

© Коллектив авторов, 2020

УДК 616-092

Маркелова Е.В.¹, Зенина А.А.^{1,2}, Шуматов В.Б.¹, Силаев А.А.²

Роль нейропептидов в развитии послеоперационной когнитивной дисфункции у пациентов с ишемической болезнью сердца после аортокоронарного шунтирования

¹ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России, 690002, г. Владивосток, Россия, пр. Острякова, д. 4;

²ФГБОУ ВО «Дальневосточный Федеральный университет» 690922, г. Владивосток, Россия, о. Русский, п. Аякс 10, корпус 25

В настоящее время активно ведется поиск чувствительных методов диагностики повреждения мозга. Среди биохимических маркеров активно исследуется содержание нейроспецифических белков в различных биологических жидкостях.

Цель исследования – анализ уровня нейропептидов у пациентов с ишемической болезнью сердца с послеоперационной когнитивной дисфункцией после аортокоронарного шунтирования.

Методика. Исследованы показатели уровня белка S100 (S100β), нейронспецифической енолазы (NSE), основного белка миелина (MBR), мозгового нейротрофического фактора (BDNF) и фактора роста нервов (NGF) в сыворотке крови 40 пациентов от 52 до 75 лет после аортокоронарного шунтирования (АКШ). Для выявления когнитивных нарушений использована Монреальская шкала когнитивного обследования (MoCa-тест) до операции и на 7-е сут после операции. В I-ю группу вошли 23 пациента с снижением показателей MoCa-теста после АКШ (менее 3 баллов), 2-ю – 17 пациентов со снижением более 3 баллов. Уровень нейропептидов определяли методом ИФА в сыворотке крови до операции, непосредственно после операции, а также через 24 ч и на 7-е сут после операции.

Результаты. Показано более выраженное повышение уровня S100β и NSE во все периоды мониторинга после операции у пациентов 2-й группы, что обусловлено активацией провоспалительной реакции, поддержанием нейровоспаления с существенным повреждением нейронов при послеоперационной когнитивной дисфункции. Содержание NGF после операции во 2-й группе постепенно повышалось и достигло максимума на 7-е сут после операции, что может свидетельствовать о реализации компенсаторных процессов в ответ на действие повреждающих факторов. Выявлено более высокое содержание BDNF у пациентов 1-й группы до и после операции, что позволяет говорить о нейропротекторных свойствах этого белка. Более высокая концентрация MBR у пациентов 2-й группы на всех этапах исследования может свидетельствовать о более выраженном повреждении олигодендроцитов по сравнению с пациентами 1-й группы.

Заключение. Повреждение центральной нервной системы у пациентов с послеоперационной когнитивной дисфункцией обусловлено избыточной активацией провоспалительной реакции и более длительным поддержанием нейровоспаления, выраженным повреждением нейронов, олигодендроцитов, а также недостаточностью BDNF, что приводит к снижению нейропластичности нейронов. Значительное повышение уровня основного белка миелина и дефицит мозгового нейротрофического фактора до операции у пациентов с послеоперационной когнитивной дисфункцией требует дальнейшего изучения с целью использования этих показателей перед операцией АКШ в качестве предикторов и маркеров развития послеоперационной когнитивной дисфункции.

Ключевые слова: послеоперационная когнитивная дисфункция; нейропептиды; аортокоронарное шунтирование.

Для цитирования: Маркелова Е.В., Зенина А.А., Шуматов В.Б., Силаев А.А. Роль нейропептидов в развитии послеоперационной когнитивной дисфункции у пациентов с ишемической болезнью сердца после аортокоронарного шунтирования. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2020; 64(3):20-28.

DOI: 10.25557/0031-2991.2020.03.20-28

Для корреспонденции: Зенина Александра Александровна, e-mail: zenina.aa@dvfu.ru

Участие авторов: концепция и дизайн исследования – Маркелова Е.В., Зенина А.А.; сбор и обработка материала – Зенина А.А., Силаев А.А.; статистическая обработка – Зенина А.А., Шуматов В.Б.; написание текста – Зенина А.А.; редактирование – Маркелова Е.В., Шуматов В.Б. Утверждение окончательного варианта статьи – все авторы.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 20.08.2019

Принята к печати 24.06.2020

Опубликована 21.08.2020

Markelova E.V.¹, Zenina A.A.^{1,2}, Shumatov V.B.¹, Silaev A.A.²

The role of neuropeptides in the development of postoperative cognitive dysfunction in patients with coronary heart disease after coronary artery bypass grafting

¹Pacific State Medical University,

Prospekt Ostryakova 4, Vladivostok 690002, Russia;

²Far-Eastern Federal University, Ayaks 10, Bld. 25, Russian Island, Vladivostok 25, 690922, Russia

Currently, a search is underway for sensitive methods for diagnosing brain damage. Among biochemical markers, concentrations of neurospecific proteins in various biological fluids is being actively studied.

The **aim** of this study was to analyze concentrations of neuropeptides in patients with coronary heart disease (CHD) who developed postoperative cognitive dysfunction after coronary artery bypass grafting (CABG).

Methods. Serum concentrations of protein S100 (S100 β), neuron-specific enolase (NSE), basic myelin protein (MBP), brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and nerve growth factor (NGF) in blood serum were studied in 40 patients aged 52 to 75 years after CABG. To identify cognitive impairment, the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) scale was used before the surgery and on postoperative day 7. The first group included 23 patients with a decrease in MoCA scale scores after CABG by less than 3; the second group included 17 patients with decreased scores by more than 3. Serum concentrations of neuropeptides were measured by ELISA before and after surgery, and at 24 h and 7 days after surgery.

