



Ташкенбаева Э.И., Насырова Э.А.

**ДЕСТАБИЛИЗАЦИЯ ИШЕМИЧЕСКОЙ
БОЛЕЗНИ СЕРДЦА: ЭТИОПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ
ФАКТОРЫ РИСКА И
ПЕРСОНИФИЦИРОВАННОЕ ЛЕЧЕНИЕ**

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ
УЗБЕКИСТАН САМАРКАНДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ**

ТАШКЕНБАЕВА Э.Н., НАСЫРОВА З.А.



**ДЕСТАБИЛИЗАЦИЯ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА:
ЭТИОПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ РИСКА И
ПЕРСОНИФИЦИРОВАННОЕ ЛЕЧЕНИЕ**

Монография

**Sam DTI
axborot-resurs markazi**



Самарканд - 2021

УЎК 612.172.1

КБК 54.101

Т 25

Ташкенбаева Э.Н., Насырова З.А.

Дестабилизация ишемической болезни сердца: этиопатогенетические факторы риска и персонафицированное лечение [текст]: Монография / И.Р. Ташкенбаева Э.Н., Насырова З.А.. - Самарканд: ТИВБИҲОТ КО'ЗГУСИ, 2021. – 152 б.

В монографии представлены современные данные об этиопатогенетических факторов риска развития ишемической болезни сердца, в частности гиперурикемии и тревожно-депрессивного синдрома. Приведены современные литературные источники как стран СНГ, так и зарубежных стран. Изученные литературные данные позволили авторам рассмотреть некоторые молекулярно-генетические факторы предрасположенности к развитию ИБС. Основными из этиопатогенетических факторов является тревожно-депрессивный синдром, бессимптомная гиперурикемия и связь её с генетическими маркерами (генотипы провоспалительного и противовоспалительного цитокинов), а также про-, противовоспалительными цитокинами. На основании собственных клинико-лабораторными исследованиях описаны молекулярно-генетические особенности течения нестабильных вариантов стенокардии в зависимости от этиопатогенетических факторов риска.

The monograph presents modern data on etiopathogenetic risk factors for the development of coronary heart disease, in particular hyperuricemia and anxiety-depressive syndrome. Modern literary sources of both the CIS countries and foreign countries are presented. The studied literature data allowed the authors to consider some molecular genetic factors of predisposition to the development of ischemic heart disease. The main etiopathogenetic factors are anxiety-depressive syndrome, asymptomatic hyperuricemia and its relationship with genetic markers (genotypes of pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines), as well as pro-, anti-inflammatory cytokines. Based on our own clinical and laboratory studies, the molecular genetic features of the course of unstable angina pectoris are described, depending on the etiopathogenetic risk factors. The book is intended for cardiologists, therapists, general practitioners, students and researchers interested in the problems of the cardiovascular system.

ISBN 978-9943-6977-9-9

© ТАШКЕНБАЕВА Э.Н., НАСЫРОВА З.А.. 2021 г.

© ТИВБИҲОТ КО'ЗГУСИ, 2021 г.

ПРИНЯТЫЕ СОКРАЩЕНИЯ

IL-	интерлейкин
HADS-	госпитальная шкала
HADS-A-	тревожность
HADS-D-	депрессия
eNOS -	эндотелиальная NO – система
NO -	оксид азота
SNP-	Single Nucleotide Polymorphism (Однонуклеотидный полиморфизм)
АБ-	атеросклеротическая бляшка
АВ-	апостериорная вероятность
АГ -	артериальная гипертензия
БГУ -	бессимптомная гиперурикемия
ГГФТ-	гипоксантин-гуанинфосфорибозилтрансфераза
ДАД -	диастолическое артериальное давление
ДЭ -	дисфункция эндотелия
ИБС -	ишемическая болезнь сердца
ИМпST-	инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST
ИМбпST-	инфаркт миокарда без подъема сегмента ST
КА-	коэффициент атерогенности
КБЗ-	коронарная болезнь сердца
КДР -	конечный диастолический размер
КСР -	конечный систолический размер
ЛП -	левое предсердие
ЛТ-	личностная тревожность
МК -	мочевая кислота
НС-	нестабильная стенокардия
ОИМ -	острый инфаркт миокарда
ОКС-	острый коронарный синдром
ПИКС-	постинфарктный кардиосклероз
САД -	систолическое артериальное давление
СС -	стабильная стенокардия
ССЗ -	сердечно-сосудистые заболевания
ССС -	сердечно-сосудистая система
СТ-	ситуативная тревожность
ТДС-	тревожно-депрессивный синдром
ТрТ-	традиционная терапия
УМК-	уровень мочевой кислоты
ФВЛЖ-	фракция выброса левого желудочка
ФК -	функциональный класс
ФНО-α-	фактор некроза опухоли
ХСН -	хроническая сердечная недостаточность
ЧСС -	частота сердечных сокращений
ЭТ-1 -	эндотелин – 1

ПРЕДИСЛОВИЕ

Ишемическую болезнь сердца (ИБС) рассматривают в последнее время как полиэтиологическое заболевание с выраженной психосоматической детерминантой. На сегодняшний день существуют достаточно много теорий и моделей возникновения психосоматических факторов и способов их классификации, которые показывают, что невозможно расчленить изолированно психические и физиологические констелляции, которые могли бы охватить весь спектр проявлений при данном виде заболеваний. Однако все гипотезы в конечном итоге сводятся к тому, что психологическая дезадаптация - это один из глобальных факторов психосоматической патологии. Кроме того, одним из основных моментов развития заболеваний системы кровообращения является нарушение функции эндотелия сосудов, участие системного воспаления, иммунной активации в развитии и прогрессировании сердечной патологии, которые определяют неблагоприятный прогноз и высокий кардиоваскулярный риск. Не отрицается тот факт, что в основе перечисленных нарушений в организме лежат именно психосоматические факторы риска, которые недостаточно изучены и требуют дальнейшего рассмотрения.

По мере развития и прогрессирования ИБС повышается синтез провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли - (ФНО- α), интерлейкин - 1 (ИЛ-1), интерлейкин -6 (ИЛ-6) и др., которые в свою очередь, определяют развитие ремоделирования миокарда ЛЖ.

По данным литературы последних лет, сердце часто становится органом, где реализуется повреждающее действие стресса, в результате чего психосоматические факторы оказывают существенное влияние на возникновение и прогрессирование ССЗ. К ним относятся: депрессия, тревога, индивидуально-личностные черты, социальная изоляция и стресс. Многочисленные исследования показали, что депрессия наиболее распространена среди пациентов с нестабильными вариантами стенокардии, артериальной гипертензией, инфарктом миокарда и инсультом. Причины депрессии у больных с ишемическими болезнями сердца многофакторные и включают в себя также генетическую предрасположенность, стрессовые воздействия, биологические и психологические негативные факторы.

Возрастает значимость изучения повышения уровня мочевой кислоты в крови и взаимосвязи ее с различными вариантами клинического течения ИБС и различными полиморфными видами генов URAT1, GLUT9, TNF- α , что в свою очередь позволяют считать генотипы данных генов дополнительными маркерами повышенного риска развития заболевания в узбекской популяции. Выявлено влияние полиморфизма изучаемых генов на прогрессирование нестабильных вариантов стенокардии. В настоящее время до конца не ясно, что лежит в основе психосоматического феномена у больных ИБС. Обсуждаются разные теории, которые могли бы объяснить «пересечение» разных аспектов патогенеза в этих нозологических формах. Одним из основных изучающих патогенетических аспектов является «цитокиновая» гипотеза. В основе этой гипотезы лежит предположение о том, что тревожно-депрессивный синдром проявляется при повышенной секреции провоспалительных цитокинов.

Значительный интерес в последние десятилетия отводится различным вариациям в генах, которые кодируют ферменты и участвуют в метаболизме гомоцистеина и фолиевой кислоты. Полиморфизмы генов метионинсинтетазы (MTRR) A2756G, метионинсинтетазредуктазы (MTRR) A66G и бетаингомоцистеинметидтрансферазы (BHMT) G742A участвуют в патогенезе и повышают риск его развития, что ещё раз доказывает влияние тревожно-депрессивного синдрома на механизмы течения ИБС. Однако по литературным источникам последних лет мы не увидели данные о взаимосвязи нескольких психосоматических факторов в прогрессировании коронарной болезни сердца, в частности между тревожно-депрессивным синдромом, гиперурикемией и цитокиновым дисбалансом.

Эти данные делают актуальным исследование, направленное на раскрытие взаимосвязи между различными патогенетическими звеньями в формировании и прогрессировании ИБС для разработки новых подходов к персонализированной терапии.

ГЛАВА 1. Обзор литературы

Современные взгляды о механизмах прогрессирования ИБС

В нынешние дни кардиоваскулярные заболевания (КВЗ) продолжают оставаться актуальной проблемой как в мировой, так и в национальной медицине [2, 162], так как являются причиной смерти номер один среди мужчин и женщин как в развитых стран мира, так и в развивающихся [160]. Во всем мире одной из самых распространённых форм коронарной болезни сердца является нестабильная стенокардия (НС). НС остается одной из наиболее острых проблем в кардиологии и составляет около 75-80% всех случаев острой коронарной недостаточности. Течение НС всегда связано с высоким риском внезапной смерти, острого инфаркта миокарда, приводящего к ремоделированию сердца, а также является основной причиной инвалидности и повышенной смертности среди населения всех развитых и развивающихся стран мира, которая заставляет нас искать новые возможности для прогнозирования, оценки рисков, диагностики, профилактики и лечения. На сегодняшний день многими авторами подчеркивается, что генетическая предрасположенность и факторы окружающей среды приводят к развитию атеросклеротических бляшек в стенках сосудов коронарных артерий, что приводит к снижению перфузии миокарда [160].

По данным ВОЗ, КВЗ является ведущей причиной смерти в мире (WHO, 2013, 2018). Ишемическая болезнь сердца (ИБС), а также все хронические заболевания протекают с периодами дестабилизации и стабилизации. Нестабильная стенокардия (НС) - это период дестабилизации коронарных болезней, который предупреждает о развитии инфаркта миокарда и связанных с ним осложнений, считается промежуточным периодом между стабильным и нестабильным течением ИБС. Нестабильная стенокардия - это тяжелая форма ИБС, но при правильном оказание помощи считается

обратимой, например, прединфарктное состояние и входит в понятие острого коронарного синдрома, что означает высокий риск развития кардиоваскулярных заболеваний. Зачастую приступ нестабильной стенокардии сопровождается изменениями ЭКГ данных, как кратковременное уменьшение или горизонтальное увеличение сегмента «ST», которое свидетельствует о трансмуральном повреждении миокарда, или же формирование отрицательных зубцов «Т» в двух и более смежных отведениях [84, 85, 62, 180]. К большому счастью при правильном лечении, эти явления обратимы. Ретроспективный анализ симптомов показывает, что накануне развития инфаркта миокарда у 70-80% случаев, была дестабилизация стенокардии. Следует подчеркнуть, что разделение стенокардии на стабильную и нестабильную имеет большое практическое значение, поскольку нестабильное течение стенокардии свидетельствует о высокой вероятности развития острого коронарного синдрома, который моментально может трансформироваться в острый инфаркт миокарда. Как следует из определения, наиболее важным звеном в патогенезе развития ИС лежит лабильность коронарного кровотока, связанная с нестабильностью просвета коронарной артерии, причиной которой являются разрыв атеросклеротической бляшки, тромбоз и вазоконстрикция [24, 39].

На сегодняшний день нет единой теории патогенеза развития ИБС. Но одной из важных изученных теорий является атеросклеротическая, в развитии этой же теории рассмотрены более сотни гипотез. Наиболее значимыми являются представления об тромбогенной теории С. Rokitansky, Duguid J. B. (1948), согласно которой сначала формируется париетальный тромб, затем формируется атеросклеротическая бляшка, и эти процессы тесно связаны [17]. Кроме того, можно остановиться на липидно-инфильтративной теории Н.Н. Аничков, согласно которому атеросклероз развивается в результате инфильтрации в артериальную стенку экзогенного холестерина. Р. Росс и Л. Харкер (1976) предложили рассматривать атеросклероз как воспалительное заболевание, в основе которой лежит нарушение проницаемости и повреждение эндотелия в ответ на различные факторы раздражения. Академик И.В. Давыдовский (1969) рассматривал атеросклероз не как заболевание, а как возрастные явления, при котором происходят атрофия, разрушение, снижение метаболизма артериальных тканей и резкое увеличение проницаемости артериальной стенки для

высокомолекулярных белков плазмы. В течение некоторого времени воспалительная теория и теория липидной инфильтрации противопоставляли патогенезу образования атеросклероза. Однако на сегодняшний день все сомнения разрешились и каждый из этих факторов играет определенную роль в патогенезе атеросклероза, и большое внимание уделяется изучению воспалительному механизму [50].

В последние годы стали тщательно изучать роль тревожно-депрессивного синдрома (ТДС) в развитии и прогрессировании коронарной болезни сердца. Многие эпидемиологические и обсервационные исследования показали, что депрессия является независимым предиктором развития ишемической болезни сердца. В частности, ИБС развивается у пациентов с тревожно-депрессивным синдромом (ТДС) чаще, чем у здоровых людей. Пациенты с ишемической болезнью сердца в анамнезе и страдающие депрессией имеют более высокий процент неблагоприятных сердечно-сосудистых катастроф, чем пациенты без аффективных расстройств [27]. Несмотря на то, что связь между ТДС и ИБС в настоящее время представляется неоспоримой, нет ясности в патогенезе развития сопутствующих патологий этих состояний. Нет конкретного понимания того, почему пациенты с ТДС предрасположены к развитию ишемической болезни сердца, почему депрессия и беспокойство чаще развиваются у пациентов с ишемической болезнью сердца, почему эти пациенты подвержены нежелательным сердечно-сосудистым осложнениям и есть ли возможность влиять на общие аспекты патогенеза?

В дополнение ко всем этим теориям имеется еще и иммунологическая концепция развития атеросклероза, которая считается также очень популярной. Согласно данной концепции, повреждение эндотелия сосудов и развитие атеросклеротического процесса обусловлено совместным действием двух компонентов, как липидный обмен и иммунные факторы [42].

Таким образом, выше перечисленные факторы показывают, что возникновение и прогрессирование нестабильной стенокардии, могут быть связаны с воспалительными процессами, приводящими к образованию и формированию атеросклеротических бляшек, их разрушению и, в конечном итоге, к нарушению коронарного кровообращения и потенциальному некрозу миокарда.

Связь бессимптомной гиперурикемии и цитокинового дисбаланса в патогенезе развития сердечно-сосудистых осложнений

В последние дни среди больных ИБС наблюдаются частые случаи с бессимптомной и клинически выраженной гиперурикемией, которые угрожают жизни пациентов с сердечно-сосудистыми патологиями; поэтому интерес к изучению течения гиперурикемии у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями возрастает. В ходе исследования многих авторов выяснилось, что как бессимптомная, так и симптомная гиперурикемия встречается примерно у 3–38% населения всего мира. Изменения уровня мочевой кислоты в сыворотке крови зависит от возраста, пола, типа питания и многих других факторов. Повышение уровня мочевой кислоты в крови является результатом нарушения метаболизма пурина и чрезмерного потребления пищевых пуринов, их синтеза и выведения из организма.

Сывороточная мочевая кислота обычно бывает двух видов, связанная с белками и свободная, которая составляет более 3/4. Пурины самостоятельно способны синтезироваться в организме или же поступать в организм извне. Основными источниками биосинтеза пурина являются фосфорибозилпирофосфат и глутамин, из которых образуется инозиновая кислота, которая расщепляется до гипоксантина и ксантина под воздействием фермента ксантиноксидазы или превращается в адениловую и гуаниловую кислоты, которые тоже расщепляются в гипоксантин и ксантин, из них и образуются ураты [73, 104, 106]. Основная часть МК нейтрализуется почками, а меньшая часть нейтрализуется в пищеварительном тракте до углекислого газа и аммиака. Кишечный уриколиз является компенсаторным явлением в снижении почечной экскреции мочевой кислоты. Процесс уриколиза происходит в почках, печени и легких. Почти вся мочевая кислота абсорбируется в проксимальных канальцах.

Небольшое количество мочевой кислоты выделяется с потом, слюзью, кишечным соком и желчью. Нарушение пуринового обмена вносит незаменимый и значительный вклад в нарушение почечного процесса, обострение течения артериальной гипертензии (АГ) и ишемической болезни сердца (ИБС). Многие исследователи считают, что процесс выведения мочевой кислоты почками можно разделить на четыре основные фазы: фильтрация уратов мононатрия; реабсорбция в проксимальных канальцах; активная секреция и реабсорбция в проксимальных канальцах, но дистальнее первичной

реабсорбции. В норме ураты прошедшие фильтрацию почти полностью абсорбируются и степень экскреции мочевой кислоты определяется скоростью секреции и реабсорбции секретлируемых уратов. Но увеличение МК в крови объясняет относительное замедление секреции и реабсорбции канальцевых уратов, в результате чего снижается нейтрализация.

Такие ученые как Kang D.H., Nakagawa T. (2011) выдвинули гипотезу о связи повреждающего эффекта гиперурикемии с прямым нефротоксическим действием мочевой кислоты. Они выделяют 3 основные клинические формы гиперурикемии, одна из самых часто встречающихся *латентных форм* бессимптомная, вторая *артритная*, которая часто встречается у пациентов с острой и хронической подагрой и третья, *висцеральная* (почечная, сердечно-сосудистая и др.). Следует подчеркнуть, что повышение уровня мочевой кислоты в крови может быть, как постоянным состоянием, так же и переходящим [74, 75, 137]. По данным, полученным Gulleton V.F. et al. (1999) у 300 случайных амбулаторных больных гиперурикемия была зарегистрирована в 23% случаев. Кроме того, у 5% этих пациентов были люди с вторичной гиперурикемией, причинами которой могут быть: выраженное увеличение мочеиспускания крови с усилением какого-либо ухудшения клеток; снижение экскреторной функции почек; различные нарушения обмена веществ; респираторный ацидоз [85]. В исследованиях Ташкенбаевой Э.Н., Аляви Л.А. было обследовано 105 пациентов с ОИМ, у пациентов с умеренно высоким содержанием МК активность КФК и МВ КФК превышала контроль на 21,3% и 15,0%, а у пациентов с чрезмерно высоким содержанием МК в 36,7 и 85,0%, также в этом исследовании было доказано снижение уровня NO: у пациентов с умеренно высоким содержанием МК в крови - у 31,8%, у пациентов с чрезмерно высоким содержанием МК в крови - 44,1%, а также у больных ОИМ с чрезмерно высоким уровнем МК в крови отмечаются более низкие значения эхокардиографии. В среднем у больных с ОИМ ФВЛЖ составила $38,9 \pm 1,120\%$ КДИ - $65,5 \pm 2,42 \text{ мл/м}^2$, КСИ- $33,6 \pm 2,21 \text{ мл/м}^2$ [73, 80].

Связь между УМК и сердечно-сосудистой заболеваемостью наблюдалась как минимум в 20 эпидемиологических и клинических исследованиях с участием более 100 000 пациентов. Подробный обзор показывает, что взаимосвязь между УМК и ишемической болезни сердца заболеваемости, смертности от сердечно-сосудистых

заболеваний и смертности от любых причин является спорной. Более половины исследований (11 из 20, 55%) обнаружили значительную независимую связь между УМК и клиническими событиями в большинстве подгрупп (у женщин).

Кроме того, в последнее время накапливается все больше фактов, указывающих на важность воспалительных изменений в сосудистой стенке как фактора атеросклероза и связанного с этим более раннего и более частого развития неблагоприятных сердечно-сосудистых заболеваний и сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с бессимптомной гиперурикемией. Было установлено, что многие маркеры воспаления (интерлейкин-1, -6, TNF- α и др.) связаны с высоким риском развития и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний. [74, 75]. Недавние исследования показывают важность патогенетической роли эндотелиальной дисфункции и иммунно-воспалительных механизмов в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний. Однако до недавнего времени изменения функционального состояния эндотелия сосудов и иммунного статуса при ИБС, связанные с бессимптомной гиперурикемией, остаются недостаточно изученными. ИБС выполняет функцию запускающего и модулирующего механизма в отношении ряда патологических изменений в системе кровообращения, которые определяют продолжительность жизни человека: атеросклероз, ишемические и склеротические изменения в органах, развитие цереброваскулярной, сердечной и почечной недостаточности. Актуальность проблемы изучения комбинации этих двух патологий заключается не только в высокой распространенности, но и в том, что эта комбинация значительно увеличивает риск развития сердечно-сосудистых катастроф, вызывая высокий уровень смертности для этой категории пациентов.

Многие исследования показали, что цитокины (IL-1, TNF- α , IL-4, IL-10) оказывают сильное повреждающее действие на миокард. Из-за этого происходит большое выделение свободных радикалов, которые разрушают фосфолипиды мембран кардиомиоцитов и приводят к дисфункции миокарда [199, 200].

Одним из основных патогенетических звеньев в развитии ИС является провоспалительный цитокин TNF- α , так как его продукция превышает продукцию других цитокинов. TNF- α продуцируется ишемическими клетками сердца при дестабилизации ишемической болезни сердца, в частности при остром инфаркте миокарда.

Повышенный уровень TNF- α способствует повышению других цитокинов, таких как IL-1, IL-6, и молекул адгезии, таких как ICAM-1. У пациентов с ишемической болезнью сердца уровни TNF- α в крови выше, чем у здоровых людей, что указывает на связь между активностью воспаления при атеросклерозе и клиническими проявлениями заболевания коронарной артерии [167,172].

В исследовании Н.Е. Закировой и её соавторов обнаружили, что стенокардия II ФК характеризуется высокими уровнями противовоспалительных цитокинов IL-4 и IL-10 с относительно нормальными значениями IL-1 β , IL-6, TNF- α . При увеличении ФК стенокардии уровень провоспалительных цитокинов увеличивается, а уровни IL-4 и IL-10 снижаются. Наиболее значимые изменения в статусе цитокинов были обнаружены при стенокардии ФК IV: сверхэкспрессия провоспалительных цитокинов IL-1 β , IL-6 и TNF- α , дефицитных по IL-4 и IL-10. Баланс, наблюдаемый при стабильном течении стенокардии ФК II, по-видимому, является следствием одного из физиологических механизмов, регулирующих баланс между про- и противовоспалительными цитокинами, и отражает возможность подавления процессов воспаления атеросклеротической бляшки вследствие блокирования секреции провоспалительных цитокинов с повышенной продукцией IL-4 и IL-10 [172].

IL-10 является фактором ингибирования воспаления и цитокинового каскада. Он снижает активность Т-хелперов типа 1, а также синтез IF- γ [172, 193, 199], уменьшает секрецию провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-12, TNF- α) активированными моноцитами. IL-10 ингибируя взаимодействие нейтрофилов с эндотелием оказывает кардиозащитную функцию, ограничивая чрезмерный иммунный ответ. Снижение же его показателей, ведет к активации моноцитов и провоспалительных цитокинов (IL-1, IL-6, IL-8, IL-12, TNF- α).

IL-10 способен ингибировать активность макрофагов, которые в свою очередь являются основными триггерами гиперкоагуляции, этим и уменьшают повреждающее действие и тромбоз атеросклеротической бляшки. А также IL-4 и IL-10 ингибируют экспрессию тканевого фактора, тем самым обеспечивают гипокоагуляцию и повышенную секрецию активатора плазминогена, что способствует его превращению в плазмин, основной компонент фибринолитической системы плазмы. Многие авторы указывают, что самый высокий уровень IL-10 был обнаружен у пациентов с СН ФК II

- III на фоне постинфарктного кардиосклероза по сравнению с группой пациентов без СН ФК II - III. С увеличением ФК стенокардии уровень провоспалительных цитокинов увеличивается, в то время как уровни IL-4 и IL-10, напротив, снижаются [80, 199]. Увеличение уровня IL-10 свидетельствует о развитии фиброзных процессов в стенках сердца и кровеносных сосудов. Процесс ремоделирования миокарда обусловлен влиянием многих факторов, в том числе гибели КМЦ от некроза и апоптоза, а также нарушением структурно-функционального состояния внеклеточного матрикса на фоне увеличения процесса фиброза (Национальное руководство по диагностике и лечению ХСН, четвертый пересмотр, 2013). Сильный фиброз миокарда и стенок сосудов препятствует их растяжению при кровоснабжении. С одной стороны, это затрудняет кровоснабжение ЛЖ и приводит к увеличению диастолической недостаточности, с другой стороны, оно может защищать оставшиеся мышечные волокна миокарда от перенапряжения во время диастолы в течение некоторого времени, что позволяет им работать более эффективно по закону Франк-Старлинга: сила сжатия сердце во время систолы прямо пропорционально его наполнению во время диастолы. Ограничение расширения сосудов, особенно в эластичных артериях, приводит к увеличению венозного возврата и дополнительной нагрузке на сердце. Таким образом, анализ литературных данных показал, что воспаление играет ключевую роль в патогенезе коронарного атеросклероза, который является патоморфологической основой сердечной недостаточности [135, 172].

Таким образом, противовоспалительные цитокины участвуют в ограничении активности воспалительного ответа, подавлению секреции провоспалительных цитокинов и уменьшению тяжести повреждения тканей. Снижение уровня в плазме крови противовоспалительных цитокинов, значительное повышение провоспалительных цитокинов, указывает на более высокий риск развития кардиоваскулярных осложнений. Использование приведенных данных в клинической практике поможет выявить группы риска, улучшить качество диагностики, лечения, профилактики и прогнозирования кардиоваскулярных заболеваний.

Роль психоэмоциональных расстройств на течение нестабильной стенокардии

Данные различных исследований показывают, распространенность депрессии среди населения старших возрастных групп, которая колеблется от 9 до 30% [14, 50, 58]. В частности, среди пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) депрессия встречается чаще, чем среди населения, составляя, по разным данным, 18–65% [88, 89]. Различные исследования выделяют несколько важных факторов риска развития расстройств настроения при соматических заболеваниях.

Итак, благодаря результатам С.Л. Соловьева, влияние биологических и социальных факторов, сопровождающих формирование агрессии и агрессивного поведения, было установлено на моделях здоровых пациентов с эндогенными психическими заболеваниями (например, шизофрения), пациентов с психосоматическим заболеванием (например, ишемическая болезнь сердца). Исследование выявляет прямую связь между тревожностью у пациентов с ишемической болезнью сердца и тенденцией к чрезмерному контролю эмоций, которые связаны с повышенным эмоциональным стрессом. Кроме того, показана важная роль биологических факторов, таких как наличие эндогенных психических заболеваний, определяющих формирование деструктивных форм реализации тревожности в условиях ограниченной способности социализировать человека. Выявлено несколько психологических факторов формирования тревожности у здоровых, больных ИБС, а именно: эгоцентризм, эмоциональная лабильность, низкий уровень эмпатии, трудности в социальных отношениях [20, 27, 39, 42].

В исследовании Бисалиева Р.В. основное внимание уделяется психологическим факторам клинической динамики ишемической болезни сердца, специфическим для каждой клинической формы заболевания, связанным с преходящими инсультами:

- ✓ среди пациентов с диагнозом ИБС, безболезненной ишемии, отчетливые отношения были продемонстрированы напряжением, подавленной агрессивностью, самоповреждением и низким уровнем эго-защитных реакций;
- ✓ среди пациентов со стабильными клиническими симптомами ишемической болезни сердца инфаркт миокарда чаще встречался с физической, непрямой и вербальной агрессией, снижением ценности

общения и взаимодействия, обидой, уменьшением уровень личной ответственности;

✓ у пациентов с ишемической болезнью сердца была продемонстрирована особая взаимосвязь: выраженность защитных реакций эго, негативность, потребность в любви и принятии, депрессия, уход от реальности, чувство вины.

Кроме того, результаты последних исследований не исключают роли иммунного воспаления в возникновении и прогрессировании аффективных расстройств тревожно-депрессивного спектра при ИБС. Ассоциация ишемической болезни сердца и тревожных расстройств встречается в последние годы все чаще и чаще и увеличивает смертность таких пациентов в 2-4 раза. Яркой иллюстрацией этого феномена стала разработка так называемой «цитокиновой» гипотезы депрессии [39, 51, 57, 58], которая указывает влияние воспалительных цитокинов на формирование депрессивных расстройств. В соответствии с этой моделью периферический иммунный ответ вызывает синтез или появление цитокинов и их рецепторов в паренхиме головного мозга, что может привести к хроническому локальному воспалительному процессу в областях мозга, ответственных за симптомы депрессии.

Исследования Козлова С.Н. и его соавторов (2010) показывают, что при сравнении маркеров воспаления цитокинов у пациентов с коронарной болезнью сердца, в зависимости от наличия или отсутствия депрессивно-тревожного состояния, наблюдается повышение уровня провоспалительных интерлейкинов IL-6 и TNF α у пациентов с сопутствующей патологией. Благодаря данным, полученным в этом исследовании, можно объяснить причину возможной высокой смертности у пациентов с ИБС при наличии расстройств настроения. Сообщалось о повышении уровня провоспалительного цитокина IL-6 у пациентов с ИБС в сочетании с тревожными расстройствами. У пациентов с ИБС в сочетании с депрессивными расстройствами уровни не только IL-6, но и TNF α были значительно выше. У пациентов с ишемической болезнью, связанной с депрессией тревоги, уровень TNF α был значительно выше [39].

Следует отметить, что не только большая депрессия, но и легкая депрессия оказывает негативное влияние на прогноз.

Исследования, посвященные изучению приверженности и задержки сердечной недостаточности (HART- Heart Failure Adherence

and Retention Trial), показали, что депрессия является сильным предиктором реадмиссии. Самое длительное последующее исследование, проведенное более 12 лет в Медицинском центре Университета Дьюка (США), показало, что депрессия была связана с повышенной смертностью от всех причин, независимо от традиционных факторов риска. В результате уровень выживаемости пациентов имел обратную зависимость от тяжести депрессии. К сожалению, вопрос о взаимосвязи между симптомами депрессии и нарушением систолической функции левого желудочка остается недостаточно изученным [59, 88, 89].

У пожилых людей с изолированной артериальной гипертензией (ИСАГ) с симптомами аффективных расстройств наблюдается более выраженное структурное ремоделирование миокарда - его ремоделирование, увеличение процента эксцентрической гипертрофии ЛЖ и скрытой систолической дисфункции. Эти структурные изменения в некоторой степени зависят от длительности заболевания, степени повышения систолического артериального давления, наличия депрессии и могут иметь неблагоприятное прогностическое значение. Выяснение указанных обстоятельств способствует более глубокому разбору патогенетических звеньев данной проблемы, оптимизации лечения, что имеет важное практическое значение [50, 59, 71, 81, 89]. При наличии депрессии у пациентов часто наблюдаются вегетативные симптомы, такие как тахикардия, кардиалгия, запоры, артериальное давление, диспепсические расстройства, головные боли, нарушения сна и другие. Степень выраженности эмоциональных расстройств различна. В легких случаях пациенты жалуются на плохое настроение, депрессию, грусть, сопровождающиеся склонностью к сомнениям, неуверенностью в своем будущем, умственной и физической усталостью. В тяжелых случаях возникает мучительный опыт сильнейшей меланхолии и отчаяния, чувство безнадежности, бессмысленности в жизни («витальная тоска») [71, 92, 128].

По данным исследования Ф. И. Белялова и соавт. [14], даже у пациентов с диагностированной нестабильной стенокардией снижение качества жизни связано в большей степени с тревогой и депрессией, чем соматическими факторами (изменения электрокардиограммы, уровень тропонина Т, глюкозы и холестерина), этим и объясняется ухудшение качества жизни больных сердечной недостаточностью [8, 177].

И не только у больных с сердечной недостаточностью, так в исследованиях Хабаровой Т. Ю. и ее соавт., изучалось влияние тревожно - депрессивных нарушений у пациентов с церебральным инсультом.

Для выявления депрессивных и тревожных расстройств были выбраны следующие методы [11, 12]:

Шкала депрессии Гамильтона - HDRS (М. Гамильтон);

Шкала Цунга для самооценки депрессии (Zung W. W. K. v Durham N. C);

Шкала оценки беспокойства Гамильтона (HARS)

Шкала реактивной и личной тревожности Спилбергера (С. D. Spielberger).

Цветовой тест Люшера [58].

Результаты исследования показали следующее: - умеренная депрессия у 35,2%, высокая депрессия у 23,3%, легкая депрессия у 41,5%, отсутствие депрессивных расстройств - 2,6%; низкий уровень тревоги у 13,4%, умеренный уровень тревоги - 51,55%, высокий уровень тревоги - у 35,05% пациентов с инсультом. До психокоррекционной меры у пациентов с инсультом были характерны следующие характеристики: ранимость, раздражительность, несдержанность, беспокойство, сниженная самооценка, самокритичность, неуверенность в своих возможностях.

Данные современной литературы показывают, что для выявления тревожно-депрессивного расстройства использование шкалы HADS наиболее приемлемо, что позволяет установить выявленные симптомы в соматической больнице.

Взаимосвязь гиперурикемии с психозмоциональными расстройствами у больных с ИБС

В последние десятилетия одной из глобальных проблем медико-социальных и экономических проблем современного общества являются сочетанное течение кардиоваскулярных заболеваний с метаболическими нарушениями, а присоединение к ним психологических расстройств многократно увеличивает риск развития макрососудистых атеросклеротических заболеваний. У больных коронарной болезнью сердца, ассоциированной с гиперурикемией и другими метаболическими нарушениями депрессивные расстройства достаточно часто встречается. Однако связь между гиперурикемией и депрессией до конца не изучена.

Многие исследования показали, что при гиперурикемии риск развития депрессивных расстройств увеличивается с возрастом и чаще встречается у женщин, чем у мужчин, а также у пациентов с гипертонией, инсультом и ишемической болезнью сердца. Нестероидные противовоспалительные препараты и препараты для лечения гиперурикемии показали положительную динамику в лечении депрессивных расстройств. Метаболические расстройства, такие как повышенный индекс массы тела (ИМТ), центральное ожирение, гиперлипидемия, гипергликемия и гиперурикемия, тесно связаны с депрессивными расстройствами, вызывающими тревогу. Кроме того, среди пациентов с расстройствами настроения частота метаболического синдрома выше, чем в общей популяции, что оказывает значительное влияние на качество жизни депрессии.

Среди пациентов с психосоматическими расстройствами часто встречается гиперурикемия, а у пациентов с гиперурикемией вероятность развития психосоматических расстройств в 1,8 раза выше. В развитии депрессии большую роль играет пуринергическая дисфункция, включая изучение генетических изменений и периферических пуринергических биомаркеров и исследования нейровизуализации. Б. Сперлаг и соавт. (2012) изучили все возможные литературные источники, чтобы объяснить влияние пуринового рецептора P2x7 и его активации на настроение, которые связаны с поведением вследствие высвобождения глутамата и изменениями в нейрональной пластичности при депрессивных расстройствах. Подагра и нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) могут оказывать интерактивное воздействие на депрессию, а НПВП могут даже опосредовать связь между подагрой и депрессией. Воспалительный иммунный ответ участвует в патогенезе гиперурикемии с высоким уровнем С-реактивного белка, количеством нейтрофилов в крови и уровнем цитокинов, таких как ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6, а также ФНО- α . НПВП широко используются при лечении острой подагры. Известно, что депрессивные расстройства связаны с измененной и нерегулируемой иммунной системой, включая изменения в фазе сывороточного белка и цитокинов [103, 135].

Гипотеза о роли цитокинового дисбаланса в развитии депрессии важна, так как она оказывает влияние на центральные уровни серотонина, активацию микроглии, гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси (НРА) и нейропластичность. НПВП, такие как

ацетилсалициловая кислота (АСК) считается одним из старейших и самых известных препаратов в мире, который необратимо ингибирует циклооксигеназу-1 и -2 и тем самым снижает уровень провоспалительного цитокина TNF- α и ИЛ-6 [27,161].

Проведено достаточное количество клинических исследований, в которых использовали в качестве дополнительной терапии аллопуринол у пациентов с биполярным расстройством. Результаты метаанализа продемонстрировали положительную эффективность аллопуринола как пуринергических модуляторов в качестве адъювантной терапии биполярной мании по сравнению с плацебо [27].

На сегодняшний день одним из актуальных и современных понятий в медицине являются уровень мочевой кислоты, особенности психоэмоциональной сферы у больных ишемической болезнью сердца. Вместе с тем стратификации риска у данных пациентов предусматривает общую стратегию профилактики, лечения и прогноза ИБС с учетом личностных, медицинских и социальных характеристик пациента [29, 191, 202]. Исследования И. В. Давыдовского подтвердили, что гипертоническая болезнь является болезнью образа жизни современного человека. В этом аспекте артериальную гипертензию следует рассматривать как психосоматическую проблему, которая по сути предопределяет решение вопросов взаимосвязи соматического, психологического, социального единства с точки зрения современного понимания и видения психосоматики [55, 201]. По 29 результатам многоцентрового проспективного исследования КООРДИНАТА (2005 г.) депрессивная симптоматика ухудшает прогноз у больных АГ и ишемической болезнью сердца. Ряд эпидемиологических исследований проведенных на основе многофакторного анализа успешно продемонстрировали, что психологические факторы, как предшественники ССЗ, играют большое значение в развитии и прогрессировании заболевания, чем классические факторы риска – гиперхолестеринемия, курение, гиподинамия [55, 203].

Кроме того, Бекезин В. В. в своих исследованиях (2012 г.) [8, 14, 55] отметил, что у пациентов с «истинной» АГ и ожирением, в отличие от пациентов с АГ «белого халата» более высокие показатели тревожности и депрессии. Более высокие уровни тревожности и депрессии у больных с ожирением и АГ «белого халата», по

сравнению с больными контрольной группы, требуют проведения психологической коррекции до формирования у них «истинной» АГ.

К большому сожалению, связь тревожно-депрессивного синдрома с другими факторами риска, состоянием гемодинамики, эндотелиальной дисфункцией у больных ИБС с гиперурикемией достаточно неизучены, что говорит о актуальности и о необходимости детального изучения этой проблемы.

Генетическая предрасположенность на воздействие стрессовых факторов с учётом иммунного ответа при ИБС

Среди больных ИБС частота встречаемости тревожно-депрессивного синдрома (ТДС) достаточно превышает, чем другие сопутствующие заболевания, что способствует ухудшению течения основного заболевания и качества жизни больного. Предполагают, что в основе таких коморбидных состояний лежат общие патогенетические процессы, к которым можно отнести воспалительный процесс. По данным многих исследователей воспалительные процессы вовлечены в патогенез как ИБС [151, 177, 203], так и депрессии [81], т.е. у больных при ИБС в коморбидности с ТДС отмечаются повышение иммунорегуляторной индукции воспалительных процессов.

На сегодняшний день выдвинута гипотеза о роли цитокинового дисбаланса в развитии депрессии при сердечно-сосудистых заболеваниях, основанная на данных проспективного исследования, которое показало, что высокое содержание белых клеток и CRP в крови больных после развития или обострения сердечно-сосудистых заболеваний являются важными предикторами дальнейшего усугубления ТДС [51, 157].

По результатам исследования Голимбета В.Е и его соавт. [20] видно, что полиморфизма IL-4 (С-589Т) ассоциирован с депрессией, чем и ИБС. Но во многих крупнейших исследованиях доказано, что полиморфизм IL-4 (С-589Т) скорее ассоциирован с ИБС, чем с депрессией. Например, при исследовании двух независимых групп пациентов из разных регионов Европы, которые перенесли инфаркт миокарда, выявлено увеличение частоты генотипа СС по сравнению с контрольной группой. Но в исследованиях Голимбета В.Е и его соавт. [20] не удалось обнаружить ассоциацию генов TNF- α и CRP с депрессией, хотя данные некоторых иммунологических исследований указывают на возможно существующую такую связь [57].

А.Б. Смулевичем и его соавт. [70] была предложена модель депрессии, которая позволяет расширить поиск биологических детерминант этого состояния с учетом представлений о сложности ее этиологии и патогенеза. Согласно этой модели, генетическая предрасположенность вносит большой вклад не только на систему нейротрансмиссии, но и на воздействие стрессовых факторов с учетом иммунного ответа.

В первые W. Smith [171] установил связь депрессии с цитокиновым дисбалансом (в том числе IL-1). Путем инъекции животным IL-1, IL-6, TNF- α , выявил развитие нарушений по типу депрессивных расстройств. При введении добровольцам индуктора синтеза провоспалительных цитокинов, также наблюдалось «нарушение поведения», в виде нарушения эмоционально-волевых и витальных функций.

По данным V.Valkanova et al. [193] у пациентов с тревожно-депрессивным синдромом уровень IL-6 несколько выше, чем нормальных показателей. S.Rudolf et al. [165] считают повышенный уровень IL-6 является одним из объективных показателей наличия депрессивного расстройства, однако речь идет об атипичных формах депрессии. R.Нааракоски et al. [126] в своем исследовании получили данные о том, что IL-6 на прямую связан с депрессией, а связи IL-1beta с депрессией не было обнаружено. Однако E.L.Vieira et al. [195], напротив, обнаружили прямую взаимосвязь IL-1beta с депрессией и значительную разницу показателей с контрольной выборкой без депрессии. В некоторых отечественных исследованиях депрессия ассоциируется с полиморфизмом гена TNF в локусе G238A: гетерозиготный вариант G/A определяется у большего числа пациентов с депрессивной симптоматикой [83]. Также в исследованиях GWAS обнаружена связь отдельных полиморфизмов с депрессивными нарушениями, но фенотипические данные крайне противоречивы [48].

Таким образом, важную роль в патогенезе депрессии отводят TNF- α , так как именно этот цитокин участвует в поддержании гомеостаза и регуляции гематоэнцефалического барьера в центральной нервной системы. Нарушение же проницаемости гематоэнцефалического барьера при ТДС может быть причиной проникновения в головной мозг агентов воспаления [48].

В рамках вышесказанных можно предположить о том, что прогноз кардиоваскулярных заболеваний в коморбидности с ТДС и

на молекулярно-генетическом уровне также неблагоприятный. Предполагается, что в таких случаях у носителей вариаций в структуре генов воспалительных маркеров, связанных с изменением секреции или экспрессии соответствующих белковых продуктов, риск депрессии может быть выше. Но до настоящего времени ассоциация между генами, которые участвуют в воспалительном процессе при ИБС в коморбидности с ТДС изучены недостаточно.

В заключение необходимо отметить, что несмотря на проведенные исследования по данным литературного обзора последних лет изучение генов провоспалительных цитокинов, а также поиска корреляций между клиническими (с учетом фенотипов) и генетическими особенностями с учетом эволюции современных представлений об этиопатогенезе ИБС в коморбидности с депрессией является актуальной, недостаточно изученной проблемой.

Особенности терапии больных нестабильной стенокардией с коморбидной патологией

Тревожно-депрессивные расстройства достаточно часто ассоциируются с ИБС. Пациенты с таким диагнозом характеризуются эмоциональной неустойчивостью, социальной дезадаптацией, возрастанием риска развития более тяжелых как соматических, так и психологических расстройств. Поэтому необходимо таким больным оказать как фармакологическую помощь (применение антидепрессантов), так и нефармакологическую (психотерапия, дозированная физическая нагрузка). Лечение депрессии фармакологическими препаратами не только снижают клинические симптомы, но и значительно снижают выраженность субклинического воспаления, что может быть эффективным в лечении не только тревожно-депрессивного расстройства, но и ишемической болезни сердца.

