

BDNF/TrkB-сигналинг при стабильной ишемической болезни сердца

Атамась О. В.^{1,2}, Антонюк М. В.¹, Новгородцева Т. П.¹, Гвозденко Т. А.¹, Кытикова О. Ю.¹

Цель. Изучить содержание нейротрофического фактора мозга (BDNF) и тирозинкиназного рецептора В (TrkB) в сыворотке крови больных ишемической болезнью сердца (ИБС) и оценить взаимосвязь BDNF/TrkB-сигналинга с тяжестью коронарного атеросклероза, показателями системного воспаления (интерлейкин (ИЛ)-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-10, фактор некроза опухоли альфа (ФНО- α)) и ангиогенезом (фактор роста эндотелия сосудов (VEGF)).

Материал и методы. В исследование включено 99 больных стабильной ИБС, которым проведена коронароангиография, и 30 здоровых добровольцев. Коронарный атеросклероз оценивали по шкале Gensini (GS). В сыворотке крови иммуноферментным методом определяли концентрации BDNF, TrkB, VEGF, ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-10, ФНО- α . При статистической обработке данных применяли кластерный, корреляционный, регрессионный анализы.

Результаты. У больных ИБС наблюдался большой диапазон варьирования концентрации BDNF. Для определения однородных групп методом k-средних выделено 3 кластера с различными векторами на оси BDNF/TrkB. Пациенты отличались тяжестью коронарного атеросклероза, проявлением воспалительной реакции, интенсивностью ангиогенеза. У пациентов с начальными и умеренными атеросклеротическими изменениями коронарных артерий отмечена нормальная концентрация BDNF и повышенный уровень TrkB (22,35/1,18 нг/мл). У больных с тяжелым коронарным атеросклерозом определены два различных варианта BDNF/TrkB. Пониженный уровень BDNF и повышенный TrkB (6,0/1,52 нг/мл) ассоциировались с низким содержанием VEGF и повышенным ИЛ-6. Повышенный уровень BDNF и нормальные значения TrkB (26,95/0,96 нг/мл) были характерны для пациентов с высокой экспрессией VEGF, свидетельствующей об активации ангиогенеза и/или нестабильной атеросклеротической бляшке. Выявлена прямая связь BDNF с VEGF ($r=0,536$, $p<0,001$) и обратная с TrkB ($r=-0,301$, $p=0,019$), ИЛ-6 ($r=-0,306$, $p=0,002$). Уровень TrkB был взаимосвязан с ФНО- α ($r=0,403$, $p=0,001$). Регрессионный анализ показал, что на экспрессию BDNF влияют TrkB ($\beta=-0,237$, $p=0,009$), VEGF ($\beta=0,490$, $p<0,001$), ИЛ-6 ($\beta=-0,339$, $p<0,001$).

Заключение. У больных стабильной ИБС установлены разные уровни экспрессии BDNF-TrkB, которые были связаны со степенью коронарного атеросклероза. BDNF-TrkB-сигналинг участвует в регуляции воспаления и ангиогенеза при стабильной ИБС.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, BDNF/TrkB-сигналинг, цитокины, ангиогенез.

Отношения и деятельность: нет.

¹Владивостокский филиал ФГБНУ Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания — НИИ медицинской климатологии и восстановительного лечения, Владивосток; ²ФГАОУ ВО Дальневосточный федеральный университет — Медицинский центр, Владивосток, Россия.

Атамась О. В.* — аспирант лаборатории восстановительного лечения, ORCID: 0000-0002-2623-7183, Антонюк М. В. — д.м.н., профессор, зав. лабораторией восстановительного лечения Владивостокского филиала, ORCID: 0000-0002-2492-3198, Новгородцева Т. П. — д.б.н., профессор, г.н.с. лаборатории биомедицинских исследований, ORCID: 0000-0002-6058-201X, Гвозденко Т. А. — д.м.н., профессор Российской академии наук, г.н.с. лаборатории восстановительного лечения, ORCID: 0000-0002-6413-9840, Кытикова О. Ю. — д.м.н., с.н.с. лаборатории восстановительного лечения, ORCID: 0000-0001-5018-0271.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
atamas.ov@dvfu.ru

ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИЛ — интерлейкин, КА — коронарная артерия, КАГ — коронароангиография, ФНО- α — фактор некроза опухоли альфа, ФР — фактор риска, ЭК — эндотелиальные клетки, BDNF — нейротрофический фактор мозга (Brain-derived neurotrophic factor), GS — индекс Gensini, TrkB — тропомиозинный тирозинкиназный рецептор В (Tyrosinase receptor kinase B), VEGF — фактор роста эндотелия сосудов (Vascular endothelial growth factor).

