

doi : 10.52485/19986173_2022_4_12

УДК [612.434'73:611.018.54]:[616.89-008.44/.48+616.895.4]-06:616.12-005.4-06:616.132.2-089.86

Боровлева О.В., Каскаева Д.С., Петрова М.М., Лопатина О.Л.

**ВЗАИМОСВЯЗЬ УРОВНЯ ОКСИТОЦИНА В ПЛАЗМЕ КРОВИ
С КОГНИТИВНЫМ СТАТУСОМ, УРОВНЕМ ТРЕВОГИ И ДЕПРЕССИИ
У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА,
ГОСПИТАЛИЗИРОВАННЫХ ДЛЯ ПРОВЕДЕНИЯ АОРТОКОРОНАРНОГО
ШУНТИРОВАНИЯ: ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЕ ДАННЫЕ**

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1.

Цель исследования. Оценить взаимосвязь уровня окситоцина в крови с уровнем когнитивных нарушений, тревоги и депрессии у пациентов с ИБС, госпитализированных для проведения аортокоронарного шунтирования.

Материалы и методы. В «пилотное» исследование было включено 15 мужчин с ишемической болезнью сердца, госпитализированных для проведения аортокоронарного шунтирования. У пациентов был оценен когнитивный статус, уровень тревоги и депрессии, а также проведена оценка уровня окситоцина в плазме крови при помощи метода иммуноферментного анализа.

Результаты. В результате исследования нами была выявлена статистически значимая взаимосвязь между уровнем окситоцина в плазме крови и возрастом исследуемых, а также статистически значимая взаимосвязь между уровнем окситоцина в плазме крови и уровнем тревоги и депрессии у пациентов с ишемической болезнью сердца, госпитализированных для проведения аортокоронарного шунтирования. На данном этапе исследования статистической значимой взаимосвязи между уровнем окситоцина в плазме крови и когнитивным дефицитом не выявлено.

Заключение. Окситоцин может быть использован в качестве биомаркера для оценки уровня тревоги и депрессии. В дальнейшем с увеличением объема выборки мы ожидаем получить взаимосвязь между содержанием окситоцина в плазме крови с когнитивным статусом пациентов.

Ключевые слова: окситоцин, тревога, депрессия, ишемическая болезнь сердца, когнитивные нарушения, аортокоронарное шунтирование.

Borovleva O.V., Kaskaeva D.S., Petrova M.M., Lopatina O.L.

THE RELATIONSHIP OF OXYTOCIN LEVELS IN BLOOD PLASMA WITH COGNITIVE STATUS, ANXIETY AND DEPRESSION IN PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE HOSPITALIZED FOR CORONARY ARTERY BYPASS GRAFTING: PRELIMINARY DATA.

Krasnoyarsk State Medical University named after Professor VF Voino-Yasenetsky, 1 Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russia, 660022

The aim of the research. To assess the relationship between the level of oxytocin in the blood and the level of cognitive impairment, anxiety and depression in patients with coronary artery disease hospitalized for coronary artery bypass grafting.

Materials and methods. The "pilot" study included 15 men with coronary artery disease who were hospitalized for coronary artery bypass grafting. The patients' cognitive status, anxiety and depression levels were assessed, and the level of oxytocin in blood plasma was assessed using the method of enzyme immunoassay.

Results. As a result of the study, we revealed a statistically significant relationship between the level of oxytocin in blood plasma and the age of the subjects, as well as a statistically significant relationship between the level of oxytocin in blood plasma and the level of anxiety and depression in patients with coronary heart disease hospitalized for coronary artery bypass grafting. At this stage of the study, there was no statistically significant relationship between the level of oxytocin in blood plasma and cognitive deficits.

Conclusion. Oxytocin can be used as a biomarker to assess levels of anxiety and depression. In the future, with an increase in the sample size, we expect to obtain a relationship between the content of oxytocin in blood plasma and the cognitive status of patients.

Keywords: *oxytocin, anxiety, depression, coronary heart disease, cognitive impairment, coronary artery bypass grafting.*

Когнитивные нарушения определяются как явное снижение функционирования в одной или нескольких ключевых когнитивных областях, к которым относятся речь, память, внимание, способность к обучению, социальное поведение и пр. В настоящее время было проведено множество исследований, которые демонстрируют, что связь между сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) и когнитивным дефицитом, безусловно, присутствует, но одновременно сложна и не до конца изучена. ССЗ могут приводить к снижению когнитивных функций, даже к деменции, из-за повреждения мозговой перфузии, структурных изменений головного мозга, воспалений, отложений β -амилоида и нейроэндокринных нарушений [1, 2]. С одной стороны, когнитивные нарушения оказывают негативное влияние на прогноз сердечно-сосудистых заболеваний и увеличивают риск сердечно-сосудистых нежелательных событий из-за поведенческих изменений, трудностей с самоконтролем и снижения приверженности к лечению. С другой стороны, ССЗ, в частности ишемическая болезнь сердца (ИБС), могут усугублять когнитивный дефицит [3, 4].