На данный момент существует большой выбор антидепрессантных препаратов. В клинической практике часто применяемые классы антидепрессантов являются следующие:

- ✓ трициклические антидепрессанты (ТЦА),
- ✓ селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС),
- ✓ ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН),
- ✓ ингибиторы моноаминооксидазы (МАО) [58, 61].

Выбор антидепрессанта проводят с учетом спектра его психотропной активности и преобладающей симптоматики (тревожной или адинамической), соматического состояния больного и противопоказаний к применению препарата, сопутствующей медикаментозной терапии, назначенной в связи с наличием хронических соматических заболеваний, возможных нежелательных лекарственных взаимодействий препаратов [61].

Благоприятное соотношение эффективности и безопасности препаратов группы СИОЗС, позволяет рассматривать их как препараты выбора в гериатрической практике.

Кроме того, СИОЗС пришли на смену трициклическим антидепрессантам и успешно вошли в стандарты лечения депрессантных состояний. К ним относят такие препараты как циталопрам, пароксетин, флуоксетин, флувоксамин, сертралин и т.д. Механизм действия препаратов данной группы является ингибирование обратного захвата серотонина в пресинаптические окончания с послудующим улучшением проведения импульса к постсинаптическим окончаниям. Происходит этот процесс благодаря угнетению функции серотонинового транспортера. При этом же препараты этой группы практически не оказывают влияния на другие нейромедиаторы, благодаря чему они успешно получили своё название.

Однако, последние литературные источники гласят о положительном эффекте таких, препаратов как антитела к белку S 100, которые оказывают антидепрессантное действие и на сегодняшний день препарат диваза успел показать себя в лечение больных ИБС с когнитивными расстройствами [6, 54].

Диваза – препарат который состоит из релиз-активных антител к белку S 100 и эндотелиальной NO синтазе и характеризуется ноотропным, вазоактивным, антиоксидантным, ангиопротективным и антигипоксическим действием. Проведенные в последние годы исследования показали высокую эффективность в отношении нивелирования основных симптомов цереброваскулярных расстройств. О.А.- Шавловская и соавт (2017). [6, 54] проведено наблюдательная программа и дана оценка эффективности и безопасности дивазы, назначаемой с целью коррекции эмоциональных нарушений. Положительная динамика выраженности тревоги, астении и эмоциональной лабильности отмечалось спустя 4 нед. терапии дивазой ($p < 0,05$). Этот препарат снижает содержание в

крови гомоцистеина, который способствует многососудистому стенозированию коронарного атеросклероза и поражений периферических артерий и повышения риска развития ИБС, инфаркта, инсульта.

Таким образом, назначение дивазы для терапии и профилактики ТДС при НС обосновано за счет патогенетического влияния на эндотелиальную дисфункцию и высокого потенциала доказательной базы.

Таким образом, литературные источники гласят об актуальности данной работы и необходимости дальнейшего изучения проблемы тревожно-депрессивного синдрома у больных с ИБС. Кроме того, необходимо проведения раннего скрининга пациентов с ИБС на наличие депрессии для своевременного лечения. Своевременный подход к лечению больных НС даст возможность прогнозировать прогрессирование заболевания, что улучшит результаты лечения ИБС и повысит качество жизни больных данной категории.

Результаты исследования последних данных научной литературы показывают, что ГУ способствует быстрому развитию тревожно-депрессивного синдрома у больных с НС и лечение больных с ГУ должно быть направлено не только на снижение уровня МК, но и на устранение основных проявлений МС, в первую очередь АГ, ИР, ГИ и гиперлипидемии.

До настоящего времени отсутствует четко сформулированная и общепризнанная классификация метаболических препаратов, которые являлись бы эффективными при включении в комплексную терапию больных с ГУ, сочетанной с МС, ИР, ГИ и ССЗ. В связи с этим поиск и изучение эффективных метаболических препаратов и их рациональных комбинаций с базисными средствами лечения ССЗ продолжаются [77, 187, 188].

Важность использования специфических урикозурических препаратов у пациентов с сердечно-сосудистыми патологиями и бессимптомной гиперурикемией требует доказательную базу в рандомизированных исследованиях [7].

Однако ученые твердят что, коррекцию уровня МК в крови необходимо начать с подщелачивания организма, а именно с помощью цитрата калия или бикарбоната калия, витамина С, но не с аллопуринола [34, 55, 100].

В последние годы часто стали применять фебуксостат. Данный препарат является непуриновым препаратом, который обладает

двояким способом ингибирования ксантиноксидазы, а именно ингибирование окисленной ксантиноксидазы и восстановленной ксантиноксидазы, что не оставляет обходных путей образования ксантина из гипоксантина, в отличие от аллопуринола. Препарат в 2009 г. разрешен для лечения подагры. Препарат метаболизируется главным образом в печени, когда аллопуринол выделяется в основном почками. Поэтому фебусостат можно также назначать больным с нарушением функции почек [7, 34].

Исследование APEX, в котором участвовали 1067 пациентов с подагрой при уровне МК в сыворотке крови более 480 мкмоль/л, показало статистически достоверное преимущество фебусостата в дозе 120 мг 1 раз в сутки по сравнению с аллопуринолом в дозе 300 мг. Так как 76-94% пациентов, получавших фебусостат достигли целевых показателей, и только 41% пациентов, принимавших аллопуринол.

Кроме того, в исследованиях FACT, EXCEL, CONFIRMS, а также FOCUS также подтвердило, как эффективность препарата фебусостат в отношении клинических проявлений подагры в отличии от аллопуринола, так и благоприятное влияние на показатели функции почек. Данных о нарушениях фертильности, или же тератогенного эффекта на плод не выявлены. Эффект лекарственного средства наступает довольно быстро, что делает возможным повторное определение концентрации мочевой кислоты через 2 нед. Цель лечения - снижение концентрации мочевой кислоты и поддержание ее на уровне <6 мг/дл (357 мкмоль/л) [75, 79].

Таким образом, применение фебусостата имеет значение в профилактике и терапии сердечно-сосудистых нарушений. Результаты проведенных исследований свидетельствуют об эффективности применения фебусостата при таких состояниях, как стенокардия, атеросклероз, ИБС, ИБС в сочетании с гиперурикемией, ХСН, перемежающаяся хромота. Кроме того, не исключено что фебусостат также благоприятно влияет на уровень цитокинов, что введет к уменьшению воспалительного процесса и улучшению прогноза ССЗ.

ГЛАВА 2.

Современные представления ИБС, стратификация риска и генетическая архитектура

Современные представления о ишемической болезни сердца

Ишемия определяется как недостаточное кровоснабжение в определенной области из-за закупорки кровеносных сосудов, снабжающих эту область. Ишемия означает, что какой-либо орган (например, сердце) не получает достаточно крови и кислорода. Ишемическая болезнь сердца - это повреждение миокарда, вызванное нарушением коронарного кровообращения в результате дисбаланса между коронарным кровотоком и метаболическими потребностями сердечной мышцы. Другими словами, миокарду нужно больше кислорода, чем его снабжает кровь. ИБС может протекать остро (в виде инфаркта миокарда), а также хронически (периодические приступы стенокардии). Хотя сужение может быть вызвано сгустком крови или сужением кровеносного сосуда, чаще всего это вызвано накоплением атеросклеротических бляшек в просвете сосуда, которое называется атеросклерозом. Когда приток крови к сердечной мышце полностью блокируется, клетки сердечной мышцы умирают, что называется сердечным приступом или инфарктом миокарда (ИМ). Большинство людей с ранней (менее 50%) ИБС не испытывают симптомов или ограничения кровотока. Однако по мере прогрессирования атеросклероза, особенно если его не лечить, могут возникать симптомы. Чаще всего они возникают во время физических упражнений или эмоционального стресса, когда потребность в кислороде, переносимом кровью, увеличивается [196].

Дискомфорт, возникающий при недостатке кислорода в сердечной мышце, называется стенокардией. Это клинический синдром, характеризующийся дискомфортом в груди, челюсти, плече, спине или руках, который обычно усиливается при физической нагрузке или эмоциональном стрессе и быстро исчезает после отдыха или приема нитроглицерина. Стенокардия обычно возникает у

пациентов с ИБС, но также может возникать у людей с пороком клапанов сердца, гипертрофической кардиомиопатией и неконтролируемой гипертензией. Нечасто пациенты с нормальными коронарными артериями могут испытывать стенокардию, связанную с коронарным спазмом или эндотелиальной дисфункцией (Gibbons et al., 2002).

Стенокардия классифицируется с использованием схемы Канадского сердечно-сосудистого общества (CCS), которая классифицирует стенокардию или ее аналог (например, одышку при физической нагрузке) на основе описания уровня активности, которая вызывает симптомы. Класс I определяется стенокардией, которая возникает при больших, быстрых или продолжительных нагрузках на работе или отдыхе, но не при обычной физической активности. Стенокардия развивается при значительном, ускоренном или особо длительном напряжении (усилии). Класс II определяется стенокардией, которая немного ограничивает обычную активность, например, стенокардия возникает при ходьбе или быстром подъеме по лестнице, подъеме в гору, ходьбе или подъеме по лестнице после еды; на морозе или на ветру; при эмоциональном стрессе; только в течение первых нескольких часов после пробуждения; или с прохождением более двух кварталов по ровной поверхности и подъемом более чем на один пролет по обычной лестнице в нормальном темпе и в нормальных условиях. Класс III определяется значительным ограничением обычной физической активности, например, стенокардия возникает при прохождении одного или двух блоков по ровной поверхности, подъеме на один лестничный пролет в нормальных условиях и в нормальном темпе. Класс IV определяется неспособностью выполнять любую физическую активность без дискомфорта; ангинозный синдром может присутствовать в покое (Campeau, 1976, 2002; Goldman et al., 1981). От 3 до 4 миллионов американцев могут иметь тихую ишемию, или ишемию без боли, или сердечный приступ без предварительного предупреждения. У людей со стенокардией также могут быть невыявленные эпизоды тихой ишемии. Кроме того, люди, перенесшие сердечные приступы или страдающие диабетом, подвержены риску развития ишемии.

Таблица 2.1.

Функциональная классификация стенокардии предложенная Канадским кардиоваскулярным обществом

Класс	Определение	Ограничения
I	Нет ограничений для обычной деятельности. Стенокардия возникает при интенсивных, быстрых или продолжительных нагрузках на работе или отдыхе.	Обычный уровень физической нагрузки не вызывает приступа стенокардии: например, она не возникает при ходьбе, подъеме по лестнице. Стенокардия развивается при значительном, ускоренном или особо длительном напряжении (усилии).
II	Незначительное ограничение обычной активности.	Стенокардия возникает при быстрой ходьбе или быстром подъеме по лестнице: ходьбе на подъем; ходьбе или подъеме по лестнице после еды; в холодную или ветреную погоду; при эмоциональном напряжении; либо только в первые часы после пробуждения. Стенокардия развивается при ходьбе на расстояние > 2 кварталов (>500 м) по ровной местности, при подъеме на > 1 пролет обычных ступенек, в нормальном темпе, при обычных условиях.
III	Значительное ограничение обычной физической активности.	«Значительное ограничение обычной физической активности». Стенокардия возникает при ходьбе на 1-2 квартала (< 500 м) по ровной местности, при подъеме на 1 пролет обычных ступенек, в нормальном темпе, при обычных условиях.
IV	Невозможность без дискомфорта выполнять какие-либо физические нагрузки.	Ангинальные симптомы могут присутствовать в покое.

ИСТОЧНИК: адаптировано из Goldman et al.2005 2.2.

Стратификация факторов риска при ИБС

Когда мы обращаемся к факторам риска сердечно-сосудистых заболеваний, мы фактически ожидаем лечения от болезни (события) до фазы отсутствия болезни. Крайне важно быть уверенным в доказательствах эффективности вмешательства. Например, между 40 и 69 годами разница систолического артериального давления в 20 мм рт. ст. связана с более чем двукратным повышением риска смерти от инсульта и примерно в 2 раза - от ишемической болезни сердца [10]. С другой стороны, снижение на 5 мм рт.ст. ассоциировано со снижением на 14% случаев смерти от инсульта, 9% ишемической болезни сердца и 7% смертности от всех причин [11].

Мы знаем, насколько сложно скорректировать различные факторы риска и их относительную значимость для конкретного пациента. Эта трудность потребовала определения алгоритмов, способных прогнозировать вероятность возникновения события и помочь в принятии решения о медицинском вмешательстве с целью эффективного изменения естественного течения атеросклеротического процесса для предотвращения сердечно-сосудистых заболеваний.

Таблица 2.2.

Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний
(адаптировано из Mendis et al.)

Немодифицируемый	Другие изменяемые факторы риска	Изменяемый	Новые факторы риска
Пол	Бедность	Артериальная гипертензия	Воспаление
Семейный анамнез	Психологические факторы	Избыток гомоцистеина	Нарушения свертывания крови
Генетическая предрасположенность	Психосоциальный стресс	Нарушения липидов (холестерин ЛПНП)	
	Злоупотребление алкоголем	Избыточный вес и ожирение	
	Некоторые лекарства	Курение	
	Липопротеин	Нездоровое питание	
	Гипертрофия левого желудочка	Сидячий образ жизни	
		Сахарный диабет	
		Гиперурикемия	

После шока, вызванного преждевременной смертью президента Франклина Д. Рузвельта в 1945 году, было разработано исследование с целью выявления общих факторов и характеристик, способствующих сердечно-сосудистому заболеванию, после его развития в когорте здоровых людей в течение длительного периода времени [13].

Фрамингемское исследование, начатое в 1948 году, включало 5 209 мужчин и женщин из Фрамингема, небольшого городка в Массачусетсе, США. Он представил большую часть современных знаний о факторах риска сердечно-сосудистых заболеваний: табак, липидные нарушения, высокое кровяное давление, электрокардиографические аномалии, менопауза, фибрилляция предсердий, избыточный вес и ожирение, среди многих других, связанных с увеличением сердечно-сосудистых событий, и защитные факторы, также были установлены физическая активность и холестерин ЛПВП. Первоначальная когорта была расширена в 1971 году, включая потомков (5124 сына и дочери) первых участников, а в 2002 году в нее вошли также их 4095 внуков. В настоящее время исследование распространяется на генетику и эпигенетику, описывая сотни новых генов, связанных с основными сердечно-сосудистыми заболеваниями и их предшественниками или факторами риска [176, 182].

В 1994 году была добавлена первая когорта некавказцев, в которую вошли 507 афроамериканцев, латиноамериканцев, азиатов, индейцев, коренных американцев и жителей островов Тихого океана, а также ещё 410 участников были позже включены (2003 г.) [182]. Калькуляторы риска - один из результатов исследования Фрамингема. Наиболее известен рейтинг риска для прогнозирования сердечно-сосудистых заболеваний [36]. Он оценивает 10-летний риск сердечно-сосудистых заболеваний или смерти (коронарная смерть, острый инфаркт миокарда, коронарная ишемия, стенокардия, ишемический или геморрагический инсульт, транзиторная ишемическая атака, заболевание периферических артерий и застойная сердечная недостаточность) у людей от 30 до 74 лет, возраст в первичной профилактике с использованием возраста, пола, привычек курения, систолического артериального давления, сахарного диабета, общего холестерина и ЛПВП в общей модели или индекса массы тела в упрощенной модели.

Есть много других алгоритмов оценки риска:

1) **Глобориск** является продолжением калькулятора Фрамингема и еще 7 перспективных исследований. Он оценивает 10-летний риск смертельного сердечно-сосудистого заболевания у людей в возрасте от 20 до 80 лет.

2) Целевая группа Американского колледжа кардиологов/Американской кардиологической ассоциации предложила новое объединенное когортное уравнение риска **ASCVD** (оценки риска развития атеросклеротического сердечно-сосудистого заболевания) [194], позволяющее оценивать сердечно-сосудистые заболевания между 40- и 79-летними людьми с поправкой на пол и расу (кавказцы и афроамериканцы). Переменными в модели являются возраст, общий холестерин, ЛПНП, систолическое артериальное давление (включая леченных и нелеченных пациентов), сахарный диабет и курение.

3) **Оценщик Рейнольдса** адаптирует формулу расчета для женщин путем ввода возраста, систолического артериального давления, высокочувствительного С-реактивного белка, общего холестерина, холестерина ЛПВП, гемоглобина (%), курильщика в настоящее время и семейного анамнеза преждевременных сердечно-сосудистых заболеваний.

4) В рекомендациях Международной целевой группы по профилактике коронарных заболеваний предлагается калькулятор **PROCAM**. Он оценивает 10-летний риск серьезной ишемической коронарной болезни или инсульта в возрасте от 20 до 75 лет для обоих полов.

5) В Соединенном Королевстве Национальный институт здравоохранения и передового опыта (NICE) рекомендует использовать **QRISK2** для оценки сердечно-сосудистого риска.

6) Консенсус Объединенного британского общества предлагает калькулятор рисков **JBS3**, основанный на **QRISK Lifetime**. Он регулирует ряд переменных, обеспечивающих вероятность остаться в живых и не иметь сердечно-сосудистых заболеваний в каждом возрасте, а также совокупный риск сердечно-сосудистых заболеваний.

7) Шотландская межвузовская сеть рекомендаций рекомендует использовать **ASSIGN-SCORE** для оценки риска сердечно-сосудистых событий у лиц в возрасте 30–74 лет.

8) В Италии проект **CUORE** предоставляет еще одну оценку риска для первого крупного события в следующие 10 лет,

основанную на поле, возрасте, систолическом артериальном давлении, общем холестерине в сыворотке, статусе курения и диабете, применимых в первичной профилактике от 35 до 69 летнего возраста (Источник: ©2019 Healsens Inc.).

Все модели действительны, хотя они представляют несколько различий в том, что они фактически оценивают, и в том, как результат может быть интегрирован в клиническую практику. Эти калькуляторы часто указывают на две проблемы: недооценка риска у более молодых людей и сложность управления остаточным риском. Старение - главный фактор, влияющий на риск сердечно-сосудистых заболеваний. Оценка возраста сердечно-сосудистого риска [24] - способ преодолеть эту трудность. Эту концепцию легко объяснить и легко визуализировать в виде диаграммы. Это может быть полезно для более молодых, особенно если относительный риск высок и даже когда абсолютный риск низок. Алгоритмы долгосрочного прогнозирования риска также пытаются устранить эту трудность, но они не полностью внедрены в клиническую практику [25]. Чувствительность Framingham Risk Score для ишемической болезни верхнего квинтиля составляет 45,9 у мужчин и 57,5 у женщин, а для инсульта - 71,6 у мужчин и 61,6 у женщин. Специфичность составляет соответственно 83,2 и 81,9 для коронарной болезни и 81,3 и 80,8 для инсульта [15]. В профилактике/скрининге нам нужны тесты с высокой чувствительностью для обнаружения истинно отрицательных результатов, а при диагностике нам нужны тесты с высокой специфичностью, чтобы найти истинные положительные результаты.

Пытаясь решить некоторые из этих проблем, Европейское общество кардиологов разработало *Системную оценку коронарного риска (SCORE)*, основанную на большом количестве европейских участников. Переменной результата является смерть от сердечно-сосудистого заболевания, выбранная потому, что это сильная и воспроизводимая переменная. Это позволяет разделить смертность от ишемической болезни сердца и от инсульта. Страны подразделяются на категории с низким и высоким риском в зависимости от уровня смертности в возрастной группе 45–74 лет по пороговому значению 225/100 000 у мужчин и 175/100 000 у женщин на основе данных о смертности от ССЗ за 2012 год в отчете ВОЗ [26]. Модель предусматривает возможность калибровки для каждой страны в соответствии с местным уровнем смертности. Данные были получены

из 12 европейских когортных исследований, включающих более 250 000 пациентов и 3 миллиона человек в год под наблюдением, в результате чего было зарегистрировано в общей сложности около 7 000 смертей от сердечно-сосудистых заболеваний [203]. Однако современные технологии позволяют выжить значительной части пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, ограничивая интерпретацию окончательного результата этого расчета, поскольку он учитывает только случаи смерти.

Хотя модель может представлять некоторые варианты, такие как использование соотношения холестерина/ЛПВП, переменные, включенные в алгоритм, - это возраст, пол и 3 основных фактора риска (систолическое артериальное давление, общий холестерин и курильщик в настоящее время) [203]. Он также включает несколько других модификаторов, влияющих на риск сердечно-сосудистых заболеваний, позволяющих уменьшить ошибку расчета: малоподвижный образ жизни, центральное ожирение, плохие социально-экономические условия, низкий уровень холестерина ЛПВП, высокий уровень триглицеридов, фибриноген, апо-В и повышенный уровень липопротеинов (а), доказательства доклинического бессимптомного атеросклероза (например, каротидные бляшки), наличие хронического заболевания почек (скорость клубочковой фильтрации - СКФ < 60 мл/мин/1,73 м²) и семейный анамнез преждевременной сердечно-сосудистой смерти. Одним из интересных аспектов SCORE является его перенос в категории риска, а не абсолютная величина расчетов. Эта категоризация позволяет упростить и персонализировать характеристику каждого пациента и подобрать наилучшее вмешательство для каждого случая [201]. Европейское общество кардиологов рекомендует проводить оценку сердечно-сосудистого риска у всех лиц с семейным анамнезом преждевременных сердечно-сосудистых заболеваний, лиц с основными факторами риска и лиц со значительными сопутствующими заболеваниями, с максимальной периодичностью 5 лет. Остальной популяции с бессимптомным течением и без известных факторов риска можно было бы предложить оценку риска с 40 лет для мужчин и 50 лет для женщин, хотя доказательства менее надежны [201].

Генетическая архитектура признаков развития ИБС

Генетическая архитектура фенотипического признака (биологического признака, поддающегося количественной оценке) относится к генам и их вариантам, которые определяют интересующий признак или связь с ним.

Прежде чем приступить к изучению генетической архитектуры признака, важно сначала определить, важен ли генетический компонент? Несколько когортных исследований показали, что семейный анамнез ИБС связан с повышенным риском развития болезни, предполагая, что важны генетические факторы; однако также важно учитывать, что семейное происхождение передает не только генетическую информацию, но также отношение и образ жизни. Наследственность признака является показателем его процентной изменчивости, связанной с генетической изменчивостью популяции [161]. Опубликованные оценки наследуемости ИБС варьируются от 35% до 55% [150, 161].

Как только важность генетического компонента будет установлена, можно будет разработать исследования для выявления генов и генетических вариантов, связанных с ИБС. В отношении генетической передачи можно выделить 2 широкие группы фенотипов или заболеваний [175]:

✓ Моногенный (или олигогенный), при котором риск развития заболевания связан с наличием вариантов в одном гене или небольшом количестве генов. Хорошим примером является семейная гиперхолестеринемия, появление которой определяется вариантами последовательностей в дискретной группе генов (*LDLR*, *APOB*, *PCSK9* и *LDLRAP1*).

✓ Полигенный или сложный, при котором риск заболевания определяется множеством генов, множеством вариантов этих генов и их взаимодействием с факторами окружающей среды. ИБС - яркий пример полигенного или сложного признака [175].

Генетическую архитектуру фенотипического признака можно изучить с помощью 4 подходов:

1. Анализ связей. Этот тип анализа оказался полезным при изучении моногенных и олигогенных заболеваний. Исследования сцепления проводятся в семьях, в которых заболевание первоначально диагностировано как минимум у 1 члена (пробанда), а другие члены семьи с этим заболеванием также обнаруживаются более чем у 1 поколения. Члены семьи анализируются на предмет нескольких сотен генетических маркеров, распределенных по геному, и передача этих маркеров от поколения к поколению анализируется

для выявления любой связи с появлением болезни (сегрегацией). Цель состоит в том, чтобы определить местонахождение области генома, в которой находится ген, и определить вызывающий заболевание генетический вариант. После идентификации области генома выполняются дальнейшие исследования, включая генотипирование и обычно секвенирование, для более точной идентификации гена и варианта, вызывающего заболевание. Этот тип анализа оказался очень полезным при изучении моногенных и олигогенных заболеваний. Например, при семейной гиперхолестеринемии анализ сцепления идентифицировал область в хромосоме 1, содержащую ген *PCSK9*, и последующий анализ секвенирования идентифицировал варианты последовательности *PCSK9*, вызывающие заболевание. Хотя анализ сцепления менее полезен при изучении сложных заболеваний, в генах *ALOX5AP* и *MEF2A* идентифицировано вариантов последовательностей, связанных с ИБС [175, 187].

2. Исследования ассоциации генов-кандидатов. Этот тип анализа обычно использует схему «случай-контроль», чтобы определить, более или менее часто встречаются один или несколько вариантов определенного гена у пациентов с этим заболеванием, чем у здоровых людей из контрольной группы. В этом подходе к проверке гипотез ген-кандидат выбирается в соответствии со знанием патофизиологии заболевания, и анализируемые генетические варианты обычно являются общими (частота аллелей > 5%). Исследования ассоциации генов-кандидатов мало что помогли в изучении генетической архитектуры ИБС или других сложных фенотипов [175, 189]. Основная проблема этого подхода - плохая воспроизводимость, обычно связанная с небольшим размером выборки в этих исследованиях, что приводит к недостаточной статистической мощности для выявления слабо связанных вариантов.

3. Полногеномные исследования ассоциации (GWAS). За последние 20 лет новые технологии секвенирования генома и генотипирования нескольких вариантов последовательностей в одном образце расширили наши знания о генетической основе сложных заболеваний. Более того, публикация исследования НарМар выявили, что многие общие варианты последовательностей связаны на уровне популяции (они находятся в неравновесном сцеплении) [137, 175]. Вместе с технологическими достижениями знание картины неравновесия сцепления в геноме человека привело к разработке лабораторных наборов, способных обнаруживать от 100 000 до 500 000 вариантов последовательности. Этот тип анализа охватывает

большую часть общих генетических вариаций в геноме человека и позволил разработать подходы GWAS, которые используются для исследования сотен тысяч генетических особенностей и их взаимосвязи с фенотипическим признаком без гипотез. Отсутствие руководящей гипотезы имеет два основных последствия для проектирования и интерпретации GWAS:

а) в образце открытия идентифицируется ряд вариантов последовательности, которые показывают потенциальную связь с интересующим признаком, и результаты этого исходного образца подтверждаются путем репликации в независимом образце;

б) одновременный анализ сотен тысяч вариантов последовательностей генерирует огромное количество множественных сравнений, и значение P для присвоения статистической значимости имеет тенденцию быть $<1 \times 10^{-8}$.

Ранняя работа с GWAS показала, что общие генетические варианты показывают только слабую связь со сложными интересующими признаками, с отношением шансов (OR) в пределах от 1,1 до 1,4. Необходимость идентифицировать слабо ассоциированные варианты с такими маленькими значениями P и воспроизвести результаты в независимых выборках породила международное сотрудничество, в результате которого были собраны образцы, включающие тысячи людей [175].

Первые 2 GWAS ИБС дали последовательные результаты, выявив варианты последовательностей в хромосоме 9, связанные с повышенным риском заболевания. С тех пор было опубликовано несколько GWAS, и в 2015 году метаанализ накопленных результатов выявил 55 локусов, ассоциированных с ИБС, каждый с 1 или более вариантами последовательности (Таблица 2.3.1) [175]. Эти варианты объясняют примерно 15% наследственности ИБС; более того, некоторые из них также связаны с метаболизмом липидов, артериальным давлением и воспалением, что подтверждает важность этих факторов риска в этиологии и патогенезе ИБС. Более поздние подходы к системной биологии выявили чрезмерную представленность генов, связанных с ИБС, в нескольких процессах и метаболических путях, включая метаболизм липидов, метаболизм серосодержащих аминокислот, метаболизм полиаминов, врожденный иммунитет, деградацию внеклеточного матрикса и семейство белков-медиаторов коллапсинового ответа [174]. Более того, большинство этих вариантов расположены в межгенных регионах, близких к промоторам генов, что указывает на возможное влияние на

экспрессию и подчеркивает важность экспрессии генов и эпигенетики в определении риска ИБС. Все результаты GWAS, относящиеся к ИБС, ее факторам риска и другим сложным характеристикам, были каталогизированы, чтобы обеспечить легкий доступ исследователям и клиницистам [175, 189].

Таблица 2.3.

*Краткое изложение основных результатов недавнего метаанализа полногеномных ассоциативных исследований, изучающих варианты последовательностей ДНК, связанные с ишемической болезнью сердца**

SNP	Ближайший ген	Хромосома	Аллель риска/отсутствия риска	Частота аллеля риска	<i>n</i>	ИЛИ (95% ДИ)
rs11206510	PCSK9	1	T/C	0,848	2.34 E-08	1,08 (1,05–1,11)
rs9970807	PPAP2B	1	C/T	0,915	5.00 E-14	1,13 (1,10–1,17)
rs7528419	<i>SORT1</i>	1	A/G	0,786	1,97 E-23	1,12 (1,10–1,15)
rs6689306	<i>IL6R</i>	1	A/G	0,448	2.60 E-09	1,06 (1,04–1,08)
rs67180937	<i>MIA3</i>	1	G/T	0,663	1.01 E-12	1,08 (1,06–1,11)
rs16986953	<i>AK097927</i>	2	A/G	0,105	1,45 E-08	1,09 (1,06–1,12)
chr2: 21378433: D	<i>APOB</i>	2	D/I	0,746	2,89 E-08	1,07 (1,04–1,10)
chr2: 44074126: D	<i>ABCG5- ABCG8</i>	2	I/D	0,745	2.60 E-08	1,06 (1,04–1,09)
rs7568458	<i>VAMP5- VAMP8-GGCX</i>	2	B	0,449	3.62 E-10	1,06 (1,04–1,08)
rs17678683	<i>ZEB2- ACO74093.1</i>	2	G/T	0,088	3.00 E-09	1,10 (1,07–1,14)
chr2: 203828796: I	<i>WDR12</i>	2	I/D	0,108	2.15 E-18	1,15 (1,11–1,18)

chr3: 138099161:1	<i>MRAS</i>	3	I/D	0,163	2,89 E-09	1,08 (1,05- 1,10)
rs4593108	<i>EDNRA</i>	4	C/G	0,795	8,82 E-10	1,07 (1,05- 1,10)
rs72689147	<i>GUCY1A3</i>	4	G/T	0,817	6,07 E-09	1,07 (1,05- 1,10)
rs17087335	<i>ОТДЫХ-NOA1</i>	4	T/C	0,210	4,60 E-08	1,06 (1,04- 1,09)
rs273909	<i>SLC22A4- SLC22A5</i>	5	G/A	0,117	1,24 E-04	1,06 (1,03- 1,09)
rs6903956	<i>ADTRP- C6orf105</i>	6	A/G	0,354	0,96	1,00 (0,98- 1,02)
rs9349379	<i>PHACTR1</i>	6	G/A	0,432	1,81 E-42	1,14 (1,12- 1,16)
rs17609940	<i>ANKS1A</i>	6	G/C	0,824	0,03	1,03 (1,00- 1,05)
rs56336142	<i>KCNK5</i>	6	T/C	0,807	1,85 E-08	1,07 (1,04- 1,09)
rs12202017	<i>TCF21</i>	6	A/G	0,700	1,98 E-11	1,07 (1,05- 1,09)
rs55730499	<i>SLC22A3- LPAL2-LPA</i>	6	T/C	0,056	5,39 E-39	1,37 (1,31- 1,44)
rs4252185	<i>PLG</i>	6	C/T	0,060	1,64 E-32	1,34 (1,28- 1,41)
rs2107595	<i>HDAC9</i>	7	A/G	0,200	8,05 E-11	1,08 (1,05- 1,10)
rs10953541	<i>7q22</i>	7	C/T	0,783	1,02 E-05	1,05 (1,03- 1,08)
rs11556924	<i>ZC3HC1</i>	7	C/T	0,687	5,34 E-11	1,08 (1,05- 1,10)
rs17087335	<i>NOS3</i>	7	T/C	0,060	1,70 E-09	1,14 (1,09- 1,19)

Монография

rs264	<i>LPL</i>	8	G/A	0,853	1.06 E-05	1,06 (1,03- 1,09)
rs2954029	<i>TRIB1</i>	8	A/T	0,551	2.61E- 06	1,04 (1,03- 1,06)
rs2891168	<i>9n21</i>	9	G/A	0,489	2.29 E-98	1,21 (1,19- 1,24)
rs2891168	<i>9n21</i>	9	G/A	0,489	2.29 E-98	1,21 (1,19- 1,24)
rs2519093	<i>ABO</i>	9	T/C	0,191	1.19 E-11	1,08 (1,06- 1,11)
rs2487928	<i>KIAA1462</i>	10	A/G	0,418	4.41 E-11	1,06 (1,04- 1,08)
rs1870634	<i>CXCL12</i>	10	G/T	0,637	5.55 E-15	1,08 (1,06- 1,10)
rs1412444	<i>LIPA</i>	10	T/C	0,369	5.15 E-12	1,07 (1,05- 1,09)
rs11191416	<i>CYP17A1- CNNM2- NT5C2</i>	10	T/G	0,873	4.65 E-09	1,08 (1,05- 1,11)
rs2128739	<i>PDGFD</i>	11	A/C	0,324	7.05 E-11	1,07 (1,05- 1,09)
rs964184	<i>ZNF259- APOA5- APOA1</i>	11	G/C	0,185	5.60 E-05	1,05 (1,03- 1,08)
rs10840293	<i>SWAP70</i>	11	A/G	0,550	1.38 E-08	1,06 (1,04- 1,08)
rs2681472	<i>ATP2B1</i>	12	G/A	0,201	6.17 E-11	1,08 (1,05- 1,10)
rs3184504	<i>SH2B3</i>	12	T/C	0,422	1.03 E-09	1,07 (1,04- 1,09)
rs1180803	<i>KSR2</i>	12	G/T	0,360	3.12 E-09	1,12 (1,08- 1,16)
rs9319428	<i>FLT1</i>	13	A/G	0,314	7.13 E-05	1,04 (1,02- 1,06)

rs11838776	<i>COL4A1 / A2</i>	13	A/G	0,263	1.83 E-10	1,07 (1,05- 1,09)
rs10139550	<i>HHLPL1</i>	14	G/C	0,423	1.38 E-08	1,06 (1,04- 1,08)
rs4468572	<i>ADAMTS7</i>	15	C/T	0,586	4.44 E-16	1,08 (1,06- 1,10)
rs17514846	<i>FURIN-FES</i>	15	Кондиционер	0,440	3.10 E-07	1,05 (1,03- 1,07)
rs56062135	<i>SMAD3</i>	15	C/T	0,790	4.50 E-09	1,07 (1,05- 1,10)
rs8042271	<i>MFGE8- ABHD2</i>	15	G/A	0,900	3.70 E-08	1,10 (1,06- 1,14)
rs216172	<i>SMG6</i>	17	C/G	0,350	5.07 E-07	1,05 (1,03- 1,07)
rs12936587	<i>RAI1-PEMT- RASD1</i>	17	G/A	0,611	8.24 E-04	1,03 (1,01- 1,05)
rs46522	<i>UBE2Z</i>	17	T/C	0,513	1.84 E-05	1,04 (1,02- 1,06)
rs7212798	<i>BCAS3</i>	17	C/T	0,150	1.90 E-08	1,08 (1,05- 1,11)
rs663129	<i>PMAIP1- MC4R</i>	18	A/G	0,260	3.20 E-08	1,06 (1,04- 1,08)
rs56289821	<i>LDLR</i>	19	G/A	0,900	4.44 E-15	1,14 (1,11- 1,18)
rs4420638	<i>APOE-APOC1</i>	19	G/A	0,166	7.07 E-11	1,10 (1,07- 1,13)
rs12976411	<i>ZNF507- LOC400684</i>	19	T/A	0,090	1.18 E-14	1,49 (1,35- 1,67)
rs28451064	<i>KCNE2</i>	21 год	A/G	0,121	1.33 E-15	1,14 (1,10- 1,17)
rs180803	<i>POM121L9P- ADORA2A</i>	22	G/T	0,970	1.60 E-10	1,20 (1,13- 1,27)

А, аденин; С, цитозин; D, удаление; G, гуанин; I, прошивка; ИЛИ - отношение шансов; SNP - однонуклеотидный полиморфизм; T, тимин; 95% ДИ, 95% доверительный интервал *

В таблице показаны наиболее информативные SNP в каждом идентифицированном локусе, ближайший ген, хромосома, на которой он расположен, аллель риска и его частота, значение P и величина ассоциации [175].

Основными преимуществами GWAS являются согласованность полученных результатов, создание межгруппового сотрудничества и предоставление данных в распоряжение научного сообщества. Доступные базы данных GWAS включают Европейский архив генома-фенома, американскую базу данных генотипов и фенотипов (dbGaP) и совокупную базу данных генетических вариантов, связанных с ИБС, от консорциума CARDIoGRAMplusC4D, которая включает данные более чем 60000 пациентов и более 123 000 контрольных участников [175].

Основные ограничения GWAS заключаются в том, что идентифицированные варианты последовательностей не обязательно должны быть причинно связаны с рассматриваемым фенотипом (они могут находиться в неравновесном сцеплении с причинным вариантом) и что они не предоставляют информации о связанном патофизиологическом механизме, который, следовательно, должен быть определен с помощью конкретных функциональных исследований. Более того, эти исследования в основном нацелены на выявление общих вариантов последовательностей с небольшими эффектами и менее подходят для выявления редких вариантов с большими эффектами [175].

Характеристика еще не обнаруженного наследственного компонента - одна из основных проблем генетики сложных заболеваний. Эта наследственность может быть связана с еще не обнаруженными вариантами последовательностей генов, связанных с заболеванием. С другой стороны, это может быть связано с изменениями в другом месте, которые не влияют на последовательность оснований интересующего гена, а вместо этого модулируют его структуру ДНК, влияя на его экспрессию посредством эпигенетических изменений [187].

4. Исследования секвенирования генома. Методология секвенирования традиционно использовалась для изучения моногенных и олигогенных заболеваний, которые демонстрируют четкую семейную сегрегацию. Исследования секвенирования могут быть сосредоточены на отдельном гене, группе генов, экземе (части генома, кодирующей белки) или всему геному. Геном человека содержит около 3100 миллионов нуклеотидов, а экзом - всего 30 миллионов нуклеотидов и около 23 000 генов. Массовые исследования по секвенированию ИБС могут выявить редкие генетические варианты, которые теоретически будут иметь больший эффект, чем более распространенные варианты. В недавнем исследовании за открытием секвенирования экзома последовало целевое секвенирование экзонов примерно у 6700 пациентов и 6700 контрольных пациентов; анализ выявил редкие варианты последовательностей *LDLR* и *APOA5*, связанные с более высоким риском острого инфаркта миокарда (OR от 1,5 до 4,5), что вновь подтверждает важное влияние липидных метаболитов (холестерин липопротеинов низкой плотности и триглицеридов на сердечно-сосудистый риск). Другие исследования были сосредоточены на конкретных генах, а также идентифицировали редкие связанные с ИБС варианты генов, участвующих в метаболизме липидов: *APOC3*, *NPC1L1*, *SCARB1* и *ANGPTL4*, *LPL* и *SVEP1* [175, 182, 193].

Ассоциативные исследования

На сегодняшний день подходы GWAS идентифицировали 55 локусов генов, ассоциированных с ИБС. Из них только одна треть связана с классическими факторами риска, что свидетельствует о возможности выявления новых механизмов и терапевтических целей. В недавнем метаанализе 361 GWAS, опубликованном до февраля 2001 г., 991 ген, связанных с признаками были идентифицированы как потенциальная мишень для лекарств. В том же исследовании было обнаружено, что у 63 пациентов идентифицированный ген был мишенью для лекарства, которое уже применялось для лечения или профилактики рассматриваемого заболевания. Более того, у других 92 пациентов ген, связанный с признаком, был мишенью лекарственного средства или лекарств, используемых для лечения другого заболевания, что предполагает возможность репозиции лекарственного средства.

Несмотря на эти обнадеживающие результаты, идентификация варианта последовательности, ассоциированного с заболеванием, не подтверждает, что ген является терапевтической мишенью. Примером идентифицированного гена, который стал мишенью для лекарства, является *PCSK9*. Анализ сцепления показал, что этот ген связан с семейной гиперхолестеринемией, а последующие исследования показали, что кодируемый фермент *PCSK9* увеличивает уровни ЛПВП, запуская деградацию рецептора ЛПНП. Было показано, что специально разработанные антитела против *PCSK9* снижают уровни ЛПНП, и эти ингибиторы *PCSK9* в настоящее время проходят оценку в клинических испытаниях фазы III на предмет их эффективности в предотвращении клинических событий.

Чаще выявленная ассоциация с заболеванием не приводит к новому лечению, что свидетельствует о необходимости определения механизма ассоциации между вариантом последовательности и признаком заболевания. Примером может служить область 9p21, которая, как было показано, связана с ИБС в первых отчетах GWAS, опубликованных в 2007 году [93]. Варианты последовательности, связанные с ИБС, расположены в межгенной области, близкой к кластеру генов, который кодирует клетку регуляторы -цикла (*CDKN2A* и *CDKN2B*) и некодирующая РНК *CDKN2BAS* (также называемая *ANRIL*). Было предложено несколько объяснений связи с ИБС, но основной механизм остается неясным препятствует разработке новых лекарств для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний.

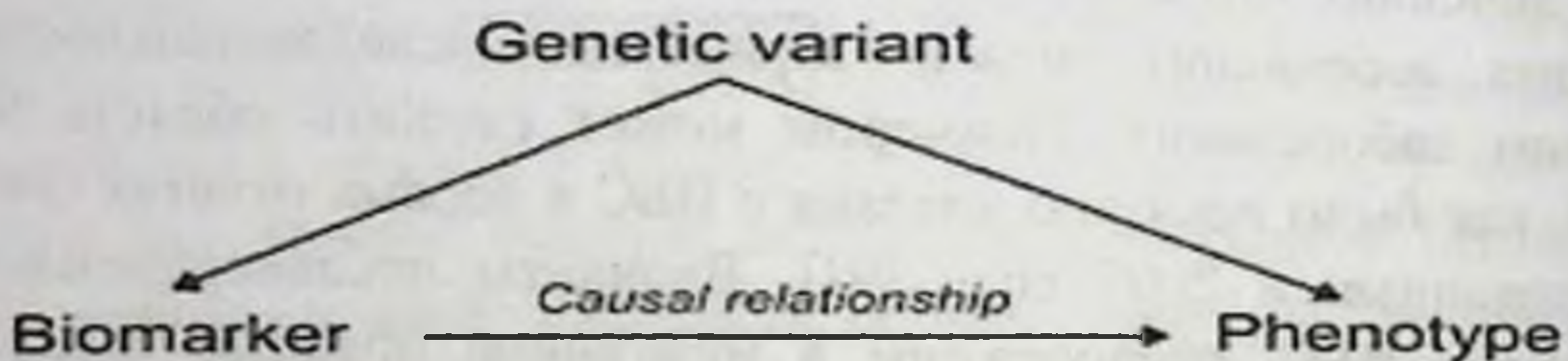
Менделирующие рандомизационные исследования

В данном исследовании генетические варианты используются в качестве инструментов для определения связи между биомаркером и заболеванием, которая является предпосылкой для кандидатуры биомаркера в качестве терапевтической мишени. Менделирующие рандомизационные исследования основаны на двух фундаментальных биологических принципах: а) варианты последовательностей распадаются случайным образом во время мейоза и б) аллели одного гена передаются от одного поколения к другому независимо от аллелей других генов в соответствии с законом независимого набора Менделя. На практике эти принципы подразумевают, что рассматриваемый вариант последовательности

является единственным фактором, различающим носителей и не носителей ассоциированного биомаркера.

