

На правах рукописи



Атамась Ольга Владимировна

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

3.3.3. Патологическая физиология (медицинские науки)

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Благовещенск, 2024

Работа выполнена во Владивостокском филиале Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательском институте медицинской климатологии и восстановительного лечения

Научный руководитель: доктор медицинских наук, профессор **Антонюк Марина Владимировна**.

Официальные оппоненты:

Маркелова Елена Владимировна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой нормальной и патологической физиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Владивосток.

Шилов Сергей Николаевич – доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры патологической физиологии и клинической патофизиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Новосибирск.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Сибирский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Томск.

Защита состоится «19» декабря 2024 г. в 09.00 часов на заседании объединенного диссертационного совета 99.0.062.02 при Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» и Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 675000, г. Благовещенск, ул. Горького, д. 95.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» (675000, г. Благовещенск, ул. Калинина, д. 22) и на сайте <https://cfpd.ru>.

Автореферат разослан «___» _____ 2024 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук



Приходько Анна Григорьевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) на протяжении трех десятилетий сохраняют лидирующие позиции среди причин смертности и инвалидности. Согласно 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 прогнозам WHF, к 2030 году ежегодная смертность от ССЗ увеличится до 23,3 млн человек (WHF, 2023). Основным заболеванием, определяющим высокий уровень смертности от ССЗ, является ишемическая болезнь сердца (ИБС), на долю которой в России приходится 54,6% смертей (Демографический ежегодник России, 2023). Медико-социальная значимость проблемы ИБС диктует необходимость дальнейшего изучения патогенетических механизмов и поиска новых маркеров своевременной диагностики данного заболевания.

Развитие ИБС и ее прогноз во многом определяются характером и степенью атеросклеротического поражения коронарных артерий (КА). В патогенезе атеросклероза КА участвуют многие механизмы, включая нарушение липидного обмена, воспаление, дисфункция эндотелия, оксидативный стресс и др. (Карпов Ю. А. и соавт., 2021; Турмова Е. П. и соавт., 2022; Libby P. et al., 2019). Несмотря на достигнутые успехи в понимании патогенеза атеросклеротического процесса, до настоящего времени нет общей теории, объясняющей и учитывающей все его стороны. Остается открытым вопрос о роли воспаления в патогенезе ИБС (Арабидзе Г. Г. и соавт., 2013; Мишланов В. Ю. и соавт., 2018). Имеются противоречивые мнения о влиянии ангиогенеза на течение ИБС (Калинин Р. Е. и соавт., 2023; Camaré C. et al., 2017). Развитие коллатералей улучшает кровообращение миокарда, но прорастание сосудов в атеросклеротическую бляшку делает ее более уязвимой и нестабильной, что может быть причиной фатальных сердечно-сосудистых осложнений. Изучение механизмов, регулирующих ангиогенез и иммуно-воспалительные процессы при ИБС, вызывают повышенный интерес.

В настоящее время накапливается все больше данных об участии нейротрофических факторов (НТФ) в развитии заболеваний сердечно-сосудистой системы. Показано, что НТФ играют ключевую роль, не только в контроле функций нервной, но и сосудистой, иммунной, эндокринной систем, а также в инициации и разрешении воспаления (Гомазков О.А., 2012; Chalidakov G., 2011; Martinelli P. M. et al., 2019). Изучение нейротрофических механизмов патогенеза ИБС является актуальным вопросом.

Степень разработанности темы

Нейротрофический фактор мозга (BDNF) (от англ. *brain-derived neurotrophic factor*) является одним из самых распространенных в центральной нервной системе представителей НТФ (Левчук Л. А. и соавт., 2018). Установлено, что BDNF экспрессируется в кардиомиоцитах, гладкомышечных и эндотелиальных клетках сосудов и с этим связывают его роль в регуляции сердечно-сосудистого гомеостаза (Алиева А. М. и соавт., 2023; Amadio P. et al., 2021; Caporali A. et al., 2009; Fioranelli M., et al., 2023; Kermani P. et al., 2019). В экспериментальных исследованиях показано, что при дефиците BDNF на эмбриональной стадии развития организма уменьшается плотность капилляров миокарда, усиливаются процессы апоптоза эндотелиальных клеток и про-

нищаемость сосудов, снижается сократимость сердца, развиваются внутрижелудочковые кровоизлияния (Donovan M. J. et al., 2000; Anastasia A. et al., 2014). Есть сведения о локальном увеличении сократительной силы сердца, повышении систолического и снижении диастолического артериального давления при перфузии с BDNF изолированного сердца экспериментальных животных (Fulgenzi G. et al., 2015).

BDNF играет плейотропную роль, связываясь со своим специфическим рецептором тропомиозинродственной киназы В (TrkB), и запуская нижестоящие сигнальные пути. Имеются сведения о том, что изменения уровней BDNF и рецепторов TrkB связаны с развитием и исходом сердечно-сосудистых заболеваний (Halloway S. et al., 2020; Jin H. et al., 2021). Исследователи описывают неоднозначные эффекты BDNF при развитии сердечно-сосудистой патологии (Monisha K. G. et al., 2020; Kaess B. M. et al., 2015; Sepehri Z. S. et al., 2018). Одни из них отмечают индуцированное BDNF увеличение плотности капиллярной сети, ускорение ревазуляризации аналогично той, которая развивается под воздействием VEGF (Kermani P. et al., 2009). По данным других авторов повышение экспрессии BDNF в гладкомышечных клетках сосудов на месте хронического повреждения сосудистой стенки действует локально на гладкомышечные клетки неоинтимы сосудов и способствует атерогенезу (Aslan A. et al., 2022).

