

Сравнительный анализ сывороточных уровней галанина у больных ишемической болезнью сердца с наличием и отсутствием сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса и у лиц без сердечно-сосудистых заболеваний

Тимофеев Ю. С.¹, Яфарова А. А.¹, Шептулина А. Ф.^{1,2}, Киселев А. Р.¹, Метельская В. А.^{1,3}, Дубовская Н. И.¹, Драпкина О. М.^{1,2}

¹ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России. Москва; ²ФГБОУ ВО "Российский университет медицины" Минздрава России. Москва; ³ФГБОУ ДПО "Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования" Минздрава России. Москва, Россия

Цель. Изучить уровень нейрорегуляторного пептида галанина у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) с наличием и отсутствием хронической сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса (ХСНнФВ) в сравнении с лицами без сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), которые составили контрольную группу.

Материал и методы. Исследование включало 80 пациентов мужского пола: 30 больных ИБС с ХСНнФВ, 30 больных ИБС без ХСНнФВ и 20 лиц без ССЗ (контроль). Группы были сопоставимы по возрасту и индексу массы тела (ИМТ).

Результаты. Медиана (Ме) возраста пациентов с ИБС и ХСНнФВ составила 67,5 лет, в то время как у лиц без ССЗ — 56,5 лет. В группе ИБС с ХСНнФВ 73,4% пациентов имели II функциональный класс по Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA — New York Heart Association). Уровень галанина был статистически значимо ($p < 0,001$) выше в сыворотке крови пациентов с ИБС с ХСНнФВ (Ме [Q25-Q75] — 84,5 [62,2-96,2] пг/мл) и ИБС без ХСНнФВ (82,9 [68,2-94,0] пг/мл) по сравнению с контрольной группой (53,0 [24,4-62,9] пг/мл). По данным ROC-анализа, наибольшая площадь под кривой (AUC=0,924) для галанина была в группе ИБС без ХСНнФВ относительно контроля, при этом при рассчитанном пороговом уровне 71,5 пг/мл диагностическая чувствительность достигала 70,0% при специфичности 95,0%.

Заключение. Полученные результаты позволяют предположить наличие связи галанина с патофизиологическими механизмами развития ИБС независимо от наличия ХСНнФВ.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность, галанин.

Отношения и деятельность. Исследование выполнено в рамках госзадания "Ассоциация саркопении с метаболическими нарушениями, хроническим воспалением и изменениями психологического статуса у пациентов с ожирением" (2023-2025гг, регистрационный номер 123020600129-8).

Поступила 20/08-2024

Рецензия получена 04/09-2024

Принята к публикации 19/09-2024



Для цитирования: Тимофеев Ю. С., Яфарова А. А., Шептулина А. Ф., Киселев А. Р., Метельская В. А., Дубовская Н. И., Драпкина О. М. Сравнительный анализ сывороточных уровней галанина у больных ишемической болезнью сердца с наличием и отсутствием сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса и у лиц без сердечно-сосудистых заболеваний. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2024;23(10):4156. doi: 10.15829/1728-8800-2024-4156. EDN XXPRWW

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: adeleyafaroff@gmail.com

[Тимофеев Ю. С. — к.м.н., руководитель лаборатории изучения биохимических маркеров риска хронических неинфекционных заболеваний им. Н. В. Перовой отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения, с.н.с., ORCID: 0000-0001-9305-6713, Яфарова А. А. — м.н.с. лаборатории экспериментальной и профилактической гастроэнтерологии отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения, ORCID: 0000-0003-3002-1067, Шептулина А. Ф. — к.м.н., в.н.с. лаборатории экспериментальной и профилактической гастроэнтерологии отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения; доцент кафедры терапии и профилактической медицины, ORCID: 0000-0001-7230-0780, Киселев А. Р. — д.м.н., доцент, руководитель центра координации фундаментальной научной деятельности, ORCID: 0000-0003-3967-3950, Метельская В. А. — д.б.н., профессор, г.н.с. лаборатории изучения биохимических маркеров риска хронических неинфекционных заболеваний им. Н. В. Перовой отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения, ORCID: 0000-0001-8665-9129, Дубовская Н. И. — лаборант-исследователь лаборатории изучения биохимических маркеров риска хронических неинфекционных заболеваний им. Н. В. Перовой отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения, ORCID: 0000-0003-2210-3177, Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, академик РАН, директор; зав. кафедрой терапии и профилактической медицины, ORCID: 0000-0002-4453-8430].

Comparative analysis of serum galanin levels in patients with coronary artery disease with and without heart failure with reduced ejection fraction and in individuals without cardiovascular diseases

Timofeev Yu. S.¹, Yafarova A. A.¹, Sheptulina A. F.^{1,2}, Kiselev A. R.¹, Metelskaya V. A.^{1,3}, Dubovskaya N. I.¹, Drapkina O. M.^{1,2}¹National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow; ²Russian University of Medicine. Moscow; ³Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. Moscow, Russia

Aim. To study the level of the neuro-regulatory peptide galanin in patients with coronary artery disease (CAD) with and without heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF) in comparison with individuals without cardiovascular disease (CVD) included in the control group.

Material and methods. The study included 80 male patients as follows: 30 patients with CAD and HFrEF; 30 patients with CAD and without HFrEF; 20 individuals without CVD (control group). The groups were comparable in age and body mass index (BMI).