В этом типе исследования биомаркер, связанный с заболеванием, исследуется вместе с одним или более вариантами последовательности, связанными с этим биомаркером, чтобы определить, связаны ли эти варианты с заболеванием. Наличие такой ассоциации предполагает, что биомаркер причинно связан с фенотипом заболевания. Напротив, его отсутствие указывает на то, что связь между биомаркером и заболеванием не является причинной, и вместо этого может представлять собой пример обратной причинной связи или опосредования другим биомаркером (рисунок 2.3.1.).

А



В

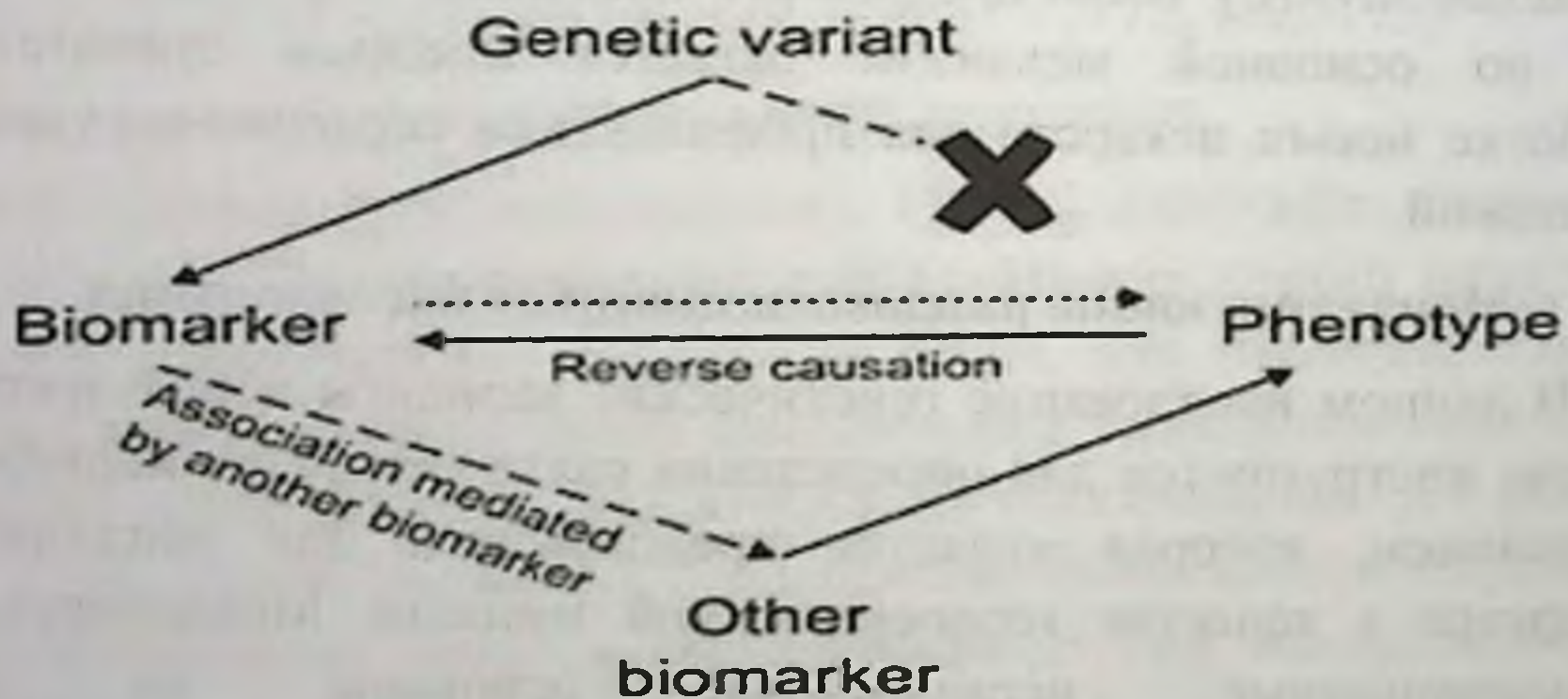


Рисунок 2.1. Теория, лежащая в основе менделевских рандомизационных исследований. А: причинно-следственная связь. В: не причинная связь [166].

Менделирующие рандомизационные исследования биомаркеров ИБС подтверждают причинную связь для ЛПНП, триглицеридов, интерлейкина 6, ожирения и диабета; Напротив, этот тип анализа поставил под сомнение причинную связь с холестерином

липопротеинов высокой плотности, С-реактивным белком, мочевой кислотой, цистатином С, адипонектином, фосфолипазой А2, билирубина и витамина D (Таблица 2.3.2). Менделирующий рандомизационный анализ также показал, что варианты последовательности *PCSK9*, связанные с более низкими концентрациями ЛПНП, также связаны с повышенным уровнем глюкозы в крови, окружностью талии и риском диабета, что подчеркивает необходимость мониторинга возможных побочных эффектов терапии анти-*PCSK9* [175].

Таблица 2.4.

Результаты менделевских рандомизационных исследований, посвященных изучению взаимосвязи между wybranными биомаркерами и ишемической болезнью сердца

Поддержание причинно-следственной связи с ИБС	Сомнение о причинно-следственной связи с ИБС
ЛПНП	ЛПВП
Триглицериды	С-реактивный белок
Ц-6	Мочевая кислота
Ожирение	Цистатин С
Сахарный диабет	Адипонектин
	Фосфолипаза А2
	Билирубин
	Витамин Д

Улучшенная оценка сердечно-сосудистого риска

Европейское общество кардиологов рекомендует индивидуализировать превентивные стратегии в соответствии с предполагаемым сердечно-сосудистым риском рассчитанным с использованием утвержденной системы оценки риска [145]. Несколько шкал риска были разработаны и адаптированы для использования в Испании, в том числе калиброванная диаграмма риска SCORE, REGICOR, FRESCO, и ERICE; однако данные валидации доступны только для двух из них. Эти шкалы рассчитывают 10-летний риск индивидуального сердечно-сосудистого или коронарного события в зависимости от воздействия классических факторов риска. Ограничением этих шкал риска

является их низкая чувствительность, при этом значительная часть событий происходит у лиц, относящихся к группе низкого или умеренного риска. Это ограничение заставляет оценивать новые биомаркеры для повышения чувствительности шкалы риска (особенно для людей, которые в настоящее время классифицируются как группы умеренного риска) в соответствии с определенными рекомендациями [145, 175].

Генетические варианты, связанные с ишемической болезнью сердца, являются параметрами-кандидатами для улучшения прогнозирующей способности существующих шкал риска. К преимуществам относятся одноразовое определение, низкая стоимость и высокая точность методологий генотипирования. Основным недостатком является низкая величина ассоциации отдельных вариантов последовательностей (OR от 1,1 до 1,4), что ограничивает их предсказательную способность; однако, комбинируя несколько вариантов вместе в шкале генетического риска, величина ассоциации увеличивается до уровня классических факторов риска. Несколько исследований оценили дополнительную ценность включения генетической информации в классические шкалы риска. Почти все эти исследования сообщают о связи между генетическими вариантами и риском ИБС, которая не зависит от установленных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний и семейного анамнеза ИБС. В большинстве исследований включение генетической информации в шкалу риска не улучшало дискриминационную способность; однако были обнаружены улучшения в классификации риска, особенно среди лиц, отнесенных к группе умеренного риска по общепринятым шкалам. Более того, недавний метаанализ показал, что высокий показатель генетического риска был связан с плохим прогнозом среди пациентов, уже перенесших заболевание, а также с более высокой эффективностью статинов как при первичной, так и при вторичной профилактике [130, 175].

Фармакогеномика сердечно-сосудистых заболеваний

Генетическая изменчивость также может лежать в основе индивидуальных различий в реакции на лекарства. Что касается сердечно-сосудистых заболеваний, двумя яркими примерами

являются статины и клопидогрель. Около 5% индивидуальных вариаций снижение ЛПНП при применении статинов можно объяснить генетическими вариациями *SORT1/CELSR2/PSRC1*, *SLCO1B1*, *APOE*; кроме того, варианты последовательности *SLCO1B1* демонстрируют устойчивую связь с повышенным риском миопатии, индуцированной симвастатином. Клопидогрель метаболизируется системой цитохрома P450 (CYP) в печени, высвобождая активный метаболит, который оказывает антикоагулянтный эффект, связываясь с рецептором тромбоцитов P2Y. Одним из CYP, участвующих в метаболизме клопидогреля, является CYP2C19, было идентифицировано несколько вариантов последовательности *CYP2C19*, некоторые из которых увеличивают, а другие снижают активность фермента. Эти варианты могут быть связаны с такими клиническими событиями, как тромбоз стента, риск кровотечения и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний. В 2010 году Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США добавило предупреждение в информационный буклет для пациентов с клопидогрелем, сообщив, что, в зависимости от их генетических характеристик, некоторые пациенты могут не ощутить ожидаемую пользу от препарата [175, 190].

ГЛАВА 3.

Результаты собственных и зарубежных исследований встречаемости психоэмоциональных факторов риска у пациентов с ИС

Негативные психологические состояния обычно испытывают пациенты с сердечно-сосудистыми заболеваниями. На сегодняшний день депрессия привлекла к себе наибольшее внимание среди пациентов с кардиоваскулярными событиями, особенно у пациентов, перенесших серьезное сердечное событие, такое как острый коронарный синдром (ОКС). Однако в последнее время тревога стала еще одним важным психологическим конструктом, который широко распространен, часто возникает вместе с депрессией и препятствует ответу на лечение депрессии и в конечном итоге может влиять на течение сердечно-сосудистых заболеваний независимо от депрессии. В данной главе мы стремимся рассмотреть последнюю литературу о тревоге и связанных с ней расстройствах при сердечно-сосудистых заболеваниях.

Беспокойство часто встречается у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, такими как ишемическая болезнь сердца (ИБС). После ОКС у 20-30% пациентов наблюдается повышенный уровень тревожности [1, 20]. Хотя у некоторых пациентов тревожность после ИС может быть преходящей, в половине случаев тревога сохраняется до 1 года после события [1], что позволяет предположить, что для многих пациентов с сердечными заболеваниями тревога является хроническим состоянием. Исследования показали аналогичные показатели распространенности у пациентов с ИБС, ожидающих операции по аортокоронарному шунтированию (АКШ). В этой популяции 25% пациентов испытывают повышенный уровень тревожности перед процедурой, при этом у многих наблюдается уменьшение симптомов в течение нескольких месяцев после операции [37].

Беспокойство также характерно для пациентов с другими формами сердечных заболеваний. В недавнем метаанализе 38 исследований Easton and all. подсчитали, что 32% пациентов с

сердечной недостаточностью (СН) испытывают повышенный уровень тревоги, а 13% соответствуют критериям тревожного расстройства [177]. Беспокойство также затрагивает примерно 20% пациентов с более поздней стадией сердечной недостаточности, которым требуется имплантация вспомогательного устройства левого желудочка для поддержания сердечной функции [166]. Наконец, среди пациентов, которым имплантировали имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор для предотвращения развития летальных аритмий, повышенная тревожность присутствует примерно у 20-40% [163].

Связь между тревогой и здоровой сердечно-сосудистой системы сложна. Тревога может быть нормальной реакцией на стрессовую ситуацию, такую как острое сердечное событие, и если тревога побуждает человека больше заниматься лечением (например, регулярно заниматься спортом, придерживаться лекарств), это может быть полезно. Однако, если тревога присутствует в избытке или в течение продолжительных периодов времени, считается, что она пагубна для психиатрического и общего состояния здоровья. Тревога связана с заболеваемостью, а в некоторых случаях и с прогрессированием сердечно-сосудистых заболеваний. У пациентов без сердечных заболеваний тревога связана с последующим развитием ИБС. В метаанализе 2010 года, включающем 20 исследований и около 250 000 пациентов, Roest и его коллеги обнаружили, что тревожность с учетом других медицинских переменных, когда это возможно, приводит к 26% увеличению риска возникновения ИБС [165]. Хотя общие результаты были значительными, следует отметить, что только 10 из 20 исследований обнаружили значительную взаимосвязь между тревогой и инцидентной ИБС в многофакторном анализе, что позволяет предположить, что в литературе имеются разнородные данные относительно этой взаимосвязи. У пациентов с установленной ИБС литература о взаимосвязи между тревогой и сердечными исходами также неоднозначна. В недавнем метаанализе 44 исследований тревога была значимо связана с плохими сердечными исходами, включая повторяющиеся сердечные события и смертность, в нескорректированном анализе [165]. Однако при корректировке на медицинские и психологические ковариаты почти все эти отношения стали несущественными, предполагая, что, хотя тревога может быть хорошим маркером плохого сердечного здоровья, другие

медицинские и психологические факторы могут фактически объяснить большую часть взаимосвязи между тревогой и исходами. В конечном итоге может случиться так, что тревога после ОКС с большей вероятностью будет преходящей, чем тревога, измеренная в течение периода клинической стабильности.

Связь между тревогой и сердечными исходами у пациентов с сердечной недостаточностью относительно слаба. На сегодняшний день четыре проспективных исследований изучали связь между тревожностью и ССЗ [195]. В проспективном исследовании 153 взрослых амбулаторных пациентов с сердечной недостаточностью тревожность была незначительно связана со смертностью в нескорректированном анализе; однако при контроле соответствующих ковариат это соотношение стало несущественным. Во втором исследовании 643 пациентов с хронической сердечной недостаточностью наблюдали за пациентами в среднем в течение 3 лет, чтобы изучить предполагаемую связь между психологическим дистрессом (сочетание депрессии и тревоги) и смертностью. В нескорректированном анализе депрессия/тревога были незначительно связаны со смертностью; однако эта взаимосвязь снова стала несущественной при учете демографических и медицинских факторов [195]. В двух других исследованиях не было выявлено значимых взаимосвязей между тревогой и ССЗ в скорректированном или нескорректированном анализе. Как и в исследованиях с участием пациентов с ИБС, похоже, что хотя тревога может быть хорошим маркером неблагоприятных исходов у пациентов с сердечными заболеваниями, реальная связь между тревожностью и исходами в некоторых случаях может быть объяснена другими факторами.

Наконец, тревожные расстройства также распространены у пациентов, которые обращаются в кардиологические учреждения, но не страдают сердечными заболеваниями, например, у пациентов с так называемой несердечной болью в груди. Это важная проблема общественного здравоохранения, потому что у таких пациентов функциональные нарушения и качество жизни выше, чем у пациентов с подтвержденным диагнозом. Более того, неоднократное обращение за медицинской помощью пациентами с некардиальной болью в груди приводит к значительному финансовому бремени, при этом ежегодные.

Генерализованное тревожное расстройство (ГТР) широко распространено у пациентов с сердечными заболеваниями. Недавний

метаанализ выявил 11% точечную и 26% пожизненную распространенность ГТР у пациентов с ИБС, а аналогичный метаанализ показал, что распространенность ГТР составляет 14%. Эти показатели значительно выше, чем распространенность ГТР в течение жизни 3-7% среди населения США в целом [177].

ГТР независимо связано с плохими исходами у пациентов с установленным заболеванием сердца, особенно с ИБС. Хотя одно исследование показало, что ГТР был защитный в период после ОКС [21], большинство исследований показывают, что ГТР ассоциируется с ИБС [177]. После инфаркта миокарда (ИМ) ГТР было связано с почти двукратным повышением риска смертности в течение последующих десяти лет [23], а у пациентов со стабильной ИБС ГТР ассоциирована с двукратным повышением риска серьезных сердечных неблагоприятных последствий в течение следующих двух лет. В проспективном исследовании 158 пациентов, перенесших операцию АКШ, ГТР было связано с серьезными неблагоприятными сердечными событиями в течение последующих 5 лет. Связь между ГТР и исходами при сердечной недостаточности еще не изучена.

Панические расстройства (ПР) также часто встречается у пациентов с сердечными заболеваниями. Среди пациентов с ИБС исследования были разными: один обзор дает оценку распространенности ПР в 10-50% [1], хотя другой анализ и недавнее кросс-секционное исследование оценивали распространенность ПР в 5-8% у пациентов с установленной ИБС [92]. Эти последние исследования, вероятно, ближе к истинной оценке, так как исследование пациентов, перенесших ОКС, показало, что ПР значительно менее распространена, чем ГТР или депрессия. Хотя ПР встречается реже, чем ГТР, она значительно увеличивает риск развития и прогрессирования сердечных заболеваний. В когортном исследовании почти 80 000 человек без предварительно установленной ИБС, ПР была связана с почти двукратным увеличением риска возникновения ИБС [92]. В другом когортном исследовании 57 615 пациентов с ПР и почти 350 000 контрольных лиц, сопоставимых по возрасту и полу, пациенты с ПР имели значительно более высокий риск развития ИБС, но более низкий риск смерти, связанной с ИБС. Наконец, систематический обзор и мета-регрессионный анализ более 1 миллиона пациентов показали, что ПР была в значительной степени связана с ИБС, серьезными неблагоприятными сердечными событиями и ИМ [1].

Существует несколько механизмов, которые могут объяснить основную связь между тревожными расстройствами и сердечными заболеваниями. Хотя окончательной модели не существует, эти гипотезы включают как поведенческие, так и физиологические факторы. Воспалительные пути играют ключевую роль как в развитии, так и в прогрессировании сердечных заболеваний [176]. Воспалительные пути с участием интерлейкина-1 (IL-1), интерлейкина-4 (IL-4), фактора некроза опухоли альфа (TNF- α) и С-реактивного белка (CRP) вовлечены в развитие атеросклероза и болезни сердца, включая ИБС, сердечную недостаточность и нестабильную стенокардию. У пациентов с нестабильной ИБС воспалительные маркеры, такие как CRP, были связаны с повышенной долгосрочной смертностью. Точно так же воспалительные пути были связаны с ухудшением функции, увеличением частоты госпитализаций и плохой выживаемостью у пациентов с сердечной недостаточностью. Тревожные расстройства связаны с повышением маркеров воспаления. В одном крупном исследовании здоровых взрослых людей с повышенной тревожностью было обнаружено, что у них более высокие уровни CRP, TNF- α , IL-6, гомоцистеина и фибриногена [176]. Кроме того, тревожные расстройства, включая ГТР, ПР, связаны с усилением воспаления, в первую очередь СРБ. Таким образом, связь между тревожными расстройствами и воспалением может быть процессом, посредством которого тревожные расстройства связаны с развитием сердечного заболевания. Помимо всего сказанного эндотелий сосудов играет ключевую роль в здоровье и поддержании системы кровообращения через регуляцию активности тромбоцитов, тромбоза, тонуса сосудов и адгезии лейкоцитов. Его дисфункция приводит к развитию атеросклероза [31,33] и, как было показано, увеличивает частоту госпитализаций, трансплантации сердца и смерти пациентов с сердечной недостаточностью. Тревожные расстройства связаны с изменениями сосудистого эндотелия. Пациенты с тревогой имеют нарушенный поток опосредованной дилатацию сосудов, что свидетельствует о большей эндотелиальной дисфункции. У пациентов с ГТР, ПР и обсессивно-компульсивным расстройством снижены уровни циркулирующих эндотелиальных

клеток-предшественников, которые жизненно важны для здоровой функции эндотелия и предотвращают прогрессирование ИБС [40,42].

Среди пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями часто встречаются тревожные и формальные тревожные расстройства, которые связаны с ССЗ, включая развитие и прогрессирование ИБС и сердечной недостаточности. Связь между тревожными расстройствами и сердечными исходами, вероятно, опосредована как поведенческими, так и физиологическими механизмами, включая вегетативную дисфункцию, воспаление и агрегацию тромбоцитов. Учитывая их связь с плохими результатами, диагностика и лечение тревожных расстройств имеют решающее значение. При тщательной диагностике и соответствующем лечении тревожных расстройств среди пациентов с ССЗ можно улучшить качество жизни и снизить развития кардиоваскулярных осложнений.

Клиническая характеристика пациентов

На базе Самаркандского филиала Республиканского научного центра экстренной медицинской помощи (СФРНЦЭМП) с 2018 по 2020гг. было обследовано 202 пациентов с диагнозом ишемическая болезнь сердца (ИБС). Средний возраст пациентов с ИБС составил $63,75 \pm 11,08$ года. Из них 155 больных с нестабильной стенокардией (НС) и 47 пациентов со стабильной стенокардией (СС), которые составили сопоставимую группу. Кроме того, 40 здоровых человек составили контрольную группу. Протокол исследования одобрен Национальным институтом здравоохранения США (регистрация исследования (<https://register.clinicaltrials.gov>) #NCT04599621). Все пациенты дали свое письменное информированное согласие на включение в исследование. Всем пациентам объясняли цель и задачи исследования, потенциальную клиническую пользу от профилактического приема лекарств и возможные побочные эффекты, связанные с несоблюдением врачебных рекомендаций.

В исследование были включены 83 женщин и 72 мужчин НС, а также 20 женщин и 27 мужчин со СС (рис.3.1.).

Больные с ИБС



Рис. 3.1. Распределение больных с НС и СС в зависимости от пола.

Таблица 3.1.

Клинико-анамнестические данные обследования больных

Показатели	Пациенты НС, n=155	Пациенты со СС, n=47
Возраст	63,75±2,14	59,6±2,45
Пол(м/ж)	73/82	27/20
Стаж ИБС, лет	18,24±0,82	12,45±0,45
ПИКС в анамнезе	47 (30,3%)	5 (10,6%)
ОНМК в анамнезе	9 (5,8%)	1 (2,1%)
СД 2 типа	39 (25,2%)	5 (10,6%)
ХСНФК (NYHA):		
I	17(11,56%)	
II	38 (24,5%)	14 (29,8%)
III	79 (50,9%)	11 (23,4%)
IV		
ИМТ, кг/м ²	30,48±1,7	29,14±1,63
Ожирение	76 (49,0%)	21 (44,6%)
Отягощенная наследственность	89 (57,4%)	17 (36,17%)
Курение	52 (33,5%)	11 (23,4%)
Наличие АГ	108 (69,6%)	32 (68,1%)

Критерии включения были следующими:

- наличие установленного диагноза у пациентов ИБС
- нестабильная стенокардия (НС). При постановке диагноза использовалась рекомендации ESH/ESC (2015) и РКО/ВОЗ (2014).
- стабильная стенокардия напряжения (ССН) I-III ФК. При постановке диагноза использовалась классификация ИБС принятая на

IV съезде кардиологов Республики Узбекистан (2000г), а также в соответствии с рекомендациями ESH/ESC (2019) и РКО/ВОЗ (2017).

Критерии исключения были следующими:

- Отказ пациента от участия в исследовании;
- Беременность и период лактации;
- Тяжёлое и нестабильное состояние пациента, затрудняющее проведение анкетирования (по этическим соображениям);
- Острое нарушение мозгового кровообращения
- Острый или хронический психоз в анамнезе;
- Наличие сопутствующих острых заболеваний или хронических заболеваний в стадии обострения.

За всеми пациентами на протяжении всего исследования закреплялось право добровольно выйти из исследования по собственному желанию, уведомив об этом исследователя в письменной или устной форме.

При проведении исследования особое внимание уделялось клиническому обследованию пациентов, которое в свою очередь включало в себя сбор жалоб, анамнеза, а также физикальное обследование.

При сборе анамнеза у пациентов с нестабильной стенокардией выясняли наличие ИБС (ранее перенесенный ИМ, стенокардия напряжения или покоя), наличия факторов риска ИБС и ИМ (атеросклероз других сосудистых областей, АГ, курение, СД, ожирение). При расспросе больного уделяли внимание периоду, предшествовавшему развитию ИМ, а также факторам, спровоцировавшим развитие настоящего заболевания (чрезмерная физическая нагрузка, инфекции, психоэмоциональное напряжение), выясняли информацию о раннем проявлении ССЗ у ближайших родственников.

Ведущей жалобой у лиц с нестабильной стенокардией является боль за грудиной. Для более подробной характеристики ангинозной боли использовались следующие критерии:

- особенности болевого синдрома (локализация, иррадиация, связь приступа с физической нагрузкой, психоэмоциональным напряжением, повышением артериального давления);
- интенсивность болевого приступа (оценивалась в баллах пациентом по десятибалльной шкале)
- частота болевых приступов (в сутки, в неделю);
- продолжительность болевого приступа (в минутах, в часах);

- толерантность к физической нагрузке (в метрах);
- эффект нитроглицерина, ненаркотических или наркотических анальгетиков;
- вегетативные проявления (слабость, бледность кожных покровов, потливость, тошнота, рвота);
- нарушения гемодинамики (повышение или снижение артериального давления).

Для диагностики НС характерны следующие клинические группы:

- пациенты после затяжного ангинозного приступа в покое, длящегося более 15 минут, не купирующегося приёмом нитроглицерина;
- пациенты с впервые возникшей в последние 28-30 дней тяжелой стенокардией,
- лица, у которых произошла дестабилизация ранее существовавшей СС с появлением характеристик, присущих по крайней мере III ФК по классификации Канадской ассоциации кардиологов или приступов боли в покое.

Диагноз постинфарктный кардиосклероз выставлялся на основании анамнестических данных, данных ЭКГ и ЭхоКГ.

Целью физикального обследования являлось исключение экстракардиальных причин боли, заболеваний сердца некоронарогенного происхождения, а также внесердечных причин, способствующих усилению ишемии (например, анемия), выявление кардиальных причин, усиливающих или вызывающих ишемию миокарда.

Таблица 3.2.

Частота назначения препаратов при НС в зависимости от общего состояния

Группы препаратов	Частота применения (%)
Нитраты	91,61
β-адреноблокаторов	50,3
Блокаторы Ca ⁺² каналов	41,29
Ингибиторы АПФ	30,3
Антагонисты рецепторов АII	57,41
Антиагреганты	92,2
Статины	69,7
Диуретики	46,4
Фебуксостат	48,01
Диваза	48,01

Дизайн исследования

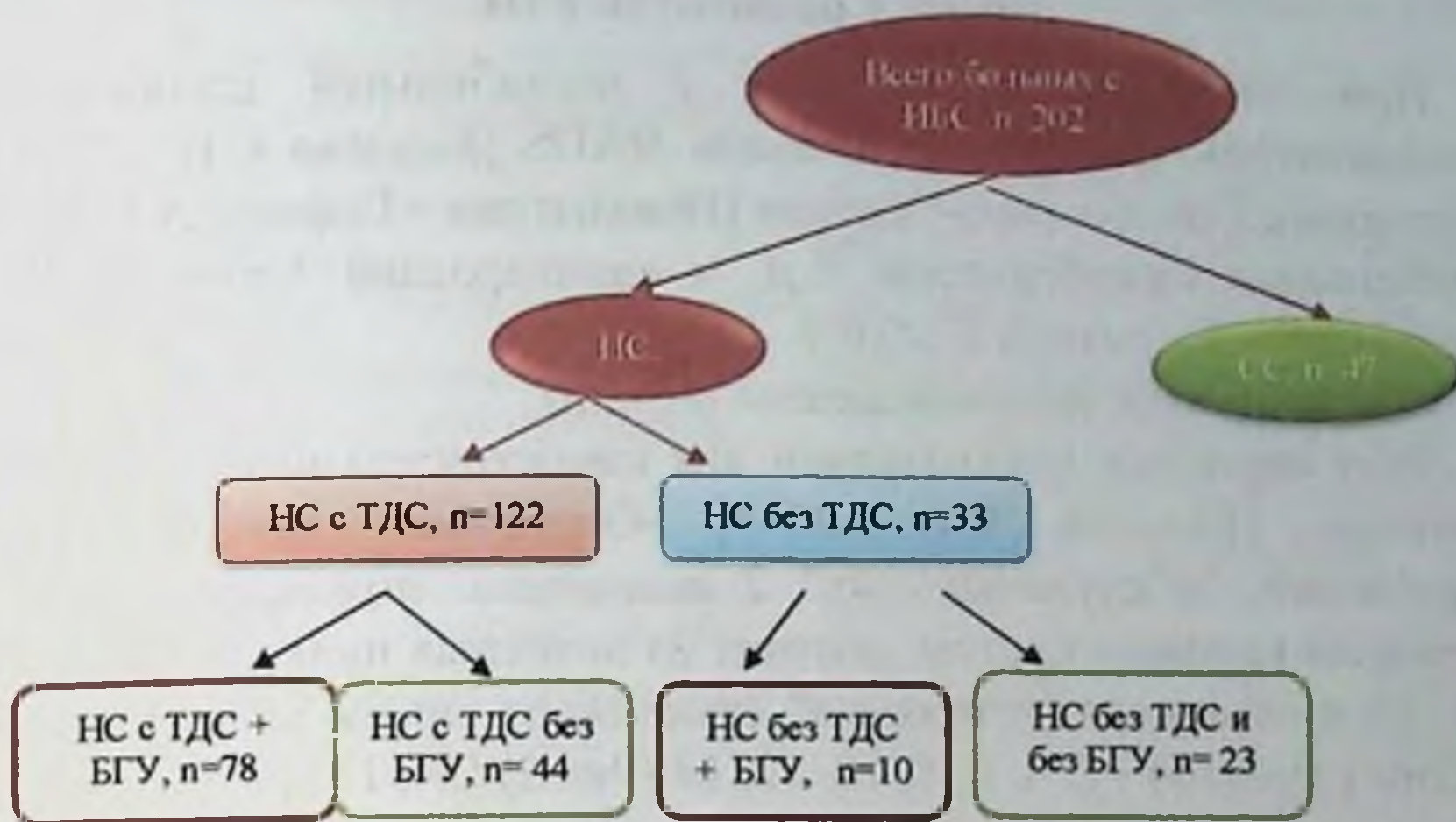


Рис 3.2. Распределение больных в зависимости от психосоматического состояния по группам.

На начальном этапе исследования был проведен анализ частоты встречаемости коморбидных состояний. В ходе, которого установлено, что среди больных с ИБС часто встречаются такие коморбидные состояния как тревожно-депрессивный синдром (ТДС) и бессимптомная гиперурикемия (БГУ). Эти данные послужили разделению больных ИБС на 2 группы: 1-группа-больные ИБС и ТДС и 2-я группа больные ИБС и без ТДС.

На момент обследования между данными группами статистически значимых различий по полу, возрасту, длительности ИБС, а также частоте встречаемости сопутствующей патологии и осложнений ИБС не отмечено ($p \geq 0,05$).

Больным с ИБС обеих групп в стационаре назначали стандартную базисную терапию, соблюдая «Рекомендации РКО от 2014 г. и Европейского общества кардиологов (пересмотр 2015 г.) по диагностике и лечению ИБС», а также «Рекомендации ESH/ESC по лечению артериальной гипертензии от 2018 г.». Пациентам с ТДС кроме стандартной базисной терапии назначался препарат Диваза. Этот препарат состоит из релиз-активных антител к белку S-100 и эндотелиальной NO синтазе и характеризуется ноотропным, вазоактивным, антиоксидантным, ангиопротективным и антигипоксическим действием. Пациентам с БГУ назначался препарат фебуксостат в дозе 0,02-0,04 г/сут в сутки.

Оценка частоты встречаемости психоэмоциональных факторов риска у пациентов с НС

При обследовании больных с нестабильной стенокардией использовались: Госпитальная шкала HADS [Козлова С.Н. 2013]. А также шкала Спилбергера-Ханина [Психиатрия - Гофман А.Г. 2010], разработанная Спилбергером Ч.Д. и адаптирована Ханиным Ю.Л. [Психиатрия - Гофман А.Г. 2010].

Описание госпитальной шкалы (HADS)

Этот опросник предназначен для самостоятельного заполнения пациентом [Козлова С.Н. 2013]. Опросник состоит из 14 утверждений, "обслуживающих" 2 подшкалы: подшкала "тревога" отмеченная красным цветом, состоит из нечетных пунктов - 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13 и подшкала "депрессия" отмеченная синим цветом состоит из четных пунктов - 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14 (Рис.2) [54, 131].

Госпитальная шкала тревоги и депрессии

Ф.И.О.:	№ истории болезни:
Возраст:	Дата проведения опроса:
Адрес:	Номер телефона:

Прочитайте внимательно каждое из приведенных ниже предложений и зачеркните цифру в соответствующей графе в зависимости от того, как вы себя чувствуете в данный момент.

D	A		D	A	
		Я чувствую себя напряженным или возбужденным:			Мне кажется, что я все стал делать медленнее:
	3	Большую часть времени.	3		Практически постоянно.
	2	Достаточно часто.	2		Очень часто.
	1	Иногда, время от времени.	1		Иногда.
	0	Очень редко.	0		Вовсе нет.
		То, что приносило мне удовольствие раньше, также приносит его и сейчас:			Я сильно взволнован или испуган:
0		Да, то так.		0	Совсем нет.
1		Почти, но не совсем.		1	Иногда, время от времени.
2		Только частично, в малой.		2	Достаточно часто.
3		Совсем нет.		3	Очень часто.
		Мне не по себе, кажется, будто что-то ужасное вот-вот произойдет:			Я не слежу за своей внешностью:
	3	Скорее всего, и я этого очень боюсь.	3		Да, не слежу.

	2	Да, но не так уж все и плохо.	2	Я не забочусь о своей внешности так, как должен был бы.
	1	Отчасти, и это не то чтобы меня сильно беспокоило.	1	Возможно, я слежу за собой меньше, чем следовало бы.
	0	Совсем нет.	0	Я слежу за собой так же, как и раньше.
D	A	Я способен смеяться и подмечать смешное вокруг:	D	A
	0	Так же, как я всегда мог это делать.	3	Абсолютно верно.
	1	Да, но уже не вполне так, как раньше.	2	В значительной степени.
	2	Точно не так, как раньше.	1	Лишь в некоторой степени.
	3	Сейчас я вообще не способен на это.	0	Это совсем не так.
		Беспокойные мысли крутятся у меня в голове:		Предвкушаю, как займусь чем-нибудь приятным:
	3	Постоянно.	0	Так же, как всегда.
	2	Большую часть времени.	1	Скорее поменьше, чем раньше.
	1	Время от времени, но не слишком часто.	2	Точно реже и меньше, чем раньше.
	0	Лишь изредка.	3	Почти нет. Разве что самую малость.
		Я чувствую себя бодрым:		У меня бывает внезапное чувство паники:
	3	Совсем не чувствую.	3	Действительно, очень часто.
	2	Редко.	2	Вполне часто.
	1	Иногда.	1	Не слишком часто.
	0	Большую часть времени.	0	Никогда не бывает.
		Я легко могу сесть и расслабиться:		Я получаю удовольствие от хорошего фильма, книги или радиопередачи:
	0	Конечно, могу.	0	Часто.
	1	Обычно могу.	1	Иногда.
	2	Не всегда.	2	Достаточно редко.
	3	Совсем не могу.	3	Очень редко.

Подпись пациента _____

Таблица. 3.3. Госпитальная шкала тревоги и депрессии.

Каждому утверждению соответствуют 4 варианта ответа, отражающие градации выраженности признака и кодирующиеся по нарастанию тяжести симптома от 0 (отсутствие) до 3 (максимальная выраженность). Итоговые баллы по двум подшкалам получаются путем суммирования цифровых значений ответов. При интерпретации результатов учитывается суммарный показатель по каждой подшкале, при этом выделяются 3 области его значений:

✓ 0-7 - норма (отсутствие достоверно выраженных симптомов тревоги и депрессии);

✓ 8-10 - субклинически выраженная тревога и/или депрессия;

✓ 11 и выше - клинически выраженная тревога и/или депрессия.

Заполнение шкалы осуществлялось больными в стандартных условиях, после короткой инструкции по заполнению, в течение четких временных рамок.

Описание шкалы Спилбергера-Ханина

Шкала тревоги Спилбергера (State-Trait Anxiety Inventory - STAI) является информативным способом самооценки уровня тревожности в данный момент (реактивная тревожность, как состояние) и личностной тревожности (как устойчивая характеристика человека). Разработан Ч.Д. Спилбергером и адаптирован Ю.Л.Ханиным [Психиатрия - Гофман А.Г. 2010].

Данная шкала состоит из двух подшкал: суждения от 1 до 20 определяют наличие ситуативной тревожности, суждения от 21 до 40 определяют наличие личностной тревожности (Рис.3) [39, 98].

При анализе результатов самооценки надо иметь в виду, что общий итоговый показатель по каждой из подшкал может находиться в диапазоне от 20 до 80 баллов. При этом чем выше итоговый показатель, тем выше уровень тревожности (ситуативной или личностной).

При интерпретации показателей можно использовать следующие ориентировочные оценки тревожности:

✓ до 40 баллов – низкая,

✓ 41 - 54 балла - умеренная;

✓ 55 и более - высокая.

Шкала тревожности Спилбергера-Ханина

Инструкция. Прочитайте внимательно каждое из приведенных ниже предложений и зачеркните цифру в соответствующей графе справа в зависимости от того, как вы себя чувствуете в данный момент. Над вопросами долго не задумывайтесь, поскольку правильных и неправильных ответов нет.

№	Суждение	Никогда	Почти Никогда	Часто	Почти всегда
1	Я спокоен	1	2	3	4
2	Мне ничто не угрожает	1	2	3	4
3	Я нахожусь в напряжении	1	2	3	4
4	Я внутренне скован	1	2	3	4
5	Я чувствую себя свободно	1	2	3	4
6	Я расстроен	1	2	3	4
7	Меня волнуют возможные неудачи	1	2	3	4
8	Я ощущаю душевный покой	1	2	3	4
9	Я встревожен	1	2	3	4
10	Я испытываю чувство внутреннего удовлетворения	1	2	3	4
11	Я уверен в себе	1	2	3	4
12	Я нервничаю	1	2	3	4
13	Я не нахожу себе места	1	2	3	4
14	Я взвинчен	1	2	3	4
15	Я не чувствую скованности	1	2	3	4
16	Я доволен	1	2	3	4
17	Я озабочен	1	2	3	4
18	Я слишком возбужден и мне не по себе	1	2	3	4
19	Мне радостно	1	2	3	4
20	Мне приятно	1	2	3	4
21	У меня бывает приподнятое настроение	1	2	3	4
22	Я бываю раздражительным	1	2	3	4
23	Я легко расстраиваюсь	1	2	3	4

24	Я хотел бы быть таким же удачливым, как и другие	1	2	3	4
25	Я сильно переживаю неприятности и долго не могу о них забыть	1	2	3	4
26	Я чувствую прилив сил и желание работать	1	2	3	4
27	Я спокоен, хладнокровен и собран	1	2	3	4
28	Меня тревожат возможные трудности	1	2	3	4
29	Я слишком переживаю из-за пустяков	1	2	3	4
30	Я бываю вполне счастлив	1	2	3	4
31	Я все принимаю близко к сердцу	1	2	3	4
32	Мне не хватает уверенности в себе	1	2	3	4
33	Я чувствую себя незащищенным	1	2	3	4
34	Я стараюсь избегать критических ситуаций и трудностей	1	2	3	4
35	У меня бывает хандра	1	2	3	4
36	Я бываю доволен	1	2	3	4
37	Всякие пустяки отвлекают и волнуют меня	1	2	3	4
38	Бывает, что я чувствую себя несудачником	1	2	3	4
39	Я уравновешенный человек	1	2	3	4
40	Меня охватывает беспокойство, когда я думаю о своих делах и заботах	1	2	3	4

Ф.И.О.:	№ истории болезни:
Возраст:	Дата проведения опроса:
Адрес:	Номер телефона:

Подпись _____

Таблица 3.4. Шкала тревожности Спилбергера-Ханина

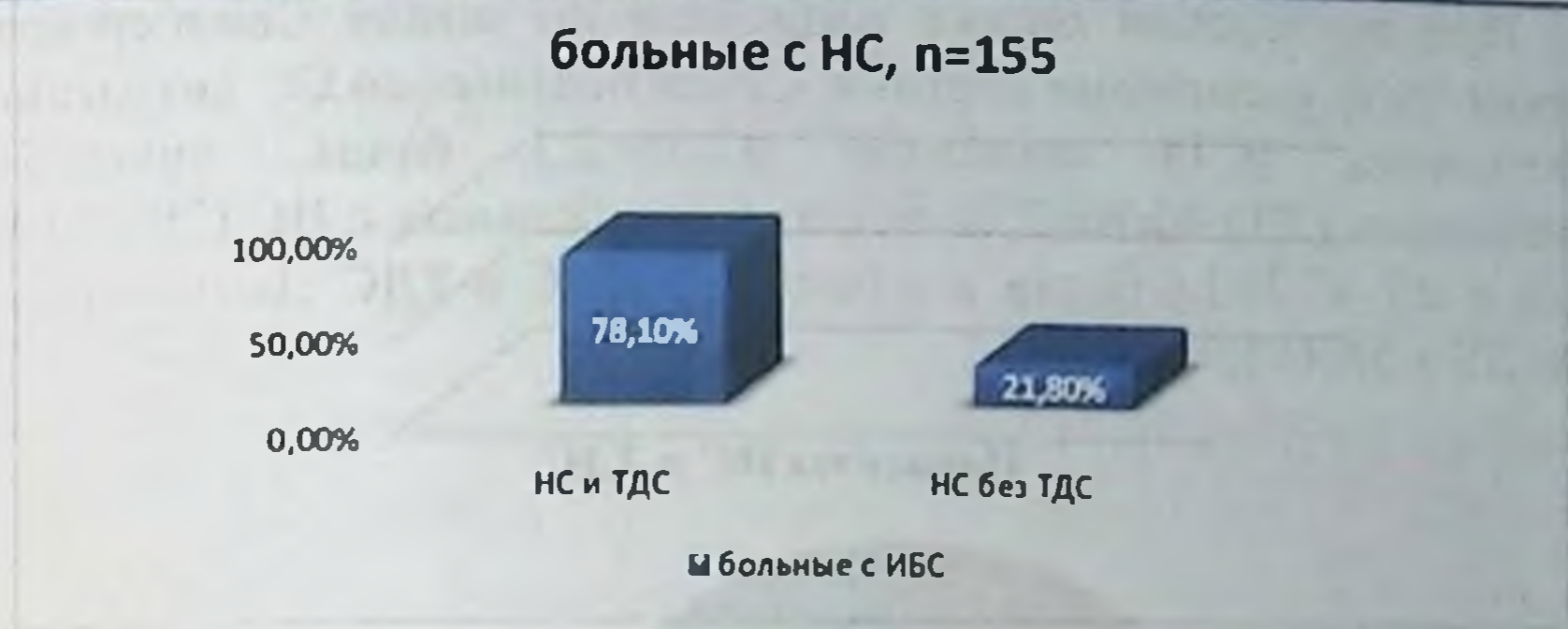


Рис. 3.5. Распределение основной группы в зависимости от наличия тревожно-депрессивного синдрома.

При проведении тестирования по выше приведенным шкалам мы определили, что у 122 больных с ИБС отмечался тревожно-депрессивный синдром.