Results. During the entire period of monitoring, patients of group 2 had more pronounced increases in S100 β and NSE, which was due to activation of the pro-inflammatory response, prolonged neuroinflammation, and significant damage to neurons in postoperative cognitive dysfunction. In group 2, the content of NGF gradually increased after surgery and reached a maximum by postoperative day 7 days, which may indicate activation of compensatory processes in response to the action of damaging factors. The BDNF concentration was higher in patients of group 1 both before and after surgery, which suggested neuroprotective properties of this protein. Patients of group 2 had higher MBP concentrations throughout the study, which may indicate more significant damage to oligodendrocytes than in group 1.

Conclusion. The damage to the central nervous system in patients with postoperative cognitive dysfunction results from excessive activation of the proinflammatory response and longer maintenance of neuroinflammation, pronounced injury of neurons and oligodendrocytes, and insufficiency of BDNF, which results in reduced neuronal neuroplasticity. A considerable increase in MBP and shortage of BDNF in patients with postoperative cognitive dysfunction before the surgery requires further study of these indexes as predictors and markers for development of postoperative cognitive dysfunction in CHD patients before CABG.

Keywords: postoperative cognitive dysfunction; neuropeptides; coronary artery bypass surgery.

For citation: Markelova E.V., Zenina A.A., Shumatov V.B., Silaev A.A. The role of neuropeptides in the development of postoperative cognitive dysfunction in patients with coronary heart disease after coronary artery bypass grafting. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya terapiya. (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal)*. 2020; 64(3): 20-28. (In Russian).

DOI: 10.25557/0031-2991.2020.03.20-28

For correspondence: **Zenina Aleksandra Aleksandrovna**, graduate student of the Department of Normal and Pathological Physiology of FSBEI HE «Pacific State Medical University», e-mail: zenina.aa@dvmfu.ru

Acknowledgment. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Contribution: conception and dizain – Markelova E.V., Zenina A.A.; collection and processing of material – Zenina A.A., Silaev A.A.; writing a text – Zenina A.A.; editing – Markelova E.V., Shumatov V.B. Approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article – all co-authors.

Information about the authors:

Markelova E.V., <https://orcid.org/0000-0001-5846-851X>Zenina A.A., <https://orcid.org/0000-0001-6121-7498>Shumatov V.B., <https://orcid.org/0000-0002-9645-3471>Silaev A.A., <https://orcid.org/0000-0001-7663-4768>

Resived 20.08.2019

Accepted 24.06.2020

Published 21.08.2020

Развитие церебральных осложнений всегда представляло серьезную проблему для пациентов с ишемической болезнью сердца после аортокоронарного шунтирования. Совершенствование методов реваскуляризации миокарда, искусственного кровообращения, анестезиологического обеспечения, мониторинга и применяемых лекарственных препаратов позволило значительно снизить количество грубых неврологических осложнений. В настоящее время активно проявляется интерес к проблеме послеоперационных когнитивных дисфункций (ПКД), которые являются более легким проявлением неврологических нарушений, но приводят к увеличению сроков пребывания в стационаре, ухудшению качества жизни пациентов, снижению производительности труда и увеличению затрат на лечение [1].

Четких диагностических критериев ПКД не разработано. Диагностика осуществляется на основании сравнения баллов при нейропсихическом тестировании пациентов по различным шкалам до и после операции [1, 2]. Для оценки когнитивных функций используются многочисленные нейропсихологические тесты и пробы на запоминание и воспроизведение слов и рисунков, узнавание объектов, решение интеллектуальных задач. Из них наиболее популярны для скринингового обследования Монреальская шкала когнитивных оценок (MoCA) и шкала MMSE (Mini Mental State Examination). MoCA позволяет оценить память, внимание, исполнительные навыки, речь, ориентацию в пространстве и другие сложные интеллектуальные функции, в связи с чем она более чувствительна для обнаружения умеренных когнитивных нарушений у пациентов перед операцией АКШ чем MMSE [2].

Послеоперационные когнитивные дисфункции – это многофакторное осложнение, являющееся результатом различных патофизиологических процессов, в основе которых лежат нейровоспаление и нейрогормональные изменения. Активация микроглии сопровождается мощным иммунным ответом с выбросом провоспалительных цитокинов, что способствует нарушению функционирования нейронов и развитию когнитивной дисфункции [1, 2].

В настоящее время активно ведется поиск чувствительных методов диагностики повреждений мозга. Среди биохимических маркеров активно изучается содержание нейроспецифических белков в разных биологических средах. Большинство этих белков является аутоантигенами и их попадание в кровоток может сопровождаться появлением аутоантител, которые из кровеносного сосуда проникают в мозг при нарушении проницаемости гематоэнцефалического барьера,

вызывают развитие воспаления, отека и морфологические изменения в нейронах [1, 3, 4].

Цель исследования – анализ уровня нейропептидов у пациентов с ишемической болезнью сердца с послеоперационной когнитивной дисфункцией после аортокоронарного шунтирования.

Методика

Исследование выполнено в соответствии с этическими нормами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (1964, 2004) и письменного добровольного информированного согласия всех пациентов. Работа одобрена этическим комитетом университета.

