

АНАЛИЗ КОРРЕЛЯЦИИ МЕЖДУ УРОВНЕМ СЫВОРОТОЧНОГО ТРОМБОЦИТАРНОГО ФАКТОРА РОСТА И ТЯЖЕСТЬЮ ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА

Абдуллаев М.А.¹, Кантемирова Б.И.¹, Романова А.Н.¹, Улукханов О.Б.о.¹, Сеидова С.С.¹

¹ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Астрахань, e-mail: abdullaev-musalitdin@mail.ru;

²ГБУЗ АО «Городская клиническая больница № 3 им. С.М. Кирова», Астрахань

Острый коронарный синдром представляет собой опасное для жизни состояние, возникающее при снижении или блокировании кровоснабжения миокарда. Тромбоцитарный фактор роста (PDGF-BB) являясь цитокином, который стимулирует пролиферацию и миграцию клеток эндотелия сосудов и фибробластов, играет важную роль в патогенезе атеросклероза и рестеноза и может выступать в роли биомаркера тяжести заболевания. Целью настоящего исследования было изучение корреляции между уровнем тромбоцитарного фактора роста (PDGF-BB) в сыворотке крови и тяжестью острого коронарного синдрома. Материалы и методы. В исследование было включено 96 пациентов с острым коронарным синдромом (56 - инфаркт миокарда, 40 - нестабильная стенокардия). Уровень тромбоцитарного фактора роста (PDGF-BB) в сыворотке крови измеряли методом иммуноферментного анализа. Полученные данные в группах сравнивались с применением статистического анализа. Результаты исследования. Уровень тромбоцитарного фактора роста (PDGF-BB) был значительно выше в группе пациентов с инфарктом миокарда. Среди подгрупп с острым коронарным синдромом уровень тромбоцитарного фактора роста в сыворотке крови был самым высоким при инфаркте миокарда с подъемом ST-сегмента, за которым следовали инфаркт миокарда без подъема ST-сегмента и нестабильная стенокардия ($p < 0,001$). Выводы. Результаты исследования свидетельствуют о том, что уровень тромбоцитарного фактора роста (PDGF-BB) в сыворотке крови повышен у пациентов с острым коронарным синдромом и коррелирует с тяжестью состояния. Тромбоцитарный фактор роста (PDGF-BB) может быть потенциальным биомаркером и терапевтической мишенью при остром коронарном синдроме.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, тромбоцитарный фактор роста, PDGF-BB, кардиология, биомаркеры, инфаркт миокарда.

Научное исследование выполнено в рамках реализации государственного задания Министерства здравоохранения Российской Федерации «Разработка алгоритмов персонализированного назначения антиагрегантов у пациентов с острым коронарным синдромом». Сроки реализации 2021-2023 гг.

CORRELATION ANALYSIS OF SERUM PLATELET-DERIVED GROWTH FACTOR LEVEL AND THE SEVERITY OF ACUTE CORONARY SYNDROME

Abdullaev M.A.¹, Kantemirova B.I.¹, Romanova A.N.¹, Ulukhanov O.B.o.¹, Seidova S.S.¹

¹Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Astrakhan State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Astrakhan, e-mail: abdullaev-musalitdin@mail.ru;

²State Budgetary Healthcare Institution of the Astrakhan region "City Clinical Hospital No. 3 named after S.M. Kirov", Astrakhan

