровня VEGF и цитокинового статуса в зависимости от варианта BDNF/TrkB

Проанализировано содержание VEGF у больных ИБС в выделенных кластерах. У пациентов первого кластера уровень VEGF не отличался от показателя в контрольной группе ($p > 0,05$). У пациентов второго кластера обнаружено наиболее низкое содержание VEGF по сравнению с контрольной группой ($p = 0,039$) и с показателем в первом кластере ($p < 0,001$). У пациентов третьего кластера уровень VEGF в 2 раза превышал показатель в контрольной

группе ($p = 0,008$) и в первом кластере ($p < 0,001$), в 3 раза – аналогичный показатель во втором кластере ($p < 0,001$) (табл. 12).

Таблица 12 – Показатели уровня VEGF и цитокинового статуса в зависимости от варианта BDNF/TrkB

Данные	Кластеры			Контроль 4-й, n = 30	Критерий Манна– Уитни, p
	1-й, n = 55	2-й, n = 22	3-й, n = 22		
VEGF, мЕ/мл	136,8 (108,35; 189,24)	97,24 (61,46; 152,61)	282,53 (206,19; 353,79)	140,65 (112,92; 204,88)	$p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$ $p_{2-4} = 0,039$ $p_{3-4} = 0,008$
ИЛ-2, пг/мл	2,21 (1,82; 2,31)	2,21 (2,11; 2,31)	2,29 (1,83; 2,29)	2,54 (2,49; 2,64)	$p_{1-4} < 0,001$ $p_{2-4} < 0,001$ $p_{3-4} < 0,001$
ИЛ-4, пг/мл	1,89 (1,82; 2,31)	1,93 (1,8; 2,07)	2,02 (1,83; 2,29)	2,6 (2,4; 2,65)	$p_{1-4} < 0,001$ $p_{2-4} < 0,001$ $p_{3-4} < 0,001$
ИЛ-6, пг/мл	4,64 (4,48; 5,74)	6,77 (4,94; 7,43)	4,47 (4,18; 5,34)	4,91 (4,2; 4,99)	$p_{2-1} = 0,004$ $p_{2-3} = 0,001$ $p_{2-4} = 0,001$
ИЛ-10, пг/мл	4,96 (4,35; 5,76)	4,94 (4,46; 5,76)	4,64 (4,3; 5,42)	5,15 (4,66; 6,28)	$p > 0,05$
ФНО- α , пг/мл	1,6 (1,26; 1,69)	1,49 (1,39; 1,77)	1,45 (1,34; 1,73)	1,08 (1,02; 1,4)	$p_{1-4} < 0,001$ $p_{2-4} < 0,001$ $p_{3-4} = 0,005$

Анализ цитокинового статуса выявил различие показателей у пациентов в кластерах и контрольной группой. Установлены пониженные уровни ИЛ-2, ИЛ-4 и повышенное содержание ФНО- α у пациентов всех кластеров по сравнению с контролем ($p < 0,05$).

Наиболее высокое содержание ИЛ-6 установлено у больных ИБС второго кластера. Его уровень статистически значимо превышал на 38% ($p = 0,001$) показатель контрольной группы, на 46% ($p = 0,004$) – в первом кластере и на 51,5% ($p = 0,001$) – в третьем кластере.

У больных ИБС во всех кластерах концентрация ИЛ-10 была ниже относительно контрольного значения, при этом различия были статистически не значимыми ($p = 0,231$).

На основании полученных результатов можно сделать заключение, что у больных ИБС при всех вариантах BDNF/TrkB повышается уровень провоспалительного цитокина ФНО- α , снижается содержание противовоспалительного ИЛ-4 и регуляторного ИЛ-2. Содержание ИЛ-6 при тяжелом поражении КА различается у пациентов, включенных в состав второго и третьего кластеров. У пациентов второго кластера на фоне низкого содержания BDNF определялся самый высокий уровень ИЛ-6. Напротив, у пациентов третьего кластера на фоне повышенного уровня BDNF содержание ИЛ-6 не отличалось от показателя контрольной группы.

4.5. Прогностическое значение BDNF/VEGF при ИБС

Результаты исследования включали анализ диагностической ценности различных предикторов у больных ИБС. С этой целью изучено соотношение между уровнями BDNF и VEGF (индекс BDNF/VEGF) в выделенных кластерах, которое отражает степень тяжести коронарного атеросклероза и активность ангиогенеза у больных ИБС (табл. 13).

В ходе сравнительного анализа не установлено статистически значимых различий ($p > 0,05$) индекса BDNF/VEGF у пациентов, составивших первый

кластер, и лиц контрольной группы. У пациентов второго кластера по сравнению с показателем контрольной группы значение индекса BDNF/VEGF было ниже в 3,3 раза ($p < 0,001$), у пациентов третьего кластера – в 1,5 раза ($p < 0,001$).

С учетом результатов сравнительной оценки показателей был проведен корреляционный анализ для выявления взаимосвязи между индексом BDNF/VEGF и изучаемыми параметрами.

Таблица 13– Показатели индекса BDNF/VEGF среди кластеров и контроля

Данные	Кластеры			Контроль n = 30	Уровень значимости, p
	1-й, n = 55	2-й, n = 22	3-й, n = 22		
Индекс BDNF/VEGF	0,156 (0,120; 0,209)	0,045 (0,028; 0,077)	0,098 (0,081; 0,129)	0,150 (0,110; 0,208)	$p_{1-2} < 0,001$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$ $p_{3-4} < 0,001$ $p_{2-4} < 0,001$

В результате корреляционного анализа установлена обратная средней силы связь между значением индекса BDNF/VEGF и индекса GS ($r = -0,517$, $p < 0,001$), депрессией ($r = -0,304$, $p < 0,05$), концентрации глюкозы в крови ($r = -0,317$, $p < 0,05$). Установлена также прямая связь индекса BDNF/VEGF с уровнем ФНО- α ($r = 0,348$, $p < 0,05$). Полученные результаты подтверждают взаимосвязь BDNF/VEGF со степенью тяжестью коронарного атеросклероза, оцененной с помощью шкалы GS (табл. 14). Следует отметить, что индекс BDNF/VEGF уменьшается с увеличением степени выраженности атеросклеротического поражения КА.

Полученные данные были использованы для оценки возможности применения индекса BDNF/VEGF в качестве маркера прогрессирования ИБС. Было установлено, что у больных с обструктивным поражением коронарных сосудов среднее значение индекса BDNF/VEGF (Me 0,18 (0,140; 0,219) мЕ/мл) в 2

раза ниже ($p < 0,001$), чем у пациентов с необструктивным коронарным атеросклерозом ($Me\ 0,098\ (0,06; 0,139)$ мЕ/мл) (рисунок 22).

Таблица 14 – Результаты корреляционного анализа индекса BDNF/VEGF с клиническими показателями у пациентов ИБС

Показатели	BDNF/VEGF	
	Уровень связи, r	Значимость, p
Индекс Gensini	-0,517	$p < 0,001$
ФНО- α	0,348	$p < 0,05$
депрессия	-0,304	$p < 0,05$
глюкоза	-0,317	$p < 0,05$

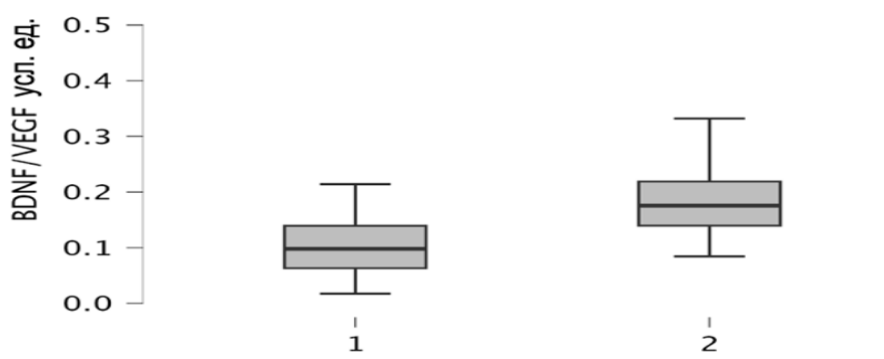


Рисунок 22 – Диаграмма размаха индекса BDNF/VEGF у больных с различным поражением коронарных артерий.

Примечание: 1 – группа с обструктивным поражением КАК, 2 – группа без обструктивного поражения.

Для определения пороговых значений индекса BDNF/VEGF, его чувствительности и специфичности проведен ROC-анализ (рисунок 23). Результаты анализа определили пороговое значение индекса BDNF/VEGF для верификации обструктивного атеросклероза КА у больных ИБС, которое составляет $< 0,128$ у.е. ($p < 0,008$). Установленный в качестве биомаркера, индекс

BDNF/VEGF, характеризуется чувствительностью 71,0% и специфичностью 76,0% ($p < 0,008$). Площадь под кривой (AUC) составила 0,845; 95% ДИ: 0,775–0,925; $p < 0,008$, что указывает на высокую диагностическую значимость этого показателя при ИБС и хорошем качестве модели.

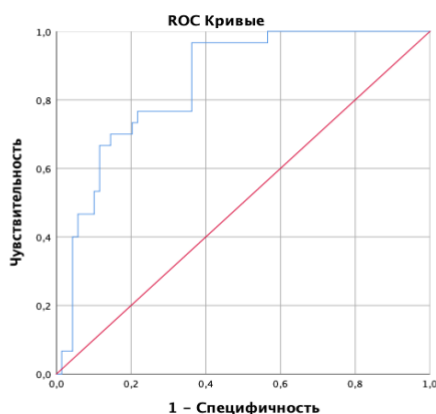


Рисунок 23 – ROC-кривая диагностической способности индекса BDNF/VEGF для прогнозирования коронарного атеросклероза.

Результаты полученного анализа свидетельствуют, что индекс BDNF/VEGF у больных ИБС может рассматриваться как дополнительный диагностический маркер коронарного атеросклероза.

Для улучшения качества модели проводился поиск других независимых предикторов ИБС с помощью множественного регрессионного анализа (табл. 15).

Таблица 15 – Показатели модели множественной регрессии

Показатели	Обозначение в прогностической модели	Коэффициенты b	Уровень значимости, p
BDNF/VEGF	x_1	1,781	$p < 0,001$
ЛПВП	x_2	0,299	$p < 0,001$
Индекс курения	x_3	0,003	$p = 0,022$
Физическая активность	x_4	-0,464	$p < 0,001$
Константа	b	0,863	$p < 0,001$

В анализ были включены переменные, имеющие корреляционные связи или статистически значимые отличия между группами обструктивного и необструктивного стеноза. Методом пошагового анализа включенных переменных были определены четыре предиктора: индекс BDNF/VEGF, индекс курения, уровень ЛПВП и гиподинамия.

С помощью уравнения множественной регрессии рассчитывается коэффициент регрессионной зависимости для диагностики обструктивного коронарного атеросклероза:

$$K = 0,863 + 1,781 * x_1 + 0,299 * x_2 + 0,003 * x_3 - 0,464 * x_4,$$

где:

0,863 – константа b;

1,781; 0,299; 0,003; 0,464 – константа регрессии;

x_1 – соотношение сывороточных уровней BDNF и VEGF;

x_2 – уровень ХС ЛПВП;

x_3 – индекс курения = количество лет курения ^x число сигарет, выкуриваемых в день / 20;

x_4 – физическая активность пациента (значение 0 - активный образ жизни, 1 – гиподинамия (занятие физическим спортом и/или ежедневная ходьба менее 3,5 часов в неделю)).

Пороговое значение K составило 1,481 у.е. При значении $K > 1,481$ диагностируется необструктивное поражение коронарных артерий, а при значении $K < 1,481$ диагностируют обструктивное поражение КА. Чувствительность данного метода составила 91,3%, специфичность – 93,3%, точность – 91,1%.

В заключение можно сказать, что в ходе проведенного кластерного анализа по числовым переменным BDNF и TrkB были определены кластеры, отличающиеся друг от друга клинико-лабораторными показателями, степенью поражения коронарного атеросклероза и распространенностью сердечно-сосудистых факторов риска. Первый кластер отличался от второго и третьего

кластеров по уровню BDNF ($p < 0,001$) и ИЛ-6 ($p = 0,004$), а по содержанию VEGF – лишь от третьего кластера ($p < 0,001$). У пациентов, вошедших в первый кластер, были диагностированы необструктивные стенозы и умеренные поражения коронарного русла (Ме индекса GS = 8). Пациенты, вошедшие во второй и третий кластеры, имели тяжелые поражения коронарного русла (Ме индекса GS > 45 и > 46 баллов соответственно) и различные уровни изучаемых показателей. Во втором кластере низкое содержание BDNF и высокое TrkB было связано с низким уровнем VEGF и высокой концентрацией провоспалительного ИЛ-6. Среди факторов риска у больных второго кластера часто встречались гиподинамия и тревожно-депрессивные расстройства. В третьем кластере определялись высокий уровень BDNF и сопоставимое с контрольной группой содержание рецепторов TrkB, связанные с высоким уровнем VEGF и сопоставимым с группой контроля уровнем ИЛ-6.

На основании полученных данных была создана прогностическая модель, позволяющая идентифицировать больных ИБС с различной степенью тяжести коронарного атеросклероза.

ГЛАВА 5. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ИБС остается серьезной медицинской проблемой из-за ее широкой распространённости и высокой смертности [7, 8, 245, 246]. Несмотря на то, что причины ИБС известны, патогенез заболевания остается важной областью для дальнейших исследований.

В основе развития и прогрессирования атеросклероза КА лежит взаимодействие многих факторов, включая генетические факторы, образ жизни и воздействие внешней среды. В патогенезе ИБС важное значение имеет воспаления сосудов с активацией иммунной системы и повреждением сосудистой стенки, что создает условия для образования атеросклеротических бляшек, вызывающих необструктивный или обструктивный стеноз артерий. Ишемия и гипоксия миокарда с одной стороны являются одними из основных механизмов прогрессирования ИБС, с другой стороны стимулируют ангиогенез, включая рост новых сосудов в атеросклеротической бляшке, что увеличивает риск развития сердечно-сосудистых осложнений [72, 209, 220, 231].

Потенциал BDNF в кардиологической реабилитации привлек внимание ученых к его изучению в последние годы. В ряде исследований показано, что 70-80% BDNF в системе кровообращения поступает из головного мозга [1, 50, 90, 134, 216]. Благодаря способности проникать через гематоэнцефалический барьер, попадать и циркулировать в системе кровообращения BDNF широко распространяется в организме человека, он присутствует в сердце, тимусе и селезенке [1, 10, 93, 133]. Синтез BDNF на кардиомиоцитах, эндотелиальных и гладкомышечных клетках сосудов, иммунных и эпителиальных клетках, оказывает различные биологические эффекты [64, 65]. Его роль в сердечно-сосудистой системе сводится к поддержанию сосудистого гомеостаза, регуляции роста и выживаемости клеток эндотелия, кардиомиоцитов, синтеза VEGF и метаболизма липидов [1, 50, 90, 134, 176, 216]. Известно, что BDNF, связываясь с

рецептором TrkB, запускает сигнальные каскады, участвующие в поляризации макрофагов, регуляции воспаления при коронарном атеросклерозе и др. процессах [64, 65, 78, 83]. Изучение влияния BDNF на системное воспаление и ангиогенез при ИБС с необструктивным и обструктивным коронарным атеросклерозом расширит представление о патогенезе и механизмах прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний.