Рукопись получена 20.07.2023

Рецензия получена 11.08.2023

Принята к публикации 22.09.2023



Для цитирования: Атамась О. В., Антонюк М. В., Новгородцева Т. П., Гвозденко Т. А., Кытикова О. Ю. BDNF/TrkB-сигналинг при стабильной ишемической болезни сердца. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(12):5535. doi:10.15829/1560-4071-2023-5535. EDN AZHKKH

BDNF/TrkB signaling in stable coronary artery disease

Atamas O. V.^{1,2}, Antonyuk M. V.¹, Novgorodtseva T. P.¹, Gvozdenko T. A.¹, Kytikova O. Yu.¹

Aim. To study the serum content of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and tyrosine kinase receptor B (TrkB) in patients with coronary artery disease (CAD) and evaluate the relationship of BDNF/TrkB signaling with the severity of coronary atherosclerosis, systemic inflammation (IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, TNF- α) and angiogenesis (VEGF).

Material and methods. The study included 99 patients with stable CAD who underwent coronary angiography and 30 healthy volunteers. Coronary atherosclerosis was assessed using the Gensini score (GS). In blood serum, the concentrations of BDNF, TrkB, VEGF, IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, TNF- α were determined using the enzyme immunoassay. Cluster, correlation, and regression analyzes were used.

Results. In patients with CAD, a wide range of variations in BDNF concentrations was observed. To determine homogeneous groups using the k-means clustering, three clusters with different BDNF/TrkB axis vectors were identified. Patients differed in the severity of coronary atherosclerosis, the manifestation of the inflammatory reaction, and the intensity of angiogenesis. In patients with initial and

moderate atherosclerotic changes in the coronary arteries, a normal concentration of BDNF and an increased level of TrkB (22,35/1,18 ng/ml) were noted. In patients with severe coronary atherosclerosis, two different BDNF/TrkB variants have been identified. Decreased BDNF and increased TrkB (6,0/1,52 ng/ml) were associated with low VEGF and increased IL-6. Elevated BDNF and normal TrkB values (26,95/0,96 ng/ml) were characteristic of patients with high VEGF expression, indicating angiogenesis activation and/or vulnerable plaques. A direct relationship between BDNF and VEGF ($r=0,536$, $p<0,001$) and an inverse relationship with TrkB ($r=-0,301$, $p=0,019$), IL-6 ($r=-0,306$, $p=0,002$) was revealed. TrkB levels were correlated with TNF- α ($r=0,403$, $p=0,001$). Regression analysis showed that BDNF expression is influenced by TrkB ($\beta=-0,237$, $p=0,009$), VEGF ($\beta=0,490$, $p<0,001$), IL-6 ($\beta=-0,339$, $p<0,001$).

Conclusion. In patients with stable CAD, different levels of BDNF/TrkB expression were found, which were associated with coronary atherosclerosis severity. BDNF/TrkB signaling is involved in the regulation of inflammation and angiogenesis in stable CAD.

Keywords: coronary artery disease, BDNF/TrkB signaling, cytokines, angiogenesis.

Relationships and Activities: none.

¹Far Eastern Scientific Center for Physiology and Pathology of Respiration — Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitation Treatment, Vladivostok;

²Far Eastern Federal University, Vladivostok, Russia.

Atamas O. V.* ORCID: 0000-0002-2623-7183, Antonyuk M. V. ORCID: 0000-0002-2492-3198, Novgorodtseva T. P. ORCID: 0000-0002-6058-201X, Gvoz-

denko T.A. ORCID: 0000-0002-6413-9840, Kytikova O.Yu. ORCID: 0000-0001-5018-0271.

*Corresponding author: atamas.ov@dvfu.ru

Received: 20.07.2023 **Revision Received:** 11.08.2023 **Accepted:** 22.09.2023

For citation: Atamas O. V., Antonyuk M. V., Novgorodtseva T. P., Gvozdenko T. A., Kytikova O. Yu. BDNF/TrkB signaling in stable coronary artery disease. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(12):5535. doi:10.15829/1560-4071-2023-5535. EDN AZHKXH

Ключевые моменты

- У пациентов с начальными и умеренными атеросклеротическими изменениями коронарных артерий при нормальной концентрации BDNF определяются повышенные уровни рецепторов TrkB, оказывающие защитную роль в поддержании целостности эндотелия сосудов.
- У больных с тяжелым коронарным атеросклерозом определены два варианта оси BDNF/TrkB:
 1. Пониженный уровень BDNF и повышенный TrkB ассоциировались с низким содержанием VEGF и повышенным ИЛ-6, что свидетельствует об активации системного воспаления.
 2. Повышенный уровень BDNF-TrkB связан с высокой экспрессией VEGF, указывая на активацию ангиогенеза и/или нестабильно уязвимую бляшку, и может являться предиктором развития сердечно-сосудистых осложнений.

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) является одной из ведущих причин смертности во всем мире. Морфологической основой ИБС является атеросклероз сосудистой стенки, в патогенезе которого участвуют многие механизмы, включая воспалительные процессы, дисфункцию эндотелия и оксидативный стресс [1]. В настоящее время имеются данные об участии нейротрофических факторов в патогенезе ИБС. Нейротрофины являются регуляторными белками нервной ткани, играющими важную роль в развитии и поддержании нормального функционирования нервной системы. Согласно данным литературы, один из самых распространенных представителей этого класса нейротрофический фактор мозга (BDNF) играет ключевую роль также в регуляции сердечно-сосудистого гомеостаза [2]. BDNF экспрессируется в центральной и периферической нервной системе, а также в не-нейрональных тканях и разных типах клеток (сердце, эндотелиальные клетки (ЭК), гладкомышечные клетки сосудов, макрофаги, тучные клетки, лимфоциты, тромбоциты) [2].