В ходе исследования выяснилось, что пациенты с ИБС имели значительно высокие показатели по всем параметрам выше приведенных шкал (Рис.3.6.). Госпитальная шкала среди больных со стабильной стенокардией имело в среднем следующие значения: HADS-D-6,43±0,35 балла и HADS-A 6,17 балла, тогда как больные с ИБС были статистически выше и были равны HADS-D-9,0±0,5 баллу и HADS-A 9,5±0,52. Но особое внимание привлекает среднее значение этих показателей среди больных с ИБС и ТДС, HADS-D-11,1±0,61 балла и HADS-A 10,6±0,58 балла соответственно.



Рис.3.6. Показатели госпитальной шкалы HADS и Spielberger-Ханина среди больных ИБС.

Примечание: HADS-D-депрессивность, HADS-A-тревожность, СТ-ситуативная тревожность, ЛТ-личностная тревожность.

При проведении опроса пациентов по шкале Спилбергера – Ханина была идентичная картина. Среди больных со СС ситуативная тревожность (СТ) составило $42,55 \pm 2,3$ балла, личностная тревожность (ЛТ) $40,86 \pm 2,24$ балла; среди больных с НС СТ $49,1 \pm 2,7$ балла и ЛТ $47,7 \pm 2,6$ балла, а у больных с НС и ТДС соответственно $52,6 \pm 2,9$ и $53,4 \pm 2,93$ баллов.

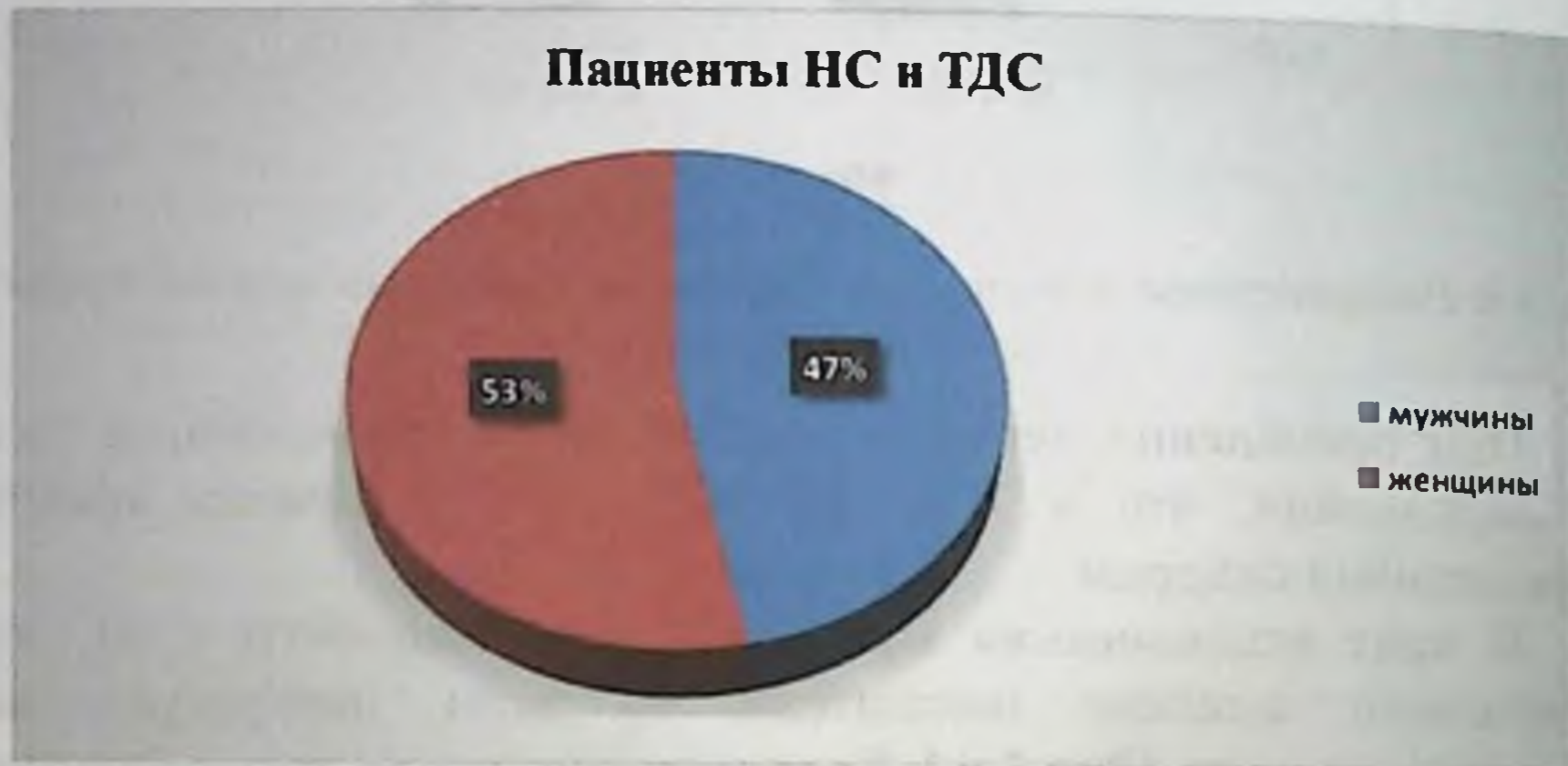


Рис.3.7. Распределение больных по полу.

В ходе исследования выяснилось, что ТДС чаще отмечается среди женского пола (Рис.3.7.). Показатели степени тяжести тревожно-депрессивного синдрома в обеих группах статистически не различались.

Таблица 3.3.

Показатели госпитальной шкалы HADS и Спилбергера-Ханина среди больных НС и ТДС в зависимости от пола.

Показатели	женщины (n=65)	мужчины (n=57)	P-value
HADS-D (балл)	$11,0 \pm 0,6$	$11,1 \pm 0,7$	$>0,5$
HADS-A(балл)	$10,5 \pm 0,4$	$10,6 \pm 0,6$	$>0,5$
СТ(балл)	$53,6 \pm 2,8$	$53 \pm 2,4$	$>0,5$
ЛТ(балл)	$53,5 \pm 3,1$	$52,1 \pm 2,9$	$>0,5$

Примечание: HADS-D-депрессивность, HADS-A-тревожность, СТ-ситуативная тревожность, ЛТ-личностная тревожность.

Для сравнительной оценки кардиальных показателей пациентов НС с ТДС и без неё были изучены ЭКГ и ЭХОКГ показатели.

Таблица 3.4.

Показатели ЭХОКГ и ЭКГ у больных с НС в зависимости от наличия или отсутствия ТДС.

Показатель	1-я группа, НС+ТДС n=122	2-я группа, НС n=33	3 группа СС, n=47	P-value	
ФВЛЖ (%)	49,5±1,9	50,6±1,8	54,4±2,3	>0,5 >0,1 >0,2	P1 P2 P3
КДР (см)	5,9±0,2	5,6±0,3	5,8±0,2	>0,5 >0,5 >0,5	P1 P2 P3
КСР (см)	5,3±0,2	5,5±0,2	5,3±0,3	>0,5 >0,5 >0,5	P1 P2 P3
ЗСЛЖ (см)	1,29±0,09	1,28±0,08	1,24±0,09	>0,5 >0,5 >0,5	P1 P2 P3
МЖП (см)	1,28±0,08	1,25±0,09	1,17±0,08	>0,5 >0,5 >0,5	P1 P2 P3
ГДЖ (см)	2,75±0,18	2,75±0,17	2,73±0,19	>0,5 >0,5 >0,5	P1 P2 P3
ЛП (см)	3,49±0,17	3,64±0,21	3,43±0,20	>0,5 >0,5 >0,5	P1 P2 P3
Аорта (см)	3,07±0,13	3,07±0,15	3,09±0,12	>0,5 >0,5 >0,5	P1 P2 P3
Депрессия сегмента ST (%)	70,4±2,9***	34,3±1,6	-	<0,001	P1
Инверсия зубца Т (%)	34,3±1,4*	30,1±1,3#	14,4±0,6^^	<0,001 <0,001 <0,05	P1 P2 P3

Примечание. *^#- Достоверно по сравнению с НС с ТДС и без неё, а также со стабильной стенокардией (* - P1<0,05, ** - P1<0,01, *** - P1<0,001, ^ - P2<0,05, ^^ - P2<0,01, ^^ - P2<0,001, # P3<0,05, ## - P<0,01, ### - P<0,001).

Из таблицы 3.4. можно увидеть, что, среди больных с НС ФВЛЖ была статистически снижена, чем пациенты со СС. У пациентов с НС и ТДС ФВЛЖ была незначительно снижена, чем у пациентов НС без ТДС. А также случаев с депрессией сегмента ST на 39 % чаще

встречается у пациентов с ИС и ТДС, в отличие от пациентов без ТДС.

Приведенные выше данные свидетельствуют о том, что коморбидные состояния как психосоматические нарушения приводят к дестабилизации ИБС, в свою очередь дестабилизированные варианты ИБС могут участить случаи с фатальным исходом.

Заключение по главе

Таким образом, с помощью выше приведенных данных можно сделать вывод, что при проведении тестирования по шкалам HADS и Спилбергера-Ханина среди пациентов с ИС у 78,1% отмечается присутствие ТДС, этим и можно объяснить учащенные случаи с подъемом/депрессией сегмента ST и инверсия зубца T. А также необходимо подчеркнуть, что ТДС на 6% чаще встречается среди женского пола, хотя средние показатели по шкалам HADS и Спилбергера-Ханина как у мужчин, так и у женщин статистически не отличались, чем и объясняется частые случаи дестабилизации ИБС среди женщин.

Особенности психоэмоционального статуса пациентов с ишемической болезнью сердца

Под наблюдением находилось 202 больных с ИБС. Среди них 102 женщины и 100 мужчин, средний возраст составил $63,75 \pm 11,37$ года (Рис.3.8.).

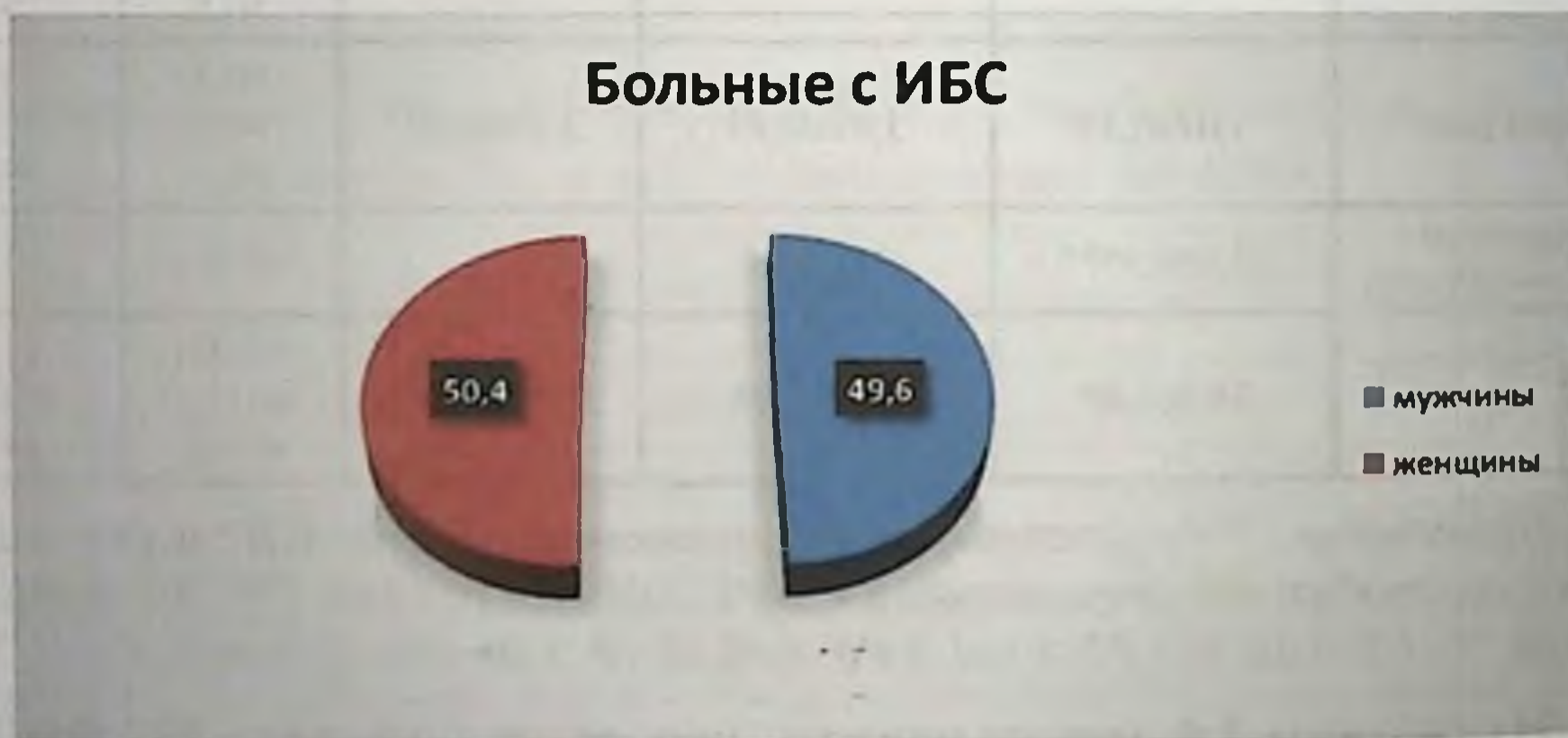


Рис.3.8. Распределение больных ИБС по полу.

Среди данных пациентов артериальная гипертензия встречалась у 140 больных (69,3%), СД – у 44 больных (21,8%), 52 пациента (25,7%) перенесли ранее ИМ, нарушение ритма отмечалось у 29

(14,35%), анемия -33 (16,3%), ранее перенесенный инсульт - 10 (5,0%), ХОБЛ - 11 (5,4%), ожирение - 97 (48,1%), прочие заболевания 27 (13,36%) (Рис.3.9.).



Рис.3.9. Распределение больных в зависимости от частоты встречаемости сопутствующих состояний.

В нашем исследовании у 19 (9,26%) пациента эквивалентом стенокардии была приступообразная одышка. У 26 (12,68%) пациентов с НС имел место атипичный характер болевого синдрома.

Для решения общеклинических задач пациенты, благодаря двум шкалам (госпитальная шкала HADS и шкала Спилбергера - Ханина), были условно разделены на 2 группы: 1-я группа пациенты в коморбидности с тревожно- депрессивным синдромом (n=122) и 2-я группа пациенты без тревожно-депрессивного синдрома (n=33).

На таб.3.3.1. можно видеть что, показатели биохимических исследований между пациентами НС с ТДС и без неё, а также между сопоставимой группой больных со СС статистически незначимы, но необходимо подчеркнуть тот факт, что среди больных с ТДС уровень МК оказался выше на 104,5 мкмоль/л, чем у больных без ТДС.

После выявления повышенного уровня МК в крови у больных НС с ТДС мы решили изучить особенности липидного профиля крови у больных с нестабильной стенокардией, а также связи между уровнем МК и ТДС.

Таблица 3.5.

Показатели, характеризующие биохимические данные, у больных с
НС и СС, $M \pm m$

Показатель	1 группа (НС), n=155		Пациенты со СС, n=47	P-value	
	Пациенты с НС и ТДС, n=122	Пациенты с НС, n=33			
АСТ, мкат/л	0,64±0,04	0,65±0,04	0,61±0,03	>0,5 >0,5 >0,5	P1 P2 P3
АЛТ, мкат/л	0,71±0,05	0,72±0,05	0,74±0,06	>0,5 >0,5 >0,5	P1 P2 P3
Билирубин: - общий, мкмоль/л	18,7±0,8	19,7±0,8 [^]	21,4±1,1	>0,5 <0,05 >0,2	P1 P2 P3
МК, мкмоль/л	452,7±14,1 ^{***}	348,2±11,9	351,6±12,4 ^{^^}	<0,001 <0,001 >0,5	P1 P2 P3
Мочевина	7,4±0,4	6,9±0,4	6,8±0,4	>0,2 >0,1 >0,5	P1 P2 P3
Креатинин, ммоль/л	90,9±4,4	81,9±3,1	85,4±3,2	>0,5 >0,2 >0,5	P1 P2 P3
СКФ, мл/мин	117,18±5,9	107,85±3,9	99,6±7,3	>0,1 >0,2 >0,5	P1 P2 P3
Глюкоза в крови, ммоль/л	6,52±0,31	5,85±0,30	5,5±0,28 [^]	>0,1 <0,05 >0,5	P1 P2 P3
Нв, г/л	88,7±4,8	89,3±4,6	92,8±3,1	>0,5 >0,5 >0,5	P1 P2 P3

Примечание: *[^]# - различия относительно данных сравниваемой группы
значимы (* - P1 с чем <0,05, ** - P1<0,01, *** - P1<0,001, ^ - P2<0,05, ^^ -
P2<0,01, ^^ - P2<0,001, # - P3<0,05, ## - P3<0,01, ### - P3<0,001)

На таб.3.5. можно видеть что, показатели биохимических исследований между пациентами НС с ТДС и без неё, а также между сопоставимой группой больных со СС статистически незначимы, но необходимо подчеркнуть тот факт, что среди больных с ТДС уровень МК оказался выше на 104,5 мкмоль/л, чем у больных без ТДС.

Таблица 3.6.

Показатели, характеризующие липидный обмен и уровень МК в крови, у больных ИБС, $M \pm m$

Показатель	1-я группа, НС+ ТДС, n=122	2-я группа, НС, n=33	3 группа СС, n=47	P-value	
ОХС, ммоль/л	6,7±0,3**	5,6±0,2	6,2±0,3	<0,01	P1
				>0,2	P2
				>0,1	P3
ХС ЛПВП, ммоль/л	0,85±0,07	0,95±0,08	0,93±0,09	>0,5	P1
				>0,5	P2
				>0,5	P3
ХС ЛПНП, ммоль/л	4,1±0,2	3,8±0,2	3,9±0,2	>0,2	P1
				>0,5	P2
				>0,5	P3
КА	6,9±0,3***	4,9±0,2#	5,6±0,3 [^]	<0,001	P1
				<0,01	P2
				<0,05	P3
МК мкмоль/л	452,7±14,1* **	348,2±11, 9	351,6±12,4 [^]	<0,001	P1
				<0,001	P2
				>0,5	P3

Примечание. *^# - Достоверно по сравнению НС с ТДС и без неё, а также со стабильной стенокардией (* - P1<0,05, ** - P1<0,01, *** - P1<0,001, ^ - P2<0,05, [^] - P2<0,01, [^] - P2<0,001, # P3<0,05, ## - P<0,01, ### - P<0,001). P1, P2, P3 – достоверность различий между 1гр и 2гр, 1гр и 3гр и 2гр и 3гр соответственно.

Анализ результатов исследований показал, что среди больных с НС и ТДС показатели ОХС и ХС ЛПНП были статистически значимо выше в сравнении с больными с НС и без ТДС, а также больными со СС (таблице 3.3.2). Коэффициент атерогенности был статистически повышен во всех группах больных, тогда как оптимальным значением считается, когда КА равен 2-3. Но среди больных с НС и ТДС КА был значительно выше и был равен $6,9 \pm 0,3$. Кроме того, уровень МК также статистически различался ($452,7 \pm 14,1$ мкмоль/л у больных НС и $348,2 \pm 11,9$ мкмоль/л у больных СС) среди данных групп, что показывает связь гиперурикемии с дислипидемией.

Заключение по главе

Таким образом, полученные анализы липидного профиля и уровня МК среди больных НС с ТДС, а также больных НС без ТДС показали, что у больных НС с ТДС уровень МК на 104,5 мкмоль/л выше, чем среди больных без ТДС и на 101,1 мкмоль/л выше, чем среди больных со СС. Кроме того, КА среди больных НС с ТДС в 2 раза превышает норму. Наличие бессимптомной ГУ и нарушение липидного профиля возможно являются одним из основных факторов возникновения ТДС среди больных ИБС и способствуют учащению приступов НС.

ГЛАВА 4.

Про- и противовоспалительные цитокины в сыворотке крови и депрессия при ишемической болезни сердца

Депрессия является фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний и смерти во многих отношениях, прямо и косвенно. Это независимо связано с курением, диабетом и ожирением, которые являются факторами риска ишемической болезни сердца (ИБС). Пациенты с депрессией с большей вероятностью не соблюдают рекомендации по лечению, включая диету. Однако депрессия часто остается незамеченной врачами-непсихиатрами [165]. Несколько крупных метаанализов и обзоров показывают, что даже после учета традиционных факторов риска ишемической болезни сердца депрессия независимо связана с 1,5-2-кратным увеличением риска ишемической болезни сердца. Ругули [172] показывает общий относительный риск (ОР) развития ИБС, равный 1,64 (95% доверительный интервал [ДИ] от 1,29 до 2,08) у пациентов с депрессией и 2,69 (95% ДИ, 1,63-4,43) в подгруппе пациентов с большим депрессивным расстройством (БДР).

В исследовании INTERHEART, в котором приняли участие более 25 000 пациентов из 52 стран, изучалось множество факторов риска острого инфаркта миокарда [177]. Исследователи обнаружили, что после учета нескольких переменных индекс психосоциального фактора - комбинированное измерение депрессии, общего стресса, жизненных событий и локуса контроля - оказался более сильным фактором риска острого инфаркта миокарда, чем гипертония, диабет или ожирение. Депрессия в течение 2 или более недель была связана с отношением шансов (OR) 1,55 (95% ДИ, 1,42-1,69) для острого инфаркта миокарда. Анализ проспективного исследования EPIC-Norfolk с периодом наблюдения от 6 до 10 лет показал, что у участников, которых была большая депрессия в течение года, предшествовавшего их базовой оценке, вероятность смерти от ишемической болезни сердца в 2,7 раза выше, даже после контроля нескольких других факторов сердечно-сосудистого риска и использование

антидепрессантов [179]. Депрессия у пациентов с ранее существовавшим заболеванием сердца тесно связана с отрицательными исходами. В целом, депрессия связана с 3-4-кратным увеличением риска повторных сердечных приступов и смерти. Он позволяет прогнозировать будущую сердечную смертность и заболеваемость у пациентов с ишемической болезнью сердца без недавних сердечных приступов, а также смертность и заболеваемость у пациентов с недавно перенесенным инфарктом миокарда. Депрессия также позволяет прогнозировать заболеваемость и смертность у пациентов, перенесших коронарное шунтирование, по оценке в течение периода наблюдения от 2 до 12 лет, а также показатели смертности и повторных госпитализаций у пациентов с установленной застойной сердечной недостаточностью. Было предложено несколько биологических механизмов для объяснения связи между депрессией и ИБС. Между этими различными механизмами существует значительное физиологическое совпадение, и разные подтипы или аспекты депрессии могут быть связаны с разными физиологическими процессами. Повышенная реактивность тромбоцитов, которая вызывает повышенную агрегацию тромбоцитов и образование тромбов, может играть важную роль в связывании депрессии и ИБС. В ответ на активацию тромбоциты выделяют серотонин, который действует на рецепторы 5-HT₂ как слабый прямой агонист, способствующий агрегации тромбоцитов, усиливает реакцию агрегации тромбоцитов на другие агонисты и вызывает сужение сосудов артерий [179]. Депрессия была связана с повышенным связыванием рецепторов 5-HT₂ тромбоцитов и, в частности, с повышенной плотностью рецепторов 5-HT₂ тромбоцитов, особенно у пациентов, которые собирались или пытались покончить жизнь самоубийством. Musselman и его коллеги [153] сообщили, что лечение пароксетином в течение 6 недель снижает активацию тромбоцитов у 15 пациентов с депрессией, а Atar и его коллеги [97] сообщили, что эсциталопрам также имел антитромбоцитарный эффект у 20 здоровых участников. Еще неизвестно, имеют ли эти эффекты клиническое значение. Повышенный воспалительный ответ был обнаружен у людей с депрессией, включая повышение провоспалительных цитокинов (например, интерлейкина [IL] -1, IL-6 и фактора некроза опухоли), а также белков острой фазы (например, С-реактивного белка). Эти воспалительные маркеры были связаны в ряде исследований с

застойной сердечной недостаточностью, атеросклерозом, инфарктом миокарда и инсультом [97]. Попытки доказать, что существует аддитивный эффект депрессии на повышенный уровень цитокинов, который обычно обнаруживается у пациентов с сердечными заболеваниями, дали разные результаты. Леспранс и коллеги [143] показали значительную связь между депрессией и повышенными уровнями молекулы внутриклеточной адгезии, растворимой в маркере активации эндотелия, у 1 из 481 пациента, прошедшего тестирование через 2 месяца после острого коронарного синдрома. Они также обнаружили, что пациенты с депрессией, не принимавшие статины, имели значительно более высокие уровни С-реактивного белка, чем пациенты, которые не находились в депрессии. Однако не было различий в уровнях IL-6 между депрессивными пациентами и теми, кто не был в депрессии. Schins и его коллеги [170] не обнаружили значительной разницы между воспалительными маркерами, включая IL-6, С-реактивный белок и фактор некроза опухоли- α , у пациентов с депрессией и без нее, перенесших инфаркт миокарда, даже если уровни были выше нормы в обоих случаях группы. Депрессия связана с большей активностью оси гипоталамус-гипофиз-надпочечники, о чем свидетельствуют повышенный уровень высвобождения кортикотропина, более высокий уровень кортизола, большее количество катехоламинов (адреналина и норадреналина) и устойчивость к тесту подавления дексаметазоном. Результаты исследования Otte и его коллег [158] показывают, что депрессия в значительной степени связана с повышенным уровнем кортизола у пациентов с ИБС. Катехоламины вызывают сужение сосудов и увеличение объема, что может быть полезно при краткосрочной реакции на острые угрозы, но в хроническом состоянии может в конечном итоге привести к сердечной недостаточности. Повышенные уровни катехоламинов связаны со смертностью от дисфункции левого желудочка и сердечной недостаточности.

Тяжелая депрессия, по-видимому, сопровождается нарушением иммунной регуляции [33]. На периферические цитокины может влиять нейроэндокринная система [51], которая регулируется кортикостероидами, полученными из коры надпочечников. Концентрация провоспалительных цитокинов IL-1 и IL-6 в плазме увеличивается у пациентов с депрессией; у пациентов, принимающих антидепрессанты, снижение уровня IL-1 β в плазме, по-видимому, связано с лечением. Развитие депрессии также связано с

повышенными концентрациями биомаркеров воспаления в крови; например, провоспалительные и противовирусные цитокины (IL-2, TNF- α и IFN- α) связаны с гриппоподобными и депрессивными симптомами [81].

У людей с депрессией наблюдаются повышенные концентрации нескольких воспалительных биомаркеров, включая TNF- α , IL-4 и CRP, которые могут прогнозировать сердечную заболеваемость и смертность [83].

Существуют ассоциации между триггерными факторами воспаления и возникновением ишемической болезни сердца (ИБС) [83]. При ИБС липиды накапливаются в интиме коронарных артерий, что связано с инфильтрацией моноклеарных клеток и пролиферацией гладких мышц. Традиционные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний, хроническое воспаление и малоподвижный образ жизни играют важную роль в повышении риска ИБС. Диета также может значительно влиять на иммунный ответ, опосредованный Т-клетками, хотя, по-видимому, не оказывает никакого влияния на функцию В-клеток или выработку провоспалительных медиаторов. Цитокины играют важную роль в активации молекул адгезии и экспрессии хемокинов, участвующих в привлечении лейкоцитов [83].

Некоторые исследователи предположили, что TNF- α , IL-2 и IL-10 могут быть потенциальными маркерами при прогнозировании сердечно-сосудистых событий. С-реактивный белок (СРБ) и ИЛ-6 также были определены как независимые факторы риска инфаркта миокарда в будущем [199].

Метод определения концентрации цитокинов в сыворотке крови

Всем пациентам нестабильной стенокардией были исследованы уровни про- и противовоспалительных цитокинов TNF- α , IL-1 β , IL-4 и IL-10. Определение уровня цитокинов TNF- α , IL-1 β , IL-4 и IL-10 в сыворотке крови проводили методом иммуноферментного твердофазного анализа (ELISA).

(на примере IL-1 β).

Интерлейкин-1 человека определяли в исследуемых образцах (сыворотка крови) методом твердофазного иммуноферментного анализа.

Принцип работы набора «ИФА-IL» основан на «сэндвич»-варианте твердофазного иммуноферментного анализа. Для

реализации этого варианта использованы два моноклональных антитела с различной эпитопной специфичностью к IL-1. Одно из них иммобилизовано на твердой фазе (внутренняя поверхность лунок), второе конъюгировано с пероксидазой. На первой стадии анализа IL-1, содержащийся в калибровочных и исследуемых пробах, связывается с антителами, иммобилизованными на внутренней поверхности лунок. На второй стадии анализа иммобилизованный IL-1 взаимодействует с конъюгатом вторых антител – пероксидазой. Количество связавшегося конъюгата прямо пропорционально количеству IL-1 в исследуемом образце.

Во время инкубации с субстратной смесью происходит окрашивание раствора в лунках. Степень окраски прямо пропорциональна количеству связавшихся меченых антител. После измерения оптической плотности раствора в лунках на основании калибровочной кривой рассчитывается концентрация IL-1 в определяемых образцах.

Принцип работы тест-системы для определения цитокинов основан на “сендвич”-методе твердофазного иммунного иммуноферментного анализа с применением пероксидазы хрена в качестве индикаторного фермента. После завершения основных этапов работы, за 10-15 минут до окончания инкубации готовится раствор субстрат-хромогенной смеси.

Затем ячейки планшеты трижды промываются внесением 300 мкл промывочного раствора в каждую из них и 3-5 раз дистиллированной водой с последующим удалением её встряхиванием планшета над раковиной. Во все лунки добавляют 200 мкл раствора субстрат-хромогенной смеси. Инкубируют в течение 20 минут при комнатной температуре в темноте.

Останавливают реакцию добавлением 50 мкл раствора 1N серной кислоты. Учет результатов, определяющих активность связанной пероксидазы, проводят с использованием автоматического фотометра для микропланшетов при длине волны 492 нм, устанавливая нулевое поглощение по лункам со стандартом без определяемого цитокина в растворе.

Количественную оценку результатов проводят методом построения калибровочной кривой или с использованием коммерческой компьютерной программы “Microplatemanager”, отражающих зависимость оптической плотности от концентрации

для стандартного антигена и позволяющих сравнение с ним исследуемых образцов. Чувствительность метода 5-30 пг/мл.

Анализ некоторых цитокинов в зависимости от психоэмоционального статуса у больных с ИС

Как известно, одной из задач настоящего исследования является изучение сывороточного уровня TNF- α , IL-1 β , IL-4 и IL-10 цитокинов у больных ИС с ТДС (1-я группа) и ИС без ТДС (2-я группа), а также анализ взаимосвязей с уровнем МК в крови.

Результаты определения провоспалительных цитокинов TNF- α , IL-1 β пг/мл у больных ИС с и без ТДС свидетельствуют о ее статистически значимом повышении по сравнению с группой со СС (табл. 4.1.). В группе с нестабильной стенокардией уровень TNF- α и IL-1 β был достоверно выше, чем в группе со стабильной стенокардией ($P < 0,05$).

Таблица 4.1.

Уровень TNF- α , IL-1 β , IL-4 и IL-10 цитокинов у больных ИБС с ТДС и без неё (стабильной и нестабильной стенокардией)

Показатель	СС (n=47)	1 группа (n=122)	2 группа (n=33)	P-value	
TNF- α пг/мл	66,3 \pm 2,2	72,2 \pm 2,3	66,2 \pm 2,1	>0,1	P1
				>0,5	P2
				<0,05	P3
IL-1 β пг/мл	90,9 \pm 2,8	99,6 \pm 3,6	88,5 \pm 3,7	<0,05	P1
				>0,5	P2
				<0,05	P3
IL-4 пг/мл	22,4 \pm 0,9	20,3 \pm 0,7	23,0 \pm 0,9	>0,1	P1
				>0,5	P2
				<0,02	P3
IL-10 пг/мл	13 \pm 0,5	12,2 \pm 0,5	14,2 \pm 0,6	>0,2	P1
				>0,1	P2
				<0,01	P3
МК мкмоль/л	351,6 \pm 11,3	452,7 \pm 18	348,2 \pm 10,7	<0,001	P1
				>0,5	P2
				<0,001	P3

P1, P2, P3 – достоверность различий между СС и 1гр, СС и 2гр, 1гр и 2гр соответственно.

Показатели противовоспалительных цитокинов как IL-4 и IL-10 статистически различались ($P1 < 0,01$) между пациентами ИС с ТДС и

пациентами НС без ТДС и составили следующие показатели: пациенты НС и ТДС – 20,3 пг/мл и 12,2 пг/мл; НС без ТДС – 23,0 пг/мл и 14,2 пг/мл соответственно; со СС IL-4 и IL-10 – 22,4 пг/мл и 13,0 пг/мл соответственно.

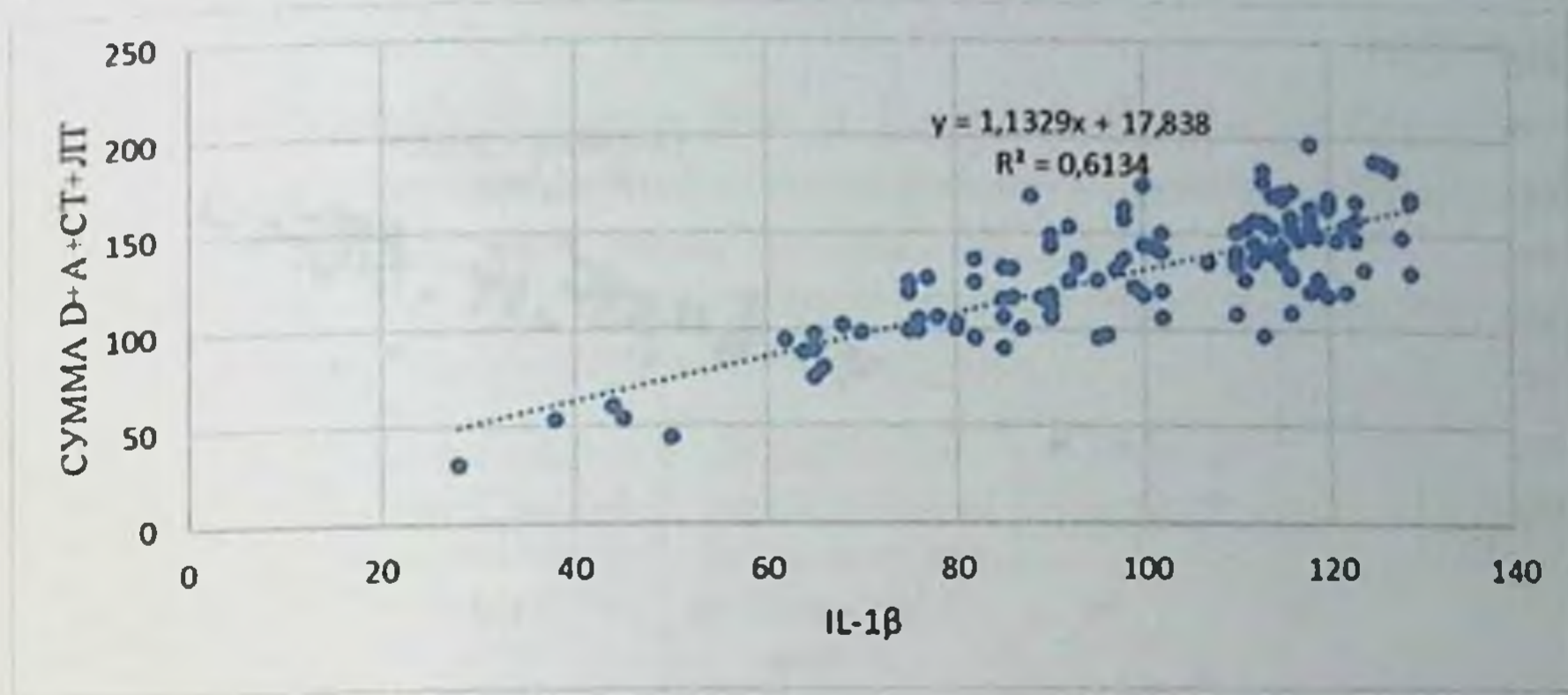


Рисунок 4.1. Оценка корреляционной связи между суммой показателей ТДС и IL-1β у больных с НС (P -value < 0,05).

Примечание: D-депрессия, А-тревожность, СТ-ситуативная тревожность, ЛТ-личностная тревожность

При изучении корреляционной взаимосвязи провоспалительного интерлейкина IL-1β с показателями ТДС (Рис.4.1.), оказалось между ними имеется средняя корреляционная связь ($R^2 = 0,6134$).

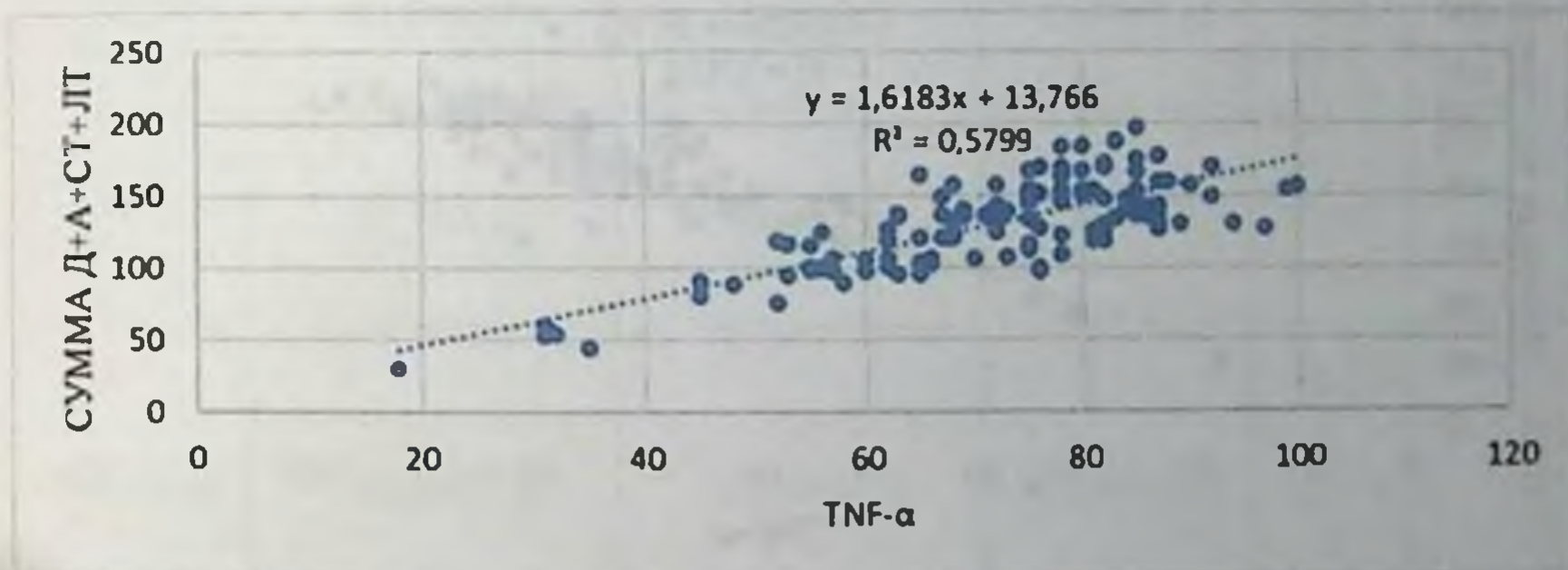


Рисунок 4.2. Оценка корреляционной связи между суммой показателей ТДС и TNF-α у больных с НС (P -value < 0,05).

Примчание: D-депрессия, А-тревожность, СТ-ситуативная тревожность, ЛТ-личностная тревожность.

При изучении взаимосвязи между суммой показателей ТДС с TNF-α, также была выявлена средняя сила корреляционной связи ($R^2 = 0,5799$).

Учитывая, выявленную особенность по уровню МК и её частоты встречаемости среди больных НС нами был проведен анализ взаимосвязей цитокинового баланса и психосоматического состояния в зависимости от содержания МК в крови.

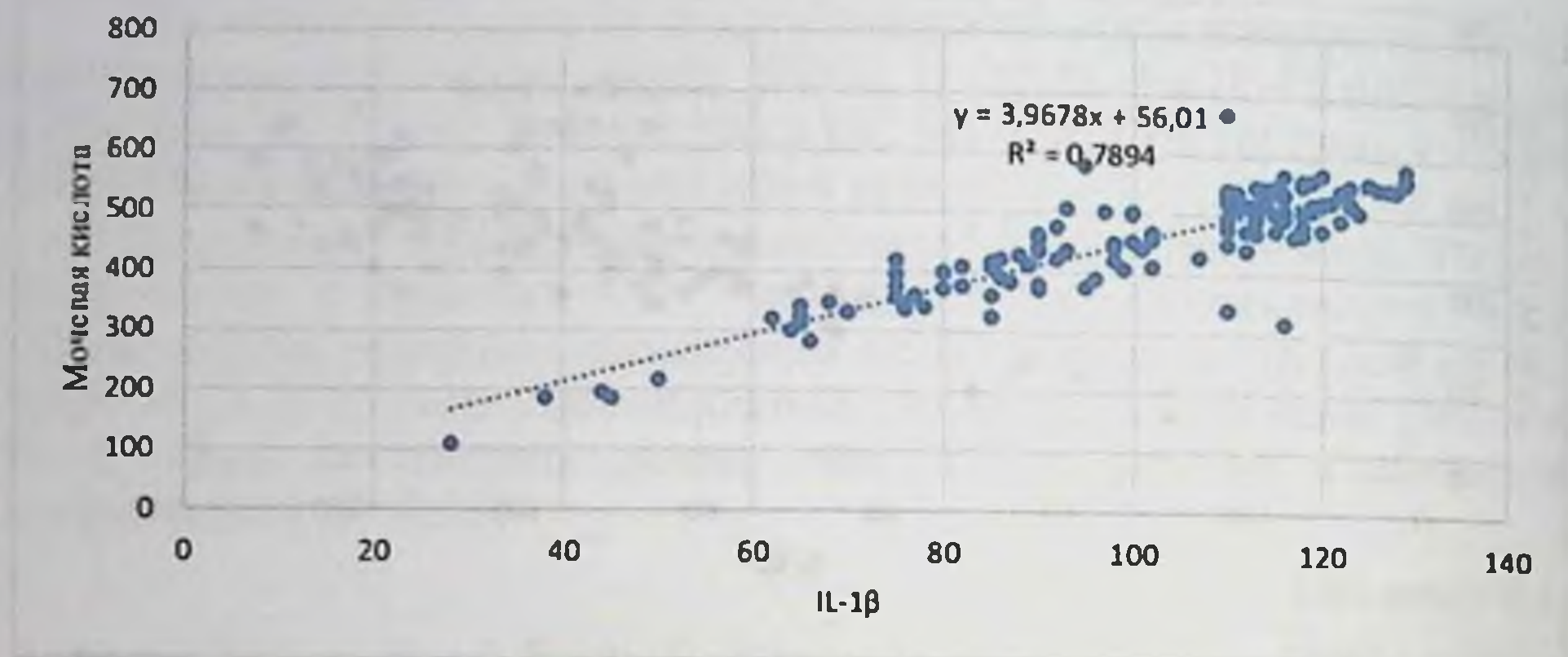


Рисунок 4.3. Оценка корреляционной связи между средним значением МК в крови и IL-1β у больных с НС (P -value < 0,05).