Работы, посвященные исследованию BDNF/TrkB при ИБС, малочисленные (László A. et al., 2019; Wang Z. et al., 2019; Golüke N. et al., 2022; Wu Y. et al., 2022). Содержание BDNF в крови у больных ИБС изучалось преимущественно с учетом сопутствующих тревожно-депрессивных расстройств (Голимбет В. Е. и соавт., 2015; Левчук Л. А. и соавт., 2018; Буровенко И. Ю. и соавт., 2021). Данные о содержании BDNF в крови больных ИБС противоречивы. В некоторых работах указывается на пониженные уровни BDNF у больных ИБС (K. G. Monisha et al., 2020; P. Shobeiri et al., 2022). Имеются сведения, что у больных с нестабильной стенокардией и инфарктом миокарда уровень циркулирующего в крови BDNF выше, чем при стабильной стенокардии (Halloway S. et al., 2020). Остается мало изученным вопрос о связи между BDNF/TrkB сигналингом и тяжестью коронарного атеросклероза (Hang P. Z. et al., 2021). Таким образом, изучение BDNF/TrkB сигналинга и установление клиничко-патогенетического значения нейротрофических механизмов при ИБС имеет важное теоретическое и практическое значение.

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 вероятность развития тяжелого обструктивного коронарного атеросклероза повышается в 3,5 раза. 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, изменение 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. 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, 2023). Результаты проведенного исследования внедрены в практическую работу ФГАОУ ВО «Дальневосточный федеральный университет» – Медицинского Комплекса и Университетской поликлиники, клинического отделения Владивостокского филиала ДНЦ ФПД – НИИ МКВЛ, включены в учебный процесс.

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.

Личный вклад автора Личный вклад автора заключается в выполнении информационного поиска, анализа научной литературы, теоретического обоснования проблемы и постановке задач исследования, организации клинического исследова-

ния, 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 при выполнении отдельных фрагментов диссертационного исследования.

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.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Материал и методы исследования. Работа выполнена в дизайне проспективного открытого сравнительного исследования (рис. 1).



Рисунок 1 – Дизайн исследования

Критерии включения основной группы: диагноз стабильная стенокардия напряжения, имеющая показания для селективной КАГ; мужчины и женщины в возрасте от 40 до 75 лет; подписанное информированное согласие. Критерии исключе-

ния: острое коронарное событие или нарушение мозгового кровообращения в анамнезе; хроническая сердечная недостаточность (ХСН) ($ФВ \leq 50\%$ по Симпсону); эндоваскулярная или хирургическая реваскуляризация миокарда в анамнезе; тяжелые нарушения ритма и проводимости сердца; онкологические заболевания; иммунные и воспалительные заболевания; прием антидепрессантов или транквилизаторов; семейная гиперхолестеринемия; отказ пациента от участия в исследовании.

Диагноз ИБС выставляли в соответствии с рекомендациями Российского кардиологического общества (2020), Европейскими рекомендациями по стабильной ИБС (2020). Всем пациентам проведено стандартизированное обследование в соответствии с клиническими рекомендациями. КАГ выполнялась на ангиографической установке Philips Allura Xper FD 20 (Нидерланды). Ангиограммы анализировали визуально и количественно с помощью программного обеспечения «Xcelera» (Philips, Нидерланды). Обструктивными стенозами считали сужение диаметра $\geq 50\%$ просвета основных артерий и/или ствола левой КА, в противном случае стенозы считались необструктивными. Количественную оценку коронарного атеросклероза проводили с помощью шкалы Gensini (GS) (Gensini G.G. et al., 1983). Содержание BDNF и растворимых рецепторов TrkB (NTRK2) в сыворотке крови обследованных определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА) с применением тест-систем ELISA Kit фирмы «Cloude-Clone Corp.» (США). Уровень интерлейкинов ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-10, ФНО- α и VEGF в сыворотке крови определяли методом ИФА с применением тест-систем ИФА-БЕСТ (Вектор-Бест, Россия). Данные обрабатывались с использованием программы «FCAP 3.0» (BD, США).

Статистическую обработку результатов проводили с помощью программного обеспечения IBM SPSS Statistics 26,0 (StatSoft Inc.,) и JASP (Амстердамский университет, Нидерланды). Применялись стандартные методы аналитической статистики: критерий Манна – Уитни с поправкой Бонферрони, χ^2 Пирсона, бинарная логистическая регрессия, множественный регрессионный и корреляционный анализы. Классификация объектов по заданным переменным проводилась кластерным анализом средних. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Оценка взаимосвязи между тяжестью коронарного атеросклероза и факторами риска, показателями воспаления, ангиогенеза у больных стабильной ИБС

Среди больных стабильной ИБС обструктивные поражения КА диагностированы у 69 (69,9%) и необструктивные стенозы – у 30 (30,3%) пациентов. У больных с обструктивным поражением артерий значение индекса GS варьировало от 8 до 198 баллов, медиана составила 40,00 (23,0; 84,0) баллов. У больных с необструктивным стенозом ($n = 30$) *Me* индекса GS = 0 (0; 3,0) баллов.

На основании ангиографических данных и *Me* индекса GS = 40 баллов, которая явилась пороговым значением для разделения больных по тяжести коронарного атеросклероза, были сформированы группы обследуемых: 1 группа – GS = 0, больные без обструктивного поражения КА ($n = 30$), 2 группа – GS < 40, больные с умеренным

поражением КА ($n = 32$), 3 группа – $GS \geq 40$, больные с тяжелым поражением КА ($n = 37$). Группу контроля (4) составили 30 здоровых добровольца ($n = 30$).

С учетом тяжести коронарного атеросклероза проведен анализ частоты встречаемости факторов риска, состояния цитокинового статуса, уровня VEGF у больных стабильной ИБС.

Распространенность кардиоваскулярных факторов у пациентов с различной степенью тяжести коронарного атеросклероза показана на рис. 2.