Key messages

- In patients with initial and moderate coronary atherosclerotic changes and normal BDNF concentrations, elevated levels of TrkB receptors are detected, which have a protective role in vascular endothelium.
- In patients with severe coronary atherosclerosis, two variants of the BDNF/TrkB axis have been identified:
 1. Decreased BDNF and increased TrkB levels were associated with low VEGF and increased IL-6, indicating activation of systemic inflammation.
 2. Elevated levels of BDNF-TrkB are associated with high expression of VEGF, indicating activation of angiogenesis and/or vulnerable plaque, and may be a predictor of cardiovascular events.

BDNF играет плейотропную роль, связываясь со своим специфическим рецептором тропомиозин-родственной киназы B (TrkB), и запуская нижестоящие сигнальные пути. Недавние исследования показали, что передача сигналов BDNF/TrkB присутствует в периферической сосудистой сети, стимулирует ангиогенез, способствует выживанию, росту ЭК, а также поддерживает целостность сосудов [3]. Ангиогенное действие BDNF опосредуется воздействием на ЭК сосудов и оказывает влияние на экспрессию фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), одного из основных факторов ангиогенеза при коронарном атеросклерозе [4].

В последнее время появляется все больше свидетельств того, что уровни BDNF и рецепторов TrkB тесно связаны с развитием и исходом сердечно-сосудистых заболеваний [5]. Литературные данные о содержании в крови BDNF у больных ИБС противоречивы. В некоторых исследованиях указывается на пониженные уровни BDNF у больных ИБС [6, 7]. Имеются сведения, что у больных с нестабильной стенокардией и инфарктом миокарда уровень BDNF значимо выше, чем при стабильной стенокардии [6]. Фрамингемское исследование показало, что повышенный уровень

BDNF был взаимосвязан с низким риском развития сердечно-сосудистых событий и смертностью от всех причин [8]. Имеются работы, посвященные установлению связи BDNF с воспалительной реакцией при сердечно-сосудистых заболеваниях [9]. Результаты исследований последних лет показывают высокий потенциал использования циркулирующего в крови BDNF/TrkB в диагностике и в качестве прогностического маркера у больных ИБС.

Целью настоящей работы явилось исследование содержания BDNF и рецептора TrkB в сыворотке крови больных стабильной ИБС и оценка взаимосвязей BDNF/TrkB-сигналинга с тяжестью коронарного атеросклероза, показателями системного воспаления (интерлейкин (ИЛ)-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-10, фактор некроза опухоли альфа (ФНО- α) и ангиогенезом (VEGF).

Материал и методы

Работа выполнена в дизайне проспективно-го сравнительного исследования в период с января по ноябрь 2021г на базе Медицинского центра Дальневосточного федерального университета (г. Владивосток). Исследование проведено в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации (пересмотр 2013), одобрено локальным этическим комитетом (протокол № 10 от 28.12.2020). В исследование включены 99 больных стабильной ИБС, которым в плановом порядке была проведена коронароангиография (КАГ), из них 69 человек с обструктивным и 30 человек с необструктивным поражением коронарных артерий (КА). Среди обследованных — 61 мужчина и 38 женщин, средний возраст 61,0 (58,0; 66,0) лет. В контрольную группу вошли 30 здоровых добровольцев, сопоставимые по половозрастному признаку (15 мужчин, 15 женщин, средний возраст — 58,5 (53,7; 61,0) лет). Характеристика обследованных представлена в таблице 1.

Критерии включения: 1) больные со стабильной стенокардией, которым выполнена КАГ; 2) обструктивные и необструктивные поражения КА по данным КАГ; 3) наличие подписанного информированного согласия. В исследование не включались пациенты, перенесшие острое коронарное событие и нарушение мозгового кровообращения в течение последних 6 мес.; больные с тяжелой хронической сердечной недостаточностью (фракция выброса $\leq 40\%$); онкологическими, иммунными и воспалительными заболеваниями; больные, принимающие антидепрессанты или транквилизаторы.

Пациентам проводились клинико-лабораторные и инструментальные обследования в соответствии со стандартами диагностики стабильной ИБС.

В лабораторном исследовании использовали образцы сыворотки крови, которые хранили при температуре -80°C . Содержание BDNF и рецепторов TrkB

Таблица 1

Характеристика клинико-лабораторных и ангиографических показателей пациентов ИБС (n=99)