Results. The median (Me) age of patients with CAD and HFrEF was 67,5 years, while in individuals without CVD — 56,5 years. In the CAD and HFrEF group, 73,4% of patients had New York Heart Association (NYHA) class II HF. The galanin level was significantly ($p < 0,001$) higher in patients with CAD with HFrEF (Me [Q25-Q75] — 84,5 [62,2-96,2] pg/ml) and CHD without CHFREF (82,9 [68,2-94,0] pg/ml) compared to the control group (53,0 [24,4-62,9] pg/ml). According to the ROC analysis, the highest area under the curve (AUC=0,924) for galanin was in the CAD without HFrEF group relative to the control. At the estimated threshold level of 71,5 pg/ml, the sensitivity and specificity were 70,0% and 95,0%, respectively.

Conclusion. The obtained results suggest an association between galanin and the pathophysiological mechanisms of CAD development, regardless of HFrEF.

Keywords: coronary artery disease, heart failure, galanin.

Relationships and Activities. The study was carried out within state assignment "Association of sarcopenia with metabolic disorders, chronic inflammation and changes in psychological status in obese patients" (2023-2025, registration number 123020600129-8).

Timofeev Yu. S.* ORCID: 0000-0001-9305-6713, Yafarova A. A. ORCID: 0000-0003-3002-1067, Sheptulina A. F. ORCID: 0000-0001-7230-0780, Kiselev A. R. ORCID: 0000-0003-3967-3950, Metelskaya V. A. ORCID: 0000-0001-8665-9129, Dubovskaya N. I. ORCID: 0000-0003-2210-3177, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

*Corresponding author: adeleyafaroff@gmail.com

Received: 20/08-2024

Revision Received: 04/09-2024

Accepted: 19/09-2024

For citation: Timofeev Yu. S., Yafarova A. A., Sheptulina A. F., Kiselev A. R., Metelskaya V. A., Dubovskaya N. I., Drapkina O. M. Comparative analysis of serum galanin levels in patients with coronary artery disease with and without heart failure with reduced ejection fraction and in individuals without cardiovascular diseases. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2024;23(10):4156. doi: 10.15829/1728-8800-2024-4156. EDN XXPRWW

АГ — артериальная гипертензия, АКШ — аортокоронарное шунтирование, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ИМТ — индекс массы тела, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ТГ — триглицериды, ФВ — фракция выброса, ХСнФВ — хроническая сердечная недостаточность со сниженной ФВ, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, CRT-D — кардиовертер-дефибриллятор с функцией сердечной ресинхронизирующей терапии, NYHA — New-York Heart Association (Нью-Йоркская ассоциация сердца), ROC-анализ — Receiver Operating Characteristic Analysis.

Введение

Галанин — эндогенный низкомолекулярный пептид, состоящий из 30 аминокислотных остатков, впервые выделенный из кишечника и поджелудочной железы свиньи в 1983г [1]. Своё название он получил по первой и последней аминокислотам в последовательности (глицин и аланин).

Биологическая активность галанина определяется его взаимодействием со специализированными галаниновыми рецепторами, связанными с G-белком. Известны три типа рецепторов галанина: GalR1, GalR2 и GalR3, которые различаются фармакологией, сигнализацией и распределением в организме [2]. GalR1 и GalR2 преимущественно локализируются в мозге, мышцах, жировой ткани и желудке [3], в то время как GalR3 экспрессируется в легких и почках [4]. Рецепторы всех трех типов также обнаружены в сердце [2, 5], однако их экспрессия в разных отделах сердца изучена недостаточно [6].

За связывание с рецепторами отвечает N-концевой фрагмент пептида, первые 15 аминокислот которого консервативны у большинства видов [5]. Каждый из рецепторов имеет свою локализацию и специфические клеточные эффекты. GalR1 и GalR3 активируют Gi/o белки, что приводит

к ингибированию аденилатциклазы, снижению уровня циклического аденозинмонофосфата и открытию калиевых каналов. Рецептор GalR2, взаимодействующий с белком Gq/11, активирует фосфолипазу C, регулируя гомеостаз кальция и улучшая инотропные свойства сердца [2].

Экспрессия рецепторов галанина повышена в тканях с высокой утилизацией глюкозы, таких как скелетные мышцы, сердце, жировая ткань и клетки панкреатических островков поджелудочной железы [7]. Галанин участвует в регуляции энергетического гомеостаза, восприятия боли, сна, пищевого поведения и функций нейроэндокринной системы и сосудодвигательного центра [8]. Многообразие биологических эффектов галанина указывает на его значительную роль в активации защитных реакций организма. Изначально галанин изучался как нейропротектор, однако недавние исследования показали его кардиопротекторные свойства [9, 10].

Галанин, один из ко-трансммиттеров с коротким периодом полувыведения, выделяется из постганглионарных нейронов симпатических волокон вместе с норадреналином и нейропептидом Y [4]. В отличие от классических нейротрансммиттеров, ко-трансммиттеры медленно диффундируют и дей-

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Галанин и его рецепторы играют важную роль в регуляции сердечно-сосудистой системы. Активация галанинергической системы приводит к усилению защитных механизмов кардиомиоцитов, улучшению углеводного обмена, снижению окислительного стресса и предотвращению гипертрофии кардиомиоцитов за счет подавления экспрессии некоторых генов.
- В патологических условиях, например, при сердечной недостаточности, происходит гиперактивация симпатической нервной системы, сопровождающаяся чрезмерной экспрессией адренергического ко-трансммиттера галанина, гиперсекреция которого усугубляет вегетативный дисбаланс, а также способствует ремоделированию миокарда и прогрессированию хронической сердечной недостаточности (ХСН).