Согласно литературным данным, BDNF обладает нейропротективными, антигипоксическими свойствами, предотвращая развитие атеросклероза. Важное значение при ИБС имеет способность BDNF выступать в роли индуктора ангиогенеза, передавая сигнал через рецептор TrkB.

Одной из актуальных задач современной кардиологии является изучение роли нейротрофинов в развитии и прогрессировании коронарного атеросклероза. В связи с этим целью настоящего исследования явилось определение значимости BDNF/TrkB сигналинга в патогенезе ИБС, установления взаимосвязи BDNF/TrkB с факторами кардиоваскулярного риска, воспалением и васкулогенезом с учетом степени атеросклеротического поражения коронарных сосудов.

Для достижения целей и задач диссертационного исследования было отобрано 129 человек, из которых экспериментальную группу составили 99 пациентов Медицинского центра ДВФУ со стабильной ИБС (отобранных из 998 пациентов с ИБС, которым была проведена КАГ в период с 2021-2022 гг.), контрольную группу составили 30 условно здоровых лиц без заболеваний сердечно-сосудистой системы, сопоставимых по полу и возрасту с основной группой.

По результатам ангиографии у больных основной группы проведена количественная оценка атеросклероза КА с использованием шкалы GS. Для более точного выделения групп по степени тяжести коронарного атеросклероза была установлена отрезная точка по медиане индекса GS равная 40 баллам, которая позволила идентифицировать умеренные и тяжелые поражения коронарного русла у обследуемых больных. Такой подход к формированию групп по медиане индекса GS используется в клинических исследованиях [12, 102].

На основании ангиографических данных и *Me* индекса GS = 40 баллов были сформированы 3 группы наблюдения. В 1-ю группу вошли больные ИБС с необструктивным поражением КА (GS = 0), во 2-ю группу – больные ИБС с обструктивным умеренным поражением КА (GS < 40), в 3-ю группу – больные с обструктивным тяжелым поражением КА (GS ≥ 40). Функциональный класс стенокардии был взаимосвязан с индексом GS, который увеличивался с прогрессированием заболевания.

У обследуемых пациентов были изучены распространенность факторов кардиоваскулярного риска и цитокиновый профиль в зависимости от тяжести поражения КА.

Результаты исследования показали, что характер и интенсивность поражения коронарного русла определяются наличием того или иного фактора сердечно-сосудистого риска. Независимыми предикторами развития ИБС с обструктивным коронарным атеросклерозом являются отягощенный семейный анамнез ССЗ и гиподинамия. Наличие у пациента артериальной гипертензии и депрессии увеличивает риск развития умеренного поражения коронарных артерий, а длительный стаж курения, низкий уровень холестерина ЛПВП, гипергликемия и СД увеличивают шансы развития тяжелого коронарного атеросклероза.

В ходе исследования было установлено, что при коморбидном течении ИБС и СД увеличивается в 1,7 раза шанс развития тяжелого поражения коронарных сосудов.

В качестве ключевого фактора риска был выделен семейный анамнез ССЗ, наличие которого в 2 раза и более увеличивает вероятность развития ИБС. Результаты сопоставимы с исследованием C.N. Taylor с соавторами (2023 г.), в котором участвовали 6278 человек, из них 44% имели отягощенную наследственность [225]. Длительность наблюдения составила 15 лет. Авторами показано, что наличие семейного анамнеза ССЗ увеличивает в 1,7 раза риск развития ИБС (OR=1,71; 95% ДИ 1,33-2,21). Сочетание нескольких факторов сердечно-сосудистого риска у одного больного в 1,7 раза увеличивает риск развития обструктивного коронарного атеросклероза.

Курение относится к ключевым модифицируемым факторам сердечно-сосудистого риска, оказывающим влияние на развитие многососудистого поражения КА [27]. Его отрицательное воздействие заключается в способности вызывать реакцию моноцитов и макрофагов усиливать продукции ФНО- α и других активных веществ, повреждающих эндотелий сосудов, что способствует развитию атеросклероза, а также способно вызывать гипоксию тканей за счет вентиляционных нарушений со стороны органов дыхания [27]. Кроме того, курение связано со снижением эндотелиальной NO-синтазы, эндогенного вазодилататора, одного из маркеров ЭД [28]. Проведенное исследование показало высокий уровень индекса GS у курящих, что является не только фактором риска хронических сердечно-сосудистых заболеваний, но и провоцирует острые атеротромботические события, такие как инсульт или инфаркт миокарда. Отказ от курения играет значительную роль в снижении сердечно-сосудистого риска, но для заядлых курильщиков по прошествии 5 лет все еще существует значительный остаточный риск, который не следует недооценивать [91].

Наиболее важным модифицируемым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний является дислипидемия. Ее можно определить как повышение концентрации липидов и липопротеинов в крови, как по отдельности, так и в комбинации. Проведенным исследованием выявлено, что у пациентов с тяжелой формой коронарного атеросклероза уровень холестерина ЛПВП был ниже показателя уровня больных с умеренным коронарным атеросклерозом. Низкий уровень холестерина ЛПВП, высокое соотношение триглицеридов/холестерина ЛПВП и высокий уровень общего холестерина/холестерина ЛПВП являются биомаркерами, которые были связаны с повышенным риском ишемической болезни сердца [140].

Депрессивная симптоматика и тревожность повышают риск сердечно-сосудистых заболеваний [14, 22, 46, 199]. У обследованных больных ИБС выявлена высокая распространенность тревожной (21,2% случаев) и депрессивной (15,1% случаев) симптоматики. По результатам сравнительного анализа было установлено, что распространенность депрессивных расстройств у пациентов с

умеренным поражением КА в 4,1 раза превышала аналогичные показатели пациентов с необструктивным поражением КА. Также, в проведенном исследовании установлено, что наличие выявленной депрессии в 1,8 раз способствует увеличению риска развития умеренного атеросклероза. Полученные результаты согласуются с данными С. Н. Козловой (2012 г.) о снижении четырехлетней выживаемости больных ИБС с тревожно-депрессивными расстройствами [22]. Депрессия часто диагностируется у женщин и сочетается с низкой физической активностью и с ожирением [31].

Таким образом, анализ литературных данных и результаты собственных исследований показывают, что у больных с разной степенью тяжести поражения коронарных артерий преобладают те или иные факторы риска. Общими факторами для больных ИБС являются семейный анамнез ССЗ, гиподинамия. У больных ИБС с умеренным поражением коронарных сосудов статистически значимыми оказались артериальная гипертензия и депрессивные расстройства, а у лиц с тяжелым атеросклерозом – сахарный диабет, дислипидемия и курение. У всех пациентов имелось не менее 5 факторов риска, которые в совокупности обладают кумулятивным эффектом и увеличивают вероятность развития коронарного атеросклероза в 3 раза.

Оценка диагностических и прогностических биомаркеров всегда была актуальной темой при различных заболеваниях. С целью выявления биомаркеров, связанных с ИБС, у исследуемых пациентов оценивался цитокиновый статус.

Выявлено увеличение провоспалительных цитокинов ФНО- α , ИЛ-6 и снижение уровней регуляторного ИЛ-2 и противовоспалительного ИЛ-4 у больных ИБС с различным поражением КА. По данным зарубежных и отечественных авторов с увеличением степени тяжести коронарного атеросклероза повышаются уровни провоспалительных цитокинов и понижаются противовоспалительные интерлейкины [4, 19, 38, 148, 200].

Многие авторы подчеркивают значимость ФНО- α и ИЛ-6 в патогенезе атеросклероза [4, 19]. Результаты исследования показали повышенный уровень ФНО- α у больных как с умеренным, так и тяжелым атеросклерозом КА. ФНО- α

способен стимулировать воспалительные процессы в стенке артерий, нарушая функцию эндотелия и гладкомышечных клеток сосудов [19, 32].

ИЛ-6 является ключевым цитокином, ответственным за воспалительный процесс при развитии сердечно-сосудистых заболеваний [160]. С повышенным уровнем ИЛ-6 исследователи связывают высокий риск развития инфаркта миокарда, сердечной недостаточности, рост общей смертности [143, 190]. ИЛ-6 через активацию сигнальные каскадов участвует в формировании и дестабилизации атеромы [114, 194]. В настоящем исследовании выявлена прямая зависимость между уровнем ИЛ-6 и индексом GS, степенью стеноза КА. С повышением уровня ИЛ-6 возрастало значение индекса GS. В результате регрессионного анализа установлено увеличение в 3,5 раза шансов формирования тяжелого коронарного атеросклероза при увеличении содержания в крови ИЛ-6. Другие исследователи также отмечают связь между повышенным уровнем ИЛ-6 и дестабилизацией ИБС, нестабильностью атеросклеротической бляшки [143, 160, 190]. У больных с мягкими атеросклеротическими бляшками уровень в крови ИЛ-6 более высокий, чем у больных с кальцинированными бляшками [143]. В исследовании Р. Poredos с соавторами (2017 г.) продемонстрирована взаимосвязь локального воспаления атеросклеротической бляшки, определяемого с помощью ПЭТ/КТ, и уровнями маркеров системного воспаления. Высокое содержание в крови провоспалительных цитокинов ФНО- α и ИЛ-6 коррелировало с повышенным накоплением радионуклида фтор-18 (^{18}F - ФДГ) в атеросклеротических бляшках с наиболее интенсивным воспалением [190].

Учитывая роль ИЛ-10 и ИЛ-4 в регуляции адаптивных иммунных реакций, снижение их содержания в крови у больных с хроническим воспалением свидетельствует об угнетении защитной функции иммунной системы [39, 41. 42. 142]. Эти цитокины могут играть различную роль при одних и тех же заболеваниях из-за различных путей, рецепторов или уровней, даже если они играют не критическую роль. Проведенное исследование показало снижение уровня ИЛ-10 во всех группах больных ИБС по сравнению с контролем, но статистической значимости не установлено. Значение уровня ИЛ-10 имело важное

диагностическое значение, хотя значительно не отличалось между группами. Было выявлено, что при увеличении тяжести поражения коронарных сосудов увеличиваются показатели воспалительных цитокинов. В пользу этого свидетельствует тот факт, что у пациентов 3-ей группы с тяжелым поражением КА индекс ИЛ-6/ИЛ-10 превышал аналогичный показатель у пациентов 1-й группы с необструктивным поражением КА и 2-й группы с умеренным поражением КА.

Роль ИЛ-4 в развитии ИБС и поддержании стабильности атеросклеротической бляшки настоящее время является предметом дискуссий. Некоторые авторы указывают на проатерогенный эффект ИЛ-4, в то время как другие исследования подтверждают его защитную функцию при атеросклерозе [194]. В настоящем исследовании у больных стабильной стенокардией выявлен сниженный уровень ИЛ-4 по сравнению с группой контроля. По данным литературы при увеличении ФК стенокардии снижается уровень ИЛ-4 и ИЛ-10 [19].

Известно, что ИЛ-2, экспрессируемый на Т-лимфоцитах, играет важную роль в пролиферации и дифференцировке иммунных клеток [98]. При ИБС в активированных Т-лимфоцитах повышается экспрессия ИЛ-2R, связанная с прогрессированием атеросклероза. Также ИЛ-2 играет ключевую роль в развитии, экспансии, выживании и выполнении супрессивной функции Treg-клетками [98]. При дефиците ИЛ-2 нарушается развитие Treg, что может инициировать аутоиммунные процессы и способствовать развитию атеросклеротических бляшек [217, 256]. В проведенном исследовании отмечалось снижение регуляторного ИЛ-2 при тяжелом поражении КА, что указывает на нарушение в системе T-регуляторных клеток, ответственных за подавление воспаления и снижение активности атерогенеза [98]. Полученные данные совпадают с результатами других исследователей. В исследованиях *LILACS* и *IVORY* показано, что введение низких доз ИЛ-2 способствовало увеличению количества T-регуляторных клеток и уменьшению воспалительной реакции сосудов у пациентов со стабильной ИБС [217, 256].

Фактор некроза опухоли- α (ФНО- α) – провоспалительный цитокин, продуцируемый преимущественно активированными макрофагами, который также может высвобождаться Т-клетками и естественными клетками-киллерами [142]. Этот цитокин играет важную роль в атерогенезе, мобилизуя и активируя воспалительные клетки. Дефицит ФНО- α снижает риск развития атеросклероза [41]. Состояние иммунного статуса у больных ИБС оценивали по соотношениям ИЛ-6/ИЛ-10 и ФНО- α /ИЛ-10. При умеренном и тяжелом поражении КА выявлено повышенное значение соотношения ФНО- α /ИЛ-10. При этом значение данного показателя при тяжёлом поражении КА превосходило аналогичный показатель при необструктивном поражении КА. Результаты исследования показали, что у больных стабильной ИБС ответ иммунной системы характеризуется преобладанием воспалительного компонента. Аналогичные результаты получены R. Kumagi с соавторами (2018 г.) и О. В. Хлыновой с соавторами (2020 г.) [41, 142]. Полученные ими данные свидетельствуют, что увеличение индексов ФНО- α /ИЛ-10 и ИЛ-6/ИЛ-10 у больных стабильной ИБС связано с активностью атерогенеза и тяжестью поражения КА [41, 142].

Автором разработана диагностическая модель и проведен ROC-анализ, который определил пороговое значение ИЛ-6 (5,19 пг/мл) и показал его высокую значимость для диагностики степени тяжести поражения КА. О диагностической значимости свидетельствовали высокая специфичность биомаркера 70,0 % и его чувствительность - 75,0 %.

Таким образом, у больных стабильной ИБС определяется прогрессирование атеросклероза КА, о чем свидетельствует дисбаланс между провоспалительными и противовоспалительными цитокинами, обусловленный повышением уровня ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ-6/ИЛ-10 и снижением ИЛ-2, ИЛ-4.

В ходе исследования выявлен широкий диапазон содержания BDNF и TrkB в крови у больных стабильной ИБС. Существенный размах содержания BDNF в сыворотке крови человека отмечали и другие авторы [45, 52]. Для классификации обследуемых по числовым переменным BDNF и TrkB применялся кластерный анализ методом k-средних. В результате анализа у больных ИБС было выделено

три кластера, определенные автором как варианты содержания в крови BDNF/TrkB. *Первый вариант* характеризовался нормальным уровнем BDNF и увеличением TrkB, *второй вариант* – снижением BDNF и повышением TrkB, *третий вариант* – увеличением BDNF и нормальным уровнем TrkB.

Пациенты, вошедшие в эти кластеры, отличались по тяжести поражения КА, имеющимся у них факторам сердечно-сосудистого риска, проявлению системной воспалительной реакции и уровню VEGF.

Первый кластер составили пациенты с ИБС с необструктивным и обструктивным умеренным поражением КА. Уровень BDNF у этих пациентов соответствовал показателю контрольной группы, а содержание TrkB в 2 раза превосходило контрольное значение. Сдвиг оси BDNF/TrkB в сторону увеличения содержания TrkB ассоциировался с повышенным содержанием провоспалительного цитокина ФНО- α и снижением ИЛ-2, ИЛ-4. Из полученных результатов видно, что цитокиновый дисбаланс, характерный для воспаления, определяется на ранних стадиях развития ИБС и имеет связь с уровнем рецептора TrkB. Следует отметить динамичный образ жизни у пациентов, вошедших в этот кластер. Гиподинамия выявлялась у них в 2,5 - 3 раза реже, чем у пациентов второго и третьего кластера. Данные литературы указывают на положительную связь между физическими упражнениями и уровнем BDNF [172, 195, 236]. Результаты настоящего исследования свидетельствуют о том, что достаточная двигательная активность пациентов способствовала сохранению BDNF на уровне контрольной группы. Повышение TrkB на начальных стадиях коронарного атеросклероза можно рассматривать как протективный фактор. В пользу этого свидетельствуют экспериментальные исследования, в которых доказано, что рецепторы TrkB поддерживают целостность эндотелия при атерогенезе и играют защитную роль при развитии ИБС [121, 122].

