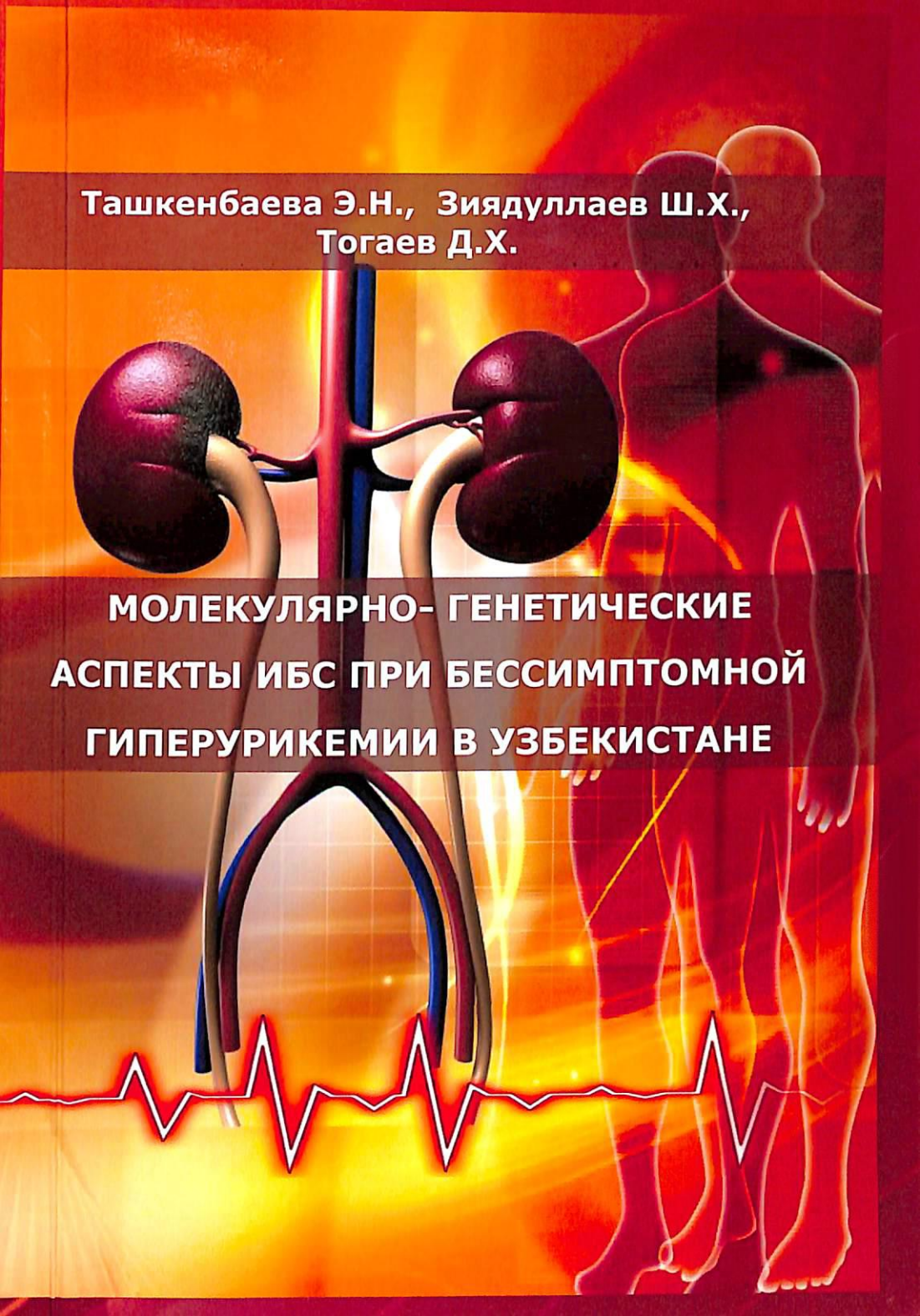


**Ташкенбаева Э.Н., Зиядуллаев Ш.Х.,
Тогаев Д.Х.**

**МОЛЕКУЛЯРНО- ГЕНЕТИЧЕСКИЕ
АСПЕКТЫ ИБС ПРИ БЕССИМПТОМНОЙ
ГИПЕРУРИКЕМИИ В УЗБЕКИСТАНЕ**



Kerai

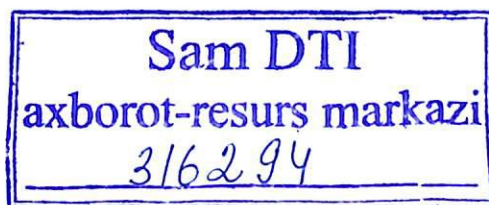
r

X

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН
САМАРКАНДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ
САМАРКАНДСКИЙ ФИЛИАЛ
РЕСПУБЛИКАНСКОГО НАУЧНОГО ЦЕНТРА
ЭКСТРЕННОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ

Ташкенбаева Э.Н., Зиядуллаев Ш.Х., Тогаев Д.Х.

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ
АСПЕКТЫ ИБС ПРИ БЕССИМПТОМНОЙ
ГИПЕРУРИКЕМИИ В УЗБЕКИСТАНЕ



Ташкент 2020

УДК:616.12-009.72-084:616-071+576.32/36-085

Молекулярно-генетические аспекты ИБС при бессимптомной гиперурикемии в Узбекистане

Авторы: Ташкенбаева Э.Н., Зиядуллаев Ш.Х., Тогаев Д.Х.

В монографии представлены современные данные о причинных факторах развития ишемической болезни сердца. Приведены литературные данные, анализ которых позволил авторам поставить и решить некоторые молекулярно-генетические факторы предрасположенности к развитию ИБС. Одним из таких факторов является бессимптомная гиперурикемия, ассоциация ее с генетическими маркерами (гены анионного транспортера мочевой кислоты, генотипы транспортера глюкозы, генотипы провоспалительного цитокина), провоспалительными цитокинами. На основании собственных данных описаны молекулярно-генетические аспекты предрасположенности к риску развития ИБС, ассоциированной с бессимптомной гиперурикемией.

Книга предназначена для кардиологов, терапевтов, врачей общей практики, студентов и научных работников, интересующихся проблемами сердечно-сосудистой системы.

The monograph presents modern current data on the causal factors of ischemic heart disease. The literature data are presented, the analysis of which allowed the authors to identify and solve some molecular genetic factors of predisposition to the development of IHD. One of these factors is asymptomatic hyperuricemia, its Association with genetic markers (anionic uric acid Transporter genes, glucose Transporter genotypes, proinflammatory cytokine genotypes), proinflammatory cytokines. Based on our own data, described the molecu-



lar and genetic aspects of predisposition to the risk of developing IHD associated with asymptomatic hyperuricemia.

The book is intended for cardiologists, therapists, general practitioners, students and researchers interested in the problems of the cardiovascular system.

Монография подготовлена в рамках научного гранта Министерства инновационного развития Республики Узбекистан № ПЗ-20170927280

The monograph was prepared under the scientific grant of the Ministry of innovative development of the Republic of Uzbekistan No. PZ-20170927280

РЕЦЕНЗЕНТЫ:

Арипова Тамара Уктамовна – Академик, профессор, д.м.н., директор Института Иммунологии Академии наук Республики Узбекистан;

Аляви Анис Лютфуллаевич – академик, профессор, д.м.н., руководитель Республиканского специализированного научно-практического центра медицинской терапии и реабилитации

ISBN 978-9943-5460-9-7

© Muxr Press

Принятые сокращения

| | |
|-------|--|
| АГ | - артериальная гипертензия |
| АД | - артериальное давление |
| АЛТ | - аланинаминотрансфераза |
| АСТ | - аспартатаминотрансфераза |
| БГУ | - бессимптомная ГУ |
| БСК | - болезни системы кровообращения |
| ГУ | - гиперурикемия |
| ДАД | - диастолическое артериальное давление |
| ДЭ | - дисфункция эндотелия |
| иАПФ | - ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента |
| ИБС | - ишемическая болезнь сердца |
| ИКК | -иммунокомпетентные клетки |
| ИЛ | - интерлейкин |
| ИМ | - инфаркт миокарда |
| ИМТ | - избыточная масса тела |
| ИММЛЖ | - индекс массы миокарда левого желудочка |
| ИФА | - иммуноферментный анализ |
| КА | - коэффициент атерогенности |
| МС | - метаболический синдром |
| МК | - мочевая кислота |
| НАДФН | - никотинамиддинуклеотидфосфат восстановленный |
| НИЗ | - неинфекционные заболевания |
| НС | - нестабильная стенокардия |
| ОИМ | - острый инфаркт миокарда |
| ОХС | - общий холестерин |
| ПТИ | - протромбиновый индекс |
| ПЦР | - полимеразная цепная реакция |
| САД | - систолическое артериальное давление |
| СД | - сахарный диабет |
| СС | - стабильная стенокардия |

| | |
|-------------------|--|
| ССЗ | - сердечно-сосудистые заболевания |
| ССС | - сердечно-сосудистая система |
| ТГ | - триглицериды |
| УМК | - уровень мочевой кислоты |
| ФВ | - фракция выброса |
| ФНО | - фактор некроза опухоли |
| ФК | - функциональный класс |
| ХС ЛПВП | - холестерин липопротеидов высокой плотности |
| ХС ЛПНП | - холестерин липопротеидов низкой плотности |
| ХС _{общ} | - холестерин общий |
| ХСН | - хроническая сердечная недостаточность |
| ЧСС | - частота сердечных сокращений |
| ЩФ | - щелочная фосфатаза |
| ЭД | - эндотелиальная дисфункция |
| ВНМТ | - бетаингомоцистеинметилтрансфераза |
| DDAH | - диметиларгинин диметиламин гидролаза |
| eNOS | - эндотелиальная NOS |
| iNOS | - индуцированная NOS |
| nNOS | - нейрональная NOS |
| MTR | - метионин синтаза |
| MS | - метионин синтаза |
| MTRR | - метионинсинтезредуктазы |
| NO | - оксид азота |
| NOS | - нитрооксид синтаза |
| ONOO ⁻ | - пероксинитрит |
| URAT-1 | -(UricAcidAnionTransporter 1) – анионный транспортер мочевой кислоты |
| β-АБ | - β-адреноблокатор |

ПРЕДИСЛОВИЕ

Сердечно-сосудистые заболевания считаются главной бедой современной медицины. ИБС остается ведущей причиной заболеваемости и смертности во всем мире. Ежегодно от болезни системы кровообращения умирает около 17 млн человек и около половины из них приходится на ИБС (ВОЗ). Регулярно собираются международные научные конференции, посвященные исследованию причин роста ИБС в разных странах. Также и в Узбекистане среди болезней системы кровообращения около половины причин смертности приходится на долю ИБС, к сожалению отмечается тенденция к «омоложению» сердечно - сосудистых заболеваний. В республике проводятся широкомасштабные мероприятия по охране здоровья населения, проводится информирование населения с помощью средств массовой информации.

По своей природе ИБС является многофакторным заболеванием и в его развитии принимают участие генетические компоненты. Выявлено более 300 генов - кандидатов, предрасполагающих к развитию ИБС. Показаны генетические различия в предрасположенности к развитию ИБС связанные с этническими отличиями, плеiotропным эффектом генов, наличием субклинических фенотипов, неучтенными факторами, оказывающими влия-

ние на фенотипические проявления генетических особенностей индивидуума.

Особое внимание в последние годы заслуживают исследования роли бессимптомной гиперурикемии и дисфункции эндотелия в этиологии и патогенезе ИБС. Возникновение патологии вносит определенный дисбаланс в функционирование цитокиновой сети, уникальной системы межклеточных взаимодействий, обеспечивающей регуляцию гуморально-клеточного баланса в организме. Возникает вопрос о вкладе самих цитокинов в процесс разрушения (деструкции) эндотелия. Имеются научные исследования о связи высокого уровня ФНО (rs 1800629) с риском развития инфаркта миокарда.

В связи с этим на первый план выходит проблема роли бессимптомной гиперурикемии в развитии ИБС, ассоциации ее с генетическими факторами и провоспалительными цитокинами и разработка диагностических критериев раннего выявления группы риска и индивидуального подхода к коррекции. Эти работы успешно проводятся многими учеными. Но несмотря на это, в проблеме ИБС много нерешенных вопросов, которые требуют дополнительных исследований. Вот некоторые из них:

- динамика продукции (синтеза) провоспалительных цитокинов (TNF- α и ИЛ-6) у больных ИБС с бессимптомной гиперурикемией в зависимости от клинических проявлений и эндотелиальной дисфункции;

- исследование полиморфизма генов анионного транспортера мочевой кислоты URAT-1 (rs3825016), генотипов транспортера глюкозы – GLUT9(rs), генотипов провоспалительного цитокина ФНО- α (rs);

- определение степени взаимосвязи полиморфизма генов ФНО- α (rs 1800629), GLUT9(rs 737267), URAT1(rs3825016) с развитием ИБС при бессимптомной гиперурикемии;

- корреляционный анализ между показателями системы цитокинов, липидного метаболизма и пуринового обмена.

Обоснование персонализации лечения ИБС с бессимптомной гиперурикемией (БГУ) β -АБ и АРА в зависимости от генотипа.

Таким образом, кроме оценки роли БГУ в развитии ИБС по этим биомаркерам можно на ранних стадиях проводить диагностику и прогнозирование повышенного риска заболевания. Несмотря на обилие терапевтических мероприятий, необходимо персонализировать терапию каждого больного в зависимости от мутантных вариантов генов анионного транспортера мочевой кислоты, генотипов транспортера глюкозы. Следует также уделять внимание на повышение продукции провоспалительных цитокинов в группах с повышенным риском развития сердечно-сосудистых заболеваний. Дальнейшие исследования молекулярно-генетических факторов развития ИБС позволит разработать практические индивидуализированные меры по профилактике ИБС у лиц с бессимптомной гиперурикемией.



ГЛАВА 1

**1.1. Ишемическая болезнь сердца.
Современная реальность смертности,
распространенности и факторов риска**

ГЛАВА 1

1.1. Ишемическая болезнь сердца. Современная реальность смертности, распространенности и факторов риска

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) по-прежнему являются главной причиной смерти населения во всем современном мире. Следует отметить также, что последние десятилетия прошлого века отмечалось значительное снижение смертности от болезней системы кровообращения (БСК), в том числе ишемической болезни сердца (ИБС) [80; 121]. Распространенность ИБС в нашей стране составляет - 11%, в США неуклонно снижается - 7%, в России выше и составляет - 14% [Мирхамидова С. М. с соавт., 2016]. Следует отметить, что ожидается увеличение эпидемии БСК в мире. По данным Р. Heidenreich и соавт. (2011), распространенность ИБС к 2030 г. увеличится на 9,3%, а прямые медицинские затраты возрастут на 198% по сравнению с таковыми в 2010 г. [89].

По данным клинико-эпидемиологических исследований распространенность ИБС в России составляет среди взрослого населения $13,5 \pm 0,1\%$, среди мужчин - $14,3 \pm 0,3\%$, среди женщин - $13,0 \pm 0,2\%$ [52]. Эти показатели более чем в 3 раза превышают

аналогичные показатели в США, где распространенность ИБС в 2004 г. составляла лишь 4,9%. Распространенность стенокардии напряжения, по данным популяционных исследований, увеличивается с возрастом: у женщин с 5-7% в возрасте 45-64 лет до 10-12% в возрасте 65-84 лет; у мужчин с 4-7% в возрасте 45-64 лет до 12-14% в возрасте 65-84 лет [44, 106]. Обращает внимание более высокая распространенность стенокардии среди женщин трудоспособного возраста по сравнению с мужчинами, что, по-видимому, обусловлено наиболее частым выявлением у данной категории лиц микрососудистой дисфункции или так называемой «микрососудистой стенокардии», в то время как стенокардия характерна для лиц более старших возрастных групп [111, 116, 117]. По данным Фремингемского исследования, стенокардия напряжения служит первым симптомом ИБС у 40,7% мужчин и у 56,5% женщин [36].

Исследования, проведенные в 14 городах России, показали, что у 83,1% мужчин и 76,8% женщин, обратившихся к кардиологу поликлиники, был установлен диагноз стабильной стенокардии напряжения, средний возраст обследованных составил 56,5 и 60,0 лет соответственно [52]. Результаты 3 крупных исследований (АТР, АЛЬТЕРНАТИВА и ПРИМА), выполненных в последние годы, свидетельствуют о том, что среди российских пациентов, посещающих АПУ, преобладали больные со стенокардией II и III функционального класса (ФК) согласно классификации Канадской ассоциации кардиологов [35]. Стоит отметить, что лишь 60% пациентов со стенокардией знают о своей болезни и получают соответствующее лечение, а в 40% случаев заболевание остается нераспознанным [20, 48, 49].

По данным клинико-эпидемиологических исследований [52] у большинства пациентов, находящихся под наблюдением в АПУ, выявляется сочетанная патология ССЗ. В частности, различные формы ИБС в сочетании с АГ выявлены у 76% мужчин и

84% женщин. Аналогичные данные были получены и в других исследованиях [10, 51].

В всемирном регистре CLARIFY представлены результаты особенности клиники и лечения ишемической болезни сердца в России а также сравнивается с другими странами [50]. Со стороны российских участников регистра CLARIFY в 43 регионах были включены в регистр 2249 пациентов в соответствии с критериями включения и исключения. Было выявлено, что российские пациенты моложе, а также наблюдается более высокая распространенность факторов риска и коморбидность. Так, у них значительно чаще отмечается отягощенный анамнез (сердечно-сосудистые заболевания), чаще встречались курящие (20,9% против 11,8%; $p < 0,0001$), чаще имеют нарушения липидного обмена (77,8% против 74,6%; $p < 0,0001$) и артериальную гипертензию (79,6% против 70,3%; $p < 0,0001$), у них выше частота сердечных сокращений ($p < 0,0001$).

Наиболее полная информация, отражающая заболеваемость и смертность от кардиоваскулярной патологии в Европе показана в исследованиях Allender S. et al. (2008). Согласно этим данным, ежегодно от сердечно-сосудистых заболеваний насчитывалось 4,3 млн. смертей в Европе в целом и свыше 2 млн. в странах ЕС (48 и 42% соответственно, от общего числа всех случаев смерти). Следует отметить, что у женщин смертность от кардиоваскулярной патологии была выше, по сравнению с мужчинами. Так, в Европе сердечно-сосудистые заболевания составляют 54% случаев смерти среди женщин и только 43% – мужчин; в ЕС 45 и 38% соответственно.

В Европе сердечно-сосудистые заболевания является одной из главных причин смерти женщин; для мужчин это утверждение актуально в большинстве стран (за исключением Франции, Нидерландов и Испании). Украина смертность от сердечно-сосудистой патологии составляет 50% и мужчин, и женщин. Ре-

зультаты проекта MONICA [124] показывают, что в развитых странах Европы наблюдается снижение фатальности от ИБС большей степенью описывается уменьшение уровня заболеваемости ИБС за счет успешной борьбе с факторами риска (в первую очередь – с курением) и только малая часть описывается улучшение выживаемости больных ИБС в зависимости от усовершенствования подходов к лечению данного заболевания. Это подчеркивает огромную важность мероприятий первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний.

Таким образом, ИБС по-прежнему остается одной из главных причин смертности и инвалидизации среди населения. Сложившаяся ситуация определяет необходимость улучшения лечебно-профилактических мероприятий при сердечно-сосудистых заболеваниях.

Учитывая данные обстоятельства, в 2013 году в отношении глобальных механизмов снижения бремени предотвратимых неинфекционных заболеваний (НИЗ), под руководством ВОЗ все государства-члены (194 страны) достигли согласия, включая «Глобальный план действий по профилактике НИЗ и борьбе с ними на 2013–2020 годы». К 2025 году с помощью 9 добровольных глобальных целей данный план предусматривает сокращение числа случаев преждевременной смерти от НИЗ на 25%. Две добровольные глобальные цели непосредственно направлены на профилактику ССЗ и борьбу с ними. В шестой цели Глобального плана действий в отношении НИЗ предусмотрено уменьшение случаев повышенного уровня артериального давления в мире на 25%. Повышенное кровяное давление является одним из основных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний. В 2014 году в мире среди лиц в возрасте 18 лет и старше повышение кровяного давления (систолическое и/или диастолическое давление $\geq 140/90$ мм. рт.ст.) наблюдалось у 22%. Для снижения частоты случаев гипертонии, осуществляя общенациональные меры,

связанные с борьбой с поведенческими факторами риска, в том числе употребление алкоголя, отсутствие физической активности, снижение избыточной массы тела, борьбу с ожирением и избыточным потреблением соли. Совокупность всех факторов риска учитывается для раннего выявления и экономически эффективного ведения случаев гипертонии в целях профилактики инфаркта миокарда, инсульта и других осложнений. В Восьмой цели Глобального плана действий в отношении НИЗ предусмотрено обеспечение, по крайней мере, для 50% людей, имеющих соответствующие показания, лекарственной терапии и консультирования (включая контроль гликемии) для профилактики инфаркта миокарда и инсульта. Учитывая общий сердечно-сосудистый риск комплексный подход к профилактике инфаркта и инсульта является более эффективным, с точки зрения затрат, мерой, чем лечение на основе лишь пороговых значений отдельных факторов риска, и он должен являться частью базового пакета услуг для обеспечения всеобщего охвата медико-санитарной помощью. Для достижения этой цели потребуется укрепление основных компонентов системы здравоохранения, включая финансирование служб медицинской помощи для обеспечения доступа к основным технологиям здравоохранения и основным лекарственным средствам для лечения НИЗ. Генеральная Ассамблея ООН планирует провести в 2018 году третье совещание высокого уровня по НИЗ для рассмотрения прогресса в достижении странами добровольных глобальных целей к 2025 году.