Как видно из рисунках 4.3. и 4.4. корреляционная связь между МК и провоспалительными IL-1β, TNF-α цитокинами сильная ($R^2 = 0,7894$, $R^2 = 0,7662$ соответственно).

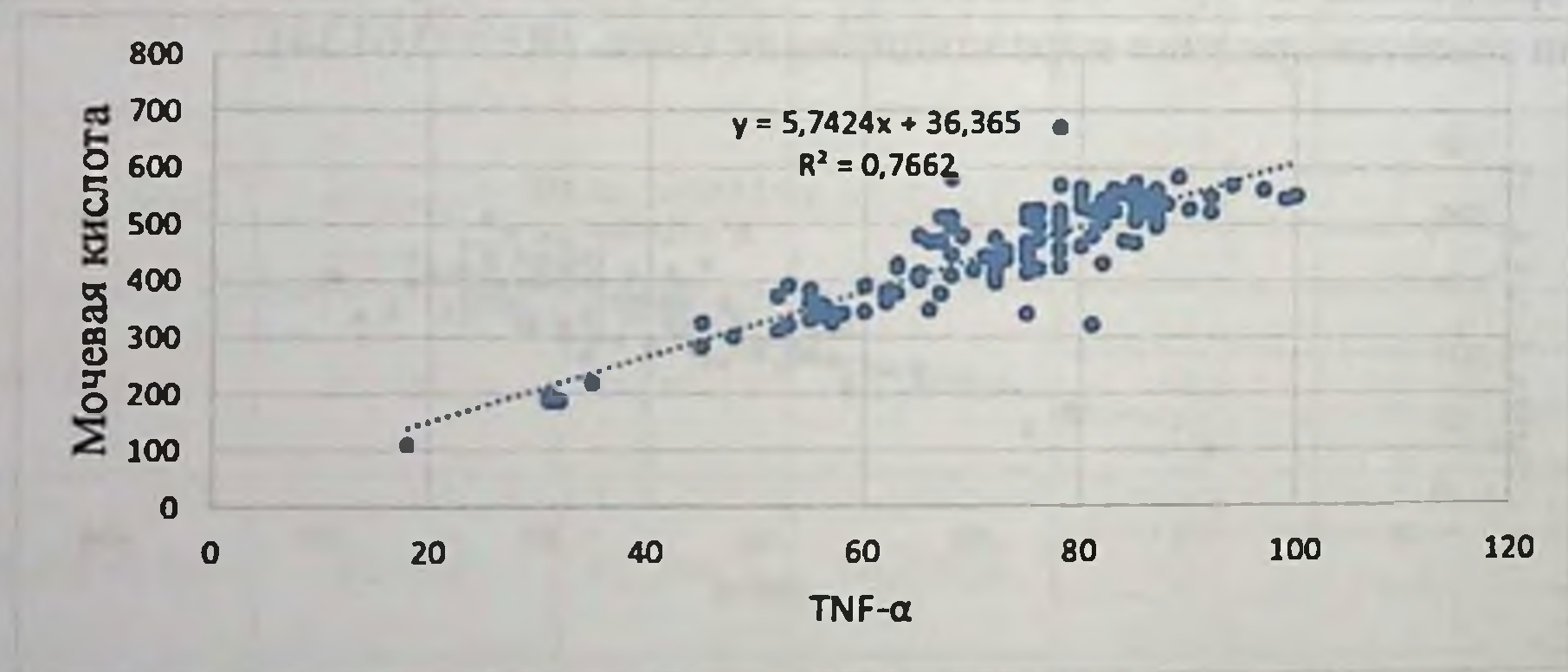


Рисунок 4.4. Оценка корреляционной связи между средним значением МК в крови и TNF-α у больных НС (P -value < 0,001).

На таблице 4.4. можно видеть статистически значимые различия показателей уровня TNF-α ($P < 0,05$) среди больных НС с ТДС и СС, что подтверждает усугубление воспалительного процесса среди данной категории больных.

Среди больных НС с ТДС и с повышенным уровнем МК также можно видеть повышенные показатели провоспалительных цитокинов, а также статистически значимые показатели уровня МК в отличие от пациентов с НС без ТДС и СС ($P < 0,001$).

Таблица 4.2.

Показатели интерлейкинов TNF- α , IL-1 β , IL-4 и IL-10 у больных ИБС (стабильной и нестабильной стенокардией) в зависимости от уровня МК среди больных НС с ТДС.

Показатели	НС + ТДС (n=122)		СС (n=47)	P-value	
	Пациенты с повышенным уровнем (≥ 360 мкмоль/л) МК, n=78	Пациенты с нормальным уровнем (≤ 360 мкмоль/л) МК, n=44			
TNF- α пг/мл	103,3 \pm 4,6	93,1 \pm 3	90,9 \pm 3,7	>0,1 <0,05 >0,5	P1 P2 P3
IL-1 β пг/мл	74,3 \pm 3,4	68,5 \pm 2,5	66,3 \pm 2,8	>0,2 >0,1 >0,5	P1 P2 P3
IL-4 пг/мл	19,8 \pm 0,9	21,2 \pm 0,9	22,3 \pm 0,9	>0,2 >0,1 >0,5	P1 P2 P3
IL-10 пг/мл	11,7 \pm 0,4	13,0 \pm 0,6	13,4 \pm 0,6	>0,1 <0,02 >0,5	P1 P2 P3
МК мкмоль/л	538,2 \pm 23,4	301,2 \pm 11,4	351,6 \pm 15,6	<0,00 1 <0,00 1 <0,01	P1 P2 P3

Примечание: *^# - различия относительно данных сравниваемой группы значимы (* - $P1 < 0,05$, ** - $P1 < 0,01$, *** - $P1 < 0,001$, ^ - $P2 < 0,05$, ^ - $P2 < 0,01$, ^ - $P2 < 0,001$, # - $P3 < 0,05$, ## - $P3 < 0,01$, ### - $P3 < 0,001$)

Таблица 4.3.

Показатели интерлейкинов TNF- α , IL-1 β , IL-4 и IL-10 у больных ИБС (стабильной и нестабильной стенокардией) в зависимости от уровня МК среди больных НС с ТДС и без него

Показатели	НС без ТДС	НС + ТДС	СС (n=47)	P-value	
	Пациенты с повышенным уровнем (≥ 360 мкмоль/л) МК, n=10	Пациенты с повышенным уровнем (≥ 360 мкмоль/л) МК, n=78			
TNF- α пг/мл	98,4 \pm 3,6	103,3 \pm 4,1	90,9 \pm 3,0	>0,5 >0,1 <0,02	P1 P2 P3
IL-1 β пг/мл	73,8 \pm 2,9	74,3 \pm 2,8	66,3 \pm 2,1 [^]	>0,5 <0,05 <0,02	P1 P2 P3
IL-4 пг/мл	23,7 \pm 1,0 ^{***}	19,8 \pm 0,7 [#]	22,3 \pm 0,9	<0,001 >0,2 <0,05	P1 P2 P3
IL-10 пг/мл	14,6 \pm 0,5 ^{***}	11,7 \pm 0,5 [#]	13,4 \pm 0,6	<0,001 >0,1 <0,05	P1 P2 P3
МК мкмоль/л	424,4 \pm 15,5 ^{**} *	538,2 \pm 23,4 ^{###}	351,6 \pm 13, 5 ^{^^}	<0,001 <0,001 <0,001	P1 P2 P3

Примечание: # - различия относительно данных сравниваемой группы значимы (* - P1<0,05, ** - P1<0,01, *** - P1<0,001, ^ - P2<0,05, ^^ - P2<0,01, ^^ - P2<0,001, # - P3<0,05, ## - P3<0,01, ### - P3<0,001)

Таким образом, среди пациентов со стабильной и нестабильной стенокардией ассоциированной с БГУ показатели провоспалительных цитокинов TNF- α , IL-1 β были статистически значимы (P<0,001). Разница между показателями TNF- α среди больных с НС+ТДС и СС составило 12,4 \pm 1,1 пг/мл (P<0,02), между показателями IL-1 β 8,0 \pm 0,7 пг/мл (P<0,02). А также показатели противовоспалительных цитокинов IL-4 и IL-10 были несколько снижены среди больных НС с ТДС, что показывает о нарушение цитокинового баланса, в частности среди данной категории больных (IL-4-19,8 \pm 0,7 пг/мл и IL-10-11,7 \pm 0,5 пг/мл). Но показатели противовоспалительных цитокинов

IL-4 и IL-10 среди больных НС без ТДС от показателей группы больных со стабильной стенокардией существенно не отличались и статистическая значимость была равна $P < 0,2$, $P < 0,1$ соответственно.

Таблица 4.4.

Показатели интерлейкинов TNF- α , IL-1 β , IL-4 и IL-10 у больных ИБС (стабильной и нестабильной стенокардией) в зависимости от уровня МК среди больных с НС без ТДС и без него.

Показатели	НС без ТДС (n=33)		СС (n=47)	P-value	
	Пациенты с нормальным уровнем (≤ 360 мкмоль/л) МК, n=10	Пациенты с повышенным уровнем (≥ 360 мкмоль/л) МК, n=23			
TNF- α пг/мл	84,2 \pm 3,5**	98,4 \pm 3,4	90,9 \pm 3,1	<0,01 >0,2	P1 P2
IL-1 β пг/мл	62,9 \pm 2,2***	73,8 \pm 2,7#	66,3 \pm 2,8	<0,001 >0,5 <0,05	P1 P2 P3
IL-4 пг/мл	22,7 \pm 0,8	23,7 \pm 1,1	22,3 \pm 0,8	>0,5 >0,5 >0,2	P1 P2 P3
IL-10 пг/мл	13,9 \pm 0,6	14,6 \pm 0,6	13,4 \pm 0,5	>0,5 >0,5 >0,1	P1 P2 P3
МК, мкмоль/л	315,0 \pm 12,3	424,4 \pm 16,3	351,6 \pm 14,9	<0,001 <0,05 <0,001	P1 P2 P3

Примечание: **# - различия относительно данных сравниваемой группы значимы (* - $P1 < 0,05$, ** - $P1 < 0,01$, *** - $P1 < 0,001$, ^ - $P2 < 0,05$, ^ - $P2 < 0,01$, ^ - $P2 < 0,001$, # - $P3 < 0,05$, ## - $P3 < 0,01$, ### - $P3 < 0,001$)

При изучении показателей про- и противовоспалительных цитокинов у больных с НС без ТДС в зависимости от уровня МК нами были выявлены статистически значимые показатели между показателями провоспалительных цитокинов TNF- α и IL-1 β ($P < 0,01$ и $P < 0,001$ соответственно) среди больных с повышенным уровнем МК в отличие от пациентов со СС.

Затем в каждой группе больные в зависимости от уровня ХС ЛПНП были разделены еще на 2 подгруппы: 1 – я подгруппа с низким

(менее 4,0 ммоль/л), 2-я подгруппа с высоким (более 4,0 ммоль/л) содержанием ХС ЛПНП (табл. 4.1.5).

При исследовании уровней цитокинов в зависимости от уровня ХС ЛПНП выяснилось, что пациенты с нестабильной стенокардией и ТДС имевшие высокие показатели ЛПНП (выше 4,0 ммоль/л) имели статистически значимые показатели, т.е. TNF- α - $72,6 \pm 3,1$ пг/мл и IL-1 β - $100,4 \pm 4,2$ пг/мл в отличие от пациентов со стабильной стенокардией, что показывает о связи цитокинового дисбаланса не только с повышенным уровнем МК, но и с нарушением липидного обмена у данных больных.

Таблица 4.5.

Показатели интерлейкинов TNF- α , IL-1 β , IL-4 и IL-10 у больных ИБС (стабильной и нестабильной стенокардией) в зависимости от уровня ХС ЛПНП в крови.

Показатели	НС + ТДС (n=122)		СС (n=47)	P-value		
	Пациенты с повышенным уровнем ХС ЛПНП ($\geq 4,0$ ммоль/л) (n=92)	Пациенты с нормальным уровнем ХС ЛПНП ($\leq 4,0$ ммоль/л) (n=30)		P1	P2	P3
TNF- α пг/мл	$72,6 \pm 3,1$	$71,4 \pm 2,2$	$66,3 \pm 2,5$	$>0,5$	$>0,1$	$>0,1$
IL-1 β пг/мл	$100,4 \pm 4,2$	97 ± 3	$90,9 \pm 3,7$	$>0,5$	$>0,1$	$>0,2$
IL-4 пг/мл	$19,9 \pm 0,8$	$21,4 \pm 0,8$	$22,3 \pm 0,9^{\wedge}$	$>0,2$	$<0,05$	$>0,5$
IL-10 пг/мл	$11,9 \pm 0,6$	$13,2 \pm 0,6$	$13,04 \pm 0,5$	$>0,1$	$>0,2$	$>0,5$
ЛПНП ммоль/л	$4,64 \pm 0,2^{***}$	$2,36 \pm 0,2^{###}$	$3,9 \pm 0,2^{\wedge}$	$<0,001$	$<0,01$	$<0,001$

Примечание: $^{\wedge}\#$ - различия относительно данных сравниваемой группы значимы (* - $P1 < 0,05$, ** - $P1 < 0,01$, *** - $P1 < 0,001$, $^{\wedge}$ - $P2 < 0,05$, $^{\wedge}$ - $P2 < 0,01$, $^{\wedge\wedge}$ - $P2 < 0,001$, # - $P3 < 0,05$, ## - $P3 < 0,01$, ### - $P3 < 0,001$)

Показатели интерлейкинов TNF- α , IL-1 β , IL-4 и IL-10 у больных ИБС с ТДС и без него (стабильной и нестабильной стенокардией) в зависимости от уровня ХС ЛПНП в крови.

Показатели	НС + ТДС	НС без ТДС	СС(n=47)	P-value	
	Пациенты с повышенным уровнем ЛПНП ($\geq 4,0$ ммоль/л) (n=92)	Пациенты с повышенным уровнем ЛПНП ($\geq 4,0$ ммоль/л) (n=22)			
TNF- α пг/мл	72,6 \pm 2,3	65,4 \pm 2,1	66,3 \pm 2,2 [^]	<0,02 <0,05 >0,5	P1 P2 P3
IL-1 β пг/мл	100,4 \pm 4,3*	88,6 \pm 3,8	90,9 \pm 3,3	<0,05 >0,1 >0,5	P1 P2 P3
IL-4 пг/мл	19,9 \pm 0,8	22,5 \pm 0,8	22,3 \pm 0,9 [^]	<0,02 <0,05 >0,5	P1 P2 P3
IL-10 пг/мл	11,9 \pm 0,5**	14,0 \pm 0,5	13,0 \pm 0,4	<0,01 >0,1 >0,1	P1 P2 P3
ЛПНП ммоль/л	4,64 \pm 0,2	4,5 \pm 0,2 [#]	3,9 \pm 0,2 ^{^^}	>0,5 <0,01 <0,05	P1 P2 P3

Примечание: *[^]# - различия относительно данных сравниваемой группы значимы (* - P1<0,05, ** - P1<0,01, *** - P1<0,001, ^ - P2<0,05, ^^ - P2<0,01, ^^ - P2<0,001, # - P3<0,05, ## - P3<0,01, ### - P3<0,001)

Между больными НС с ТДС в отличие от больных без ТДС отмечалось повышение уровня IL-1 β пг/мл на 11,8 пг/мл (P<0,05), а также снижение IL-10 на 2,1 пг/мл (P<0,01).

В результате было выявлено некоторое повышение концентрации показателя TNF- α и IL-1 β (72,6 \pm 2,3 и 100,4 \pm 4,3 соответственно) сыворотки крови в группах со значением ХС ЛПНП

более 4,0 ммоль/л. Но среди больных с НС высоким уровнем ХС ЛПНП показатели данных провоспалительных цитокинов были статистически выше, чем среди больных со СС с повышенным уровнем ХС ЛПНП (IL-4-19,9±0,8 пг/мл и IL-10 - 11,9±0,5 пг/мл).

Таблица 4.7.

Показатели интерлейкинов TNF-α, IL-1β, IL-4 и IL-10 у больных ИБС без ТДС (стабильной и нестабильной стенокардией) в зависимости от уровня ХС ЛПНП в крови.

Показатели	НС без ТДС (n=33)		СС(n=47)	P-value	
	Пациенты с повышенным уровнем ЛПНП (≥4,0 ммоль/л) (n=22)	Пациенты с нормальным уровнем ЛПНП (≤4,0 ммоль/л) (n=11)			
TNF-α, пг/мл	65,4±2,9	67,8±2,2	66,3±2,6	>0,5 >0,5	P1 P2
IL-1β пг/мл	88,6±3,1	88,4±2,8	90,9±4	>0,5 >0,5 >0,5	P1 P2 P3
IL-4 пг/мл	22,5±1	23,4±0,9	22,3±0,7	>0,5 >0,5 >0,5	P1 P2 P3
IL-10 пг/мл	14,0±0,5	14,4±0,5#	13,0±0,5	>0,5 >0,2 <0,05	P1 P2 P3
ЛПНП ммоль/л	4,5±0,2***	2,2±0,1###	3,9±0,2^	<0,001 <0,05 <0,001	P1 P2 P3

Примечание: *^# - различия относительно данных сравниваемой группы значимы (* - P1<0,05, ** - P1<0,01, *** - P1<0,001, ^ - P2<0,05, ~ - P2<0,01, ~ - P2<0,001, # - P3<0,05, ## - P3<0,01, ### - P3<0,001)

При изучении показателей выше изученных цитокинов у пациентов с НС без ТДС в зависимости от уровня ЛПНП были выявлены не достоверные статистические данные (P<0,5), что еще раз показывает связь прогрессирования НС у больных с ТДС.

Заключение по главе

Таким образом, результаты проведенного исследования показали, что у больных НС с ТДС имеется средняя корреляционная взаимосвязь между провоспалительными цитокинами TNF- α и интерлейкина IL-1 β с показателями ТДС ($R^2=0,5799$, $R^2=0,6134$). Корреляционная связь между МК и провоспалительными IL-1 β , TNF- α цитокинами оказалась сильной ($R^2=0,7894$, $R^2=0,7662$ соответственно), что показывает прямую связь цитокинового дисбаланса с повышением уровня МК в крови. Кроме того, среди больных НС с ТДС уровень ХС ЛПНП на 2,28 ммоль/л выше, чем у пациентов НС без ТДС и на 0,74 ммоль/л выше, чем у пациентов со СС. При исследовании уровней цитокинов в зависимости от уровня ХС ЛПНП выяснилось, что пациенты НС с ТДС имевшие высокие показатели ХС ЛПНП (выше 4,0 ммоль/л) имели статистически значимые показатели, т.е. TNF- α был выше на 7,11 пг/мл и IL-1 β на 11,8 пг/мл в отличие от пациентов НС без ТДС. Сравнительный анализ напряженности функционирования этих систем при атеросклеротическом процессе позволил выявить наличие тесной взаимосвязи отдельных параметров иммунного воспаления, метаболизма МК и присутствия психоэмоционального фактора.

ГЛАВА 5.

Особенности полиморфизма некоторых генов цитокинов у больных с нестабильной стенокардией в зависимости от психозмоционального статуса и БГУ среди узбекской популяции, сходство и отличие от зарубежных исследований

Демонстрация общего генетического субстрата для депрессии и иммунной активации представляет значительный научный и клинический интерес и может раскрыть механизмы, посредством которых врожденная иммунная система и депрессия переплетаются. Действительно, исследования близнецов показали наследственную связь между депрессией и воспалением [193]. В этом обзоре мы рассмотрим воспалительные гены, определяющие характер депрессии, и, в частности, полиморфизмы, которые усиливают или ослабляют этот процесс. Исследования начали раскрывать пластичную природу воспалительных генов, особенно влияние неблагоприятных событий в детстве на иммунную систему и более позднюю предрасположенность к депрессии. Совсем недавно были использованы полногеномные ассоциативные исследования (GWAS) для выявления генов-кандидатов депрессии. GWAS добились впечатляющих результатов при других патологиях, таких как диабет и ревматоидный артрит, но до сих пор имели ограниченный успех в лечении депрессии. Наконец, исследования экспрессии генов и транскриптомика начали дополнять и вытеснять GWAS в полногеномных исследованиях. Исследования экспрессии генов начали отслеживать сети генов, связанных с воспалением, участвующим в патогенезе депрессии, а усовершенствованные технологии, такие как RNA-seq, позволили проводить более широкие и более чувствительные исследования, чем предыдущие микромассивы экспрессии генов золотого стандарта [175]. Открывается новая картина сетей и путей, связывающих поведение и иммунную систему. А данном обзоре мы сосредотачиваемся на взаимосвязи между генетическим полиморфизмом иммунных генов и риском депрессии, тяжестью и ответом на лечение

антидепрессантами, включая большое депрессивное расстройство (БДР), рецидивирующую депрессию, дистимию, большую депрессию, начавшуюся в детстве, и гериатрическую депрессию. Кроме того, мы включили исследования, изучающие распространенность депрессии у субъектов с медицинскими заболеваниями, такими как сердечные заболевания, рак, и у тех, кто получает терапию цитокинами, такими как интерферон-альфа (IFN- α).

В данном исследовании мы включили фармакогенетические исследования, чтобы лучше понять механизмы, участвующие во взаимосвязи между активацией иммунной системы и депрессией в связи с ответом на антидепрессанты, а также исследования экспрессии генов в качестве генов-кандидатов и транскриптомики.

Ген интерлейкина-1-бета (*IL-1 β*) является высокополиморфным, при этом особой целью исследования является вариация -511 C/T (rs16944). Первое исследование полиморфизма -511T было проведено Yu *et al* (2003), которые обнаружили, что подгруппа пациентов с тяжелым депрессивным расстройством, гомозиготная по «низкопродуктивному» аллелю 511C, имела более выраженную депрессивную симптоматику и менее благоприятный ответ на лечение флуоксетином, по сравнению с носителями 511T. Затем Tadic *et al* (2008) продемонстрировали, что генотип C/C показывает более медленный и менее выраженный ответ на пароксетин, чем пациенты с генотипом C/T или T/T. Не было обнаружено связи между вариантом гена 511T и ответом на лечение мirtазапином (Tadic *et al.*, 2008). В китайской популяции (Hwang *et al.*, 2009) пациенты с депрессией, несущие генотип C/C, демонстрировали значительно более ранний возраст начала депрессии по сравнению с пациентами с депрессией, которые были C/T гетерозиготными или гомозиготными по аллелю T. Аналогичные результаты были также получены у пациентов с дистимией, у которых была более высокая распространенность аллеля 511C по сравнению с контрольной группой (Fertuzinhos *et al.*, 2004). Напротив, была обнаружена связь между «высокопроизводительным» вариантом T и депрессивными симптомами у субъектов с болезнью Альцгеймера (McCulley *et al.*, 2004) и шизофренией (Rosa *et al.*, 2004). Ким и др. (2013) обнаружили, что T/T-форма *IL-1 β* -511 связана с депрессией на исходном уровне и в течение года наблюдения у пациентов с раком груди. Однако в тайваньской выборке это не было связано с БДР (Chi *et al.*, 2011). Дисперсия этих полиморфных эффектов в 511 SNP может зависеть от

воздействия стресса в раннем возрасте. Исследование 1053 добровольцев из числа кавказских венгров (Kovács *et al*, 2016) показало, что наличие аллеля A rs16944 (эквивалентного T 511) в сочетании с жестоким обращением в детстве приводит к усилению депрессивных и тревожных симптомов во взрослой жизни. Однако тот же самый SNP оказывал слабый защитный эффект против депрессивных симптомов (но не тревожности), когда человек подвергался жизненным стрессорам во взрослом возрасте (и не подвергался жестокому обращению в детстве). Тарттер *и др.* (2015) изучили 511 вариантов в исследовании 444 австралийских молодых людей. Аллель С был связан с более выраженными депрессивными симптомами после межличностного стресса. Такой же результат не был получен после воздействия других факторов стресса, таких как негативные последствия для здоровья и работы, а депрессивные симптомы не возникали до достижения 20-летнего возраста, что побудило авторов предположить, что генетические эффекты воздействия только неблагоприятных событий в детстве проявляются в позднем подростковом возрасте.

Недавно, в дополнение к 511 (С/Т), у пациентов исследовали полиморфизм в промоторной области гена *IL-1 β* в положении 31 с большой повторяющейся депрессией. Анализ соответствия показал, что комбинация генотипа Т/Т для полиморфного локуса 31 и генотипа С/С в позиции 511 была связана с депрессией, тогда как в контроле была представлена гетерозиготная комбинация в обоих полиморфных локусах (Wolkowska *et al*, 2011). Вместо этого не было обнаружено четких доказательств детской депрессии (Misener *et al*, 2009; 2008) или гериатрической депрессии (Luciano *et al*, 2010). В исследовании 599 пациентов с раком легких европеоидной расы Рейес-Гибби *и др.* (2013а) обнаружили связь между *IL-1 β* Т-31С и набором симптомов боли, депрессивного настроения и усталости.

В выборке из 256 пациентов с БДР были исследованы три SNP, расположенные в регуляторных областях гена *IL-1 β* : 3953 С/Т (rs1143634) в позиции 5, rs1143643 (А/Г) в интроне 6 и вышеупомянутый rs16944 (А/Г) в промоторной области. Кроме того, это исследование также оценивало, были ли какие-либо из этих SNP связаны с ответом на лечение антидепрессантами и нервными субстратами обработки эмоций. Они обнаружили значительную связь между генотипом G/G rs16944 (так же, как СС 511) и генотипом G/G rs114643 с отсутствием ремиссии после 6 недель лечения

антидепрессантами. Интересно, что функциональная магнитно-резонансная томография показала, что в подгруппе пациентов одни и те же генетические варианты были связаны со сниженной чувствительностью коры головного мозга к эмоциональной стимуляции (Ваупе *et al*, 2010). Полиморфизм 3953 С/Т (rs1143634) исследовался также у субъектов с постинсультной депрессией, но с отрицательными результатами (Kim *et al*, 2011). В статье, посвященной 773 пожилым корейцам (Kang *et al*, 2014), также была обнаружена значимая связь между *IL-1 β* 3953 С/Т и депрессией, однако эта связь была потеряна после применения коррекции Бонферрони. В другом исследовании SNP rs1143643 *IL-1 β* не усиливал депрессивные симптомы в сочетании с детской травмой. Однако минорный аллель А действительно обеспечивал защиту от депрессии из-за травмы во взрослой жизни (Kovács *et al*, 2016a). Этот же аллель ранее был связан с лучшим ответом на терапию антидепрессантами (Ваупе *et al*, 2010). Наконец, Ridout *et al* (2014) обследовали 198 американских детей в возрасте 3–5 лет из разных этнических групп, подвергшихся жестокому обращению в течение предшествующих 6 месяцев. Они обнаружили связь между генотипом rs1143633 АА и более серьезными симптомами БДР при воздействии контекстуальных стрессоров, таких как потеря, нестабильность или бедность. Однако исследование было ограничено наличием небольшого числа детей, гомозиготных по АА. Гаплотип (А1), состоящий из трех SNP (rs4141134, rs11674595 и rs7570441) рецептора *IL-1* типа 2 (*IL-1R2*), был обнаружен как связанный с субсиндромальной депрессией в исследовании 167 онкологических пациентов и лиц, осуществляющих уход в США (Данн *и др.*, 2013). *IL-1R2* представляет собой рецептор цитокинов-ловушек, который связывает *IL-1 β* . Исследование предположило, что снижение экспрессии *IL-1R2* приводит к избытку *IL-1 β* , что является причиной депрессивной симптоматики.

Kim *et al* (2011) исследовали противовоспалительный *IL-4*. Они обнаружили значительную связь между большой депрессией после инсульта и «низкопродуктивным» генотипом С/С полиморфизма +33Т/С *IL-4* (Kim *et al*, 2011), но никакой связи между пациентами с раком груди и депрессией (Kim *et al*, 2013a). Более того, они обнаружили, что субъекты с аллелем +33С показали взаимосвязь между увеличением числа физических расстройств и депрессией в позднем возрасте (Kim *et al*, 2013b).

Или *et al* (2012) обнаружили доказательства участия SNP rs2443248 (T/G) среди группы онкологических пациентов, при этом минорный аллель G ассоциировался с более тяжелой депрессией, усталостью, сном и болью. IL-6 был одним из наиболее изученных интерлейкинов, из-за его высокой ассоциации с депрессией (Liu *et al*, 2012; Valkanova *et al*, 2013), хотя эта связь не бесспорна (Chocano-Bedoya *et al*, 2014). IL-6 секретируется в основном моноцитами и макрофагами периферически, а также астроцитами и микроглией в ЦНС. В нескольких различных исследованиях не было обнаружено значимых ассоциаций между БДР, детской депрессией или постинсультной депрессией, а также полиморфизмом в положении 634 или положении 174 гена IL-6 (Clegici *et al*, 2009; Hong *et al*, 2005; Misener *et al*, 2008, 2009). Однако в проспективном исследовании у пациентов, получающих лечение пегилированным IFN- α и рибавирином от инфекции вируса гепатита C (HCV), Bull *et al* (2009) обнаружили, что функциональный полиморфизм G-174C (rs1800795) в промоторной области IL-Ген 6 предсказывал симптомы депрессии, но не усталость. Наличие двух копий полиморфизма аллеля G «с высоким содержанием IL-6» было связано с заметным усилением депрессивных симптомов по сравнению с аллелем C «с низким содержанием IL-6» (Bull *et al*, 2009). Это открытие было позже воспроизведено Удиной *и др.* (2013), которые снова обнаружили, что наличие CC генотипа rs1800795 связано с менее тяжелой депрессией, вызванной IFN- α . Напротив, Ковач *и др.* (2016b) обнаружили, что при наличии стрессовых жизненных последствий риск депрессии был выше у гомозиготных по низкопродуцирующему аллелю C (rs1800795). Однако они предупреждают, что этот эффект может быть частью более широкого гаплотипа, оказывая свое влияние на экспрессию генов независимым образом. Тарттер *и др.* (2015) также обнаружили, что носители CC для IL-6 174 с большей вероятностью будут испытывать депрессивную симптоматику после хронического межличностного стресса, но не других факторов стресса. Они также отметили, что 174G обеспечивает защиту от воспаления в подростковом возрасте, но увеличивает риск воспаления в зрелом возрасте, что, возможно, указывает на возрастную функцию. Рёткер *и др.* (2012) обнаружили, что женщины, гомозиготные по rs1800795 (CC/GG), имели повышенный риск депрессии, но только при наличии других генов риска. В исследовании 398 женщин, больных раком груди, Doong *et al* (2014) также сообщили о связи между пациентами,

гомозиготными по высокопродуцирующему аллелю G *IL-6* (rs2069845), и кластером симптомов боли, усталости, нарушения сна и депрессия, потенциально возникающая как взаимодействие между SNP для *IL-13* и фактора некроза опухоли-альфа (*TNF-α*). В другом исследовании пациентов с раком груди (Saad *et al*, 2014) гомозиготность по аллелю G rs2069840 была связана с субсиндромальной депрессией. *IL-8* участвует в рекрутинге нейтрофилов. Полиморфизм гена *IL-8* в положении 251 (Т/А) был исследован у субъектов с постинсультной депрессией с отрицательными результатами (Kim *et al*, 2011). Ким и др. (2013а) также исследовали *IL-8* -251Т/А у пациентов с раком груди и снова не обнаружили связи между этими аллелями и депрессией. Позже та же исследовательская группа обнаружила связь между увеличением числа физических расстройств и депрессией в позднем возрасте у людей с вариантом *IL-8* 251А в вышеупомянутом исследовании (Kim *et al*, 2013b). Однако Канг и др. (2014) не обнаружили связи между *IL-8* -251Т/А и депрессией в исследовании 732 пожилых корейцев.

IL-10-противовоспалительный цитокин. Исследование, изучающее полиморфизм в положении 819 в *IL-10*, не обнаружило доказательств связи с БДР (Jun *et al*, 2002). Точно так же не было обнаружено никаких ассоциаций в другом исследовании детской депрессии и полиморфизмов 819 (С/Т), 1082 (G/A) или 592 (С/А) (Misener *et al*, 2008); и не было обнаружено никаких ассоциаций у пациентов с одним депрессивным эпизодом, со стрессовыми жизненными событиями или без них до их начала (Haastrup *et al*, 2012). С другой стороны, в исследовании пациентов, страдающих биполярным расстройством (тип I или II) или БДР, была обнаружена связь между полиморфизмом в позиции 1082 (G/A) и БДР (Clegici *et al*, 2009). В частности, генотип А/А с «низким продуцированием *IL-10*» значительно чаще встречался у пациентов с БДР, чем в контрольной группе. Сходные результаты были получены Kim *et al* (2011), которые обнаружили значительную связь между постинсультной депрессией и генотипом А-аллель-А/А того же полиморфизма (Kim *et al*, 2011). Дальнейшее исследование, проведенное у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, также подтвердило эти результаты (Holtzman *et al*, 2012). В исследовании с участием 732 пожилых корейцев не было обнаружено связи между аллелями *IL-10* 1082 G/A (rs1800896) и депрессией (Kang *et al*, 2014). Точно так же 1082 G/A не

коррелировало с депрессией у пациентов с раком груди (Kim *et al*, 2013) и не влияло на связь между физическим здоровьем и возникшей депрессией в позднем возрасте (Kim *et al*, 2013). Продолжая отрицательные результаты, 1082 G/A не было связано с поздним началом депрессии в исследовании пожилых бразильцев (Topes *et al*, 2013). Однако в исследовании с участием > 900 пожилых американцев (Rana *et al*, 2014), было обнаружено, что rs1800896 ассоциируется с оптимизмом, когда присутствует в мультигенном локусе с SNPs MAO-а и гамма-цепи фибриногена. Противоречивые данные о генетической ассоциации между депрессией и IL-10 были обнаружены путем анализа SNP геномной области кластера генов IL-10. IL-10 rs1518111 был исследован в исследовании 167 онкологических пациентов и лиц, осуществляющих уход (Dunn *et al*, 2013), и было обнаружено, что редкая конфигурация A/A связана с субсиндромальной депрессией. Этот некодирующий SNP имеет неизвестную функцию, но ранее был связан с болезнью Бехчета.

В нашем исследовании мы изучали полиморфизм генов IL-1 β — замена цитозина (С) на тимин (Т) в позиции -511. ДНК выделяли из лимфоцитов периферической крови методом перхлоратной экстракции с этанольным осаждением. Варианты гена, несущие точечные замены нуклеотидов — IL-1 β (-511) в промоторном регионе С/Т. Были изучены особенности распределения частот аллелей и генотипов полиморфного варианта гена IL-10 С/Т 819 (rs1800871) у больных с ИБС и здоровых индивидов узбекской национальности. У 97 пациентов с нестабильной стенокардией узбекской национальности проведено генотипирование полиморфного локуса С/Т гена IL-10 С/Т 819 (rs1800871). Результаты которых подробно ниже изложены [175].

Метод проведения молекулярно-генетического исследования

Выделение ДНК

Материалом для выделения ДНК послужила венозная кровь из локтевой вены объемом 3-5 мл (для забора крови использовались вакуотайнеры Beckton-Dickinson) с антикоагулянтом/консервантом 15% трикальциевым EDTA (Ethylenediamine-tetraacetic acid). Кровь для дальнейшей обработки могла сохраняться до 24 часов при температуре не выше +4°C.

Для получения геномной ДНК использовали двухэтапный метод лизиса клеток крови. Путем двойного центрифугирования всего

объема цельной крови в буфере RCLB (Redcellslsysisbuffer - эритроцитарный лизирующий буфер) при скорости 1500 об/мин в течение 15-20 минут осуществлялось лизирование эритроцитов. Использование RCLB вызывает осмотический шок эритроцитов, приводящий к их набуханию и дальнейшему разрушению.

Супернатант, содержащий разрушенные эритроциты, осторожно сливался из пробирки, остаток надосадочной части отсасывался. Оставшийся на дне сгусток лейкоцитарной смеси лизировался в лейкоцитарном лизирующем буфере WCLB (White cellslsysis buffer, лизирующий буфер белых клеток крови) в количестве, зависящем от объема лейкоцитарной смеси. WCLB одновременно является консервантом для хранения лизатов лейкоцитарной массы даже при комнатной температуре. В таком состоянии лизаты могли храниться неопределенно долгое время.

Прописи лизирующих буферов:

RCLB	WCLB
1 mM NH ₄ HCO ₃	100mM Tris-Cl (pH 7,6)
115 mM NH ₄ Cl	40 mM EDTA (pH 8,0)
Автоклавировать	50 mM NaCl
	0,05% Sodiumacide
	После автоклавирования
	0,2% SDS

Дальнейшая очистка лизатов лейкоцитарной массы основана на методе спиртово-солевой обработки по S. Miller и соавт. (1988) в модификации, предложенной лабораторией Стенфордского Университета.

К 400 мкл лизата лейкоцитарной массы добавляют 150 мкл 5M NaCl, перемешивают на шейкере и помещают в лед на 10-20 минут, затем центрифугируют при 1200 об/мин в течение 15 минут. Супернатант забирают в другую пробирку типа Эшпендорф и добавляют 100% ледяной этанол. При осторожном встряхивании в смеси появляется четвертичная цепь молекулы ДНК; смесь центрифугируют при 1200 об/мин в течение 15 минут; супернатант удаляют, а оставшееся на дне пробирки белесоватое пятно отмывают еще раз в 80% этаноле при 1200 об/мин в течение 10 минут. Супернатант сливают, осторожно удаляют остатки спирта, пробирку оставляют открытой до полного испарения спирта (на 12 часов при комнатной температуре либо в термостате при температуре 40-45°C на 2 часа).

После испарения спирта в пробирку с высушенной ДНК добавляют разбавленный дистиллированной водой раствор ТЕ (Tris-EDTA) в соотношении 1:3 (ТЕ: вода) рН 8,0.

ДНК хранили при -20°C .

Методы идентификации аллельных вариаций полиморфных локусов генов цитокинов

Полимеразную цепную реакцию (ПЦР) проводили на термоциклере Rotor-Gene-2000 фирмы CorbettResearch с применением соответствующих праймеров и 10 мкл ПЦР-смеси (производитель «НПО Литех»), содержащей 2 мМ MgCl_2 , ДНК-полимеразу *Taq* и краситель «Крезоловый красный». Визуализацию результатов осуществляли путем электрофореза в 2 % агарозном геле с бромистым этидием при 150 В и 290 мА.

Для детекции исследуемых полиморфизмов проводили амплификацию определенных участков соответствующих генов.

Ген	Полиморфный локус	Цитогенетическая локализация	Rs	Локализация	Структура праймеров
<i>IL-1β</i>	T-511C	2q13-2q14	rs16944	Интрон	5'-TGG CAT TGA TCT GGT TCA TC-3' и 5'-GTT TAG GAA TCT TCC CAC TT-3'
<i>IL-10</i>	C-819T	1q31-1q32	rs1800871	Интрон	5'AACTTCTTCC ACCCCATCTTT- 3' и 5'- ATCCTCAAAGT TCCCAAGCAG-3

Определение полиморфизма -511 С/Т гена *IL-1 β* и *IL-10* -819 С/Т проводили методом ПЦР, с помощью диагностических наборов для выявления полиморфизмов в геноме человека методом ПЦР «SNP-экспресс» производства НПФ «Литех». Для исследования полиморфизмов генов провоспалительных цитокинов применялись наборы «Мутация интерлейкина 1 β » (ген –ИЛ 1 β , полиморфизм -511 С/Т). Для обнаружения полиморфизма генов противовоспалительных цитокинов использовались наборы «Мутация-3 интерлейкина 10» (ген –Ил-10, полиморфизм –С-819Т).

Все наборы рассчитаны на 120 определений, включая контроли. С образцом выделенной ДНК параллельно проводились две реакции амплификации – с двумя парами аллель-специфичных праймеров. Результаты анализа позволяют дать три типа заключений: нормальная гомозигота; гетерозигота; мутантная гомозигота. Состав набора реагентов «SNP-экспресс»: 1. Реакционная смесь «норма» – 300 мкл. 2. Реакционная смесь «мутация» – 300 мкл. 3. Разбавитель – 4 мл. 4. Taq-полимераза – 50 мкл. 5. Минеральное масло – 4 мл. Детекция производилась с использованием 50 x TAE буфера, бромистого этидия и агарозы производства НПФ «Литех». Исследование полиморфизма генов производилось в 3 этапа: 1. Выделение ДНК из лейкоцитов цельной крови. 2. Проведение ПЦР (амплификация). 3. Детекция продуктов амплификации методом горизонтального электрофореза.

На конечном этапе проводилось разделение продуктов амплификации методом горизонтального электрофореза по следующей схеме: 1. В аппарат для электрофореза заливался TAE буфер, приготовленный на дистиллированной воде разбавлением 50 x TAE в 50 раз (pH=8,3). 2. Готовилась 3% агароза из расчета на 1 гель: к 1,5 г. агарозы добавить 1 мл 50x TAE буфера и 55 мл дистиллированной воды (включен запас на испарение). Приготовленная смесь расплавлялась в микроволновой печи на небольшой мощности. К 50 мл расплавленной агарозы добавлялось 5 мкл 1% раствора бромистого этидия. 4. Расплавленная агароза сразу же заливалась в планшет для заливки геля. Для получения в агарозном геле карманов для нанесения образцов устанавливалась на планшет гребенка, используя зажим типа «бульдог», после застывания геля зажим убирался. 5. В карманы геля наносилось по 10 мкл амплификата в последовательности, соответствующей нумерации проб. 6. Подключалась электрофоретическая камера к источнику питания и задавалось напряжение, соответствующее напряженности электрического поля 10-15 В/См геля. Проводилось электрофоретическое разделение продуктов амплификации в направлении от катода (-) к аноду (+) в течение 15 мин. Контроль за электрофоретическим разделением осуществлялся визуально по движению полосы красителя. 7. Гель из формы переносился на стекло УФ-транслюминатора и результаты анализировались визуально с защитным экраном и при помощи программы. Фрагменты анализируемой ДНК проявлялись в виде светящихся оранжево-

красных полос под УФ-излучением с длиной волны 310 нм. Результаты интерпретировались в следующих вариантах: нормальная гомозигота, гетерозигота, мутантная гомозигота.