Что добавляют результаты исследования?

- Впервые было показано, что уровень галанина статистически значимо выше в сыворотке крови больных ишемической болезнью сердца независимо от наличия ХСН со сниженной фракцией выброса по сравнению с лицами без сердечно-сосудистых заболеваний.
- Проведенный ROC-анализ показал, что галанин может рассматриваться как потенциальный диагностический маркер для выявления ишемической болезни сердца независимо от наличия ХСН со сниженной фракцией выброса, демонстрируя высокую диагностическую чувствительность и специфичность по сравнению с контрольной группой.

Key messages

What is already known about the subject?

- Galanin and its receptors play an important role in the regulation of the cardiovascular system. Galaninergic system activation leads to increased protective mechanisms of cardiomyocytes, improved carbohydrate metabolism, reduced oxidative stress and prevention of cardiomyocyte hypertrophy by suppressing the expression of certain genes.
- In pathological conditions, such as heart failure, there is sympathetic nervous system hyperactivation, accompanied by overexpression of the adrenergic co-transmitter galanin, the hypersecretion of which aggravates the autonomic imbalance, and also contributes to myocardial remodeling and heart failure (HF) progression.

What might this study add?

- For the first time, it was shown that the galanin level is significantly higher in patients with coronary artery disease, regardless of HF with a reduced ejection fraction, compared to individuals without cardiovascular diseases.
- The ROC analysis showed that galanin can be considered a potential diagnostic marker for the detection of coronary artery disease, regardless of HF with a reduced ejection fraction, demonstrating high diagnostic sensitivity and specificity compared to the control group.

ствуют как нейромодуляторы, их секреция зависит от силы стимуляции нейронов [5]. Галанин участвует в центральной регуляции сердечно-сосудистой деятельности на уровне продолговатого мозга [6] и может напрямую влиять на кардиомиоциты через активацию GalR1-3, которые экспрессируются в миокарде [8]. Галаниновые рецепторы широко представлены в ядре солитарного тракта и нейронах звездчатого ганглия [7]. Внутрицистернальное введение экзогенного галанина в ростральный вентролатеральный отдел ствола головного мозга у крыс приводило к транзиторному повышению среднего артериального давления с последующим резким снижением, а также вызывало выраженную тахикардию [11].

Данные литературы свидетельствуют, что активация галанинергической системы усиливает защитные механизмы кардиомиоцитов на ранних стадиях повреждения миокарда [12-14]. Было пока-

зано, что галанинергические каскады влияют на ремоделирование миокарда, включая гипертрофию, фиброз кардиомиоцитов и их гибель [15]. В условиях стресса галанин и его производные улучшают углеводный обмен в кардиомиоцитах, снижают окислительный стресс и гиперпродукцию активных форм кислорода митохондриями [15]. Кроме того, галанинергические каскады препятствуют развитию гипертрофии кардиомиоцитов, подавляя экспрессию некоторых генов.

Ранее концентрация галанина оценивалась преимущественно у пациентов с различными неврологическими заболеваниями, сахарным диабетом и ожирением [16, 17]. На сегодняшний день опубликованы результаты преимущественно экспериментальных работ, посвященных изучению роли галанина на моделях сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у животных [18], однако в качестве диагностического маркера ССЗ у людей галанин

не изучался. В настоящей работе уровень галанина у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) исследуется впервые.

Целью настоящей работы было сравнить сывороточные уровни галанина у больных ИБС в зависимости от наличия хронической сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса (ФВ) (ХСНнФВ), а также у лиц без ССЗ.

Материал и методы

Настоящее кросс-секционное исследование выполнено на базе ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России. Научный проект проводился в соответствии с Хельсинкской декларацией и последующими поправками к ней и был одобрен локальным этическим комитетом ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России (протокол № 04-05/18 от 07.06.2018г, протокол № 03-02/19 от 11.04.2019г). Выборка пациентов для участия в исследовании составила 80 пациентов мужского пола, из них 30 больных ИБС с ХСНнФВ, 30 больных ИБС без ХСНнФВ и 20 лиц без ССЗ (контрольная группа).

Критерии включения и исключения. Критериями включения для группы ИБС с наличием ХСНнФВ считались: наличие признаков и симптомов ХСН, выявленных по данным эхокардиографии, ФВ левого желудочка $\leq 40\%$; подтвержденный ишемический генез ХСН (через кожное коронарное вмешательство (ЧКВ)/аортокоронарное шунтирование (АКШ)/перенесенный инфаркт миокарда (ИМ) в анамнезе).

Критериями включения для группы ИБС без ХСНнФВ служили: наличие верифицированного обструктивного поражения коронарных артерий (ЧКВ/АКШ/перенесенный ИМ в анамнезе); отсутствие симптомов и признаков ХСН.

Критерии включения для группы контроля: отсутствие ССЗ и других установленных заболеваний по данным анамнеза и предоставленной медицинской документации. Допускалось наличие у пациентов контролируемой артериальной гипертензии (АГ) I ст. и гиперлипидемии (уровень холестерина (ХС) липопротеинов низкой плотности (ЛНП) > 3 ммоль/л, уровень триглицеридов (ТГ) $> 1,7$ ммоль/л) которые рассматривались в качестве факторов риска, а не самостоятельных заболеваний.