В двух остальных кластерах, объединивших пациентов с умеренной и тяжелой степенью коронарного атеросклероза, высокими индексами GS 45 - 46 баллов, установлены противоположные векторы оси BDNF/TrkB.

Во втором кластере ось BDNF/TrkB характеризовалась значительным снижением в 3,7 раза уровня BDNF на фоне увеличения в 2,5 раза содержания TrkB. Тогда как в третьем кластере ось BDNF/TrkB характеризовалась повышением содержания BDNF при нормальных значениях TrkB.

У больных второго кластера с низким содержанием BDNF чаще выявлялась тревожно-депрессивная симптоматика. В достаточно большом количестве отечественных и зарубежных исследований приведены данные, подтверждающие связь между дефицитом BDNF и развитием депрессии [10, 48, 156, 201, 228, 244]. У больных с депрессией отмечается снижение уровня BDNF и TrkB как в гиппокампе, так и в сыворотке крови [55]. Согласно нейропластической теории депрессии, заболевание обусловлено нарушением нейропластичности гиппокампа, что приводит к снижению адаптивных способностей мозга [17]. Депрессия оказывает влияние на синтез BDNF через изменения нейротрансмиттеров, таких как серотонин и норадреналин, которые влияют на продукцию BDNF [128]. Одним из основным фактором риска развития депрессивных расстройств является хронический стресс, вызывающий снижение содержания BDNF в гиппокампе с нарушением функций нейронов и уменьшением объема гиппокампа [81]. С депрессией ассоциируется однонуклеотидный полиморфизм Val66Met гена *bdnf*, который приводит к изменению регулируемой секреции BDNF и является фактором риска развития депрессивных расстройств, нарушения обучения и памяти [79].

Исследования последних лет показывают неоднородность результатов влияния депрессии на уровень BDNF у больных ИБС [48, 244, 247]. В настоящем исследовании не было получено прямых статистически значимых результатов, указывающих на влияние аффективных расстройств на уровень BDNF. В работе М. Tschorn с соавторами (2021 г.) также не установлено ассоциации между низким уровнем BDNF и депрессивными симптомами у больных ИБС, а снижение BDNF было взаимосвязано с хронической сердечной недостаточностью [228].

Однако, в ходе исследования выявлена слабая отрицательная связь индекса BDNF/VEGF с депрессией ($r = -0,317$, $p < 0,05$), а также умеренная – с индексом

GS ($r = -0,517$, $p < 0,001$), что указывает на единый патогенетический механизм ИБС и депрессии. Согласно литературным данным, BDNF и VEGF контролирует функционирование нервной системы, а также регулирует сердечно-сосудистый гомеостаз [133, 238]. Однако, уровни VEGF при депрессии является предметом дискуссий до сих пор [74, 207, 238]. В данной работе выявлена сниженная концентрация BDNF и уровня VEGF у пациентов ИБС и коморбидными тревожно-депрессивными расстройствами, что свидетельствует об изменениях нарушения сигнальных путей при коронарном атеросклерозе.

Таким образом, можно сделать вывод о том, что тревожно-депрессивные расстройства отягощают течение ИБС, оказывая влияние на сигнальные пути BDNF/VEGF. Исследование также показало необходимость дальнейшего изучения влияния аффективных расстройств на развитие и прогрессирование ИБС. В свою очередь пониженные показатели VEGF и повышенные показатели индекса GS свидетельствуют начале развития сердечно-сосудистого заболевания. Связь низкого уровня BDNF с низким уровнем VEGF и повышенным ИЛ-6 информирует о развитии ИБС.

Высокий уровень BDNF был выявлен у пациентов с тяжёлым поражением КА. Анализ литературных данных показал, что содержание BDNF в сыворотке крови увеличивается в ответ на ишемическое повреждение ткани [93, 157]. Исследование Р. Hang с соавторами (2015 г.) установило, что BDNF может предотвращать апоптоз кардиомиоцитов в условиях ишемии миокарда. Этот механизм достигается увеличением активности и уровня экспрессии противоапоптотических белков, таких как Bcl-2 и снижением уровня проапоптотического белка каспазы-3 [109]. У пациентов второго кластера наблюдается увеличение уровня BDNF, которое сопровождается повышенной концентрацией VEGF. Увеличение BDNF и VEGF вероятно связано с активацией адаптивных механизмов в условиях гипоксии миокарда и может являться важным звеном патогенеза ИБС.

У больных третьего кластера с тяжёлым поражением КА цитокиновый дисбаланс был меньше выражен, чем у пациентов первого и второго кластера. У

них определялся высокий уровень BDNF на фоне среднего значения TrkB. Результаты исследования свидетельствуют о регуляторной роли BDNF/TrkB сигналинга в воспалительных процессах при коронарном атеросклерозе. Известно, что ЦНС реагирует не только на стимулы внешней среды, но и контролирует атеросклеротические поражения артерий, тем самым модулируя их прогрессирование. Адвентиция атеросклеротических сосудов иннервируется сенсорными и симпатическими волокнами, плотность которых коррелирует с воспалением и уязвимостью бляшки. Артерио-мозговая ось стимулирует активацию гипоталамических ядер, которые участвуют в симпатической иннервации и нейронной регуляции коронарного атеросклероза. Частью этого процесса является ось BDNF–сердечно-сосудистая система [135, 188].

С учетом полученных данных о взаимосвязях между уровнями BDNF и TrkB у больных с различной степенью поражения КА и воспалением, содержанием VEGF, а также факторами кардиоваскулярного риска была проведена оценка диагностической значимости этих параметров. Установлено, что соотношение BDNF/VEGF имеет прогностическое значение. Корреляционные взаимосвязи показывали обратную умеренную связь с индексом GS. Установлено, что уровень индекса BDNF/VEGF понижается при увеличении тяжести коронарного атеросклероза. По данным литературы BDNF/VEGF/PI3K сигнальный путь связан с активацией процессов выживания клеток, а также с инициацией ангиогенеза в условиях гипоксии миокарда [131, 235].

В результате ROC-анализа было получено пороговое значения уровня BDNF/VEGF равное 0,128 усл. ед. Результаты анализа явились основой прогностической модели тяжести коронарного атеросклероза у больных ИБС. С помощью регрессионного анализа были определены предикторы (индекс BDNF/VEGF, индекс курения, уровень ЛПВП и гиподинамия), которые улучшили диагностическую ценность модели. Чувствительность метода составила 91,3%, специфичность – 93,3%, точность – 91,1%. Прогностическая модель может быть использована в клинической практике. Предложенный метод позволяет диагностировать необструктивный или обструктивный атеросклероз КА.

Таким образом, в проведенном исследовании впервые у больных стабильной ИБС установлены уровни экспрессии BDNF/TrkB, дающие представление о влиянии нервной системы на патогенез ИБС. Выявлено, что вектор оси BDNF/TrkB взаимосвязан с тяжестью коронарного атеросклероза, воспалением и такими факторами риска как гиподинамия, тревожно-депрессивные расстройства.

Показано, что сигнальные пути, активируемые BDNF/TrkB, играют ключевую роль в урегулировании воспалительных процессов и ангиогенеза, что способствует выживаемости клеток при ишемии миокарда. На основании полученных данных была разработана схема вариантов BDNF и TrkB, которая отражает их взаимосвязь с различными патогенетическими механизмами, а также продемонстрировано прогностическое значение индекса BDNF/VEGF у больных стабильной ИБС для оценки степени тяжести поражения коронарного русла (рисунок 24).

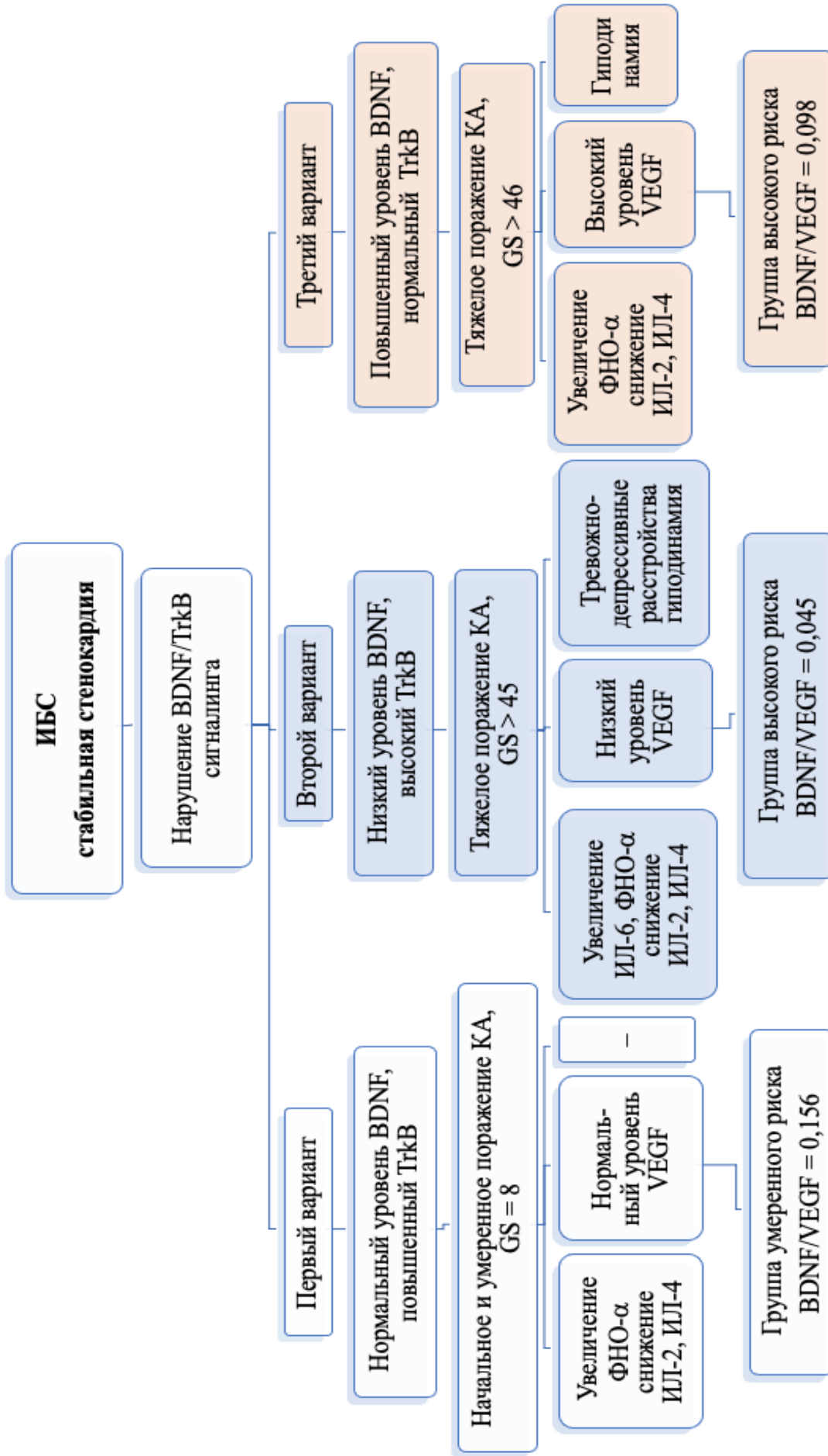


Рисунок 24 – Варианты BDNF/TrkB сигналинга в патогенезе ИБС и прогностическое значение индекса BDNF/VEGF.

ВЫВОДЫ

1. У больных стабильной ИБС встречаемость факторов сердечно-сосудистого риска зависит от тяжести поражения коронарного русла. Среди пациентов с умеренным поражением КА ($GS < 40$), в отличие от группы пациентов с необструктивным поражением, встречаемость отягощенной наследственности ССЗ выше в 2,5 раза ($p < 0,001$), гиподинамии в 1,5 раза ($p = 0,026$), АГ в 1,4 раза ($p = 0,018$), депрессивных расстройств в 4,1 раза ($p = 0,028$); у пациентов с тяжелым поражением КА ($GS \geq 40$) встречаемость отягощенного семейного анамнеза выше в 2,25 раза ($p = 0,003$), гиподинамии в 2,7 раза ($p = 0,005$), СД в 3,5 раза ($p = 0,017$). Независимыми предикторами развития обструктивного коронарного атеросклероза являются семейный анамнез ССЗ и гиподинамия. Риск умеренного обструктивного поражения КА увеличивается при наличии АГ в 2,6 раз, депрессии в 1,8 раз. На развитие диффузного тяжелого коронарного атеросклероза наиболее сильное влияние оказывают СД, длительный стаж курения, пониженный уровень ХС ЛПВП.

2. У больных стабильной ИБС выявлен цитокиновый дисбаланс, характер которого зависит от тяжести поражения сосудистого русла. При необструктивном поражении КА наблюдается снижение цитокинов ИЛ-2 и ИЛ-4 относительно контрольных значений на 12% и 41%, соответственно ($p < 0,05$). У больных с обструктивным поражением КА цитокиновый дисбаланс проявляется гиперпродукцией ФНО- α и ИЛ-6 ($p < 0,001$) на фоне пониженного уровня интерлейкинов ИЛ-2 и ИЛ-4. Отмечено увеличение цитокинового дисбаланса на фоне роста атеросклеротического поражения. Установлено повышение индекса ИЛ-6/ИЛ-10 у пациентов с тяжелым поражением КА в сравнении с умеренным (32%, $p = 0,014$) и начальным (40%, $p = 0,001$) коронарным атеросклерозом.

3. У больных стабильной ИБС увеличение уровня фактора роста эндотелия сосудов связано со степенью поражения коронарных артерий: установлена прямая корреляционная связь фактора VEGF с индексом GS ($r = 0,287$; $p = 0,004$). Увеличение на 33,8% ($p < 0,001$) содержания в крови фактора роста

эндотелия сосудов при тяжелом поражении КА, свидетельствовало о нестабильности атеросклеротических бляшек.

4. У больных стабильной ИБС выявлена вариативность величины нейротрофического фактора мозга и тирозинкиназного рецептора B. Нормальный уровень BDNF на фоне увеличения содержания TrkB в 2 раза ($p < 0,001$) установлен у 56% больных. Низкое содержание BDNF с увеличением в 2,5 раза ($p < 0,001$) уровня TrkB выявлено у 22% пациентов. Высокий уровень BDNF и нормальное содержание TrkB определялись также у 22% больных.