Acute coronary syndrome is a life-threatening condition that occurs when the blood supply to the myocardium is reduced or blocked. Platelet-derived growth factor (PDGF-BB), a cytokine that stimulates the proliferation and migration of vascular endothelial cells and fibroblasts, plays an important role in the pathogenesis of atherosclerosis and restenosis. It can also act as a biomarker of disease severity. This study aimed to investigate the correlation between serum PDGF-BB levels and the severity of acute coronary syndrome. Materials and methods. The study included 96 patients with acute coronary syndrome (56 myocardial infarction, 40 unstable angina pectoris). Serum PDGF-BB levels were measured using an enzyme immunoassay. We compared the data obtained in the groups using appropriate statistical tests. The results of the study. PDGF-BB levels were significantly higher in the myocardial infarction group. Among the acute coronary syndrome subgroups, serum PDGF-BB levels were highest in myocardial infarction with ST-segment elevation, followed by myocardial infarction without ST-segment elevation and unstable angina ($p < 0.001$). Conclusion. Our study shows that serum PDGF-BB levels are elevated in patients with acute coronary syndrome and correlate with the severity of the

condition. Therefore, PDGF-BB may be a potential biomarker and therapeutic target in acute coronary syndrome treatment.

Keywords: acute coronary syndrome, platelet-derived growth factor, PDGF-BB, cardiology, biomarkers, myocardial infarction.

The scientific research was carried out as part of the implementation of the state task of the Ministry of Health of the Russian Federation “Development of algorithms for personalized prescription of antiplatelet agents in patients with acute coronary syndrome.” Implementation period 2021-2023.

Острый коронарный синдром (ОКС) является основной причиной заболеваемости и смертности во всем мире. Данный синдром охватывает широкий спектр клинических проявлений, начиная от нестабильной стенокардии (НС) до инфаркта миокарда без подъема сегмента (ИМбпST) и инфаркта миокарда с подъемом сегмента (ИМпST) [1]. В основе патогенеза ОКС лежит повреждение или эрозия атеросклеротической бляшки, приводящие к образованию тромба, который полностью или частично перекрывает просвет коронарной артерии. Степень и продолжительность ишемии определяют тяжесть и прогноз ОКС [2].

В научной литературе обсуждается роль различных биомаркеров в развитии сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе в патогенезе ОКС. В последние годы были изучены такие биомаркеры, как галектин-3 (GAL-3), белок подавления онкогенности 2 (ST-2), фактор дифференцировки роста-15 (GDF-15), остеопротегерин, остеопонтин, неоптерин, адипонектин, матриксная металлопротеиназа-2 (MMP-2), матриксная металлопротеиназа-8 (MMP-8), матриксная металлопротеиназа-9 (MMP-9), интерлейкин-6 (IL-6), кардиотрофин-1, гликопротеин 130 (gp130), С-реактивный белок (CRP), копептин, цистатин С, а также ширина распределения эритроцитов (RDW) [3]. Свой вклад в состояние пациентов с ОКС после чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) может вносить наличие у пациентов с ОКС полиморфных аллелей гена *CYP2C19*2*, которое может стать одним из факторов резистентности к антиагрегантной терапии клопидогрелом [4].

Одним из обсуждаемых в научной литературе биомаркеров является тромбоцитарный фактор роста (PDGF), представляющий собой семейство цитокинов, состоящее из четырех изоформ: PDGF-A, PDGF-B, PDGF-C и PDGF-D. Они образуют гомодимеры или гетеродимеры и связываются с двумя типами рецепторов: рецептором PDGFR- α и рецептором PDGFR- β . В организме PDGF в основном вырабатывается тромбоцитами, но также и другими типами клеток, такими как клетки эндотелия, клетки гладкой мускулатуры и макрофаги. PDGF выполняет различные биологические функции, такие как стимуляция пролиферации и миграции клеток гладкой мускулатуры сосудов и фибробластов, стимулирование синтеза внеклеточного матрикса и коллагена и модуляция воспалительной реакции [5]. Среди всех изоформ следует отметить, что изоформа PDGF-BB играет значительную роль в регенерации