Факторы риска, связанные с образом жизни представляют собой одну из самых серьезных угроз для здоровья, прежде всего в отношении сердечно-сосудистых заболеваний. Имеется достаточное количество научных доказательств того, что курение табака повышает риск развития ИБС, а также атеросклероза периферических артерий [36, 55]. Известно, что причиной смерти курильщиков в 50% случаев являются ССЗ [75]. В соответствии с

оценкой по шкале SCORE, 10-летний риск от всех фатальных сердечно-сосудистых событий у курильщиков в 2 раза выше по сравнению с некурящими [70]. Относительный риск инфаркта миокарда у курильщиков старше 60 лет в 2 раза выше, чем у некурящих, а у курильщиков моложе 50 лет – в 5 раз выше [110].

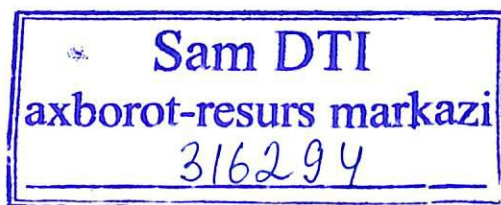
Уровень физической активности оказывает большое влияние на сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность, в связи с чем этому фактору уделено особое внимание в статистике [56, 76]. Ранее ВОЗ было подсчитано, что около 20% всех случаев ИБС связаны с недостатком регулярной физической активности [128]. В 2005 г. в большинстве стран ЕС около 40% опрошенных взрослых людей отмечали отсутствие регулярной физической нагрузки, при этом у 16% отсутствует даже такой уровень физической активности, как 10-минутная ходьба, а для 66% участников опроса нормальным является ежедневное пребывание в сидячем положении на протяжении 4 часов и более. Более чем половина всех взрослых трудоспособных жителей ЕС на работе имеют нулевую или минимальную физическую нагрузку. Избыточная масса тела, нарушения углеводного обмена, низкая физическая активность также ассоциируются с повышением риска коронарной болезни сердца. Так, по результатам мета-анализа 97 проспективных исследований, каждое последовательное увеличение индекса массы тела (ИМТ) на 5 кг/м^2 сопровождается увеличением риска коронарной болезни сердца в 1,27 раза (95% CI 1,23-1,31) и риска инсульта в 1,18 раз (95% CI 1,14-1,22) [119]. При этом, негативный эффект ожирения в отношении риска ИБС и инсульта на 50% опосредуется тремя основными факторами – повышенным уровнем кровяного давления, холестерина и глюкозы. Расчеты показывают, что воздействие на эти показатели позволяет снизить связанный с ожирением дополнительный риск ИБС приблизительно на половину, а риск инсульта – на $\frac{3}{4}$. Роль дислипидемии, и особенно гиперлипидемии как ФР развития

ИБС, достаточно хорошо изучена и убедительно продемонстрирована в многочисленных международных эпидемиологических проспективных исследованиях. Сильная положительная взаимосвязь между концентрацией общего холестерина, холестерина низкой плотности, триглицеридов при первоначальном скрининге и риском развития ИБС у лиц обоего пола показана в крупнейших проспективных исследованиях, таких как Фремингемское [85], MRFIT [105], PROCAM [58], INTERHEART [102], а также в ряде других исследований.

Факторы риска, связанные с предрасполагающей/сопутствующей патологией, в частности с артериальной гипертензией, лежит в основе развития 50% всех случаев ИБС. Однако обращают на себя внимание положительные тенденции в борьбе с этим заболеванием: с середины 80-х до середины 90-х гг. в большинстве европейских стран отмечалось снижение среднего систолического АД [65]. Неблагоприятной остается ситуация с заболеваемостью сахарным диабетом: эта патология диагностирована у 48 млн. взрослых жителей Европы (или 23 млн. жителей стран ЕС), и заболеваемость диабетом продолжает расти [84]. Самые высокие уровни диабета отмечаются на Мальте (7,6% от всех жителей) и в Чешской Республике (7,2% от всех жителей). В целом заболеваемость диабетом также распределяется градиентно – с более высокими уровнями в Центральной и Восточной Европе. Кроме того, по данным ВОЗ, около 50% всех случаев сахарного диабета остаются невыявленными, в связи с этим следует предполагать, что истинная распространенность этого заболевания гораздо выше.

Таким образом, проведенные многочисленные, сложные и трудоемкие исследования относительно сердечно-сосудистой заболеваемости, смертности и уточнения факторов риска позволили предоставить масштабную картину, которая дает возможность судить о текущем состоянии основных проблем практической

кардиологии. В целом, представленные в обзоре данные свидетельствуют о высокой распространенности ИБС среди населения как нашей страны, так и стран ЕС, России, США и неблагоприятном влиянии на прогноз жизни, что диктует необходимость разработки новых эффективных организационно-технологических моделей по прогнозированию наиболее значимых факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний и стратегий по борьбе с ними.



1.2. Роль гиперурикемии в патогенезе ишемической болезни сердца

В современных многочисленных исследованиях отмечается роль бессимптомной гиперурикемии как мощный, независимый и модифицируемый фактор риска сердечно-сосудистых (СС) заболеваний и смертности [48]. Данные различных исследований показывают, что гиперурикемия выявляется у 2% взрослого населения США, 17% населения Франции, 7% – Испании, 19,3% – России [4, 7]. За период с 1950 по 1980 г. среди европейского населения средний показатель уровня МК в сыворотке крови повысился с 5 до 6 мг/дл [17]. Данные ряда авторов данное изменение в Беларуси и РФ определяется у каждого пятого [17]. Некоторые исследователи бессимптомное повышение уровня МК наблюдали у 5–8% в общей популяции [10].

Несмотря на то, что существует ряд других метаболических факторов риска данные о роли МК в развитии сердечно-сосудистых заболеваний увеличивается. В исследованиях доказана роль гиперурикемии в качестве независимого предиктора сердечно-сосудистой патологии и смертности у пациентов с ишемической болезнью сердца [35, 40], хронической и острой сердечной недостаточностью [52], артериальной гипертензией и метаболическим синдромом [21].

В проспективном исследовании The Chicago Industry Heart Study, которое продолжалось 12 лет, оценивался исходный уровень мочевой кислоты. При анализе УМК а также других факторов риска, обнаружено, что УМК связан с увеличением сердечно-сосудистых заболеваний и летальный исход у лиц женского пола. Такая же тенденция отмечалась и у лиц мужского пола, однако при учитывании других важных факторов риска, связь оказалась незначимой [56].

Среди населения в Америке подобным исследованием было National Health and Nutrition Epidemiologic Study (NHANES). С 1970 по 1971 год были случайно выбраны 14000 пациентов, которые представляли внутреннюю американскую популяцию. Наблюдение начиналось с момента включения в исследование вплоть до летального исхода. В первых результатах, которые были опубликованы в 1984 году, было выявлено наличие связи между исходным уровнем МК и сердечно-сосудистыми патологиями, однако связь оказалась значительной только у лиц женского пола [79]. Данные исследования среди популяции выявили, что в целом у лиц, с высоким показателем мочевой кислоты, сердечно-сосудистая смертность оказалась почти в 2 раза выше, что является доказательством ее роли как независимого фактора риска кардиоваскулярной заболеваемости и смертности [39].

Через 10 лет Michael H. Alderman et al. (1992) проанализировали данные результатов, проводя наблюдение за такими пациентами до 1992 года. В этот период показатели смертности увеличились более чем в 2 раза (1593 случая). Теперь с уверенностью можно говорить о достоверной связи УМК с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Определенная лишь у лиц женского пола положительная связь УМК с кардиоваскулярной заболеваемостью была выявлена и у лиц мужского пола. Кроме этого, разделение исследуемых на расы выявило, что УМК у чернокожих и лиц женского пола был выше, чем у белокожих и лиц мужского пола. Так, риск развития сердечно-сосудистой патологии у чернокожих лиц мужского пола повышался лишь в 2 раза, когда как у чернокожих лиц женского пола – в 8 раз. Завышенные показатели наблюдались у женщин старше 45 лет. В исследовании Honolulu Heart Study были выявлены такие же результаты [114].

Gertler et al. еще в 1951 году отметили, что имеется связь между УМК и инфарктом миокарда. Позже, в проведенных больших эпидемиологических исследованиях была подтверждена

Молекулярно-генетический

гиперурицизм

Артериальная

... исследованиями, проведенными в Финляндии, установлено, что у лиц мужского пола с артериальной гипертензией наблюдается повышенный уровень мочевой кислоты в моче. УМК может оказывать влияние на коронарный риск, опосредованно, увеличением агрегации тромбоцитов, антиоксидантной способности и образования свободных радикалов, оксидантным стрессом и поражением почек при артериальной гипертензии [94], однако точный механизм пока не установлен.

В Finnish Study было выявлено независимая связь между УМК и летальностью от кардиоваскулярных заболеваний у лиц женского пола без заболеваний сердца в период с 5 по 12 лет наблюдения, а не в первые 5 лет после начала наблюдения.

Связь у лиц мужского пола не отмечалась. Chicago Association Detection in Industry Study отмечает, что существует независимая связь между УМК и летальностью от кардиоваскулярных заболеваний у женщин, у мужчин такой связи не выявлено. В другом исследовании, были обследованы более 6000 лиц женского пола в возрасте 35–64 лет, выявлена связь между УМК и коронарной заболеваемостью только у лиц женского пола от 55 до 64 лет (то есть в постменопаузе). Эта связь положительно обусловлена гормональными влияниями. Эти гендерных различий не выяснены. Возможно, что роль играют половые гормоны. Женщины, принимающие дозы эстрогена и прогестерона, имели значительно более низкий уровень МК, чем не принимающие ЗГТ. У женщин в постменопаузе уровень МК выше, чем у остальных.

ССС
П

сердечно-сосудистый
сердечный

по-

риск. Принимая во внимание

данные при исследовании встречаемости кардиоваскулярных заболеваний и их непостоянство у представителей разного населения и различных возрастных группах, можно предположить, что независимая роль УМК в развитии сердечно-сосудистой заболеваемости у лиц женского пола невелика [125].

В исследованиях Anker et al. в Великобритании наблюдались пациенты с застойной сердечной недостаточностью. Вначале наблюдались 112 пациентов, и было отмечено, что УМК – наиболее сильный предиктор не только выживания, но и частоты госпитализаций. Далее эти данные были подтверждены при исследовании группы из 182 пациентов с застойной сердечной недостаточностью. Было выявлено, что УМК – сильнее как предиктор исходного выживания с фракцией выброса или потребления кислорода, чем показатель УМК ($>$ или $<$ 565 ммоль/л (9,7 мг/дл) или $>$ или $<$ 14 мл/кг/мин) всех больных с застойной сердечной недостаточностью можно разделить на 4 группы по уровню 3-месячной ожидаемой смертности, которая может колеблется от 6% до 25% [8].

Ряд исследований выявил связь между УМК и кардиоваскулярной заболеваемостью и артериальной гипертонией. В два исследования, в которые были включены пациенты с артериальной гипертонией, отметили значительную связь между УМК с сердечно-сосудистой заболеваемостью. Данная связь значительно усилилась у 978 пациентам первого проспективного исследования, в которых получали системное лечение гипертензии. В анализе выявлено, что связь между

положительная связь между увеличенным уровнем мочевой кислоты и риском сердечно-сосудистых заболеваний как в общей популяции [71, 86], так и среди пациентов с гипертензией [53, 125]. До сих пор не доказано, что повышенный УМК считается как независимый фактор риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, или может оказаться случайным повышением или маркером дегенеративных сосудистых заболеваний. Механизм, с помощью которого УМК может оказать влияние на коронарный риск, определяется увеличением адгезии и агрегации тромбоцитов, антиоксидантной способности и образованием свободных радикалов, оксидантным стрессом и поражением почек при артериальной гипертензии [94], однако точный механизм пока не установлен.

Finnish Study было выявлена независимая связь между УМК и летальностью от сердечно-сосудистых заболеваний у лиц женского пола без заболеваний сердца в период с 5 по 12 год наблюдения, а не в первые 5 лет после начала наблюдения. Такая же связь у лиц мужского пола не отмечалась. Chicago Heart Association Detection in Industry Study отмечает, что существует независимая связь между УМК и летальностью от сердечно-сосудистых заболеваний у женщин, у мужчин данной связи не выявлено. В другом исследовании, были включены более 6000 лиц женского пола в возрасте 35–64 лет, независимая связь между УМК и коронарной заболеваемостью отмечалась у лиц женского пола от 55 до 64 лет (то есть в постменопаузе), которая предположительно обусловлена гормональными влияниями. Причины гендерных различий не выяснены. Возможно, что значительную роль играют половые гормоны. Женщины, принимающие препараты эстрогена и прогестерона, имели значительно более низкий уровень МК, чем не принимающие ЗГТ. У женщин в период постменопаузы уровень МК выше, чем у остальных.

В исследовании ARIC не наблюдалась связь между УМК и ранними проявлениями атеросклероза (толщина интимы–медии сонной артерии при ультрасонографии) у мужчин и женщин после установления всех факторов риска. Принимая во внимание разные данные при исследовании встречаемости кардиоваскулярных заболеваний и их непостоянство у представителей разного населения и различных возрастных групп, можно предположить, что независимая роль УМК в развитии сердечно-сосудистой заболеваемости у лиц женского пола невелика [125].

В исследованиях Anker et al. в Великобритании наблюдались пациенты с застойной сердечной недостаточностью. Вначале наблюдались 112 пациентов, и было отмечено, что УМК – наиболее сильный предиктор не только выживания, но и частоты госпитализаций. Далее эти данные были подтверждены при исследовании группы из 182 пациентов с застойной сердечной недостаточностью. Было выявлено, что УМК – сильнее как предиктор исходов, в сравнении с фракцией выброса или потребления кислорода. В зависимости от показателя УМК (>или< 565 ммоль/л (9,7 мг/дл)) и показателя VO_2 (>или< 14 мл/кг/мин) всех больных с застойной сердечной недостаточностью можно разделить на 4 группы по прогнозу 3-х летней ожидаемой смертности, которая может колебаться от 6% до 77% [8].

Ряд исследований выявили связь между УМК и кардиоваскулярной патологией у больных с артериальной гипертонией. В два длительных эпидемиологических исследования, в которые были включены больные артериальной гипертонией, отметили значительную независимую связь исходного УМК с сердечно – сосудистой патологией и летальностью. Данная связь значительно усиливалась на фоне лечения. 7978 пациентам первого проспективного исследования проводилось системное лечение гипертонии [67]. Было выявлено 548 случаев заболеваемости и смертности. При стратификационном анализе выявлено, что связь между

кардиоваскулярными заболеваниями после стабилизации наиболее изменчивых факторов. Лишь у одной трети мужчин и 30% женщин отмечалось артериальная гипертония, 5% лиц мужского пола и 10% лиц женского пола, принимающие диуретики в течении исследования УМК, где также не принимается в расчет функции почек. В отличии от этого исследования, Verdecchia et al. [125] выявили, что увеличение УМК у белокожих больных с не леченной артериальной гипертонией предопределяет увеличение риска кардиоваскулярных заболеваний и летальности от любых причин. Показатели уратов в сыворотке крови $\geq 6,2$ мг/дл у лиц мужского пола и $\geq 4,6$ мг/дл у лиц женского пола связаны с увеличением риска кардиоваскулярных заболеваний (1,73; 95% CI, 1,02–3,79) и смертностью от любых причин (1,63; 95% CI, 1,02–2,57). В связи с тем, что в данное исследование были включены лишь не леченные пациенты, данных о прогнозе и изменении УМК на фоне антигипертензивного лечения нет [114].

Повышение УМК приводит к увеличению риска развития подагры и нефролитиаза, однако проводить лечение бессимптомной гиперурикемии нецелесообразно. В таких исследованиях, как Hypertension Detection and Follow-up Program встречаемость подагрических атак наблюдалась в 2,7% случаях за 5 лет. Кроме этого, не выявлена связь между увеличением УМК и показателями уровня креатинина в крови, что означает, что как исходный УМК, так и его изменения не были вызваны повреждением почек на фоне лечения. Предполагается, что УМК в крови будет повышаться в связи с тем, что на последней фазе пуринового обмена может образоваться реактивные кислородные радикалы, которые могут играть важную роль в повреждении тканей, а также их количество увеличивается у больных с артериальной гипертонией. Влияние мочевой кислоты на атеросклеротический процесс возможно на выработку цитокинов. Роль назначения аллопуринола, который ингибирует ксантиноксидазу и снижает синтез МК, в

группе (относительный риск 0,96; 95% CI, 0,67–1,39). У больных с увеличением УМК < 0,06 ммоль/л наблюдался значительно меньший риск в сравнении с группой плацебо (относительный риск 0,56; 95% CI, 0,37–0,85) [21, 54].

Некоторые исследования отмечали о важности роли инсулинорезистентности и ожирения. Доказано, что инсулинорезистентность значительно может повысить АД, увеличить тубулярную реабсорбцию натрия или повысить активность симпатической нервной системы. В ряде исследований в популяции отмечалась роль связи гиперурикемии с САД и ДАД. При определении ИМТ эта связь определенно ослабилась, что свидетельствует о важной роли ожирения в этих взаимоотношениях [9, 43].

Взаимосвязь между УМК и сердечно-сосудистой патологией отмечалась, как минимум, в 20 эпидемиологических и клинических исследованиях, которые включают в себя более 100000 больных [79, 82, 125]. Доскональный анализ обзорной информации выявил, что по данным исследования связь между УМК и встречаемостью сердечно-сосудистых заболеваний, летальностью от сердечно-сосудистых заболеваний и смертностью от любых причин остается недоказанной. В большинстве исследований (11 из 20, 55%) [13, 15, 18, 26] выявлена значительная независимая связь между УМК и клинической картиной в большинстве подгрупп (особенно у женщин). В ряде других исследований выявили, что вышеуказанная связь не доказывает взаимодействие между мочевой кислотой и другими факторами риска [72]. Это несоответствие, возможно, объясняется комплексом взаимосвязей между УМК, сердечно-сосудистыми факторами риска, разным оформлением дизайна исследований в популяциях и анализом результатов, которые позволяют проиллюстрировать на примере Фрамингемского исследования [72]. Данное исследование в общей популяции не определило какой-либо связи между УМК с

рает роль в прогрессировании атеросклероза. МК вовлекаются в адгезию и агрегацию тромбоцитов. Это означает, что гиперурикемия может повышать риск коронарного тромбоза у больных с наличием коронарных заболеваний [27].

Полагается, что увеличение УМК определяет повреждение эндотелия [59, 117]. Эндотелиальная дисфункция, которая проявляется уменьшением релаксацией сосудов путем воздействия NO, естественна для больных с сахарным диабетом и артериальной гипертонией а также играет роль в развитии атеросклероза. УМК и ксантин-оксид могут определяться в больших концентрациях в сосудах, которые поражены атеросклерозом, в сравнении с здоровой сосудистой тканью. Повышение УМК является точным маркером биологического феномена, который тесно связан с прогрессированием атеросклероза, и не является непосредственной причиной повреждения, где может задействован ксантин-оксид [6,118].