5. Определены три варианта BDNF/TrkB сигналинга. *Первый вариант* BDNF/TrkB сигналинга характеризуется увеличением содержания TrkB при среднем уровне BDNF. Данный вариант наблюдается как при необструктивном (52,7%), так и обструктивном поражении коронарных артерий (47,3%) у пациентов с достаточной физической активностью. *Второй вариант* BDNF/TrkB сигналинга отличается снижением уровня BDNF при повышении уровня TrkB. Данный вариант наблюдается у больных с тяжелым (59,1%) и умеренным (40,9%) поражением КА. Второй вариант сигналинга BDNF/TrkB взаимосвязан с тревожностью, депрессией, повышением уровня цитокина ИЛ-6 и снижением показателя VEGF. *Третий вариант* BDNF/TrkB сигналинга характеризуется повышением уровня BDNF при среднем значении TrkB. Данный вариант наблюдается у пациентов с тяжёлой формой поражения КА (63,6%) и увеличением в два раза уровня VEGF.

6. Определена отрицательная зависимость между показателями BDNF/VEGF и индексом GS ($r = -0,517$, $p < 0,001$). Разработан способ, включающий определение индекса BDNF/VEGF и позволяющий выявлять необструктивное и обструктивное поражение коронарных артерий: чувствительность метода 91,3%, специфичность 93,3%, точность 91,1%.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для прогнозирования тяжести и прогрессирования коронарного атеросклероза рекомендуется определение содержания BDNF, VEGF в сыворотке крови больных стабильной стенокардией напряжения. Полученные данные используются для расчета коэффициента регрессивной зависимости К по формуле:
$$K = 0,863 + 1,781 \times \text{BDNF/VEGF} + 0,299 \times \text{ЛПВП} + 0,003 \times \text{индекс курения} - 0,464 \times \text{физическая активность пациента (активный образ жизни} - 0, \text{ гиподинамия} - 1).$$
 При $K > 1,481$ у пациента диагностируется необструктивный стеноз КА, если $K < 1,481$ – обструктивный стеноз КА.

2. Предлагаемый метод диагностики рекомендуется использовать в медицинской практике при обследовании пациентов с подозрением на ИБС, у больных при сомнительном нагрузочном тесте или наличии противопоказаний к его проведению, различных аритмий, таких как фибрилляция предсердий, частая экстрасистолия, а также нарушений проводимости (полная блокада левой ножки пучка Гиса либо полная блокада правой ножки пучка Гиса).

3. Показатели индекса BDNF/VEGF у больных ИБС рекомендовано использовать для прогностической оценки стратификации индивидуального риска развития сердечно-сосудистых осложнений. Применение данного показателя позволяет определить дальнейшую тактику обследования и лечения, а также оценить эффективность как терапевтического, так и хирургического лечения у больных стабильной ИБС.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Проведенное исследование выявило важную роль BDNF/TrkB сигналинга в регуляции развития сердца и магистральных сосудов, в поддержании сердечной функции у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями, что открывает широкие перспективы для дальнейшего развития темы.

Необходимы дополнительные исследования о влиянии депрессии и тревожности у пациентов с ИБС на связанность показателей BDNF/TrkB и VEGF. Требуется клинические исследования о роли депрессантов в развитии атеросклероза.

Остались нерешенными некоторые проблемы, которые нельзя игнорировать. Например, такие как полиморфизм гена *bdnf* у больных ИБС и тревожно-депрессивными расстройствами, по причине того, что депрессия и ишемическая болезнь сердца имеют общие механизмы риска. Общие однонуклеотидные полиморфизмы могут быть связаны с риском развития депрессии в сочетании с ишемической болезнью сердца.

Представляется перспективным изучение влияния различных факторов риска на уровень BDNF и TrkB. Необходимы новые исследования для изучения влияния стандартной терапии, которые могут оказывать влияние на периферический уровень BDNF и TrkB у пациентов с ИБС.

Несмотря на то, что было открыто множество биомаркеров, указывающих на прогноз ИБС, все еще необходимы дополнительные исследования для выявления потенциальных предикторов, которые могут быть более полезными для определения прогноза пациентов с ИБС, чтобы лучше проводить стратификацию риска и индивидуальное лечение.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИЛ – интерлейкин

ИМ – инфаркт миокарда

ИМТ – индекс массы тела

Индекс Gensini – индекс GS

КА – коронарные артерии

КАГ – коронарная ангиография

ЛПВП – липопротеины высокой плотности

ЛПНП – липопротеины низкой плотности

ОКС – острый коронарный синдром

ПО – программное обеспечение

СД – сахарный диабет

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

ТГ – триглицериды

ФК – функциональный класс

ФНО- α – фактор некроза опухоли альфа

ХОКА – хроническая окклюзия коронарной артерии

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЭК – эндотелиальная клетка

Ask1 – apoptosis signal-regulating kinase 1 (проапоптозная киназа, тип 1)

AUC – area under ROC curve (площадь под ROC-кривой)

BDNF – brain-derived neurotrophic factor (нейротрофический фактор мозга)

Bcl-2 – B-cell leukemia/lymphoma-2 (белок В-клеточного лейкоза/лимфомы-2)

SAMK kinase – stress-activated MAP kinase (стресс-активируемая МАП киназа)

CD – cluster of differentiation (кластер дифференцировки)

EGF – epidermal growth factor (эпидермальный фактор роста)

- ERK/CREB – extracellular signal-regulated kinase/CAMP response element binding protein (внеклеточная сигнально-регулируемая киназа/транскрипционный фактор CREB)
- FGF – fibroblast growth factor (фактор роста фибробластов)
- GTP-ases – guanosine-5'-triphosphate (гуанозитрифосфатагидролаза)
- IGF1/2 – insulin-like growth factor-I/2 receptor (инсулиноподобные нейротрофические факторы)
- МАРК – mitogen-activated protein kinase (митоген-активируемая протеинкиназа)
- Mst2 – steo20-like kinase (Ste20-подобная киназа млекопитающих)
- NGF – nerve growth factor (фактор роста нервов)
- NT 4/5 – neurotrophins 4/5 (нейротрофин-4/5)
- NT-3 – neurotrophins 3 (нейротрофин-3)
- PDGF – platelet-derived growth factor (тромбоцитарный фактор роста)
- PI3K\АКТ – phosphatidylinositol- 3-kinase\ protein kinase B (фосфотидилинозитол 3 киназа/протеин киназа В)
- PKC – protein kinase C (протеинкиназа С)
- PLC- γ – phospholipase C (фосфолипаза С- γ)
- ROC – receiver operating characteristic (построение кривой операционной характеристики)
- TGF- α и TGF- β – transforming growth factor alpha and beta (трансформирующие факторы роста альфа и бета)
- TNFRSF – tumor necrosis factor receptor superfamily (суперсемейство рецепторов фактора некроза опухоли)
- TrkB – tropomyosin receptor kinase B (тропомозиновый тирозинкиназный рецептор В)
- VEGF – vascular endothelial growth factor (фактор роста эндотелия сосудов)
- VEGFR-1 – vascular endothelial growth factor receptor 1 (рецептор фактора роста эндотелия сосудов типа 1)
- VEGFR-2 – vascular endothelial growth factor receptor 2 (рецептор фактора роста эндотелия сосудов типа 2)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алиева, А. М. Мозговой нейротрофический фактор в качестве нового кардиоваскулярного биологического маркера / А. М. Алиева, Н. В. Теплова, И. Е. Байкова [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. – 2023. – Т. 68, № 7. – С. 385–394.
2. Алиева, А. М. Роль интерлейкина-6 в развитии сердечно-сосудистых заболеваний / А. М. Алиева, А. В. Бутенко, Н. В. Теплова [и др.] // Consilium Medicum. – 2022. – Т. 24, № 12. – С. 882–887.
3. Амчиславский, Е. И. Цитокиновый контроль процесса ангиогенеза / Е. И. Амчиславский, Д. И. Соколов, Э. А. Старикова [и др.] // Медицинская иммунология. – 2003. – Т. 5, № 5-6. – С. 493–506.
4. Арабидзе, Г. Г. Клиническая иммунология атеросклероза – от теории к практике // Атеросклероз и дислипидемии. – 2013. – Т. 1, № 10. – С. 4–19.
5. Аронов, Д.М. Патогенез атеросклероза через призму нарушения функций микрососудов / Д. М. Аронов, М. Г. Бубнова, О. М. Драпкина // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2021. – Т. 20, № 7. – С. 3076.
6. Ахмедов, В. А. Современные взгляды на факторы возникновения и прогрессирования атеросклероза / В. А. Ахмедов, А. С. Шевченко, А. С. Исаева // РМЖ. Медицинское обозрение. – 2019. – Т. 3, № 2. – С. 57–62.
7. Бичурин, Д. Р. Сердечно-сосудистые заболевания. Региональный аспект / Д. Р. Бичурин, О. В. Атмайкина, О. А. Черепанова // Международный научно-исследовательский журнал. – 2023. – Т. 8, № 134. – URL: [https://research-journal.org/archive/8-134-2023 august / 10.23670/IRJ.2023. 134.103](https://research-journal.org/archive/8-134-2023%20august%20/10.23670/IRJ.2023.134.103) (дата обращения: 12.03.2024).
8. Бойцов, С. А. Кардиоваскулярная профилактика 2017. Российские национальные рекомендации / С. А. Бойцов, Н. В. Погосова, М. Г. Бубнова [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2018. – Т. 23, № 6. – С. 7–122.
9. Бородинова, А. А. Различия биологических функций BDNF и proBDNF в центральной нервной системе / А. А. Бородинова, С. В. Саложин // Журнал высшей нервной деятельности им. И. П. Павлова. – 2016. – Т. 66, № 1. – С. 3.

10. Буровенко, И. Ю. Нейро- и кардиотропные эффекты мозгового нейротрофического фактора / И. Ю. Буровенко, Ю. Ю. Борщев, М. М. Галагудза // *University Therapeutic Journal*. – 2021. – Т. 3, № 4. – С. 83–102.

11. Васильев, И. С. Ангиогенез / И. С. Васильев, С. А. Васильев, И. А. Абушкин, [и др.] // *Человек. Спорт. Медицина*. – 2017. – Т. 17, № 1. – С. 36–45.

12. Гаврилова, Н. Е. Выбор метода количественной оценки поражения коронарных артерий на основе сравнительного анализа ангиографических шкал / Н. Е. Гаврилова, В. А. Метельская, Н. В. Перова [и др.] // *Российский кардиологический журнал*. – 2014. – Т. 19, № 6. – С. 24–29.

13. Галстян, К. О. Значение определения M1 и M2 поляризации моноцитов-макрофагов крови в оценке риска развития атеросклероза при сахарном диабете 2-го типа по сравнению с ишемической болезнью сердца / К. О. Галстян, Л. В. Недосугова, Н. Г. Никифоров [и др.] // *Российский кардиологический журнал*. – 2017. – Т. 22, № 12. – С. 21–25.

14. Голимбет, В. Е. Тревожность и полиморфизм Val66Met гена BDNF – предикторы выраженности депрессии при ишемической болезни сердца / В. Е. Голимбет, Б. А. Волель, Ф. Ю. Копылов [и др.] // *Кардиология*. – 2015. – Т. 55, № 1. – С. 9–13.

15. Гомазков, О. А. Нейротрофины: терапевтический потенциал и концепция "минипептидов" // *Нейрохимия*. – 2012. – Т. 29, № 3. – С. 189.

16. Гомазков, О.А. Ростовые и нейротрофические факторы в регуляции трансформации стволовых клеток и нейрогенеза // *Нейрохимия*. – 2007. – Т. 24, № 2. – С. 101–112.

17. Гудашева, Т. А. Дизайн и синтез дипептидных миметиков мозгового нейротрофического фактора / Т. А. Гудашева, А. В. Тарасюк, С. В. Помогайло [и др.] // *Биоорганическая химия*. – 2012. – Т. 38, № 3. – С. 280–290.

18. Демография. Федеральная служба государственной статистики: [сайт]. – <https://www.gks.ru/folder/12781/> (дата обращения 09.10.2022).

19. Закирова, Н. Э. Иммуновоспалительные реакции при ишемической болезни сердца / Н. Э. Закирова, Н. Х. Хафизов, И. М. Карамова [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2007. – Т. 3, № 2. – С. 16–19.

20. Калинин, Р. Е. Динамика маркеров ангиогенеза у пациентов с облитерирующим атеросклерозом после оперативного лечения / Р. Е. Калинин, И. А. Сучков, А. А. Крылов [и др.] // Наука молодых (Eruditio Juvenium). – 2023. – Т. 11, № 3. – С. 369–378.

21. Карпов, Ю. А. Евразийские клинические рекомендации по диагностике и лечению стабильной ишемической болезни сердца (2020–2021) / Ю. А. Карпов, О. Л. Барбараш, А. А. Бощенко [и др.] // Евразийский кардиологический журнал. – 2021. – Т. 3. – С. 54–93.

22. Козлова С. Н. Прогноз больных ишемической болезнью сердца с коморбидными тревожно-депрессивными расстройствами - результаты проспективного четырехлетнего наблюдения / С. Н. Козлова, А. В. Голубев, Ю. С. Крылова [и др.] // Обозрение психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева. – 2012. – № 4. – С. 44-48.

23. Кушлинский, Н. Е. Проангиогенные факторы при раке почки: семейство VEGF и его рецепторов, механизмы действия / Н. Е. Кушлинский, Е. С. Герштейн, А. В. Колпаков [и др.] // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2017. – Т. 20, № 9. – С. 25–39.

24. Кытикова, О. Ю. Роль нейротрофических факторов роста в патофизиологии бронхиальной астмы, сочетанной с ожирением / О. Ю. Кытикова, Т. П. Новгородцева, М. В. Антонюк [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. – 2021. – Т. 20, № 1. – С. 158–167.

25. Левчук, Л. А. Роль BDNF в патогенезе неврологических и психических расстройств / Л. А. Левчук, Н. М. Вялова, Е. В. Михалицкая [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2018. – № 6. – С. 58.

26. Маркелова, Е. В. Роль нейропептидов в развитии послеоперационной когнитивной дисфункции у пациентов с ишемической болезнью сердца после аортокоронарного шунтирования / Е. В. Маркелова, А. А. Зенина, В. Б. Шуматов

[и др.] // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2020. – Т. 64, № 3. – С. 20–28.

27. Мишланов, В. Ю. Атеросклероз: новое в патогенезе, диагностике, лечении (лейкоцитарно-липопротеиновая теория) / В. Ю. Мишланов, А. В. Туев, В. А. Черешнев. – Ижевск: Издание РАН: типография ООО "Принт", 2018. – 128 с. – ISBN 978-5-906906-38-0. – EDN XUKANV.

28. Невзорова, В. А. Состояние функции сосудистого эндотелия у лиц с факторами риска и больных ишемической болезнью сердца / В. А. Невзорова, В. Б. Шуматов, О. В. Натрадин [и др.] // Тихоокеан. мед. журн. – 2012. – № 2. – С. 37–41.

29. Пальцын, А. А. Нейротрофический фактор мозга – BDNF // Патогенез. – 2019. – Т. 17, № 3. – С. 83–88.

30. Погосова, Н. В. Мониторинг вторичной профилактики ишемической болезни сердца в России и Европе: результаты российской части международного многоцентрового исследования EUROASPIRE IV / Н. В. Погосова, Р. Г. Оганов, С. А. Бойцов [и др.] // Кардиология. – 2015. – Т. 55, № 12. – С. 99–107.

31. Погосова, Н. В. Психосоциальные факторы риска у амбулаторных пациентов с артериальной гипертонией и ишемической болезнью сердца в 30 городах России: по данным исследования КОМЕТА / Н. В. Погосова, С. А. Бойцов, Р. Г. Оганов [и др.] // Кардиология. – 2018. – Т. 58, № 11. – С. 5–16.