тканей сердца после острого повреждения миокарда, которое является одним из последствий ОКС. Возможная роль PDGF-BB в заживлении сердечной ткани включает снижение гибели кардиомиоцитов, улучшение васкуляризации и ремоделирования внеклеточного матрикса для улучшения архитектуры и функционального состояния миокарда после острого повреждения [6]. С другой стороны, PDGF-BB вовлечен в патогенез атеросклероза и процесса рестеноза, которые в свою очередь являются основными причинами возникновения ОКС. Индуцируя миграцию и пролиферацию гладкомышечных клеток и фибробластов в интиму сосудов, а также усиливая выработку матриксных металлопротеиназ и активных форм кислорода, которые разрушают фиброзную оболочку и повышают нестабильность бляшки, PDGF-BB вовлекается в процесс инициирования и прогрессирования атеросклероза. Другим немаловажным аспектом является то, что PDGF-BB способствует развитию рестеноза после ЧКВ, стимулируя неоинтимальную гиперплазию и ремоделирование сосудов [7; 8].

В научной литературе имеются сведения о том, что уровень PDGF в сыворотке крови повышен у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) и ОКС в сравнении со здоровыми лицами, а также что он может быть связан с клиническими исходами и прогнозом заболевания [9]. Тем не менее корреляция между уровнем PDGF в сыворотке крови и тяжестью ОКС достоверно не установлена.

Цель исследования: изучение взаимосвязи между уровнем PDGF-BB в сыворотке крови пациентов и тяжестью развившегося ОКС.

Материалы и методы исследования. Проведено ретроспективное исследование образцов крови в группе 96 пациентов, которые были госпитализированы с диагнозом ОКС в соответствии с критериями Европейского общества кардиологов. От всех участников было получено информированное добровольное согласие. Протокол исследования был одобрен Локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, протокол № 2 от 14.04.2021. Подгруппы ОКС были определены следующим образом: 56 пациентов с ИМ в возрасте от 49 до 64 лет (средний возраст 57 лет); контрольная группа - 40 пациентов с нестабильной стенокардией (НС) – средний возраст 55 лет. В исследование не включались пациенты, у которых в анамнезе были злокачественные новообразования, хронические воспалительные заболевания, хронические заболевания почек, цирроз печени или гематологические нарушения. Клинические данные участников исследования, включая возраст, пол, индекс массы тела (ИМТ), статус курения, гипертонию, диабет, дислипидемию, семейный анамнез ИБС, предшествующий анамнез ИБС, ЧКВ или аортокоронарное шунтирование (АКШ) и фармакотерапию, были получены из медицинских карт.

Установление диагноза и забор крови выполнялись сертифицированным персоналом с медицинским образованием. Образцы крови были взяты из локтевой вены участников в течение 24 часов после поступления в профильное отделение лечебно-профилактического учреждения. Образцы центрифугировали при 3000 об./мин. в течение 10 минут, а сыворотку хранили при температуре -80 °С до проведения анализа. Уровень PDGF-BB в сыворотке крови измеряли с помощью набора «ELISA Kit for Platelet Derived Growth Factor BB (PDGFBB)» (Cloud-Corp, США) в соответствии с инструкциями производителя.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием программного обеспечения Python 3.11.2 и scikit-learn 1.2.2. Нормальность распределения проверялась с помощью теста Колмогорова - Смирнова. Непрерывные переменные выражались как среднее \pm стандартное отклонение (SD) или медиана (межквартильный диапазон) с указанием Q1-Q3, в зависимости от обстоятельств. Категориальные переменные выражались в процентах. Различия между группами сравнивались с помощью U-критерия Манна - Уитни в случае ненормального распределения, а также с помощью критерия хи-квадрат или точного критерия Фишера при нормальном распределении. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение. Исходные характеристики участников исследования представлены в таблице 1. Между группами не было существенной разницы в возрасте или поле. Пациенты с ИМ имели более высокий ИМТ. По частоте встречаемости артериальной гипертензии (83,9% и 95%), сахарного диабета (21,4% и 30%) и курения (25% и 32,5%) в исследуемых группах не было выявлено значимых отличий.