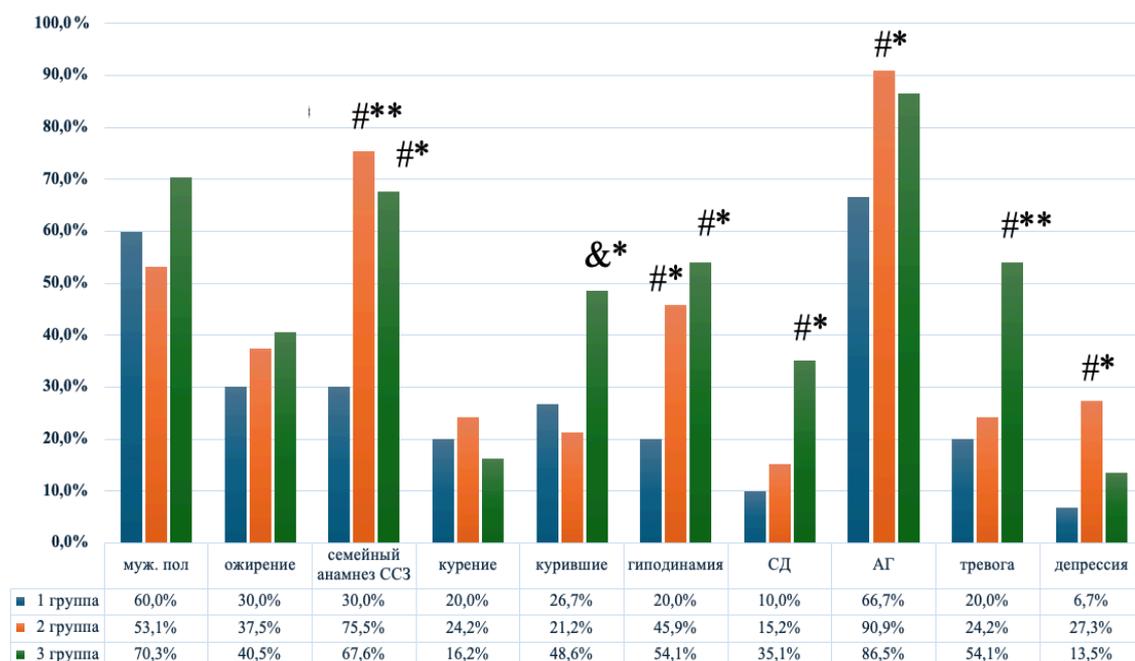


Рисунок 2 – Распространенность факторов риска у больных ИБС в зависимости от степени поражения коронарных артерий

Примечание: 1-я группа – $GS = 0$, 2-я группа – $GS < 40$, 3-я группа – $GS \geq 40$. Статистическая значимость различий в сравнении: # – с группой 1; & – между 2-й и 3-й группами, где * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,001$.

Во 2-й группе встречаемость отягощенной наследственности ССЗ была 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 ($p = 0,028$), чем в 1-й группе. В 3-й группе 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 ($p = 0,017$) сравнительно 1-й группы.

Анализ биохимических показателей крови показал, что концентрация глюкозы крови была выше в 3-й группе по сравнению с 1-й и 2-й группами (Me 6,7 против 5,2 и 5,9 ммоль/л; $p < 0,001$ и $p = 0,008$, соответственно). Показатели ХС ЛПВП были статистически значимо ниже в 3-й группе относительно 2-й (Me 1,09 против 1,36 ммоль/л; $p = 0,025$) и 1-й группы (Me 1,09 против 1,26 ммоль/л; $p = 0,003$).

Для выделения наиболее значимых факторов у больных ИБС, влияющих на развитие коронарного атеросклероза, проведен расчет относительного риска (ОР) (таблица 1). Полученные данные указывают, что риск развития умеренного атеросклероза увеличивается в 2,9 раза при наличии у больного семейного анамнеза ССЗ,

гиподинамии – в 1,7 раз, депрессии – в 1,8 раз относительно лиц без данных факторов. Кроме того, СД в 1,7 раз повышает риск развития тяжелого поражения КА. Сочетание 5 и более ФР у больного ИБС увеличивает более чем в 3 раза вероятность развития обструктивного поражения КА.

Таблица 1 – Влияние факторов риска на различную степень поражения КА

Факторы риска	Индекс GS, баллы	Уровень значимости, p	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
Гиподинамия	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. Приведены только статистически значимые связи между факторами и исходом (доверительный интервал (ДИ) не менее 1).

Сывороточные уровни VEGF, цитокинов у больных ИБС с различной степенью тяжести коронарного атеросклероза

У больных ИБС медианное значение VEGF составило 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) (табл. 2). Корреляционный анализ показал прямую связь слабой силы между индексом GS и фактором VEGF ($r = 0,287$; $p = 0,004$).

При исследовании цитокинового профиля сыворотки крови у пациентов 1-й группы выявлено снижение уровней ИЛ-4 на 41% и ИЛ-2 на 12% по сравнению с контролем ($p < 0,001$ и $p < 0,05$ соответственно) (табл. 2). Кроме того, концентрация ИЛ-6 у пациентов 1-й группы была на 19% ниже, чем у пациентов с тяжелым коронарным атеросклерозом ($p < 0,05$).

У пациентов 2-й группы наблюдалось повышение уровня ФНО- α на 42% и снижение ИЛ-4 на 40% по сравнению с контрольной группой ($p < 0,001$). Кроме того, уровень ИЛ-6 на 17,5% ниже, чем 3-й группе ($p = 0,001$).

В 3-й группе наблюдалось увеличение содержания провоспалительных цитокинов ФНО- α на 40% и ИЛ-6 на 26% по сравнению с контрольной группой ($p < 0,001$). Уровень ИЛ-2 был меньше на 10%, а ИЛ-4 – на 38% относительно контроля ($p < 0,05$, $p < 0,001$ соответственно).

Анализ цитокиновых индексов ИЛ-6/ИЛ-10 и ФНО- α /ИЛ-10 показал превалирование воспалительных цитокинов с увеличением степени поражения КА. У больных с тяжелым поражением КА индекс ИЛ-6/ИЛ-10 превышал показатель в группе с умеренным и начальным коронарным атеросклерозом, а также контролем (на 32%, $p = 0,014$; 40%, $p = 0,01$; 45%, $p = 0,009$; соответственно). Соотношение ФНО- α /ИЛ-10 было выше у больных ИБС по сравнению с контролем ($p < 0,001$). К тому же уровень этого показателя был выше в 3-й группе, чем в 1-й ($p < 0,001$).