32. Рагино, Ю. И. Содержание провоспалительных цитокинов, хемоаттрактанов и деструктивных металлопротеиназ в разных типах нестабильных атеросклеротических бляшек / Ю. И. Рагино, А. М. Чернявский, Я. В. Полонская [и др.] // Атеросклероз и дислипидемии. – 2011. – № 1. – С. 23–27.

33. Ручкин, М. П. Дисбаланс в системе цитокинов и нейропептидов у пациентов с нейродегенерацией сетчатки при диабетической ретинопатии / М. П. Ручкин, Е. В. Маркелова, Г. А. Федяшев [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2022. – № 5. – С. 92.

34. Сергиенко, И. В. Дислипидемии, атеросклероз и ишемическая болезнь сердца: современные аспекты патогенеза, диагностики и лечения / И. В. Сергиенко,

А. А. Аншелес, В. В. Кухарчук. – М.: ООО «ПатиСС», 2018. – 3-е изд., перераб. и доп. – 242 с.

35. Степанова, Т. В. Маркеры эндотелиальной дисфункции: патогенетическая роль и диагностическое значение (обзор литературы) / Т. В. Степанова, А. Н. Иванов, Н. Е. Терешкина // Клиническая лабораторная диагностика. – 2019. – Т. 64, № 1. – С. 34–41.

36. Сушков, С. А. Перициты как потенциальный источник неоангиогенеза / С. А. Сушков, Е. И. Лебедева, О. Д. Мяделец // Новости хирургии. – 2019. – Т. 27, № 2. – С. 212–221.

37. Туликов, М. В. Плацентарный фактор роста в лечении, диагностике и прогнозировании течения ишемической болезни сердца / М. В. Туликов, О. П. Шевченко, Н. В. Ломакин [и др.] // Кремлевская медицина. Клинический вестник. – 2017. – Т.1, № 4. – С. 120–125.

38. Турмова, Е. П. Атеросклероз: иммуногенетические и метаболические аспекты патогенеза: монография / Е. П. Турмова, Е. В. Маркелова, Е. А. Чагина; под редакцией Е. В. Маркеловой. – М.: Инфра-М, 2022. – 171 с. – (Научная мысль). – ISBN 978-5-16-017710-6.

39. Федоров, А. А. Поляризация макрофагов: механизмы, маркеры и факторы индукции / А. А. Федоров, Н. А. Ермак, Т. С. Геращенко [и др.] // Сибирский онкологический журнал. – 2022. – Т. 21, № 4. – С. 124–136.

40. Фоминова, У. Н. Нейротрофический фактор головного мозга: структура и взаимодействие с рецепторами / У. Н. Фоминова, О. И. Гурина, И. И. Шепелева [и др.] // Российский психиатрический журнал. – 2018. – Т. 4, № 64. – С. 72–75.

41. Хлынова, О. В. Цитокиновый статус пациента с инфарктом миокарда как возможный предиктор степени коронарного атеросклероза / О. В. Хлынова, Е. А. Шишкина, Н. И. Абгарян // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2020. – Т. 19, № 3. – С. 155–160.

42. Чернова, С. И. Цитокиновый профиль у больных атеросклерозом / С. И. Чернова, В. Н. Плохов // Вестник ВолГМУ. – 2009, Т. 32, № 4. – С. 36–39.

43. Чистяков, Д. А. Роль липидов и внутриплаковой гипоксии в формировании неоваскуляризации при атеросклерозе / Д. А. Чистяков, А. А. Мельниченко, В. А. Мясоедова [и др.] // Энн. Мед. – 2017. – Т. 49, № 8. – С. 661–677.

44. Шальнова, С. А. Ишемическая болезнь сердца у лиц 55 лет и старше. Распространенность и прогноз / С. А. Шальнова, А. Д. Деев, А. В. Капустина [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2014, – Т. 13, № 4. – С. 21–28.

45. Швайковская, А. А. Нейротрофический фактор мозга (BDNF) и его диагностическая значимость при измерении в крови: аналитический обзор / А. А. Швайковская, С. Я. Жанаева, А. В. Евсюкова [и др.] // Якутский медицинский журнал. – 2020. – Т. 3, № 71. – С.105–110.

46. Шмиголь, М. В. Исследование полиморфизма гена мозгового нейротрофического фактора у лиц с депрессивными и коморбидными сердечно-сосудистыми заболеваниями / М. В. Шмиголь, Л. А. Левчук, Е. В. Лебедева [и др.] // Фундаментальные исследования. – 2012. – № 5, ч. 2. – С. 388–392.

47. Abcejo, A. J. Brain-derived neurotrophic factor enhances calcium regulatory mechanisms in human airway smooth muscle / A. J. Abcejo, V. Sathish, D. F. Smelter [et al.] // PLoS One. – 2012. – Vol. 7, N 8. – P.e44343.

48. Adibfar, A. Potential Biomarkers for Depression Associated with Coronary Artery Disease: A Critical Review / A. Adibfar, M. Saleem, K. L. Lanctot [et al.] // Curr Mol Med. – 2016. – Vol. 16, N 2. – P.137–164.

49. Ahluwalia, A. Critical role of hypoxia sensor – HIF-1 α in VEGF gene activation. Implications for angiogenesis and tissue injury healing / A. Ahluwalia, A.S. Tarnawski // Curr. Med. Chem. – 2012. – Vol. 19, No 1. – P. 90–97.

50. Alomari, M. A. Vascular function and brain-derived neurotrophic factor: The functional capacity factor/ M. A. Alomari, O. F. Khabour, A. Maikano [et al.] // Vasc. Med. – 2015. – Vol. 20. – P.518–526.

51. Amadio, P. BDNFVal66met polymorphism: a potential bridge between depression and thrombosis / P. Amadio, G.I. Colombo, E. Tarantino [et al.] // *Eur Heart J.* – 2017. – Vol. 38, N 18. – P. 1426–1435.

52. Amadio, P. Potential Relation between Plasma BDNF Levels and Human Coronary Plaque Morphology / P. Amadio, N. Cosentino, S. Eligini [et al.] // *Diagnostics (Basel).* – 2021. – Vol. 11, N 6. – P. 1010.

53. Anastasia, A. Trkb signaling in pericytes is required for cardiac microvessel stabilization / A. Anastasia, K. Deinhardt, S. Wang [et al.] // *PLoS One.* – 2014. – Vol. 9, N 1. – P. e87406.

54. Aslan, A. Royal jelly regulates the caspase, Bax and COX-2, TNF- α protein pathways in the fluoride exposed lung damage in rats / A. Aslan, O. Gok, S. Beyaz [et al.] // *Tissue Cell.* – 2022. – Vol. 76. – P. e101754.

55. Autry, A. E. Brain-derived neurotrophic factor and neuropsychiatric disorders / A. E. Autry, L. M. Monteggia // *Pharmacol. Res.* – 2012. – Vol. 64. – P. 238–258.

56. Bai, H. L. Microarray profiling analysis and validation of novel long noncoding RNAs and mRNAs as potential biomarkers and their functions in atherosclerosis / H. L. Bai, Z. F. Lu, J. J. Zhao [et al.] // *Physiol Genomics.* – 2019. – Vol. 51, N 12. – P. 644–656.

57. Balta, S. Endothelial Dysfunction and Inflammatory Markers of Vascular Disease // *Curr Vasc Pharmacol.* – 2021. – Vol. 19, N 3. – P. 243–249.

58. Barde, Y. A. Purification of a new neurotrophic factor from mammalian brain / Y. A. Barde, D. Edgar, H. Thoenen // *EMBO J.* – 1982. – Vol. 1, N 5. – P. 549–553.

59. Bartkowska, K. Neurotrophins and their receptors in early development of the mammalian nervous system / K. Bartkowska, K. Turlejski, R. L. Djavadian // *Acta Neurobiol Exp (Wars).* – 2010. – Vol. 70, N 4. – P. 454–467.

60. Bath, K. G. Variant BDNF (Val66Met) impact on brain structure and function / K. G. Bath, F. S. Lee // *Cogn Affect Behav Neurosci.* – 2006. – Vol. 6, N 1. – P. 79–85.

61. Bathina, S. Brain-derived neurotrophic factor and its clinical implications / S. Bathina, U. N. Das // *Arch Med Sci.* – 2015. – Vol. 11, N 6. – P. 1164–1178.

62. Batty, M. The Role of Oxidative Stress in Atherosclerosis / M. Batty, M. R. Bennett, E. Yu // *Cells*. – 2022. – Vol. 11, N 23. – P. 3843.
63. Benarroch, E. E. Brain-derived neurotrophic factor: Regulation, effects, and potential clinical relevance // *Neurology*. – 2015. – Vol. 84, N 16. – P. 1693–1704.
64. Bi, C. Brain-derived neurotrophic factor alleviates diabetes mellitus-accelerated atherosclerosis by promoting M2 polarization of macrophages through repressing the STAT3 pathway/ C. Bi, Y. Fu, B. Li // *Cell Signal*. – 2020. – Vol. 70. – P. 109569.
65. Bi, C. Prostaglandin E2 confers protection against diabetic coronary atherosclerosis by stimulating M2 macrophage polarization via the activation of the CREB/BDNF/TrkB signaling pathway / C. Bi, Y. Fu, Z. Zhang [et al.] // *FASEB J*. – 2020. – Vol. 34, N 6. – P. 7360–7371.
66. Binder, D. K. Brain-derived neurotrophic factor / D. K. Binder, H. E. Scharfman // *Growth Factors*. – 2004. – Vol. 22, N 3. – P. 123–131.
67. Bouzidi, N. Relationship between serum interleukin-6 levels and severity of coronary artery disease undergoing percutaneous coronary intervention / N. Bouzidi, H. Gamra // *BMC Cardiovasc Disord*. – 2023. – Vol. 23, N 1. – P. 586.
68. Brady, R. BDNF is a target-derived survival factor for arterial baroreceptor and chemoafferent primary sensory neurons / R. Brady, S. I. Zaidi, C. Mayer [et al.] // *J Neurosci*. – 1999. – Vol. 19, N 6. – P. 2131–2142.
69. Brigadski, T. The physiology of regulated BDNF release / T. Brigadski, V. Leßmann // *Cell Tissue Res*. – 2020. – Vol. 3, N 82. – P. 15–45.
70. Budni, J. The involvement of BDNF, NGF and GDNF in aging and Alzheimer's disease / J. Budni, T. Bellettini-Santos, F. Mina [et al.] // *Aging Dis*. – 2015. – Vol. 6, N 5. – P. 331–341.
71. Bugiardini, R. Angina with “normal” coronary arteries: a changing philosophy / R. Bugiardini, C. N. Bairey // *JAMA*. – 2005. – Vol. 293, N 4. – P. 477–484.
72. Camaré, C. Angiogenesis in the atherosclerotic plaque / C. Camaré. M. Pucelle, A. Nègre-Salvayre [et al.] // *Redox Biol*. – 2017. – Vol. 12, N 18. – P. 18–34.

73. Caporali, A. Cardiovascular actions of neurotrophins / A. Caporali, C. Emanuelli // *Physiol Rev.* – 2009. – Vol. 89, N 1. – P. 279–308.
74. Carvalho, A. F. Peripheral vascular endothelial growth factor as a novel depression biomarker: A meta-analysis / A. F. Carvalho, C. A. Köhler, R. S. McIntyre [et al.] // *Psychoneuroendocrinology.* – 2015. – Vol. 62. – P. 18–26.
75. Chaldakov, G. The metabotropic NGF and BDNF: an emerging concept // *Arch Ital Biol.* – 2011. – Vol. 149, N 2. – P. 257–263.
76. Chan, C. B. Developing insulin and BDNF mimetics for diabetes therapy/ C. B. Chan, P. Ahuja, K. Ye // *Curr Top Med Chem.* – 2019. – Vol. 19, N 24. – P. 2188–2204.
77. Chao, M. V. Neurotrophins and their receptors: a convergence point for many signalling pathways // *Nat Rev Neurosci.* – 2003. – Vol. 4, N 4. – P. 299–309.
78. Chapman, T. R. Aging and infection reduce expression of specific brain-derived neurotrophic factor mRNAs in hippocampus / T. R. Chapman, R. M. Barrientos, J. T. Ahrendsen // *Neurobiol Aging.* – 2012. – Vol. 33, N 4. – P. 832.e1-14.
79. Chen, Z. Y. Genetic variant BDNF (Val66Met) polymorphism alters anxiety-related behavior / Z. Y. Chen, D. Jing, K. G. Bath [et al.] // *Science.* – 2006. – Vol. 314, N 5796. – P.140–143.
80. Cırrık, S. Endoplasmic reticulum stress in the livers of BDNF heterozygous knockout mice / S. Cırrık, G. Hacıoglu, İ. Abidin// *Arch Physiol Biochem.* – 2019. – Vol. 125, N 4. – P. 378–386.
81. Cobb, J.A. Hippocampal volume and total cell numbers in major depressive disorder / J.A. Cobb, J. Simpson, G.J. Mahajan // *J. Psychiatric Res.* – 2013. –Vol. 47, № 3. – P. 299–306.
82. Collins, T. NF- κ B: pivotal mediator or innocent bystander in atherogenesis? / T. Collins, M. I. Cybulsky // *J Clin Investig.* – 2001.–Vol. 107, N 3. – P. 255–264.
83. Coppola, V. Ablation of TrkA function in the immune system causes B cell abnormalities / V. Coppola, C. A. Barrick, E. A. Southon [et al.] // *Development.* – 2004. – Vol. 131. – P. 5185–5195.

84. Coronado, F. Global Responses to Prevent, Manage, and Control Cardiovascular Diseases / F. Coronado, S. C. Melvin, R. A. Bell [et al.] // *Prev. Chronic Dis.* – 2022. – Vol. 19, N 84. – P. 12.

85. Dabravolski, S. A. The Role of the VEGF Family in Atherosclerosis Development and Its Potential as Treatment Targets / S. A. Dabravolski, V. A. Khotina, A. V. Omelchenko [et al.] // *Int J Mol Sci.* – 2022. – Vol. 23, N 2. – P. 931.

86. Deindl, E. Mechanistic insights into the functional role of vascular endothelial growth factor and its signalling partner brain-derived neurotrophic factor in angiogenic tube formation // *Acta Physiol (Oxf).* – 2014. – Vol. 211, N 2. – P. 268–270.

87. Deinhardt, K. Shaping neurons: Long- and short-range effects of mature and proBDNF signalling upon neuronal structure / K. Deinhardt, M. V. Chao // *Neuropharmacology.* – 2014. – Vol. 76, Pt. C. – P. 603–609.

88. Devaraj, S. C-reactive protein polarizes human macrophages to an M1 phenotype and inhibits transformation to the M2 phenotype / S. Devaraj, I. Jialal // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* – 2011. – Vol. 31, N 6. – P. 1397–1402.

89. Dinh, T.N. Cytokine therapy with interleukin-2/anti-interleukin-2 monoclonal antibody complexes expands CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺ regulatory T cells and attenuates development and progression of atherosclerosis / T.N. Dinh, T.S. Kyaw, P. Kanellakis [et al.] // *Circulation.* – 2012. – Vol. 126, N10. – P. 1256–1266.

90. Donovan, M. J. Brain derived neurotrophic factor is an endothelial cell survival factor required for intramyocardial vessel stabilization / M. J. Donovan, M. I. Lin, P. Wiegand [et al.] // *Development.* – 2000. – Vol. 127. – P. 4531–4540.