Критерии исключения: отказ от подписания информированного согласия/участия в исследовании, индекс массы тела (ИМТ) ≥ 35 кг/м², скорость клубочковой фильтрации < 30 мл/мин/1,73 м² по формуле СКД-ЕРІ, курение или отказ от курения ≤ 10 лет назад, хроническая обструктивная болезнь легких/бронхиальная астма средней, тяжелой и крайне тяжелой степени в анамнезе, системные заболевания соединительной ткани, онкологические заболевания без радикального излечения, перенесенные острые инфекционные заболевания или обострение хронических в течение 2 нед. до включения в исследование, беременность и период лактации, воспалительные заболевания кишечника, а также прием системных глюкокортикостероидов, иммуносупрессоров в течение последних 3 мес. до включения в исследование. Дополнительными критериями исключения в группу ИБС без ХСНнФВ были значения > 5 баллов по шкале HFA-PEFF (Heart Failure Association (P) — Pretest assessment (анализ симптомов, анамнеза, факторов риска), (E) — Echocardiographic

(ЭхоКГ и анализ натрийуретических пептидов), (F1) — Functional testing (стресс-ЭхоКГ, инвазивная оценка гемодинамики), (F2) — Final aetiology (лучевые методы диагностики, генетический анализ, анализ биомаркеров), чтобы исключить попадание в данную группу пациентов с ХСН с сохраненной ФВ. Также в исследование не были включены больные ИБС без обструктивного поражения коронарных артерий.

Концентрацию галанина определяли в сыворотке крови, взятой натощак из кубитальной вены в утренние часы. Обработку образцов цельной крови проводили методом центрифугирования при 3000 об./мин при 20°С, полученную сыворотку аликвотировали и хранили при -70-80°С в "Банке биологического материала" ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России. Количественное определение галанина в сыворотке крови проводилось методом конкурентного твердофазного иммуноферментного анализа (competitive ELISA) с использованием стандартизированной тест-системы ELISA kit for Galanin Human (Cloud-Clone Corp, КНР/США). Для инкубации микропланшет применялся шейкер-термостат PST-60HL (Biosan/ВекторБест, Латвия/РФ) с поддержанием температурного режима 37,0°С согласно инструкции производителя тест-систем. Промывка микропланшет осуществлялась с использованием автоматического промывателя Anthos Washer Fluido (Biochrom, Великобритания). Детекцию оптической плотности (адсорбции) проводили с использованием микропланшетного фотометра Multiskan FC (Thermo Fisher Scientific, США) на длине волны 450 нм с референсной длиной волны 620 нм. Построение калибровочных кривых и расчет концентраций проводили с применением программного обеспечения SkanIt RE 7.0.2 (Thermo Fisher Scientific, США).

Статистический анализ проводился в программах Statistica 10 (Statsoft) и SPSS (IBM). Полученные результаты анализировали с применением стандартных алгоритмов вариационной статистики: для количественных показателей определялись медиана (Me) и интерквартильный размах [Q25;Q75]. Для качественных показателей определялась частота выявления показателя (%). Для сравнения статистической значимости различий между группами использовались непараметрические критерии Манна-Уитни и Краскелла-Уоллиса. Различия групп по качественным показателям оценивались с помощью критерия χ^2 . Образцы были отфильтрованы по этим параметрам для формирования сближенных выборок. Проводилась фильтрация следующих пар выборок: ИБС без ХСНнФВ и контроль, ИБС с ХСНнФВ и контроль, ИБС с наличием и отсутствием ХСНнФВ. Межгрупповые и иные отличия с $p < 0,05$ рассматривались как статистически значимые. Анализ диагностической эффективности и расчет пороговых уровней проводился методом ROC-анализа (Receiver Operating Characteristic Analysis), выбор оптимального порогового уровня осуществлялся путем расчета максимального индекса Юдена (Jmax).

Результаты

В таблице 1 представлены основные клинические характеристики изучаемой выборки. Исследуемые группы были сопоставимы по ИМТ. Ме возраст пациентов в группе ИБС с ХСНнФВ была выше по сравнению с лицами без ССЗ $p=0,001$.

Таблица 1

Основные клинические характеристики изучаемой выборки

| Показатель | ИБС с ХСНнФВ (n=30) | ИБС без ХСНнФВ (n=30) | Контроль (n=20) | p |
|--|------------------------|--------------------------|--------------------|---|
| Возраст, лет, Ме [Q25;Q75] | 67,5 [62,0;73,0] | 62,5 [57,0;66,0] | 56,5 [51,0;61,5] | p ₁₋₂ : 0,057 p ₂₋₃ : 0,77 p ₁₋₃ : 0,001 |
| ИМТ, кг/м ² , Ме [Q25;Q75] | 29,35 [26,83;32,01] | 29,01 [27,47;31,77] | 28,2 [26,34;30,35] | 0,337 |
| ФК по NYHA, n (%) | – | – | – | – |
| I | 4 (13,3) | | | |
| II | 22 (73,4) | | | |
| III | 4 (13,3) | | | |
| IV | 0 (0) | | | |
| Перенесенный ИМ, n (%) | 27 (90,0) | 15 (50,0) | 0 (0) | – |
| Реваскуляризация коронарных артерий, n (%) | 24 (80,0) | 14 (46,67) | 0 (0) | – |
| Наличие CRT-D, n (%) | 12 (40,0) | 0 (0) | 0 (0) | – |
| АГ, n (%) | 24 (80,0) | 24 (80,0) | 12 (60,0) | – |
| ФП/ТП, n (%) | 13 (43,3) | 6 (20,0) | 0 (0) | – |
| Катетерная абляция, n (%) | 3 (6,67) | 0 (0) | 0 (0) | – |
| Эпизоды ЖТ/ФЖ, n (%) | 7 (23,3) | 1 (3,3) | 0 (0) | – |
| Дислипидемия, n (%) | 21 (70,0) | 24 (80,0) | 16 (53,3) | – |
| СД 2 типа, n (%) | 17 (21,2) | 3 (10,0) | 0 (0) | – |