В исследование включено 40 пациентов обоего пола от 52 до 75 лет с ишемической болезнью сердца (ИБС), перенесших аортокоронарное шунтирование (АКШ) в условиях искусственного кровообращения (ИК). Для выявления когнитивных нарушений использовали Монреальскую шкалу когнитивного обследования (MoCa-тест) до операции и на 7-е сут после операции. Пациенты были разделены на 2 группы на основании данных MoCa-теста: 1-ю группу составили 23 пациента (14 мужчин и 9 женщин), у которых наблюдалось снижение показателей MoCa-теста после АКШ менее 3 баллов (1-я группа без ПКД), 2-ю – 17 пациентов (11 мужчин и 6 женщин) со снижением этого показателя более 3 баллов (2-я группа с ПКД). Индекс массы тела в 1-й и 2-й группах был сопоставим – 26,4–30,2 и 26,9–29,8 соответственно. Время искусственного кровообращения в 1-й группе было в пределах 60–78 мин, во 2-й – 63–80 мин. Время операции в обеих группах составляло от 175 до 188 мин. Из исследования исключались пациенты с сахарным диабетом, существенной дисфункцией почек на уровне хронической болезни почек III стадии и выше, дыхательной недостаточностью выше II стадии, печеночной недостаточностью, а также лица с инфарктом миокарда, острой дыхательной и почечной недостаточностью в послеоперационном периоде.

Определение уровня протеина S100 β , NSE, MBR, BDNF и NGF в сыворотке крови проводили методом твердофазного иммуноферментного анализа (R & D Systems, США). Биологический материал исследовали в динамике: до операции, сразу после операции, через 24 ч и на 7-е сут после операции. Статистический анализ выполнен с помощью непараметрических критериев. Результаты представлены в виде медианы, верхнего и нижнего квартилей. Сравнение значений в выборках проводили с помощью критерия Уилкоксона–Манна–Уитни. Статистическая значимость наиболее информативных показателей подтверждена ROC-анализом.

Результаты

Результаты исследования нейропептидов у пациентов исследованных групп отражены в **таблице** и на **рис. 1–5**.

Содержание S100β у пациентов 1-й группы до операции было несколько ниже, чем во 2-й группе (**рис. 1**).

В дальнейшем сразу после операции концентрация S100β значительно повышалась в обеих группах. Однако во 2-й группе она была статистически значимо выше, чем в 1-й группе ($p < 0,05$). Через 24 ч после операции концентрация этого нейропептида су-

щественно снижалась у пациентов обеих групп ($p < 0,01$), но его уровень оставался значимо выше во 2-й группе ($p < 0,05$). На 7-е сут после операции содержание S100β продолжало снижаться. При этом в 1-й группе его значение стало ниже, чем до операции, тогда как во 2-й группе, напротив – выше чем до операции ($p < 0,05$).

Уровень NSE в сыворотке крови до операции был значимо ниже в 1-й группе ($p < 0,05$), чем во 2-й (**рис. 2**). Сразу после операции его концентрация возрастала в обеих группах, но во 2-й группе она была значимо выше ($p < 0,05$). Через 24 ч после операции значение это-

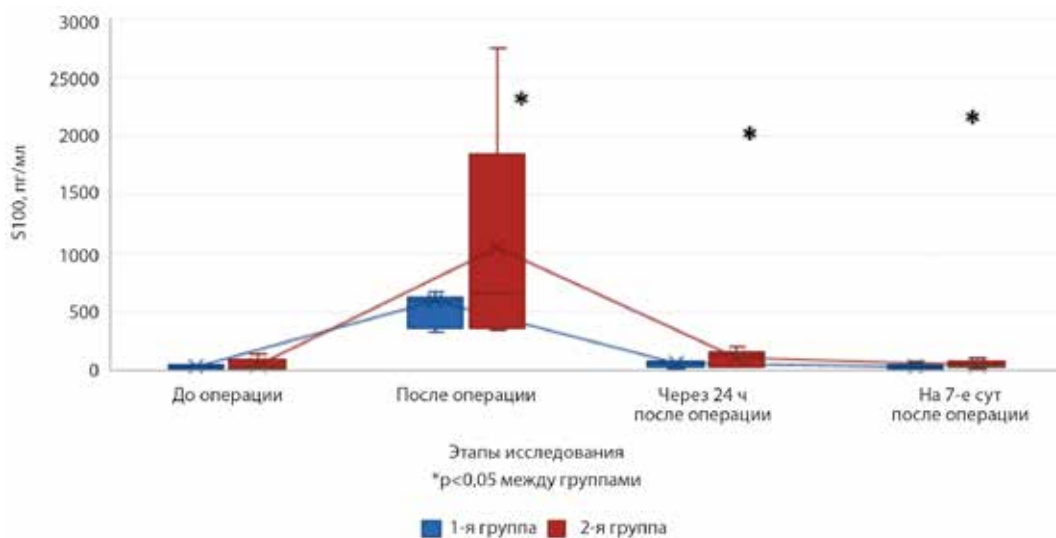


Рис. 1. Динамика изменений концентрации протеина S100β в сыворотке крови.

По вертикали – концентрация S100β, пг/мл; по горизонтали – этапы исследования. * $p < 0,05$ – статистически значимые различия концентрации белка между группами.

Таблица

Сывороточный уровень нейропептидов у обследованных пациентов в динамике до и после оперативного вмешательства

Показатель	1-я группа, n=23				2-я группа, n=17			
	до операции	после операции	через 24 ч после операции	7-е сут после операции	до операции	после операции	через 24 ч после операции	7-е сут после операции
S100β, пг/мл	19,85 [12,72;33,86]	584,83 [368,0;651,68]	62,9 [31,76;70,4]	17,71 [15,56;36,20]	21,44 [15,67;58,06]	1006,71* [389,2;1748,4]	113,84* [50,82;134,06]	43,08* [31,82;59,41]
NSE, нг/мл	4,19 [2,67;5,15]	5,61 [4,64;6,16]	4,01 [3,44;4,7]	4,55 [3,65;5,28]	5,41* [4,3;6,05]	6,25* [5,76;6,84]	5,25* [4,28;5,97]	4,52 [2,95;6,28]
NGF, пг/мл	4,34 [3,75;5,6]	6,26 [4,9;7,88]	7,08 [4,9;7,8]	6,09 [4,8;6,95]	4,84 [3,74;8,6]	6,1 [4,1;7,5]	11,06* [6,93;14,61]	10,3* [5,82;12,98]
BNDF, пг/мл	18,08 [13,84;20,92]	10,18 [2,72;15,86]	8,25 [3,16;14,61]	14,24 [9,12;17,97]	8,46* [7,86;11,48]	8,75 [5,64;14,13]	10,1* [4,82;16,68]	14,63 [12,24;16,90]
MBR, пг/мл	18,8 [15,94;25,1]	4,06 [2,31;8,49]	5,51 [3,63;8,71]	8,48 [3,73;14,02]	38,05* [15,16;62,06]	5,12 [2,25;10,8]	20,48* [8,2;32,08]	36,08* [8,64;60,8]