Таблица 1

Клинико-anamnestическая характеристика исследуемой когорты

Показатель/группа		ИМ (n=56)	НС (n=40)
Возраст		57 [49; 64]	55 [48; 61], $p=0,390$
Пол	Мужской (%)	48 (85,7)	33 (82,5) $\chi^2=0,02$; $df=1$; $p=0,901$
	Женский (%)	8 (14,3)	7 (17,5) χ^2 с п. Йетса=0,01; $df=1$; $p=0,933$
Ожирение (%)		14 (25)	18 (45) $\chi^2=2,06$; $df=1$; $p=0,151$
Избыток массы тела (%)		26 (46,4)	6 (15)

		χ^2 с п. Йетса=4,52; df=1; p=0,033
Курение (%)	14 (25)	13 (32,5) $\chi^2=0,36$; df=1; p=0,548
Сахарный диабет (%)	12 (21,4)	12 (30) $\chi^2=0,54$; df=1; p=0,461
Артериальная гипертензия (%)	47 (83,9)	38 (95) $\chi^2=0,17$; df=1; p=0,680

Примечание. ИМ – инфаркт миокарда; НС – нестабильная стенокардия; p - уровень статистической значимости различий по сравнению с группой пациентов с ИМ.

Следующим этапом авторами был проведен анализ содержания PDGF-BB в крови у пациентов в сравниваемых группах (НС и ИМ), в ходе которого было установлено, что медианные значения сывороточного PDGF-BB в группе пациентов с ИМ выше, чем в группе НС (94,23 пг/мл против 66,08 пг/мл соответственно). В ходе статистического анализа было выявлено, что значения уровня сывороточного PDGF-BB в группе пациентов с ИМ статистически значимо выше по сравнению с группой пациентов с НС – p=0,0011 (табл. 2 и рис. 2). Это свидетельствует о потенциальной значимости изучаемого показателя в качестве биомаркера степени тяжести возникающего ОКС и его прогностической ценности в разработке алгоритмов прогнозирования.

Таблица 2

Анализ сывороточного уровня PDGF-BB у пациентов исследуемых групп

Показатель	Категории	PDGF-BB (пг/мл)			p
		n	Me	Q1 – Q3	
Группа пациентов	НС	40	66,08	41,31 – 89,01	0.0011
	ИМ	56	94,23	66,86 – 129,99	

Примечание. НС – нестабильная стенокардия; ИМ – инфаркт миокарда; Me – медианное значение.