91. Donovan, M.J. Neurotrophin and neurotrophin receptors in vascular smooth muscle cells. Regulation of expression in response to injury / M. J. Donovan, R. C. Miranda, R. Kraemer [et al.] // *Am J Pathol.* – 1995. – Vol. 147. – P. 309–324.

92. Duncan, M. S. Association of Smoking Cessation With Subsequent Risk of Cardiovascular Disease / M. S. Duncan, M. S. Freiberg, R. A. Greevy [et al.] // *JAMA.* – 2019. – Vol. 322, N 7. – P. 642–650.

93. Ejiri, J. Possible role of brain-derived neurotrophic factor in the pathogenesis of coronary artery disease / J. Ejiri, N. Inoue, S. Kobayashi [et al.] // *Circulation*. – 2005. – Vol. 112, N 14. – P. 2114–2120.
94. Esvald, E. E. Revisiting the expression of BDNF and its receptors in mammalian development / E. E. Esvald, J. Tuvikene, C. S. Kiir [et al.] // *Front Mol Neurosci*. – 2023. – Vol. 16. – P. 1182499.
95. Farahi, L. Roles of Macrophages in Atherogenesis. *Front Pharmacol.* / L. Farahi, S. K. Sinha, A. J. Lusis // 2021. – Vol. 26, N 12. – P. 785220.
96. Feng, N. Constitutive BDNF/TrkB signaling is required for normal cardiac contraction and relaxation / N. Feng, S. Huke, G. Zhu [et al.] // *Proc Natl Acad Sci USA*. – 2015. – Vol. 12, N 6. – P. 1880–1885.
97. Fioranelli, M. Brain-Heart Axis: Brain-Derived Neurotrophic Factor and Cardiovascular Disease – A Review of Systematic Reviews / M. Fioranelli, M. L. Garo, M. G. Rocca [et al.] // *Life (Basel)*. – 2023. – Vol. 13, N 12. – P. 2252.
98. Foks, A. C. Differential effects of regulatory T cells on the initiation and regression of atherosclerosis / A. C. Foks, V. Frodermann, M. ter Borg [et al.] // *Atherosclerosis*. – 2011. – Vol. 218, N 1. – P. 53–60.
99. Foltran, R. B. BDNF isoforms: a round trip ticket between neurogenesis and serotonin? / R. B. Foltran, S. L. Diaz // *J Neurochem*. – 2016. – Vol. 138, N 2. – P. 204–221.
100. Fujimura, H. Brain-derived neurotrophic factor is stored in human platelets and released by agonist stimulation / H. Fujimura, C. A. Altar, R. Chen [et al.] // *Thrombosis and haemostasis*. – 2002. – Vol. 87, N 04. – P. 728–734.
101. Fulgenzi, G. BDNF modulates heart contraction force and long-term homeostasis through truncated TrkB.T1 receptor activation / G. Fulgenzi, F. Tomassoni-Ardori, L. Babini [et al.] // *J Cell Biol*. – 2015. – Vol. 210, N 6. – P. 1003–1012.
102. Gensini, G.G. A more meaningful scoring system for determining the severity of coronary heart disease / G.G. Gensini // *Am J Cardiol*. – 1983. – Vol. 51, № 3. – P. 606.

103. Golbidi, S. Smoking and Endothelial Dysfunction / S. Golbidi, L. Edvinsson, I. Laher // *Curr Vasc Pharmacol.* – 2020. – Vol. 18, N 1. – P. 1–11.

104. Golden, E. Circulating brain-derived neurotrophic factor and indices of metabolic and cardiovascular health: data from the Baltimore Longitudinal Study of Aging / E. Golden, A. Emiliano, S. Maudsley [et al.] // *PLoS One.* – 2010. – Vol. 5, N 4. – P. e10099.

105. Golüke, N. M. Serum biomarkers for arterial calcification in humans: A systematic review / N. M. Golüke, M. A. Schoffemeer, A. De Jonghe [et al.] // *Bone Rep.* – 2022. – Vol. 18, N 17. – P. 101599.

106. Gonzalez, A. Cellular and molecular mechanisms regulating neuronal growth by brain-derived neurotrophic factor / A. Gonzalez, G. Moya-Alvarado, C. Gonzalez-Billaut // *Cytoskeleton (Hoboken).* – 2016. – Vol. 73, N 10. – P. 612–628.

107. Halloway, S. An Integrative Review of Brain-Derived Neurotrophic Factor and Serious Cardiovascular Conditions / S. Halloway, M. Jung, A. Y. Yeh [et al.] // *Nurs Res.* – 2020. – Vol. 69, N 5. – P. 376–390.

108. Han, R. R. BDNF alleviates neuroinflammation in the Hippocampus of type 1 diabetic mice via blocking the aberrant HMGB1/RAGE/NF- κ B pathway/ R. R. Han, Z. Y. Liu, N. N. Sun [et al.] // *Aging Dis.* – 2019. – Vol. 10. – P. 611–625.

109. Hang, P. Brain-derived neurotrophic factor regulates TRPC3/6 channels and protect against myocardial infarction in rodents / P. Hang, J. Zhao, B. Cai [et al.] // *Int. J. Biol. Sci.* – 2015. – Vol. 11, № 5. – P. 536-545.

110. Hang, P. Z. The Emerging Role of BDNF/TrkB Signaling in Cardiovascular Diseases / P. Z. Hang, H. Zhu, P. F. Li [et al.] // *Life (Basel).* – 2021. – Vol. 11, N 1. – P. 70.

111. Hansen, B. Ischemia with No Obstructive Arteries (INOCA): A Review of the Prevalence, Diagnosis and Management / B. Hansen, J. N. Holtzman, C. Juszczynski [et al.] // *Curr Probl Cardiol.* – 2023. – Vol. 48, N 1. – P.101420.

112. Hartmann, M. Synaptic secretion of BDNF after high-frequency stimulation of glutamatergic synapses / M. Hartmann, R. Heumann, V. Lessmann // *EMBO J.* – 2001. – Vol. 20. – P. 5887–5897.

113. Henderson, R. A. Second Randomized Intervention Treatment of Angina (RITA-2) Trial Participants. Seven-year outcome in the RITA-2 trial: coronary angioplasty versus medical therapy / R.A. Henderson, S.J. Pocock, T.C. Clayton [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* – 2003. – Vol.42, N 7. – P. 1161–1170.

114. Henein, M. Y. The Role of Inflammation in Cardiovascular Disease / M. Y. Henein, S. Vancheri, G. Longo // *Int J Mol Sci.* – 2022. – Vol. 23, N 21. – P. 12906.

115. Hu, D. Targeting Macrophages in Atherosclerosis / D. Hu, Z. Wang, Y. Wang // *Curr Pharm Biotechnol.* – 2021. – Vol. 22, N 15. – P. 2008–2018.

116. Huang, A. Serum VEGF: Diagnostic Value of Acute Coronary Syndrome from Stable Angina Pectoris and Prognostic Value of Coronary Artery Disease / A. Huang, X. Qi, Y. Cui [et al.] // *Cardiol Res Pract.* – 2020. – Vol. 2020. – P. 6786302.

117. Huo, Y. Serum brain-derived neurotrophic factor in coronary heart disease: Correlation with the T helper (Th)1/Th2 ratio, Th17/regulatory T (Treg) ratio, and major adverse cardiovascular events / Y. Huo, Q. Feng, J. Fan [et al.] // *J Clin Lab Anal.* – 2023. – Vol. 37, N 1. – P. e24803.

118. Hyam, S. R. Arctigenin ameliorates inflammation in vitro and in vivo by inhibiting the PI3K/AKT pathway and polarizing M1 macrophages to M2-like macrophages / S. R. Hyam, I. A. Lee, W. Gu // *Eur J Pharmacol.* – 2013. – Vol. 708, N 1-3. – P. 21–29.

119. Jebari-Benslaiman, S. Pathophysiology of Atherosclerosis/ S. Jebari-Benslaiman, U. Galicia-García, A. Larrea-Sebal [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* – 2022. – Vol. 23. – P. 3346.

120. Jiang, H. Association of plasma brain-derived neurotrophic factor and cardiovascular risk factors and prognosis in angina pectoris / H. Jiang, Y. Liu, Y. Zhang // *Biophys Biochem. Res. Commun.* – 2011. – Vol. 415, N 1. – P. 99–103.

121. Jiang, H. Endothelial tyrosine kinase receptor B prevents VE-cadherin cleavage and protects against atherosclerotic lesion development in ApoE^{-/-} mice / H. Jiang, S. Huang, X. Li [et al.] // *Oncotarget.* – 2015. – Vol. 6, N 31. – P. 30640–30649.

122. Jiang, H. Tyrosine kinase receptor B protects against coronary artery disease and promotes adult vasculature integrity by regulating Ets1-mediated VE-cadherin

expression / H. Jiang, S. Huang, X. Li [et al.] // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* – 2015. – Vol. 5, N 3. – P. 580–588.

123. Jiang, R. Brain-derived neurotrophic factor rs6265 (Val66Met) polymorphism is associated with disease severity and incidence of cardiovascular events in a patient cohort / R. Jiang, M. A. Babyak, B. H. Brummett [et al.] // *Am Heart J.* – 2017. – Vol. 190. – P. 40.

124. Jin, F. Impairment of hypoxia-induced angiogenesis by LDL involves a HIF-centered signaling network linking inflammatory TNF α and angiogenic VEGF / F. Jin, X. Zheng, Y. Yang [et al.] // *Aging (Albany N.Y.)*. – 2019. – Vol. 11, N 2. – P. 328–349.

125. Jin, H. Association between brain-derived neurotrophic factor and von Willebrand factor levels in patients with stable coronary artery disease / H. Jin, Y. Chen, B. Wang [et al.] // *BMC Cardiovasc Disord.* – 2018. – Vol. 18, N 1. – P. 23.

126. Jin, H. Brain-Derived Neurotrophic Factor, a New Predictor of Coronary Artery Calcification / H. Jin, J. J. Ji, Y. Zhu [et al.] // *Clin Appl Thromb Hemost.* – 2021. – Vol. 27. – P. e1076029621989813.

127. Jones, K. R. Targeted disruption of the BDNF gene perturbs brain and sensory neuron development but not motor neuron development / K. R. Jones, I. Fariñas, C. Backus // *Cell.* – 1994. Vol. 76, № 6. – P. 989-999.

128. Juric, D. M. Monoaminergic neuronal activity up-regulates BDNF synthesis in cultured neonatal rat astrocytes / D.M. Juric, S. Miklic, M. Carman-Krzan // *Brain Res.* – 2006. – Vol. 1108, № 11. – P. 54–62

129. Kaess, B. M. Circulating brain-derived neurotrophic factor concentrations and the risk of cardiovascular disease in the community / B. M. Kaess, S. R. Preis, W. Lieb [et al.] // *J Am Heart Assoc.* – 2015. – Vol. 4, N 3. – P. e001544.

130. Kannel, W. B. Bishop lecture. Contribution of the Framingham Study to preventive cardiology / W. B. Kannel // *J Am Coll Cardiol.* – 1990. – Vol. 5, N 1. – P. 206–211.

131. Katare, R. G. Chronic intermittent fasting improves the survival following large myocardial ischemia by activation of BDNF/VEGF/PI3K signaling pathway / R.

G. Katare, Y. Kakinuma, M. Arikawa [et al.] // *J Mol Cell Cardiol.* – 2009. – Vol. 46, N 3. – P. 405–412.

132. Kattoor, A. J. Oxidative Stress in Atherosclerosis / A. J. Kattoor, N. V. K. Pothineni, D. Palagiri // *Curr Atheroscler Rep.* – 2017.– Vol. 9, N 11. – P. 42.

133. Kermani, P. Neurotrophins promote revascularization by local recruitment of TrkB+ endothelial cells and systemic mobilization of hematopoietic progenitors / P. Kermani, D. Rafii, D. K. Jin [et al.] // *J Clin Invest.* – 2005. – Vol. 115, N 3. –P. 653–663.

134. Kermani, P. BDNF actions in the cardiovascular system: roles in development, adulthood and response to injury / P. Kermani., B. Hempstead, N. V. K. Pothineni [et al.] // *Front Physiol.* – 2019. – Vol. 10. – P. 455.

135. Kermani, P. Brain-derived neurotrophic factor: a newly described mediator of angiogenesis / P. Kermani, B. Hempstead // *Trends Cardiovasc Med.* – 2007. – Vol. 17, N 4. – P. 140–143.

136. Kim, H. Paracrine and autocrine functions of brain-derived neurotrophic factor and nerve growth factor (NGF) in brain-derived endothelial cells / H. Kim, Q. Li, B. L. Hempstead, J. A. Madri // *J Biol Chem.* – 2004. – Vol. 279. – P. 33538–33546.

137. Koshimizu, H. Distinct signaling pathways of precursor BDNF and mature BDNF in cultured cerebellar granule neurons / H. Koshimizu, S. Hazama, T. Hara [et al.] // *Neurosci Lett.* – 2010. – Vol. 473, N 3. – P. 229–232.

138. Kowiański, P. BDNF: A Key Factor with Multipotent Impact on Brain Signaling and Synaptic Plasticity / P. Kowiański, G. Lietzau, E. Czuba // *Cell Mol Neurobiol.* – 2018. – Vol. 38, N 3. – P. 579–593.

139. Krabbe, K. S. Brain-derived neurotrophic factor predicts mortality risk in older women / K. S. Krabbe, E. L. Mortensen, K. Avlund [et al.] // *J Am Geriatr Soc.* – 2009. – Vol. 57, N 8. – P. 1447–1452.

140. Kratzer, A. High-density lipoproteins as modulators of endothelial cell functions: alterations in patients with coronary heart disease / A. Kratzer, H. U. Giral // *Landmesser Cardiovasc. Res.* – 2014. – Vol. 103.– P. 350–361.

141. Kuczewski, N. Back propagating action potentials trigger dendritic release of BDNF during spontaneous network activity / N. Kuczewski, C. Porcher, N. Ferrand [et al.] // *J Neurosci.* – 2008. – Vol. 28. – P. 7013–7023.

142. Kumari, R. TNF- α /IL-10 ratio: An independent predictor for coronary artery disease in North Indian population / R. Kumari, S. Kumar, M.K. Ahmad [et al.] // *Diabetes Metab. Syndr.* – 2018. – Vol. 12, N 3. – P. 221–225.

143. Lai, C. L. Relationship between coronary atherosclerosis plaque characteristics and high sensitivity C-reactive proteins, interleukin-6 / C. L. Lai, Y. R. Ji, X. H. Liu [et al.] // *Chin. Med. J. (Engl.)*. – 2011. – Vol. 124, N 16. – P. 2452–2456.

144. Las Principales Causas de Defunción OMS. – 2018. – URL: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death> (дата обращения 12.03.2024).

145. László, A. The role of neurotrophins in psychopathology and cardiovascular diseases: psychosomatic connections / A. László, L. Lénárt, L. Illésy [et al.] // *J Neural Transm (Vienna)*. – 2019. – Vol. 126, N 3. – P. 265–278.

146. Lee, I. T. Serum Renalase Levels Are Predicted by Brain-Derived Neurotrophic Factor and Associated with Cardiovascular Events and Mortality after Percutaneous Coronary Intervention / I. T. Lee, W. H. Sheu // *J Clin Med.* – 2018. – Vol. 7, N 11. – P. 437.