Таблица 2 – Уровни VEGF и цитокинов в сыворотке крови обследуемых, $Me (Q_1; Q_3)$

Показатели	Группа 1 GS = 0 n = 30	Группа 2 GS < 40 n = 32	Группа 3 GS \geq 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, усл. ед.	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, усл. ед.	0,29 (0,21; 0,54)	0,35 (0,18; 0,69)	0,34 (0,29; 0,72)	0,24 (0,23; 0,52)	$p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-4} < 0,001$ $p_{3-4} < 0,001$

Корреляционный анализ по Спирмену выявил прямые взаимосвязи между показателями индекса GS и уровнем ИЛ-6 ($r = 0,467$; $p < 0,05$) и ИЛ-6/ИЛ-10 ($r = 0,346$, $p < 0,05$). Степень стеноза коррелировала с ИЛ-6 (связь прямая слабая, $r = 0,381$; $p < 0,05$).

При построении модели бинарной логистической регрессии выявлено, что предиктором тяжелого коронарного атеросклероза является только ИЛ-6. Его повышенная продукция увеличивает шансы выявления тяжелого поражения КА более, чем в 3,5 раза (ОШ = 3,836; 95% ДИ 1,8–8,177, $p < 0,001$). ROC-анализ модели логистической регрессии показал, что площадь под кривой (area under the curve, AUC) составила 0,767 (95% ДИ 0,765 – 0,879, $p < 0,001$), указывая на хорошее качество модели. При пороговом значении ИЛ-6 более 5,19 пг/мл чувствительность и специфичность метода достигли 75,0% и 70,0 % соответственно.

Таким образом, у пациентов со стабильной ИБС наблюдался повышенный уровень VEGF в крови, который увеличивался по мере прогрессирования заболевания, достигая наивысших значений у пациентов с тяжелым поражением КА. У больных ИБС обнаружено увеличение провоспалительных цитокинов, таких как ФНО- α и ИЛ-6, и снижение регуляторного ИЛ-2 и противовоспалительного ИЛ-4. С увеличением тяжести атеросклероза КА выявлено усиление цитокинового дисбаланса. У больных с тяжелым коронарным атеросклерозом наблюдалось повышение ИЛ-6 и увеличение провоспалительного потенциала крови, о чем свидетельствовал индекс ИЛ-6/ИЛ-10. Повышенный уровень ИЛ-6 увеличивает вероятность обструктивного коронарного атеросклероза в 3,5 раза.

BDNF/ TrkB сигналинг у больных стабильной ИБС

Медианное значение BDNF в основной группе больных ИБС составило 22,35 нг/мл, что сопоставимо с контролем (*Me* 22,01 нг/мл, $p = 0,665$). Значимых различий содержания BDNF в сыворотке крови пациентов с обструктивным и необструктивным поражением КА не обнаружено ($p > 0,05$) (табл. 3).

Таблица 3 – Уровень BDNF и TrkB в сыворотке крови у больных ИБС

Показатели	Группа 1 GS = 0 n = 30	Группа 2 GS <40 n = 32	Группа 3 GS \geq 40 n = 37	Группа 4 Контроль n = 30	Краскела-Уоллиса, p	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	0,665	–
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	<0,001	$p_{1-4}<0,001$ $p_{2-4}=0,008$ $p_{3-4}<0,001$

Уровень рецептора TrkB в крови пациентов с ИБС был выше в 1,9 раза по сравнению с контрольной группой ($p < 0,001$). Кроме того, содержание TrkB у пациентов с умеренным и тяжелым атеросклерозом превышало контрольные значения в 1,8 и 1,9 раза, соответственно ($p = 0,008$ и $p < 0,001$). В группе пациентов с необструктивным поражением сосудов уровень TrkB также был выше в 2 раза по сравнению с контролем ($p < 0,001$).

Установлен значительный разброс содержания BDNF у больных с обструктивным поражением КА, который варьировал в группе больных с умеренным поражением 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%) и с тяжелым поражением – от 1,7 до 33,1 нг/мл (R = 31,4 нг/мл; CV = 52,2%). У пациентов без обструктивного поражения сосудов размах вариации BDNF был меньше – от 17,8 до 30,83 нг/мл (R = 13,03 нг/мл; CV = 10,6%). В группе здоровых размах вариации был еще меньше – от 18,78 до 25,75 нг/мл (R = 6,97; CV = 9,5%) (рис. 3 А).

Значительный разброс наблюдался и содержания TrkB. В группе больных с умеренным поражением размах вариации от 0,49 до 2,68 нг/мл (R = 2,19, CV = 44,1%), с тяжелым поражением – от 0,17 до 2,8 нг/мл (R = 2,63; CV = 50,6%). У паци-

ентов без обструктивного поражения сосудов – от 0,85 до 2,45 нг/мл ($R = 1,6$; $CV = 38,8\%$). В группе здоровых размах вариации был еще меньше – от 0,47 до 1,28 нг/мл ($R = 0,81$, $CV = 37,6\%$) (рис. 3 В).

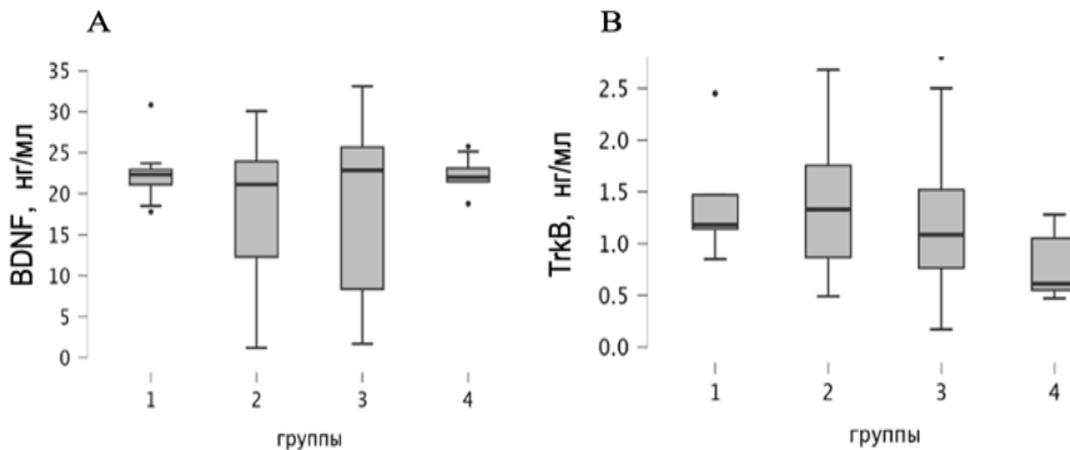


Рисунок 3 – Диаграмма размаха уровней BDNF (А) и TrkB (В) у обследуемых
Примечание: 1 – группа GS = 0; 2 – группа GS < 40; 3 – группа GS ≥ 40; 4 – контроль.