В ряде исследований УМК выявлена связь с гиперлипидемией, особенно с гипертриглицеридемией. Значительная связь была отмечена с триглицеридами, что дает возможность предполагать, что триглицериды могут являться связующим звеном между увеличением УМК и увеличением показателей уровня холестерина. Отмечалась снижение взаимосвязи между УМК и ЛПВП. гиперурикемия может быть связана с группой факторов риска, но полагается, что УМК наряду с повышением ЛПНП может являться частью синдрома инсулинорезистентности, что приводит к коронарным заболеваниям. Инсулинорезистентность и гиперинсулинемия снижают экскрецию МК в независимости от наличия ожирения и клиренса креатинина. Предполагается, что инсулин может увеличить реабсорбцию натрия в канальцах, это в свою очередь приводит к повышению реабсорбции МК. МК может связываться с триглицеридами в независимости от уровня инсулина и ожирения, что указывает на механизм, который лежит в основе

комплексе с антигипертензивной терапией оказание максимальное положительное влияние на сердечно-сосудистую систему, является областью для дальнейших исследований [Kerkalainen P, et al., 2000].

Механизмы, определяющие увеличение УМК, остается не ясным. По данным предыдущих исследованиях, выявлено, что увеличение УМК у больных с артериальной гипертонией наблюдается по причине изменения почечной экскреции, в частности снижения канальцевой секреции МК [6]. Данное изменение секреции возможно связано с увеличением реабсорбции натрия в канальцах, которая индуцируется инсулином. Селективная инсулинорезистентность характерна для больных с артериальной гипертонией, а инсулин имеет сильный натрийудерживающий эффект, который наблюдается вместе с уменьшением почечной экскреции МК. Гиперинсулинемия может повысить активность симпатической нервной системы, что возможно повышает УМК в крови. Предположение о том, что гиперурикемия возможно является показателем инсулинорезистентности, не так давно подтвердилось исследованием, которое длилось 8 лет, доказывает связь между УМК и инсулинорезистентностью [Kerkalainen P, et al., 2000]. Так, гиперурикемия у больных с артериальной гипертонией возможно свидетельствует об инсулинорезистентности, которая связывается с увеличением кардиоваскулярной заболеваемости.

Механизмы, с помощью которых УМК возможно играет патогенетическую роль в развитии кардиоваскулярной заболеваемости или, наоборот, может оказывать воздействие на клинические проявления у больных с диагностированным атеросклерозом, но до сих пор они не подтверждены. Повышение УМК может усиливать оксигенацию ЛПНП и способствовать липидной пероксигенации. Повышение УМК связано с повышенной продукцией свободных кислородных радикалов. Оксидантный стресс и увеличение оксигенации ЛПНП в стенке артерий возможно иг-

Гиперурикемия способствует развитию артериальной гипертензии, что связано с развитием прегломерулярной артериопатии и тубулоинтерстициальным поражением. При повышении показателей мочевой кислоты стимулируется активация ренин-ангиотензиновой системы и усугубляет дисфункцию эндотелия. Помимо этого, в условиях ишемии может происходить превращение фермента ксантиноксиредуктазы в ксантинооксидазу, что может приводить к изменению метаболизма ксантинов, превращению МК из антиоксиданта в прооксидант и стимулированию оксидативного стресса. Гиперурикемия может приводить к дисфункции эндотелия за счет угнетения синтеза NO. Данный эффект МК обуславливается прооксидантным свойством при измененном метаболизме.

Мочевой кислотой стимулируется пролиферация гладкомышечных клеток сосудов с помощью активирования факторов роста, сосудосуживающих и провоспалительных частиц. Так, МК может являться как маркером, так и активным компонентом развития артериальной гипертензии.

Взаимосвязь гиперурикемии с риском развития кардиоваскулярных заболеваний выявлена в ряде эпидемиологических исследований. Доказано, что имеется связь повышенного уровня МК с артериальной гипертензией и сахарным диабетом, а также инсулинорезистентностью, ожирением и кардиоваскулярными болезнями.

При проведении исследования NHANES I (the National Health and Nutrition Examination Survey) обнаружено независимая связь между ГУ и увеличением сердечно-сосудистой смертности. С увеличением уровня МК летальность от ИБС возрастала на 77% у лиц мужского пола и на 300% у лиц женского пола. Повышение концентрации МК на 1 мг/дл (59,5 мкмоль/л) ассоциировалось с увеличением смертности как среди лиц мужского пола, так и среди лиц женского пола. Исследование (PIUMA), длившееся 12

данной связи, лишь частично относится к инсулинорезистентности и ожирению [64].

Проводя корреляционный анализ взаимосвязи концентрации МК в плазме крови с метаболическим синдромом выявлено, что достоверная прямая корреляция имеет место между концентрацией МК, которая отражает степень ожирения, а также— ИМТ, ОТ/ОБ ($p < 0,01$). Более того, уровень МК в плазме крови достоверно прямо коррелировал с триглицеридами ($p < 0,001$), уровнем гликемии ($p < 0,01$), базального инсулина ($p < 0,01$), ХС ЛПНП ($p < 0,05$) и артериальной гипертензией ($p < 0,05$). Степень гиперурикемии зависит от данных индекса массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) и ХС ЛПВП не носит достоверный характер.

В ряде исследований выявлено, что показатели МК связаны с гиперлипидемией, особенно с гипертриглицеридемией. Значительная связь выявлена с триглицеридами, что позволяет предположить, что триглицериды могут быть промежуточным звеном между увеличением МК и увеличением показателей холестерина. Отмечено, что связь между показателями МК и ЛПВП является слабее.

МК, являясь провоспалительным веществом по отношению к кардиоваскулярной системе, стимулирует выделение провоспалительных цитокинов. Можно предположить, что существует ряд механизмов, путем которых МК играет роль в развитии кардиоваскулярных заболеваний, воздействует на клиническую картину у больных с диагностированным атеросклерозом, однако пока они не подтверждены.

Повышение уровня МК может усиливать окисление ЛПНП и способствовать липидной пероксигенации, а также может быть связано с повышенной продукцией свободных кислородных радикалов. Оксидантный стресс и увеличение оксигенации ЛПНП в стенке артерий играет роль в прогрессировании атеросклероза. МК вовлекается в адгезию и агрегацию тромбоцитов.

мосьвязь между повышенными показателями МК а также с гипертонической болезнью, диабетом II типа и метаболическим синдромом.

Ряд исследователей отмечают, что увеличение МК возможно благоприятно влияет на организм. Химическая структура мочевой кислоты идентична с триметилированным ксантин кофеином, поэтому может повысить умственную а также физическую работоспособность. Многие исследования в 1960–70–х годах отмечали, что у лиц с гиперурикемией отмечаются более высокий интеллект и быстрая реакция. Несмотря на то, что на аденозиновые рецепторы МК не оказывает влияние, в большинстве работах отмечается относительно небольшой биологический эффект, а так же возможно повлиял социально–экономический статус.

Ещё одно полезное свойство мочевой кислоты является антиоксидантное действие, которое блокирует супероксид, пероксинитрит а также катализирует с помощью железа окислительных реакций. Некоторые авторы отмечают, что увеличение МК возможно ключевой антиоксидант в плазме и предотвращает окислительный стресс, таким образом способствует продлению жизни. По результатам исследований, переливание МК пациентам увеличивает антиоксидантную активность в сыворотке а также может улучшить функцию эндотелия.

Определенная способность увеличенных показателей МК уменьшает пероксинитрит–опосредованное образования нитротирозина, что может свидетельствовать о нейропротекторных свойствах, это является важным при рассеянном склерозе, болезнях Паркинсона, инсульте и других заболеваниях. Результаты эпидемиологических исследований показывают, что у лиц с гиперурикемией существенно реже встречаются рассеянный склероз, болезнь Паркинсона и Альцгеймера, следует отметить, что инфузия МК уменьшает неврологические симптомы, во время

лет в котором участвовали более 1500 ранее не принимавших лечение пациентов с артериальной гипертензией, показало, что уровень МК в сыворотке крови это сильный предиктор сердечно-сосудистой заболеваемости и летальности.

Исследование пациентов сахарным диабетом 2 типа выявило увеличение встречаемости инсульта при повышении уровня МК. Следует отметить, что связь остается значительной и при исключении других сердечно-сосудистых факторов риска. Результаты Фрамингемского исследования показали, что связь между показателями МК и сердечно-сосудистыми заболеваниями незначительна.

Гиперурикемия была выявлена у 90% подростков с впервые выявленной артериальной гипертензией. Данные результатов исследований показывают, что коррекция гиперурикемии возможно предотвратит развитие кардиоваскулярных событий.

Следует отметить, что кристаллы моноурата натрия, а также растворимая МК при бессимптомной ГУ возможно приводит к повышению уровня воспалительных медиаторов а также привести к индуцированию пролиферации сосудистых гладкомышечных клеток *in vitro*. В ряде «провоспалительных» медиаторах имеется фундаментальное значение в патогенетическом аспекте атеросклеротического повреждения сосудов а также его осложнений. Исходя из этого необходима немного изменить питание, и произвести дальнейшие исследования.

Научные исследователи в Медицинском университете Джона Хопкинса (Балтимор, США) выявили, что у людей с «высокими нормальными» показателями МК гиперинтенсивное белое вещество головного мозга в 2,6 раз больше, в отличии от популяций со средними или низкими показателями [77]. Это доказывает роль МК в повышении риска цереброваскулярной болезни и возможно служит основой связи между увеличением МК и легкими когнитивными расстройствами у пожилых пациентов. Выявлена взаи-

1.3. Вклад генетических факторов в развитие ишемической болезни сердца, ассоциированной с бессимптомной гиперурикемией

Согласно современной концепции, ИБС рассматривается как полиэтиологическое заболевание с выраженной генетической детерминированностью. Анализу генетических особенностей, влияющих на развитие данного патологического состояния, уделяется большое внимание. В настоящее время существуют два подхода к поиску генов, предрасполагающих к развитию заболеваний с генетической детерминантой. В основе первого (ассоциационного) лежат гипотезы о возможной роли того или иного гена в развитии заболевания. Другой подход объединяет методы, свободные от априори выбранных гипотез. Это метод сцепления, основанный на позиционном картировании локуса и более современный метод полногеномного анализа ассоциаций (Genome Wide Association Studies –GWAS).

Генетическим исследованиям полигенных заболеваний во многом способствует детальное описание патогенеза изучаемых болезней. Зная молекулярные механизмы формирования заболеваний, можно наметить гены, белковые продукты которых имеют в этом наибольшее значение. Такие гены будут являться «кандидатами» на роль генов подверженности к заболеванию. Изучение их изменчивости в связи с патологическими состояниями позволит выявить наследственные молекулярные особенности, предрасполагающие к развитию болезни.

Молекулярные и клеточные механизмы реализации ССС сегодня достаточно хорошо изучены. Важная роль здесь принадлежит ферментам метаболизма гомоцистеина и фолатов, эндотелиальной дисфункции и оксидантного стресса, процессам синтеза и

экспериментов (например, это наблюдается при экспериментальном аллергическом энцефаломиелите).

Таким образом, анализ обзора современной литературы показывает, что ГУ – является сильным, независимым а также модифицируемым предиктором кардиоваскулярной и общей смертности у пациентов с кардиоваскулярными заболеваниями. Следовательно, необходимо разработать методы коррекции бессимптомной ГУ и доказать эффективность в рандомизированных и проспективных исследованиях.

рецептора тромбоцитов – гликопротеина GPIIa, рецептора к регуляторным пуринам - P2RY12).

К настоящему времени в рамках ассоциативного подхода рассмотрено более 300 генов-кандидатов развития ИБС, а также свыше 32 локусов идентифицировано в ходе GWAS-исследований. Несмотря на огромное количество работ по данной тематике, выполненных в ведущих лабораториях по всему миру, данные о влиянии тех или иных генов на развитие ИБС в большинстве случаев носят противоречивый характер. Причина этому – этнические различия; плейотропный эффект генов; наличие субклинических фенотипов; неучтённые факторы окружающей среды, оказывающие влияние на фенотипическое проявление генетических особенностей индивида и т. д.

В последние годы наблюдается значительный интерес к роли вариаций в генах, кодирующих ферменты, участвующие в метаболизме гомоцистеина и фолиевой кислоты. Эти полиморфизмы, как полагают, повышают риск развития ИБС, хотя механизм, с помощью которого это может произойти, не ясен. Несколько молекулярно-эпидемиологических исследований оценивали роль полиморфизмов генов метионинсинтетазы (MTR) A2756G, метионинсинтаза редуктазы (MTRR) A66G, и бетаингомоцистеинметил-трансферазы (BHMT) G742A и некоторых других в патогенезе ИБС; ассоциации между этими полиморфизмами и риском ИБС остаются противоречивыми. Одним из наиболее крупных исследований, посвященных изучению влияния ОНП MTHFR C677T на риск развития ИБС, является мета-анализ данных 80 клинических исследований (26000 больных ИБС и 31183 здоровых лиц контрольной группы из популяций Европы, Северной Америки, Азии и Австралии), который продемонстрировал большую гетерогенность результатов. Так, эффект носительства генотипа MTHFR 677TT, ассоциированного с гипергомоцистеинемией, в отношении риска ИБС оценивался от протективного до

деградации межклеточного матрикса, реакциям воспаления и иммунного ответа, системе гемостаза и т. д. В соответствии с теми процессами, в которые вовлечены кодируемые ими белки можно выделить несколько групп генов-кандидатов:

- гены ферментов метаболизма гомоцистеина и фолатов (метилентетрагидрофолат редуктазы MTHFR; метионин синтазы (MTR или MS); редуктазы метионин синтазы (MTRR), тимидилат синтазы (TYMS));

- гены, нарушения в функционировании которых могут способствовать развитию эндотелиальной дисфункции и оксидантного стресса (ген диметиларгинин диметиламингидролазы-1 (DDAH1); гены нейрональной (nNOS или NOS-1) и эндотелиальной (eNOS или NOS-3) синтаз оксида азота; ген GTP циклогидролазы IGCH1; ген CYBA, кодирующий мембранную α -субъединицу (p22phox) флавоцитохрома b-245, входящего в состав мультикомпонентного ферментного комплекса NADPH – оксидаза (русск. НАДФ(Н)-оксидаза); гены параоксоназ PON1 и PON3);

- гены, продукты которых поддерживают физиологический баланс между процессами синтеза и деградации межклеточного матрикса (гены матриксных металлопротеиназ MMPs – MMP3, MMP9, MMP2, MMP7, MMP12 и ингибиторов тканевых металлопротеиназ TIMPs (TIMP1, TIMP2, TIMP3);

- гены, продукты которых вовлечены в каскад реакций воспаления и иммунного ответа (гены интерлейкинов – IL-1альфа, IL-1бета, IL-10, IL-6, IL-18 их рецепторов – IL4R; антогониста рецептора интерлейкинов IL-1RN; ген С-реактивного белка CRP);

- гены системы гемостаза (гены фибриногена FGAи FGB; ген фактора фон Виллебранда VWF; ген ингибитора активации плазминогена I типа (PAI-1); гены, кодирующие плазменные факторы свертывания крови – FV, FII(протромбин), FVII; ген мембранного

ляется фактором риска) в популяции Ирана. В исследовании А. Levinsson и др. [91] ассоциации 58 однонуклеотидных замен в генах NOS с развитием ИБС и артериальной гипертензии показано, что на развитие ИБС оказывают влияние ОНП в гене NOS1 rs3782218 и rs2682826 и NOS3 rs1549758, а с артериальной гипертензией ассоциированы полиморфные сайты NOS1 rs3782218 и NOS3 rs3918226. В. Brown и др. [61] анализировали связь с ИБС полиморфизмов NOS3 rs1800779 (-A922G) и rs1799983(G894T). Ни для одного из вариантов не был достигнут порог статистической значимости, однако показан пониженный риск развития ИБС и ИМ у лиц старше 50 лет с гаплотипом AT по гену NOS3 (-922A, 894T), который встречается в популяции с частотой 11%. R. Sattaras-Togtes и соавт. [64] проанализировали 78 ОНП в генах NOS в 30 популяциях Европы, Северной Африки, Центральной Азии и выявили 4 ОНП, ассоциированных с риском развития ИМ: rs3793342, rs3918188, упомянутый ранее rs17999833 в гене NOS3 и rs3782219 в гене NOS1. Анализ распределения ассоциированного с генами NOS риска продемонстрировал существенную вариативность риска от носительства неблагоприятных аллелей в зависимости от популяции. Так, показано, что наименьший риск отмечен для жителей юга Европы с постепенным увеличением по направлению к северу и северо-востоку до максимальных значений в Великобритании, Польше и Финляндии (Россия в данное исследование включена не была). Кроме того, повышенный риск отмечался в Испании, Турции, на Среднем Востоке. Вопрос, с чем преимущественно связаны выявленные межпопуляционные различия, обусловлены ли они различиями в факторах внешней среды или же в большей степени связаны с тем, что эффект от конкретного локуса может быть модифицирован неучтенными полиморфными вариантами, влияющими на фенотип, – остается открытым.

выраженного негативного [92]. Более поздние данные свидетельствуют о том, что ОНП MTHFR C677T приводит к снижению активности MTHFR, генотип 677TT ассоциирован с более высокими уровнями ГЦ по сравнению с вариантом 677CC, однако клиническая эффективность идентификации данного ОНП не доказана [118].

Р. Ashfield-Watt и соавт. [53] показали, что различия в концентрации ГЦ у носителей разных генотипов по полиморфизму MTHFR C677T зависят от содержания фолатов в плазме крови (сильно выражены при низком уровне фолатов и исчезают после применения богатой фолатами диеты и/или препаратов фолиевой кислоты). С целью объяснения гетерогенности имеющихся результатов в отношении влияния ОНП MTHFR 677CT на риск развития ИБС S. Lewis и др. [87] выполнили анализ ассоциации средних концентраций ГЦ в плазме крови носителей генотипов TT и CC с риском развития данной сердечно-сосудистой патологии. Полученные данные убедительно свидетельствуют о позитивной связи между оцениваемыми параметрами.

Аллельный полиморфизм генов, вовлеченных в контроль биосинтеза NO, может оказывать влияние на содержание NO и, тем самым, на риск развития сосудистых катастроф [114]. Согласно данным Human Genome Epidemiology (HuGE) Navigator browser (www.hugenavigator.net), гены NOS являются одними из самых изучаемых в связи с проблемой ИБС (ИМ), а также гипертензией и сахарным диабетом. Результаты мета-анализа ассоциативных исследований по изучению однонуклеотидного полиморфизма (ОНП) NOS3 rs1799983 (G894T, Glu298Asp) и rs2070744 (T-786C) свидетельствуют об ассоциации минорных аллелей этих полиморфизмов с риском развития ИБС [93]. Полученные данные согласуются с данными мета-анализа, выполненного ранее J. Casas и соавт. [65]. S. Salimi и соавт. [110] подтвердили ассоциацию ОНП rs2070744 с риском развития ИБС (аллель С яв-

вается и ген TGFB1, кодирующий трансформирующий фактор роста β (transforming growth factor- β). К числу атеропротективных свойств цитокина TGF- β исследователи относят способность к стабилизации фиброзной бляшки, ингибирование пролиферации клеток гладких мышц сосудов и препятствование миграции эндотелиальных клеток, однако, дисрегуляция функционирования TGF- β может нарушать эти процессы. D. Morris и соавт. [104] провели мета-анализ исследований, выполненных преимущественно в популяциях Западной Европы, по изучению связи между полиморфизмом сайтов rs1800468 (G-800A), rs1800469 (C-509T), rs1800471 (913G/C), rs1800472 (788C/T), rs1800470 (29C/T) в гене TGFB1 и клиническими точками развития ИБС (ИМ, нестабильная стенокардия, внезапная сердечная (коронарная) смерть). Повышенный риск ИБС (ИМ), согласно результатам мета-анализа, выявлен у носителей минорных аллелей по сайтам rs1800469, rs1800470 и rs1800471. Точный механизм, объясняющий выявленные ассоциативные особенности, неизвестен. В случае полиморфного сайта rs1800469 статистически значимых различий по концентрации циркулирующего TGF- β 1 между пациентами с ИБС (ИМ) и группой здоровых добровольцев, имеющих тот же генотип, не отмечалось. По мнению авторов, данный факт свидетельствует о том, что изменение содержания TGF- β 1 не является причиной развития ИБС. Однако этот вывод является спорным, поскольку циркулирующие уровни TGF- β 1 не отражают реальных локальных уровней TGF- β 1 в сосудах, напрямую вовлеченных в патогенез ИБС [95]. Y. Lu и соавт. провели мета-анализ влияния полиморфных сайтов в гене TGFB1 rs1800468 (G-800A), rs1800469 (C-509T), rs1982073 (T868C), rs1800471 (G913C), rs1800472 (C11929T), rs1800470 (T869C) на риск развития ИБС в популяциях Европы. Ассоциация была выявлена для однонуклеотидных замен в сайтах rs1800469 (как и в работе [103]) и rs1982073. Повышенный риск ассоциирован с минорны-

Согласно результатам экспериментальных и клинических исследований IL-18 играет ключевую роль в процессах воспаления, приводящих к атеросклерозу [108], и ассоциирован с нестабильностью атеросклеротических бляшек и тяжестью ИБС, верифицированной на аутопсийном материале ($p=0,026$) [90]. Аллель С полиморфного сайта rs187238 (G-137C) в промоторе гена IL18 ассоциирован со сниженной транскрипционной активностью гена и, соответственно, пониженным синтезом IL-18. J. Hernesniemi и соавт. [90] анализировали влияние данного полиморфизма на риск ИБС и внезапной сердечной (коронарной) смерти в популяции Финляндии. У носителей аллеля -137C отмечен сниженный риск внезапной смерти, обусловленной ИБС. В работе W. Liu и соавт. прослежена ассоциация между носительством аллеля -137G и повышенным риском рестеноза после операции стентирования [99]. В то же время, в проспективном исследовании T. Opstad и соавт. [108] связь между полиморфизмом промотора гена IL18 в сайтах rs187238 (G-137C) и rs1946518 (C-607A) и клиническими точками исследования (нефатальный острый ИМ, инсульт, нестабильная стенокардия, общая смертность от сердечно-сосудистой патологии) не выявлена. Однако авторы получили интересные данные в отношении сайта IL18 rs5744292 (A183G), локализованного в 3'-нетранслируемой области гена и снижающего уровень циркулирующего IL-18. У носителей аллеля 183G общая смертность была снижена на 35% ($p=0,04$). T. Opstad и соавт. отмечают важность определения содержания IL-18 в сыворотке крови, поскольку данный показатель является прогностическим маркером развития острого ИМ, и предполагают, что, результат генотипирования по полиморфизму IL18 A183G может служить важным прогностическим маркером развития острых эпизодов у пациентов с ИБС, однако, для подтверждения этого требуются дальнейшие исследования. В качестве гена-кандидата, который может оказывать влияние на развитие ИБС, рассматри-

Изучение генетических механизмов развития атеросклероза позволило выявить значимые ассоциации полиморфизмов ряда генов, кодирующих синтез ключевых ферментов и аполипопротеинов, участвующих в липидном обмене. Известно, что определенные полиморфизмы генов, кодирующих синтез аполипопротеинов, приводят к образованию дефектных в функциональном отношении белков и могут способствовать развитию дислиппротеидемий. Наглядный тому пример - полиморфизм гена аполипопротеина E – APOE (аполипопротеины – многофункциональные белковые компоненты липопротеидов). Известны 3 основных аллеля гена (E2, E3, E4), которые характеризуются различиями в аминокислотном составе продукта гена в положениях 112 и 158. Генотип E3E3 условно рассматривается как нормальный из-за более частого обнаружения среди здоровых лиц. Присутствие аллеля E2 ассоциируется с гиперхолестеринемией и гипертриглицеридемией, генотип E2E2 – нарушениями метаболизма липидов, свойственными семейной ремнантной гиперлипидемии (III тип дислиппротеидемии по D. Fredrickson). Присутствие аллеля E4, особенно в гомозиготном состоянии гена, связывают с риском развития осложненного течения инфаркта миокарда.