Показатели	Значения
Факторы риска	
Возраст, лет, Me (Q ₁ ; Q ₃)	61,0 (58,0; 66,0)
Пол: муж./жен., n (%)	61 (61,6%)/38 (38,4%)
ИМТ, кг/м ² , Me (Q ₁ ; Q ₃)	27,68 (25,1; 30,34)
Ожирение, ИМТ ≥ 30 кг/м ² , n (%)	29 (29,3%)
Курение, n (%)	21 (21,2%)
Семейный анамнез ССЗ, n (%)	69 (69,7%)
Гиподинамия, n (%)	45 (45,5%)
Артериальная гипертензия, n (%)	87 (87,7%)
Сахарный диабет, n (%)	22 (22,2%)
Тревожность, n (%)	21 (21,2%)
Депрессия, n (%)	15 (15,1%)
Гиперхолестеринемия (>5,0 ммоль/л), n (%)	35 (35,4%)
Прием статинов, n (%)	62 (62,6%)
Характеристика ИБС	
ФК стенокардии, n (%)	
— I ФК	22 (22,2%)
— II ФК	27 (27,3%)
— III ФК	20 (20,2%)
— IV ФК	30 (30,3%)
Ангиографические данные	
Количество обструктивных стенозов, n (%)	69 (69,7%)
Поражение коронарных артерий, n (%)	
— Однососудистое поражение	21 (21,2%)
— Двухсосудистое поражение	25 (25,3%)
— Трех и более сосудистое поражение	23 (23,2%)
Количество необструктивных стенозов (<50% просвета артерий), n (%)	30 (30,3%)

Сокращения: ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФК — функциональный класс.

в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа с использованием стандартных наборов ("Cloude-Clone Corp.", США). Концентрации VEGF, ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-10 и ФНО- α в сыворотке крови определяли с применением наборов Вектор-БЕСТ (Россия). Количественное содержание BDNF, TrkB оценивали в нг/мл, VEGF — в мЕ/мл, цитокинов — в пг/мл.

КАГ проводилась по стандартной методике с использованием ангиографической установки "Philips Allura Xper FD 20". Анализ ангиограмм выполнялся 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.

Количественная оценка коронарного атеросклероза проводилась с помощью ангиографической шкалы Gensini (GS).

Статистическая обработка материалов проведена с помощью программного обеспечения IBM SPSS

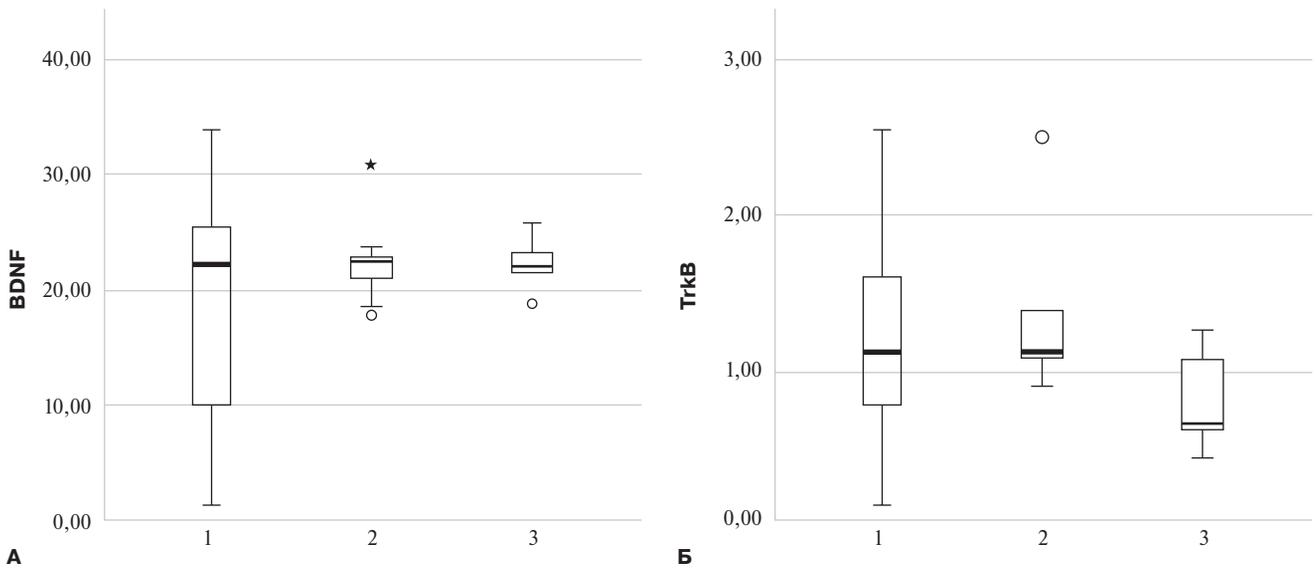


Рис. 1. Диаграмма размаха уровней BDNF (А) и TrkB (Б) у обследуемых.

Примечание: 1 — больные с обструктивным поражением, 2 — с необструктивным поражением артерий, 3 — контроль.

Сокращения: BDNF — нейротрофический фактор мозга (Brain-derived neurotrophic factor), TrkB — тропомиозиновый тирозинкиназный рецептор В (Tropomyosin receptor kinase B).