Для определения влияния различных переменных на уровень BDNF использован множественный пошаговый регрессионный анализ, в который включались статистически значимые исходные данные или имеющие ассоциации с изучаемым фактором. Определены три предиктора, влияющих на уровень BDNF: TrkB ($\beta = -0,237$, $p = 0,009$); VEGF ($\beta = 0,490$, $p < 0,001$); ИЛ-6 ($\beta = -0,339$, $p < 0,001$). Множественный коэффициент корреляции $R = 0,734$ показал сильную связь между предикторами и BDNF. Коэффициент детерминации $R^2 = 0,539$ указывает, что доля влияния предикторов на BDNF составляет 53,9%, а остальная часть, 46,1% – неучтенные (неизвестные) факторы в модели. Средняя ошибка аппроксимации \bar{A} составила 6,54%. Полученное значение свидетельствует о высоком качестве данной математической модели и возможности использовать ее для прогнозирования BDNF.

Таким образом, повышенное содержание BDNF ассоциируется с увеличением уровней VEGF и со снижением концентрации провоспалительного цитокина ИЛ-6 и TrkB.

Учитывая различное содержание BDNF и TrkB у индивидуумов, для выделения наиболее часто встречающихся их сочетаний у больных с различным поражением КА проведена классификация объектов методом k-средних кластерного анализа. Число кластеров выбрано априорно и определялось в процессе разделения множества на группы по их схожести. Классифицировано 99 объектов. В результате получено три кластера, где в каждом кластере – объекты наиболее однородные (табл. 4).

В 1-м кластере (К1, $n = 55$) уровень BDNF соответствовал контрольным значениям, а содержание рецепторов TrkB почти в 2 раза превышало контроль ($p < 0,001$). Для 2-го кластера (К2, $n = 22$) характерным явилось резкое снижение (в 3,7 раза) содержание BDNF и повышение в 2,5 раза уровня TrkB относительно контрольной группы ($p < 0,001$). В 3-м кластере (К3, $n = 22$) наблюдался повышенный уровень

BDNF ($p < 0,05$), тогда как уровень рецепторов TrkB хотя и был выше контроля, но не достиг статистической значимости ($p > 0,05$).

Таблица 4 – Сравнительная характеристика уровней BDNF, TrkB между кластерами и контролем

Показатели	Кластеры			Контроль 4, n=30	Манна-Уитни, p
	1, n=55	2, n=22	3, 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)	$p_{1-4} < 0,001$ $p_{2-4} < 0,001$

Проанализирован ангиографический статус пациентов ИБС различных кластеров (табл. 5). У пациентов, составивших кластер К1, необструктивное поражение КА было в 52,7% , 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. Кластер К1 включал пациентов, у которых преимущественно наблюдались 1-сосудистое поражение и стенозы в диапазоне от 75 до 85%. Медианное значение индекса GS в этом кластере составило 8,0 баллов.

Таблица 5 – Ангиографическая характеристика и факторы кардиоваскулярного риска у больных ИБС в зависимости от уровней BDNF/TrkB

Показатели	Кластеры			Уровень значимости, p
	1, n = 55	2, n = 22	3, n = 22	
GS < 40	16 (29,1%)	9 (40,9%)	7 (31,8%)	$p_{1-2} < 0,001$
GS ≥ 40	10 (18,2%)	13 (59,1%)	14 (63,6%)	$p_{1-3} < 0,001$
GS = 0	29 (52,7%)	–	1 (4,5%)	
Индекс GS, Me (Q ₁ ; Q ₃)	8,0 (4,0; 29,0)	45,0 (23,0; 91,0)	46,0 (19,0; 112,0)	$p_{1-2} < 0,001$ $p_{1-3} < 0,001$
Факторы риска				
Семейный анамнез ССЗ, n (%)	35 (63,6%)	17 (77,3%)	17 (77,3%)	$p > 0,05$
Ожирение, n (%)	12 (21,8%)	9 (40,9%)	8 (36,4%)	$p > 0,05$
Курение, n (%)	10 (18,5%)	5 (22,7%)	6 (27,3%)	$p > 0,05$
АГ, n (%)	47 (85,5%)	20 (90,9%)	20 (90,9%)	$p > 0,05$
Гиподинамия, n (%)	14 (25,5%)	14 (63,6%)	17 (77,3%)	$p_{1-2} = 0,002$ $p_{1-3} < 0,001$
СД, n (%)	11 (20,0%)	6 (27,3%)	5 (22,7%)	$p > 0,05$
Тревожность, n (%)	6 (10,9%)	9 (40,9%)	6 (27,2%)	$p_{1-2} = 0,003$
Депрессия, n (%)	5 (9,1%)	7 (31,8%)	3 (13,6%)	$p_{1-2} = 0,012$

Кластер К2 включал только пациентов с обструктивными стенозами, из них 41% – с умеренным атеросклерозом, а 59% – с тяжелым поражением. *Me* индекса GS в этом кластере равнялась 45,0 баллам. В кластере К2 у 36% у больных выявлено поражение трех и более сосудов, а также в 41% случаях определялись хронические окклюзии КА.

Кластер К3 составили больные с обструктивными стенозами, преимущественно с тяжелым поражением артерий (63,6% случаев). *Me* индекса GS составила 46,0 баллов. Кластер К3 состоял в основном из больных с 2- и 3-сосудистыми поражениями (36%) и стенозами артерий в диапазоне от 75 до 89%, которые были диагностированы почти у 41% больных.