Помимо когнитивных нарушений пациенты с ИБС страдают от физических ограничений, а также от психологического стресса [5]. Депрессивные симптомы и повышенная тревожность определяют неблагоприятное течение ИБС. Депрессия и тревога могут быть фактором риска инфаркта миокарда у восприимчивых лиц [6], причем психосоциальные стрессоры могут быть как причиной, так и следствием сердечно-сосудистых событий, при этом распознаваться значительно труднее, чем традиционные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний [5].

Стоит отметить, что ишемическая болезнь сердца занимает лидирующее положение среди заболеваний сердечно-сосудистой системы и имеет высокую медико-биологическую значимость [7]. Аортокоронарное шунтирование (АКШ) является золотым стандартом терапии многососудистого поражения коронарных артерий у пациентов с ишемической болезнью сердца [8]. АКШ относится к хирургическим методам коррекции гемодинамически значимых стенозов коронарных артерий и проводится преимущественно в условиях искусственного кровообращения. Своевременно проведенное аортокоронарное шунтирование предотвращает необратимые изменения миокарда, во многих случаях улучшает сократительную способность сердечной мышцы, повышая качество и продолжительность жизни [9, 10].

В настоящем исследовании мы уделили особое внимание окситоцину. Окситоцин представляет собой структурно-гомологичный пептидный гормон, синтезируемый в гипоталамусе. В настоящее время общеизвестна роль окситоцина в регуляции социального поведения и эмоций [11]. Однако недавние исследования показывают, что данный пептид также играет свою роль в сохранении когнитивных функций, участвуя в формировании социальной, рабочей, пространственной и эпизодической памяти, опосредованной такими структурами мозга, как гиппокамп, миндалевидное тело и префронтальная кора [12]. Некоторые данные показали, что полиморфизмы рецептора окситоцина связаны с нарушением памяти у человека, а нокаут окситоциновых рецепторов у мышей связан с дефицитом памяти. Кроме того, окситоцин участвует в прогрессировании психических расстройств [13].

Окситоцин был также идентифицирован как сердечно-сосудистый гормон. Синтез окситоцина и его рецепторов обнаружены в сердце и сосудистой ткани [14]. Действие и передача сигналов окситоцина опосредованы окситоциновыми рецепторами, которые присутствуют как в сердце, так и в крупных сосудах. Самая высокая концентрация окситоцина, измеренная с помощью радиоиммуноанализа, была обнаружена в правом предсердии и была сравнима с содержанием окситоцина в гипоталамусе, самые низкие уровни окситоцина в сердце были обнаружены в желудочках [15].

Гипотеза исследования. Окситоцин может быть использован в качестве биомаркера уровня тревоги, депрессии, когнитивных нарушений у пациентов с ишемической болезнью сердца, госпитализированных для проведения аортокоронарного шунтирования.

Цель исследования: оценить взаимосвязь уровня окситоцина в крови с уровнем когнитивных нарушений, тревоги и депрессии у пациентов с ИБС, госпитализированных для проведения аортокоронарного шунтирования.

Материалы и методы. Нами было проведено одномоментное «пилотное» исследование на 15 пациентах с ИБС, госпитализированных для проведения аортокоронарного шунтирования. Исследование было одобрено на заседании локального этического комитета от 27.11.2020, номер протокола 102/2020 г. Красноярск. Критерии включения в исследование были следующими: мужской пол; возраст 58-68 лет; плановое коронарное шунтирование в условиях искусственного кровообращения; уровень образования – высшее или среднеспециальное; добровольное согласие пациента на проведение исследования; отсутствие критериев исключения. К критериям исключения мы отнесли: женский пол; наличие сахарного диабета; наличие у пациентов заболеваний ЦНС в анамнезе (черепно-мозговые травмы в анамнезе; дегенеративные, метаболические заболевания, эпилепсия, психозы). Все пациенты получали стандартную медикаментозную терапию, согласно клиническим рекомендациям. В исследование были включены пациенты только мужского пола. Средний возраст пациентов составил $59,9 \pm 5,1$ лет, длительность ИБС в среднем составила $7,1 \pm 2,3$ лет.