Statistics 26,0 (StatSoft Inc., США). Нормальность распределения количественных признаков оценивали с помощью критерия Колмогорова-Смирнова, Шапиро-Уилка. Количественные переменные представлены в тексте как Me (Q₁; Q₃) где Me — медиана, Q₁ — нижний квартиль, Q₃ — верхний квартиль, т.к. большинство параметров имели распределение, отличное от нормального. Номинальные (качественные) значения указаны в абсолютных числах (n) и процентах (%). Для сравнения параметров между группами использовался тест Краскела-Уоллиса с последующим сравнением между отдельными группами (тест Манна-Уитни) с поправкой Бонферрони. Различия между качественными признаками проводилось по критерию χ^2 Пирсона. Кластерный анализ методом k-средних использовался для определения однородности групп по количественным переменным: BDNF и Trk B. Связь между изучаемыми параметрами оценивалась путем расчета коэффициентов ранговой корреляции Спирмена и линейного анализа (множественный линейный регрессионный анализ). Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

По результатам КАГ у больных ИБС с обструктивным стенозом (n=69) индекс GS варьировал от 8 до 198 баллов, Me составила 40,00 (23,0; 84,0) баллов. С учетом медианного значения идентифицированы пациенты с умеренным (GS <40, n=37) и тяжелым поражением КА (GS \geq 40, n=32). У больных с необструктивным поражением КА (n=30) Me индекса GS равнялась 2,0 (1,0; 3,0) баллов.

Оценка уровней BDNF не выявила значимых различий между группами больных с обструктивным (Me 22,33 нг/мл) и необструктивным (Me 22,35 нг/мл) поражением КА, а также с контролем (Me 22,01 нг/мл; $p=0,665$) (рис. 1 А). Концентрация TrkB у больных с умеренным и тяжелым атеросклерозом по сравнению с контролем была выше (1,27 и 1,1 vs 0,61 нг/мл; $p < 0,001$ и $p=0,008$, соответственно). У больных с необструктивным поражением артерий уровень рецепторов TrkB также превышал контрольные значения (1,18 vs 0,61 нг/мл; $p < 0,001$) (рис. 1 Б).

Отмечен значительный разброс уровня BDNF у больных ИБС. Так, при обструктивном поражении КА значение BDNF варьировало от 1,2 до 33,92 нг/мл, размах вариации R ($X_{\max}-X_{\min}$) — 32,72 нг/мл. Коэффициент вариации (V) составил 50,78%, что свидетельствует о неоднородной совокупности данных. У пациентов без обструктивного поражения сосудов размах вариации BDNF был меньше — от 17,8 до 30,83 нг/мл ($R=13,03$ нг/мл), $V=10,52\%$. В контрольной группе значения BDNF варьировали от 18,78 до 25,75 нг/мл ($R=6,97$), коэффициент вариации указывал на однородность совокупности данных ($V=9,45\%$).

Учитывая широкий диапазон содержания BDNF и TrkB у индивидуумов, для выделения наиболее часто встречающихся их сочетаний у больных ИБС 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. Получено 3 кластера, в каждый кластер вошли наиболее однородные

Таблица 2

Варианты состояния BDNF/TrkB, цитокинового статуса и уровень VEGF по результатам кластерного анализа

Показатели	Кластеры			Контроль 4, n=30	Критерий Краскела Уоллиса, p	Критерий 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)	<0,001	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)	<0,001	p ₁₋₄ <0,001 p ₂₋₄ <0,001
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)	<0,001	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)	<0,001	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)	<0,001	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)	<0,001	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)	0,231	
ФНО-α, пг/мл	2,91 (2,52; 3,4)	2,99 (2,79; 3,56)	2,92 (2,69; 3,46)	2,16 (2,04; 2,8)	<0,001	p ₁₋₄ <0,001 p ₂₋₄ <0,001 p ₃₋₄ =0,005

Сокращения: ИЛ — интерлейкин, ФНО-α — фактор некроза опухоли альфа, BDNF — нейротрофический фактор мозга (Brain-derived neurotrophic factor), TrkB — тропомиозиновый тирозинкиназный рецептор В (Tyrosine kinase receptor B), VEGF — фактор роста эндотелия сосудов (Vascular endothelial growth factor).

объекты. Первый кластер K1 составили 55 больных ИБС, у которых уровень BDNF соответствовал контрольным значениям, а содержание рецепторов TrkB почти в 2 раза превышало контроль (табл. 2). Для пациентов второго кластера K2 (n=22) характерным явилось резкое снижение (в 3,7 раза) содержание BDNF и повышение в 2,5 раза уровня Trk B. В третьем кластере K3 у больных (n=22) наблюдалась увеличенная экспрессия BDNF (22,4%), при этом уровень рецепторов TrkB статистически значимо не отличался от контрольных значений.

Оценка клинично-ангиографических данных показала, что кластер K1 составили больные как с необструктивными (52,7%), так и обструктивными стенозами, преимущественно с умеренным атеросклеротическим поражением КА (табл. 3). Медиана индекса GS составила 8 баллов. По количеству пораженных артерий, степени стенозов, индексу GS пациенты кластера K1 значимо отличались от кластеров K2 и K3. Обращало внимание, что такие факторы риска (ФР), как гиподинамия, тревожно-депрессивные состояния, у больных кластера K1 выявлялись значительно реже, чем в других кластерах.

