



**Резюме на проект по Фонд „Наука“ № 17002 – Конкурсна сесия 2017:  
„Витамин К-зависими Gla-протеини – нови биомаркери за  
сърдечносъдова калцификация“  
Ръководител: Проф. Бистра Цанева Галунска-Калчева, дх**

*Катедра „Биохимия, Молекулна медицина и Нутригеномика, Факултет по фармация  
Медицински университет – Варна*

Едно от тежките усложнения на сърдечно-съдовите заболявания (ССЗ) е съдовата калцификация. Понастоящем не съществуват лабораторни показатели, с помощта на които да се оценява съдовата калцификация.

**Цел** на проекта е да се изясни ролята на екстрахепаталните витамин-К-зависими Gla-протеини (матриксен Gla- протеин, богатия на гама-глутамилови остатъци протеин и остеокалцин) по отношение на ектопичната калцификация и на разтворимия ST2 като маркер за възпаление и фиброза при ССЗ.

**Основните задачи**, които е предвидено да се изпълнят са: определяне нива на циркулиращи Gla-протеини и sST2 при различни групи пациенти със ССЗ с различен терапевтичен режим; определяне на генната експресия на GRP; изследване на взаимовръзки между изследваните лабораторни параметри и калциевия скор.

**Пациенти:** В проучването ще бъдат включени 150 пациенти, хоспитализирани с доказани ССЗ като пароксизмално или персистиращо предсърдно мъждене, сърдечна недостатъчност, и амбулаторни пациенти с висок риск за ССЗ.

**Методи:** Освен рутинните методи за изследване на сърдечно-съдова дейност, ще бъдат използвани и иновативни и високоспециализирани диагностични методи като компютърна томография за определяне на калциевия скор. Циркулиращите нива на Gla-протеините ще се изследват с имунохимични методи. Генната експресия на Gla-протеина GRP ще се осъществи с полимеразна верижна реакция в реално време. Резултатите ще бъдат анализирани с подходящи статистически методи.

**Очаквани резултати:** За първи път ще бъдат определени циркулиращи нива и генна експресия на екстрахепатални Gla-протеини. С помощта на съвременни високоспециализирани диагностични методи ще бъде установена взаимовръзката между калциевия скор, изследваните Gla-протеини и sST2. С инструментите на статистическото моделиране ще бъде оценена надеждността на изследваните Gla-протеини като потенциални биомаркери и предиктори на съдовата калцификация от една страна и на витамин К статуса от друга.



## Резултати:

### 1. Циркулиращ ucMGP

- 1.1. Двукратно по-високи нива при пациенти със сърдечна недостатъчност спрямо контроли.
- 1.2. Ясна тенденция на повишение на ucMGP с CACS.
- 1.3. Статистически значима негативна корелация между ucMGP и индекса на Кастели (TC/HDL-C); позитивна корелация с нивата на HDL-C; негативна корелация с нивата на пикочната киселина; корелация със съотношението декарбоксилиран (неактивен)/карбоксилиран (активен) остеокалцин – лошият витамин К статус е свързан с повишени нива на ucMGP и неефективното му карбоксилиране; значими взаимовръзки между ucMGP, като зависима променлива, и плазмената пикочна киселина, TC/HDL-C, и LDL-C/HDL-C при пациентите с артериален калций.
- 1.4. Значимо понижени нива на ucMGP при пациентите от мъжки пол, с наднормено тегло и с доказана артериална хипертония; значими взаимовръзки между ucMGP като зависима променлива, BMI и WC при пациентите с артериален калций.

### 2. Богат на Gla-остатъци протеин (t-GRP)

- 2.1. Намаление на циркулиращия t-GRP при пациентите с доказани ССЗ спрямо контролите; по-ниски нива на t-GRP при индивидите със сърдечна недостатъчност спрямо тези с предсърдно мъждене.
- 2.2. Значимо по-ниски нива на GRP в групата с коронарен калций (CACS>0) спрямо тези с CACS=0.
- 2.3. Негативни асоциации на t-GRP с общ холестерол и триглицериди при групата със ССЗ.

### 3. Циркулиращ sST2

- 3.1. Значимо повишение на sST2 в зависимост от тежестта на ССЗ.
- 3.2. Ясна тенденция на повишение на sST2 с калциевия скор; положителна взаимовръзка между sST2 и CACS при двете групи пациенти със и без коронарен калций.
- 3.3. При пациенти със сърдечна недостатъчност – по-високи стойности на sST2 при жени спрямо мъже и при пациенти с абдоминално затлъстяване.
- 3.4. Значима позитивна асоциация между sST2 и ucMGP за цялата изследвана кохорта и за болните със ССЗ.
- 3.5. Серумните нива на sST2 биха могли да се използват като предиктор за развитие на сърдечна недостатъчност при пациенти с предсърдно мъждене.

### 4. Генна експресия на MGP в периферни мононуклеарни клетки (PBMC)

- 4.1. Постепенно нарастване на генната експресия на ucMGP с повишаване на CACS.
- 4.2. Ясна тенденция на понижена експресия на ucMGP с възрастта, при жени, с нарастване на ИТМ и обиколката на талията, с наличие на артериална хипертония и дислипидемия.



4.3. Експресията на  $ucMGP$  е значимо по-ниска при пациенти с нива на общ и LDL-холестерол над стойностите на техните медиани; ясна тенденция за снижена експресия на  $ucMGP$  при индивиди с HDL-C, TC/HDL-C и пикочна киселина над стойностите на техните медиани.

## 5. Влияние на терапията със статини

5.1. Значимо по-висок CACS при пациентите, употребяващи статини, спрямо нелекуваните с такива.

5.2. Значимо повишени нива на  $ucOC$ , при пациентите, лекувани със статини; повишено  $ucOC/cOC$  (маркер за витамин К статуса) при употребяващите статини.

## 6. Роля на асимптоматичната хиперурикемия

6.1. Значимо повишение на пикочната киселина с ИТМ, с обиколката на талията и с наличието на артериална хипертония.

6.2. Постепенно повишение в нивата на пикочната киселина с нарастване на CACS; значима асоциация между серумната пикочна киселина като зависима променлива и CACS за цялата изследвана кохорта.

6.3. Слаба предиктивна мощ на пикочната киселина, когато е оценявана самостоятелно, и много по-висока предиктивна мощ, когато пикочната киселина се добави към конвенционалните рискови фактори.

## 7. Витамин Д статус

7.1. Значимо понижени нива на 25ОНД3 при пациентите със ССЗ спрямо контрола.

7.2. Витамин Д статусът се влошава с тежестта на СС патология.

7.3. С увеличаването на CACS нивата на 25ОНД3 значимо намаляват; значима негативна асоциация на 25ОНД3 и CACS.

7.4. Намалена генна експресия на 1-алфа хидроксилаза (CYP27B1) при пациентите със ССЗ и с най-висок коронарен калций

7.5. Значима позитивна корелация между 25ОНД3 и генната експресия на CYP27B1.

7.6. Намаление както на 25ОНД, така и на генната експресия на CYP27B1 при пациентите на статинова терапия.