Примечание: значение p рассчитано на основании критерия Краскела-Уоллиса при сравнении количественных переменных. АГ — артериальная гипертензия, ЖТ/ФЖ — желудочковая тахикардия/фибриляция желудочков, ИМ — инфаркт миокарда, ИМТ — индекс массы тела, ИБС — ишемическая болезнь сердца, Ме — медиана, СД — сахарный диабет, ФК — функциональный класс, ФП/ТП — фибрилляция предсердий/трепетание предсердий, ХСНнФВ — хроническая сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса, CRT-D — кардиовертер-дефибрилятор с функцией сердечной ресинхронизирующей терапии, NYHA — New-York Heart Association (Нью-Йоркская ассоциация сердца).

Реваскуляризация коронарных артерий (ЧКВ/АКШ) была выполнена у 80,0% больных ИБС с ХСНнФВ и у 46,67% больных ИБС без ХСНнФВ. В группе ИБС с ХСНнФВ 40,0% участников была проведена имплантация устройства для сердечной ресинхронизирующей терапии с кардиовертером-дефибрилятором (CRT-D). У больных ИБС с наличием и отсутствием ХСНнФВ нарушения ритма в виде фибрилляции/трепетания предсердий имелись у 43,3 и 20,0% участников, соответственно. Эпизоды желудочковой тахикардии/фибриляции желудочков в анамнезе были зарегистрированы у 23,3% больных ИБС с ХСНнФВ и у 3,3% больных ИБС без ХСНнФВ. У участников группы сравнения в анамнезе не было указаний на перенесенный ИМ, жизнеугрожающие нарушения ритма, а также сахарный диабет 1 и 2 типов, им не проводились реваскуляризация коронарных артерий или катетерная абляция (таблица 1).

Лабораторные показатели пациентов исследуемых групп представлены в таблице 2. Ме значений скорости клубочковой фильтрации по Кокрофту-Голту были статистически значимо выше у больных ИБС с ХСНнФВ по сравнению с больными ИБС без ХСНнФВ и лицами без ССЗ (p=0,003 и p=0,001, со-

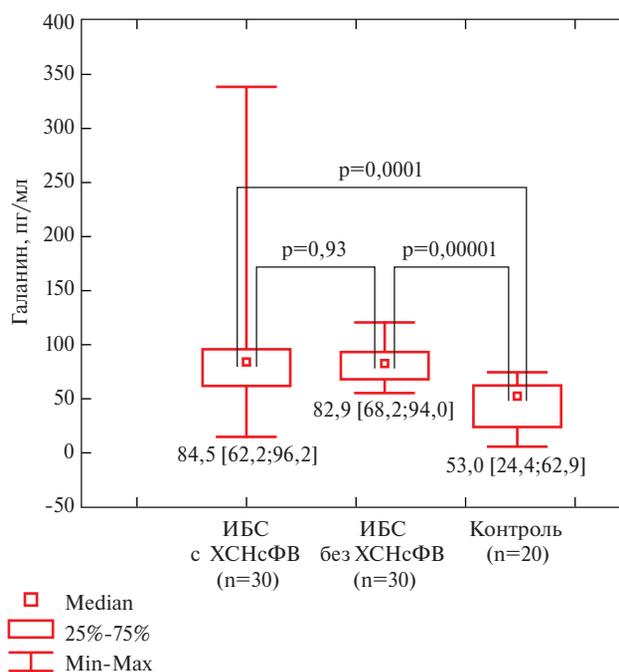


Рис. 1 Сравнительный анализ концентраций нейрорегуляторного пептида галанина у пациентов исследуемых групп.

Примечание: ИБС — ишемическая болезнь сердца, ХСНнФВ — хроническая сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса, Min-Max — интервал минимум-максимум.

Таблица 2

Основные лабораторные показатели пациентов исследуемых групп

| Показатель, Ме [Q25;Q75] | ИБС с ХСНнФВ (n=30) | ИБС без ХСНнФВ (n=30) | Контроль (n=20) |
|--|------------------------|--------------------------|--------------------|
| СКФ по СКД-ЕРІ, мл/мин/1,73 м ² | 69,0 [54,0;85,0] | 90,0 [74,0;95,0] | 84,0 [78,5;94,0] |
| Клиренс креатинина по Кокрофту-Голту, мл/мин | 81,5 [59,0;97,0] | 100,5 [85,0;121,0] | 101,5 [84,0;126,0] |
| Глюкоза, ммоль/л | 6,0 [5,6;6,6] | 5,9 [5,5;6,4] | 6,0 [5,65;6,25] |
| АЛТ, Ед/л | 21,5 [18,0;25,0] | 23,5 [18,0;31,0] | 22,5 [16,5;26,0] |
| АСТ, Ед/л | 18,5 [17,0;22,0] | 23,0 [18,0;26,0] | 19,5 [17,5;25,0] |
| ХС общий, ммоль/л | 4,1 [3,1;4,8] | 4,2 [3,6;4,8] | 5,45 [5,15;6,3] |
| ХС ЛНП, ммоль/л | 2,2 [1,6;2,7] | 2,36 [1,76;3,11] | 3,55 [2,63;3,87] |
| ХС ЛВП, ммоль/л | 1,11 [0,94;1,23] | 1,1 [0,94;1,31] | 1,3 [1,19;1,44] |
| ТГ, ммоль/л | 1,25 [1,0;1,86] | 1,34 [0,93;1,82] | 1,65 [0,9;2,25] |

Примечание: АЛТ — аланинаминотрансфераза, АСТ — аспаратаминотрансфераза, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛНП — липопротеины низкой плотности, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ТГ — триглицериды, ХС — холестерин, ХСНнФВ — хроническая сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса.