Перед оперативным лечением в стационаре все пациенты были осмотрены неврологом. Неврологом был определен уровень когнитивных функций у каждого пациента. Дополнительно для оценки когнитивного статуса была использована шкала MMSE. Данная шкала является наиболее широко используемым скрининговым тестом на когнитивные нарушения. Тест охватывает множество когнитивных областей, включая ориентацию во времени и месте, кратковременную и долговременную память, регистрацию, припоминание, конструктивные способности, язык и способность понимать и выполнять команды. Результаты теста могут трактоваться следующим образом: 28-30 баллов – нет нарушений когнитивных функций; 24-27 баллов – преддементные когнитивные нарушения; 20-23 балла – деменция легкой степени выраженности; 11-19 баллов – деменция умеренной степени выраженности; 0-10 баллов – тяжелая деменция.

Для исследования уровня тревоги и депрессии была использована госпитальная шкалы тревоги и депрессии (HADS), которая состоит из четырнадцати пунктов: семь пунктов относятся к тревоге, а семь – к депрессии. При интерпретации результатов учитывается суммарный показатель по каждой подшкале, при этом выделяются 3 области его значений: до 7 баллов – отсутствие выраженных симптомов тревоги и депрессии, 8-10 баллов – субклиническая тревога/депрессия, 11 и выше баллов – клинически выраженная тревога/депрессия.

Кроме того, у пациентов был произведен забор венозной крови, после центрифугирования которой, в плазме был определен уровень окситоцина. Определение уровня окситоцина проводили при помощи специальных 96-луночных палеток, покрытых антителами к окситоцину (High Sensitive ELISA Kit for Oxytocin) с использованием метода иммуноферментного анализа для количественного измерения окситоцина в биологических жидкостях. Концентрацию окситоцина измеряли в пг/мл.

Статистическая обработка полученных результатов исследования была проведена с помощью методов описательной статистики и проверки статистических гипотез с использованием программы IBM SPSS Statistics V.19. Для проведения корреляционного анализа использовали коэффициент Пирсона.

Результаты. При оценке когнитивного статуса пациентов средний балл в исследуемой группе по шкале MMSE составил $25,9 \pm 2,6$ баллов. При оценке уровня тревоги и депрессии были получены следующие результаты: по шкале HADS (тревога) – $5,4 \pm 2,4$ балла, а средний уровень депрессии по шкале HADS составил $3,2 \pm 1,9$ баллов.

Для оценки связи между признаками (возраст пациента, данные по шкалам, уровень окситоцина в плазме крови) был применен коэффициент Пирсона. Нами была выявлена статически значимая ($p=0,047$) обратная заметная связь ($r=-0,520$) между возрастом и уровнем

окситоцина в крови (рис. 1). То есть, чем старше пациенты, тем ниже у них уровень окситоцина в плазме крови.

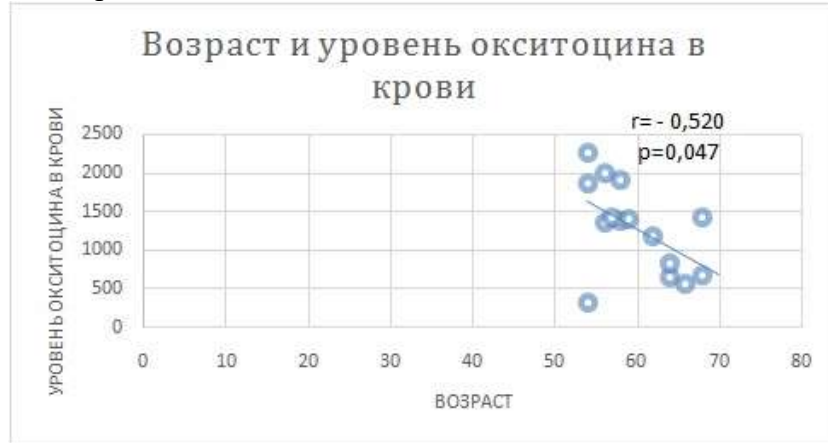


Рис. 1. Взаимосвязь возраста и уровня окситоцина в крови.