Анализ ангиограмм больных К2 и К3 не выявил статистически значимых отличий в отношении количества пораженных артерий и степени стеноза между кластерами ($p = 0,643$, $p = 0,385$ соответственно).

Таким образом, в кластер К1 вошли больные с начальным и умеренным коронарным атеросклерозом, в кластеры К2 и К3 – пациенты с многососудистыми поражениями и тяжелыми коронарными стенозами, с *Me* индекса GS 45 и 46 баллов соответственно.

У обследуемых определялась высокая распространенность семейного анамнеза ССЗ и АГ, показатели которых статистически не отличались среди кластеров ($p > 0,005$). У больных К2 и К3 наблюдалась низкая физическая активность по сравнению с К1. Так, в кластере К2 встречаемость гиподинамии была выше в 2,5 раза, чем в К1 (63,6% против 25,5%, $p = 0,002$), а в кластере К3 – в 3 раза (77,3% против 25,5%, $p < 0,001$). Тревожные расстройства в К2 наблюдались в 3,8 раза чаще (40,9 % против 10,9 %, $p = 0,003$), а депрессия – в 3,5 раза в сравнении с К1 (31,8 % против 9,1 %, $p = 0,012$).

В кластере К2 преобладали пациенты с гиподинамией и АГ. Почти половина из них страдала ожирением и тревожностью. У каждого третьего встречался СД и депрессивная симптоматика. Среди пациентов кластера К3 наблюдалась высокая распространенность таких факторов риска как АГ, семейный анамнез ССР, гиподинамия, ожирение, курение и тревожная симптоматика. Тем не менее, между кластерами К2 и К3 не выявлено статистически значимых отличий по ФР.

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

Анализ VEGF показал, что наиболее низкий его уровень имели пациенты кластера К2 по сравнению с кластерами К1 ($p < 0,001$) и К3 ($p < 0,001$), а также контролем ($p = 0,039$) (табл. 6).

Таблица 6 – Показатели уровня VEGF и цитокинового статуса в зависимости от варианта BDNF/ TrkB

Показатели	Кластеры			Контроль	Манна–Уитни, p
	1, n = 55	2, n = 22	3, n = 22		
				4, n = 30	

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)	$p_{1-4}<0,001$ $p_{2-4}<0,001$ $p_{3-4}=0,005$

Самое высокое содержание VEGF наблюдалось у пациентов кластера К3, которое превышало в 2 раза контроль ($p = 0,008$) и К1 ($p < 0,001$) и в 3 раза – аналогичные показатели в кластере К2 ($p < 0,001$). Анализ цитокинового статуса выявил отличия между кластерами и контролем. Установлено пониженные уровни ИЛ-2 ($p < 0,001$), ИЛ-4 ($p < 0,001$) и повышенное содержание ФНО- α ($p < 0,001$) во всех кластерах по сравнению с контролем. Установлено наиболее высокое содержание ИЛ-6 в кластере К2 (Ме 6,77 пг/мл). Его уровень статистически значимо отличался от показателей кластера К1 (на 46%, $p = 0,004$), К3 (на 51,5%, $p = 0,001$) и контроля (на 38%, $p = 0,001$).

Прогностическое значение BDNF/VEGF при ИБС

Принимая во внимание полученные результаты, проведена оценка диагностической значимости соотношения между уровнями BDNF и VEGF (индекс BDNF/VEGF), отражающего активность ангиогенеза при коронарном атеросклерозе различной степени тяжести (табл. 7).

Таблица 7 – Показатели индекса BDNF/VEGF среди кластеров и контроля

Показатели	Кластеры			контроль n = 30	p
	1, n = 55	2, n = 22	3, n = 22		
Индекс BDNF/VEGF усл. ед.	0,156 (0,120; 0,209)	0,045 (0,028; 0,077)	0,098 (0,081; 0,129)	0,150 (0,110; 0,208)	$p_{1-2}<0,001$ $p_{1-3}<0,001$ $p_{2-3}<0,001$ $p_{3-4}<0,001$ $p_{2-4}<0,001$

При сравнительной оценке выявлено снижение значения BDNF/VEGF у больных К2 и К3 по сравнению с К1 и контролем ($p < 0,001$). Корреляционный анализ вы-

явил обратную связь средней силы между BDNF/VEGF и индексом GS ($r = -0,517$, $p < 0,001$). Полученные данные использованы для дальнейшей оценки показателя BDNF/VEGF в качестве маркера прогрессирования ИБС. Установлено, что у больных с обструктивным поражением КА индекс BDNF/VEGF почти в 2 раза ниже, чем у пациентов без обструктивного коронарного атеросклероза (Me 0,18 (0,140; 0,219) против 0,098 (0,06; 0,139) мЕ/мл, $p < 0,001$).

Построение прогностической модели обструктивного поражения КА с использованием ROC-анализа показало, что пороговым значением индекса BDNF/VEGF у больных ИБС, позволяющим идентифицировать пациентов с обструктивным атеросклерозом КА, является показатель меньше 0,128 усл. ед. ($p < 0,008$). Индекс BDNF/VEGF, как маркер обструктивного поражения КА, характеризовался специфичностью 76% и чувствительностью 71%. Площадь под кривой (AUC) составила 0,845; 95% ДИ: 0,775–0,925; $p < 0,008$, что указывает на диагностическую ценность этого показателя (рис. 4).

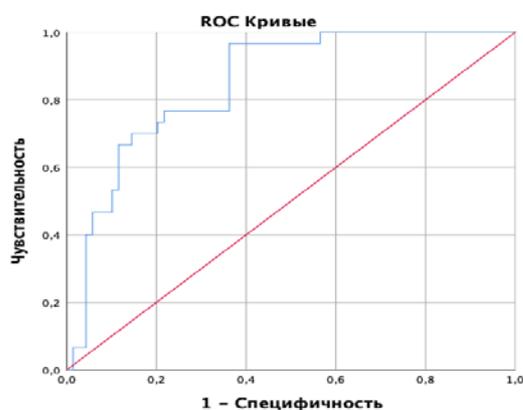


Рисунок 4 – ROC кривая индекса BDNF/VEGF оценки модели прогнозирования коронарного атеросклероза

Для улучшения качества модели проводился поиск других независимых предикторов ИБС с помощью множественного регрессионного анализа. В анализ включены переменные, имеющие корреляционные связи или статистически значимые отличия между группами обструктивного и необструктивного стеноза. Методом пошагового анализа включенных переменных определены четыре предиктора: индекс BDNF/VEGF, индекс курения, уровень ХС ЛПВП и гиподинамия (табл. 8).