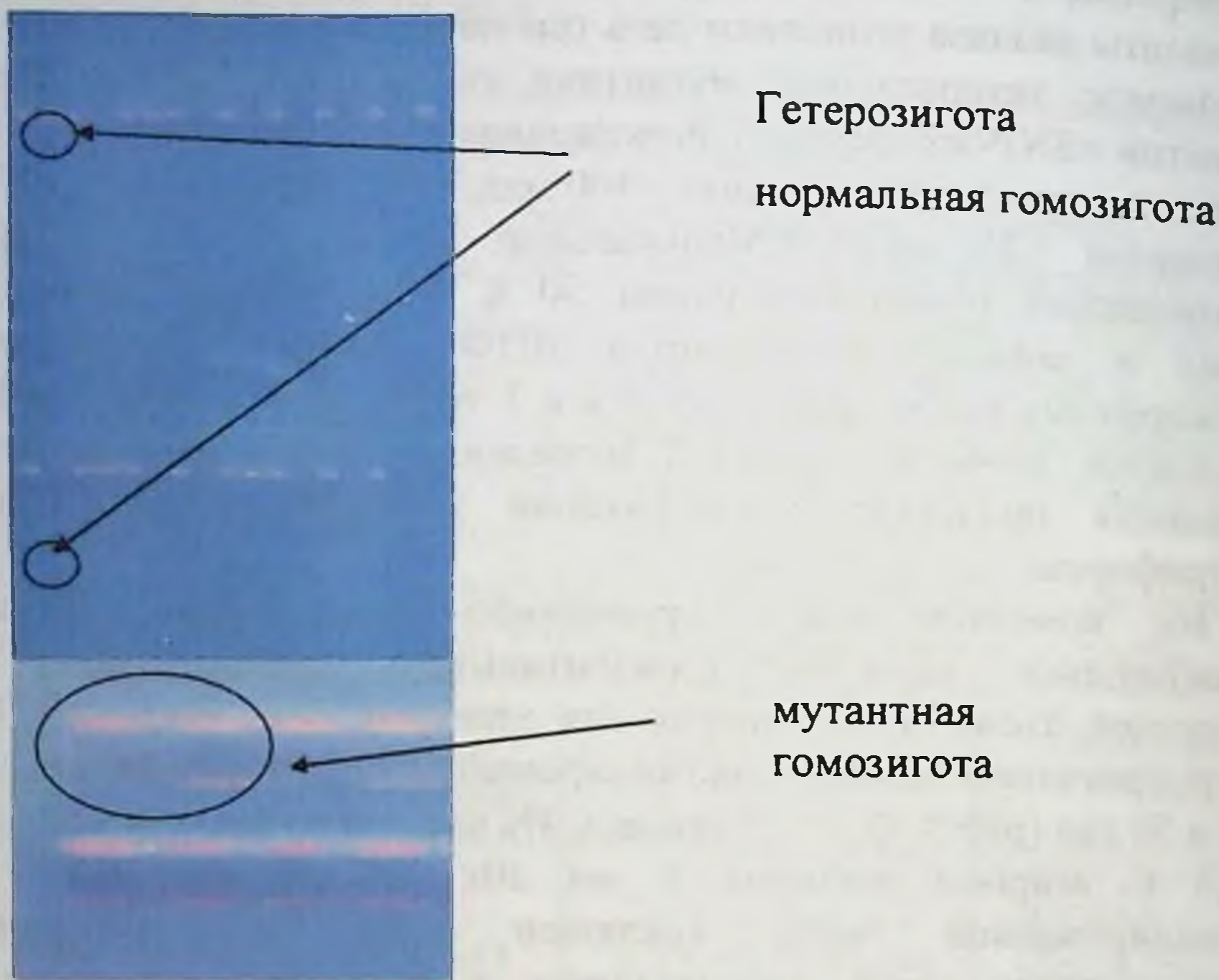


Рис.5.1 Электрофореграмма -511 С/Т гена IL-1 β в ультрафиолетовом свете (310 нм) после электрофореза

Статистическая обработка данных

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакетов статистических программ Aglequin 2006 (версия 3.5.2.2.), Excel 2017, SISA и ряд формул, приведенных ниже.

Полиморфизм локуса -511С>Т (rs16944) гена IL-1 β у больных с нестабильной стенокардией в зависимости от психоэмоционального статуса и БГУ

Одной из задач исследования была оценка генетического полиморфизма гена IL-1 β в позиции -511 Т/С (rs16944) и IL-10 в позиции -819 С/Т (rs1800871) у больных ИБС с ТДС и БГУ для определения предикторов прогноза развития нестабильных вариантов стенокардии. В связи с этим была изучена частота встречаемости аллелей С/Т в локусе 511 гена IL-1 β у 97 больных с ИС и 40 здоровых

доноров узбекской этнической принадлежности, с отсутствием клинических проявлений заболевания.

На таблице 5.1 можно заметить, что среди больных ИБС аллель Т на 36,7% встречается чаще, чем среди здоровых индивидов. Аллель С в отличие от аллеля Т чаще встречается в контрольной группе и составляет также 36,7%.

Среди больных ИС по отношению к контрольной группе гомозиготный вариант С/С в позиции -511 Т/С полиморфизма гена IL-1 β встречался на 47,4% меньше, гомозиготный вариант Т/Т на 35,36% и гетерозиготный вариант С/Т на 11,9% больше (таб. 5.1).

Таблица 5.1.

Распределение частот аллелей 511 С/Т (rs16944) гена IL-1 β у больных ИС и здоровых индивидов

Аллель	Частота (%)		χ^2	P-value	OR	Нижн. гр. 95% CI	Верхн. гр. 95% CI
	Основ. гр. (n=97)	Контроль (n=40)					
С	43,3	80,0	15,36	0,000	0,19	0,08	0,46
Т	56,7	20,0	15,36	0,000	5,24	2,19	12,54

Таблица 5.2.

Распределение частот полиморфного локуса -511С>Т (rs16944) гена IL-1 β у больных ИБС и здоровых индивидов

Генотип	Частота (%)		χ^2	P	OR	Нижн. гр. 95% CI	Верхн. гр. 95% CI
	ИС (n=97)	Контроль (n=40)					
С/С	22,6	70	27,36	0,000	0,13	0,06	0,29
С/Т	31,9	20	1,99	0,158	1,88	0,78	4,55
Т/Т	45,36	10	15,56	0,000	7,47	2,47	22,62

Проведен анализ полиморфизма исследуемого гена IL-1 β Т/С 511 (rs16944) у здоровых доноров, и у пациентов ИС в зависимости от наличия ТДС или отсутствия. Исследование распределения частот аллелей С и Т гена IL-1 β (Т511С) в группе больных ИБС в коморбидности с ТДС и без него, и в группе практически здоровых

лиц выявило, что аллели С и Т гена IL-1 β (T511C) встречались с разной частотой (табл.5.2).

Носительство SNP IL-1 β (T511C) у пациентов НС с ТДС и здоровых лиц оказалось различным. Среди больных превалировала минорная аллель Т с частотой 81,3, а мажорная аллель С – с частотой 18,7, что в 4 раза реже, чем в контрольной группе ($\chi^2=37,74$; $p<0,001$) (табл.4.2.3).

Таблица 5.3.

Распределение частот аллелей 511 С/Т (rs16944) гена IL-1 β у больных НС и здоровых индивидов в зависимости от ТДС

Аллель	Частота (%)		χ^2	P-value	OR	Нижн. гр. 95% CI	Верхн. гр. 95% CI
	НС+ТДС (n=67)	Контроль (n=40)					
С	18,7	80	37,74	0,000	0,06	0,02	0,16
Т	81,3	20	37,74	0,000	16,62	6,22	44,42

Установлено, что в группах пациентов с НС и ТДС носителей гомозиготных и гетерозиготных аллелей – значения гена интерлейкина-1 были достоверно выше показателей группы контроля. Так, у пациентов НС с ТДС при носительстве гомозиготного варианта Т/Т аллеля, определялись наиболее высокие показатели психоэмоциональных нарушений, что в среднем составило по шкале HADS-D 13,28 \pm 0,7 балла; HADS-A 13,31 \pm 0,7 балла. При распросе пациентов с гомозиготным вариантом Т/Т аллеля гена SNP IL-1 β (T511C) по шкале Спилбергера – Ханина средний балл составил СТ- 54,7 \pm 3,0, ЛТ-53,4 \pm 2,6.

Для изучения связи между аллелями 511 Т/С (rs16944) гена IL-1 β с уровнем МК, пациенты были разделены на 2 группы: 1-я группа (n=50) пациенты с повышенным уровнем ($\geq 360,0$ мкмоль/л) МК; 2-я группа (n=47) пациенты с нормальным уровнем ($\leq 360,0$ мкмоль/л) МК.

По данным таблицы 5.4 видно, что среди больных с повышенным уровнем МК аллель Т гена IL-1 β (T511C) rs16944 встречался статистически чаще, чем среди больных с нормальным уровнем МК. Среди больных НС с БГУ превалировала минорная аллель Т с частотой 73,4, а мажорная аллель С – с частотой 26,6, что в 2,5 раза реже, чем среди больных без БГУ.

Таблица 5.4.

Распределение частот аллелей 511 С/Т (rs16944) гена IL-1 β у больных НС и здоровых индивидов в зависимости от уровня МК в крови

Аллель	Частота (%)		χ^2	P-value	OR	Нижн. гр. 95% CI	Верхн. гр. 95% CI
	МК выше 360 мкмоль/л (n=47)	Контроль (n=40)					
С	26,6	80	23,71	0,000	0,10	0,04	0,26
Т	73,4	20	23,71	0,000	10,46	3,83	28,56
Аллель	Частота (%)		χ^2	P-value	OR	Нижн. гр. 95% CI	Верхн. гр. 95% CI
	МК ниже 360 мкмоль/л (n=50)	Контроль (n=40)					
С	60	80	4,15	0,042	0,38	0,14	0,98
Т	40	20	4,15	0,042	2,67	1,02	6,96

Далее были изучены средние значения ХС ЛПНП в зависимости от разных вариантов аллелей гена IL-1 β (Т511С) rs16944 среди больных с нестабильной стенокардией.

Таблица 5.5.

Распределение частот аллелей IL-1 β (Т511С) rs16944 у больных НС и здоровых индивидов в зависимости от уровня ХС ЛПНП в крови

Аллель	Частота (%)		χ^2	P-value	OR	Нижн. гр. 95% CI	Верхн. гр. 95% CI
	Пациенты с повышенным уровнем ЛПНП ($\geq 4,0$ ммоль/л) (n=74)	Контроль (n=40)					
С	41,9	80	15,25	0,000	0,18	0,07	0,44
Т	58,1	20	15,25	0,000	5,55	2,25	13,67
Аллель	Частота (%)		χ^2	P-value	OR	Нижн. гр. 95% CI	Верхн. гр. 95% CI
	Пациенты с нормальным уровнем ЛПНП ($\geq 4,0$ ммоль/л) (n=23)	Контроль (n=40)					
С	47,8	80	6,98	0,008	0,23	0,07	0,71
Т	52,2	20	6,98	0,008	4,36	1,41	13,46

При распределении аллелей С и Т у пациентов с повышенным и нормальным уровнем ХС ЛПНП оказалось, что у 58,1% пациентов, имевших высокие значения ХС ЛПНП имелись Т аллели, тогда как у пациентов с нормальным уровнем ХС ЛПНП этот показатель равнялся 52,2% (таб. 5.5.).

Кроме всех перечисленных диагностических методов, были выявлены связи некоторых цитокинов с полиморфным локусом - 511С>Т (rs16944) гена IL-1β.

Пациенты имевшие гетерозиготные С/Т и гомозиготные Т/Т генотипы гена IL-1β (T511C) rs16944 имели на 14,6 и 11,6 пг/мл выше показатели концентрации цитокина TNF-α, а также на 20,1 и 21,7 пг/мл выше показатели интерлейкина IL-1β соответственно. В отличие от провоспалительных, показатели противовоспалительных цитокинов IL-4 и IL-10 у пациентов с генотипами С/Т и Т/Т гена IL-1β (T511C) rs16944 были снижены, что показывает о значительном цитокиновом дисбалансе у больных носителей аллеля Т гена IL-1β.

Таблица 5.6.

Уровень концентрации некоторых цитокинов в зависимости от полиморфизма локуса-511С>Т (rs16944) гена IL-1β у больных ИС

Показатели концентрации цитокинов	Генотип IL-1 T/C 511			P-value	
	C/C	C/T	T/T		
	1	2	3		
TNF-α пг/мл	62,9±3,2**	77,5±4,7^	74,5±4,2	<0,001 <0,001 >0,2	P1 P2 P3
IL-1β пг/мл	78,8±4,1**	98,9±6,8^^	100,5±7,1	<0,001 <0,001 >0,2	P1 P2 P3
IL-4 пг/мл	19,74±0,9	18,2±0,7	18,1±0,8	>0,5 <0,001 <0,001	P1 P2 P3
IL-10 пг/мл	13,61±0,6	12,7±0,9^^	12,04±0,5	>0,5 <0,001 <0,001	P1 P2 P3

Примечание: *^#- Достоверно по сравнению с генотипами С/С, С/Т, Т/Т (* - P1<0,05, ** - P1<0,01, *** - P1<0,001, ^ - P2<0,05, ^^ - P2<0,01, ^^ - P2<0,001, # P3<0,05, ## - P<0,01, ### - P<0,001). P1, P2, P3 – достоверность различий между С/С и С/Т, С/С и Т/Т, С/Т и Т/Т соответственно.

Заключение по главе

Таким образом, в ходе проведенного нами исследования было выявлено, что среди больных ИС аллель Т гена IL-1 β на 36,7% чаще встречается, чем среди лиц контрольной группы. Выявлено, что у больных ИС с ТДС, повышенным уровнем МК и ХС ЛПНП аллель Т гена IL-1 β (T511C) rs16944 на 33,4% и 5,9% встречались чаще, чем среди контрольной группы. При изучении показателей провоспалительных цитокинов TNF- α и IL-1 β среди больных с генотипами С/С, С/Т и Т/Т было выявлено, что пациенты с генотипом Т/Т имели статистически высокие показатели, чем больные с гомозиготным вариантом генотипа С/С гена IL-1 β (T511C) rs16944.

Пациенты с С/Т и Т/Т аллелями гена IL-1 β (T511C) rs16944 более предрасположены к развитию ТДС, нарушению цитокинового баланса и атеросклеротическому изменению, что в свою очередь ухудшает клиническое течение основного заболевания и в связи с этим требует более тщательного контроля и лечения больных для улучшения прогноза ИБС.

Полиморфизм локуса -819 С/Т (rs1800871) гена IL-10 у больных с нестабильной стенокардией в зависимости от психоэмоционального статуса и БГУ

В данном исследовании было проведено распределение частот аллелей и генотипов локуса -819 С/Т (rs1800871) гена IL-10 у больных ИБС с коморбидными состояниями для установления “неблагоприятного” сочетания, приводящего к высокой вероятности развития заболевания в узбекской популяции. Были изучены особенности распределения частот аллелей и генотипов полиморфного варианта 819 С/Т (rs1800871) гена IL-10 у больных с ИБС и здоровых индивидов узбекской национальности. У 97 пациентов с нестабильной стенокардией узбекской национальности проведено генотипирование полиморфного локуса гена IL-10 (С819Т) rs1800871.

Изучение полиморфизма генотипов (табл.5.3.1) выявило, что в группе пациентов ИС частота гомозиготного варианта Т/Т гена IL-10 (С819Т) rs1800871 существенно превышает показатели контрольной группы лиц (31,0% против 17,5%, соответственно, $\chi^2=2,59$; $P=0,108$; OR=2,11).

Таблица 5.7.

Распределение частот аллелей гена IL-10 (C819T) rs1800871 у больных ИС и здоровых индивидов

Аллель	Частота (%)		χ^2	P-value	OR	Нижн. гр. 95% CI	Верхн. гр. 95% CI
	Основ. гр. (n=97)	Контроль (n=40)					
C	69	82,5	2,59	0,108	0,47	0,19	1,19
T	31	17,5	2,59	0,108	2,11	0,84	5,31

Частота гетерозиготного варианта гена IL-10 (C819T) rs1800871 в этой группе больных почти не отличалась от контрольной группы. Проведенный анализ особенностей распределения частот аллелей и генотипов полиморфизма гена IL-10 (C819T) rs1800871, показал наличие статистически достоверных различий аллеля T и C генотипа T/T и C/C в группе больных ИБС в сравнении с контрольной группой здоровых лиц (таб.5.8.).

Таблица 5.8.

Распределение полиморфного локуса -819 C/T (rs1800871) гена IL-10 у больных ИБС и здоровых индивидов

Генотип	Частота (%)		χ^2	P	OR	Нижн. гр. 95% CI	Верхн. гр. 95% CI
	ИС (n=97)	Контроль (n=40)					
C/C	54,6	72,5	3,76	0,052	0,46	0,21	1,02
C/T	28,8	20	1,15	0,284	1,62	0,67	3,95
T/T	16,6	7,5	1,92	0,166	2,44	0,67	8,88

Для выявления возможных взаимосвязей осуществлен поиск ассоциации вариантов ИС, ассоциированной с ТДС и уровнем МК в крови C/T полиморфизма гена IL-10 в исследуемой популяции.

При проведении сопоставления аллелей гена IL-10 (C819T) rs1800871 групп пациентов нестабильной формы ИБС с бессимптомной гиперурикемией и здоровых индивидов было отмечено, что аллель T в группе больных ИС с бессимптомной гиперурикемией встречается достоверно чаще, чем в группе практически здоровых лиц (61,7% по сравнению с 17,5%, соответственно, $\chi^2=17,41$; $p=0,000$) (таб.5.9.).

Таким образом, показана специфика полиморфизма гена IL-10 (C819T) rs1800871 проявляющаяся ассоциацией T/T комбинации генотипа с нестабильной формой заболевания в узбекской популяции.

Результаты молекулярно-генетического исследования, показали важность полиморфного локуса -819 С/Т (rs1800871) гена IL-10 в формировании генетической предрасположенности к ИБС ассоциированной с бессимптомной гиперурикемией в узбекской популяции.

Таблица 5.9.

Распределение частот аллелей гена IL-10 (С819Т) rs1800871 у больных ИС и здоровых индивидов в зависимости от уровня МК в крови

Аллель	Частота (%)		χ^2	P	OR	Нижн. гр. 95% CI	Верхн. гр. 95% CI
	Пациенты с повышенным уровнем МК (≥ 360 мкмоль/л (n=47))	Контроль (n=40)					
С	38,3	82,5	17,41	0,000	0,13	0,05	0,36
Т	61,7	17,5	17,41	0,000	7,60	2,78	20,76

Полученные данные свидетельствуют, что маркерами повышенного риска дестабилизации ИБС с бессимптомной гиперурикемией у лиц узбекской этнической принадлежности являются генотип IL-10 (Т819Т) и аллель -819Т, маркерами пониженного риска генотип -IL-10 (С819С) и аллель -819С.

Изучение степени взаимосвязи полиморфизма гена IL-10 с концентрацией ХС ЛПНП, МК сыворотки крови и присутствием психоэмоциональных нарушений пациентов ИБС представляет особый интерес на процессы прогрессирования ИБС и атеросклеротического процесса.

При формировании групп пациентов ИС на группы в зависимости от концентрации МК крови нами была зарегистрирована ассоциация его уровня с полиморфизмом гена IL-10 (С819Т) rs1800871.

Таблица 5.10.

Среднее значение уровня МК в зависимости от полиморфного локуса -819 С/Т (rs1800871) гена IL-10

Показатели	С/С (n=53)	С/Т (n=28)	Т/Т (n=16)	P-value	
МК, мкмоль/л	316,2 \pm 11,2*	452,3 \pm 20,3#	596,0 \pm 20,3 ^{^^}	<0,05	P1
				<0,001	P2
				<0,05	P3

Примечание: *^# - Достоверно по сравнению с генотипами С/С, С/Т, Т/Т (* - P1<0,05, ** - P1<0,01, *** - P1<0,001, ^ - P2<0,05, ^{^^} - P2<0,01, ^{^^^} - P2<0,001, # P3<0,05, ## - P<0,01, ### - P<0,001). P1, P2, P3 – достоверность различий между С/С и С/Т, С/С и Т/Т, С/Т и Т/Т соответственно.

Приведенные данные на таблице 5.10. свидетельствуют о том, что присутствие в генотипе аллеля Т приводит к нарушению пуринового обмена. Пациенты имевшие гомозиготный генотип Т/Т были более подвержены к присутствию бессимптомной гиперурикемии и среднее значение МК в крови был равен 596,0 мкмоль/л, тогда как пациенты с С/С генотипом имели 316,6 мкмоль/л. Значения МК в группе с генотипом Т/Т были статистически значимо выше, чем у пациентов, имеющих генотип С/С и С/Т ($P < 0,01$, $p < 0,01$ соответственно).

Для определения связи 819 (rs1800871) С/Т полиморфизмом гена IL-10 с ТДС были исследованы распределения частот аллелей С и Т гена в группе больных НС с ТДС и без него, и в группе практически здоровых лиц выявило, что аллели С и Т гена IL-10 (С819Т) rs1800871 встречались с разной частотой (табл.5.11.). Для более подробного изучения частоты встречаемости полиморфизма гена IL-10 (С819Т) rs1800871 больные с ИБС были изучены отдельно в зависимости от ТДС.

Установлено, что в группах пациентов НС с ТДС носителей гомозиготных и гетерозиготных аллелей – гена IL-10 (С819Т) rs1800871 было достоверно выше показателей группы контроля. При распределении средних значений по шкалам тревожности данные на таб.5.3.5. видно что, пациенты с гомозиготным вариантом Т/Т гена IL-10 (С819Т) rs1800871 имели высокие показатели тревожности и депрессии, что показывает взаимосвязь ТДС с данным генотипом.

Таблица 5.11.

Распределение частот аллелей гена IL-10 (С819Т) rs1800871 у больных НС и здоровых индивидов в зависимости от ТДС

Аллель	Частота (%)		χ^2	P	OR	Нижн. гр. 95% CI	Верхн. гр. 95% CI
	НС +ТДС (n=67)	Контроль (n=40)					
С	58,9	82,5	6,71	0,010	0,30	0,11	0,76
Т	41,1	17,5	6,71	0,010	3,38	1,31	8,74

Таблица 5.11.

Среднее значение показателей тревожно-депрессивного синдрома по шкалам HADS и Спилбергера –Ханина в зависимости от полиморфного локуса -819 C/T (rs1800871) гена IL-10

IL-1 T/C 819	Аллели	HADS-A	HADS-D	СТ	ЛТ
	C/C	8,5±0,3***	8,4±0,4***	43,9±1,4***	42,0±1,5***
	C/T	11±0,4###	11,1±0,4###	50,7±2,3###	48,9±2,1##
	T/T	13,7±0,6^^	13,5±0,7^^	55,1±1,9^^	51,25±2,3^^

Примечание: *^#- Достоверно по сравнению с генотипами C/C, C/T, T/T (* - P1<0,05, ** - P1<0,01, *** - P1<0,001, ^ - P2<0,05, ^^ - P2<0,01, ^^ - P2<0,001, # P3<0,05, ## - P<0,01, ### - P<0,001). P1, P2, P3 – достоверность различий между C/C и C/T, C/C и T/T, C/T и T/T соответственно.

Анализ связи полиморфизма гена IL-10 (C819T) rs1800871 с показателями ТДС при ИБС указывает на существенные взаимосвязи от генотипа исследованных пациентов (таб.5.11.).

В зависимости от уровня ХС ЛПНП в крови пациенты были распределены на 2 группы: 1-я пациенты имевшие высокие показатели уровня ($\geq 4,0$ ммоль/л) ХС ЛПНП и 2-я пациенты с нормальным уровнем ($\leq 4,0$ ммоль/л) ХС ЛПНП. Выяснилось, что пациенты с повышенным уровнем ХС ЛПНП имели на 18,1% больше Т аллелей, чем контрольная группа ($\chi^2=3,93$; P=0,048; OR=2,55).

Таблица 5.12.

Распределение частот аллелей гена IL-10 (C819T) rs1800871 у больных ИС и здоровых индивидов в зависимости от уровня ХС ЛПНП в крови

Аллель	Частота (%)		χ^2	P	OR	Нижн. гр. 95% CI	Верхн. гр. 95% CI
	Пациенты с повышенным уровнем ЛПНП ($\geq 4,0$ ммоль/л) (n=74)	Контроль (n=40)					
C	64,8	82,5	3,93	0,048	0,39	0,15	1,01
T	35,2	17,5	3,93	0,048	2,55	0,99	6,57
Аллель	Частота (%)		χ^2	P	OR	Нижн. гр. 95% CI	Верхн. гр. 95% CI
	Пациенты с нормальным уровнем ЛПНП ($\leq 4,0$ ммоль/л) (n=23)	Контроль (n=40)					
C	82,6	82,5	0,00	0,991	1,01	0,26	3,89
T	17,4	17,5	0,00	0,991	0,99	0,26	3,84

Далее, были изучены показатели некоторых про- и противовоспалительных цитокинов в зависимости от полиморфизма локуса -819 С/Т (rs1800871) гена IL-10 у больных ИБС.

Таблица 5.13.

Уровень концентрации цитокинов в зависимости от полиморфизма локуса -819 С/Т (rs1800871) гена IL-10 у больных ИС

Показатели концентрации цитокинов	IL-10 С/Т 819			Уровень значимости (P) между группами 1, 2, 3
	С/С	С/Т	Т/Т	
	1	2	3	
TNF-α пг/мл	65,0±3,1*	77,7±4,3	83,2±5,1 [^]	<0,05 <0,01 >0,5
IL-1 пг/мл	81,7±5,9*	103,9±8,4	112,4±9,1 [^]	<0,05 <0,01 >0,5
IL-4 пг/мл	19,7±0,8	19,18±0,8###	14,1±0,6 ^{^^}	>0,5 <0,00 1 <0,00 1
IL-10 пг/мл	13,3±0,7	12,7±0,6##	10,6±0,5 ^{^^}	>0,5 <0,00 1 <0,01

Примечание: *^#- Достоверно по сравнению с генотипами С/С, С/Т, Т/Т, а также со стабильной стенокардией (* - P1<0,05, ** - P1<0,01, *** - P1<0,001, ^ - P2<0,05, [^] - P2<0,01, ^{^^} - P2<0,001, # P3<0,05, ## - P<0,01, ### - P<0,001). P1, P2, P3 – достоверность различий между С/С и С/Т, С/С и Т/Т, С/Т и Т/Т соответственно.

Как видно, на таблице 5.13. показатели провоспалительных цитокинов TNF-α и IL-1β были статистически выше у пациентов с гомозиготным генотипом Т/Т, чем у пациентов с гомозиготным С/С и гетерозиготным генотипом полиморфного локуса -819 С/Т (rs1800871) гена IL-10. Кроме того, показатели противовоспалительных цитокинов как IL-4 и IL-10 у этих же больных с Т/Т генотипом были статистически снижены, чем у больных с генотипами С/С и С/Т полиморфного локуса -819 С/Т (rs1800871) гена IL-10.

Заключение по главе

Установлено, что среди больных НС аллель Т гена IL-10 (С819Т) rs1800871 встречался на 13,5% чаще, чем в контрольной группе. При исследовании аллелей гена IL-10 в зависимости от уровня МК в крови, было выявлено, что аллель Т на 44,2% встречался чаще, чем в контрольной группе, а также средний уровень МК в крови у пациентов с гомозиготным генотипом Т/Т исследуемого гена была на 143,7 мкмоль/л выше, чем гетерозиготный генотип С/Т и на 279,8 мкмоль/л выше, чем гомозиготный генотип С/С гена IL-10 (С819Т) rs180087. Среди пациентов НС и ТДС также аллель Т встречался на 23,6% чаще, чем контрольной группе и при сравнении средних баллов по шкалам HADS и Спилбергера-Ханина у пациентов с гомозиготным вариантом были статистически значимо выше, чем у пациентов с генотипом С/С и С/Т, что показывает связь данного аллеля с возникновением ТДС. Установлено, что аллель Т гена IL-10 встречался чаще среди пациентов НС с высоким уровнем ХС ЛПНП на 17,7% в отличие от контрольной группы и на 17,8% в сравнении с пациентами с нормальным уровнем ХС ЛПНП. Высокий уровень ХС ЛПНП был ассоциирован с Т/Т вариантом соответствующего гена в группе пациентов НС. Значения ХС ЛПНП в данной группе были статистически значимо выше, чем у пациентов, имеющих генотип С/С и С/Т гена IL-10 ($P < 0,01$, $p < 0,01$ соответственно).

ГЛАВА 6.

Определение эффективности фармакотерапии фебуксостатом и дивазой у больных ИБС ассоциированной с психоэмоциональным расстройством и бессимптомной гиперурикемией в зависимости от 511 Т/С (rs16944) полиморфизма гена IL-1 β и 819 С/Т (rs1800871) гена IL-10

За последнее десятилетие количество клинических фармакогенетических тестов неуклонно росло по мере роста понимания роли генов в реакции на лекарства. Однако внедрение этих тестов было медленным, во многом из-за отсутствия надежных доказательств, демонстрирующих клиническую полезность.

Было подсчитано, что более 770 000 человек получают травмы или умирают каждый год в больницах от побочных эффектов лекарственных препаратов, что ежегодно обходится в миллионы долларов расходов на здравоохранение (Classen *et al.* 1997 ; Lazagou *et al.* 1998 г.). Область геномной медицины представляет собой одно из возможных решений для снижения затрат на здравоохранение, связанных с побочными эффектами и плохим ответом на фармакотерапию. В частности, область фармакогенетики включает использование генетической структуры пациента в сочетании с другой клинической информацией для создания персонализированного режима приема лекарств с большей эффективностью и безопасностью для отдельного пациента. Многие прописываемые в настоящее время лекарства имеют фармакогенетические данные, позволяющие выбрать правильную дозировку или выбор. Кроме того, фармакогенетические анализы обычно выполняются во время разработки лекарств (Liou *et al.* 2012).

Хотя давно было понято, что гены играют роль в реакции на лекарства (Scott, 2011), бурный рост новых открытий в результате полногеномных ассоциативных исследований (GWAS) и крупных популяционных когортных исследований выдвинул фармакогенетическое тестирование на передний план движение

персонализированной медицины. Достижения в области геномных технологий, позволяющие использовать более точные, быстрые и дешевые инструменты для генерации данных и клинических испытаний, во многом объясняют быстрые темпы открытий и разработок. Фактически, существенное снижение стоимости этих новых технологий создало некоторую дилемму в том смысле, что может быть дешевле выполнить анализ всего генома вместо теста одного гена, генерируя гораздо больше информации, чем необходимо [175].

Несмотря на быстрые темпы открытий и разработки тестов, рутинное использование фармакогенетических тестов затруднено из-за отсутствия данных, демонстрирующих клиническую полезность, или доказательств того, что использование теста улучшит исходы для здоровья конкретного пациента [143]. Хотя рандомизированные контролируемые испытания (РКИ) остаются золотым стандартом для клинических доказательств, очень немногие из них были выполнены в фармакогенетике.

Начиная с 2003 года Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) одобрило изменения к вкладышам для некоторых лекарств, чтобы включить информацию о фармакогенетике [73]. По оценкам, в 2003 году около 1,5% из 200 лучших лекарств содержали информацию о фармакогеномике во вкладыше к упаковке (Zineh *et al.* 2006). Повторяя их анализ с самым последним списком из 200 лучших лекарств, продаваемых в США (Bartholow, 2011) 11% лекарств теперь содержат фармакогенетическую информацию. Это 10-кратное увеличение отражает быстрое накопление данных о роли генетических полиморфизмов в безопасности лекарств и ответных действиях.

Текущие данные подтверждают необходимость согласованных образовательных усилий среди различных групп, чтобы воплотить новые результаты фармакогеномных исследований в значимые изменения в клинической практике. Хотя в области фармакогеномики и геномной медицины существуют навыки клинического образования, они в подавляющем большинстве делают упор на осведомленность и знание фармакогеномной информации, а не на то, как применять эти данные в клинической практике. Соответственно, хотя клиницисты соглашаются с тем, что генетическая изменчивость может влиять на реакцию лекарств, большинство из нас не чувствуют

себя достаточно осведомленными, информированными, чтобы делать выбор лекарственной терапии с учетом этих данных [15]. Традиционные форматы дидактических лекций показали ограниченную пользу в улучшении понимания практикующим врачом и сохранения знаний о клинической фармакогеномной информации [16].

Будущий подход к обучению медицинских работников фармакогеномике и геномной медицине должен учитывать эти потребности. Образовательные стратегии, которые отвечают практическим потребностям, таким как клиническая ценность фармакогеномного тестирования, интеграция результатов тестов в EHR и возмещение затрат на тестирование, будут иметь важное значение для претворения фармакогеномной науки в практику [17]. Были изучены новаторские образовательные подходы, такие как применение данных личного генотипа к сценариям клинических случаев и использование перевернутых классов и командных моделей обучения для поддержки обучения практикующих врачей, и их следует расширять [36]. Кроме того, для клиницистов необходимы электронные или другие инструменты, которые поддерживают обучение на местах и клиническое использование фармакогеномных и геномных данных [5].

В настоящее время наиболее перспективным для клинической практики и одним из прикладных инструментов персонифицированной медицины является фармакогенетическое тестирование. Фармакогенетическое тестирование позволяет определять эффективность и безопасность терапии, выбрать наиболее эффективное лекарство в качестве первоочередного терапевтического средства, что позволяет уменьшить количество и дозу лекарственных препаратов, необходимых для адекватного лечения. Фармакогенетическое тестирование устанавливает изменения фармакологического ответа, связанные с генетическими особенностями пациентов [5]. Генетические особенности возникают вследствие нуклеотидных замен в молекуле ДНК, которые по-разному принимают участие в фармакодинамике или фармакокинетике лекарств [36]. Выявление таких замен позволяет прогнозировать фармакологический ответ и, следовательно, персонифицировано подойти к выбору препарата и его дозы. Целесообразным считается применение фармакогенетического

тестирования при частоте встречаемости полиморфизмов исследуемого гена более чем в 20% случаев [73].

В настоящее время становится ясно, что фармакологический ответ у пациентов с одной и той же болезнью, не будет одинаковым, а будет зависеть от генотипа каждого индивидуума, все большие обороты приобретает концепция персонализации тех препаратов, которые раньше считались универсальными [75]. Принимая во внимание комплексный подход к лечению пациентов с ИБС и продолжающейся индивидуализацией терапии, изучение фармакогенетических аспектов, является необходимым для увеличения эффективности лечения и повышения ее безопасности [73].

Из представленных выше данных можно отметить, что частота встречаемости значимых аллелей С/Т в гетерозиготном виде составляет 22,68% для гена IL-1 β (T511C) rs16944; а для полиморфного варианта С/Т гена противовоспалительного цитокина IL-10 (C819T) rs1800871 частота встречаемости гетерозигот составляет 28,8%.

Эффективность терапии ИБС с тревожно-депрессивным синдромом с учётом уровня МК в крови в зависимости от варианта 511 Т/С (rs16944) гена IL-1 β

В данной главе была рассмотрена эффективность терапии фебуксотата в дозе 0,02-0,04 г/сут и АМСБС-100 в фиксированной дозе НС ассоциированной с ТДС и БГУ у пациентов с различными аллельными вариантами генов IL-1 β и IL-10.

Для оценки влияния на успешность терапии у пациентов НС ассоциированной с ТДС и бессимптомной ГУ была оценена разница между показателями шкал HADS и Спилбергера – Ханина до приема фебуксотата и Дивазы в стационаре и перед выпиской из стационара больницы. Пациенты, получающие фебуксостат и АМСБС-100, были разделены на 3 подгруппы в зависимости от генотипов полиморфного аллельного варианта генов IL-1 β и IL-10.

Показатели тревожности после проведения 3-х месячной терапии у пациентов с генотипом С/Т и Т/Т гена IL-1 β снизились на $4,6 \pm 0,2$ и $5,62 \pm 0,3$ балла соответственно, но не достигли целевых значений, в отличии от генотипа С/С гена IL-1 β . Показатели

депрессивности у этих же пациентов снизились на $3,97 \pm 0,2$ и $5 \pm 0,3$ балла (таб.6.1.).

Таблица 6.1.
Разница баллов по шкале HADS до назначения АМСБС-100 и после его назначения в зависимости от 511 Т/С (rs16944) полиморфизма гена IL-1 β

Ген	Генотип	HADS-A		P-value
		До лечения	После лечения	
IL-1 Т/С 511	С/С, n=31	4,4 \pm 0,2***	4,2 \pm 0,2	<0,001
	С/Т, n=22	11,5 \pm 0,5##	6,9 \pm 0,4	<0,001
	Т/Т, n=44	13,3 \pm 0,6^^	7,68 \pm 0,3	<0,01
Ген	Генотип	HADS-D		P-value
		До лечения	После лечения	
IL-1 Т/С 511	С/С, n=31	4,2 \pm 0,2***	4,1 \pm 0,2	<0,001
	С/Т, n=22	11,6 \pm 0,5##	7,63 \pm 0,4	<0,001
	Т/Т, n=44	13,3 \pm 0,5^^	8,3 \pm 0,4	<0,01

Примечание: HADS-A- тревожность, HADS-D-депрессия.*^#- Достоверно по сравнению НС с ТДС между вариантами полиморфизма гена С/С, С/Т, Т/Т IL-1 Т/С 511(* - P1<0,05, ** - P1<0,01, *** - P1<0,001, ^ - P2<0,05, ^^ - P2<0,01, ^^ - P2<0,001, # P3<0,05, ## - P<0,01, ### - P<0,001). P1, P2, P3 – достоверность различий между генотипами С/С и С/Т, С/С и Т/Т, С/Т и Т/Т соответственно.

Таблица 6.2.
Разница баллов по шкале Спилбергера –Ханина до назначения АМСБС-100 и после его назначения в зависимости от 511 Т/С (rs16944) полиморфизма гена IL-1 β

Ген	Генотип	СТ		P-value
		До	После	
IL-1 Т/С 511	С/С, n=31	32,8 \pm 1,4***	32,5 \pm 1,4	<0,001
	С/Т, n=22	54,6 \pm 2,5	39,5 \pm 1,5	<0,001
	Т/Т, n=44	54,8 \pm 2,3^^	40,4 \pm 1,7	>0,5
Ген	Генотип	ЛТ		P-value
		До	После	
IL-1 Т/С 511	С/С, n=31	29,6 \pm 0,9***	29,5 \pm 0,9	<0,001
	С/Т, n=22	51,7 \pm 2,2	40,3 \pm 1,3	<0,001
	Т/Т, n=44	53,4 \pm 2,1^^	41,3 \pm 1,6	>0,2

Примечание: СТ-личностная тревожность, ЛТ-личностная тревожность.*^#- Достоверно по сравнению НС с ТДС между вариантами полиморфизма гена С/С, С/Т, Т/Т IL-1 Т/С 511(* - P1<0,05, ** - P1<0,01, *** - P1<0,001, ^ - P2<0,05, ^^ - P2<0,01, ^^ - P2<0,001, # P3<0,05, ## - P<0,01, ### - P<0,001). P1, P2, P3 – достоверность различий между генотипами С/С и С/Т, С/С и Т/Т, С/Т и Т/Т соответственно.

При изучении показателей шкалы Спилбергера - Ханина после проводимой терапии пациенты с генотипом С/Т в отличие от пациентов с генотипом Т/Т достигли целевых значений. Что еще раз подтверждает тяжелое течение тревожно-депрессивного синдрома среди пациентов с гомозиготным вариантом Т/Т гена IL-1 T/C 511 (rs16944) (таб.6.2).

Лица имеющие гетерозиготный вариант С/Т до приема фебуксостата имели среднее значение МК $437,0 \pm 15,4$, после 3-х месячной терапии снизилось до $315,0 \pm 11,8$ ($P < 0,001$). У пациентов с гомозиготным вариантом Т/Т уровень достоверности составило ($P \geq 0,2$) и снизилось до $305,0 \pm 11,9$ мкмоль/л, тогда как пациенты с гомозиготным генотипом С/С 511 T/C (rs16944) полиморфизма гена IL-1 β имели $301,0 \pm 10,1$ мкмоль/л (таб.6.3).

Таблица 6.3.

Разница уровня МК до назначения фебуксостатом и после его назначения в зависимости от 511 T/C (rs16944) полиморфизма гена IL-1 β

Ген	Генотип	Уровень МК до лечения	Уровень МК после лечения	Разница уровня МК	P-value
IL-1 T/C 511	C/C, n=31	$330,5 \pm 10,7^{**}$ *	$301,0 \pm 10,1$	$29,5 \pm 0,9$	$< 0,001$
	C/T, n=22	$437,0 \pm 15,4$	$315,0 \pm 11,8$	$122 \pm 3,8$	$< 0,001$
	T/T, n=44	$434,1 \pm 18,5^{\wedge}$ ^	$305,0 \pm 11,9$	$129,1 \pm 5,4$	$> 0,2$

Примечание: *^#- Достоверно по сравнению НС с повышенным уровнем МК (* - $P_1 < 0,05$, ** - $P_1 < 0,01$, *** - $P_1 < 0,001$, ^ - $P_2 < 0,05$, ^ - $P_2 < 0,01$, ^ - $P_2 < 0,001$, # $P_3 < 0,05$, ## - $P < 0,01$, ### - $P < 0,001$). P_1, P_2, P_3 – достоверность различий между генотипами С/С и С/Т, С/С и Т/Т, С/Т и Т/Т соответственно.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о целесообразности назначения фебуксостата в схемы лечения больных ИБС ассоциированной бессимптомной ГУ, имеющих С/Т гетерозиготный вариант 511 T/C (rs16944) полиморфизма гена IL-1 β .

В ходе исследования была изучена динамика изменения уровня ХС ЛПНП до и после лечения фебуксостатом в комплексе базисной терапии.

Пациенты с гомозиготными генотипами Т/Т гена IL-1 β до лечения имели статистически высокие показатели ХС ЛПНП, чем

гомозиготный вариант С/С и гетерозиготный С/Т генотип. После проведенного 3-х месячного лечения пациенты имевшие генотипы С/С, С/Т и Т/Т не достигли целевого уровня, но у пациентов с гетерозиготным генотипом С/Т уровень ХС ЛПНП снизилось на $1,14 \pm 0,1$ ммоль/л в отличие от пациентов с гомозиготным вариантом Т/Т и С/С гена IL-1 β (таб.6.4).

Таблица 6.4.
Разница уровня ХС ЛПНП до назначения фебуксостатом и после его назначения в зависимости от 511 Т/С (rs16944) полиморфизма гена IL-1 β

Ген	Генотип	Уровень ХС ЛПНП до лечения (ммоль/л)	Уровень ХС ЛПНП после лечения (ммоль/л)	Разница уровня ХС ЛПНП (ммоль/л)	P-value	
IL-1 Т/С 511	С/С, n=31	$3,82 \pm 0,2^{***}$	$3,17 \pm 0,2$	$0,65 \pm 0,1$	<0,001	P1
	С/Т, n=22	$4,33 \pm 0,2^{\#}$	$3,19 \pm 0,2$	$1,14 \pm 0,1$	>0,2	P2
	Т/Т, n=44	$4,03 \pm 0,2$	$3,2 \pm 0,2$	$0,83 \pm 0,1$	<0,05	P3

P1, P2, P3 – достоверность различий между разницей ХС ЛПНП С/С и С/Т, С/С и Т/Т, С/Т и Т/Т соответственно

Таблица 6.5.

Достижение целевых цифр ХС ЛПНП и МК в зависимости от 511 Т/С (rs16944) полиморфизма гена IL-1 β

Генотип	Достигли целевых ХС ЛПНП ($\leq 1,8$ ммоль/л), n=48	Не достигли целевых ХС ЛПНП ($\geq 1,8$ ммоль/л), n=49	Достигли целевых МК (≤ 360 мкмоль/л), n=64	Не достигли целевых МК (≥ 360 мкмоль/л), n=33
С/С	19 (19,6%)	17 (17,5%)	25 (25,8%)	6 (6,1%)
С/Т	15 (15,4%)	11 (11,3%)	17 (17,5%)	8 (8,2%)
Т/Т	14 (14,4%)	21 (21,6%)	22 (22,68%)	19 (19,6%)

В ходе 3-х месячного лечения 19 (19,6%) пациентов с генотипом С/С, 15 (15,4%) пациентов с генотипом С/Т и 14 (14,4%) пациентов генотипом Т/Т гена IL-1 Т/С 511 достигли целевого значения ($\leq 1,8$ ммоль/л), 49 пациентов (С/С -17,5%; С/Т- 11,3%; Т/Т-21,6%) несмотря на проводимую терапию имели повышенный уровень ХС ЛПНП ($\geq 1,8$ ммоль/л). В частности, среди больных с генотипом Т/Т их было больше. При исследовании уровня МК также можно видеть, что

пациенты с генотипом С/С быстрее поддавались к коррекции, чем пациенты с генотипом С/Т и Т/Т гена IL-1 β (таб.6.5).