Согласно современным представлениям о развитии ИБС приведенных в предыдущих подглавах, гиперурикемия стоит в ряду основных этиопатогенетических факторов этих наиболее распространенных неинфекционных заболеваний сердечно-сосудистой системы.

Результаты исследований последних лет свидетельствуют о тесной взаимосвязи полиморфизмов генов *SLC2A9*(*GLUT9*) и *SLC22A12*(*URAT1*) с концентрацией мочевой кислоты в сыворотке крови. В связи с этим рассмотрим некоторые аспекты гена *SLC2A9* и ген *SLC22A12*[122].

Официальное название гена *SLC2A9* - растворенное вещество-носитель облегчающее перенос глюкозы. *SLC2A9* является

ми аллелями обоих полиморфизмов, а сочетанное носительство двух неблагоприятных аллелей повышает риск ИБС на 15%.

Полиморфизмы генов, кодирующих активность компонентов ренин-ангиотензинового каскада, ассоциированы с риском развития АГ, гипертрофии левого желудочка, инфаркта миокарда. Генетический риск этих синдромов и заболеваний ассоциирован с гомозиготами по аденину в –6 позиции промоторной области гена ангиотензиногена (генотип AA гена AGT), делеции в 16 интроне гена АПФ (генотип DD гена ACE), цитозину (позиция 1166) гена рецептора 1 типа к ангиотензину II (CC-генотип ATR1). При наличии II-генотипа гена АПФ (гомозигота по инсерции гена ACE, интрон 16) повышен генетический риск развития синдрома инсулинорезистентности и сахарного диабета II типа. Вместе с тем, выявлены связи AA-генотипа гена ангиотензиногена с повышенной способностью канальцев почек к реабсорбции натрия и задержке воды, DD – генотипа гена АПФ – с риском рестеноза коронарных сосудов, а С-аллель гена рецептора к ангиотензину II ассоциирован с увеличением жесткости аорты и нарушениями ритма сердца у пациентов с ИБС. Показано, что аллели DD гена ангиотензинпревращающего фермента, H^{+/+} гена липопротеинлипазы и E3E4 увеличивают вероятность развития ИМ у больных ИБС [57]. Наличие у пациента генотипа DD повышает вероятность развития повторного ИМ. Носительство аллеля гена DD ассоциировано с личностно-поведенческими особенностями, которые являются психологическими факторами риска ИБС и predisполагают к позднему обращению за медицинской помощью [26]. Аллель χ^2 гена аполипопротеина E и аллель H гена липопротеинлипазы чаще встречаются у больных ИБС в возрасте старше 90 лет, чем у более молодых пациентов, что позволяет рассматривать их в качестве маркеров стабильного течения ИБС.

данные об их ассоциации с развитием ишемической болезни сердца.

Таким образом, анализ ранее не изученных в узбекской популяции полиморфных вариантов данных генов при ИБС, ассоциированных с дисфункцией эндотелия и бессимптомной гиперурикемией, позволит не только выявить риск развития данного заболевания, но и адекватно повлиять на выбор тактики лечения пациентов с точки зрения персонафицированной медицины, в том случае, если заболевание уже развилось.

официальным символом гена. Цитогенетический адрес гена 4p16.1. Подробнее остановимся на нормальной функции и изменениях, связанных с состоянием здоровья. Так, ген *SLC2A9* обеспечивает инструкцией белок, называемый транспортером глюкозы (GLUT9). Этот белок встречается в основном в почках, в частности, в проксимальных канальцах. Эти структуры помогают поглощать необходимые питательные вещества, воду и другие материалы в кровь и выделяют ненужные вещества с мочой. В проксимальных канальцах, белок помогает транспортировать мочевую кислоту, являющуюся побочным продуктом некоторых нормальных химических реакций в организме. Белок помогает поглощать GLUT9 мочевой кислоты (или аналогичный вариант этого вещества под названием уратов) в кровотоки или выпустить его с мочой, в зависимости от потребностей организма. Белок GLUT9 также играет роль в реабсорбции и выведения глюкозы. Некоторые исследования показали, вариации гена *SLC2A9* связаны с подагрой и подагрическим артритом. Другие исследования, не нашли связи между *SLC2A9* генных вариантов и подагрой. Ген *SLC22A12* - анионный транспортер мочевой кислоты. *SLC22A12* является официальным символом гена и кодирует URAT-1 (Uric Acid Anion Transporter 1) – анионный транспортер мочевой кислоты. Цитогенетический адрес гена 11q13.1. Белок, кодируемый этим геном, действует в качестве переносчика уратов регулирования уровня уратов в крови. Этот белок является неотъемлемой частью мембранного белка, впервые он найден в эпителиальных клетках проксимальных канальцев почек. Повышенный уровень сывороточных уратов, связан с мутациями в этом гене.

Несмотря на большое количество оригинальных статей и обзоров, посвященных изучению полиморфизмов генов *SLC2A9*(GLUT9) и *SLC22A12*(URAT1), практически отсутствуют

му при выборе стратегии важен не только сиюминутный расчет стоимости фармакотерапии, но и долговременный клинико-экономический прогноз влияния выбранного способа лечения на течение заболевания. Руководства Европейской кардиологической ассоциации (2006 г.), Американской ассоциации сердца и Всероссийского научного общества кардиологов объединяют ЛС в две группы: препараты, улучшающие прогноз у пациентов со стенокардией, и препараты для купирования симптомов [81; 87]. К первой группе относятся: ингибиторы агрегации тромбоцитов (ацетилсалициловая кислота, клопидогрел), гиполипидемические средства (статины), бета-адреноблокаторы (β -АБ) у пациентов после инфаркта миокарда, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) (периндоприл и рамиприл). Препараты этой группы рекомендуются всем пациентам с диагнозом стенокардия при отсутствии противопоказаний. Ко второй группе антиангинальных препаратов, предупреждающих приступы стенокардии за счет профилактики ишемии миокарда, повышающих переносимость физической нагрузки, улучшающих качество жизни и снижающих частоту осложнений, относятся: β -АБ, нитраты, пролонгированные блокаторы кальциевых каналов (БКК), препараты с метаболическим механизмом действия (три-метазидин).

Реальная картина потребления ЛС пациентами со стабильной стенокардией отражена в специальных фармако-эпидемиологических исследованиях, а также может быть получена при анализе публикаций результатов клинических испытаний, в которых подробно описывается терапия пациентов на момент включения в исследование. Завершенное в 2005 г. исследование EuroHeartSurvey, целью которого было оценить соответствие реальной практики лечения стабильной стенокардии в разных странах существующим руководствам, показало, что после обращения к кардиологу пациенты с установленным диагнозом получа-

1.4. Современные подходы к фармакотерапии ИБС с учетом бессимптомной гиперурикемии

По данным ВОЗ отмечается неуклонный рост как общей заболеваемости болезнями системы кровообращения (БСК), так и общей заболеваемости ишемической болезнью сердца (ИБС) [19]. Ишемическая болезнь сердца вносит и, как прогнозируется, будет вносить наибольший негативный вклад в структуру смертности. Около 12% смертей от ИБС приходится на трудоспособный возраст. Данная ситуация диктует необходимость улучшения качества лечения пациентов с ИБС, стенокардией и активного внедрения инновационных подходов в лечении данной патологии.

Лечение стенокардии преследует две основные цели. Первая – улучшить прогноз и предупредить возникновение инфаркта миокарда (ИМ) и внезапной смерти и, соответственно, увеличить продолжительность жизни. Вторая – уменьшить частоту и снизить интенсивность приступов стенокардии и таким образом улучшить качество жизни пациентов [34]. В настоящее время существует целый ряд национальных и международных документов, определяющих основные немедикаментозные и медикаментозные подходы к лечению стенокардии. Их объединяет постулат о том, что при равной клинической эффективности терапевтических стратегий в отношении облегчения симптомов болезни предпочтение следует отдавать лекарственным средствам (ЛС), обладающим доказанным влиянием на прогноз заболевания в отношении развития фатальных и нефатальных осложнений заболевания. Невзирая на то, что значительную часть бюджета заболевания составляет фармакотерапия, большая часть экономического бремени ИБС, включая стабильную стенокардию, в развитых странах приходится на не прямые расходы [101, 113]. Поэто-

УМК и сердечно-сосудистой патологией наблюдалась во всех подгруппах, включая больных с/без признаками болезней почек, лечаемыми диуретиками, и тех, кто их не принимал. Опираясь на важность УМК и осуществляемый контроль всех известных факторов риска, можно полагать о сильной независимой связи с кардиоваскулярной патологией. Фактически, различие в 1,45 мг/дл (0,086 ммоль/л) связано с 22% различий в событиях. Этот показатель можно представить лучше, при сравнении УМК с другими известными факторами риска. При мультивариантном анализе увеличение УМК на 1 мг/дл повышает встречаемость кардиоваскулярных заболеваний на 10% у больных с артериальной гипертонией, что соответствует увеличению САД на 10 мм рт.ст. или увеличению уровня холестерина на 20 мг/дл. Анализируя данные было выявлено наличие взаимосвязи между применением диуретиков, УМК и сердечно-сосудистой патологией: у больных, принимавших диуретическую терапию повышение УМК приводит к развитию сердечно-сосудистых заболеваний значительно чаще [6].

Далее Franse et al. проводили исследования, где определяли уровень МК среди участников SHEP исследования, которые получают антигипертензивную терапию диуретиками [82]. В данном плацебо-контролируемом исследовании в качестве экспериментального препарата применялся диуретик. К истечению 1 года исследования лишь у 50% больных, которые получают активную терапию, УМК повысился, по крайней мере, на 1 мг/дл. Далее все больные были распределены на 2 группы: тех, у кого УМК увеличивался в сравнении с плацебо группой, и тех, у кого он не увеличивался. В данном исследовании выявлено, что лечение положительно влияло на снижение встречаемости инфаркта миокарда, но лишь у тех пациентов, у кого УМК не поднимался выше 1 мг/дл. У больных с повышенным УМК 0,06 ммоль/л отмечались такие же показатели кардиоваскулярной патологии, как в плацебо

ют аспирин в 78% случаев, статины – в 48%, β -АБ – в 67% [74]. Только 13% из 3779 человек, включенных в исследование, были подвергнуты хирургическому лечению. Пациенты, включенные в Североамериканское исследование COURAGE (1998 –2006 гг.), получали антитромбоцитарные препараты в 94% случаев, β -АБ – в 86%, БКК – в 52%, статины – в 93% [60]. Российское фармакоэпидемиологическое исследование ПЕРСПЕКТИВА показало, что антитромбоцитарные препараты назначались пациентам в 83% случаев, β -АБ – в 79%, БКК – в 31%, статины – в 72% [7]. В исследованиях ПЕРСПЕКТИВА и COURAGE описаны эпидемиологические характеристики пациентов со стабильной стенокардией, в частности сопутствующие заболевания: АГ (91% и 75% соответственно), СД (22% и 46%), гиперлипидемия (68% и 46%), а также анамнестические данные: доля курящих (19% и 22%), семейный анамнез ИБС (55% и 50%) [63]. По итогам этих и других исследований был определен ряд проблем, связанных с фармакотерапией пациентов со стенокардией: низкие дозы антиангинальных препаратов; отсутствие контроля за частотой сердечных сокращений (ЧСС) при лечении β -АБ; полипрагмазия. В исследованиях КОРОНАР был сделан вывод, что у 8 из 10 пациентов с ИБС, несмотря на текущую терапию, сохраняются приступы стенокардии, которые значительно ухудшают качество жизни пациентов. При этом у большинства пациентов с ИБС (62%) сохраняется неблагоприятный прогностический фактор – ЧСС более 70 уд/мин [32].

Поскольку главной целью лечения хронической ИБС является снижение заболеваемости и смертности, то в любой схеме медикаментозной терапии у больных с органическим поражением коронарных артерий и миокарда обязательно должны присутствовать препараты с доказанным положительным влиянием на прогноз при этом заболевании — если только у конкретного больного нет прямых противопоказаний к их приему.

В настоящее время антагонисты кальция считаются препаратами второго ряда вслед за β -блокаторами у больных стенокардией напряжения. Несомненными достоинствами антагонистов кальция является широкий спектр их фармакологических эффектов, направленных на устранение проявлений коронарной недостаточности – антиангинальный, гипотензивный, антиаритмический эффекты. Благоприятно сказывается терапия этими препаратами и на течении атеросклероза. Верапамил и дилтиазем следует использовать в тех случаях, когда β -блокаторы больному противопоказаны (обструктивный бронхит, бронхиальная астма) или вызывают побочные эффекты (выраженная синусовая брадикардия, синдром слабости синусового узла, общая слабость, замедление атриовентрикулярной проводимости, импотенция и др.). По данным [25] контролируемых исследований у больных ИБС со стабильной стенокардией рекомендуемые эквивалентные дозы антагонистов кальция составляют для нифедипина 30–60 мг/сут, для верапамила – 240–480 мг/сут, для дилтиазема – 90–120 мг/сут, для амлодипина – 5–10 мг/сут. Положительное действие амлодипина при ИБС может быть связано с его способностью уменьшать пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов, снижать общий метаболизм и накопление липидов, а также восстанавливать нарушенную эндотелий зависимую вазодилатацию коронарных артерий.

Протективное влияние ингибиторов АПФ в отношении развития атеросклероза, по-видимому, обусловлено сложным механизмом их действия: снижением уровня ангиотензина II и повышением продукции оксида азота, а также улучшением функции эндотелия сосудов. Одним из механизмов антиишемического действия ингибиторов АПФ является и артериовенозная периферическая вазодилатация, устраняющая гемодинамическую перегрузку сердца (как заполнением, так и сопротивлением) и снижение давления в желудочках. Кроме того, препараты оказывают

прямое положительное действие на коронарный кровоток, уменьшая вазопрессорные симпатико-адреналовые эффекты, потенцируя эффекты нитро препаратов (часто назначаемых больным стенокардией) и устраняя толерантность к ним, а также оказывая непосредственное вазодилатирующее действие на коронарные сосуды. Ингибиторы АПФ в последние годы рассматриваются в качестве препаратов, обладающих независимым кардиопротективным эффектом. Результаты исследований SOLVD и CAMELOT [120] свидетельствуют, что препарат эналаприл уменьшает риск развития повторного ИМ и данный эффект не зависит от способности снижать АД. Данные проспективного многоцентрового исследования HOPE [129] с рамиприлом подтвердили, что препарат достоверно снижает смертность от ССЗ, предупреждает развитие ИМ и инсульта у больных с высоким риском без сердечной недостаточности.

Стало известно, что статины наряду с гиполипидемическим действием, статины обладают плеiotропными (дополнительными) эффектами. Лечебное действие статинов связано со стабилизацией атеросклеротических бляшек, с уменьшением их склонности к разрыву, улучшением эндотелиальной функции, уменьшением склонности коронарных артерий к спастическим реакциям, с подавлением реакций воспаления. Статины положительно влияют на ряд показателей, определяющих склонность к образованию тромбов – вязкость крови, агрегацию тромбоцитов и эритроцитов, концентрацию фибриногена. Кроме того, статины (в частности, симвастатин) восстанавливают функциональное состояние эндотелия, приводят к уменьшению ишемии, снижают сосудосуживающие, проатерогенные и провоспалительные факторы [25].

На сегодняшний день известно, что бессимптомный высокий уровень мочевой кислоты — это мощный фактор риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, ожирения, атеросклероза, старческого слабоумия, импотенции и др. В связи с этим возрос

интерес к лекарственным препаратам с дополнительным фармакологическим действием, направленным на устранение нарушений обмена МК. Недавние исследования показали, что относительно новый препарат лозартан – блокатор ангиотензиновых рецепторов, вместе со своим неактивным предшественником имеет способность блокировать реабсорбцию секретированной мочевой кислоты в проксимальном канальце почки, значительно снижая уровень мочевой кислоты [54]. На повышенный уровень мочевой кислоты по данным некоторых авторов, благоприятное влияние могут оказывать антагонисты кальция, в частности, иерадипин [20].

Несомненно, большой научный интерес для изучения влияния на функцию эндотелия представляют **четыре основные категории** лекарственных средств: замещающие естественные протективные эндотелиальные субстанции - стабильные аналоги PG12, нитровазодилататоры, r-tPA; ингибиторы или антагонисты эндотелиальных констрикторных факторов - ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), антагонисты ангиотензин II-рецепторов, ингибиторы ТхА2-синтетазы и антагонисты ТхФ2-рецепторов; цитопротективные вещества: свободнорадикальные скавенгеры супероксиддисмутазы и пробукол, лазароидный ингибитор продукции свободных радикалов; гиполипидемические препараты. Так, в патогенезе ЭД важная роль отводится развитию воспаления и пролиферации сосудистой стенки. Показано, что альфа-токоферол блокирует многие ключевые механизмы развития воспаления: продукцию IL-1 активизированными моноцитами, адгезию моноцитов к эндотелиальным клеткам, продукцию моноцитами хемотаксических белков и IL-8 артериальными эндотелиальными клетками, LDL-индуцированную пролиферацию клеток гладких мышц, агрегацию тромбоцитов, активацию NADPH оксидазы путем предотвращения мембранной транслокации и фосфорилирования, продукцию коллагена альфа-1 фибробластами человека и в печени C57BL/6 мышей и возрастное увеличение экспрессии коллагеназы фибробла-

стами кожи человека [Frei B., 1999.; Brigelius-Flohe R.; Kelly F.J. et al., 2002]. Рядом исследований также установлены прямые эффекты флавоноидов на функцию эндотелия. Установлено, что флавоноиды: 1) могут выступать в качестве «ловушек» NO радикалов; 2) стимулировать синтез NO через экспрессию eNOS; 3) тормозить образование NO через подавление iNOS, гиперпродукция которого данным ферментом связана с окислительным стрессом через взаимодействие NO с O₂ — с образованием ONOO⁻, реактивного метаболита, опосредующего повреждение тканей, в том числе эндотелиоцитов, увеличивая их десквамацию; 4) стимулировать ЭЗВД [Karim M. et al., 2000]. Установлено, что включение цитопротекторов (триметазидин, милдронат) в состав комплексной сердечно-сосудистой терапии увеличивает степень эндотелий-зависимой вазодилатации, снижает выраженность дисфункции сосудистого эндотелия, способствует уменьшению величины комплекса интима медиа [Хлебодаров Ф.Е. с соавт., 2009]. В этих же исследованиях выявлена большая способность милдроната улучшать морфофункциональные параметры сосудистого эндотелия, чем у триметазида.