Таблица 8 – Результаты регрессионного анализа

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

На основании полученных данных разработана прогностическая модель, позволяющая идентифицировать различную степень тяжести коронарного атеросклероза

у больных ИБС: $K = 0,863 + 1,781 \cdot x_1 + 0,299 \cdot x_2 + 0,003 \cdot x_3 - 0,464 \cdot x_4$, где: 0,863 – константа b; 1,781; 0,299; 0,003; 0,464 – константа регрессии; x_1 – соотношение сувороточных уровней BDNF и VEGF; x_2 – уровень ХС ЛПВП; x_3 – индекс курения = количество лет курения x количество выкуриваемых сигарет в день/20; x_4 – гиподинамия – физическая активность пациента (активный образ жизни – 0, гиподинамия – 1).

Пороговое значение составило 1,481 усл. ед. При $K > 1,481$ пациентов относили к группе с необструктивным стенозом, если $K < 1,481$ – к группе с обструктивным стенозом КА. Чувствительность метода составила 91,3%, специфичность – 93,3%, точность – 91,1%.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование показало, что стабильная ИБС сопряжена с различными уровнями BDNF-TrkB. Вектор оси BDNF/TrkB ассоциируется со степенью поражения коронарных артерий, физической активностью, тревожно-депрессивными состояниями (рис. 5).

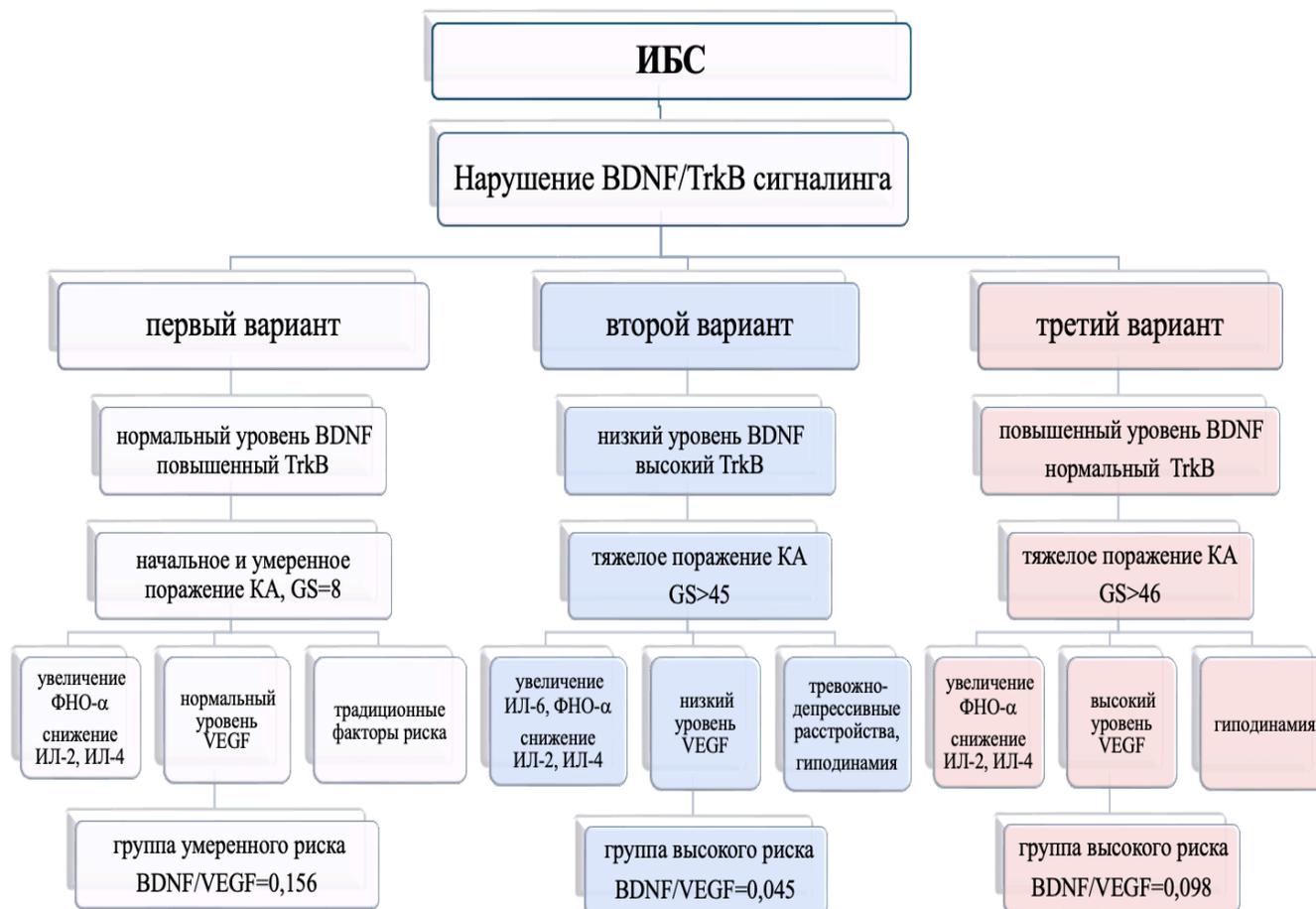


Рисунок 5 – Варианты BDNF/TrkB сигналинга и прогностическая значимость индекса BDNF/VEGF при стабильной ИБС

Сигнальные пути, активируемые BDNF, регулируют воспалительную реакцию, процессы ангиогенеза для повышения выживаемости клеток при ишемии. Пониженный уровень BDNF связан с активацией синтеза провоспалительного цитокина ИЛ-6 – биомаркера прогрессирования атеросклероза. Повышение уровня BDNF сопровождается увеличением VEGF, свидетельствующим об активной неоваскуляризации в

атеросклеротических поражениях, что может приводить к нестабильности бляшки и неблагоприятным сердечно-сосудистым осложнениям. Установлено прогностическое значение BDNF/VEGF у больных стабильной ИБС.