147. Lee, I. T. The synergistic effect of vascular cell adhesion molecule-1 and coronary artery disease on brain-derived neurotrophic factor / I. T. Lee, J. S. Wang, W. J. Lee [et al.] // *Clin Chim Acta.* – 2017. – Vol. 466. – P. 194–200.

148. Lee, S. Adaptive Immune Responses in Human Atherosclerosis / S. Lee, B. Bartlett, G. Dwivedi // *Int J Mol Sci.* – 2020. – Vol. 21, N 23. – P. 9322.

149. Li, L. Chaihu-Shugan-San and absorbed meranzin hydrate induce anti-atherosclerosis and behavioral improvements in high-fat diet ApoE^{-/-} mice via anti-inflammatory and BDNF-TrkB pathway / L. Li, A. L. Yu, Z. L Wang [et al.] // *Biomed Pharmacother.* – 2019. – Vol. 115. – P. 108893.

150. Liang, J. The activation of BDNF reduced inflammation in a spinal cord injury model by TrkB/p38 MAPK signaling / J. Liang, G. Deng, H. Huang // *Exp Ther Med.* – 2019. – Vol. 17, N 3. – P. 1688–1696.

151. Libby, P. From focal lipid storage to systemic inflammation: JACC review topic of the week / P. Libby, G. K. Hansson // *J. Am. Coll Cardiol.* – 2019. – Vol. 4, N 12. – P.1594–1607.

152. Lima Giacobbo, B. Brain-Derived neurotrophic factor in brain disorders: focus on neuroinflammation / B. Lima Giacobbo, J. Doorduyn, H. C. Klein [et al.] // *Mol. Neurobiol.* – 2019. – Vol. 56, N 5. – P. 3295–3312.

153. Lin, B. Sirt1 improves heart failure through modulating the NF- κ B p65/microRNA-155/BNDF signaling cascade / B. Lin, H. Zhao, L. Li [et al.] // *Aging (Albany NY).* – 2020. – Vol. 13, N 10. – P. 14482–14498.

154. Liu, B. ω -3 DPA Protected Neurons from Neuroinflammation by Balancing Microglia M1/M2 Polarizations through Inhibiting NF- κ B/MAPK p38 Signaling and Activating Neuron-BDNF-PI3K/AKT Pathways / B. Liu, Y. Zhang, Z. Yang [et al.] // *Mar Drugs.* – 2021. – Vol. 20, N 19. – P. 587.

155. Liu, R. Electroacupuncture Attenuates Inflammation after Ischemic Stroke by Inhibiting NF- κ B-Mediated Activation of Microglia / R. Liu, N. G. Xu, W. Yi [et al.] // *Evid Based Complement Alternat Med.* – 2020. – Vol. 2020. – P. 8163052.

156. Liu, X. Association between plasma levels of BDNF and GDNF and the diagnosis, treatment response in first episode MDD / X. Liu, P. Li, X. Ma [et al.] // *J Affect Disord.* – 2022. – Vol. 315. – P. 190–197.

157. Liu, Y. Application of bFGF and BDNF to Improve Angiogenesis and Cardiac Function. / Y. Liu, L. Sun, Y. Huan [et al.] // *J. Surg. Res.* – 2006. – Vol. 136. – P. 85–91.

158. Liu, Y. Q. Brain-derived neurotrophic factor gene polymorphisms are associated with coronary artery disease-related depression and antidepressant response / Y. Q. Liu, G. B. Su, C. H. Duan [et al.] // *Mol Med Rep.* – 2014. – Vol. 10, N 6. – P. 3247–3253.

159. Liu, W. Brain-heart communication in health and diseases / W. Liu, X. Zhang, Z. Wu [et al.] // *Brain Res Bull.* – 2022. – Vol. 183. – P.27–37.

160. López-Cuenca, Á. Interleukin-6 and High-sensitivity C-reactive Protein for the Prediction of Outcomes in Non-ST-segment Elevation Acute Coronary Syndromes / Interleukin-6 and High-sensitivity C-reactive Protein for the Prediction of Outcomes in Non-ST-segment Elevation Acute Coronary Syndromes / Á. López-Cuenca, S. Manzano-Fernández, G. Y. H. Lip [et al.] // *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* – 2013. – Vol. 66, N 3. – P. 185–192.

161. Lorgis, L. Serum brain-derived neurotrophic factor and platelet activation evaluated by soluble P-selectin and soluble CD-40-ligand in patients with acute myocardial infarction / L. Lorgis, S. Amoureux, E. de Maistre [et al.] // *Fundam Clin Pharmacol.* – 2010. – Vol. 24, N 4. – P. 525–530.

162. Lyngbakken, M. N. Novel biomarkers of cardiovascular disease: Applications in clinical practice / M. N. Lyngbakken, P. L. Myhre, H. Rosjo [et al.] // *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.* – 2019. – Vol. 56. – P. 33–60.

163. Maisonpierre, P. C. Human and rat brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin-3: gene structures, distributions, and chromosomal localizations / P. C. Maisonpierre, M. M. Le Beau, R. Espinosa [et al.] // *Genomics.* – 1991. – Vol. 10, N 3. – P. 558–568.

164. Mantovani, A. Macrophage diversity and polarization in atherosclerosis: a question of balance / A. Mantovani, C. Garlanda, M. Locati // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* – 2009. – Vol. 29, N 10. – P. 1419–23.

165. Martinelli, P. M. Neurotrophic Factors and Heart Diseases / P. M. Martinelli, E. R. da Silva Camargos // *Journal of Cardiology and Therapy.* – 2019. – Vol. 3, N 1. – P. 483–491.

166. Martínez-Levy, G. A. Genetic and epigenetic regulation of the brain-derived neurotrophic factor in the central nervous system / G. A. Martínez-Levy, C. S. Cruz-Fuentes Yale // *J Biol Med.* – 2014. – Vol. 87, N 2. – P. 173–186.

167. Matsumoto, T. Brain derived neurotrophic factor enhances depolarization evoked glutamate release in cultured cortical neurons / T. Matsumoto, T. Numakawa, N. Adachi [et al.] // *J. Neurochem.* – 2001. – Vol. 79, N 3. – P. 522–530.

168. McPhee, G. M. Neurotrophins as a reliable biomarker for brain function, structure and cognition: A systematic review and meta-analysis / G. M. McPhee, L. A. Downey, C. Stough // *Neurobiol Learn Mem.* – 2020. – Vol. 175. – P. e107298.

169. Meuchel, L. W. Neurotrophins induce nitric oxide generation in human pulmonary artery endothelial cells / L. W. Meuchel, M. A. Thompson, S. D. Cassivi [et al.] // *Cardiovasc Res.* – 2011. – Vol. 91. – P. 668–676.

170. Milasan, A. Early rescue of lymphatic function limits atherosclerosis progression in *Ldlr*^{-/-} mice. / A. Milasan, A. Smaani, C. Martel // *Atherosclerosis.* – 2019. – Vol. 283, N 106. – P. 119.

171. Milutinović, A. Pathogenesis of atherosclerosis in the tunica intima, media, and adventitia of coronary arteries: An updated review / A. Milutinović, D. Šuput, R. Zorc-Pleskovič // *Bosn J Basic Med Sci.* – 2020. – Vol. 20, N 1. – P. 21–30.

172. Minelli, A. BDNF serum levels, but not BDNF Val66Met genotype, are correlated with personality traits in healthy subjects / A. Minelli, R. Zanardini, C. Bonvicini [et al.] // *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience.* – 2011. – Vol. 261, No. 5. – P. 323–329.

173. Minichiello, L. Mechanism of TrkB mediated hippocampal longterm potentiation / L. Minichiello, A. M. Calella, D. L. Medina [et al.] // *Neuron.* – 2002. – Vol. 36, N 1. – P. 121–137.

174. Mizui, T. BDNF pro-peptide actions facilitate hippocampal LTD and are altered by the common BDNF polymorphism Val66Met / T. Mizui, Y. Ishikawa, H. Kumanogoh [et al.] // *Proc Natl Acad Sci USA.* – 2015. – Vol. 112, N 23. – P. 3067–3074.

175. Monisha, K. G. Clinical utility of brain-derived neurotrophic factor as a biomarker with left ventricular echocardiographic indices for potential diagnosis of coronary artery disease / K. G. Monisha, P. Prabu, M. Chokkalingam [et al.] // *Sci Rep.* – 2020. – Vol. 10, N 1. – P. 16359.

176. Mori, A. Brain-derived neurotrophic factor induces angiogenin secretion and nuclear translocation in human umbilical vein endothelial cells / A. Mori, Y. Nishioka, M. Yamada [et al.] // *Pathol Res Pract.* – 2018. – Vol. 214. – P. 521–526.

177. Naegelin, Y. Measuring and Validating the Levels of Brain-Derived Neurotrophic Factor in Human Serum / Y. Naegelin, H. Dingsdale, K. Säuberli [et al.] // *eNeuro.* – 2018. – Vol. 5, N 2. – P. eENEURO.0419–17.2018.

178. Nakagawara, A. Cloning and chromosomal localization of the human TRK-B tyrosine kinase receptor gene (NTRK2) / A. Nakagawara, X. G. Liu, N. Ikegaki [et al.] // *Genomics.* – 1995. – Vol. 25, N 2. – P. 538–546.

179. Nakahashi, T. Vascular endothelial cells synthesize and secrete brain-derived neurotrophic factor / T. Nakahashi, H. Fujimura, C. A. Altar [et al.] // *FEBS Lett.* – 2000. – Vol. 470. – P. 113–117.

180. Nguyen, V. T. Brain-derived neurotrophic factor rs6265 (Val66Met) single nucleotide polymorphism as a master modifier of human pathophysiology / V. T. Nguyen, B. Hill // *Neural Regen Res Sims.* – 2023. – Vol. 18, N 1. – P. 102–106.

181. Nidorf, S. M. LoDoCo2 Trial Investigators. Colchicine in patients with chronic coronary disease / S. M. Nidorf, A. T. L. Fiolet, A. Mosterd [et al.] // *J. Med.* – 2020. – Vol. 383, N 19. – P. 1838–1847.

182. Noren Hooten, N. Protective Effects of BDNF against C-Reactive Protein-Induced Inflammation in Women / N. Noren Hooten, N. Ejiogu, A. B. Zonderman [et al.] // *Mediators Inflamm.* – 2015. – Vol. 2015. – P. 516783.

183. Numakawa, T. Actions of Brain-Derived Neurotrophic Factor and Glucocorticoid Stress in Neurogenesis / T. Numakawa, H. Odaka, N. Adachi // *Int J Mol Sci.* – 2017. – Vol. 18, N 11. – P. 2312.

184. Omer, W. Role of cytokine gene score in risk prediction of premature coronary artery disease / W. Omer, A. K. Naveed, O. J. Khan [et al.] // *Genet. Test Mol. Biomarkers.* – 2016. – Vol. 20, N 11. – P. 685–691.

185. Ong, P. Coronary Vasomotion Disorders International Study Group (COVADIS). International standardization of diagnostic criteria for microvascular

angina. *Int / P. Ong, P. G. Camici, J. F. Beltrame [et al.] // J. Cardiol.* – 2018. – Vol. 250. – P. 16–20.

186. Patapoutian, A. Trk receptors: mediators of neurotrophin action / A. Patapoutian, L. F. Reichardt // *Curr Opin Neurobiol.* – 2001. – Vol. 11, N 3. – P. 272–280.

187. Phillips, C. Brain-Derived Neurotrophic Factor, Depression, and Physical Activity: Making the Neuroplastic Connection // *Neural Plast.* – 2017. – Vol. 2017. – P. 7260130.

188. Pius-Sadowska, E. BDNF—A key player in cardiovascular system/ Pius-Sadowska, E. Machaliński B. // *J Mol Cell Cardiol.* – 2017. – Vol. 110. –P. 54–60.

189. Podyma, B. Metabolic homeostasis via BDNF and its receptors / B. Podyma, K. Parekh, A. D. Güler *Trends Endocrinol Metab.* – 2021. – Vol. 2, N 7. – P. 488–499.

190. Poredos, P. Patients with an inflamed atherosclerotic plaque have increased levels of circulating inflammatory markers / P. Poredos, A. Spirkoska, L. Lezaic [et al.] // *J. Atheroscler. Thromb.* – 2017. – Vol. 24, N 1. – P. 39–46.

191. Poston, R. N. Atherosclerosis: integration of its pathogenesis as a self-perpetuating propagating inflammation: a review // *Cardiovasc Endocrinol Metab.* – 2019. – Vol. 8, N 2. – P. 51–61.

192. Qiao, L. Y. Inflammation and activity augment brain-derived neurotrophic factor peripheral release / L. Y. Qiao, S. Shen, M. Liu [et al.] // *Neuroscience.* – 2016. – Vol. 318. – P. 114–121.

193. Raucci, F. J. The BDNF rs6265 Polymorphism is a Modifier of Cardiomyocyte Contractility and Dilated Cardiomyopathy / F. J. Raucci, A. P. Singh, J. Soslow [et al.] // *Int J Mol Sci.* – 2020. – Vol. 21, N 20. – P. 7466.

194. Ray, M. Regulation of pro- and anti-atherogenic cytokines / M. Ray, M. V. Autieri // *Cytokine.* – 2019. – Vol. 122. – P. 154175.

195. Ribeiro, D. The Impact of Physical Exercise on the Circulating Levels of BDNF and NT 4/5: A Review / D. Ribeiro, L. Petrigna, F. C. Pereira [et al.] // *Int J Mol Sci.* – 2021. –Vol. 22, N 16. – P. 8814.

196. Ridker, P. M. CANTOS Trial Group. Anti-inflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease / P. M. Ridker, B. M. Everett, T. Thuren [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2017. – Vol. 377, N 12. – P. 1119–1131.
197. Robinson, R. C. The structures of the neurotrophin 4 homodimer and the brain-derived neurotrophic factor/ neurotrophin 4 heterodimers reveal a common Trk-binding site / R. C. Robinson, C. Radziejewski, G. Spraggon [et al.] // *Protein Sci.* – 1999. – Vol. 8, N 12. – P. 2589–2597.
198. Rose, B. A. Mitogen-activated protein kinase signaling in the heart: angels versus demons in a heart-breaking tale / B. A. Rose, T. Force, Y. Wang // *Physiol Rev.* – 2010. – Vol. 90, N 4. – P. 1507–1546.
199. Ross, R. A. The Role of Chronic Stress in Anxious Depression. *Chronic Stress (Thousand Oaks)* / R. A. Ross, S.L. Foster, D. F. // Ionescu. – 2017. – Vol. 1. – P. 2470547016689472.
200. Ruparelia, N. Inflammation and atherosclerosis: What is on the horizon? / N. Ruparelia, R. Choudhury // *Heart.* – 2020. – Vol. 106, N 1. – P. 80–85.
201. Sandrini, L. The α_2 -adrenergic receptor pathway modulating depression influences the risk of arterial thrombosis associated with BDNFVal66Met polymorphism / L. Sandrini, P. Amadio, A. Ieraci [et al.] // *Biomed Pharmacother.* – 2022. – Vol. 146. – P. 112557.
202. Sasi, M. Neurobiology of local and intercellular BDNF signaling / M. Sasi, B. Vignoli, M. Canossa [et al.] // *Pflugers Arch.* – 2017. – Vol. 469, N 5-6. – P. 593–610.
203. Scarisbrick, I. A. Coexpression of mRNAs for NGF, BDNF, and NT-3 in the cardiovascular system of the pre- and postnatal rat / I. A. Scarisbrick, E. G. Jones, P. J. Isackson [et al.] // *Neurosci.* – 1993. – Vol. 3, N 3. – P. 875–893.
204. Sepehri, Z. S. Comparison of serum levels of IL-6, IL-8, TGF-b and TNF-a in coronary artery diseases, stable angina, and participants with normal coronary artery / Z. S. Sepehri, M. Masoomi, F. Ruzbehi [et al.] // *Cell Mol. Biol. (Noisy-legrand).* – 2018. – Vol. 64, N 5. – P. 1–6.