В настоящее время рассматривается перспективность изучения экспрессии сигнальных молекул (генетических биомаркеров) в рамках персонифицированной медицины. Так, если ранее считалось, что лекарственные препараты могут быть универсальными при лечении какого-либо заболевания, то современные биомедицинские исследования свидетельствуют о том, что эффективность применения того или иного лекарственного средства зависит от генетических и эпигенетических факторов, среди которых ключевое место занимают сигнальные молекулы, осуществляющие широкие межклеточные взаимодействия; нарушения последних лежат в основе патогенеза многих заболеваний [107; 109]. Следовательно, изучение экспрессии сигнальных молекул (биомаркеров) у конкретного пациента при той или иной патологии можно рассматри-

вать как основной методологический подход к выбору адекватной схемы лечения и оценке эффективности проводимой терапии.

Установлено, что реакции на препарат фозиноприл (ингибитор ангиотензинконвертирующего фермента) у пациентов с ГБ зависят от полиморфизма гена данного фермента. Специальные исследования позволили разработать тест, базирующийся на молекулярной диагностике полиморфизмов ряда генов, ассоциированных с ГБ, на основе которого проводили подбор наиболее эффективного антигипертензивного средства: β -адреноблокаторов, блокаторов кальциевых каналов, диуретиков и их сочетания [93]. Предложено также использовать анализ полиморфизма генов липопротеинлипазы, аполипопротеина Е и I/D (кодирующих полиморфизм ангиотензинпревращающего фермента) у больных ИБС разного возраста со следующими вариантами течения заболевания: стабильной стенокардией II–III функционального класса, нестабильной стенокардией, ИМ, постинфарктным кардиосклерозом для первичной и вторичной профилактики ИБС [27].

Таким образом, проведенных исследований подтверждающих таргетную эффективность и безопасность применения различных групп ЛС с учетом экспрессии сигнальных молекул в лечении пациентов с ИБС, стенокардией крайне мало. Представляется интересным в рамках данного исследования изучить воздействие препаратов кандесартан и небивалол в зависимости от наличия того или иного набора или экспрессии сигнальных молекул (генетических маркеров) при изучаемой патологии и оценить их клиническую эффективность для включения в индивидуальные схемы рациональной фармакотерапии ИБС.

ГЛАВА 2

2.1. Клиническая характеристика обследованных пациентов

ГЛАВА 2

2.1. Клиническая характеристика обследованных пациентов

Настоящее исследование основывается на результатах наблюдения за пациентами с ИБС ассоциированной БГУ, проведенного в отделении неотложной терапии Самаркандского филиала Республиканского научного центра экстренной медицинской помощи (РНЦЭМП) в период прохождения стационарного лечения с 2012-2016 годы. В исследование включались пациенты, подписавшие информированное согласие на участие.

Среди всех пациентов с ИБС ассоциированной БГУ было 183 мужчин (41,1%) и 258 женщин (58,9%) (рис. 1).

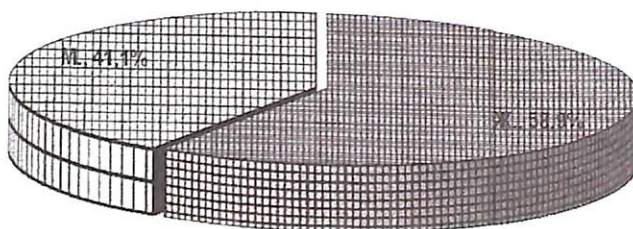


Рис. 1. Распределение пациентов с ИБС ассоциированной БГУ по полу.

При распределении пациентов с ИБС ассоциированной БГУ по возрасту согласно классификации ВОЗ в группе 36-44 лет было 66 человек (14,9%), из них 49 мужчин (74,2%) и 17 женщин (25,8%), в группе 45-59 лет (средний возраст) было 89 человек (20,1%), из них 50 мужчин (56%) и 39 женщин (44%), от 60 до 74 лет (пожилые) - 240 чел. (54,4%), из них мужчин - 132 (55%) и 108 женщин (45%), возрастную группу старческого возраста (75-89 лет) составляли 46 чел. (10,4%), среди них - 27 мужчин (59%) и 19 женщин (41%) (рис. 2).

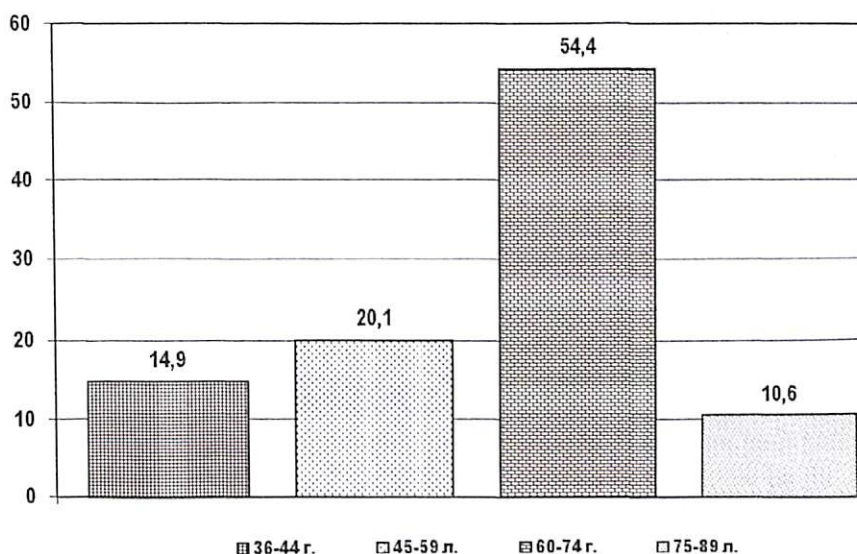


Рис. 2. Распределение пациентов с ИБС ассоциированной БГУ по возрасту

Проведено распределение пациентов с ИБС ассоциированной БГУ на группы в зависимости от клинического течения ИБС.

По результатам ЭКГ и клинических проявлений стабильная стенокардия (СС) напряжения регистрировалась у 323 чел. (73,3%), при этом СС напряжения II функционального класса (ФК) определялась у 192 (59,4%) пациентов, III ФК - у 114 (35,2%) пациентов, IV ФК - у 17 (5,5%) пациентов (согласно рекомендациям по диагностике и лечению стабильной стенокардии, 2009 г.), нестабильная стенокардия отмечалась у 118 (26,7%) человек (рис. 3).

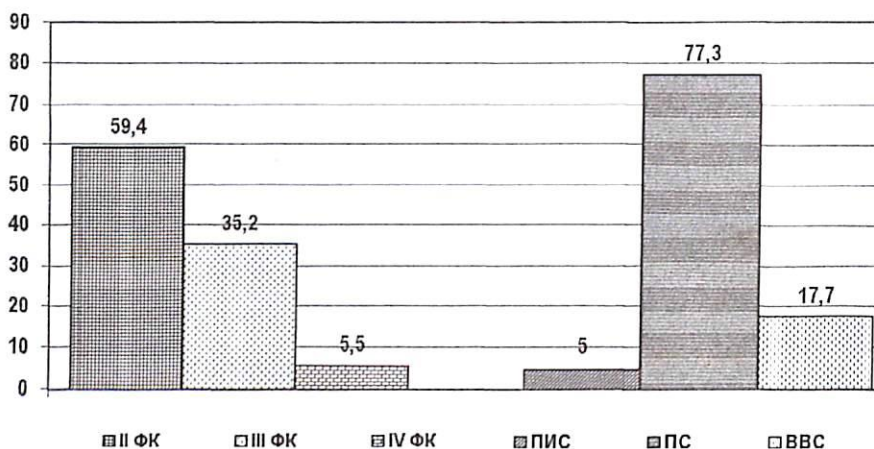


Рис. 3. Количество пациентов с ИБС ассоциированной БГУ со стабильной стенокардией напряжения и нестабильной стенокардией, %.

У 32 (11%) пациентов в анамнезе регистрировался инфаркт миокарда (ИМ), из них повторные ИМ в количестве 2 - были у 5 чел (16%). У 7 пациентов после ИМ прошло время - от 1 до 6 месяцев, у 18 пациентов - от 6 до 12 месяцев, а у 7 - более 12 месяцев (рис. 4).



Рис. 4. Распределение больных ИБС по времени после перенесенного ИМ в анамнезе, %.

По данным ЭКГ и эхокардиографии у 32 (11,0%) пациентов отмечен постинфарктный кардиосклероз. Аневризма левого желудочка обнаружена у 4 (12,5%) больных.

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) I степени регистрировалась у 2 (1%) пациентов, II А степени – у 47 пациента (26%), II Б – у 134 пациентов (73%).

При распределении пациентов в зависимости от нарушения сердечного ритма в клиническом течении ИБС, наличие аритмии было выявлено у 42 (9,5%) пациентов. Нарушение функции проводимости зафиксировано у 12 (2,7%) больных (атриовентрикулярная блокада I и II степени – у 4 пациентов, полная внутрижелудочковая блокада - у 2 пациентов, блокада левой ножки пучка Гиса – у 6 пациентов). У 30 (6,8%) больных наблюдалось нарушение автоматизма и возбудимости миокарда (фибрилляция предсердий – у 23 пациентов, желудочковая экстрасистолия - у 6 чел., суправентрикулярная экстрасистолия - у 1 чел.).

Практически у всех обследованных пациентов имелось от 1 до 3 сопутствующих заболеваний в стадии клинической ремиссии или медикаментозно контролируемых. Наиболее частой сопутствующей патологией была гипертоническая болезнь – у 99

(22,4%) пациентов, хронический гастрит в стадии ремиссии регистрировался у 8 (1,8%) пациентов, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии ремиссии - у 9 (2,0%) пациентов, аденома предстательной железы – у 14 (3,1%) пациентов, ожирение II-III степени, метаболический синдром – у 56 (12,6%) пациентов.

При распределении пациентов с ИБС, в зависимости от концентрации МК крови выявлено, что содержание МК менее 300 ммоль/л регистрировалось у 74 (16,8%) человек, от 300 до 350 ммоль/л - у 168 (38,1%) чел., более 350 ммоль/л - у 199 (45,1%) чел.

По результатам биохимического анализа крови у пациентов с ИБС отмечено, что уровень общего ХС крови менее 5,0 ммоль/л был у 149 (33,8%) пациентов, умеренное повышение общего ХС (от 5,1 ммоль/л до 6,1 ммоль/л) отмечалось у 231 (52,4%) пациентов, и высокий уровень общего ХС (более 6,2 ммоль/л) определялся у 31 (7,0%) пациентов.

2.2. Состояние функций печени, липидного обмена у больных бессимптомной ГУ в различные периоды развития нестабильной и стабильной стенокардии

Наряду с ожирением, артериальной гипертонией, дислипидемией и нарушением углеводного обмена ГУ относят к факторам риска развития сахарного диабета типа 2 или сердечно-сосудистых заболеваний. Некоторые исследователи считают, что ГУ не следует причислять к общепризнанным признакам метаболического синдрома, хотя она является независимой детерминантой АГ и стойкого снижения скорости клубочковой фильтрации, что указывает на необходимость коррекции ГУ аллопуринолом. Вместе с тем ряд исследователей свидетельствуют, что ГУ может быть самостоятельным, независимым атерогенным фактором развития коронарного синдрома. Имеются убедительные данные, что у людей с ГУ даже при отсутствии ожирения, АГ и атерогенных дислипидемий регистрировались достоверно более высокие показатели заболеваемости ИБС и смертности вследствие ОКС. С другой стороны, некоторые авторы подчеркивают, что у пациентов с ИБС, в отличие от здоровых лиц с ГУ, задействованы механизмы стимуляции аллелей в кластере аполипептинов с III (apo cIII и apo-E), играющие важную роль в регуляции пуринового обмена. Эти же аполипептиды, являясь компонентами ЛПНП и ЛПВП, обеспечивают эфферентный и афферентный транспорт холестерина. Следовательно, между уровнем мочевой кислоты и содержанием липидов в крови существует взаимосвязь. Состояние липидного метаболизма у больных с коронарным синдромом и бессимптомной формой ГУ до конца не выяснено, что определяет актуальность проблемы.

Одной из задач наших исследований было выявление особенностей липидного профиля крови у больных с коронарным синдромом и бессимптомной формой ГУ, а также связи между уровнем МК и клиническими проявлениями ИБС.

В ретроспективное исследование включен 191 больной с ИБС, в том числе 118 больных с НС (1-я гр.), 73 больных с СС (2-я гр.), и 20 практически здоровых лиц (контроль).

Исследования проводили в динамике до и после приступа стенокардии. Оценивали основные показатели липидного спектра: ХС, ТГ, ХСЛПВП, ХСЛПНП. Распределение ХС между атерогенными и антиатерогенными липопротеидами изучали с помощью коэффициента атерогенности (КА).

Анализ результатов исследований показал, что у больных с НС до приступа показатели, характеризующие состояние липидного обмена – ХС_{общ}, ХСЛПВП, ХСЛПНП, ТГ и КА, оказались в пределах контрольных значений. У больных с СС до приступа уровень ХС_{общ}, ХСЛПНП, ТГ и КА существенно превышали контрольные цифры соответственно на 12,0% ($P>0,05$), 17,0% ($P<0,01$), 16,0% ($P<0,05$) и 34,1% ($P<0,001$) (рис. 3.1). Высокий показатель КА у больных с НС до приступа, по-видимому, связан с возрастанием концентрации ХС_{общ} и снижением содержания ХСЛПВП в крови (на 34,1%; $P<0,001$).

В период приступа у больных обеих групп показатели холестерина обмена увеличивались: в 1-й группе ХС_{общ}, ХСЛПНП, ТГ в крови и индекс КА были выше, чем в контроле на 18,4% ($P<0,01$), 14,1% ($P<0,05$), 13,2% ($P<0,05$) и 41,8% ($P<0,001$), а во 2-й – на 31,0%; 31,8%; 33,0% и 51,6% ($P<0,001$). У больных 1-й группы в период приступа содержание ХСЛПВП незначительно снизилось на 10,9% ($P>0,05$), а у больных 2-й группы – на 16,4% ($P<0,01$). В период приступа у пациентов 1-й группы содержание ХС_{общ} и индекс КА по сравнению с исходными данными возросли на 18,4% ($P<0,01$) и 41,8% ($P<0,001$), остальные по-

казатели – ХСЛПВП, ХСЛПНП и ТГ – оставались такими же. В то же время у больных 2-й группы практически все показатели (кроме ХСЛПВП) существенно отличались от таковых в доприступном периоде. Так, уровень ХС_{общ} в период приступа повысился на 17,0% ($P < 0,05$), ХСЛПНП – на 12,6% ($P < 0,05$), ТГ – на 14,6% ($P < 0,05$), а индекс КА – на 13,0% ($P < 0,05$).

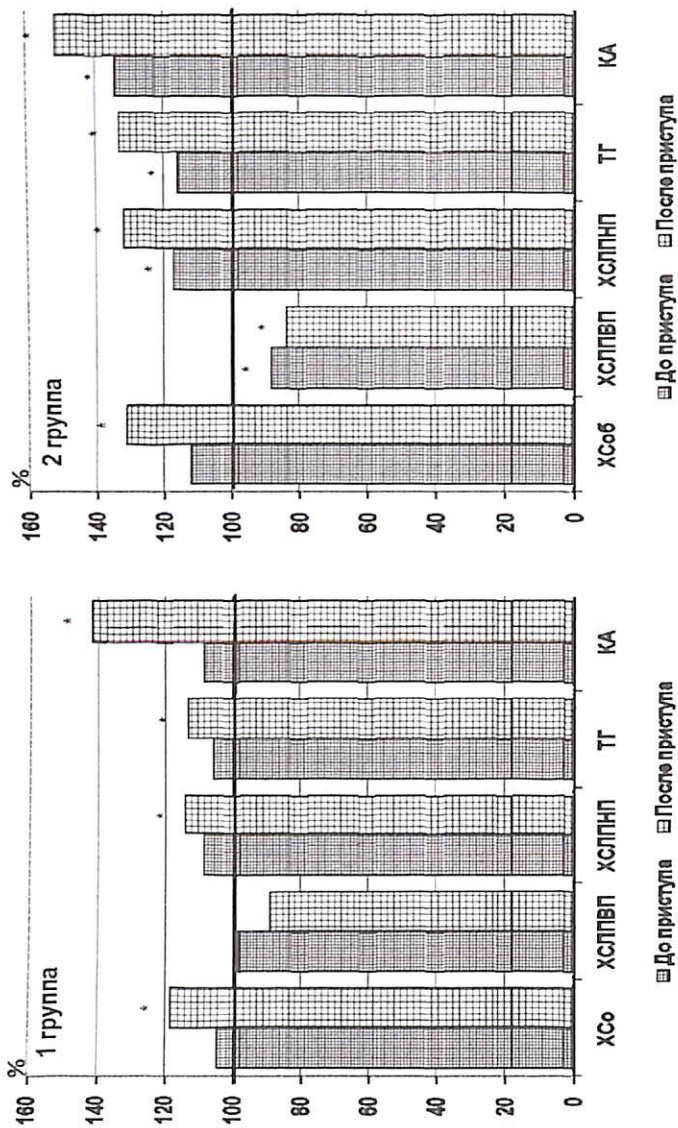


Рис. 5. Показатели липидного обмена в крови у больных бессимптомной ГУ до и в период приступа стенокардии.

Анализируя данные холестерина обмена в крови больных, нельзя не отметить, что до приступа все показатели холестерина обмена, кроме индекса КА, у больных 1-й и 2-й групп практически не различались. До приступа (табл. 1) КА у больных 2-й группы оказался выше на 23,7% ($P < 0,001$). В то же время в период приступа КА 2-й группы мало отличался ($P > 0,05$) от такового в 1-й группе; так же незначительно отличался уровень ХСЛПВП, а все остальные параметры (ХС_{общ}, ХСЛПНП, ТГ) превышали данные 1-й группы в период приступа соответственно на 10,6%, 15,5% и 17,5% ($P < 0,05$).

Чтобы обосновать важность ГУ в процессах нарушения холестерина обмена, нами проведен анализ корреляционной связи между изучаемыми показателями МК и параметрами холестерина обмена в группах больных до приступа и в период приступа. У больных 1-й группы до приступа взаимосвязи между показателем МК и ХС_{общ}, ХСЛПВП, ХСЛПНП, ТГ и КА не выявлено: $r = +0,18$; $r = -0,21$; $r = +0,20$; $r = +0,18$ и $r = +0,20$ ($P > 0,05$), а после приступа корреляция возрастала до высокой степени: $r = +0,68$; $r = -0,31$ ($P < 0,05$); $r = +0,71$; $r = +0,70$ и $r = +0,82$ ($P < 0,001$).

У больных 2-й группы до приступа и еще в большей степени в период приступа корреляционная связь была высокой, составляя между МК и уровнем ХС_{общ} $r = +0,80-0,88$; с ХСЛПВП – $r = -0,76-0,82$; с ХСЛПНП – $r = +0,89-0,91$; с ТГ – $r = +0,83-0,89$ и с КА – $r = 0,92-0,96$ ($P < 0,001$).

Возрастание корреляционной связи в период приступа между показателями МК и параметрами холестерина обмена у больных 1-й и 2-й групп свидетельствует о патогенетической важности ГУ в механизмах увеличения атерогенных факторов и регуляции уровня холестерина в крови больных стенокардией. Наряду с установлением нарушения холестерина обмена, нами выявлены сдвиги в показателях, характеризующих функции печени. В доприступный период у больных с ИС (1-я гр.) уровень

АСТ, АЛТ, ЩФ, общего и прямого билирубина, тимоловая проба превышали, а содержание общего белка и ПТИ были ниже контроля соответственно на 42,8%; 25,0%, 22%,2; 18,0%; 17,3%; 17,9%; 10,8% ($P<0,05$) и 4,4% ($P<0,01$). В период приступа содержание АСТ, АЛТ, ЩФ, общего и прямого билирубина, тимоловая проба повысились еще больше, превышая показатели до приступа соответственно на 30,0%; 40,0%; 25,5%; 16,3%; 24,0% и 23,8%, а содержание общего белка и ПТИ снизились на 7,1% и 5,4% (таблица 2).