Примечание. * – статистическая значимость различий показателей между группами 1-й и 2-й в динамике, $p < 0,05$.

го показателя снижалось в обеих группах. Однако в 1-й группе снижение было более существенным ($p < 0,05$). На 7-е сут после операции содержание NSE продолжало снижаться во 2-й группе, тогда как в 1-й группе, напротив, несколько повышалось.

Значение NGF до оперативного вмешательства у пациентов в группе без ПКД (1-я группа) было ниже,

чем у пациентов 2-й группы с когнитивной дисфункцией (рис. 3). После оперативного вмешательства уровень этого нейропептида значимо не различался между группами. Через 24 ч после операции содержание NGF нарастало в обеих группах, однако во 2-й группе оно было статистически значимо выше, чем в 1-й ($p < 0,05$). На 7-е сут после операции отмечено сниже-

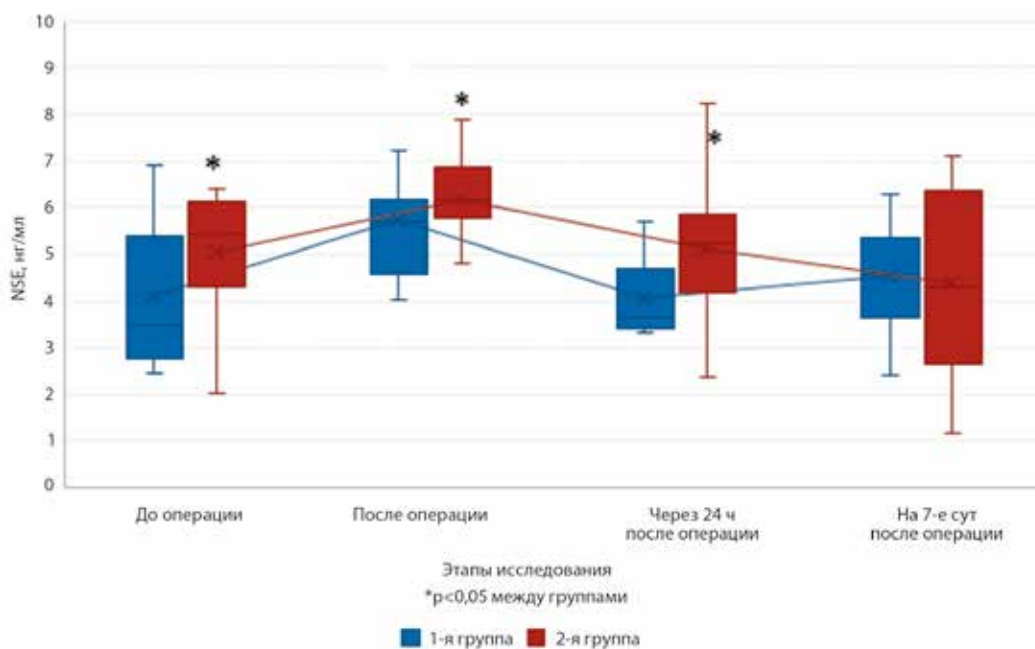


Рис. 2. Динамика изменений нейрон-специфической енолазы (NSE) в сыворотке крови.

По вертикали концентрация NSE, нг/мл, по горизонтали – этапы исследования. * $p < 0,05$ – статистически значимые различия концентрации белка между группами.

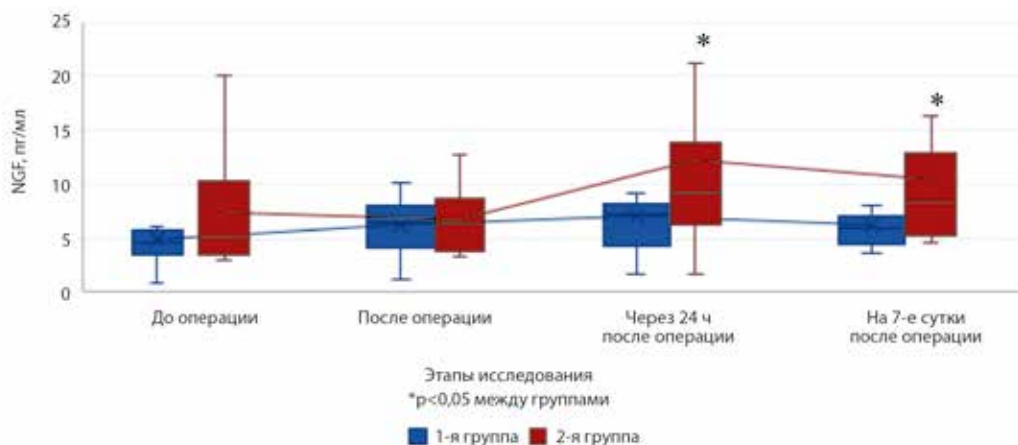


Рис. 3. Динамика изменений фактора роста нервов (NGF) в сыворотке крови.