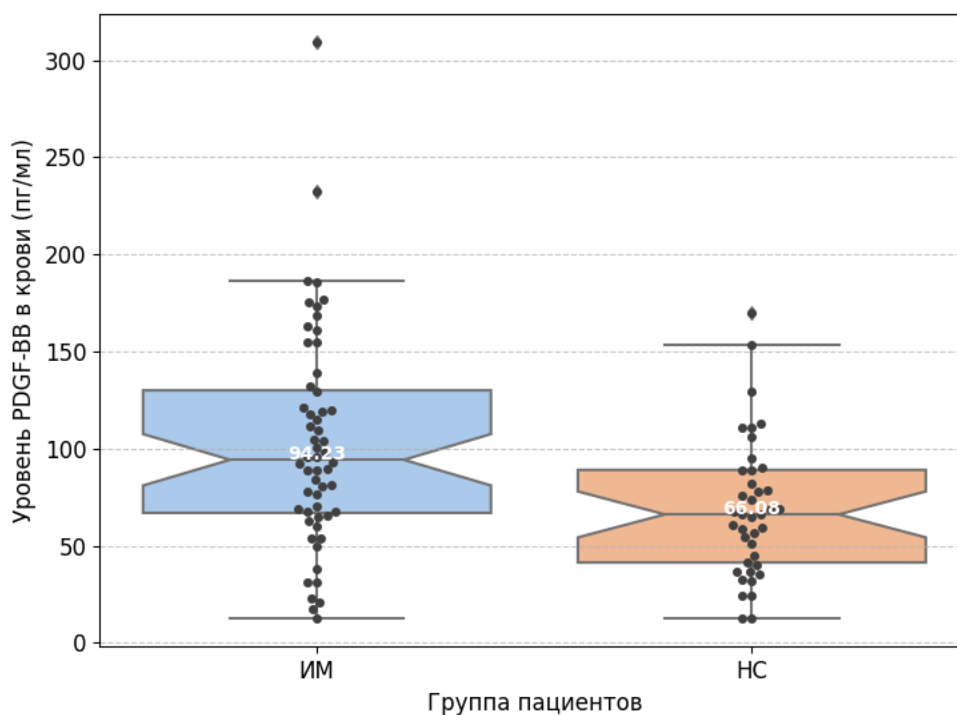


Рис. 1. Содержание PDGF-BB в крови пациентов исследуемых групп (ИМ, НС)

Для того чтобы выяснить, зависит ли уровень сывроточного PDGF-BB от типа ИМ, авторами был проведен сравнительный анализ значений PDGF-BB в крови у пациентов в группах с ИМпST и ИМбпST. По результатам анализа (рис. 2) было установлено, что в группе пациентов с ИМпST медианное значение PDGF-BB (117,70 [97,05; 157,88]) было статистически значимо выше, чем у пациентов с ИМбпST (80,55 [54,15; 92,98]) – $p = 0.0035$.

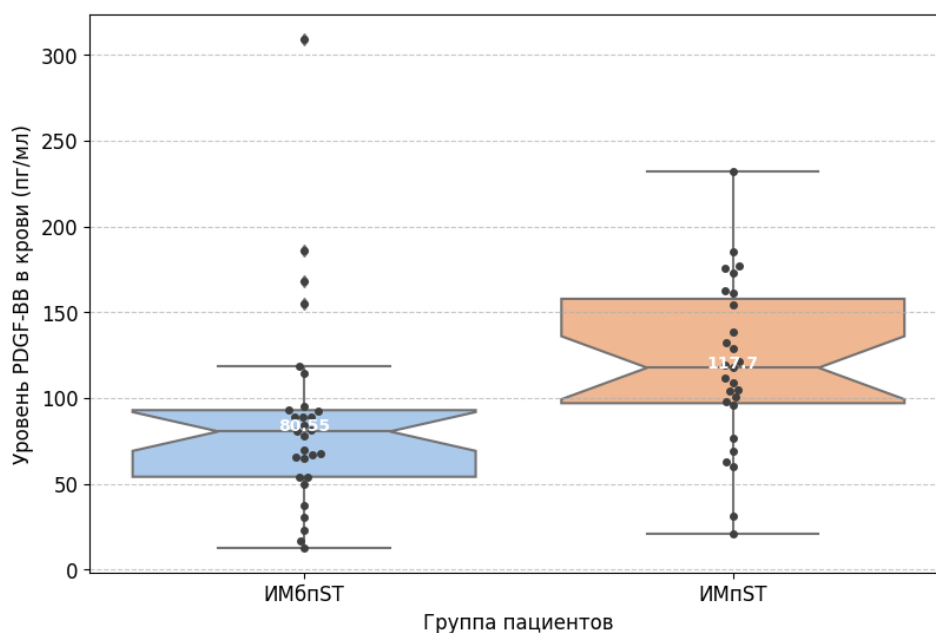


Рис. 2. Содержание PDGF-BB в крови пациентов исследуемых групп (ИМбпST, ИМпST)

Полученные результаты подтверждают теорию о том, что повышенные значения PDGF-BB являются одним из показателей тяжести развившегося ОКС. В то же время не до

конца понятны потенциальные механизмы, посредством которых уровень PDGF в сыворотке крови повышается и коррелирует с тяжестью ОКС. Одним из возможных объяснений может быть то, что разрыв бляшки или эрозия запускает высвобождение PDGF из тромбоцитов и сосудистой стенки, вследствие чего PDGF стимулирует воспалительную реакцию и тромбообразование, которые усугубляют ишемию и повреждение миокарда. Другим возможным объяснением может быть факт того, что PDGF способствует миграции и пролиферации клеток эндотелия сосудов и фибробластов, а также синтезу внеклеточного матрикса и коллагена, которые способствуют прогрессированию роста бляшек и рестеноза и увеличивают риск повторных ишемических событий. Для выяснения точной роли и механизма PDGF-BB в патогенезе ОКС необходимы дальнейшие исследования.