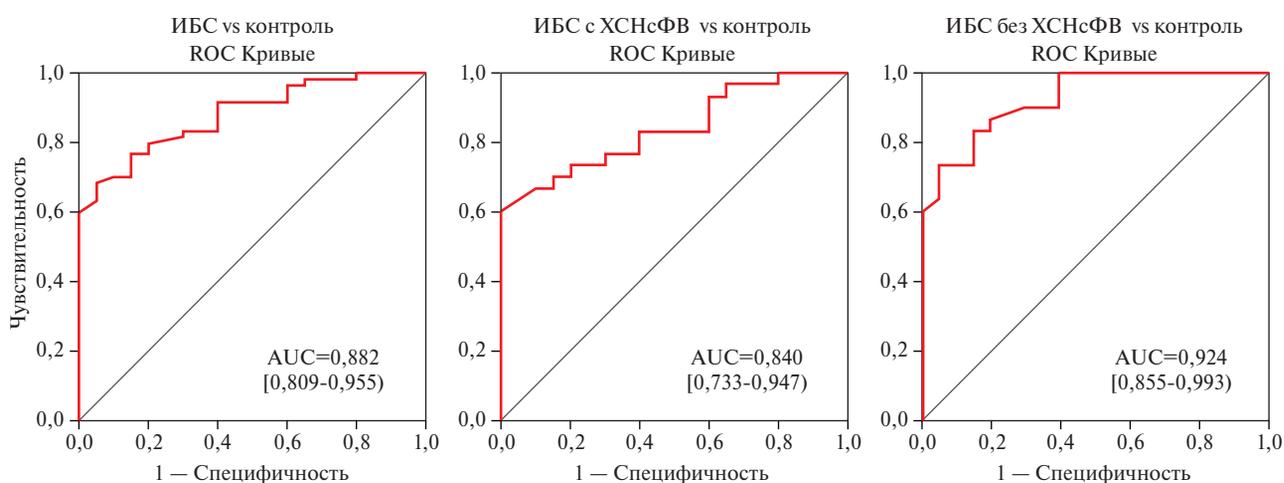


Рис. 2 Результаты ROC-анализа диагностической эффективности галанина в исследуемых группах.

Примечание: ИБС — ишемическая болезнь сердца, ХСНнФВ — хроническая сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса, AUC — Area under curve (площадь под кривой).

ответственно). Ме значений глюкозы, трансаминаз, ХС ЛНП и ХС липопротеинов высокой плотности, ТГ оказались сопоставимы в изучаемых группах.

Результаты сравнительного анализа сывороточных концентраций нейрорегуляторного пептида галанина, полученные с использованием иммуноферментного метода, приведены на рисунке 1. Видно, что Ме уровней галанина были статистически значимо выше в группе больных ИБС с ХСНнФВ и в группе ИБС без ХСНнФВ относительно контрольной группы лиц без ССЗ. При этом статистически значимых различий в уровнях данного пептида между группами ИБС с ХСНнФВ и без ХСНнФВ выявлено не было. Наиболее высокое значение галанина, зарегистрированное в настоящем исследовании, достигало 338 пг/мл и было выявлено у пациента группы ИБС с ХСНнФВ, тогда как максимально выявленная концентрация маркера в контрольной группе составляла только 74,1

пг/мл. Для анализа потенциальной диагностической эффективности галанина в качестве маркера ИБС нами был проведен ROC-анализ как в общей группе больных ИБС (с ХСНнФВ + без ХСНнФВ), относительно группы контроля, так и отдельный анализ по каждой из представленных групп, относительно лиц без ССЗ (рисунок 2).

Согласно результатам проведенного ROC-анализа во всех исследуемых группах площадь под кривой (AUC, area under curve) была достаточно высокой (>0,8), что позволяет рассматривать сывороточный галанин как фактор, потенциально связанный с патофизиологическими механизмами в развитии ИБС как с наличием, так и отсутствием ХСНнФВ.

По результатам ROC-анализа были рассчитаны пороговые уровни (cut-off) галанина с учетом максимального коэффициента Юдена (Jmax) по каждой исследуемой группе, относительно группы контроля. Пороговый уровень галанина для общей

группы ИБС составил 70,5 пг/мл ($J_{\max}=0,63$), при этом диагностическая чувствительность составляла 68,3% при специфичности 95,0%. По группе ИБС с ХСНнФВ рассчитанный пороговый уровень был незначительно $>72,1$ пг/мл ($J_{\max}=0,58$), при котором диагностическая чувствительность составляла 63,3%, диагностическая специфичность 95,0%. В группе ИБС без ХСНнФВ пороговый уровень составил 71,5 пг/мл ($J_{\max}=0,65$), при этом диагностическая чувствительность достигала 70,0% и была более высокой чем в группе больных ИБС с ХСНнФВ, при аналогичной диагностической специфичности по контрольной группе (95,0%).