205. Serra-Millàs, M. Are the changes in the peripheral brain-derived neurotrophic factor levels due to platelet activation? // *World J Psychiatry*. – 2016. – Vol. 6, N 1. – P. 84–101.
206. Shafi, O. Switching of vascular cells towards atherogenesis, and other factors contributing to atherosclerosis: a systematic review // *Thromb J*. – 2020. – Vol. 18, N 1. – P. 18–28.
207. Sharma, A. N. Role of trophic factors GDNF, IGF-1 and VEGF in major depressive disorder: A comprehensive review of human studies/ A. N. Sharma, B. F. da Costa e Silva, J. C. Soares // *J Affect Disord*. – 2016. – Vol. 197. – P. 9–20.
208. Shiojima, I. Regulation of cardiac growth and coronary angiogenesis by the Akt/PKB signaling pathway / I. Shiojima, K. Walsh // *Genes Dev*. – 2006. – Vol. 20, N 24. – P. 3347–3365.
209. Shiojima, I. Role of Akt signaling in vascular homeostasis and angiogenesis / I. Shiojima, K. Walsh // *Circ Res*. – 2002. – Vol. 90, N 12. – P. 1243–1250.
210. Shobeiri, P. Brain-Derived Neurotrophic Factor Profile in Ischemic Heart Disease; a Systematic Review and Meta-Analysis / P. Shobeiri, A. H. Behnoush, A. Khalaji [et al.] // PREPRINT. – 2022. – (Version 1) available at Research Square.
211. Silvani, A. Brain-heart interactions: Physiology and clinical implications / A. Silvani, G. Calandra-Buonaura, R. A. Dampney [et al.] // *Philos. Trans. A Math. Phys. Eng. Sci*. – 2016. – Vol. 374. – P. 20150181.
212. Skaper, S. D. Neurotrophic Factors: An Overview // *Methods Mol Biol*. – 2018. – Vol.1727. – P. 1–17.
213. Skaper, S. D. The biology of neurotrophins, signalling pathways, and functional peptide mimetics of neurotrophins and their receptors // *CNS Neurol Disord Drug Targets*. – 2008. – Vol. 7, N 1. – P. 46–62.
214. Sluimer, J. C. Thin-walled microvessels in human coronary atherosclerotic plaques show incomplete endothelial junctions relevance of compromised structural integrity for intraplaque microvascular leakage / J. C. Sluimer, F. D. Kolodgie, A. P. Bijnens [et al.] // *J Am Coll Cardiol*. – 2009. – Vol. 53, N 17. – P. 1517–1527.

215. Soppet, D. The neurotrophic factors brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin-3 are ligands for the trkB tyrosine kinase receptor / D. Soppet, E. Escandon, J. Maragos [et al.] // *Cell*. – 1991. – Vol. 65, N 5. – P. 895–903.

216. Spagnuolo, M. S. Brain-derived neurotrophic factor modulates cholesterol homeostasis and Apolipoprotein E synthesis in human cell models of astrocytes and neurons / M. S. Spagnuolo, A. Donizetti, L. Iannotta [et al.] // *J Cell Physiol*. – 2018. – Vol. 233, № 9. – P. 6925–6943.

217. Sriranjana, R. Low-dose interleukin 2 for the reduction of vascular inflammation in acute coronary syndromes (IVORY): protocol and study rationale for a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase II clinical trial / R. Sriranjana, T. X. Zhao, J. Tarkin [et al.] // *BMJ Open*. – 2022. – Vol. 12, N 10. – P.e062602.

218. Stewart, L. K. Comparison of acute and convalescent biomarkers of inflammation in patients with acute pulmonary embolism treated with systemic fibrinolysis vs. placebo / L. K. Stewart, K. E. Nordenholz, M. Courtney [et al.] // *Blood Coagul. Fibrinolysis*. – 2017. – Vol. 28, N 8. – P. 675–680.

219. Sun, C. The effect of brain-derived neurotrophic factor on angiogenesis / C. Sun, Y. Hu, Z. Chu [et al.] // *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci*. – 2009. – Vol. 29, N 2. – P. 139–143.

220. Sun, Z. Increased serum level of soluble vascular endothelial growth factor receptor-1 is associated with poor coronary collateralization in patients with stable coronary artery disease / Z. Sun, Y. Shen, L. Lu [et al.] // *Circ J*. – 2014. – Vol. 78, N 5. – P. 1191–1196.

221. Sustar, A. Association between reduced brain-derived neurotrophic factor concentration & coronary heart disease / A. Sustar, M. N. Perkovic, G. N. Erjavec [et al.] // *Indian J Med Res*. – 2019. – Vol. 150, N 1. – P. 43–49.

222. Swirski, F. K. Heterogeneous in vivo behavior of monocyte subsets in atherosclerosis / F. K. Swirski, R. Weissleder, M. J. Pittet // *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. – 2009. – Vol. 29, N 10. – P. 1424–1432.

223. Tardif, J. C. Efficacy and Safety of Low-Dose Colchicine after Myocardial Infarction / J. C. Tardif, A. Sustar, M. N. Perkovic, G. N. Erjavec [et al.] // *N Engl J Med.* – 2019. – Vol. 381, N 26. – P. 2497–2505.

224. Taşçı, İ. Brain derived neurotrophic factor (BDNF) in cardiometabolic physiology and diseases / İ. Taşçı, H. K. Kabul, A. Aydoğdu // *Anadolu Kardiyol Derg.* – 2012. – Vol. 12, N 8. – P. 684–688.

225. Taylor, C.N. Family History of Modifiable Risk Factors and Association With Future Cardiovascular Disease / C.N. Taylor, D. Wang, M.G. Larson [et al.] // *J Am Heart Assoc.* – 2023. – Vol. 12, № 6. – P. e027881.

226. Thygesen, K. Fourth universal definition of myocardial infarction / K. Thygesen, J. S. Alpert, A. S. Jaffe [et al.] // *European Heart Journal.* – 2019. – Vol. 40, N 3. – P. 237–269.

227. Torroba, B. PI3K regulates intraepithelial cell positioning through Rho GTPases in the developing neural tube / B. Torroba, A. Herrera, A. Menendez [et al.] // *Dev Biol.* – 2018. – Vol. 436, N 1. – P. 42–54.

228. Tschorn, M. Brain-derived neurotrophic factor, depressive symptoms and somatic comorbidity in patients with coronary heart disease / M. Tschorn, S. L. Kuhlmann, N. Rieckmann [et al.] // *Acta Neuropsychiatr.* – 2021. – Vol. 33, N 1. – P. 22–30.

229. Uegaki, K. BDNF Binds Its Pro-Peptide with High Affinity and the Common Val66Met Polymorphism Attenuates the Interaction / K. Uegaki, H. Kumanogoh, T. Mizui, T. Hirokawa [et al.] // *Int J Mol Sci.* – 2017. – Vol. 18, N 5. – P. 1042.

230. Ultsch M. H. Crystal structures of the neurotrophin-binding domain of TrkA, TrkB and TrkC / M.H. Ultsch, C. Wiesmann, L. C. Simmons [et al.] // *JMolBiol.* – 1999. – Vol. 290, N 1. – P. 149–159.

231. Usui, T. Brain-derived neurotrophic factor promotes angiogenic tube formation through generation of oxidative stress in human vascular endothelial cells / T. Usui, A. Naruo, M. Okada [et al.] // *Acta Physiol (Oxf).* – 2014. – Vol. 211, N 2. – P. 385–394.

232. Vanhoutte, P. M. Endothelial dysfunction and vascular disease—a 30th anniversary update / P. M. Vanhoutte, H. Shimokawa, M. Feletou [et al.] // *Acta Physiol.* – 2017. – Vol. 219. – P. 22–96.
233. Vogiatzi, G. The role of oxidative stress in atherosclerosis / G. Vogiatzi, D. Tousoulis, C. Stefanadis // *J Cardiol.* – 2009. – Vol. 50, N 5. – P. 402–409.
234. Voutilainen, M. H. Therapeutic potential of the endoplasmic reticulum located and secreted CDNF/MANF family of neurotrophic factors in Parkinson's disease / M. H. Voutilainen, U. Arumäe, M. Airavaara [et al.] // *FEBS Lett.* – 2015. – Vol. 589, N 24 Pt A. – P. 3739–3748.
235. Walkowski, B. Insight into the Role of the PI3K/Akt Pathway in Ischemic Injury and Post-Infarct Left Ventricular Remodeling in Normal and Diabetic Heart / B. Walkowski, M. Kleibert, M. Majka [et al.] // *Cells.* – 2022. – Vol. 11, N 9. – P. 1553.
236. Walsh, J. J. Exercise and circulating BDNF: Mechanisms of release and implications for the design of exercise interventions / J. J. Walsh, M. E. Tschakovsky // *Appl Physiol Nutr Metab.* – 2018. – Vol. 43, N 11. – P.1095–1104.
237. Wan, R. Evidence that BDNF regulates heart rate by a mechanism involving increased brainstem parasympathetic neuron excitability / R. Wan, L. A. Weigand, R. Bateman [et al.] // *J Neurochem.* – 2014. – Vol. 29, N 4. – P. 573–580.
238. Wang, H. Neurotrophic basis to the pathogenesis of depression and phytotherapy / H. Wang, Y. Yang , G. Pei // *Front Pharmacol.* – 2023. – Vol. 14. – P. 1182666.
239. Wang, M. Proteolytic cleavage of proBDNF to mBDNF in neuropsychiatric and neurodegenerative diseases / M. Wang, Y. Xie, D. Qin // *Brain Res Bull.* – 2021. – Vol. 166. – P. 172–184.
240. Wang, S. p75(NTR) mediates neurotrophin-induced apoptosis of vascular smooth muscle cells / S. Wang, P. Bray, T. McCaffrey [et al.] // *Am J Pathol.* – 2000. – Vol. 157. – P. 1247–58.
241. Wang, Z. The TrkB-T1 receptor mediates BDNF-induced migration of aged cardiac microvascular endothelial cells by recruiting / Z. Wang, Y. Chen, X. Chen [et al.] // *Aging Cell.* – 2019. – Vol. 18, N 2. – P. e12881.

242. Wei, Z. Evidence for the contribution of BDNF-TrkB signal strength in neurogenesis: An organotypic study / Z. Wei, J. Liao, F. Qi [et al.] // *Neurosci Lett.* – 2015. – Vol. 606. – P. 48–52.

243. West, A. E. Neurotrophins: transcription and translation / A. E. West, P. Prunuusild, T. Timmusk // *Handb Exp Pharmacol.* – 2014. – Vol. 220. – P. 67–100.

244. Williams, M. S. Gender differences in platelet brain derived neurotrophic factor in patients with cardiovascular disease and depression / M. S. Williams, C. K. Ngongang, P. Ouyang [et al.] // *J Psychiatr Res.* – 2016. – Vol. 78. – P. 72–77.

245. World Health Organization Cardiovascular Disease. Available online: https://www.who.int/health-topics/cardiovascular-diseases#tab=tab_1. Accessed on 3 August 2023.

246. World Health Organization. The top 10 causes of death. 2018. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>. Accessed March 15, 2020.

247. Wu, Y. Serum Levels of FGF21, β -Klotho, and BDNF in Stable Coronary Artery Disease Patients With Depressive Symptoms: A Cross-Sectional Single-Center Study / Y. Wu, Z. Chen, J. Duan [et al.] // *Front Psychiatry.* – 2021. – Vol. 11. – P. 587492.

248. Wu, Y. The expression of SAH, IL-1 β , Hcy, TNF- α and BDNF in coronary heart disease and its relationship with the severity of coronary stenosis / Y. Wu, L. Wang, Y. Zhan [et al.] // *BMC Cardiovasc Disord.* – 2022. – Vol. 22, N 1. – P. 101.

249. Xia, F. Circulating brain-derived neurotrophic factor dysregulation and its linkage with lipid level, stenosis degree, and inflammatory cytokines in coronary heart disease / F. Xia, Q. Zeng, J. Chen // *J Clin Lab Anal.* – 2022. – Vol. 36. – P. e24546.

250. Yamada, K. Brain-derived neurotrophic factor/TrkB signaling in memory processes / K. Yamada, T. Nabeshima // *J Pharmacol Sci.* – 2003.–Vol. 91, N 4. –P. 267–270.

251. Yang, B. Altered expression of BDNF, BDNF pro-peptide and their precursor proBDNF in brain and liver tissues from psychiatric disorders: rethinking the brain-liver axis/ B. Yang, Q. Ren, J. C. Zhang // *Transl Psychiatry.* – 2017. – Vol. 7, N 5. – P. e1128.

252. Ying, W. The role of macrophages in obesity-associated islet inflammation and β -cell abnormalities. *Nat Rev Endocrinol* / W. Ying, W. Fu, Y.S. Lee [et al.] // 2020. – Vol. 16, N 2. – P. 81–90.
253. Yokota, T. p38 MAP kinases in the heart / T. Yokota, Y. Wang // *Gene*. – 2016. – Vol. 575, N 2, Pt 2. – P. 369–376.
254. Yu, H. C. Brain-derived neurotrophic factor suppressed proinflammatory cytokines secretion and enhanced microrna (miR)-3168 expression in macrophages / H.C. Yu, H.B. Huang, Tseng H.Y. Huang [et al.] // *Int J Mol Sci*. – 2022. – Vol. 23, № 1. – P. 570.
255. Zhang, X. Y. Proprotein convertase 1/3-mediated down-regulation of brain-derived neurotrophic factor in cortical neurons induced by oxygen-glucose deprivation / X. Y. Zhang, F. Liu, Y. Chen // *Neural Regen Res*. – 2020. – Vol. 15, N 6. – P. 1066–1070.
256. Zhao, T. X. Low-dose interleukin-2 in patients with stable ischemic heart disease and acute coronary syndromes (LILACS): protocol and study rationale for a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase I/II clinical trial / T. X. Zhao, M. Kostapanos, C. Griffiths [et al.] // *BMJ Open*. – 2018. – Vol. 8, N 9. – P. e022452.
257. Zhou, Y. The Role of the VEGF Family in Coronary Heart Disease / Y. Zhou, X. Zhu, H. Cui [et al.] // *Front Cardiovasc Med*. – 2021. – Vol. 8. – P. 738325.
258. Zigmond, A. S. The hospital anxiety and depression scale / A. S. Zigmond, R. P. Snaith // *Acta Psychiatrica Scandinavica*. – 1983. – Vol. 67, N 6. – P. 361–370.
259. Zinkle, A. A. Threshold model for receptor tyrosine kinase signaling specificity and cell fate determination / A. Zinkle, M. Mohammadi // *A F1000Res*. – 2018. – Vol. 7. – P. F1000 Faculty Rev-872.