Таблица 6.6.

Уровень показателей цитокинового статуса до и после назначения фебуксостата и АМСБС-100 в зависимости от 511 Т/С (rs16944) полиморфизма гена IL-1 β

Показатели цитокинового статуса	Генотип IL-1 Т/С 511						P-value
	С/С, n=31		С/Т, n=22		Т/Т, n=44		
	До	После	До	После	До	После	
TNF- α пг/мл	65,0 \pm 2,3	38,8 \pm 1,5	77,7 \pm 2,7	44,5 \pm 1,7	83,2 \pm 3,1	47,1 \pm 1,6	1-2 <0,001
							1-3 <0,001
							2-3 >0,2
IL-1 β пг/мл	81,7 \pm 3,4	32,4 \pm 1,2	103,9 \pm 4,5	32,7 \pm 1,2	112,4 \pm 4, 7	35,9 \pm 1,4	1-2 <0,001
							1-3 <0,001
							2-3 >0,2
IL-4 пг/мл	19,7 \pm 0,7	22,8 \pm 0,9	19,2 \pm 0,9	22,5 \pm 0,8	14,1 \pm 0,6	22,7 \pm 0,8	1-2 >0,5
							1-3 <0,001
							2-3 <0,001
IL-10 пг/мл	13,3 \pm 0,5	16,1 \pm 0,7	12,7 \pm 0,6	15,5 \pm 0,7	10,6 \pm 0,4	16,4 \pm 0,5	1-2 >0,5
							1-3 <0,001
							2-3 <0,001

P1, P2, P3 – достоверность различий между разницей цитокинов (TNF- α , IL-1 β , IL-4, IL-10) С/С и С/Т, С/С и Т/Т и С/Т и Т/Т соответственно.

Пациенты с гетерозиготным генотипом С/Т и гомозиготным генотипом Т/Т до лечения в отличие от пациентов, имевших гомозиготный вариант С/С гена IL-1 β (T511C) rs16944 имели статистически высокие показатели провоспалительных цитокинов TNF- α и IL-1 β , после проведенной комплексной терапии с включением урикозурического препарата и АМСБС-100 данные показатели снизились, но не достигли целевых значений (таб.4.9-4.10.). Таким образом, результаты исследования показали наличие плейотропного гиполипидемического эффекта фебуксостата в комплексе базисной терапии больных ИБС с ТДС и БГУ.

Заключение по главе

При повторном проведении тестирования по шкале HADS-A установлено, что показатели тревожности после проведения терапии у пациентов с генотипом С/Т и Т/Т снизились на $4,6 \pm 0,2$ и $5,62 \pm 0,3$ балла соответственно. Показатели депрессивности HADS-D у этих же пациентов снизились на $3,97 \pm 0,2$ и $5,0 \pm 0,3$ балла. При проведении тестирования по шкале Спилбергеру – Ханина установлено снижение СТ на $5,62 \pm 0,3$ балла и ЛТ $5,0 \pm 0,3$ балла у пациентов с генотипом Т/Т гена IL-1 β (T511C) rs16944. Кроме того, у лиц имеющие гетерозиготный вариант С/Т до приема фебуксостата имели среднее значение МК $437,0 \pm 15,4$, после 3-х месячной терапии снизилось до $315,0 \pm 11,8$ ($P < 0,001$). У пациентов с гомозиготным вариантом Т/Т уровень достоверности составил $P \geq 0,2$. Показатели ХС ЛПНП до лечения были высокие у всех трех генотипов носителей гена IL-1 β (T511C) rs16944, после коррекции базисной терапией и фебуксостатом носители генотипов С/С, С/Т и Т/Т гена IL-1 β (T511C) rs16944 не достигли целевого уровня, но у пациентов с гетерозиготным генотипом С/Т уровень ХС ЛПНП снизилось на $1,14 \pm 0,1$ ммоль/л в отличие от пациентов с гомозиготным вариантом Т/Т и С/С гена IL-1 β (T511C) rs16944. А также при исследовании цитокиновых показателей установлено, что пациенты с гомозиготным генотипом Т/Т имели значительно большую положительную динамику. Так показатели провоспалительных цитокинов TNF- α и IL-1 β снизились на $36,1 \pm 1,6$ пг/мл и $76,5 \pm 2,6$ пг/мл соответственно. Показатели противовоспалительных цитокинов IL-4 и IL-10 повысились на $8,6 \pm 0,4$ пг/мл и $5,8 \pm 0,3$ пг/мл соответственно.

Таким образом, эффективность фармакотерапии фиксированными дозировками фебуксостата и АМСБС-100 в целом, выше у больных ИС ассоциированной с ТДС и БГУ носителей гетерозиготного аллельного варианта С/Т и гомозиготного варианта Т/Т гена IL-1 β (T511C) rs16944, чем у носителей нормальной гомозиготы С/С, что свидетельствует о рациональной коррекции эндотелиальной дисфункции, ассоциированной с бессимптомной гиперурикемией и ТДС, которая является одним из ранних признаков тяжелых форм сосудистой патологии. Использованная технология лечения позволила значительно улучшить эффективность применения фармакологических средств в лечении ИБС с ТДС и БГУ.

Эффективность терапии ИБС с тревожно-депрессивным синдромом с учётом уровня МК в крови в зависимости от варианта 819 С/Т (rs1800871) гена IL-10

Для изучения роли 819 С/Т (rs1800871) полиморфизма гена IL-10 на исход лечения препаратами фебуксостат и АМСБС-100 были изучены психоэмоциональные показатели до и после лечения больных ИБС ассоциированной ТДС и БГУ. В ходе исследования выяснилось, что пациенты имевшие гетерозиготный вариант С/Т полиморфизма гена IL-10 (С819Т) rs1800871, а также гомозиготный вариант Т/Т имели клинически выраженную тревогу/депрессию, в отличие от пациентов с генотипом С/С, которые имели субклинически выраженную тревогу/депрессию, после 3-х месячной терапии препаратами фебуксостат и АМСБС-100 данные показатели по шкале HADS-A снизились на $3,6 \pm 0,2$ и $5,4 \pm 0,2$ балла ($P < 0,001$) соответственно и HADS-D на $4,6 \pm 0,2$ и $6,0 \pm 0,3$ балла ($P < 0,001$), что показывает о рациональном подборе данных препаратов (таб.6.7-6.8.).

Таблица 6.7.

Значения показателей шкалы HADS в зависимости от 819 С/Т (rs1800871) полиморфизма гена IL-10 до и после назначения АМСБС-100 у больных ИБС

Ген	Генотип	HADS-A		P-value
		до	после	
IL-1 Т/С 819	С/С, n=53	$8,5 \pm 0,3^{***}$	$6,0 \pm 0,2$	$< 0,001$
	С/Т, n=28	$11 \pm 0,4^{###}$	$7,4 \pm 0,3$	$< 0,001$
	Т/Т, n=16	$13,7 \pm 0,6^{^^}$	$8,3 \pm 0,3$	$< 0,001$
Ген	Генотип	HADS-D		P-value
		До лечения	После лечения	
IL-1 Т/С 819	С/С, n=53	$8,4 \pm 0,4^{***}$	$6,2 \pm 0,3$	$< 0,001$
	С/Т, n=28	$11,1 \pm 0,7^{###}$	$6,5 \pm 0,3$	$< 0,001$
	Т/Т, n=16	$13,5 \pm 0,74^{^^}$	$7,5 \pm 0,3$	$< 0,001$

Примечание: HADS-A-тревожность, HADS-D-депрессия. *^#- Достоверно по сравнению НС с ТДС между вариантами полиморфизма гена С/С, С/Т, Т/Т IL-10 С/Т 819 (* - $P < 0,05$, ** - $P < 0,01$, *** - $P < 0,001$, ^ - $P < 0,05$, ^ - $P < 0,01$, ^^ - $P < 0,001$, # $P < 0,05$, ## - $P < 0,01$, ### - $P < 0,001$). P1, P2, P3 – достоверность различий между генотипами С/С и С/Т, С/С и Т/Т, С/Т и Т/Т соответственно.

Таблица 6.8.

Значения показателей шкалы Спилбергера –Ханна HADS в зависимости от 819 С/Т (rs1800871) полиморфизма гена IL-10 до и после назначения АМСБС-100 у больных ИБС

Ген	Генотип	СТ		P-value
		до	после	
IL-1 T/C 819	C/C, n=53	43,9±1,4***	35,9±1,3	<0,001
	C/T, n=28	50,7±2,3###	39,3±1,3	<0,001
	T/T, n=16	55,1±1,9^^	40,1±1,7	<0,001
Ген	Генотип	ЛТ		P-value
		до	после	
IL-1 T/C 819	C/C, n=53	42,0±1,5***	35,4±1,3	<0,001
	C/T, n=28	48,9±2,1#	38,5±1,5	<0,001
	T/T, n=16	51,25±2,34^^	42,2±1,8	<0,05

Примечание: СТ-личностная тревожность, ЛТ- личностная тревожность. *^#- Достоверно по сравнению НС с ТДС между вариантами полиморфизма гена C/C, C/T, T/T IL-10 C/T 819 (* - P1<0,05, ** - P1<0,01, *** - P1<0,001, ^ - P2<0,05, ^^ - P2<0,01, ^^ - P2<0,001, # P3<0,05, ## - P<0,01, ### - P<0,001). P1, P2, P3 – достоверность различий между генотипами C/C и C/T, C/C и T/T, C/T и T/T соответственно.

Таблица 6.9.

Разница уровня МК до назначения фебуксостата и после его назначения в зависимости от 819 С/Т (rs1800871) полиморфизма гена IL-10

Ген	Генотип	Уровень МК до лечения	Уровень МК после лечения	P-value
IL-10 C/T 819	C/C, n=53	316,2±11,2***	294,6±9,2	<0,001
	C/T, n=28	452,3±20,3^^	294,5±10,2	<0,001
	T/T, n=16	596,0±20,3###	365,5±12,9	<0,001

Примечание: *^#- Достоверно по сравнению НС с повышенным уровнем МК (* - P1<0,05, ** - P1<0,01, *** - P1<0,001, ^ - P2<0,05, ^^ - P2<0,01, ^^ - P2<0,001, # P3<0,05, ## - P<0,01, ### - P<0,001). P1, P2, P3 – достоверность различий между генотипами C/C и C/T, C/C и T/T, C/T и T/T соответственно.

В ходе лечения фебуксостатом у лиц, имеющих гомозиготный генотип T/T 819 C/T (rs1800871) полиморфизма гена IL-10, до приема

фебуксостата среднее значение МК составило 596,0 мкмоль/л, а после его назначения снизилось до $365,6 \pm 12,9$ мкмоль/л ($P < 0,001$). Следовательно, назначение фебуксостата в схемы лечения больных НС ассоциированной бессимптомной ГУ целесообразно при носительстве Т/Т и С/Т гомо- и гетерозиготного 819 С/Т (rs1800871) полиморфизма гена IL-10 (таб.6.9.).

Необходимо отметить, при приеме фебуксостата пациенты имевшие гомозиготный вариант генотипа Т/Т часто жаловались на нарушение сна, бессоницу и частые головокружения. Такие нежелательные явления отмечались у 3-х больных.

При исследовании среднего значения ХС ЛПНП мы не выявили статистически значимых показателей ($P > 0,5$) (таб.6.2.4). Но пациенты с генотипом Т/Т поддавались более тяжело к лечению и всего 15 пациентов достигли целевого уровня, тогда как пациенты с генотипом С/С 23 пациентов и с генотипом С/Т гена IL-10 18 пациентов достигли целевых показателей (таб 6.11.).

Таблица 6.10.

Разница уровня ХС ЛПНП до и после назначения фебуксостата в зависимости от 819 С/Т (rs1800871) полиморфизма гена IL-10

Ген	Генотип	Уровень ХС ЛПНП до лечения	Уровень ХС ЛПНП после лечения	P-value
IL-10 (С819Т)	С/С, n=53	$3,9 \pm 0,2$	$3 \pm 0,2$	$> 0,5$
	С/Т, n=28	$3,9 \pm 0,2$	$3,1 \pm 0,1$	$> 0,5$
	Т/Т, n=16	$4,6 \pm 0,2$	$3,7 \pm 0,2$	$> 0,5$

P1, P2, P3 – достоверность различий между разницей ЛПНП С/С и С/Т, С/С и Т/Т и С/Т и Т/Т соответственно

При исследовании показателей МК до и после назначения препарата фебуксостат в таб.6.2.5 можно заметить, что пациенты с гетерозиготным вариантом С/Т гена IL-10 (С819Т) значительно лучше поддаются коррекции уровня МК в крови, что позволит снизить риск развития кардиоваскулярных катастроф, вызванных гиперурикемией, потому что гиперурикемия может стимулировать пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов, выработку ангиотензина II и окислительный стресс, что усиливает эндотелиальную дисфункцию.

Таблица 6.11.

Достижение целевых цифр ХС ЛПНП и МК в зависимости от 819 С/Т (rs1800871) полиморфизма гена IL-10

Генотип	Достигли целевых ХС ЛПНП ($\leq 1,8$ ммоль/л), n=56	Не достигли целевых ХС ЛПНП ($\geq 1,8$ ммоль/л), n=41	Достигли целевых МК (≤ 360 мкмоль/л), n=58	Не достигли целевых МК (≥ 360 мкмоль/л), n=39
С/С	23(23,7%) э%)	11 (11,3%)	16 (16,5%)	14 (14,4%)
С/Т	18 (18,6%)	12 (12,3%)	24 (24,7%)	13 (13,4%)
Т/Т	15 (15,5%)	18(18,5%)	18 (18,5%)	12 (12,4%)

Таблица 6.12.

Уровень показателей цитокинового статуса до и после назначения фебуксостата и АМСБС-100 в зависимости от 819 С/Т (rs1800871) полиморфизма гена IL-10

Показатели цитокинового статуса	IL-10 С/Т 819						P-value
	Генотип						
	С/С, n=53		С/Т, n=28		Т/Т, n=16		
	До	После	До	После	До	После	
TNF- α пг/мл	65,0 \pm 2,2	32,5 \pm 1,3	77,7 \pm 2,7	35,4 \pm 1,5	83,2 \pm 2,8	37,1 \pm 1,4	1-2<0,001
							1-3<0,001
							2-3>0,1
IL-1 β пг/мл	81,7 \pm 2,7	39,7 \pm 1,6	103,9 \pm 4,5	49,2 \pm 1,7	112,4 \pm 4,5	47,9 \pm 2	1-2<0,001
							1-3<0,001
							2-3<0,001
IL-4 пг/мл	19,7 \pm 0,7	22,8 \pm 0,9	19,2 \pm 0,7	22,1 \pm 0,8	14,1 \pm 0,5	23,2 \pm 1	1-2>0,5
							1-3<0,001
							2-3<0,001
IL-10 пг/мл	13,3 \pm 0,5	16,3 \pm 0,7	12,7 \pm 0,4	15,8 \pm 0,6	10,6 \pm 0,4	16,1 \pm 0,7	1-2>0,5
							1-3<0,001
							2-3<0,001

P1, P2, P3 – достоверность различий между разницей цитокинов (TNF- α , IL-1 β , IL-4, IL-10) С/С и С/Т, С/С и Т/Т, С/Т и Т/Т соответственно.

При исследовании показателей провоспалительных цитокинов TNF- α и IL-1 β также можно заметить, что пациенты с гомозиготным генотипом Т/Т гена IL-10 имели значительную разницу показателей после проводимой 3-х месячной терапии, разница составила 46,1 \pm 1,7

и $64,5 \pm 2,3$ соответственно, что также указывает о рациональной фармакотерапии данной группы больных (таб.6.12).

Заключение по главе

Таким образом установлено, что при повторном проведении тестирования по шкале HADS-A показатели тревожности после проведения терапии у пациентов с генотипом С/Т и Т/Т гена IL-10 снизились на $3,6 \pm 0,2$ и $5,4 \pm 0,2$ балла соответственно. Показатели депрессивности HADS-D у этих же пациентов снизились на $4,6 \pm 0,2$ и $6 \pm 0,3$ балла. При проведении тестирования по шкале Спилбергеру – Ханина установлено снижение СТ на $15,0 \pm 0,5$ балла и ЛТ на $9,05 \pm 0,4$ балла у пациентов с генотипом Т/Т гена IL-10. В ходе лечения фебуксостатом у лиц имеющие гомозиготный вариант Т/Т гена IL-10 (С819Т) до приема фебуксостата имели среднее значение МК $596,0 \pm 20,3$ мкмоль/л после 3-х месячной терапии снизилось до $365,6 \pm 12,9$ мкмоль/л ($P < 0,001$).

После коррекции базисной терапией и фебуксостатом носители генотипов С/Т и Т/Т гена IL-10 не достигли целевого уровня. Однако, пациенты с генотипом Т/Т поддавались более тяжело к лечению и всего 15 пациентов достигли целевого уровня, тогда как пациенты с генотипом С/С 23 пациентов и с генотипом С/Т 18 пациентов достигли целевых показателей. При исследовании цитокиновых показателей установлено, что пациенты с гомозиготным генотипом Т/Т имели больше положительной динамики. Так показатели провоспалительных цитокинов TNF- α и IL-1 β снизились на $46,1 \pm 1,7$ пг/мл и $64,5 \pm 2,3$ пг/мл соответственно. Показатели противовоспалительных цитокинов IL-4 и IL-10 повысились на $9,1 \pm 0,4$ пг/мл и $5,5 \pm 0,3$ пг/мл соответственно.

Таким образом, эффективность фармакотерапии фиксированными дозировками фебуксостата и АМСБС-100 в целом не отличалось у больных НС ассоциированной БГУ - носителей гетерозиготного аллельного варианта С/Т и гомозиготного варианта Т/Т гена IL-10 (С819Т) rs1800871, чем у носителей нормального гомозиготного аллельного варианта С/С. Это свидетельствует о рациональной коррекции эндотелиальной дисфункции, ассоциированной с бессимптомной гиперурикемией, которая является одним из ранних признаков тяжелых форм сосудистой патологии, прямой эффект фебуксостата на сосудистый эндотелий в сочетании с антиоксидантным, антигипоксантным, нейропротекторным препаратом - АМСБС-100 значительно улучшает органную перфузию и снижает риск развития кардиоваскулярных катастроф.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время кардиоваскулярные заболевания играют решающую роль в эволюции общей смертности во всем мире. Коронарная болезнь сердца в структуре кардиоваскулярных заболеваний составляет 26,6%. Среди различных форм коронарной болезни ведущее место занимает стенокардия [44]. Рабочая группа экспертов Национального фонда сердца Австралии провела объемное исследование систематических обзоров фактических данных, касающихся основных факторов психозмоционального риска, чтобы оценить, существуют ли независимые связи между психосоматическими факторами риска и прогрессирования ишемической болезни сердца или возникновение острых сердечных событий.

В нашем исследовании были изучена связь нескольких психосоматических факторов риска на прогрессирование нестабильной стенокардии, в частности уровень МК в крови, цитокиновый дисбаланс, тревожно-депрессивный синдром, полиморфизм провоспалительных генов, а также основные показатели липидного спектра. Был проведен анализ корреляционной связи между изучаемыми показателями МК, параметрами тревожности и продукцией иммунорегуляторных цитокинов.

Проведенные исследования показали, что у больных с нестабильной стенокардией и ТДС часто отмечаются случаи с повышенным уровнем МК. А также в ходе исследования отмечались частые случаи с высоким уровнем ОХ, ЛПНП. При этом БГУ и нарушенный холестеринный обмен у больных с НС взаимосвязаны. Кроме этого, обнаружено возрастание корреляционной связи в период приступа между показателями уровня МК в крови и тревожно-депрессивного синдрома у больных НС свидетельствует о патогенетической важности ГУ в механизмах формирования тревожно-депрессивного синдрома. Высокий уровень МК и клинически выраженная тревожность особенно в период приступа НС свидетельствуют о едином механизме их участия в кардиоваскулярных расстройствах и формировании ИБС.

В данном исследовании изучены особенности распределения частот аллелей и генотипов полиморфных вариантов провоспалительных и противовоспалительных генов таких

цитокинов, как IL-1 β (T511C) rs16944 и IL-10 (C819T) rs1800871, которые возможно способствуют наследственной приверженности ИБС ассоциированной с ТДС и БГУ.

В результате собственного клинического и лабораторного исследования было выявлено следующее распределение частот аллелей и генотипов Т/С полиморфизма гена IL-1 β у больных НС с БГУ и ТДС: маркерами повышенного риска развития НС с БГУ и ТДС являются генотип Т/Т полиморфного локуса -511C>T (rs16944) гена IL-1 β , маркерами пониженного риска – генотип С/С полиморфного локуса -511C>T (rs16944) гена IL-1 β . Важные результаты также получены при исследовании взаимосвязи гена IL-1 β с уровнем МК, уровнем тревожности, ХС ЛПНП, провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, ассоциация которых имеет существенное значение в прогрессировании кардиоваскулярных заболеваний. А именно, пациенты с гомозиготным вариантом Т/Т были более привержены к возникновению ТДС и БГУ, кроме того показатели ХС ЛПНП и провоспалительных цитокинов были несколько выше, чем у больных с генотипом С/С гена IL-1 β .

Важно подчеркнуть, что в нашем регионе впервые изучено влияние аллельных вариантов генов IL-1 β (T511C) rs16944 и IL-10 (C819T) rs1800871 на особенности течения НС в сочетании коморбидных состояний и без них.

Результаты собственных фармакогенетических исследований свидетельствуют о том, что эффективность фармакотерапии фиксированными дозировками урикозурического препарата - фебуксостата в целом, выше у больных НС ассоциированной БГУ носителей гетерозиготного варианта С/Т и гомозиготного варианта Т/Т полиморфного локуса -511C/Т (rs16944) гена IL-1 β , а также гетерозиготного варианта С/Т и гомозиготного варианта Т/Т полиморфного локуса -819 С/Т (rs1800871) гена IL-10, чем у носителей нормальной гомозиготы С/С благополучен, что свидетельствует о рациональной коррекции эндотелиальной дисфункции.

Результаты полученные по изучению эффективности антиоксиданта Дивазы (антитело к мозгоспецифическому белку S-100) в зависимости от полиморфизма генов IL-1 β (T511C) rs16944 и IL-10 (C819T) rs1800871 показали, что наличие аллелей С/Т и Т/Т в генотипе пациентов НС в сочетании с коморбидными патологиями и без них сопровождается выраженным фармакодинамическим

эффектом на синтез провоспалительных цитокинов, которые, в свою очередь, определяют развитие дисфункции эндотелия и ремоделирования миокарда ЛЖ.

Таким образом, современные лабораторные методы диагностики, приведенные в данной работе, позволили подтвердить важность участия психосоматических тестов, биохимических, иммунологических и генетических механизмов в патогенезе развития дестабилизации ИБС, что в свою очередь будет способствовать улучшенному и персонифицированному подходу к терапии и профилактике данного патологического состояния, а также улучшению прогноза и снижению кардиоваскулярных осложнений и летальности. Таким образом, результаты, полученные по изучению полиморфизма генов IL-1 β (T511C) rs16944 и IL-10 (C819T) rs1800871 при ИС с БГУ и ТДС, а также и без них, по-видимому, могут позволить говорить об этих генах уже не как о кандидатах, а как о генах вносящий свой вклад в формирование наследственной предрасположенности к развитию и дестабилизации ИБС.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аверин, Е. Е. Сердечно-сосудистое ремоделирование, повышение уровней провоспалительных цитокинов и иммунные реакции на коллаген у больных хронической сердечной недостаточностью и депрессией./ Е. Е. Аверин, С. И. Чернова, И. А. Зборовская// Вестник новых медицинских технологий. - 2010.- Т. XVII. - №2. - С. 96 - 97.
2. Агаджанян, Н.А. Элементный портрет человека: заболеваемость, демография и проблема управления здоровьем нации/ Н.А. Агаджанян, А.В. Скальный, В.Ю. Детков// Экология человека. – 2013. – № 11. – С. 3-12.
3. Аляви Б.А., Баратов Д.С., Шойдуллаев Н. Эндотелий опосредованный антиишемический эффект L- аргинина у больных с ишемической болезнью сердца// Молодой журнал 11 (145), Казань, 2017. С 123-125
4. Аронов, Д. М. Некоторые аспекты патогенеза атеросклероза. /Д. М. Аронов, В. П. Лупанов// Атеросклероз и дислипидемии. - 2011. - №1. - С. 48 - 56.
5. Ахмедова Ш. С. Комбинированное применение леукомизина (олигвон) и симвастатина у больных нестабильной стенокардией: научное издание /Ш. С. Ахмедова, М. С. Касимова [и др.] //Кардиология Узбекистана. - Ташкент, 2013. - Том 28 N1-2K9/2013/1-2. - С. 49-53. - Библиогр.: 6 назв.
6. Бакулин И.С., Танашян М.М., Раскуражев А.А. Эндотелиальная дисфункция и окислительный стресс при церебральном атеросклерозе и возможности их патогенетической коррекции// Нервные болезни 2*2018, С.3-9, <http://atm-press.ru>; DOI:10.24411/2071-5315-2018-12016
7. Барскова В.Г., Ильиных Е.В., Насонов Е.Л. Фебуксостат – новый препарат в терапии подагры// Научно-практическая ревматология. 2011. №2. С. 58–65.
8. Бекезин, В. В. Особенности некоторых показателей психологического статуса детей и подростков с ожирением и артериальной гипертензией («Истинной» и «Белого халата»)/ В. В. Бекезин, О. В. Пересецкая, И. М. Факих // Современные исследования социальных проблем – 2012.–№ 3 – С. 26.
9. Бекметова Ф. М. Взаимосвязь толщины комплекса интима-медиа сонных артерий с клинико-лабораторными данными у больных

нестабильной стенокардией: научное издание/ Ф. М. Бекметова //Терапевтический вестник Узбекистана. - Ташкент, 2013. - N4. - С. 46

10. Бекметова Ф. М. Значение жесткости артерий у больных с нестабильной стенокардией напряжения: научное издание/ Ф. М. Бекметова //Кардиология Узбекистана. - Ташкент, 2013. - Том 28 N1-2K9/2013/1-2. - С. 174

11. Бекметова Ф. М. Изучение показателей эндотелиальной функции у больных нестабильной и стабильной стенокардией: научное издание/ Ф. М. Бекметова// Кардиология Узбекистана. - Ташкент, 2012. - N1-2. - С. 180

12. Бекметова Ф. М. Состояние эндотелиальной функции у больных нестабильной стенокардией: научное издание/ Ф. М. Бекметова// Кардиология Узбекистана. - Ташкент, 2012. - N1-2. - С. 181

13. Белоконоева, К.П. Клинические и иммунологические аспекты инфаркта миокарда, осложненного острой сердечной недостаточностью: автореф. дис... канд. мед. наук/ К.П. Белоконоева. – Барнаул, 2013. – С. 28.

14. Белялов, Ф. И., Мальцева Л. Е., Ягудина Р. Н. Связь тревоги и депрессии с качеством жизни у пациентов с нестабильной стенокардией. Психические расстройства в общей медицине. 2010; 4: С. 21–3.

15. Беспалова, И.Д. Системное воспаление в патогенезе метаболического синдрома и ассоциированных с ним заболеваний/ И.Д. Беспалова, Н.В. Рязанцева, В.В. Калюжин [и др.]// Сибирский Медицинский Журнал. – 2013. – № 2. – С. 5-9.

16. Бильченко А.В. «Коррекция гиперурикемии как фактора риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности» Uptodate.com

17. Бисалиев Р.В., Кубекова А.С., Хаджимурадов А.В. Агрессивное поведение в структуре соматических расстройств// Современные проблемы науки и образования. – 2013. – № 5.

18. Бокерия, Л.А. Анализ показателей заболеваемости различными формами болезней системы кровообращения в федеральных округах РФ/ Л.А. Бокерия, И.Н. Ступаков, Р.Г. Гудкова// Здравоохранение. –2015. – № 6. – С. 66-75.

19. Бубнова, С.С. Динамика заболеваемости инфарктом миокарда в регионах Российской Федерации за 11-летний период

(2002-2012 гг.) / С.С. Бубнова, Е.В. Усачева, О.В. Замахина// Социальные аспекты здоровья населения. – 2014. – № 6(40); URL: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/624/30>

20. В.Е. Голимбетов и др. Связь генов воспалительных факторов с невротизмом, тревожностью и депрессией у мужчин с ишемической болезнью сердца// «Экспериментально-теоретические вопросы» №3, 2017. Россия С.72-77 doi:10.17116/pevgo20171173174-79

21. Верещагина, В.С. Исследование некоторых аспектов механизма проти-воаритмического действия димефосфона и мексидола: Автореф. дис. канд. мед. наук (14.00.06)/ В.С. Верещагина. Купавна, 2002.-С. 28).

22. Галенко-Ярошевский П.А., Уваров А.В. , Шейх-Заде Ю.Р. и др./ Противоаритмическая активность бемола, суфана, мексидола и ТЗ-146 в сочетании с некоторыми антиаритмиками// Бюл. эксперим. биологии и медицины.-Т. 125.- С. 544-547

23. Гордеева М.А. дис. Значение провоспалительных цитокинов в патогенезе и клинике ОКС – Волгоград 2014;

24. Гордеева, М.А. Оценка цитокинового профиля у пациентов с различными вариантами острого коронарного синдрома и хроническими формами ишемической болезни сердца/ М.А. Гордеева, А.Р. Бабаева, А.Л.Емельянова, С.А. Давыдов// Цитокины и воспаление. – 2014. – Т. 13, № 2. – С.27-33.

25. Гуревич, М.А. Клинико-ангиографические варианты нестабильной стенокардии/ М.А. Гуревич, С.В. Тополянская// Медицинский алфавит. – 2012.– Т. 4. – № 24. – С. 10-16.

26. Демографический ежегодник России. Статистический сборник –М.: Федеральной службы государственной статистики, 2014. – 525 с.

27. Депрессия при подагре - блог доктора Минутко
Опубликовано _____ пт, _____ 2018 г,
<http://www.depressia.com/depressiya/depressiya-i-podagra>

28. Долгов В. В. и др. Лабораторная диагностика нарушений обмена липидов. — Тверь: Губернская медицина. — 1999. — С. 56.

29. Елисеев М.С., Новикова М.А. Мочевая кислота, подагра и кардиоваскулярные заболевания: перспективы применения уратснижающих препаратов// Медицинский совет. 2019; 12:93-104. DOI:<https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-12-93-104>

30. Ефремушкин Г. Г. Морфо-функциональная характеристика магистральных артерий и скорость пульсовой волны у больных артериальной гипертензией пожилого возраста: научное издание/ Г. Г. Ефремушкин, Н. В. Филиппова, Н. А. Ломакина// Российский кардиологический журнал. - М., 2014. - Njv 112 N8. - С. 92-97.
31. Закирова Н.Э., Хафизов Н.Х., Карамова И.М., Закирова А.Н., Оганов Р.Г. Иммуновоспалительные реакции при ишемической болезни сердца// Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2007; №2, С. 16-19.
32. Захарова Н.О., Ивкина О.Н. Показатели жесткости артерий у больных с ишемической болезнью сердца на фоне старения/ Клиническая геронтология. 2014. Т. 20. № 5-6. С. 23-25.
33. Зыков, К.А. Динамика воспалительного процесса у больных с острым коронарным синдромом и стабильной стенокардией. Сообщение II. Биохимические, иммунологические и клинические аспекты / К.А. Зыков, Э.Ю. Нуралиев, Е.И. Казначеева [и др.]// Кардиологический вестник. – 2011. – № 1. – С. 23-32.
34. Иванов Д.Д., Синяченко О.В., Бевзенко Т.Б., Федоров Д.М. Сравнительная оценка применения урикодепрессантов аллопуринола и фебуксостата при подагрической нефропатии// Оригінальні статті-2018.-С.188-195
35. Кан Л. Э., Кан А. О., Бекметова Ф. М., Шек А. Б. - Дисфункция эндотелия и уровень биомаркеров воспаления у больных с нестабильной стенокардией// Журнал теоретической и клинической медицины. - Ташкент, 2012. - N1. - С. 30-34 (Шифр Ж1/2012/1). - Библиогр.: 19 назв.
36. Каюмов У.К., Каландарова У.А., Ибрагимов А.Ю., Саипова М.Л. Распространенность ишемической болезни сердца и смертность от этого заболевания при различных компонентах метаболического синдрома// Новый день в медицине.-Ташкнт, 2019г.-№3- С. 138-141 (14.00.00, №22)
37. Камилова У.К., Расулова З.Д., Закирова Г.А., Тошев Б.Б. Особенности сердечно-сосудистого ремоделирования, уровня нейрогуморальных факторов в зависимости от степени хронической сердечной недостаточности и дисфункции почек// Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019; 18 (3). С. 35-40. <http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2019-3-35-40>
38. Кенжаев С. Р. Динамика митральной регургитации при стресс-эхокардиографии с добутамином у больных с нестабильной

стенокардией : научное издание/ С. Р. Кенжаев, Д. А. Ахмедова, Р. А. Рахимова, Р. С. Саидалиев// Терапевтический вестник Узбекистана. - Ташкент, 2013. - №4. - С. 65-66

39. Козлова С.Н. Коморбидность ишемической болезни сердца и аффективных расстройств тревожно-депрессивного спектра: клинико-патогенетические аспекты, прогноз и возможности медикаментозной коррекции// Диссертация.-2013 год. Санкт-Петербург. С. 19.

40. Колпакова А.Ф. Нарушение эластических свойств артерий и функции эндотелия: современные способы коррекции и профилактики. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2015. Т. 14. № 3. С. 75-81.

41. Курбанов Р.Д., Закиров Н.У., Сайфиддинова Н.Б., Муллабаева Г.У., Нагаева Г.А., Кеворкова Ю.Г. Клинико-функциональные показатели больных, перенесших Q-волновой инфаркта миокарда, в зависимости от наличия или отсутствия метаболического синдрома// Рациональная фармакотерапия в Кардиологии. Ташкент 2013;9 (5). С. 488-493

42. Курбанов Р.Д., Муллабаева Г.У. Современные возможности первичной профилактики коронарной смерти с позиции ранней коррекции активности нейрогуморальных систем у больных инфарктом миокарда// Евразийский кардиологический журнал. Ташкент, 2011 г., С.46-53.

43. Кундер Е.В., Тябут Т.Д., Буглова А.Е. Новые возможности патогенетической терапии подагры// Лечебное дело. 2016. № 6 (52). С. 11-16.

44. Курочкина С.Д., Семенова Е.В., Терещенко Ю.В., Семенкин А.А., Нечаева Г.И. Стенокардия с высоким уровнем тревоги/ Журнал «Лечащий врач», Выпуск 3-2017 С.91-95

45. Куташов, В. А., Будневский А. В., Припутневич Д. Н., Суржко Г. В. Когнитивные и эмоционально-волевые нарушения у пациентов с последствиями черепно-мозговых травм как фактор нарушения социально-психологической адаптации// Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии - 2014. № 12. С.41-45.

46. Куташов, В. А., Сахаров И. Е., Куташова Л. А. Головная боль. Монография. Воронеж: ВГМА, 2015. —484 с. Медицина «Молодой учёный». № 14 (94) . Июль, 2015 г.

47. Куценко Е.Н., Нетрусова С.Г. Пароксетин в психосоматической практике// Психічне Здоров'я. – 2004. – № 1. – С. 48-52.
48. Лежейко Т.В., Андриюшенко А.В., Коровайцева Г.И., Кондратьев Н.В., Габаева М.В., Крикова Е.В., Голимбет В.Е. Связь генов провоспалительных цитокинов с депрессией// журнал неврологии и психиатрии, 3, 2018. С. 89-93
49. Лонкин М.А. Когнитивные нарушения у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и фибрилляцией предсердий// Автореферат. Казань-2018
50. Мурашов И.С. Структурные и иммуногистохимические особенности стабильных и нестабильных атеросклеротических бляшек коронарных артерий// Диссертация. Новосибирск, 2018, С.17-18.
51. Незнанов Н.Г., Козлова С.Н., Мазо Г.Э., Шляхто Е.В., Смирнов Б. И. Коморбидность депрессивных расстройств и ишемической болезни сердца: общие аспекты патогенеза. Журнал неврологии и психиатрии им С.С. Корсакова.2015;115(5):20-26.
52. Низамов У. И. Оценка ригидности магистральных артерий у больных ишемической болезнью сердца: научное издание/ У. И. Низамов, Ф. М. Бекметова, А. Б. Шек, Р. Д. Курбанов// Кардиология Узбекистана. - Ташкент, 2015. - Том 37 N3K9015. - С. 35-38.
53. Николаевский Е. Н. Современные принципы диагностики и лечения нестабильной стенокардии: научное издание/ Е. Н. Николаевский// Справочник фельдшера и акушерки. - М., 2014. - N3. - С. 8-18
54. О.А.Шавловская, Диваза в терапии и профилактике цереброваскулярных заболеваний/Журнал неврологии и психиатрии им С.С. Корсакова/ 2017;117(12): 111-115. DOI: 10.17116/jnevto2017117121111-115.
55. Особенности гемодинамических нарушений, психоэмоциональных расстройств и качество жизни у больных артериальной гипертонией с гиперурикемией/ Е.Н. Матвиевская// Дис.Тверь 2017 год. С.28-30
56. Петрова М.С., Мазуров В.И. Подагра// Ревматология. Фармакотерапия без ошибок. Руководство для врачей/ под ред. В.И. Мазурова, О.М. Лесняк. М.: Е-noto, 2017. С. 396–408.

57. Платонкина Т.В., Боговин Л.В., Наумов Д.Е., Овсянкин А.И. Генетические исследования депрессивных расстройств: обзор литературы// журнал Бюллетень Выпуск 68, 2018 С.96-106

58. Поздневозрастные депрессии и особенности вмешательства при них. П. О. Бомов, И. В. Городошникова, М. В. Дворниченко, А. А. Шипилова., 2013. с. 41–43

59. Применение Триттико (тразодона) для лечения нарушений сна при депрессии: результаты мультицентрового исследования — М. Г. Полуэктов, Я. И. Левин, В. А. Михайлов, с. Л. БабакЗ, К. Н. Стрыгин. — Неврология и психиатрия Спецвыпуск «Сон и его расстройства» № 12, 2013, С.82–90.

60. Применение эзетимиба и симвастатина у больных нестабильной стенокардией: научное издание/ Р. Д. Курбанов, А. Б. Шек, С. А. Аминов, М. Б. Мавлянова// Кардиология Узбекистана - Ташкент, 2008. - N2. - С. 81-82 (Шифр К9/2008/2)

61. Припутневич, Д. Н. Анализ позитивного и негативного эффекта антидепрессантов в клинической практике врача-терапевта // Молодой ученый. 2015. № 3 (83). с. 292–296.

62. Пристром А.М. Острый коронарный синдром без стойкого подъема сегмента ST// Международные обзоры: клиническая практика здоровье. – 2015. – № 3. – С. 67-77.

63. Психиатрия: справочник практического врача/под ред. проф. А. Г. Гофмана. — 2-е изд., перераб. — М.: МЕД пресс-информ, 2010. — 608с.

64. Психоэмоциональные нарушения и эндотелиальная дисфункция в развитии сердечно-сосудистых заболеваний, ассоциированных с атеросклерозом/ М. Г. Омеляненко [и др.]// Сибирский медицинский журнал (Томск). – 2014.–№3. – С. 18-24.

65. Пустовалова О.В., Николаева А.В., Курмаев Д.П.Функциональное состояние сосудов микроциркуляторного русла у лиц старческого возраста и долгожителей с ишемической болезнью сердца, перенесенным инфарктом миокарда. В книге: противоречия современной кардиологии: спорные и нерешенные вопросы тезисы. 2015. С. 65-66.

66. Рагино, Ю.И. Динамика изменений воспалительно-окислительных биомаркеров в крови при остром коронарном синдроме/ Ю.И. Рагино, А.Д. Куимов, Я.В. Полонская [и др.]// Кардиология. – 2012. – № 2. – С. 18-22.

67. Рябихин Е.А., Можейко М.Е., Назарова О.А., Капустина Т.Е. Эластичность магистральных сосудов у лиц пожилого и старческого возраста с нормотензией Клиническая геронтология. 2013. Т. 19. № 5-6. С. 12-16
68. Сайфиев Н. Я. Оценка эффективности миокардицитопротективной фармакотерапии у пациентов нестабильной стенокардией с учетом динамики качества жизни: научное издание/ Н. Я. Сайфиев, Х. С. Ахмедов// Терапевтический вестник Узбекистана. - Ташкент, 2013. - N4. - С. 89-90
69. Сафронова Э. А. Периферические вегетативные эффекты органических нитратов у больных с нестабильной стенокардией: научное издание/ Э. А. Сафронова, Т. Ф. Миронова, И. М. Шадрин// Клиническая медицина. - М., 2013. - Том 91 N7. - С. 32-38. - Библиогр.: 6 назв.
70. Смулевич А.Б. Депрессии при психических и соматических заболеваниях. М.: МИА; 2015
71. Таранина О.Н. Депрессивные расстройства в сочетании с ИБС у лиц старших возрастных групп// "Young Scientist" # 14 (94) July 2015. С. 101-106.
72. Ташкенбаева Э.Н. Гиперурикемия в патогенезе, клинике метаболического синдрома и развитие сердечно-сосудистых осложнений// Диссертация-2010-Ташкент-216с.
73. Ташкенбаева Э.Н. Кадырова Ф.Ш., Тогаев Д.Х. Распространенность бессимптомной гиперурикемии среди больных ишемической болезнью сердца/ Журнал "Здоровье клинической и экспериментальной медицины". Тернополь. 2017 г. №2 (30). С. 53-56.
74. Ташкенбаева Э.Н., Атаева М.С., Кадырова Ф.Ш., Тогаев Д.Х.- Значение уровня мочевой кислоты в клинике и патогенезе острого коронарного синдрома// Проблемы и биологии и медицины- Научный журнал по теоретическим и практическим проблемам биологии и медицины- 2017, №3(96) С.104-106
75. Ташкенбаева Э.Н., Абдиева Г.А., Зугуров И.Х., Кадырова Ф.Ш. Влияние гиперурикемии на клиническое течение и развитие осложнений ИБС/ Наука и образование: проблемы и стратегии развития. Материалы III международной научно-практической конференции 15-16 ноября 2017 г. Уфа С.34-37
76. Ташкенбаева Э.Н., Абдиева Г.А., Зугуров И.Х., Кадырова Ф.Ш. - Влияние гиперурикемии на клиническое течение и развитие осложнений ИБС// Наука и образование: проблемы и стратегии

развития. Материалы III международной научно-практической конференции 15-16 ноября 2017 г. С.34-37

77. Ташкенбаева Э.Н., Аляви А.Л., Тагаев Д.Х. Бессимптомная гиперурикемия: Патогенетические аспекты, клиника, прогнозирование и коррекция// Издательство «Фан» Академии наук Республики Узбекистан, Ташкент 2014.-С34-53.