По вертикали концентрация NGF, пг/мл, по горизонтали – этапы исследования. * $p < 0,05$ – статистически значимые различия концентрации белка между группами.

ние этого показателя в обеих группах, но его значение оставалось все же выше, чем до операции ($p < 0,05$).

Концентрация BDNF до операции была исходно статистически значимо выше у пациентов 1-й группы, чем во 2-й группе ($p < 0,01$) (рис. 4), что подтверждается данными ROC-анализа (рис. 6). После операции отмечено некоторое снижение этого показателя в обеих группах. Через 24 ч после операции содержание BDNF в сыворотке крови, напротив, оказалось значимо выше во 2-й группе ($p < 0,05$). На 7-е сут после операции

концентрация этого нейропептида увеличилась и значимо не различалась между группами.

Содержание MBR до операции было выше в группе у пациентов с ПКД, чем в группе без послеоперационных когнитивных нарушений ($p < 0,05$) (рис. 5), что подтверждается данными ROC-анализа (рис. 7). В дальнейшем происходило значимое снижение этого показателя после операции в обеих группах ($p < 0,05$) (рис. 5), его значение существенно не различалось между группами. Через 24 ч после операции уровень MBR увели-

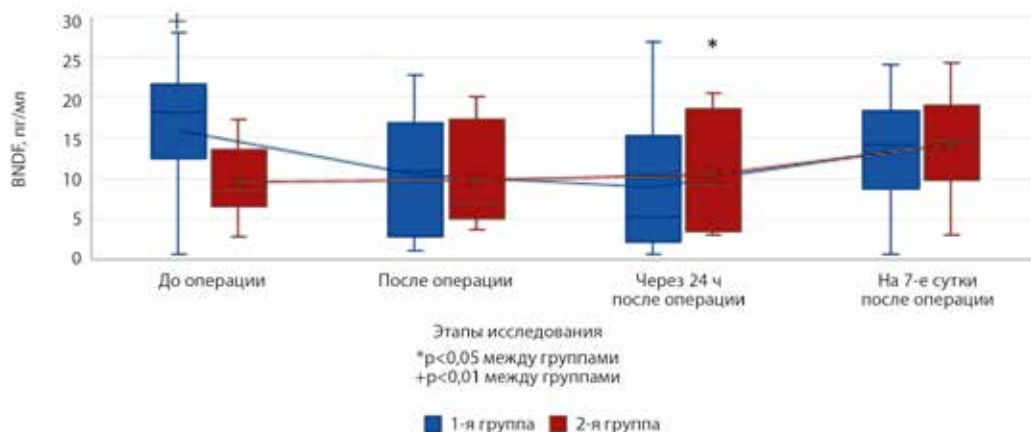


Рис. 4. Динамика изменений мозгового нейротрофического фактора (BDNF) в сыворотке крови. По вертикали концентрация BDNF, пг/мл, по горизонтали – этапы исследования.

* $p < 0,05$, + $p < 0,01$ – статистически значимые различия концентрации белка между группами.

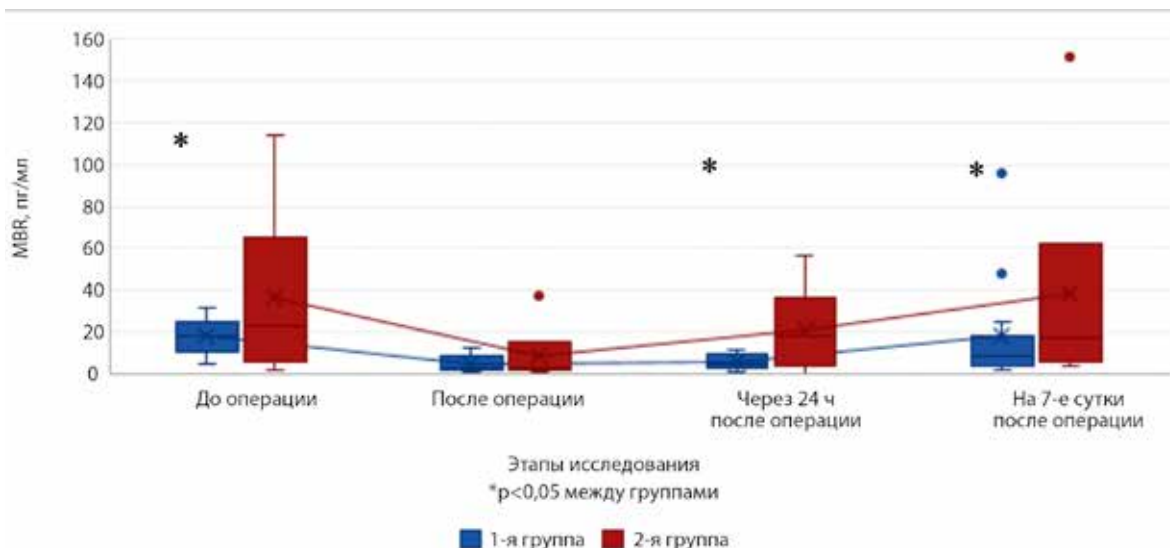


Рис. 5. Динамика изменений основного белка миелина (MBR). По вертикали концентрация MBR, пг/мл, по горизонтали – этапы исследования.

* $p < 0,05$ – статистически значимые различия концентрации белка между группами.

чивался в обеих группах, но в 1-й группе его значение было значимо ниже, чем во 2-й ($p < 0,05$). На 7-е сут после операции продолжался рост концентрации основного белка миелина в сыворотке крови пациентов обеих группах, тогда как его уровень во 2-й группе существенно не отличался от дооперационного уровня.