В кластер K2 вошли пациенты только с обструктивными стенозами (Me GS 45,0), при этом количество пациентов с умеренным и тяжелым коро-

нарным атеросклерозом были почти в одинаковом соотношении (табл. 3). Характерным для данного кластера явились большая частота встречаемости тревожно-депрессивных расстройств (72,7% случаев). Тревожные расстройства у больных K2 наблюдались чаще, чем в K1 в 3,8 раза (p=0,003), депрессия — в 3,5 раза (p=0,012). По сравнению с K3 тревожно-депрессивная симптоматика у пациентов, составивших кластер K2, встречалась в 1,8 раз чаще.

Кластер K3 составили также больные с обструктивными стенозами, из них большинство (63,6%) имели тяжелый коронарный атеросклероз (Me GS 46,0) (табл. 3). По количеству пораженных артерий и степени стенозов сосудов значимых различий между K2 и K3 не выявлено (p=0,643, p=0,385, соответственно). Среди ФР отличительным явилась частота встречаемости гиподинамии, которая в кластере K3 была максимальной и составила 77,3%. В кластере K3 по сравнению с K1 тревожно-депрессивные состояния встречались в 2 раза чаще (40,9% и 20%, соответственно), но статистической значимости эти отличия не имели.

По распространенности ожирения статистически значимых различий между кластерами не выявлено. **Тем не менее частота встречаемости данного ФР была выше среди пациентов K2 и K3 по сравнению с K1.**

Таблица 3

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	
Ангиографические показатели				
Группы GS, n (%)				
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 =2	29 (52,7%)	—	1 (4,5%)	p ₁₋₃ <0,001
GS, (баллы) 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, ИМТ ≥30 кг/м ² , 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
Артериальная гипертензия, 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
Сахарный диабет, 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
ОХС, ммоль/л	4,65 (3,4; 5,7)	4,33 (3,54; 5,9)	4,54 (3,88; 5,68)	p>0,05

Сокращения: ИМТ — индекс массы тела, ОХС — общий холестерин, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, GS — индекс Gensini.

При анализе параметров системного воспаления и ангиогенеза выявлены общие закономерности и определенные особенности при каждой оси BDNF/TrkB (табл. 2). Для пациентов в трех кластерах общими признаками явились: низкий уровень ИЛ-2 (p<0,001), ИЛ-4 (p<0,001) и повышенное содержание ФНО-α (p<0,001) по сравнению с контролем. Пациентов кластера K2 отличало повышение провоспалительного цитокина ИЛ-6.

Содержание VEGF значимо отличалось во всех кластерах. Так, у пациентов кластера K1 уровень VEGF соответствовал контролю. У пациентов K2 установлено снижение VEGF относительно контроля на 30,8% (p=0,039). В данном кластере медиана VEGF была значимо ниже относительно значений в кластерах K1 и K3 (p<0,001). Высокое содержание VEGF выявлено в кластере K3, которое в 2 раза превышало значения контрольной группы и кластера K1 (p=0,008, p<0,001, соответственно), и в 3 раза — по сравнению с показателем кластера K2 (p<0,001) (табл. 2).

Таким образом, кластерным анализом по заданным переменным BDNF-TrkB выделены три группы больных ИБС, отличающиеся степенью атеросклеротического поражения КА, частотой встречаемости ФР, состоянием цитокинового статуса и уровнем VEGF.

Корреляционный анализ по Спирмену выявил обратную связь BDNF с TrkB (r=-0,301, p=0,019) и ИЛ-6 (r=-0,306, p=0,002), а также прямую ассоци-

ацию BDNF с VEGF (r=0,536, p<0,001). Выявлена также прямая связь между уровнем TrkB и ФНО-α (r=0,403, p=0,001). Установлена прямая ассоциация VEGF с индексом GS (r=0,302, p=0,002).

С целью определения влияния различных переменных на уровень BDNF проведен множественный пошаговый регрессионный анализ. Определены три предиктора, влияющие на экспрессию BDNF: TrkB (β=-0,237, p=0,009), VEGF (β=0,490, p<0,001), ИЛ-6 (β=-0,339, p<0,001). Множественный коэффициент корреляции R=0,734 показал сильную связь между предикторами и BDNF. Коэффициент детерминации R²=0,539 указывает, что доля влияния предикторов на BDNF составляет 53,9%, а остальная часть, 46,1% — неучтенные (неизвестные) факторы в модели. Качество регрессионной модели оценивали с помощью средней ошибки аппроксимации \bar{A} . Допустимый предел значений для адекватной модели составляет \bar{A} <10%. Средняя ошибка аппроксимации \bar{A} составила 6,54%. Полученное значение свидетельствует о высоком качестве данной математической модели. Таким образом, повышение циркулирующего в сыворотке крови BDNF ассоциируется со снижением рецепторов TrkB, провоспалительного цитокина ИЛ-6 и увеличением уровня VEGF.