Обсуждение

В настоящей работе впервые показано, что уровень галанина статистически значимо выше у больных ИБС с ХСНнФВ по сравнению с контрольной группой. При этом статистически значимых различий между группами ИБС с наличием и отсутствием ХСНнФВ получено не было.

Представленные результаты расходятся с ранее опубликованными данными Özkaramanlı Gür D, et al. (2017), где концентрация галанина у больных ХСНнФВ была сопоставимой с таковой в контрольной группе. В этой же работе было показано, что концентрация мозгового натрийуретического пептида, копептина и нейропептида Y была существенно выше у больных ХСНнФВ, чем в контрольной группе [19]. При этом концентрация галанина коррелировала с ИМТ, но не со структурными показателями эхокардиографии [20]. Это может быть объяснено тем, что галанин реализует свои эффекты на уровне периферических сердечных симпатических нервов, поэтому его циркулирующие уровни в плазме могут не отражать степень его локального участия в патогенезе сердечной недостаточности. В сравнительно недавно опубликованном исследовании уровень галанина у пациентов с АГ был статистически значимо выше, чем в контрольной группе. При этом концентрация данного пептида постепенно нарастала по мере увеличения степени АГ. Уровень галанина во всех подгруппах пациентов с ожирением был выше, чем в контрольной группе, достигая максимальных значений у пациентов с АГ 3 ст. и ожирением 3 ст. [21]. У пациентов с метаболическим синдромом уровень галанина был существенно выше по сравнению с пациентами контрольной группы [22]. В исследовании была показана положительная корреляция между концентрацией галанина, уровнем глюкозы натощак,

гликированного гемоглобина и значением индекса НОМА-IR (Homeostasis model assessment of insulin resistance). В работе Fang P, et al. (2016) была выявлена статистически значимая положительная корреляция между уровнем галанина и уровнем ТГ у пациентов с ожирением [23]. По данным литературы, уровень галанина плазмы крови был выше при ожирении и коррелировал с показателями ИМТ, содержанием висцерального жира, значением индекса НОМА-IR, уровнем общего ХС и ТГ [17]. В настоящей работе исследуемые группы были сопоставимы по ИМТ, однако корреляций между уровнем галанина и ИМТ выявлено не было.

Полученные нами результаты позволяют предполагать важную роль галанинергической системы в качестве одного из звеньев в развитии ИБС, потенциально независимого от сопутствующих заболеваний, таких как ХСНнФВ. С учетом последних тенденций в медицинской биохимии перспективным подходом будет комплексная оценка циркулирующих концентраций галанина, с другими пептидными регуляторами и неинвазивными биомаркерами, отражающими ключевые патогенетические процессы, включая ремоделирование миокарда (матриксные металлопротеиназы), клеточный стресс (белки теплового шока и регулирующие их транскрипционные факторы), а также маркеры, ассоциированные с метаболическими нарушениями.

К ограничениям исследования относятся небольшой объем выборки и одноцентровый дизайн; таким образом, для дальнейшей валидации полученных закономерностей целесообразно проведение более масштабных и многоцентровых исследований.

Заключение

В ходе настоящего исследования был проведен сравнительный анализ сывороточных уровней галанина у больных ИБС в зависимости от наличия ХСНнФВ, а также у лиц без ССЗ. Полученные результаты показали, что уровень галанина значительно выше у больных ИБС независимо от наличия ХСНнФВ по сравнению с лицами без ССЗ, что может служить подтверждением значения галанинергической системы в патофизиологии ИБС.

Отношения и деятельность. Исследование выполнено в рамках госзадания "Ассоциация саркопении с метаболическими нарушениями, хроническим воспалением и изменениями психологического статуса у пациентов с ожирением" (2023–2025гг, регистрационный номер 123020600129-8).

Литература/References

1. Tatemoto K, Rökaeus A, Jörnvall H, et al. Galanin — a novel biologically active peptide from porcine intestine. FEBS Lett. 1983;164(1):124-8. doi:10.1016/0014-5793(83)80033-7.
2. Lang R, Gundlach AL, Holmes FE, et al. Physiology, signaling, and pharmacology of galanin peptides and receptors: three decades of emerging diversity. Pharmacol Rev. 2015;67(1):118-75. doi:10.1124/pr.112.006536.
3. Li RY, Song HD, Shi WJ, et al. Galanin inhibits leptin expression and secretion in rat adipose tissue and 3T3L1 adipocytes. J Mol Endocrinol. 2004;33:1119. doi:10.1677/jme.0.0330011.