Обсуждение

Протеин S100 β считается маркером генерализованного повреждения гематоэнцефалического барьера [3]. В низких концентрациях в сыворотке крови он блокирует NMDA-рецепторы и действует как фактор роста и дифференцировки нейронов и глии, оказывая нейротрофический эффект. Кроме этого, он влияет на формирование мозга, пролиферацию глиальных клеток и созревание нейронов, способствует выживанию клеток в стрессовых условиях и противодействует эффектам нейротоксинов. При высоком содержании этот белок оказывает провоспалительное действие и запускает синтез провоспалительных цитокинов, что приводит к апоптозу нейронов [5]. В нашем исследовании отмечено более выраженное повышение уровня S100 β в сыворотке крови во все периоды после операции у пациентов с ПКД в отличие от пациентов 1-й группы, что обусловлено более выраженной провоспалительной реакцией и длительным поддержанием нейровоспаления. Однако обращает внимание большой разброс значений между нижним и верхним квартилем, это, возможно, связано с тем, что данный нейропептид отражает повреждение определенных когнитивных функций (например, память или внимание), что отдельно не выделяется суммой баллов MoCA-теста и требует дополнительных исследований.

Нейронспецифическая енолаза — нейропептид, являющийся гликолитическим ферментом из семейства енолаз. При ишемическом повреждении ЦНС определение уровня NSE в сыворотке крови дает ценную информацию о степени выраженности повреждений нейронов и нарушении мембранной функции гематоэнцефалического барьера [3, 6]. В исследовании, проведенном нами, отмечено более высокое содержание этого нейропептида в сыворотке крови во все периоды после операции у пациентов 2-й группы, что свидетельствует о более значительном повреждении нейронов при ПКД.

Фактор роста нервов относится к семейству нейротрофинов и принимает участие в регуляции процессов пролиферации, дифференциации, миелинизации, апоптоза, синаптической пластичности, а также в поддержании функциональной активности центральных и периферических нейронов [7]. Этот белок широко представлен в различных тканях и может оказывать

нейротрофический эффект на поврежденные нейроны и способствовать нейрогенезу [7, 8]. В современной литературе наибольшее количество исследований посвящено изучению нейротрофических свойств этого пептида. Встречаются единичные сведения об исследовании содержания NGF в сыворотке крови при оценке выраженности неврологического дефицита и исходов перинатального повреждения ЦНС у детей первого года жизни [8].

В нашем исследовании уровень NGF в сыворотке крови до операции у пациентов в группе без ПКД был ниже, чем у пациентов с когнитивной дисфункцией. После операции уровень NGF постепенно повышался во 2-й группе, достигая максимума через 24 ч и на 7-е сут, что может свидетельствовать о реализации компенсаторных процессов в ответ на действие повреждающих факторов, тогда как в группе больных без ПКД этот показатель повышался менее значимо, а на 7-е сут начинал снижаться.

В современной литературе встречаются единичные противоречивые сообщения по использованию BDNF в качестве маркера повреждения головного мозга у людей. Этот пептид стимулирует экспрессию NMDA-рецепторов, приводит к увеличению притока кальция в клетку и активации внутриклеточных механизмов, формирующих долговременную потенциацию, и вызывает модуляцию синаптической пластичности [9]. У пациентов с хронической ишемией головного мозга выявлено, что снижение когнитивных функций, возникших в результате ухудшения мозговой активности в условиях сниженного кровотока в головном мозге, связано с низким содержанием BDNF в сыворотке крови [10]. Ранее была установлена сопряженность уровня этого нейропептида с возрастом. Отмечено, что у молодых людей когнитивные нарушения коррелируют с повышением содержания BDNF в сыворотке крови, а в группе среднего возраста со стенозирующим атеросклерозом брахиоцефальных сосудов зарегистрировано снижение содержания этого нейротрофина [8]. У больных с черепно-мозговой травмой содержание BDNF в сыворотке крови в острый период зависит от выраженности клинических симптомов. При этом восстановление когнитивных функций при травмах легкой и средней степени связано с активацией этого белка, а его содержание может служить прогностическим критерием развития когнитивных нарушений в отдаленном периоде [11].

По результатам нашего исследования выявлено более высокое содержание BDNF в сыворотке крови у пациентов без ПКД по сравнению с пациентами 2-й группы в период до и после операции, что подтверждает мнение ряда авторов и позволяет говорить о нейротрофическом

ных свойствах этого белка. Тогда как у пациентов с когнитивными нарушениями отмечено умеренное повышение этого показателя лишь через 24 ч после операции и на 7-е сут после операции. Абсолютный и относительный дефицит этого нейропептида у пациентов приводит к уменьшению нейропластичности нейронов при воздействии гипоксии и операционной травмы. Это позволяет рассматривать недостаток BDNF до операции как предиктор развития ПКД, что подтверждено ROC-анализом концентрации BDNF до операции $AUC=0,974$ (отличное качество модели, **рис. 6**).

Основной миелиновый белок считается маркером повреждения олигодендроцитов, главная функция которых миелинизация аксонов ЦНС [12]. В экспериментальных исследованиях выявлено, что блокиро-

вание этого белка антителами и октапептидом вызывает воспалительный процесс в мозге, демиелинизацию и паралич конечностей [13]. Однако, мало данных об использовании этого пептида в качестве биомаркера повреждения головного мозга у людей. В настоящее время появляются единичные публикации о повышении концентрации этого нейропептида в сыворотке крови при хронической ишемии головного мозга [12], ревматоидном артрите [13], когнитивной дисфункции у больных с сахарным диабетом [14], при ишемическом инсульте и демиелинизирующих заболеваниях [5].