Прямая статически значимая ($p < 0,001$) связь высокой силы ($r = 0,899$) отмечена между уровнем окситоцина в крови и уровнем тревоги (Рисунок 2А), а так же прямая статистически значимая ($p = 0,001$, $r = 0,770$) связь – между уровнем депрессии и уровнем окситоцина в крови. (рис. 2Б). То есть, чем ярче выражены симптомы тревоги и депрессии у пациентов, тем выше уровень окситоцина в плазме крови.

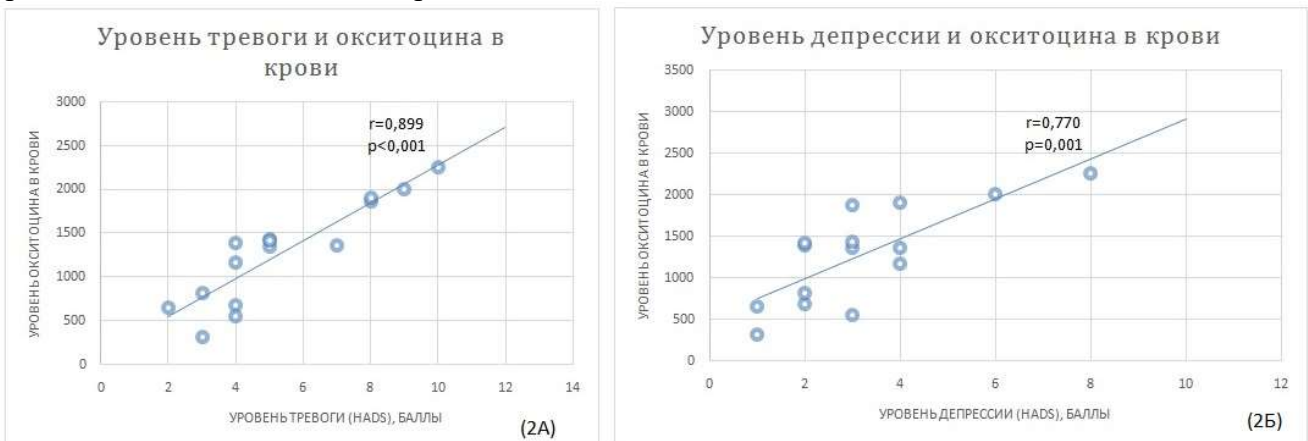


Рис. 2 (А, Б). Взаимосвязь уровня тревоги и депрессии с уровнем окситоцина в крови.

По результатам исследования структура распределения когнитивного статуса среди исследуемых пациентов выглядит следующим образом: 33,3 % ($n = 5$, по шкале MMSE баллы от 28 до 30) пациентов не имели когнитивных нарушений, у 46,2 % ($n = 7$, по шкале MMSE от 24 до 26 баллов) выявлен когнитивный дефицит легкой степени тяжести и у 20 % ($n = 3$, баллы по шкале MMSE от 22 до 23) исследуемых выявлены умеренные когнитивные нарушения. Статистически значимой связи между уровнем окситоцина в крови и уровнем когнитивного дефицита на данном этапе исследований не выявлено.

Обсуждение. Учитывая небольшой объем выборки, статистически значимой связи между когнитивными нарушениями и уровнем окситоцина в плазме крови на данном этапе исследования нами не выявлено. Однако, прослеживается достаточно четкая взаимосвязь уровня окситоцина в плазме крови между пациентами без когнитивных нарушений и пациентами с выраженными когнитивными нарушениями (у последних уровень окситоцина в плазме крови значительно ниже, чем у пациентов без когнитивных нарушений). Мы предполагаем, что при увеличении объема выборки статистическая значимость будет возрастать, особенно между пациентами с отсутствием когнитивных нарушений и пациентами с умеренными когнитивными нарушениями.

У всех исследуемых пациентов в разной мере выражены симптомы тревоги и депрессии, более ярко выражены симптомы тревоги, что вероятно, обусловлено предстоящим оперативным лечением (АКШ). Полученные данные соотносятся с данными литературы. При увеличении объема выборки, на наш взгляд, мы подтвердим результаты, полученные в «пилотном» исследовании.

Выводы. Таким образом, прослеживается взаимосвязь между уровнем окситоцина в крови с возрастом, уровнем тревоги и депрессии у пациентов с ИБС, госпитализированных для проведения аортокоронарного шунтирования. Полученные данные могут быть использованы в дальнейшем в качестве основы для разработки метода контроля эффективности проводимой антидепрессивной и анксиолитической терапии на основе содержания уровня окситоцина в крови, что позволит в достаточно быстрые сроки оценить эффективность терапии, при необходимости провести ее коррекцию и, как следствие, улучшить качество жизни пациентов.