4. Waters SM, Krause JE. Distribution of galanin-1, -2 and -3 receptor messenger RNAs in central and peripheral rat tissues. *Neuroscience*. 2000;95(1):265-71. doi:10.1016/s0306-4522(99)00407-8.
5. Webling KE, Runesson J, Bartfai T, et al. Galanin receptors and ligands. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2012;3:146. doi:10.3389/fendo.2012.00146.
6. Šípková J, Kramariková I, Hynie S, et al. The galanin and galanin receptor subtypes, its regulatory role in the biological and pathological functions. *Physiol Res*. 2017;66(5):729-40. doi:10.33549/physiolres.933576.
7. Fang P, Sun J, Wang X, et al. Galanin participates in the functional regulation of the diabetic heart. *Life Sci*. 2013;92(11):628-32. doi:10.1016/j.lfs.2013.01.024.
8. Lang R, Gundlach AL, Kofler B. The galanin peptide family: receptor pharmacology, pleiotropic biological actions, and implications in health and disease. *Pharmacol Ther*. 2007;115(2):177-207. doi:10.1016/j.pharmthera.2007.05.009.
9. Boal F, Cinato M, Timotin A, et al. Galanin Regulates Myocardial Mitochondrial ROS Homeostasis and Hypertrophic Remodeling Through GalR2. *Front Pharmacol*. 2022;13:869179. doi:10.3389/fphar.2022.869179.
10. Martinelli I, Timotin A, Moreno-Corchado P, et al. Galanin promotes autophagy and alleviates apoptosis in the hypertrophied heart through FoxO1 pathway. *Redox Biol*. 2021;40:101866. doi:10.1016/j.redox.2021.101866.
11. Abbott SB, Pilowsky PM. Galanin microinjection into rostral ventrolateral medulla of the rat is hypotensive and attenuates sympathetic chemoreflex. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2009;296(4):1019-26. doi:10.1152/ajpregu.90885.2008.
12. Studneva IM, Veselova OM, Bahtin AA, et al. The Mechanisms of Cardiac Protection Using a Synthetic Agonist of Galanin Receptors during Chronic Administration of Doxorubicin. *Acta Naturae*. 2020;12(1):89-98. (In Russ.) Студнева И. М., Веселова О. М., Бахтин А. А. и др. Механизмы защиты сердца синтетическим агонистом рецепторов галанина при повреждении хроническим введением доксорубина. *Acta Naturae*. 2020;12(1):89-98. doi:10.32607/actanaturae.10945.
13. Dobrokhotov IV, Veselova OM, Lyubimov RO. Cardioprotective effect of galanin and its analogues on different experimental models of heart damage. *Russian Cardiology Bulletin*. 2021;16(4):11-6. (In Russ.) Доброхотов И. В., Веселова О. М., Любимов Р. О. Кардиопротекторное действие галанина и его аналогов на разных экспериментальных моделях повреждения сердца. *Кардиологический вестник*. 2021;16(4):11-6. doi:10.17116/Cardiobulletin20211604111.
14. Studneva IM, Palkeeva ME, Veselova OM, et al. Protective action of a modified fragment of galanin in rats with doxorubicin-induced heart failure. *Biomed Khim*. 2019;65(1):51-6. (In Russ.) Студнева И. М., Палькеева М. Е., Веселова О. М. и др. Защитное действие модифицированного фрагмента галанина при сердечной недостаточности у крыс, вызванной доксорубицином. *Биомедицинская химия*. 2019;65(1):51-6. doi:10.18097/PBMC20196501051.
15. Yafarova AA, Kiselev AR, Sheptulina AF, et al. Modern ideas about the role of the galaninergic system in the pathogenesis of heart failure and myocardial remodeling. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(5):3546. (In Russ.) Яфарова А. А., Киселев А. Р., Шептулина А. Ф. и др. Современные представления о роли галанинергической системы в патогенезе сердечной недостаточности и ремоделирования миокарда. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2023;22(5):3546. doi:10.15829/1728-8800-2023-3546.
16. Zhang Z, Fang P, Yu M, et al. Serum Galanin Concentration is Increased in Subjects with Impaired Glucose Tolerance. *Can J Diabetes*. 2017;41(6):563-6. doi:10.1016/j.cjcd.2017.01.001.
17. Sandoval-Alzate H, Agudelo-Zapata Y, González-Clavijo A, et al. Serum Galanin Levels in Young Healthy Lean and Obese Non-Diabetic Men during an Oral Glucose Tolerance Test. *Sci Rep*. 2016;6:31661. doi:10.1038/srep31661.
18. Savchenko L, Kramar S, Todua N, et al. Galanin Coordinates Macrophage-Associated Fibro-Inflammatory Response and Mitochondrial Integrity in Myocardial Infarction Reperfusion Injury. *Int J Mol Sci*. 2024;25(11):6211. doi:10.3390/ijms25116211.
19. Özkaramanlı Gür D, Sağbaşı M, Akyüz A, et al. Role of sympathetic cotransmitter galanin on autonomic balance in heart failure: an active player or a bystander? *Anatol J Cardiol*. 2017;18(4):281-8. doi:10.14744/AnatolJCardiol.2017.7831.
20. Öztürk Ö, Cebeci D, Şahin U, et al. Circulating levels of ghrelin, galanin, and orexin-A orexigenic neuropeptides in obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Breath*. 2022;26(3):1209-18. doi:10.1007/s11325-021-02514-w.
21. Kravchun PG, Kadykova OI, Herasymchuk US. Galanin levels in hypertensive patients with obesity. *Wiad Lek*. 2022;75(1):79-84. doi:10.36740/WLek202201115.
22. Alotibi MN, Alnoury AM, Alhozali AM. Serum nesfatin-1 and galanin concentrations in the adult with metabolic syndrome. Relationships to insulin resistance and obesity. *Saudi Med J*. 2019;40(1):19-25. doi:10.15537/smj.2019.1.22825.
23. Fang P, Yu M, Gu X, et al. Circulating galanin and galanin like peptide concentrations are correlated with increased triglyceride concentration in obese patients. *Clin Chim Acta*. 2016;461:126-9. doi:10.1016/j.cca.2016.07.019.