В нашей работе отмечена более высокая концентрация этого пептида в сыворотке крови у пациентов с ПКД на всех этапах исследования, что может свидетельствовать о более значительном повреждении у них олигодендроцитов, чем у пациентов 1-й группы. Повышенное содержание этого белка у пациентов 2-й группы, возможно, при дальнейших исследованиях на больших когортах пациентов позволит считать его предиктором ПКД, что подтверждается данными ROC-анализа $AUC=0,728$ (хорошее качество модели, **рис. 7**). Однако большой разброс между квартилями у пациентов 2-й группы наводит на мысль об участии этого белка в нарушении какой-то отдельной функции нервной системы.

Заключение

Таким образом, повреждение центральной нервной системы у пациентов с ПКД обусловлено избыточной активацией провоспалительной реакции и более длительным поддержанием нейровоспаления, выраженным повреждением нейронов, олигодендроцитов, а также недостаточностью BDNF, что приводит к снижению нейропластичности нейронов. Значительное повышение уровня MBR и дефицит BDNF до операции у пациентов с ПКД требует дальнейшего исследования с целью установления возможности использования этих показателей перед операцией АКШ в качестве предикторов и маркеров развития послеоперационной когнитивной дисфункции у больных с ИБС.

Литература

1. Алексеевич Г.Ю., Родиков М.В., Можейко Е.Ю., Петрова М.М., Еремина О.В., Алексеевич Г.В. Проблемы когнитивной дисфункции после аортокоронарного шунтирования. *Сибирское медицинское обозрение*. 2015; 6: 30-6.
2. Новицкая-Усенко Л.В. Послеоперационная когнитивная дисфункция в практике врача-анестезиолога. *Медицина неотложных состояний*. 2017; 4(83): 9-15. DOI: 10.22141/2224-0586.4.83.2017.107418
3. Храпов Ю.В., Поройский С.В. Роль биомаркеров повреждения вещества головного мозга в диагностике, оценке эффективности лечения и прогнозировании исходов тяжелой черепно-мозговой травмы. *Волгоградский научно-медицинский журнал*. 2013; 2: 10-20.

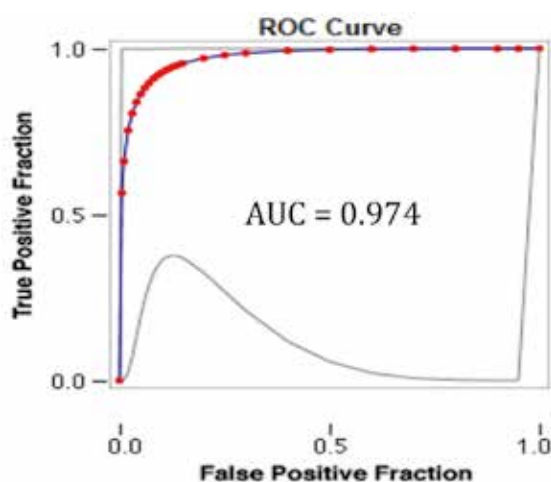


Рис. 6. Рос-кривая BDNF.

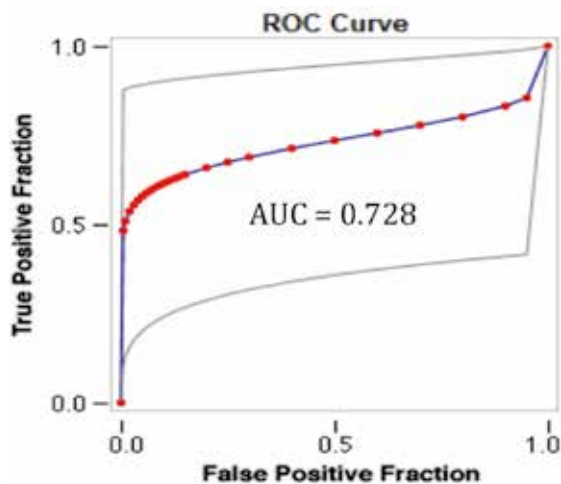


Рис. 7. Рос-кривая MBR.