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования: исследование не имело финансовой поддержки.

Вклад авторов:

Боровлева О.В. – сбор данных; анализ и интерпретация данных; анализ литературы по теме исследования; написание текста статьи.

Каскаева Д.С. – анализ литературы по теме исследования; разработка концепции и дизайна исследования.

Петрова М.М. – разработка концепции и дизайна исследования; научное редактирование; техническое редактирование; утверждение окончательного текста статьи.

Лопатина О.Л. – разработка концепции и дизайна исследования; научное редактирование; техническое редактирование; утверждение окончательного текста статьи.

Список литературы

1. Zuo W, Wu J. The interaction and pathogenesis between cognitive impairment and common cardiovascular diseases in the elderly. *Therapeutic Advances in Chronic Disease*. 2022. 13. Doi:10.1177/20406223211063020.
2. Stefanidis K.B., Askew C.D., Greaves K., Summers M.J. The Effect of Non-Stroke Cardiovascular Disease States on Risk for Cognitive Decline and Dementia: A Systematic and Meta-Analytic Review. *Neuropsychol Rev*. 2018. 28(1). 1-15. Doi: 10.1007/s11065-017-9359-z.
3. Zheng L., Matthews F.E., Anstey K.J. Cognitive health expectancies of cardiovascular risk factors for cognitive decline and dementia. *Age Ageing*. 2021. 50(1). 169-175. Doi: 10.1093/ageing/afaa111.
4. Петрова М.М., Шпрах В.В., Еремина О.В., Каскаева Д.С., Еремина С.С. Предоперационные факторы, влияющие на развитие когнитивных нарушений у больных ишемической болезнью сердца до операции коронарного шунтирования. *Забайкальский медицинский вестник*. 2021. 1. 39-50. Doi: 10.52485/19986173_2021_1_39
5. Ruiz J., Garcia J., Prather C. Cardiovascular disease: psychological and behavioral factors. In A. Wenzel (Ed.), *The sage encyclopedia of abnormal and clinical psychology*. 2017. 1. 608-611). SAGE Publications, Inc. <https://dx.doi.org/10.4135/9781483365817.n235>.
6. Raič M. Depression and Heart Diseases: Leading Health Problems. *Psychiatr Danub*. 2017. 29 (4). 770-777.
7. Гиляров М.Ю., Константинова Е.В. Пути оптимизации лечения пациентов с различными формами ишемической болезни сердца. *Медицинский Совет*. 2022. 6. 273-279. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-6-273-279>.
8. Бокерия Л.А., Аронов Д.М. и др. Российские клинические рекомендации. Коронарное шунтирование больных ишемической болезнью сердца: реабилитация и вторичная профилактика. *КардиоСоматика*. 2016. 7(3-4). 5-71.

9. Gaudino M.F.L., Spadaccio C, Taggart D.P. State-of-the-Art Coronary Artery Bypass Grafting: Patient Selection, Graft Selection, and Optimizing Outcomes. *Interv Cardiol Clin.* 2019. 8(2). 173-198. Doi: 10.1016/j.iccl.2018.11.007.
10. Петрова М.М., Прокопенко С.В., Еремина О.В., Каскаева Д.С. Когнитивные нарушения у больных, подвергшихся операции коронарного шунтирования в условиях искусственного кровообращения. *Сибирское медицинское обозрение.* 2015. 93(3). 25-32. Doi:10.20333/25000136-2015-3-25-32
11. Jurek B., Neumann I.D. The Oxytocin Receptor: From Intracellular Signaling to Behavior. *Physiol Rev.* 2018. 98(3). 1805-1908. Doi: 10.1152/physrev.00031.2017.
12. Abramova O., Zorkina Y., Ushakova V., Zubkov E., Morozova A., Chekhonin V. The role of oxytocin and vasopressin dysfunction in cognitive impairment and mental disorders. *Neuropeptides.* 2020. 83. 1020-1079. Doi: 10.1016/j.npep.2020.102079.
13. Misrani A., Tabassum S., Long C. Oxytocin system in neuropsychiatric disorders: Old concept, new insights. *Sheng Li Xue Bao.* 2017. 69(2). 196-206. Doi:10.13294/j.aps.2016.0105
14. Szczepanska-Sadowska E., Wsol A., Cudnoch-Jedrzejewska A., Żera T. Complementary Role of Oxytocin and Vasopressin in Cardiovascular Regulation. *Int J Mol Sci.* 2021. 22(21). 114-165. Doi: 10.3390/ijms222111465.
15. Gutkowska J., Jankowski M. , Antunes-Rodrigues J. The role of oxytocin in cardiovascular regulation. *Braz J Med Biol Res.* 2014. 47(3). 206-214. Doi: 10.1590/1414-431X20133309