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 тяжелой формой поражения КА (63,6%) и увеличением в два раза уровня VEGF.

6. Определена отрицательная связь между показателями BDNF/VEGF и индексом GS ($r = -0,517$, $p < 0,001$). Разработан способ диагностики, 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 K 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, 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. Требуются 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 РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Публикации в изданиях, рекомендованных ВАК РФ

1. Атамась, О.В. Влияние хронической обструктивной болезни легких на результат аортокоронарного шунтирования у пациентов с ишемической болезнью сердца / О.В. Атамась, М.В. Антонюк // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2021. – № 81. – С. 126–134.
2. Атамась, О.В. Нейротрофины при ишемической болезни сердца (обзор литературы) / О.В. Атамась, М.В. Антонюк, О.Ю. Кытикова // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. – 2022. – Т. 16, № 1. – С. 16–24.
3. Kytikova, O.Yu. Brain-derived neurotrophic factor and coronary artery disease / O.Yu. Kytikova, T.P. Novgorodtseva, Yu.K. Denisenko, M.V. Antonyuk, T.A. Gvozdenko, O. V. Atamas // Russian Open Medical Journal. – 2022. – Vol. 11, № 2. – Article CID. e0202.
4. Кытикова, О.Ю. Фактор роста нервных клеток и постинфарктное ремоделирование сердца / О.Ю. Кытикова, Т.П. Новгородцева, М.В. Антонюк, Ю.К. Денисенко, О.В. Атамась // Acta Biomedica Scientifica. – 2022. – Т. 7, № 2. – С. 113–124.
5. Атамась, О.В. Факторы риска и степень поражения коронарных артерий у больных с ишемической болезнью сердца / О.В. Атамась, М.В. Антонюк // Acta Biomedica Scientifica. – 2023. – Т. 8, № 2. – С. 93–102.
6. Атамась, О.В. Цитокиновый статус у больных с обструктивным коронарным атеросклерозом / Атамась О.В., Антонюк М.В. // Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. – 2023. – Т. 38, № 2. – С. 114–121.
7. Атамась, О.В. BDNF/TrkB-сигналинг при стабильной ишемической болезни сердца / О.В. Атамась, М.В. Антонюк, Т.П. Новгородцева, Т.А. Гвозденко, О.Ю. Кытикова // Российский кардиологический журнал. – 2023. – Т. 28, № 12. – С. 9–16.

Тезисы докладов в материалах конференций и форумов

8. Атамась, О.В. Ассоциация факторов риска с атеросклеротическим поражением коронарных артерий / О.В. Атамась, М.В. Антонюк, С.М. Селютин // Сборник научных трудов XI международного форума кардиологов и терапевтов. Москва. – 2022. – С.9.

9. Атамась, О.В. Взаимосвязь тревожно-депрессивных расстройств и показателей коронароангиографического исследования больных ишемической болезнью сердца / О.В. Атамась, М.В. Антонюк, С.М. Селютин // Российский национальный конгресс кардиологов. Сборник тезисов. Казань. – 2022. – С. 349.

10. Атамась, О.В. Роль фактора роста нервов при обструктивном поражении коронарных артерий / О.В. Атамась, М.В. Антонюк // Сборник научных трудов XII Международного форума кардиологов и терапевтов (21-23 марта 2023 года). Москва. Кардиопрогресс. – 2023. – С. 10.

11. Атамась, О.В. Взаимосвязь цитокинов с выраженностью атеросклероза коронарных артерий у больных стабильной стенокардией / О.В. Атамась, М.В. Антонюк // Российский национальный конгресс кардиологов 2023. Сборник тезисов. Москва. – 2023. – С. 394.

12. Атамась, О.В. Анализ уровня нейротрофического фактора мозга у больных ишемической болезнью сердца с депрессивными расстройствами / О.В. Атамась, М.В. Антонюк // Сборник научных трудов II межвузовской конференции по актуальным вопросам соматических заболеваний (14-15 июня 2023 г). Москва. Кардиопрогресс. – 2023. – С. 7–8.

13. Атамась, О.В. Анализ уровня фактора роста эндотелия сосудов у больных с ишемической болезнью сердца / О.В. Атамась, М.В. Антонюк // Сборник научных трудов XIII Международного форума кардиологов и терапевтов (19-21 марта 2024 года). Москва. Кардиопрогресс. – 2024. – С. 7–8.

Свидетельства о государственной регистрации патентных продуктов

14. Свидетельство о гос. регистрации № 2022622373 Уровень нейротрофических факторов у больных ишемической болезнью сердца / М.В. Антонюк, О.В. Атамась, Т.П. Новгородцева, Ю.К. Денисенко, К.К. Ходосова, Т.А. Гвозденко; зарегистр. 14.09.2022.

15. Свидетельство о гос. регистрации №2023624630 Уровень цитокинов у больных ишемической болезнью сердца / М. В. Антонюк, О.В. Атамась, Т. П. Новгородцева, К. К. Ходосова, Т. А. Гвозденко; зарегистр. 30.11.2023.

16. Заявка на изобретение «Способ неинвазивной диагностики коронарного атеросклероза при ишемической болезни сердца» (заявка от 20.02.2024 №2024104255).

Методические документы

17. Нейротрофический фактор головного мозга (BDNF) и его диагностическое значение при ишемической болезни сердца: пособие для врачей / Антонюк М. В., Атамась О.В. Владивосток. 2024. 25 с.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ИЛ – интерлейкин	TrkB – tropomyosin receptor kinase B
КАГ – коронарная ангиография	(тропомиозиновый тирозинкиназный
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания	рецептор B)
BDNF – brain-derived neurotrophic factor	VEGF – vascular endothelial growth fac-
(нейротрофический фактор мозга)	tor (фактор роста эндотелия сосудов)
GS – Gensini Score (шкала Генсини)	