Таблица 1

Показатели, характеризующие липидный обмен в крови, у больных бесеннгомной ГУ до и в период приступа стенокардии. М±m

| Показатель | Контрольная группа, n=20 | 1-я группа, n=118 | | 2-я группа, n=73 | |
|-----------------------------|--------------------------|-------------------|-------------------|------------------|-------------------|
| | | до приступа | в период приступа | до приступа | в период приступа |
| ХС _{общ} , ммоль/л | 5,26±0,23 | 5,51±0,24 | 6,23±0,25**^ | 5,89±0,26 | 6,89±0,30****^ |
| ХСЛПВП, ммоль/л | 1,10±0,04 | 1,08±0,04 | 0,98±0,04 | 0,97±0,04* | 0,92±0,04** |
| ХСЛПНП, ммоль/л | 3,11±0,10 | 3,38±0,15 | 3,55±0,15* | 3,64±0,15** | 4,10±0,17*** |
| ТТ, ммоль/л | 2,12±0,09 | 2,24±0,09 | 2,40±0,10* | 2,46±0,10* | 2,82±0,12****^ |
| КА, УЕ | 3,78±0,13 | 4,10±0,16 | 5,36±0,24****^^ | 5,07±0,22**** | 5,73±0,25**** |

Примечание. * - Достоверно по сравнению с контролем (* - P<0,05, ** - P<0,01, *** - P<0,001); ^ - различия между данными до и после приступа достоверны (^ - P<0,05, ^^ - P<0,01, ^^ - P<0,001).

Таблица 2

Показатели, характеризующие функцию печени, у больных с НС и СС, $M \pm m$

| Показатель | Контрольная группа, n=20 | 1 группа (НС), n=118 | |
|---------------------------------|--------------------------|----------------------|-------------------|
| | | до приступа | в период приступа |
| АСТ, мкат/л | 0,07±0,010 | 0,10±0,005** | 0,13±0,010*** |
| АЛТ, мкат/л | 0,08±0,010 | 0,10±0,008 | 0,14±0,011*** |
| ЩФ, мкмоль/л | 0,54±0,038 | 0,66±0,040* | 0,83±0,051*** |
| Билирубин: - общий, мкмоль/л | 12,51±1,080 | 14,76±0,886 | 17,17±1,130** |
| - прямой, мкмоль/л | 3,58±0,215 | 4,20±0,320* | 5,21±0,340*** |
| Общий белок, г/л | 80,61±4,661 | 71,93±4,59 | 66,84±4,65* |
| ПТИ, % | 100,20±10,65 | 95,81±5,583 | 90,63±5,463 |
| Тимоловая проба, ЕД/л | 2,12±0,161 | 2,50±0,173 | 3,07±0,170*** |
| Показатель | | 2 группа (СС), n=70 | |
| | | до приступа | в период приступа |
| АСТ, мкат/л | 0,07±0,010 | 0,12±0,011*** | 0,17±0,008*** |
| АЛТ, мкат/л | 0,08±0,010 | 0,14±0,009*** | 0,18±0,010*** |
| ЩФ, мкмоль/л | 0,54±0,038 | 0,91±0,068*** | 1,20±0,080*** |
| Билирубин: - общий, мкмоль/л | 12,51±1,080 | 17,30±1,231** | 22,49±1,962*** |
| - прямой, мкмоль/л | 3,58±0,215 | 5,16±0,338*** | 6,76±0,410*** |
| Общий белок, г/л | 80,61±4,661 | 70,35±4,161 | 60,10±4,260** |
| ПТИ, % | 100,20±10,65 | 91,10±5,554 | 80,64±5,130 |
| Тимоловая проба, ЕД/л | 2,12±0,161 | 2,97±0,169*** | 3,98±0,185*** |

Примечание: * - различия относительно данных контрольной группы значимы (* - $P < 0,05$, ** - $P < 0,01$, *** - $P < 0,001$)

При анализе показателей, характеризующих функцию печени у больных с СС (2-я группа), прослеживается сходная динамика. Однако эти показатели у больных с СС были более нарушены,

чем у больных с НС. До приступа уровень АСТ и АЛТ был выше контроля на 71,4% и 75,0%, а по сравнению с таковыми у больных с НС до лечения – на 20% и 40%, ЩФ – на 68,5% и 37,9%, билирубина общего – на 38,3% и 17,2%, билирубина прямого – на 44,1% и 22,8%, тимоловой пробы – на 40,1% и 18,8%, а содержание общего белка было ниже на 12,7% и 2,2%, ПТИ – на 9,1% и 47,9%.

В период приступа у больных с СС уровень АСТ и АЛТ превышал контроль на 142,9 и 125,0%, а по сравнению с данными больных с НС в период приступа – на 30,8% и 28,6%, ЩФ – на 122,2% и 44,6%, билирубина общего – на 79,8% и 31,0%, билирубина прямого – на 88,8% и 29,8%, тимоловая проба – на 87,7% и 29,6%; содержание общего белка и ПТИ оказались ниже соответственно на 25,4-10,1% и 19,5-11,0%.

Следовательно, у больных с НС и СС до приступов стенокардии наблюдаются расстройства функций печени, основными причинами которых являются:

- снижение сократительной способности желудочков (уменьшение сердечного выброса), приводящее к циркуляторной гипоксемии;

- генерализованная вазоконстрикция вследствие вторичного гиперальдостеронизма и метаболических нарушений, способствующих ишемии органов и тканей;

- застоя крови, вызывающего хроническое венозное полнокровие со снижением скорости минутного кровотока в печени и механическим блоком оттока из центральных вен печеночных клеток.

Кроме того, нарушения метаболизма печени усугубляют средства терапии хронической СН. Важность подобного рассмотрения вопроса состоит в том, что, с одной стороны, орган принимает участие в трансформации ряда пролекарств в активные метаболиты, а с другой, обусловлена тем, что продолжительный

прием лекарственных средств потенцирует нарушение функций гепатоцитов, исходно спровоцированнон хронической СН.

Таким образом, проведенные исследования показали, что у больных бессимптомной ГУ одним из основных факторов прогрессирования ИБС может быть высокий уровень ХС_{общ} и его фракций, ТГ в крови, нарушение функций печени. При этом ГУ и нарушенный холестериновый обмен у больных с НС и СС взаимосвязаны. Наличие корреляционной зависимости между высоким уровнем МК и возрастанием холестеринового обмена, особенно в период приступа НС и СС, свидетельствуют о едином механизме их участия в кардиоваскулярных расстройствах и формировании ИБС.

2.3. Динамика синтеза провоспалительных цитокинов ФНО- α и ИЛ-6 в формировании и прогрессировании ИБС с бессимптомной гиперурикемией

В настоящее время стало уделяться все больше внимания воспалительным факторам формирования, прогрессирования ишемической болезни сердца (ИБС) и атеросклеротическому процессу в целом [Hansson G., 2005]. Одним из важных факторов патогенеза ИБС, несомненно, являются иммунологические механизмы воспаления, которым отводится значительная роль в формировании атеросклероза, острого коронарного синдрома и инфаркта миокарда. Одно из ведущих мест в генезе иммуновоспалительных изменений различных органов и систем занимают цитокиновые механизмы. Выявление участия провоспалительных цитокинов в формировании ИБС является немаловажным аспектом современной кардиологии. Отмечено, что провоспалительный цитокин – интерлейкин 18 (ИЛ-18), являющийся представителем семейства интерлейкина 1 и имеющий структурное сходство с интерлейкином 1 β (ИЛ-1 β), запускает последовательную цепочку синтеза фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α), интерлейкина 12 и интерферона γ , что приводит к снижению сократительной активности миокарда. Установлено [Biasucci L. M. et al., 1999], что ФНО- α , в острой период ИМ активно продуцируется кардиомиоцитами и даже клетками сосудистой стенки коронарных артерий, достигая наибольшего пика через 24 ч от появления симптомов. При этом установлена зависимость между сывороточной концентрацией данного провоспалительного цитокина и стабильностью атеросклеротической бляшки. Важное значение в современной литературе придается ИЛ-6, способствующему запуску острофазовой реакции в печени и усилению продук-

ции С-реактивного белка во время острой фазы ИМ, что может приводить к угнетению синтеза оксида азота, обладающего выраженной противовоспалительной активностью и, тем самым, к беспрепятственному усилению факторов «агрессии» в постинфарктном периоде [Giustizieri M. L., et al., 2002]. Факторам агрессии в виде провоспалительных цитокинов, в свою очередь, противостоит выработка противовоспалительных цитокинов (интерлейкинов 10, 4 и 13). От интенсивности их продукции зависит процесс восстановления миокарда в постинфарктном периоде и количество осложнений у пациентов [Wang P., et al., 1995].

Одной из задач настоящего исследования является изучение сывороточного уровня ФНО- α , ИЛ-6 цитокинов у больных ИБС (стабильной (1 группа) и нестабильной стенокардией (2 группа)), ассоциированной БГУ, анализ взаимосвязей со степенью ГУ.

Результаты определения ФНО- α у больных со стабильной стенокардией свидетельствуют о ее незначимом повышении по сравнению с группой контроля (табл. 3). В группе с нестабильной стенокардией уровень ФНО- α был достоверно выше, чем в группе контроля ($P < 0,01$) и группе со стабильной стенокардией ($P < 0,05$).

Таблица 3

Уровень ФНО- α у больных ИБС (стабильной и нестабильной стенокардией) ассоциированной БГ

| Показатель | Контроль (n=20) | 1 группа (n=118) | 2 группа (n=73) |
|---------------------|-----------------|------------------|-------------------|
| ФНО- α пг/мл | 3,8 \pm 0,41 | 5,1 \pm 0,37* | 7,8 \pm 0,29*** |

Примечание: * - различия относительно данных контрольной группы значимы (* - $P < 0,05$, *** - $P < 0,001$)

Полученные нами данные об изменении содержания ФНО- α в системном кровотоке у больных ИБС совпадают с результатами исследования [Закирова Н.Э. с соавт., 2007]. Исследование уровня ИЛ-6 представлены в таблице 4.

Таблица 4

Уровень ИЛ-6 у больных ИБС (стабильной и нестабильной стенокардией) ассоциированной БГУ

| Показатель | Контроль (n=20) | 1 группа (n=118) | 2 группа (n=73) |
|------------|-----------------|------------------|-----------------|
| ИЛ-6 пг/мл | 1,6±0,21 | 3,4±0,28*** | 5,2±0,34*** |

Примечание: * - различия относительно данных контрольной группы значимы (***) - $P < 0,001$)

Проведенные исследования показали, что у больных ИБС (стабильной и нестабильной стенокардией) ассоциированной БГУ наблюдается повышение уровня ИЛ-6 в сыворотке крови. Так, содержание цитокина интерлейкина-6 в сыворотке периферической крови у больных 1 группы было значимо повышено до 3,4±0,28 пг/мл, а у больных ИБС (нестабильной стенокардией) ассоциированной БГУ составила 5,2±0,34 пг/мл при 1,6±0,21 пг/мл в контроле ($P < 0,001$). Следует отметить, что уровень продукции интерлейкина-6 в сыворотке крови больных 2 группы имеет более чем трехкратное повышение по сравнению с группой контроля.

Таблица 5

Показатели концентрации цитокинов у пациентов с ИБС в зависимости от уровня МК в крови

| Показатель | Уровень МК в сыворотке крови | | Пациенты ИБС с БГУ | Здоровые доноры |
|-------------|---|--|--------------------|-----------------|
| | умеренно повышенный от 300 до 350 ммоль/л | чрезмерно повышенный более 350 ммоль/л | | |
| ФНО-α пг/мл | 4,4±0,11 | 6,9±0,22*** | 5,7±0,24*** | 3,8±0,41 |
| ИЛ-6 пг/мл | 2,1±0,17 | 4,9±0,14*** | 3,9±0,13*** | 1,6±0,21 |

Примечание: * - различия относительно данных здоровых доноров значимы (***) - $P < 0,001$)

Для более уверенного подтверждения взаимосвязей исследуемых показателей, интенсивности иммунологических механизмов

воспаления в зависимости от уровня сывороточной МК, играющих одну из главных ролей в развитии АС и прогрессировании ИБС, больные были разделены на 2 группы в зависимости от уровня МК: 1 - с умеренно и 2 - с чрезмерно повышенным содержанием концентрации МК (табл. 5).

По приведенным результатам видно, что для группы больных с умеренно повышенным содержанием МК было характерным увеличение продукции цитокинов ФНО- α и ИЛ-6 сыворотки крови ($4,4 \pm 0,11$ пг/мл и $2,1 \pm 0,17$ пг/мл соответственно) в сравнении с контролем. Так, средние значения цитокинов ФНО- α и ИЛ-6 в группе пациентов с умеренным повышением уровня существенно не отличались от показателей контрольной группы. Следует отметить, что средние значения цитокинов ФНО- α и ИЛ-6 в группе с чрезмерно повышенным содержанием МК существенно отличались от групп с умеренно повышенным содержанием МК, а также группы контроля, составляя в среднем $6,9 \pm 0,22$ пг/мл и $4,9 \pm 0,14$ пг/мл.

Далее все больные были разделены еще на 3 группы в зависимости от уровня ОХС: 1 - с низким (менее 5,0 ммоль/л), 2 - со средним (от 5,1-6,1 ммоль/л), и 3 - с высоким (более 6,2 ммоль/л) содержанием ОХС (табл. 6).

Таблица 6

Показатели концентрации цитокинов у пациентов с ИБС в зависимости от уровня ОХС в крови

| Показатель | Уровень ОХС в сыворотке Крови | | | Пациенты ИБС с БГУ | Здоровые доноры |
|---------------------|-------------------------------|----------------------|----------------------|----------------------|-----------------|
| | менее 5,0 ммоль/л | от 5,1-6,1 ммоль/л | более 6,2 ммоль/л | | |
| ФНО- α пг/мл | $4,1 \pm 0,14$ | $6,8 \pm 0,34^{***}$ | $6,9 \pm 0,22^{***}$ | $5,7 \pm 0,24^{***}$ | $3,8 \pm 0,41$ |
| ИЛ-6 пг/мл | $1,8 \pm 0,11$ | $3,6 \pm 0,15^{***}$ | $3,1 \pm 0,15^{***}$ | $3,9 \pm 0,13^{***}$ | $1,6 \pm 0,21$ |

Примечание: * - различия относительно данных здоровых доноров значимы (***) - $P < 0,001$)

В результате было выявлено некоторое повышение концентрации показателя ФНО- α и ИЛ-6 сыворотки крови в группе с

умеренно повышенным уровнем ОХС. При сравнении концентрации ФНО- α и ИЛ-6 в группах больных с более высоким содержанием ОХС выявлено, что наиболее высокие значения ФНО- α зарегистрированы в 3 группе, а ИЛ-6 - во 2 группе.

Таким образом, результаты проведенного исследования показали, что ИБС протекает на фоне выраженной активации иммунной системы при наличии высоких уровней МК. Сравнительный анализ напряженности функционирования этих двух систем при атеросклеротическом процессе позволил выявить наличие тесной взаимосвязи отдельных параметров иммунного воспаления и метаболизма МК.

Изучение взаимосвязи степени продукции изученных цитокинов сыворотки крови с уровнем мочевой кислоты в общей группе больных ИБС ассоциированной бессимптомной ГУ и подгруппах со стабильным и нестабильным течением заболевания выявило взаимосвязи различной степени интенсивности.

Результаты корреляции между ФНО α и ИЛ-6 сыворотки крови показывают (табл. 7), что в группе контроля показатель ФНО- α положительно коррелирует с ИЛ-6 сыворотки крови ($r=0,29$; $P<0,05$). В общей группе больных ИБС, ассоциированной бессимптомной ГУ, взаимосвязь между цитокинами ИЛ6 и ФНО- α в сыворотке крови повышалась почти в 1,3 раза ($r=0,37$; $P<0,02$).

Таблица 7

Данные корреляционного анализа между ФНО- α и ИЛ-6 сыворотки крови

| Показатель | Контрольная группа | Общая группа ИБС БГУ | СС | НС |
|----------------------|--------------------|----------------------|-------|--------|
| ФНО- α и ИЛ-6 | +0,29 | +0,37 | +0,30 | +0,73 |
| P | <0,05 | <0,001 | <0,05 | <0,001 |

Взаимосвязь между цитокинами ИЛ-6 и ФНО- α сыворотки крови ($r=+0,30$; $P<0,05$) в группе пациентов ИБС, ассоциирован-

ной бессимптомной ГУ со СС не отличалась от контроля. При нестабильном течении стенокардии коэффициент корреляции между ИЛ-6 и ФНО- α в сыворотке крови выявил высокую зависимость ($r=+0,73$; $P<0,01$), что свидетельствует о синергизме их взаимоотношений у данной категории больных. Изучение взаимосвязей цитокинов ФНО- α и ИЛ-6 с концентрацией мочевой кислоты представлено в таблицах 8 и 9.

Таблица 8

Данные корреляционного анализа между ФНО- α и МК сыворотки крови

| Показатель | Контрольная группа | Общая группа ИБС БГУ | СС | НС |
|--------------------------------------|--------------------|----------------------|--------|--------|
| ФНО- α и МК в сыворотке крови | 0,09 | 0,23 | 0,38 | 0,67 |
| P | >0,05 | <0,01 | <0,001 | <0,001 |

При корреляционном анализе полученных результатов исследования было выяснено, что в общей группе больных ИБС БГУ показатели концентрации ФНО- α и МК коррелируют очень слабо положительно ($r=+0,23$, $P<0,01$), в то время как между соответствующими показателями практически здоровых лиц не выявлено взаимосвязи. При этом в группе больных ИБС со СС данные показатели находились в более выраженной зависимости ($r=0,38$, $P<0,001$). У больных ИБС с НС обнаружена высокая степени положительная корреляция ($r=0,67$, $P<0,001$) (табл. 8).

Проведенный корреляционный анализ между ИЛ-6 и МК сыворотки крови не выявил взаимосвязи в группе контроля ($r=0,19$; $P>0,05$). В то же время уровень ИЛ-6 в общей группе больных ИБС ассоциированной бессимптомной ГУ находился в прямой слабой корреляции с содержанием МК сыворотки крови ($r=0,32$; $P<0,001$) (таблица 9).

Таблица 9

Данные корреляционного анализа между IL-6 и МК сыворотки крови

| Показатель | Контрольная группа | Общая группа ИБС БГУ | СС | НС |
|---------------------------|--------------------|----------------------|-------|--------|
| IL-6 и МК сыворотке крови | 0,19 | 0,32 | 0,30 | 0,69 |
| P | >0,05 | <0,001 | <0,01 | <0,001 |

Обнаружено также, что показатели IL-6 слабо положительно коррелировали с содержанием МК сыворотки крови ($r=0,30$; $P<0,01$) в группе пациентов ИБС ассоциированной бессимптомной ГУ со СС. При нестабильном течении стенокардии коэффициент корреляции между IL-6 и МК сыворотки крови выявил высокую степень зависимости ($r=0,69$; $P<0,001$).

Выявленные взаимосвязи исследованных цитокинов с показателями МК сыворотки крови характеризуют патогенетическое значение этих показателей в процессе иммунологических механизмов воспаления. Так, корреляционная зависимость IL-6 с показателями МК сыворотки крови показывает, что повышенный уровень IL-6 сопровождается одновременным повышением МК с нарастанием выраженности коэффициента корреляции в группе больных с нестабильным течением заболевания. Проведенный анализ корреляционных взаимоотношений между ФНО- α и показателями МК сыворотки крови выявил кооперационные взаимосвязи, отражающие нарушение процесса апоптоза ИКК. Установленные множественные взаимосвязи свидетельствуют о взаимообусловленности уровня продукции цитокинов IL-6 и ФНО- α с содержанием МК сыворотки крови при ИБС,

ассоциированной бессимптомной ГУ. Полученные данные также свидетельствуют о возможной регуляторной роли исследованных цитокинов в формировании иммунного ответа характерного для вариантов ИБС, ассоциированной бессимптомной ГУ, особенно при нестабильной стенокардии.

Таким образом, полученные значимые данные об участии провоспалительных цитокинов в патогенезе иммунных нарушений при ИБС ассоциированной бессимптомной ГУ, позволят в будущем рекомендовать новый подход, как к диагностике, так и к патогенетически обоснованному лечению заболевания, препятствующему развитию и прогрессированию атеросклеротического процесса и дисфункции эндотелия.