Обсуждение

В настоящее время все больше исследований показывают, что ось BDNF-TrkB играет важную роль в функционировании сердечно-сосудистой систе-

мы. У обследованных больных со стабильной ИБС в сыворотке крови наблюдался широкий диапазон концентрации BDNF на фоне повышенного уровня TrkB. Считается, что активация TrkB отражает активность BDNF. Резкое или постепенное повышение внеклеточных концентраций BDNF вызывает, соответственно, временную или устойчивую активацию рецептора TrkB и его последующую передачу сигналов, что приводит к различиям в молекулярных и клеточных функциях. Существенное варьирование концентрации BDNF в сыворотке крови у индивидуумов отмечали и другие авторы [10]. Использование в работе кластерного анализа позволило идентифицировать три варианта соотношения BDNF-TrkB у больных ИБС. Пациенты, составившие кластеры, отличались тяжестью коронарного атеросклероза, частотой встречаемости некоторых ФР, проявлением системной воспалительной реакции и интенсивностью ангиогенеза.

У пациентов с начальными признаками атеросклероза и умеренным поражением отмечалось увеличение концентрации рецепторов TrkB, при этом уровень BDNF был сравним с контролем. Сдвиг оси BDNF-TrkB в сторону увеличения содержания TrkB был сопряжен со снижением регуляторного ИЛ-2, противовоспалительного ИЛ-4 и повышением провоспалительного ФНО- α , что свидетельствует об изменении цитокинового баланса уже на начальных этапах развития ИБС и связи рецепторов TrkB с воспалением. Пациенты с данным вектором оси BDNF-TrkB в отличие от других больных ИБС вели более активный образ жизни. По сравнению с больными ИБС, имеющими другие векторы оси BDNF-TrkB, гиподинамия выявлялась в 2,5 и 3 раза реже. Работы разных авторов свидетельствуют о положительной связи между физическими упражнениями и уровнем BDNF [11]. В настоящем исследовании достаточная двигательная активность сопровождалась сохранением BDNF на уровне контроля. Повышение TrkB на начальных этапах атерогенеза можно рассматривать как протективный фактор. Об этом свидетельствовали экспериментальные исследования, доказавшие, что рецепторы TrkB поддерживают целостность эндотелия при атерогенезе и играют защитную роль при развитии ИБС [12].

У больных с умеренным и тяжелым поражением КА выявлено два противоположных вектора оси BDNF-TrkB: значительное снижение BDNF (3,7 раза) на фоне увеличения TrkB (2,5 раза) и повышение BDNF на фоне нормального уровня TrkB.

У больных с резко сниженным уровнем BDNF выявлена высокая распространенность тревожно-депрессивной симптоматики, что могло повлиять на его уровень. К настоящему времени накоплен большой объем данных, свидетельствующих о связи дефицита BDNF и депрессии [13]. В проведенном ис-

следовании низкий уровень BDNF ассоциировался с пониженной концентрацией VEGF и активацией продукции ИЛ-6. Согласно некоторым исследованиям, низкие уровни VEGF определялись у пациентов с плохо развитыми коллатеральными сосудами сердца у больных с хронической ИБС, что было связано с неблагоприятным исходом [14]. Высокий уровень ИЛ-6 у больных стабильной стенокардией наблюдается при прогрессировании заболевания [15]. Полученные авторами данные согласуются с результатами исследования Sustar A, et al. (2019), доказавших, что пониженные уровни BDNF ассоциируются с увеличенным риском сердечно-сосудистых событий и смертности [7].

Смещение оси BDNF-TrkB в сторону увеличения BDNF было характерно для больных с более тяжелым поражением КА (Me GS 46 баллов). Известно, что содержание BDNF в сыворотке крови возрастает в ответ на ишемическое повреждение ткани. К тому же у пациентов данного кластера выявлена высокая концентрация VEGF. По литературным данным, у больных с обструктивными поражениями КА гипоксия миокарда инициирует повышенную экспрессию VEGF, что ведет к неоваскуляризации атеросклеротической бляшки либо ее нестабильности [14]. По результатам оптической когерентной томографии высокие уровни BDNF были связаны с уязвимой бляшкой как у больных стабильной стенокардией, так и у пациентов с острым инфарктом миокарда [6].

В проведенном исследовании на фоне повышенного содержания BDNF (кластер K3) цитокиновый дисбаланс, характерный для больных ИБС, был менее выражен. На отрицательную связь BDNF с воспалением указывается и в работах других авторов. Предполагается, что BDNF может участвовать в регуляции экспрессии провоспалительных цитокинов посредством модуляции TLR4/NF- κ B p65 сигнализации [9]. Выявленные взаимосвязи BDNF с VEGF и ИЛ-6, TrkB и ФНО- α подтверждают роль BDNF-TrkB-сигналинга в регуляции воспаления и ангиогенеза при стабильной ИБС.