Заключение. Результаты исследования свидетельствуют о том, что уровень PDGF-BB в сыворотке крови у пациентов с ИМ значительно повышен по сравнению с группой сравнения ($p < 0,05$). У пациентов с ИМ уровень исследуемого биомаркера статистически значимо выше, чем в группе пациентов с НС и коррелирует с тяжестью развившегося ИМ, имея более высокие значения при ИМпST. PDGF-BB может быть потенциальным биомаркером и терапевтической мишенью при ОКС. Необходимы дальнейшие исследования для подтверждения и расширения полученных результатов исследования, которые могут способствовать поиску новых стратегий лечения сердечно-сосудистых заболеваний, связанных с нарушением гемостаза.

Список литературы

1. Bhatt D.L. Percutaneous coronary intervention in 2018 // *Jama*. 2018. Vol. 319. Is. 20. P. 2127-2128. DOI: 10.1001/jama.2018.5281.
2. Bergmark B.A., Mathenge N., Merlini P.A., Lawrence-Wright M. B., Giugliano R. P. Acute coronary syndromes // *The Lancet*. 2022. Vol. 399. Is. 10332. P. 1347-1358. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)02391-6.
3. Salvagno G.L., Pavan C. Prognostic biomarkers in acute coronary syndrome // *Annals of translational medicine*. 2016. Vol. 4. Is. 13. DOI: 10.21037/atm.2016.06.36.
4. Kantemirova B.I., Orlova E.A., Polunina O.S., Chernysheva E.N., Abdullaev M.A., Sychev, D.A. Pharmacogenetic bases of individual sensitivity and personalized administration of antiplatelet therapy in different ethnic groups // *Pharmacy & Pharmacology*. 2020. Vol. 8. Is. 6. P. 392-404. DOI: 10.19163/2307-9266-2020-8-6-392-404.

5. Heldin C.H., Lennartsson J., Westermark B. Involvement of platelet-derived growth factor ligands and receptors in tumorigenesis // *Journal of internal medicine*. 2018. Vol. 283. Is. 1. P. 16-44. DOI: 10.1111/joim.12690.
6. Kalra K., Eberhard J., Farbehi N., Chong J.J., Xaymardan M. Role of PDGF-A/B ligands in cardiac repair after myocardial infarction // *Frontiers in Cell and Developmental Biology*. 2021. Vol. 9. P. 669188. DOI: 10.3389/fcell.2021.669188.
7. Levitzki A. PDGF receptor kinase inhibitors for the treatment of restenosis // *Cardiovascular research*. 2005. Vol. 65. Is. 3. P. 581-586. DOI: 10.1016/j.cardiores.2004.08.008.
8. Park E.S., Yoo J.M., Lim Y., Tudev M., Yoo H.S., Hong J.T., Yun Y.P. Inhibitory Effects of Docetaxel on Platelet-Derived Growth Factor (PDGF)-BB–Induced Proliferation of Vascular Smooth Muscle Cells Through Blocking PDGF-Receptor β Phosphorylation // *Journal of pharmacological sciences*. 2011. Vol. 116. Is. 2. P. 204-213. DOI: 10.1254/jphs.10276FP.
9. Pang S., Tao Z., Min X., Zhou C., Pan D., Cao Z., Wang X. Correlation between the serum platelet-derived growth factor, angiopoietin-1, and severity of coronary heart disease // *Cardiology Research and Practice*. 2020. Vol. 2020. DOI: 10.1155/2020/3602608.