References:

1. Zuo W, Wu J. The interaction and pathogenesis between cognitive impairment and common cardiovascular diseases in the elderly. *Therapeutic Advances in Chronic Disease.* 2022. 13. Doi:10.1177/20406223211063020.
2. Stefanidis K.B., Askew C.D., Greaves K., Summers M.J. The Effect of Non-Stroke Cardiovascular Disease States on Risk for Cognitive Decline and Dementia: A Systematic and Meta-Analytic Review. *Neuropsychol Rev.* 2018. 28(1). 1-15. Doi: 10.1007/s11065-017-9359-z.
3. Zheng L., Matthews F.E., Anstey K.J. Cognitive health expectancies of cardiovascular risk factors for cognitive decline and dementia. *Age Ageing.* 2021. 50(1). 169-175. Doi: 10.1093/ageing/afaa111.
4. Petrova M.M., Shprakh V.V., Kaskaeva D.S., Eryomina O.V., Eremina S.S. Preoperational factors influencing the development of cognitive impairments in patients with coronary heart disease before coronary artery bypass grafting. *Transbaikalian Medical Bulletin.* 2021. 1. 39-50. Doi: 10.52485/19986173_2021_1_39. in Russian.
5. Ruiz J., Garcia J., Prather C. Cardiovascular disease: psychological and behavioral factors. In A. Wenzel (Ed.), *The sage encyclopedia of abnormal and clinical psychology.* 2017. 1. 608-611). SAGE Publications, Inc. <https://dx.doi.org/10.4135/9781483365817.n235>.
6. Raič M. Depression and Heart Diseases: Leading Health Problems. *Psychiatr Danub.* 2017. 29 (4). 770-777.
7. Gilyarov M.Y., Konstantinova E.V. How to optimize treatment in patients with different forms of coronary artery disease. *Medical Council.* 2022. (6). 273-279. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-6-273-279>. in Russian.
8. Bokeriya L.A., Aronov D.M., et al. Russian clinical guidelines. Coronary artery bypass grafting in patients with coronary artery disease: rehabilitation and secondary prevention. *Cardiosomatics.* 2016. 7(3- 4). 5-71. in Russian.
9. Gaudino M.F.L., Spadaccio C, Taggart D.P. State-of-the-Art Coronary Artery Bypass Grafting: Patient Selection, Graft Selection, and Optimizing Outcomes. *Interv Cardiol Clin.* 2019. 8(2). 173-198. Doi: 10.1016/j.iccl.2018.11.007.
10. Petrova M.M., Prokopenko S.V., Eremina O.V., Kaskaeva D.S. Cognitive impairments in patients undergoing coronary bypass surgery under artificial circulation. *Siberian Medical Review.* 2015. 93(3). 25-32. Doi:10.20333/25000136-2015-3-25-32. in Russian.

11. Jurek B., Neumann I.D. The Oxytocin Receptor: From Intracellular Signaling to Behavior. *Physiol Rev.* 2018. 98(3). 1805-1908. Doi: 10.1152/physrev.00031.2017.
12. Abramova O., Zorkina Y., Ushakova V., Zubkov E., Morozova A., Chekhonin V. The role of oxytocin and vasopressin dysfunction in cognitive impairment and mental disorders. *Neuropeptides.* 2020. 83. 1020-1079. Doi: 10.1016/j.npep.2020.102079.
13. Misrani A., Tabassum S., Long C. Oxytocin system in neuropsychiatric disorders: Old concept, new insights. *Sheng Li Xue Bao.* 2017. 69(2). 196-206. Doi:10.13294/j.aps.2016.0105
14. Szczepanska-Sadowska E., Wsol A., Cudnoch-Jedrzejewska A., Żera T. Complementary Role of Oxytocin and Vasopressin in Cardiovascular Regulation. *Int J Mol Sci.* 2021. 22(21). 114-165. doi: 10.3390/ijms222111465.
15. Gutkowska J., Jankowski M. , Antunes-Rodrigues J. The role of oxytocin in cardiovascular regulation. *Braz J Med Biol Res.* 2014. 47(3). 206-214. Doi: 10.1590/1414-431X20133309