4. Дюйзен И.В., Иванис В.А., Михайлов А.С., Менчинская Е.С., Манжуло И.В., Огурцова О.С. Изучение содержания нейрональных маркеров при некоторых инфекционных заболеваниях. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2015; 2: 27-30.
5. Кадырова И.А., Миндубаева Ф.А., Гржибовский А.М. Систематический обзор методов прогнозирования исхода мозгового инсульта. *Экология человека*. 2015; 10: 55-64.
6. Блинов Д.В. Оценка проницаемости ГЭБ для нейроспецифической енлазы при перинатальном гипоксически-ишемическом поражении ЦНС. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2013; 4: 15-9.
7. Педелькина Е.С., Николаев С.В., Антипова Т.А., Крыжановский С.А. Изучение ангиотропной активности фактора роста нервов в опытах на культуре эндотелиальных клеток человека. *Фармакокинетика и фармакодинамика*. 2018; 1: 32-5.
8. Красноручская О.Н., Балакирева Е.А., Бугримов Д.Ю., Зуйкова А.А., Котова Ю.А. Роль фактора роста нервов в оценке степени тяжести клинических проявлений и исходов перинатального поражения ЦНС у детей первого года жизни. *Смоленский медицинский альманах*. 2016; 3: 83-8.
9. Белоусова Н.П., Громова О.А., Пепеляев Е.Г. Взаимосвязь когнитивных нарушений и уровня BDNF у лиц молодого возраста. *Медицина в Кузбассе*. 2017; 16(4): 39-43.
10. Цепилов С.В., Каракулова Ю.В. Нейротрофины крови при хронической ишемии головного мозга. *Пермский медицинский журнал*. 2016; 33(6): 60-5.
11. Селянина Н.В. Мозговой нейротрофический фактор как прогностический критерий развития когнитивных нарушений у больных острой черепно-мозговой травмой. *Медицинский альманах*. 2013; 1(25): 127-9.
12. Усманова Д.Д., Маджидова Е.Н. Участие нейроспецифического белка S100 и основного белка миелина в патогенезе развития хронической ишемии мозга. *Сибирское медицинское обозрение*. 2017; 1: 60-3. DOI: 10.20333/2500136-2017-1-60-63
13. Баранов Е.В., Парамонова О.В., Гонтарь И.П. Иммунологический подход к диагностике поражения нервной системы у больных ревматоидным артритом. *Медицинский альманах*. 2013; 1(25): 155-8.
14. Новоселова М.В., Самойлова Ю.Г., Жукова Н.Г. Содержание нейроспецифических белков при когнитивных нарушениях у пациентов с сахарным диабетом 1 типа. *Клиническая медицина*. 2014; 8: 46-9.
2. Novickaya-Usenko L.V. Postoperative cognitive dysfunction in the practice of an anesthetist. *Meditsina neotlozhnykh sostoyaniy*. 2017; 4(83): 9-15. (in Russian) DOI: 10.22141/2224-0586.4.83.2017.107418
3. Khrapov Y.V., Poroykov S.V. Role of brain damage biomarker in diagnostics, treatment assessment and outcome prediction in severe craniocerebral injury. *Volgogradskiy Nauchnyy Meditsinskiy Zhurnal*. 2013; 2: 10-20. (in Russian)
4. Dyuzhen I.V., Ivanis V.A., Mihajlov A.S., Menchinskaya E.S., Manzhulo I.V., Ogurcova O.S. Study of the content of neuronal markers in certain infectious diseases. *Tikhookeanskiy Meditsinskiy Zhurnal*. 2015; 2: 27-30. (in Russian)
5. Kadyrova I.A., Mindubaeva F.A., Grzhibovky A.M. A systematic review of methods for predicting the outcome of cerebral stroke. *Ekologiya cheloveka*. 2015; 10: 55-64. (in Russian)
6. Blinov D.V. Estimation of the BBB permeability for a neurospecific enolase in perinatal hypoxic-ischemic CNS damage. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduktiya*. 2013; 4: 15-9. (in Russian)
7. Pedelkina E.S., Nikolaev S.V., Antipova T.A., Kryzhanovsky S.A. The study of the angiotropic activity of nerve growth factor in experiments on the culture of human endothelial cells. *Farmakokinetika i farmakodinamika*. 2018; 1: 32-5. (in Russian)
8. Krasnorutskaya O.N., Balakireva Ye.A., Bugrimov D.Yu., Zuykova A.A., Kotova Yu.A. The role of nerve growth factor in assessing the severity of clinical manifestations and outcomes of perinatal CNS damage in children in the first year of life. *Smolenskiy meditsinskiy al'manakh*. 2016; 3: 83-8. (in Russian)
9. Belousova N.P., Gromova O.A., Pepeliaev E.G. The relationship of cognitive impairment and the level of BDNF in young people. *Meditsina v Kuzbasse*. 2017; 16(4): 39-43. (in Russian)
10. Tsepilov S.V., Karakulova Yu.V. Blood neurotrophins in chronic cerebral ischemia. *Permskiy meditsinskiy zhurnal*. 2016; 33(6): 60-5. (in Russian)
11. Selyanina N.V. Brain neurotrophic factor as a prognostic criterion for the development of cognitive impairment in patients with acute traumatic brain injury. *Meditsinskiy al'manakh*. 2013; 1(25): 127-9. (in Russian)
12. Usmanova D.D., Madzhidova E.N. Involvement of neuro-specific protein S100 and myelin basic protein in the pathogenesis of chronic brain ischemia. *Sibirskoe meditsinskoe obozrenie*. 2017; 1: 60-63. (in Russian)
13. Baranov E.V., Paramonova O.V., Gontar I.P. Immunological approach to the diagnosis of damage to the nervous system in patients with rheumatoid arthritis. *Meditsinskiy al'manakh*. 2013; 1(25): 155-8. (in Russian)
14. Novoselova M.V., Samoilova Yu.G., Zhukova N.G. The content of neurospecific proteins in cognitive impairment in patients with type 1 diabetes. *Klinicheskaya meditsina*. 2014; 8: 46-9. (in Russian)

References

1. Alekseevich G.Yu., Rodikov M.V., Mozhejko E.Yu., Petrova M.M., Eremina O.V., Alekseevich G.V. Problem of cognitive dysfunction after coronary artery bypass grafting. *Sibirskoye meditsinskoye obozreniye*. 2015; 6: 30-6. (in Russian)

Сведения об авторах:

Маркелова Елена Владимировна, доктор мед. наук, проф., зав. каф. нормальной и патологической физиологии, ФГБОУ ВО ТГМУ, Владивосток, e-mail: markev2010@mail.ru;

Зенина Александра Александровна, аспирант каф. нормальной и патологической физиологии, ФГБОУ ВО ТГМУ, Владивосток, врач анестезиолог-реаниматолог ФГБОУ ВО «Дальневосточный Федеральный университет», Владивосток, e-mail: zenina.aa@dvfu.ru;

Шуматов Валентин Борисович, доктор мед. наук, проф., зав. каф. анестезиологии и реаниматологии, ректор ФГБОУ ВО ТГМУ, Владивосток;

Силаев Андрей Анатольевич, канд. мед. наук, зав. отд-нием анестезиологии и реанимации ФГБОУ ВО «Дальневосточный Федеральный университет», Владивосток, e-mail: silaev.aa@dvfu.ru