ГЛАВА 3

3.1. Изучение полиморфизма генов анионного транспортера мочевой кислоты URAT-1(rs 3825016) у больных ишемической болезнью сердца, связь с бессимптомной гиперурикемией

ГЛАВА 3

3.1. Изучение полиморфизма генов анионного транспортера мочевой кислоты URAT-1(rs 3825016) у больных ишемической болезнью сердца, связь с бессимптомной гиперурикемией

В настоящее время известно, что одной из основных задач молекулярной кардиологии является изучение генетических факторов риска сердечнососудистой патологии и оценка их вклада в развитие заболевания. Генетические факторы риска – полиморфные аллели генов, продукты (белки) которых участвуют в метаболических циклах патогенеза конкретного заболевания. Основным принципом поиска генетических факторов риска является следующий: частота аллелей этих генов должна быть достоверно выше среди больных, чем в популяции. В научных исследованиях с этой целью обследуют группы (выборки) больных и лиц контрольной группы. Генетические факторы риска, в отличие от

клинических, биохимических, средовых и др. факторов риска, являются не модифицируемыми (не подвергаются коррекции).

Тестирование генов предрасположенности позволяют, прежде всего, формировать группы лиц высокого сердечно-сосудистого риска с целью проведения лечебно-профилактических мероприятий, направленных на снижение степени данного риска под контролем врача. Выявление генетической предрасположенности к какому-либо заболеванию может быть проведено задолго до появления клинических симптомов, что позволяет эффективно предупреждать его развитие или отодвигать сроки манифестации. Вместе с тем, молекулярно-генетическое исследование позволяет выявлять особенности этиопатогенеза и характера течения наиболее частых сердечно-сосудистых заболеваний у каждого пациента. Так, информация о наличии генетических дефектов, приводящих к гиперурикемии, дислипидемии, дисфункции эндотелия дают возможность проводить этиопатогенетически обоснованное лечение с применением препаратов, модулирующих метаболические нарушения, в частности, гиперурикемию, или выбрать иную, адекватную тактику ведения больного.

Согласно современным представлениям, ИБС рассматривается как полиэтиологическое заболевание с выраженной генетической детерминантой. Анализу генетических особенностей, влияющих на развитие данного патологического состояния, уделяется большое внимание [4, 5]. Сегодня хорошо известно, что гиперурикемия стоит в ряду ключевых этиопатогенетических факторов ИБС [1]. Результаты исследований проведенных в некоторых популяциях [2], свидетельствуют о тесной взаимосвязи полиморфизма гена *SLC22A12* (*URAT1*) с концентрацией мочевой кислоты в сыворотке крови у больных ИБС. Ген *SLC22A12* - анионный транспортер мочевой кислоты. *SLC22A12* является официальным символом гена и *кодирует* *URAT-1* (Uric Acid Anion Transporter

1) – анионный транспортер мочевой кислоты. Цитогенетический адрес гена 11q13.1. Белок, кодируемый этим геном действует в качестве переносчика уратов и регулирования их уровня в крови. Этот белок является неотъемлемой частью мембранного белка, впервые он найден в эпителиальных клетках проксимальных канальцев почек [3]. Представляется важным проанализировать ранее не изученный в узбекской популяции полиморфный вариант гена анионного транспортера мочевой кислоты - URAT1 при ИБС, ассоциированной с бессимптомной гиперурикемией, что позволит не только выявить риск развития данного заболевания, но и адекватно повлиять на выбор тактики лечения пациентов с точки зрения персонифицированной медицины.

В настоящем исследовании изучено распределение частот аллелей и генотипов С/Т полиморфного варианта гена URAT1 (rs3825016) у больных ИБС с бессимптомной гиперурикемией для установления “неблагоприятного” сочетания, приводящего к высокой вероятности развития заболевания в узбекской популяции.

Нами были изучены особенности распределения частот аллелей и генотипов полиморфного варианта гена URAT1 у больных с ИБС и здоровых индивидов узбекской национальности. В контингенте 106 пациентов с ИБС и 64 здоровых лиц узбекской национальности проведено генотипирование полиморфного локуса С/Т гена URAT1.

При анализе частот аллелей С/Т полиморфизма гена URAT1 (табл. 10) обнаружено, что аллель Т в группе больных ИБС с бессимптомной гиперурикемией встречается достоверно чаще, чем в группе практически здоровых лиц (39,9% по сравнению с 64,1%, соответственно, $\chi^2=19,05$; $P=0,000$).

Таблица 10

Распределение частот аллелей С/Т полиморфизма гена URAT1 (rs3825016) у больных ИБС с бессимптомной гиперурикемией и здоровых индивидов

| Полиморфизм | Группы | N | Аллель | | χ^2 | P |
|-----------------------------|----------|-----|----------|-----------|----------|-------|
| | | | С | Т | | |
| С/Т URAT1 (rs3825016) | Контроль | 64 | 77-60,1% | 51-39,9% | 19,05 | 0,000 |
| | Больные | 106 | 76-35,9% | 136-64,1% | | |

Изучение полиморфизма генотипов (табл. 11) показывает, что в группе пациентов с ИБС частота гомозиготного варианта Т/Т гена URAT1 существенно превышает показатели контрольной группы здоровых лиц (60% против 28,1%, соответственно, $\chi^2=4,483$; $P=0,035$; $OR=2,07$).

При этом частота гомозиготного варианта С/С в группе больных ИБС была заметно ниже уровня, характерного для здоровой части обследованной популяции лиц (13,6% по сравнению с 48,4%). Частота гетерозиготного варианта С/Т гена URAT1 в этой группе больных почти не отличалась от контрольной группы.

Таблица 11

Распределение частот генотипов С/Т полиморфизма гена URAT1 (rs3825016) у больных ИБС с бессимптомной гиперурикемией и здоровых индивидов

| Полиморфизм | Группы | N | Генотипы | | | χ^2 | P _{value} | OR |
|-----------------------------|----------|-----|--------------|--------------|--------------|----------|--------------------|------|
| | | | С/Т | С/С | Т/Т | | | |
| С/Т URAT1 (rs3825016) | Контроль | 64 | 15- 23,5% | 31- 48,4% | 18- 28,1% | 4,483 | 0,035 | 2,07 |
| | Больные | 106 | 28- 26,4% | 24- 13,6% | 54- 60% | | | |

| Полиморфизм | Генотипы | Больные ИБС (n=106) | КГ (n=64) | χ^2 | p | OR (95%CI) | RR (95%CI) |
|-----------------------------|----------|---------------------------|--------------|----------|-------|-------------------------|-------------------------|
| С/Т URAT1 (rs3825016) | С/С | 24- 13,6% | 31- 48,4% | 12,3 | 0,001 | 0,31 (0,16- 0,60) | 0,61 (0,44- 0,84) |
| | | 82- 77,4% | 33- 51,6% | | | | |
| | С/Т | 28- 26,4% | 15- 23,5% | 0,034 | 0,855 | 0,93 (0,44- 0,94) | 0,97 (0,75- 1,25) |
| | | 78- 73,6% | 39- 76,5% | | | | |
| | Т/Т | 54-60% | 18- 28,1% | 4,483 | 0,035 | 2,07 (1,05- 4,1) | 1,26 (1,01- 1,05) |
| | | 52-40% | 36- 71,9% | | | | |

Согласно некоторым данным, проведенным по исследованию полиморфизма некоторых генов, обнаруживается четкая ассоциация развития ИБС с учетом пола [5]. Учитывая важность данного направления представлялось интересным провести анализ распределения частот аллелей и генотипов С/Т полиморфизма гена URAT1 с учетом пола обследованных лиц.

Таблица 12

Распределение частот аллелей С/Т полиморфизма гена URAT1 (rs3825016) у больных ИБС и здоровых индивидов мужского пола

| Полиморфизм | Группы | N | Аллель | | χ^2 | P |
|-----------------------------|------------------------|----|--------------|--------------|----------|-------|
| | | | С | Т | | |
| С/Т URAT1 (rs3825016) | мужчины контроль | 31 | 46-74% | 16-26% | 17,3 | 0,001 |
| | мужчины больные ИБС | 61 | 51- 41,8% | 71- 58,2% | | |

Различия в распределении частот аллелей и генотипов С/Т полиморфизма гена URAT1 у лиц женского пола не выявило статистически достоверных ассоциаций с заболеванием. У больных мужского пола частота Т - аллеля гена URAT1 составила 58.2%, по сравнению с ИБС у женщин и была достоверно выше, чем у мужчин в контрольной группе (26%) ($\chi^2=17,3$, $P=0,0001$) (табл. 12).

Полиморфизм генотипов (табл. 13) показал, что в группе пациентов мужчин частота гомозиготного варианта Т/Т гена URAT1 существенно превышает показатели контрольной группы здоровых лиц и немного превышает значение χ^2 , который рассматривается как показатель достоверной разницы между частотами в сравниваемых группах ($\chi^2=3,9$, $P=0,04$).

Следовательно, полученные результаты свидетельствуют о том, что определенные аллели гена URAT1, а также их неблагоприятные сочетания зависят от пола индивидуума.

Для поиска ассоциации полиморфного варианта гена URAT1(rs3825016) с предрасположенностью к ИБС с бессимптомной гиперурикемией в исследуемой популяции нами изучены распределения частот аллелей и генотипов в зависимости от вариантов течения заболевания.

Таблица 13

Распределение частот генотипов С/Т полиморфизма гена URAT1 (rs3825016) у больных ИБС и здоровых индивидов мужского пола

| Полиморфизм | Группы | N | Генотипы | | | χ^2 | P _{value} | OR |
|-----------------------------|---------------------------|----|----------|--------------|----------|----------|--------------------|-----|
| | | | С/Т | С/С | Т/Т | | | |
| С/Т URAT1 (rs3825016) | мужчины контроль | 31 | 6-17,75% | 20- 64.5% | 5-17,75% | 3,9 | 0,04 | 2,9 |
| | мужчины больные ИБС | 61 | 27-44.2% | 12- 19.6% | 22-36.2% | | | |

| Полиморфизм | Генотипы | Больные ИБС мужчины (n =61) | КГ муж-чины (n =31) | χ^2 | p | OR (95%CI) | RR (95%CI) |
|-----------------------------|----------|-----------------------------|---------------------|----------|-------|---------------------|---------------------|
| С/Т URAT1 (rs3825016) | С/С | 12-19,6% | 20-64,5% | 18,2 | 0,001 | 0,13 (0,05-0,35) | 0,45 (0,28-0,73) |
| | | 49-80,4% | 11-35,5% | | | | |
| | С/Т | 27-44,2% | 6-19,3% | 5,5 | 0,01 | 3,3 (1,18-9,21) | 1,4 (1,08-1,86) |
| | | 34-55,8% | 25-80,7% | | | | |
| | Т/Т | 22-36,2% | 5-16,1% | 3,9 | 0,04 | 2,9 (0,98-8,72) | 1,35 (1,03-1,77) |
| | | 39-63,8% | 26-83,9% | | | | |

В таблице 13 представлены результаты проведенного анализа частоты встречаемости аллелей и генотипов полиморфизма С/Т гена URAT1(rs3825016) среди пациентов в зависимости от клинических вариантов патологического процесса. В зависимости от формы ИБС с бессимптомной гиперурикемией выборка больных была разделена на следующие 2 группы: ИБС, ассоциированная бессимптомной гиперурикемией со СС – 48 больных; с НС – 58 больных.

Как видно из таблицы, при анализе частот аллелей С/Т полиморфизма гена URAT1(rs3825016) обнаружено, что аллель Т в группе больных СС встречается достоверно чаще, чем в группе практически здоровых лиц (80,2% по сравнению с 41,2%, соответственно, $\chi^2=18,2$, $P=0,0001$).

При изучении полиморфизма генотипов выявлено, что в группе пациентов со СС частота гомозиготного варианта Т/Т гена существенно превышает показатели контрольной группы здоровых лиц (75% против 28,1%, соответственно, $\chi^2=20,8$, $P=0,0001$, $OR=3,6$). При этом частота гомозиготного варианта С/С в группе больных СС была заметно ниже уровня, характерного для здоровой части обследованной популяции лиц (14,5% по сравнению с 48,4%). Ча-

стота гетерозиготного варианта С/Т гена URAT1(rs3825016) в этой группе больных почти не отличался от контрольной группы.

Таблица 14

Распределение частот аллелей и генотипов С/Т полиморфизма гена URAT1(rs3825016) в зависимости от формы ИБС с бессимптомной гиперурикемией и здоровых индивидов

| Полиморфизм | Группы | n | Аллель | | χ^2 | P _{Value} |
|----------------------|----------|----|----------|----------|----------|--------------------|
| | | | С | Т | | |
| URAT1 (rs3825016) | Контроль | 64 | 77-60,1% | 51-39,9% | 36,5 | 0,05 |
| | СС | 48 | 19-19,8% | 77-80,2% | | |
| | НС | 58 | 57-49,1% | 59-50,9% | 2,98 | 0,05 |

| Полиморфизм | n | Генотипы | | | χ^2 | P _{Value} | OR |
|------------------|----|--------------|--------------|--------------|----------|--------------------|------|
| | | С/Т | С/С | Т/Т | | | |
| URAT1(rs3825016) | 64 | 15- 23,5% | 31- 48,4% | 18- 28,1% | 24,1 | 0,001 | 0,13 |
| | 48 | 5-10,5% | 7-14,5% | 36-75% | | | |
| | 58 | 3-5,2% | 27- 46,5% | 28- 48,3% | 5,26 | 0,02 | 0,41 |

При проведении статистических расчетов в группе больных ИБС выявлены следующие значения по частоте полиморфных маркеров: С аллель – 49,1%, Т – 50,9%; генотип С/С – 46,5%, С/Т – 5,2% и больных с Т/Т–48,3%.

Проведенный анализ особенностей распределения частот аллелей и генотипов полиморфизма С/Т гена URAT1, показал наличие статистически достоверных различий аллеля Т и генотипа Т/Т в группе больных ИБС ассоциированной бессимптомной гиперурикемией в сравнении с контрольной группой здоровых лиц.

Таким образом, результаты молекулярно-генетического исследования, показали важность полиморфного варианта гена URAT1, в формировании генетической структуры предрасположенности к ИБС ассоциированной с бессимптомной гиперурикемией в узбекской популяции. Полученные данные свидетельствуют, что маркерами повышенного риска развития ИБС с бессимптомной гиперурикемией у лиц узбекской этнической принадлежности являются генотип URAT1-Т/Т и аллель URAT1-Т, маркерами пониженного риска – URAT1-С/С и аллель URAT1-С.

Далее представилось интересным изучить взаимосвязь полиморфизма гена URAT1 с концентрацией общего холестерина, цитоклинов и МК сыворотки крови пациентов ИБС ассоциированной с бессимптомной гиперурикемией. При формировании групп пациентов ИБС ассоциированной с бессимптомной гиперурикемиейна группы в зависимости от концентрации МК крови нами была зарегистрирована ассоциация его уровня с полиморфизмом гена URAT1.

сти проведено генотипирование полиморфного локуса T/G гена GLUT9.

При проведении генетических сопоставлений аллелей и генотипов гена GLUT9 в группах пациентов ИБС с бессимптомной гиперурикемией и здоровых индивидов было отмечено, что аллель T у больных ИБС с бессимптомной гиперурикемией встречается достоверно чаще, чем в группе практически здоровых лиц (83,1% по сравнению с 46,9%, соответственно, $\chi^2=33,7$; $P=0,000$).

Изучение полиморфизма генотипов (табл. 16) выявило, что в группе пациентов с ИБС частота гомозиготного варианта T/T гена GLUT9 существенно превышает показатели контрольной группы лиц (67,8% против 35,9%, соответственно, $\chi^2=12,1$; $P=0,001$; $OR=3,7$).

Таблица 16

Распределение частот аллелей T/G полиморфизма гена GLUT9 у больных ИБС с бессимптомной гиперурикемией и здоровых индивидов

| Полиморфизм | Группы | N | Аллель | | χ^2 | P _{Value} |
|-------------|----------|----|----------|----------|----------|--------------------|
| | | | T | G | | |
| T/GGLUT9 | Контроль | 64 | 60-46,9% | 68-53,1% | 33,7 | 0,000 |
| | Больные | 56 | 93-83,1% | 19-16,9% | | |

При этом частота гомозиготного варианта G/G в группе больных ИБС была заметно ниже уровня, характерного для здоровой части обследованной популяции лиц (1,8% по сравнению с 42,2%).

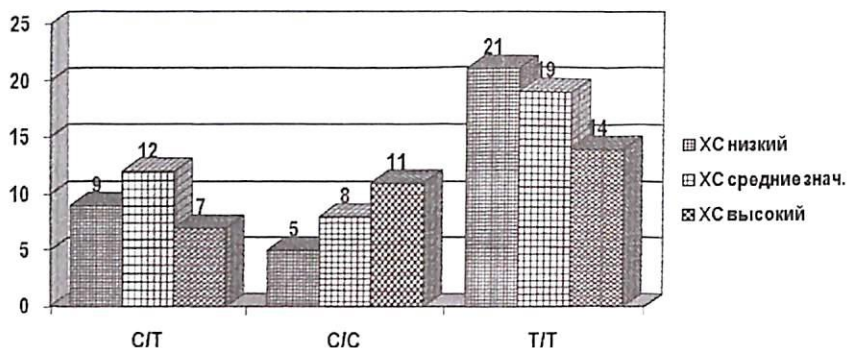


Рис. 7. Ассоциация полиморфизма гена URAT1 с концентрацией общего холестерина крови пациентов ИБС ассоциированной с бессимптомной гиперурикемией

Далее проведено исследование уровня интерлейкинов в сыворотке крови в зависимости от полиморфизма генов (табл. 15). При ИБС ассоциированной с бессимптомной гиперурикемией выявлены изменения регуляции продукции цитокинов в зависимости от полиморфного гена URAT1.

Таблица 15

Уровень концентрации цитокинов в зависимости от C/T полиморфизма гена URAT1 у больных ИБС с бессимптомной гиперурикемией

| Показатели концентрации цитокинов | Генотип URAT1 | | | Уровень значимости (P) между группами 1,2,3 |
|-----------------------------------|----------------|----------------|----------------|---|
| | C/T 1 | C/C 2 | T/T 3 | |
| ФНО- α пг/мл | 4,9 \pm 0,27 | 5,8 \pm 0,18 | 5,4 \pm 0,19 | 2-1<0,01 |
| | | | | 3-1>0,05 |
| | | | | 3-2>0,05 |
| ИЛ-6 пг/мл | 3,3 \pm 0,14 | 4,3 \pm 0,41 | 4,2 \pm 0,17 | 2-1<0,05 |
| | | | | 3-1<0,001 |
| | | | | 3-2>0,05 |

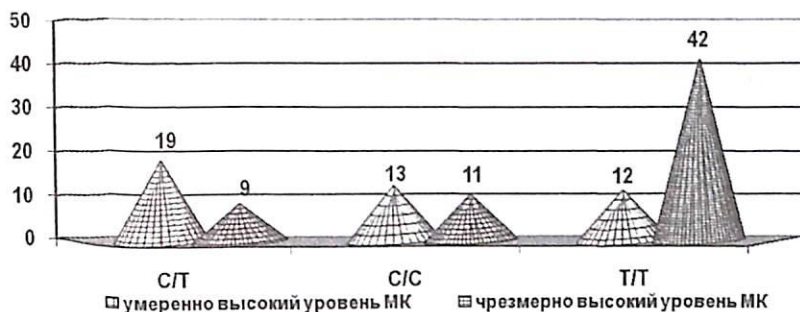


Рис. 6. Ассоциация полиморфизма гена URAT1 с концентрацией МК крови пациентов ИБС ассоциированной с бессимптомной гиперурикемией.

Анализ связи C/T полиморфизма гена URAT1 с уровнем мочевой кислоты при ИБС указывает на существование особенностей уровня МК в зависимости от генотипа исследованных пациентов (рис. 6). Так, преобладание пациентов с содержанием МК сыворотки крови более 350 ммоль/л зарегистрировано в группе с T/T полиморфизмом гена URAT1. Преобладание пациентов с умеренно высоким уровнем МК сыворотки крови отмечено в группе с наличием гомозиготного C/C и гетерозиготного C/T генотипа гена URAT1 (рис. 6).

При распределении пациентов ИБС ассоциированной с бессимптомной гиперурикемией на группы в зависимости от концентрации общего ХС крови нами была зарегистрирована ассоциация его уровня с полиморфизмом гена URAT1.