Заключение

У больных стабильной ИБС установлены разные уровни экспрессии BDNF-TrkB. Вектор оси BDNF-TrkB ассоциируется со степенью поражения КА, физической активностью, тревожно-депрессивными состояниями. Сигнальные пути, активируемые BDNF, регулируют воспалительную реакцию, процессы ангиогенеза для повышения выживаемости клеток при ишемии. Пониженный уровень BDNF сопряжен с активацией синтеза провоспалительного цитокина ИЛ-6, биомаркера прогрессирования атеросклероза. Повышение экспрессии BDNF сопровождается увеличением VEGF, свидетельствующим об

активной неоваскуляризации в атеросклеротических поражениях, что может приводить к нестабильности бляшки и неблагоприятным сердечно-сосудистым осложнениям. Учитывая важное значение BDNF-TrkB-сигналинга в патогенезе ИБС, необходимо дальнейшее изучение факторов, влияющих на сы-

вороточную экспрессию и прогностическую значимость BDNF-TrkB-сигналинга при ИБС.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Milutinović A, Šuput D, Zorc-Pleskovič R. Pathogenesis of atherosclerosis in the tunica intima, media, and adventitia of coronary arteries: An updated review. *Bosn J Basic Med Sci.* 2020;20(1):21-30. doi:10.17305/bjbm.2019.4320.
- Plus-Sadowska E, Machaliński B. BDNF-A key player in cardiovascular system. *J Mol Cell Cardiol.* 2017;110:54-60. doi:10.1016/j.yjmcc.2017.07.007.
- Mori A, Nishioka Y, Yamada M, et al. Brain-derived neurotrophic factor induces angiogenic secretion and nuclear translocation in human umbilical vein endothelial cells. *Pathol Res Pract.* 2018;214:521-6. doi:10.1016/j.prp.2018.02.013.
- Usui T, Naruo A, Okada M, et al. Brain-derived neurotrophic factor promotes angiogenic tube formation through generation of oxidative stress in human vascular endothelial cells. *Acta Physiol (Oxf).* 2014;211(2):385-94. doi:10.1111/apha.12249.
- Kytikova OY, Novgorodtseva TP, Denisenko YK, et al. Brain-derived neurotrophic factor and coronary artery disease. *Russian Open Medical Journal.* 2022;11(2):e0202. (In Russ.) Кыткова О.Ю., Новгородцева Т.П., Денисенко Ю.К. и др. Нейротрофический фактор головного мозга и ишемическая болезнь сердца. *Russian Open Medical Journal.* 2022;11(2):e0202. doi:10.15275/rusomj.2022.0202.
- Amadio P, Cosentino N, Eligini S, et al. Potential Relation between Plasma BDNF Levels and Human Coronary Plaque Morphology. *Diagnostics (Basel).* 2021;11(6):1010. doi:10.3390/diagnostics11061010.
- Sustar A, Perkovic MN, Erjavec GN, et al. Association between reduced brain-derived neurotrophic factor concentration & coronary heart disease. *Indian J Med Res.* 2019;150(1):43-9. doi:10.4103/ijmr.IJMR_1566_17.
- Kaess BM, Preis SR, Lieb W, et al. Circulating brain-derived neurotrophic factor concentrations and the risk of cardiovascular disease in the community. *J Am Heart Assoc.* 2015;4(3):e001544. doi:10.1161/JAHA.114.001544.
- Xia F, Zeng Q, Chen J. Circulating brain-derived neurotrophic factor dysregulation and its linkage with lipid level, stenosis degree, and inflammatory cytokines in coronary heart disease. *J Clin Lab Anal.* 2022;36:e24546. doi:10.1002/jcla.24546.
- Shvaikovskaya AA, Zhanaeva SY, Evsyukova AV, et al. Brain neurotrophic factor (BDNF) and its diagnostic significance when measured in blood: analytical review. *Yakut Medical Journal.* 2020;3(71):105-10. (In Russ.) Швайковская А.А., Жанаева С.Я., Евсюкова А.В. и др. Нейротрофический фактор мозга (BDNF) и его диагностическая значимость при измерении в крови: аналитический обзор. *Якутский медицинский журнал.* 2020;3(71):105-10. doi:10.25789/YMJ.2020.71.27.
- Ribeiro D, Petrigna L, Pereira FC, et al. The Impact of Physical Exercise on the Circulating Levels of BDNF and NT 4/5: A Review. *Int J Mol Sci.* 2021;22(16):8814. doi:10.3390/ijms22168814.
- Jiang H, Huang S, Li X, et al. Endothelial tyrosine kinase receptor B prevents VE-cadherin cleavage and protects against atherosclerotic lesion development in ApoE^{-/-} mice. *Oncotarget.* 2015;6(31):30640-9. doi:10.18632/oncotarget.5855.
- Tschorn M, Kuhlmann SL, Rieckmann N, et al. Brain-derived neurotrophic factor, depressive symptoms and somatic comorbidity in patients with coronary heart disease. *Acta Neuropsychiatr.* 2021;33(1):22-30. doi:10.1017/neu.2020.31.
- Huang A, Qi X, Cui Y, et al. Serum VEGF: Diagnostic Value of Acute Coronary Syndrome from Stable Angina Pectoris and Prognostic Value of Coronary Artery Disease. *Cardiol Res Pract.* 2020;2020:6786302. doi:10.1155/2020/6786302.
- Atamas OV, Antonyuk MV. Cytokine profile in patients with obstructive coronary artery disease. *The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine.* 2023;38(2):114-21. (In Russ.) Атамас О.В., Антонюк М.В. Цитокиновый статус у больных с обструктивным коронарным атеросклерозом. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины.* 2023;38(2):114-21. doi:10.29001/2073-8552-2023-38-2-114-121.