78. Ташкенбаева Э.Н., Аляви А.Л., Тагаев Д.Х. Бессимптомная гиперурикемия: Патогенетические аспекты, клиника, прогнозирование и коррекция// Издательство «Фан» Академии наук Республики Узбекистан, Ташкент 2014.-С34-53.

79. Ташкенбаева Э.Н., Кадырова Ф.Ш., Тогаев Д.Х.- Распространенность бессимптомной гиперурикемии среди больных ишемической болезнью сердца// Журнал “Здобутки клинической и экспериментальной медицины”. Тернополь. 2017 г. №2 (30). С. 53-56.

80. Ташкенбаева Э.Н., Хайдарова Д.Д., Хасанжанова Ф.О., Абдиева Г., Усмонов Х.- Влияние эндотелиальной дисфункции и наиболее неблагоприятные факторы риска на развитие нестабильной стенокардии// Материалы XXII международной научно - практической интернет - конференции «Тенденции и перспективы развития науки и образования в условиях глобализации». Переяслав-Хмельницкий. 28 февраля 2017 года. С. 501-503.

81. Тиганов А.С. Копейко Г.И., Брусов О.С., Ключник Т.П. Новое в исследовании патогенеза и терапии эндогенной депрессии. Журнал неврологии и психиатрии им С.С. Корсакова. 2012; 112 (11:65-72)

82. Ткачева О.Н., Котовская Ю.В., Дубляков Д.В. – Проблемы оказания кардиологической помощи пациентам старческого возраста: статус и перспективы// Кардиология-№3, 2017. С. 19-21

83. Ткаченко Г.А., Маливанова Т.Ф. Зависимость ситуационной тревоги и депрессии от полиморфизма - 238 (G/A) TNF у операбельных больных раком молочной железы// Психологические исследования. 2017. Т.10, №51. С.4. URL: [http:// psystudy.ru](http://psystudy.ru) (дата обращения: 21.08.2017).

84. Тригулова Р.Х., Ташкенбаева Н.Ф., Азимова Н.А., Ахмедов Д.Д., Базаров Р.К., Шек А.Б. Внедрение электронной системы прогнозирования ИБС как шаг к созданию единого информационного пространства кардиологической службы// Евразийский кардиологический журнал. 2018, Февраль 25; 1:28-31

85. Турсунов Х.М., Алимов Д.А., Рахимов Р.А. Воспалительные и гемодинамические аспекты позднего постинфарктного ремоделирования миокарда в зависимости от проведения ранней реваскуляризации. Терапевтический вестник Узбекистана №3, 2019. С. 5-10

86. Чапау А. Определение влияние изменений структурно-функциональных показателей магистральных сосудов на прогрессирование хронической сердечной недостаточности: VІІ съезд кардиологов Республики Узбекистан/ А. Чапау, Х. Чарыев// Кардиология Узбекистана. - Ташкент, 2015. - Том 36 N2K9015. - С. 224-225.

87. Шарапова Ю. Ш., Абдиева Г. А., Насырова З. А. Оптимизация антиаритмической терапии препаратом левокарнитин у больных с острым инфарктом миокарда// Научные исследования и открытия XXI века. – 2017. – С. 95-98.

88. Шек А.Б., Курбанов Р.Д., Абдуллаева Г.Ж., Нагай А.В., Абдуллаев А.А., Ахмедова Ш.С., Хошимов Ш.У., Зияева А.В. Особенности распределения полиморфизмов генов метаболизма и транспорта статинов в печени у больных ИБС этнических узбеков с непереносимостью симвостатина// Евразийский кардиологический журнал. Ташкент 2017г. С 24-31

89. Ширяев, О. Ю., Гречко Т. Ю., Семенова Е. А, Ларских М. В., Ларских С. В. Коморбидные психические расстройства: преодоление психосоматического дуализма. Методические рекомендации для врачей, студентов, клинических ординаторов, интернов. — Воронеж, 2012—С.209.

90. Эшпулатов А. С. Оценка эффективности и безопасности комбинированной терапии в лечении смешанных дислипидемий у больных нестабильной стенокардией: научное издание / А. С. Эшпулатов, Ш. У. Хошимов [и др.] // Бюллетень ассоциации врачей Узбекистана. - Ташкент, 2015. - N1B2015. - С. 15-18. - Библиогр.: 10 назв.

91. Юлдашев Н. П. О преимуществах лучевого доступа при интервенционных вмешательствах у больных нестабильной стенокардией: научное издание / Н. П. Юлдашев, А. А. Ганиев // Кардиология Узбекистана. - Ташкент, 2012. - N1-2. - С. 317

92. Янковская В.Л. Депрессия и хроническая сердечная недостаточность/ В.Л.Янковская.-Текст:непосредственный//

- Молодой учёный. 2014. - №17(76). – С 223 - 227.
URL: <https://moluch.ru/archive/76/12950/> (дата обращения: 22.11.2020)
93. A. Helgadottir, G. Thorleifsson, A. Manolescu, *et al.* A common variant on chromosome 9p21 affects the risk of myocardial infarction. *Science.*, 316 (2007), pp. 1491-1493
<http://dx.doi.org/10.1126/science.1142842>
94. Agabiti-Rosei E., Grassi G. (2013) Beyond gout: uric acid and cardiovascular diseases. *Current medical research and opinion*, 29(3): 33–39.
95. Alatorre CI, Hoogwerf BJ, Deeg MA, Nelson DR, Hunter TM, Ng WT, Rekhter MD. Factors associated with stroke, myocardial infarction, ischemic heart disease, unstable angina, or mortality in patients from real world clinical practice with newly-diagnosed type 2 diabetes and early glycemic control. *Curr Med Res Opin.* 2018 Feb;34(2):337-343. doi: 0.1080/03007995.2017.1396969.
96. Anderson GL, Osborn JL, Nei SD, Bell MR, Barsness GW, Mara KC, Ou NN. Comparison of In-Hospital Bleeding and Cardiovascular Events with High-Dose Bolus Tirofiban and Shortened Infusion to Short-Duration Eptifibatide as Adjunctive Therapy for Percutaneous Coronary Intervention. *Am J Cardiol.* 2019 Jan 1;123(1):44-49. doi: 10.1016/j.amjcard.2018.09.029.
97. Atar D, Malinin A, Takserman A, *et al.* Escitalopram, but not its major metabolites, exhibits antiplatelet activity in humans. *J Clin Psychopharmacol.* 2006;26: 172-177
98. azps.ru/tests/tests_spilberger.html.
99. Antón Menárguez V, Sempere Ripoll JM, Martínez Amorós R. [Effectiveness of psychological intervention in cardiac rehabilitation]. *Semergen.* 2018 Dec 7. pii: S1138-3593(18)30416-7. doi: 10.1016/j.semerg.2018.10.006. Menon V, Lincoff AM, Nicholls SJ, Jasper S, Wolski K, McGuire DK, Mehta CR, Rosenstock J, Lopez C, Marciniak J, Cao C, Nissen SE; GRAND 306 Investigators. Fasiglifam-Induced Liver Injury in Patients With Type 2 Diabetes: Results of a Randomized Controlled Cardiovascular Outcomes Safety Trial. *Diabetes Care.* 2018 Dec;41(12):2603-2609. doi: 10.2337/dc18-0755.
100. Becker M.A., Kisicki J., Khosravan R. *et al.* (2004) Febuxostat (TMX-67), a novel nonpurine selective inhibitor of xantine oxidase, is safe and decreases serum urate in healthy volunteers. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids*, 23: 1111–1116.

101. Becker M.A., Schumacher H.R.Jr., Wortmann R.L. et al. (2005) Febuxostat compared with allopurinol in patients with hyperuricemia and gout. *N. Engl. J. Med.*, 353: 2450–2461.

102. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, Brinton EA, Jacobson TA, Ketchum SB, Doyle RT Jr, Juliano RA, Jiao L, Granowitz C, Tardif JC, Ballantyne CM; REDUCE-IT Investigators. Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia. *N Engl J Med.* 2018 Nov 10. doi: 10.1056/NEJMoal812792.

103. Bing-Jian Wang, Jie Liu, Jin Geng, Qing Zhang, Ting-Ting Hu, and Biao Xu. Association between three interleukin-10 gene polymorphisms and coronary artery disease risk: a meta-analysis// *International journal of clinical and Experimental medicine* 2015; 8(10): 17842–17855.

104. Bitar AY, Thompson CD, Tan CW, Allem K, Khachatrian A, Weis PJ, Garg V, Astava A. Coronary artery vasospasm and cardiogenic shock as the initial presentation for eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *J Cardiol Cases.* 2015 Dec 29;13(4):105-108. doi: 10.1016/j.jccase.2015.12.001.

105. Bobescu E, Covaciu A, Rus H, Radoi M, Badea M, Moga SN, Benza V, Marceanu LG. Correlation of Cardiovascular Risk Factors and Biomarkers With Platelet Reactivity in Coronary Artery Disease. *Am J Ther.* 2018 Oct 29. doi: 10.1097/MJT.0000000000000869.

106. Bonaca MP, Gutierrez JA, Cannon C, Giugliano R, Blazing M, Park JG, White J, Tershakovec A, Braunwald E. Polyvascular disease, type 2 diabetes, and long-term vascular risk: a secondary analysis of the IMPROVE-IT trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018 Dec;6(12):934-943. doi: 10.1016/S2213-8587(18)30290-0.

107. Borghi C., Rosei E.A., Bardin T. et al. (2015) Serum uric acid and the risk of cardiovascular and renal disease. *J. Hypertens.*, 33: 1729–1741.

108. Bruce S.P. (2006) Febuxostat: a selective xanthine oxidase inhibitor for the treatment of hyperuricemia and gout. *Ann. Pharmacother.*, 40: 2187–2194.

109. Bykov K, Gagne JJ, Wang B, Choudhry NK. Impact of a Metoprolol Extended Release Shortage on Post-Myocardial Infarction β -Blocker Utilization, Adherence, and Rehospitalization. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2018 Oct;11(10):e004096. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.117.004096.

110. Chen L, Xu T, Xue XJ, Zhang JJ, Ye F, Tian NL, Chen SL. Intravascular ultrasound-guided drug-eluting stent implantation is associated with improved clinical outcomes in patients with unstable angina and complex coronary artery true bifurcation in lesions. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2018 Nov;34(11):1685-1696. doi: 10.1007/s10554-018-1393-2.
111. Cheng J, Su X, Qiao L, Zhai C, Chen W. Circulating level of fibroblast growth factor 21 is independently associated with the risks of unstable angina pectoris. *Biosci Rep*. 2018 Sep25;38(5). pii: BSR20181099. doi: 10.1042/BSR20181099.
112. Chien C.Y., Chien C.T., Wang S.S. (2014) Progressive thermopreconditioning attenuates rat cardiac ischemia/reperfusion injury by mitochondria-mediated antioxidant and antiapoptotic mechanisms. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 148: 705–713.
113. Chiong M., Wang Z.V., Pedrozo Z. et al. (2011) Cardiomyocyte death: mechanisms and translational implications. *Cell Death Dis.*, 2: e244.
114. Cho YK, Nam CW, Koo BK, Schulman-Marcus J, Hartaigh BÓ, Gransar H, Lu Y, Achenbach S, Al-Mallah M, Andreini D, Bax JJ, Budoff MJ, Cademartiri F, Callister TQ, Chang HJ, Chinnaiyan K, Chow BJW, Cury RC, Delago A, Feuchtner G, Hadamitzky M, Hausleiter J, Kaufmann PA, Kim YJ, Leipsic J, Maffei E, Marques H, Pontone G, Raff GL, Rubinshtein R, Shaw LJ, Villines TC, Berman DS, Jones EC, Peña JM, Lin FY, Min JK. Usefulness of baseline statin therapy in non-obstructive coronary artery disease by coronary computed tomographic angiography: From the CONFIRM (COronary CT Angiography EvaluationN For Clinical Outcomes: An InteRnational Multicenter) study. *PLoS One*. 2018 Dec 12;13(12):e0207194. doi: 10.1371/journal.pone.0207194.
115. Choi SY, Kim MH, Cho YR, Sung Park J, Min Lee K, Park TH, Yun SC. Performance of PRECISE-DAPT Score for Predicting Bleeding Complication During Dual Antiplatelet Therapy. *Circ Cardiovasc Interv*. 2018 Dec;11(12):e006837. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.118.006837.
116. Daniela Maria Tanase, Evelina Maria Gosav, Smaranda Radu, Anca Ouatu, Ciprian Rezus, Manuela Ciocoiu, Claudia Florida Costea, and Mariana Floria Arterial Hypertension and Interleukins: Potential Therapeutic Target or Future Diagnostic Marker? /Review Article|Open

Access/Volume	2019 Article/ID	3159283 17	pages
https://doi.org/10.1155/2019/3159283			

117. de la Torre Hernandez JM, Moreno R, Gonzalo N, Rivera R, Linares JA, Veiga Fernandez G, Gomez Menchero A, Garcia Del Blanco B, Hernandez F, Benito Gonzalez T, Subinas A, caned J. The Pt-Cr everolimus-eluting stent with bioabsorbable ymer in the treatment of patients with acute coronary syndromes. Results from the SYNERGY ACS registry. *Cardiovasc Revasc Med.* 2018 Oct 18. pii: S1553-8389(18)30459-7. doi: 10.1016/j.carrev.2018.10.019.

118. Dyrbus K, Gasior M, Desperak P, Nowak J, Osadnik T, Banach M. Characteristics of lipid profile and effectiveness of management of dyslipidaemia in patients with acute coronary - Data from the TERCET registry with 19,287 patients. *Pharmacol Res.* 2018 Dec 6;139:460-466. doi: 10.1016/j.phrs.2018.12.002.

119. Edwards N.L. (2009) Febuxostat: a new treatment for hyperuricaemia in gout. *Rheumatology (Oxford)*, 48(Suppl. 2): ii15–ii19.

120. Etgaard BG, Fruchart JC, Libby P, Ridker PM. Rationale and design of the Pemafibrate to Reduce Cardiovascular Outcomes by Reducing Triglycerides in Patients with Diabetes (PROMINENT) study. *Am Heart J.* 2018 Dec;206:80-93. doi: 10.1016/j.ahj.2018.09.011.

121. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR)/ M. F. Piepoli [et al.]// *Eur. Heart J.* — 2016.— Vol. 37 (29).— P. 2315–2381.

122. Fan Y, Gu X, Zhang H. Dazhu Hongjingtian Eggers KM, Jernberg T, Lindahl B. Unstable Angina in the Era of Cardiac Troponin Assays with Improved Sensitivity-A Clinical Dilemma. *Am J Med.* 2017 Dec;130(12):1423-1430.e5. doi: 10.1016/j.amjmed.2017.05.037.

123. Fanning JP, Nyong J, Scott IA, Aroney CN, Walters DL. Routine invasive strategies versus selective invasive strategies for unstable angina and non-ST elevation myocardial infarction in the stent era. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 May 26;(5):CD004815. doi: 0.1002/14651858.CD004815.pub4.

124. Fladseth K, Kristensen A, Mannsverk J, Trovik T, Schirmer H. Pre-test characteristics of unstable angina patients with obstructive coronary artery disease confirmed by coronary angiography. *Open Heart.*

2018 Nov 1;5(2):e000888. doi: 10.1136/openhrt-2018-000888. Collection 2018.

125. Fukumoto Y., Libby P., Rabkin E. et al. Statin alter smooth muscle cell accumulation and collagen content in established atheroma of Watanabe heritable hyperlipidemic rabbits// *Circulation*. — 2011. — Vol. 103. — P. 993-999.

126. Haapakoski R., Mathieu J., Ebmeier K.P., Alenius H., Kivimäki M. Cumulative meta-analysis of interleukins 6 and 1 β , tumour necrosis factor α and C-reactive protein in patients with major depressive disorder. *Brain Behav. Immun.* 2015; 49:206–215. doi: 10.1016/j.bbi.2015.06.001

127. <https://moluch.ru/archive/76/12950/>

128. <https://jekyll-hyde.ru/wp-content/uploads/2018/02/GospitalnaYa-shkala-trevogi-i-depressii.pdf>

129. J.C. Chauvet-Gélinier, B. Trojak, C. Lemogne, et al. Potential influence of Type A personality on plasma C-reactive protein levels in people with diabetes *Diabetes Metab*, 42 (2016), pp. 88-95

130. J.L. Mega, N.O. Stitziel, J.G. Smith, et al. Genetic risk, coronary heart disease events, and the clinical benefit of statin therapy: an analysis of primary and secondary prevention trials. *Lancet.*, 385 (2015), pp. 2264-2271 [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61730-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61730-X)

131. (jekyll-hyde.ru/test/online-test-gospitalnaya-shkal...trevogi-i-depressii/).

132. Jenab Y, Kassaian E, Pourhosseini HR, Salarifar M, Jalali A, Talasaz AH. Two-year Follow-up of Patients With Unstable Angina/Non-ST Segment Elevation Myocardial Infarction Undergoing Early Invasive Strategy: Predictors of Normal or Near-Normal Coronary Angiography and Mortality. *Crit Pathw Cardiol.* 2018 Mar;17(1):47-52. doi: 10.1097/HPC.0000000000000108.

133. Jiang J, Zhou YJ, Li JJ, Ge JB, Feng YQ, Huo Y; ASAP Study Investigators. Uncontrolled hyperlipidemia in Chinese patients who experienced acute coronary syndrome: an observational study. *Ther Clin Risk Manag.* 2018 Nov 16;14:2255-2264. doi: 10.2147/TCRM.S178318. eCollection 2018.

134. Joles, J. Comparative physiology and hyperuricemia as a causal factor for hypertension/ J. Joles//*Obesity*. – 2014. - 22(3). – P. 623-627.

135. Justo-Junior AS, Villarejos LM, Lima XTV, Nadruz W Jr, Sposito AC, Mamoni RL, Abdalla R, Fernandes JL, Oliveira RTD, Blotta MHS. Monocytes of patients with unstable angina express high levels of

chemokine and pattern-recognition receptors. *Cytokine*. 2019 Jan;113:61-67. doi: 10.1016/j.cyto.2018.06.008.

136. Kayumov U., Kalandarova U., Ibadova M., Saipova M. Association of asymptomatic hyperuricemia with some components of metabolic syndrome and coronary heart disease// *Евразийский вестник педиатрии*. – Ташкент, 2019.- №3 (3) – P. 1-7. (14.00.00, №16).

137. K.A. Frazer, D.G. Ballinger, D.R. Cox, *et al.* International HarMap Consortium. A second generation human haplotype map of over 3.1 million SNPs. *Nature.*, 449 (2007), pp. 851-861 <http://dx.doi.org/10.1038/nature06258>

138. Kim, Y.S. TNF-alpha enhances engraftment of mesenchymal stem cells into infarcted myocardium/ Y.S. Kim, H.J. Park, M.H. Hong, P.M. Kang, J.P.180, J.G., J.C., Y.//- 2009. - V.1. №14. - 2845 - 2856. a cohort study. *The American journal of medicine*, 128(6): 653-e7.

139. Kohagura K., Tana T., Higa A. et al. (2016) Effects of xanthine oxidase inhibitors on renal function and blood pressure in hypertensive patients with hyperuricemia. *Hypertension Research.*, 39(8): 593–597.

140. Kuwabara, M. Hyperuricemia, cardiovascular disease, and hypertension/ M. Kuwabara// *Pulse*. – 2016. – Vol. 3(3-4). – P. 242-252.

141. Li W, Zhang F, Ju C, Lv S, Huang K. The role of CD27-CD70 signaling in myocardial infarction and cardiac remodeling. *Int J Cardiol*. 2018 Dec 3. pii: S0167-5273(18)35497-4. doi: 10.1016/j.ijcard.2018.11.132.

142. Liang HZ, Li SF, Zhang F, Wu MY, Li CL, Song JX, Lee C, Chen H. Effect of Endothelial Microparticles Induced by Hypoxia on Migration and Angiogenesis of Human Umbilical Vein Endothelial Cells by Delivering MicroRNA-19b. *Chin Med J (Engl)*. 2018 Nov 0;131(22):2726-2733. doi: 10.4103/0366-6999.245271.

143. Lespérance F, Frasure-Smith N, Thériault P, Irwin M. The association between major depression and levels of soluble intercellular adhesion molecule 1, interleukin-6, and C-reactive protein in patients with recent acute coronary syndromes. *Am J Psychiatry*. 2004;161:271-277

144. Longitudinal cohort based association study between uric acid level and metabolic syndrome in Chinese Han urban male population/ Q. Zhang [et al.]// *BMC Public Health* – 2012. - 12:419. DOI: 10.1186/1471-2458-12-419.

145. M.F. Piepoli, A.W. Hoes, S. Agewall, *et al.* 016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur*

Heart J., 37 (2016), pp. 2315-2381
<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehw106>.

146. Marx N, McGuire DK, Perkovic V, Woerle HJ, Broedl UC, von Eynatten M, George JT, Rosenstock J. Composite Primary End Points in Cardiovascular Outcomes Trials Involving Type 2 Diabetes Patients: Should Unstable Angina Be Included in the Primary End Point? *Diabetes Care*. 2017 Sep;40(9):1144-1151. doi: 10.2337/dc17-0068.

147. Matsui S, Ikeda S, Aono J, Higashi H, Ohshima K, Hamada M. A case of coronary artery aneurysm after sirolimus-eluting stent implantation presenting with unstable angina due to progression of stent thrombosis: Concerns over sirolimus-eluting stents remain. *J Cardiol Cases*. 2016 Sep 3;14(6):168-170. doi: 10.1016/j.jccase.2016.08.003.

148. Metabolic syndrome in hypertensive patients in the cardiology service/G. R. Millogo [et al.] // *Pan Afr Med J.* – 2014. - № 3. – P. 16-21.

149. Miname MH, Bittencourt MS, Moraes SR, Alves RIM, Silva PRS, Jannes CE, eira AC, Krieger JE, Nasir K, Santos RD. Coronary Artery Calcium and Cardiovascular Events in Patients With Familial Hypercholesterolemia Receiving Standard Lipid-Lowering Therapy. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2018 Nov 8. pii: S1936-878X(18)30932-X. doi: 10.1016/j.jcmg.2018.09.019.

150. Mona HusseinKandil^a Gehan Mahmoud Magour^a Gihane Ibrahimkhalil^a Dalia AlyMaharem^b Azhar Mohammad Nomair^a//*Egyptian Journal of Medical Human Genetics* Volume 14, Issue 3, July 2013, Pages 267-275

151. Moreira D.M., da Silva R.L., Vieira J.L., Fattah T., Lueneberg ME, Gottschall CA. Role of vascular inflammation in coronary artery disease: potential of anti-inflammatory drugs in the prevention of atherothrombosis. *Inflammation and anti-inflammatory drugs in coronary artery disease. Am J Cardiovasc Drugs*; 2015; 15 (1)I-II.

152. Morici N, Savonitto S, Ferri LA, Grosseto D, Bossi I, Sganzerla P, Tortorella G, Cacucci M, Ferrario M, Crimi G, Murena E, Tondi S, Toso A, Gandolfo N, Ravera A, Corrada E, Mariani M, Di Ascenzo L, Petronio AS, Cavallini C, Vitrella G, Antonicelli R, Piscione F, Rogacka R, Antolini L, Alicandro G, La Vecchia C, Piatti L, De Servi S; Elderly ACS-2 Investigators. Outcomes of Elderly Patients with ST-Elevation or Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndrome Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. *Am J Med*. 2018 Nov 14. pii: S0002-9343(18)31053-2. doi: 10.1016/j.amjmed.2018.10.027

153. Musselman DL, Marzec UM, Manatunga A, et al. Platelet reactivity in depressed patients treated with paroxetine: preliminary findings. *Arch Gen Psychiatry*. 2000;57:875-882.

154. Negmatovna T. E., Khidimazarovich T. D., Khudayberdievich Z. S. Study of relation of polymorphism Gene Glut9 with coronary heart disease associated asymptomatic hyperuricemia in Uzbek population // *European science review*. – 2016. – №. 9-10.

155. Nery DTF, Ranali J, Zanetta Barbosa D, Marangon Júnior H, Pereira RMA, Pereira PCOA. Excisional Biopsy of the Pyogenic Granuloma in Very High-Risk Patient. *Case Rep Dent*. 2018 Oct 14;2018:5180385. doi: 10.1155/2018/5180385

156. New developments in anti-anginal therapy: roles of ivabradine, allopurinol and of agents modifying myocardial metabolism / T. Nguyen [et al.] // *World Journal of Cardiovascular Diseases*. – 2014. – 4. – P. 368-376.

157. Nikkheslat N, Zusain PA, Horowitz MA, Barbosa IG, Parker JA, Myint AM, Schwarz MJ, Tylcc AT, Carvalho LA, Pariante CM. Insufficient glucocorticoid signaling and elevated inflammation in coronary heart disease patients with comorbid depression. *Brain Behav Immun*. 2015. pii:S-889-1591(15)00020-3.

158. Otte C, Marmar CR, Pipkin SS, et al. Depression and 24-hour urinary cortisol in medical outpatients with coronary heart disease: The Heart and Soul Study. *Biol Psychiatry*. 2004;56:241-247

159. Pagidipati NJ, Coles A, Hemal K, Lee KL, Dolor RJ, Pellikka PA, Mark DB, Patel MR, Litwin SE, Daubert MA, Shah SH, Hoffmann U, Douglas PS; PROMISE Investigators. Sex differences in management and outcomes of patients with stable symptoms suggestive of coronary artery disease: Insights from the PROMISE trial. *Am Heart J*. 2018 Nov 9;208:28-36. doi: 10.1016/j.ahj.2018.11.002.

160. *Prog Cardiovasc Dis*, 58 (2016), pp. 514-528

161. P.M. Visscher, W.G. Hill, N.R. Wray. Heritability in the genomics era—concepts and misconceptions. *Nat Rev Genet.*, 9 (2008), pp. 255-266

162. Руато – Всемирная организация здравоохранения | Обновлено 08 ноября 2018 в 10:45

163. R.M. Teply, K.A. Packard, N.D. White, D.E. Hilleman, J.J. DiNicolantonio Treatment of depression in patients with concomitant cardiac disease

164. Ridker PM, Everett BM, Pradhan A, MacFadyen JG, Solomon DH, Zaharris E, Mam V, Hasan A, Rosenberg Y, Iturriaga E, Gupta M, Tsigoulis M, Verma S, Clearfield M, Libby P, Goldhaber SZ, Seagle R, Ofori C, Saklayen M, Butman S, Singh N, Le May M, Bertrand O, Johnston J, Paynter NP, Glynn RJ; CIRT Investigators. Low-Dose Methotrexate for the Prevention of Atherosclerotic Events. *N Engl J Med*. 2018 Nov 10. doi: 10.1056/NEJMoa1809798.

165. Rudolf S., Greggersen W., Kahl K.G., Hüppe M., Schweiger U. Elevated IL-6 levels in patients with atypical depression but not in patients with typical depression. *Psychiatry Res*. 2014; 217(1-2):34–38. doi: 10.1016/j.psychres.2014.02.016

166. Roberto Elosua, Sergi Sayols-Baixeras The Genetics of Ischemic Heart Disease: From Current Knowledge to Clinical Implications// FOCUS: GENETICS, EPIGENETICS AND CARDIOVASCULAR DISEASE (II), Vol. 70, Issue 9. P. 754-762. DOI: 10.1016/j.rec.2017.02.046

167. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, Bittner VA, Diaz R, Edelberg JM, Goodman SG, Hanotin C, Harrington RA, Jukema JW, Lecorps G, Mahaffey KW, Moryusef A, Pordy R, Quintero K, Roe MT, Sasiela WJ, Tamby JF, Tricoci P, White HD, Zeiher AM; ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med*. 2018 Nov 29;379(22):2097-2107. doi: 10.1056/NEJMoa1801174.

168. Sezai A., Soma M., Nakata K.I. et al. (2013) Comparison of febuxostat and allopurinol for hyperuricemia in cardiac surgery patients (NU-FLASH Trial). *Circulation Journal*, 77(8): 2043–2049.

169. Shah Z, Rali A, Vuddanda V, Bullinger K, Masoomi R, Stehlik J, Gupta K. Acute Coronary Syndromes in Heart Transplant Recipients (from a National Database Analysis). *Am J Cardiol*. 2018 Dec 1;122(11):1824-1829. doi: 10.1016/j.amjcard.2018.08.023.

170. Schins A, Tulner D, Lousberg R, et al. Inflammatory markers in depressed post-myocardial infarction patients. *J Psychiatr Res*. 2005;39:137-144.

171. Smith R, Frazer K, Hyde A, O'Connor L, Davidson P. "Heart disease never entered my head": Women's understanding of coronary heart disease risk factors. *J Clin Nurs*. 2018 Nov;27(21-22):3953-3967. doi: 10.1111/jocn.14589.

172. Smith W.B, Gambl JR, Clarc-Lewis I, Vadas MA. Interleukin-8 induces neutrophil transendotelial migration. Immunology. 1991; 72:65-72. PMID: PMC1384337

173. Sposito AC, Berwanger O, de Carvalho LSF, Saraiva JFK. GLP-1RAs in type 2 diabetes: mechanisms that underlie cardiovascular effects and overview of cardiovascular outcome data. Cardiovasc Diabetol. 2018 Dec 13;17(1):157. doi: 10.1186/s12933-018-0800-2.

174. S. Ghosh, J. Vivar, C.P. Nelson, *et al.* Systems Genetics Analysis of Genome-Wide Association Study Reveals Novel Associations Between Key Biological Processes and Coronary Artery Disease. Arterioscler Thromb Vasc Biol., 35 (2015), pp. 1712-1722

175. Stella Aslibekian, Edward A. Ruiz-Narvaez. The state of cardiovascular genomics: abundant evidence, limited information Rev Esp Cardiol. 2017; 70: 696-810.1016 / j.rec.2017.03.012

176. Stephen, K. Inflammatory cytokines and risk of coronary heart disease: new prospective study and updated meta-analysis/ K. Stephen, R. Sreenivasa, J. Shu [et al]// European Heart Journal. - 2014. - V. 35. - P.578 - 589.

177. Stress management based on trait-anxiety levels and sleep quality in middle-aged employees confronted with psychosocial chronic stress/ M. Trousselard [et al.] // Psychology – 2014. - Vol.5. - №1. – P. 78-89.

178. Szarek M, White HD, Schwartz GG, Alings M, Bhatt DL, Bittner VA, Chiang CE, Diaz R, Edelberg JM, Goodman SG, Hanotin C, Harrington RA, Jukema JW, Kimura T, Kiss RG, Lecorps G, Mahaffey KW, Moryusef A, Pordy R, Roe MT, Tricoci P, Xavier D, Zeiher AM, Steg PG; ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators. Alirocumab Reduces Total Nonfatal Cardiovascular and Fatal Events in the ODYSSEY OUTCOMES Trial. J Am Coll Cardiol. 2018 Oct 27. pii: S0735-1097(18)38961-7. doi:10.1016/j.jacc.2018.10.039.

179. Tani S., Nagao K., Hirayama A. (2015) Effect of Febuxostat, a Xanthine Oxidase Inhibitor, on Cardiovascular Risk in Hyperuricemic Patients with Hypertension: A Prospective, Open-label, Pilot Study. Clin. Drug. Investig., 35(12): 823–831.

180. Tashkenbaeva. E.N., Togaev.D.Kh., Ziyadullaev Sh.Kh.-Study of relation of polymorphism Gene Glut9 with coronary heart disease associated asymptomatic hyperuricemia in Uzbek population// European Science Review-2016-N9-10-P.136-138

181. Teichholtz L. E., Kruelen T., Herman M. V., Gorlin R. Problems in echocardiographic volume determination// American Journal of Cardiology. — 1976. — Vol. 37. — P. 7-11.

182. The highly neglected burden of resistant hypertension in Africa: a systematic review and meta-analysis/ J.R.N. Nansseu [et al.]// BMJ Open. — 2016. Vol. 6(9) e011452. doi:10.1136/bmjopen-2016-011452.

183. The impact of depression and cardiophobia on quality of life in patients with essential hypertension/ D. Tsartsalis [et al.]// Psychiatriki - 2016 Jul-Sep. Vol. 27(3). P. 192-203.

184. Thompson, P.L. Acute coronary syndromes: much progress, new challenges/ P.L. Thompson// Clin Ther. — 2013. — Vol. 35, № 8. — P.1054-1057.

185. Togaev D.Kh., Tashkenbaeva E.N., Ziyadullaev Sh.Kh, Kadirova F.Sh.-Relation of Polymorphism Gene Urat-1 with Coronary Heart Disease Associated Asymptomatic Hyperuricemia in Uzbek Population// -American Journal of Medicine and Medical Sciences-2016- Vol.6.N3.-P-92-94.

186. Toth PP, Granowitz C, Hull M, Liassou D, Anderson A, Philip S. High Triglycerides Are Associated With Increased Cardiovascular Events, Medical Costs, and Resource Use: A Real-World Administrative Claims Analysis of Statin-Treated Patients With High Residual Cardiovascular Risk. J Am Heart Assoc. 2018 Aug 7;7(15):e008740. doi: 10.1161/JAHA.118.008740.

187. Tousouli D., Hatzis G., Papageorgiou N. Source Assessment of acute coronary syndromes: focus on novel biomarkers// Curr Med Chem. — 2012. — Vol. 19, № 16. — P. 2572 - 2587.

188. Tousoulis D., Antoniades C., Bosinakou E. Acute coronary syndromes: much progress, new challenges/ P.L. Thompson// Clin Ther. — 2013. — Vol. 35, № 8. — P.1054-1057.

189. Tousoulis, D. SourceAssessment of acute coronary syndromes: focus on novel biomarkers// D.Tousoulis, G. Hatzis, N. Papageorgiou, E. Androulakis, G. Bouras, A. Giolis, C. Bakogiannis, G. Siasos, G. Latsios, C.

190. US Department of Health and Human Services. Information on Clopidogrel Bisulfate (marketed as Plavix), 27-10-2007 [accessed 12 Jan 2017]. Available at:

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm190836.htm>

191. Uric acid in metabolic syndrome: From an innocent bystander to a central player/ M. Kanbay [et al.]// European journal of internal medicine. – 2016. – 29. P. 3-8.

192. Uric acid promotes left ventricular diastolic dysfunction in mice fed a Western diet/ G. Jia [et al.]// Hypertension. – 2015.–65(3). – P. 531–539.

193. Valkanova V., Ebmeier K.P., Allan C.L. CRP, IL-6 and depression: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. J. Affect. Disord. 2013; 150(3):736– 744. doi: 10.1016/j.jad.2013.06.004

194. Validation of the pooled cohort risk score in an Asian population – a retrospective cohort study Источник: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4246627/>

195. Vieira É.L., de Oliveira G.N., Lessa J.M., Gonçalves A.P., Sander J.W., Cendes F., Teixeira A.L. Interleukin-1 β plasma levels are associated with depression in temporal lobe epilepsy. Epilepsy Behav. 2015; 53:131– 134. doi: 10.1016/j.yebeh.2015.09.035

196. V.N. Parikh, E.A. Ashley. Next-generation sequencing in cardiovascular disease. Present clinical applications and the horizon of precision medicine. Circulation, 135 (2017), pp. 406-409 <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024258>

197. Wang S., Li Y., Song X. et al. (2015) Febuxostat pretreatment attenuates myocardial ischemia/reperfusion injury via mitochondrial apoptosis. Journal of translational medicine, 13(1): 209–220.

198. Webster K.A. (2012) Mitochondrial membrane permeabilization and cell death during myocardial infarction: roles of calcium and reactive oxygen species. Futur. Cardiol., 8: 863–884.

199. Weiss, TW. Components of the interleukin-6 transsignalling system are associated with the metabolic syndrome, endothelial dysfunction and arterial stiffness. / T.W. Weiss, H .Arnesen, I.Seljeflot // Metabolism: clinical and experimental. -2013.- 62.- P.1008-13.

200. William, S. Insulin Resistance is Associated with Increased Concentrations of NT-pro-BNP in Rheumatoid Arthritis: IL-6 as a Potential Mediator. / S.William Bradham, J.Michelle,et al.// Inflammation. - 2014.-37.-P. 801–808.

201. Williams B., Mancia G., Spiering W. et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH).

European Heart Journal. — 2018. — Vol. 39. — Issue 33., — P. 3021–3104, doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339.

202. Xu X., Hu X., Lu Z. et al. (2008) Xanthine oxidase inhibition with febuxostat attenuates systolic overload-induced left ventricular hypertrophy and dysfunction in mice. *J. Cardiac Fail.*, 14: 746–753.

203. Yu DD, Xie YM, Zhang YL, Liao X, Zhi YJ, Zhao H. [Effectiveness and safety of Kudiezi injection in treating coronary angina pectoris: systematic review and Meta-analysis of randomized controlled trials]. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi*. 2018 Oct;43(20):4138-4151. doi: 10.19540/j.cnki.cjcmm.20180611.01

204. Yu W., Sheng M., Xu R. et al. (2013) Berberine protects human renal proximal tubular cells from hypoxia/reoxygenation injury via inhibiting endoplasmic reticulum and mitochondrial stress pathways. *J. Transl. Med.*, 11: 24.

205. Zaccardi F, Webb DR, Davies MJ, Dhalwani NN, Housley G, Shaw D, Hatton JW, Khunti K. Risk factors and outcome differences in hypoglycaemia-related hospital admissions: A case-control study in England. *Diabetes Obes Metab*. 2017 Oct;19(10):1371-1378. doi:10.1111/dom.12941.

206. Zhang W, Zhu H, Yao SY, Li Y, Liu J, Xue H. [Circadian blood pressure characteristics in hospitalized unstable angina pectoris patients with hypertension]. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi*. 2017 Jul 24;45(7):585-590. doi: 10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2017.07.007.

207. Zhao X, Jing QM, Wang ZF, Han Y, Wang XZ, Wang G, Han YL. [Effect of excimer laser coronary atherectomy in the interventional treatment of acute coronary syndrome]. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi*. 2018 Oct 24;46(10):795-798. doi:10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2018.10.006.

Zhi YJ, Zhao J, Zhao H, Yu DD. [Efficacy and safety of breviscapine injection in treatment of unstable angina pectoris: systematic review and Meta-analysis]. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi*. 2018 Oct;43(19):3940-3955. doi: 10.19540/j.cnki.cjcmm.20180611.00.

ОГЛАВЛЕНИЕ

ПРИНЯТЫЕ СОКРАЩЕНИЯ	3
ПРЕДИСЛОВИЕ	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	6
Современные взгляды о механизмах прогрессирования ИБС	6
Связь бессимптомной гиперурикемии и цитокинового дисбаланса в патогенезе развития сердечно-сосудистых осложнений	9
Роль психоэмоциональных расстройств на течение нестабильной стенокардии	14
Взаимосвязь гиперурикемии с психоэмоциональными расстройствами у больных с ИБС	17
Генетическая предрасположенность на воздействие стрессовых факторов с учётом иммунного ответа при ИБС	20
Особенности терапии больных нестабильной стенокардией с коморбидной патологией	22
ГЛАВА 2. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ИБС, СТРАТИФИКАЦИЯ РИСКА И ГЕНЕТИЧЕСКАЯ АРХИТЕКТУРА	26
Современные представления о ишемической болезни сердца	26
Функциональная классификация стенокардии предложенная Канадским кардиоваскулярным обществом	28
Стратификация факторов риска при ИБС	29
Генетическая архитектура признаков развития ИБС	34
Ассоциативные исследования	42
Менделирующие рандомизационные исследования	43
Улучшенная оценка сердечно-сосудистого риска	45
Фармакогеномика сердечно-сосудистых заболеваний	46

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ И ЗАРУБЕЖНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ ВСТРЕЧАЕМОСТИ ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНЫХ ФАКТОРОВ РИСКА У ПАЦИЕНТОВ С НС	48
Клиническая характеристика пациентов	53
Оценка частоты встречаемости психоэмоциональных факторов риска у пациентов с НС	58
Заключение по главе	66
Особенности психоэмоционального статуса пациентов с ишемической болезнью сердца	66
Заключение по главе	70
ГЛАВА 4. ПРО- И ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЦИТОКИНЫ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ И ДЕПРЕССИЯ ПРИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА	71
Метод определения концентрации цитокинов в сыворотке крови	74
Анализ некоторых цитокинов в зависимости от психоэмоционального статуса у больных с НС	76
Заключение по главе	85
ГЛАВА 5. ОСОБЕННОСТИ ПОЛИМОРФИЗМА НЕКОТОРЫХ ГЕНОВ ЦИТОКИНОВ У БОЛЬНЫХ С НЕСТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНОГО СТАТУСА И БГУ СРЕДИ УЗБЕКСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ, СХОДСТВО И ОТЛИЧИЕ ОТ ЗАРУБЕЖНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ	86
Метод проведения молекулярно-генетического исследования ...	92
Выделение ДНК	92
Полиморфизм локуса -511C>T (rs16944) гена IL-1 β у больных с нестабильной стенокардией в зависимости от психоэмоционального статуса и БГУ	96
Заключение по главе	101

Полиморфизм локуса -819 С/Т (rs1800871) гена IL-10 у больных с нестабильной стенокардией в зависимости от психоэмоционального статуса и БГУ	101
Заключение по главе	107
ГЛАВА 6.ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ФАРМАКОТЕРАПИИ ФЕБУКСОСТАТОМ И ДИВАЗОЙ У БОЛЬНЫХ ИБС АССОЦИИРОВАННОЙ С ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНЫМ РАССТРОЙСТВОМ И БЕССИМПТОМНОЙ ГИПЕРУРИКЕМИЕЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ 511 Т/С (RS16944) ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА IL-1β И 819 С/Т (RS1800871) ГЕНА IL-10.....	108
Эффективность терапии ИБС с тревожно-депрессивным синдромом с учётом уровня МК в крови в зависимости от варианта 511 Т/С (rs16944) гена IL-1 β	111
Заключение по главе	116
Эффективность терапии ИБС с тревожно-депрессивным синдромом с учётом уровня МК в крови в зависимости от варианта 819 С/Т (rs1800871) гена IL-10.....	117
Заключение по главе	121
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	122
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	125

ДЛЯ ЗАМЕТОК

ТАШКЕНБАЕВА Э.Н., НАСЫРОВА З.А.

**ДЕСТАБИЛИЗАЦИЯ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА:
ЭТИОПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ РИСКА И
ПЕРСОНИФИЦИРОВАННОЕ ЛЕЧЕНИЕ**

Монография

ИЗДАТЕЛЬСТВО “ТІВВИҮОТ КО’ЗГУСИ”

Ответственный редактор — Дилдора ТУРДИЕВА

Корректор — Олим РАХИМОВ

Технический редактор — Акмал КЕЛДИЯРОВ

Дизайн и верстка — Олима ЗОХИДОВА

Отпечатано в типографии “ТІВВИҮОТ КО’ЗГУСИ” 140100.

г. Самарканд, ул. Амир Темура, 18.

Подписано в печать 24.02.2021 *Протокол 7*

Формат 60x84^{1/16}. Гарнитура “Times New Roman”. усл. печ. л. 8.84

Тираж: 500 экз. Заказ № 208 от 29.05.2021

Тел/факс: 0(366)2330766. e-mail: samgmi@mail.ru, www.sammi.uz



9 789943 697799