Так, пациентов с содержанием общего ХС крови более 6,2 ммоль/л сравнительно больше выявлено в группе с наличием C/C варианта гена URAT1. Наибольшее количество пациентов со средним (от 5,1 до 6,1 ммоль/л) зарегистрировано в группе с C/T генотипом гена URAT1. Пациентов с низким (менее 5,0 ммоль/л) уровнем общего ХС больше прослеживалось при T/T варианте гена URAT1.

3.2. Полиморфизм генотипов транспортера глюкозы SLC2A9(GLUT9) при ИБС, связь с бессимптомной гиперурикемией

Ген SLC2A9 обеспечивает инструкцией белок, называемый транспортером глюкозы (9 GLUT9). Этот белок встречается в основном в почках, в частности, в проксимальных канальцах. В проксимальных канальцах, белок помогает транспортировать мочевую кислоту, он помогает поглощать GLUT9 мочевой кислоты (или аналогичный вариант этого вещества под названием уратов) в кровотоки или выпустить его с мочой, в зависимости от потребностей организма. Белок GLUT9 также играет роль в реабсорбции и выведении глюкозы. Некоторые исследования показали, что вариации гена SLC2A9 связаны с подагрой и подагрическим артритом [6], а данные о связи полиморфизма генов SLC2A9(GLUT9) с ИБС в мировой литературе практически отсутствуют [2, 8]. Таким образом, обзор данных литературы по современным аспектам патогенеза ИБС, а также крайне ограниченное число работ по изучению генов, обеспечивающих транспортировку мочевой кислоты при изучаемой патологии определили необходимость проведения данной работы.

В связи с вышеизложенным мы провели исследования по распределению частот аллелей и генотипов T/G полиморфного варианта гена GLUT9 у больных ИБС с бессимптомной гиперурикемией для установления “неблагоприятного” сочетания, приводящего к высокой вероятности развития заболевания в узбекской популяции. Были изучены особенности распределения частот аллелей и генотипов полиморфного варианта гена GLUT9 у больных с ИБС и здоровых индивидов узбекской национальности. У 56 пациентов с ИБС и 64 здоровых лиц узбекской национально-

Установлено, что в группах пациентов с ИБС, ассоциированной с бессимптомной гиперурикемией – носителей гомозиготных Т и С аллелей – значения интерлейкина-6 были достоверно выше показателей группы контроля. Так, у пациентов ИБС ассоциированной БГУ при носительстве гомозиготного варианта С/С аллеля, определялось более высокое содержание ИЛ-6 в сыворотке крови, в отличие от пациентов с носительством гомозиготного Т/Т и гетерозиготного С/Т генотипа URAT1.

Установлено, что высокий уровень ФНО- α был ассоциирован с С/С вариантом соответствующего гена в группе пациентов с ИБС ассоциированной БГУ. Значения ФНО- α в данной группе были статистически значимо выше, чем у пациентов, имеющих генотип С/Т $p < 0,05$. При этом нами не было зарегистрировано различий уровня ФНО- α между группами пациентов – носителей гомозиготного Т/Т и гетерозиготного С/Т аллеля соответствующего гена.

Таблица 17

Распределение частот генотипов T/G полиморфизма гена GLUT9 у больных ИБС с бессимптомной гиперурикемией и здоровых индивидов

| Полиморфизм | Группы | n | Генотипы | | | χ^2 | P _{Value} | OR |
|-------------|----------|----|--------------|--------------|--------------|----------|--------------------|-----|
| | | | T/G | G/G | T/T | | | |
| T/GGLUT9 | Контроль | 64 | 14- 21,9% | 27- 42,2% | 23- 35,9% | 12,1 | 0,001 | 3,7 |
| | Больные | 56 | 17-30,4% | 1-1,8% | 38-67,8% | | | |

| Полиморфизм | Генотипы | Больные ИБС (n =56) | КГ (n =64) | χ^2 | P | OR (95%CI) | RR (95%CI) |
|-------------|----------|---------------------------|---------------|----------|-------|-------------------------|-------------------------|
| T/GGLUT9 | G/G | 1-1,8% | 27- 42,2% | 27,2 | 0,001 | 0,02 (0,03- 0,19) | 0,06 (0,09- 0,41) |
| | | 55-98,2% | 37- 57,8% | | | | |
| | T/G | 17-30,4% | 14- 21,9% | 1,12 | 0,29 | 1,5 (0,68- 3,54) | 1,2 (0,84- 1,86) |
| | | 39-69,6% | 50- 78,1% | | | | |
| | T/T | 38-67,8% | 23- 35,9% | 12,1 | 0,001 | 3,7 (1,76- 8,03) | 2,04 (1,32- 3,14) |
| | | 18-32,2% | 41- 64,1% | | | | |

Частота гетерозиготного варианта T/G гена GLUT9 в этой группе больных почти не отличалась от контрольной группы. Проведенный анализ особенностей распределения частот аллелей и генотипов полиморфизма T/G гена GLUT9, показал наличие статистически достоверных различий аллеля T и генотипа T/T в группе больных ИБС ассоциированной бессимптомной гиперурикемией в сравнении с контрольной группой здоровых лиц.

Для выявления возможных взаимосвязей осуществлен поиск ассоциации вариантов ИБС, ассоциированной с бессимптомной гиперурикемией с T/G полиморфизма гена GLUT9 в исследуемой популяции.

Пациентам с разными формами ИБС: стабильная и нестабильная формы стенокардии, а также пациентам, вошедшим в группу сравнения, проводился генетический анализ для выявления аллельного варианта гена GLUT9.

При проведении сопоставления аллелей гена GLUT9 групп пациентов нестабильной формы ИБС с бессимптомной гиперурикемией и здоровых индивидов было отмечено, что аллель T в группе больных ИБС НС с бессимптомной гиперурикемией встречается достоверно чаще, чем в группе практически здоровых лиц (94,7% по сравнению с 46,9%, соответственно, $\chi^2=47,8$; $p=0,000$). В ходе исследования T/G полиморфизма гена GLUT9 при НС выявлено, что при данном клиническом варианте заболевания происходит достоверное накопление неблагоприятного генотипа T/T (92,1%) по сравнению с аналогичным генотипом в контроле (35,9%) ($\chi^2=25,0$, $P=0,000$; OR=16,8). Проведенный анализ особенностей распределения генотипа в группе больных СС показал почти абсолютное отсутствие статистически значимых различий в частотах аллелей и генотипов полиморфизма T/G гена GLUT9 по сравнению с контрольной группой.

Таким образом, показана специфика полиморфизма T/G гена GLUT9 проявляющаяся ассоциацией T/T комбинации генотипа с нестабильной формой заболевания в узбекской популяции.

Результаты молекулярно-генетического исследования, показали важность полиморфного варианта гена GLUT9 в формировании генетической предрасположенности к ИБС ассоциированной с бессимптомной гиперурикемией в узбекской популяции. Полученные данные свидетельствуют, что маркерами повышенного риска развития ИБС с бессимптомной гиперурикемией у лиц

узбекской этнической принадлежности являются генотип GLUT9-T/T и аллель GLUT9-T, маркерами пониженного риска – GLUT9-G/G и аллель GLUT9-G.

Таблица 18

Распределение частот аллелей и генотипов T/G полиморфизма гена GLUT9 в зависимости от формы ИБС с бессимптомной гиперурикемией и здоровых индивидов

| Полиморфизм | Группы | N | Аллель | | χ^2 | P Value |
|-------------|----------|----|----------|----------|----------|---------|
| | | | G | T | | |
| GLUT9 | Контроль | 64 | 68-53,1% | 60-46,9% | 1,47 | 0,15 |
| | CC | 18 | 15-41,7% | 21-58,3% | | |
| | HC | 38 | 4-5,3% | 72-94,7% | 47,8 | 0,000 |

| Полиморфизм | Гр. | n | Генотипы | | | χ^2 | P Value | OR |
|-------------|-----|----|----------|----------|----------|----------|---------|-----|
| | | | G/T | G/G | T/T | | | |
| GLUT9 | К | 64 | 14-21,9% | 27-42,2% | 23-35,9% | 0,43 | 0,51 | 0,7 |
| | CC | 18 | 5-27,7% | 5-27,7% | 8-44,6% | | | |
| | HC | 38 | 2-5,3% | 1-2,6% | 35-92,1% | 30,6 | 0,000 | 0,4 |

Изучение степени взаимосвязи полиморфизма гена GLUT9 с концентрацией общего холестерина, цитокинов и МК сыворотки крови пациентов ИБС, ассоциированной с бессимптомной гиперурикемией представляет особый интерес с точки зрения влияния транспортировки и выведения глюкозы, мочевой кислоты на процессы прогрессирования ишемической болезни сердца (ИБС) и атеросклеротического процесса (рис. 8).



Рис. 8. Ассоциация полиморфизма гена GLUT9 с концентрацией МК крови пациентов ИБС ассоциированной с бессимптомной гиперурикемией

При формировании групп пациентов ИБС ассоциированной с бессимптомной гиперурикемией на группы в зависимости от концентрации МК крови нами была зарегистрирована ассоциация его уровня с полиморфизмом гена GLUT9.

Анализ связи T/G полиморфизма гена GLUT9 с уровнем мочевой кислоты при ИБС указывает на несущественные взаимосвязи уровня МК в зависимости от генотипа исследованных пациентов (рис. 9). Так, несущественное доминирование пациентов с содержанием МК сыворотки крови более 350 ммоль/л констатировано в группе с T/T полиморфизмом гена GLUT9. Также незначительное преобладание пациентов с умеренно высоким уровнем МК сыворотки крови отмечено в группе с наличием гомозиготного G/G и гетерозиготного G/T генотипа гена GLUT9 (рис. 9).

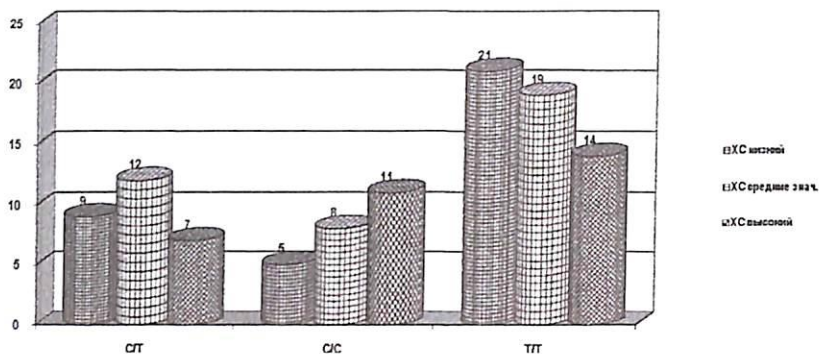


Рис. 9. Ассоциация полиморфизма гена GLUT9 с концентрацией общего холестерина крови пациентов ИБС ассоциированной с бессимптомной гиперурикемией

При распределении пациентов ИБС ассоциированной с бессимптомной гиперурикемией на группы в зависимости от концентрации общего ХС крови нами была зарегистрирована ассоциация его уровня с полиморфизмом гена URAT1.

Так, пациентов с содержанием общего ХС крови более 6,2 ммоль/л сравнительно больше выявлено в группе с наличием Т/Т варианта гена GLUT9. Наибольшее количество пациентов со средним (от 5,1 до 6,1 ммоль/л) зарегистрировано в группе с G/T генотипом гена GLUT9. Пациентов с низким (менее 5,0 ммоль/л) уровнем общего ХС больше наблюдалось при G/G варианте гена URAT1.

Также нами проведено исследование уровня интерлейкинов в сыворотке крови в зависимости от полиморфизма генов (табл. 19). При ишемической болезни сердца ассоциированной с бессимптомной гиперурикемией выявлены изменения регуляции продукции цитокинов в зависимости от полиморфного гена GLUT9.

Таблица 19

Уровень концентрации цитокинов в зависимости от T/G полиморфизма гена GLUT9 у больных ИБС с бессимптомной гиперурикемией

| Показатели концентрации цитокинов | Генотип GLUT9 | | | Уровень значимости (p) между группами 1,2,3 |
|-----------------------------------|---------------|----------|----------|---|
| | T/G | G/G | T/T | |
| | 1 | 2 | 3 | |
| ФНО-α | 5,9±0,12 | 5,4±0,17 | 7,7±0,19 | 2-1<0,001 |
| | | | | 3-1<0,001 |
| | | | | 3-2<0,001 |
| ИЛ-6 | 4,8±0,18 | 3,9±0,22 | 5,7±0,11 | 2-1<0,01 |
| | | | | 3-1<0,001 |
| | | | | 3-2<0,001 |

Установлено, что в группах пациентов с ишемической болезнью сердца ассоциированной с бессимптомной гиперурикемией – носителей гомозиготных Т и G аллелей – значения интерлейкина-6 были достоверно выше показателей группы контроля. Так, у пациентов ИБС ассоциированной БСГ при носительстве гомозиготного варианта Т/Т аллеля, определялось наиболее высокое содержание ИЛ-6 в сыворотке крови, в отличие от пациентов с носительством гомозиготного G/G и гетерозиготного T/G генотипа GLUT9. Установлено, что высокий уровень ФНО-α был ассоциирован с T/T вариантом соответствующего гена в группе пациентов с ИБС ассоциированной БГУ. Значения ФНО-α в данной группе были статистически значимо выше, чем у пациентов, имеющих генотип G/G и T/G (P<0,01, p<0,01 соответственно).

3.3. Генотипы провоспалительного цитокина TNF- α (rs1800629) ИБС, связь с бессимптомной ГУ в узбекской популяции

Важную роль в патофизиологии ИБС играют процессы воспаления и иммунного ответа. Изучению взаимосвязи между полиморфизмом генов, вовлеченных в каскад реакций воспаления и иммунного ответа, экспрессией этих генов и риском развития сердечно-сосудистой патологии посвящено большое количество исследований [36]. Результаты исследований в отношении полиморфизма генов некоторых цитокинов при ИБС неоднозначны [4]. С этих позиций мы проанализировали распределение частот аллелей и генотипов гена интерлейкина TNF- α для определения их роли в патогенезе ИБС ассоциированной бессимптомной ГУ.

Таблица 20

Распределение частот аллелей G/A полиморфизма гена TNF α у больных ИБС с бессимптомной гиперурикемией и здоровых индивидов

| Полиморфизм | Группы | N | Аллель | | P _{value} |
|-----------------|----------|-----|---------|--------|--------------------|
| | | | G | A | |
| G/ATNF α | Контроль | 50 | 76-76% | 24-24% | 0,00 |
| | Больные | 100 | 152-76% | 48-24% | |

Под наблюдением находились 100 пациентов с ИБС ассоциированной бессимптомной ГУ и 50 здоровых доноров узбекской этнической принадлежности, с отсутствием клинических проявлений заболевания.

Проведен анализ полиморфизма исследуемого гена TNF- α у здоровых доноров, и у пациентов ИБС ассоциированной бессимптомной ГУ.

Исследование распределения частот аллелей G и A гена TNF α в группе больных ИБС с бессимптомной гиперурикемией и в группе практически здоровых лиц выявило, что аллели G и A гена TNF α встречались с одинаковой частотой (табл.20).

При исследовании распределения частот генотипов гена TNF α нами не выявлено увеличения частоты встречаемости гомозиготного варианта G/G аллели гена TNF α у пациентов с ИБС ассоциированной бессимптомной ГУ по сравнению с контролем (55% против 54%, соответственно, $\chi^2=0,013$; P=0,09; OR=1,0) (табл. 21).

Таблица 21

Распределение частот генотипов G/A полиморфизма гена TNF α у больных ИБС с бессимптомной гиперурикемией и здоровых индивидов

| Полиморфизм | Группы | n | Генотипы | | | χ^2 | P _{Value} |
|-----------------|----------|-----|----------|--------|--------|----------|--------------------|
| | | | A/A | G/A | G/G | | |
| G/ATNF α | Контроль | 50 | 1-2% | 22-44% | 27-54% | 0.013 | 0.09 |
| | Больные | 100 | 3-3% | 42-42% | 55-55% | | |

Таблица 22

Распределение частот аллелей G/A полиморфизма гена TNF α у больных ИБС и здоровых индивидов мужского пола

| Полиморфизм | Группы | n | Генотипы | | | χ^2 | P _{Value} |
|------------------|---------------------|----|----------|--------|----------|----------|--------------------|
| | | | A/A | G/A | G/G | | |
| G/A TNF α | мужчины контроль | 28 | 1-3,5% | 12-43% | 15-53,5% | 0,89 | 0,34 |
| | мужчины больные ИБС | 56 | 1-2% | 19-34% | 36-64% | | |

Распределение пациентов по половому признаку показало, что у мужчин частота встречаемости гомозиготного варианта G/G варианта гена была незначимо выше, чем у мужчин контрольной группы (64% против 53,5%, соответственно, $\chi^2=0,89$; $P=0,34$), уровень статистической значимости не достигал заданного значения (табл. 22).

Особенности G/A полиморфизма гена интерлейкина TNF α в зависимости от клинических проявлений ИБС с бессимптомной гиперурикемией представлены в таблице 23. Выборка больных была разделена на следующие 2 группы: ИБС ассоциированная бессимптомной гиперурикемией со СС – 39 больных; с НС – 61 больных.

У пациентов с НС зарегистрирована высокая частота встречаемости А аллеля гена TNF α и тенденция снижения его G аллеля по сравнению с контролем (56% против 24%, соответственно, $\chi^2=44,8$; $P=0,001$).

Таблица 23

Распределение частот аллелей и генотипов G/A полиморфизма гена TNF α в зависимости от формы ИБС с бессимптомной гиперурикемией и здоровых индивидов

| Полиморфизм | Группы | N | Аллель | | χ^2 | P ^{Value} |
|------------------|----------|----|--------|--------|----------|--------------------|
| | | | G | A | | |
| G/A TNF α | Контроль | 50 | 76-76% | 24-24% | 1,9 | 0,16 |
| | СС | 39 | 74-64% | 14-36% | | |
| | НС | 61 | 78-44% | 34-56% | 44,08 | 0,001 |

| Полиморфизм | Группы | n | Генотипы | | | χ^2 | P ^{Value} |
|------------------|--------|----|----------|--------|--------|----------|--------------------|
| | | | A/A | G/A | G/G | | |
| G/A TNF α | К | 50 | 1-2% | 22-44% | 27-54% | 0,50 | 0,47 |
| | СС | 39 | 1-2% | 14-36% | 24-62% | | |
| | НС | 61 | 2-3% | 28-46% | 31-51% | 0,11 | 0,73 |

Изучение степени взаимосвязи полиморфизма гена TNF α с концентрацией общего холестерина, цитокинов и МК сыворотки крови пациентов ИБС, ассоциированной с бессимптомной гиперурикемией, представляет особый интерес с точки зрения влияния транспортировки и выведения глюкозы и мочевой кислоты на процессы прогрессирования ишемической болезни сердца (ИБС) и атеросклеротического процесса.

При формировании групп пациентов ИБС, ассоциированной с бессимптомной гиперурикемией, в зависимости от концентрации МК крови нами была зарегистрирована ассоциация его уровня с полиморфизмом гена TNF α .

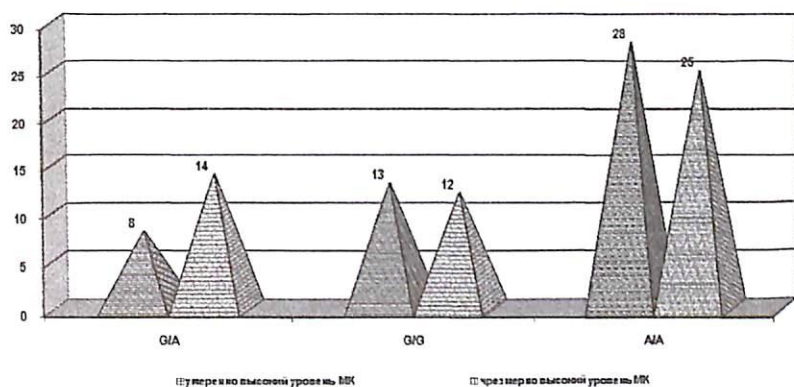


Рис. 10. Ассоциация полиморфизма гена TNF α с концентрацией МК крови пациентов ИБС ассоциированной с бессимптомной гиперурикемией

Анализ связи A/G полиморфизма гена TNF α с уровнем мочевой кислоты при ИБС указывает на несущественные взаимосвязи уровня МК в зависимости от генотипа исследованных пациентов (рис. 10). Так, несущественное доминирование пациентов с содержанием МК сыворотки крови более 350 ммоль/л констатировано в группе с G/A полиморфизмом гена TNF α . Незначительное преобладание пациентов с умеренно высоким уровнем

МК сыворотки крови отмечено в группе с наличием гомозиготного G/G и гетерозиготного G/A генотипа гена TNF α (рис. 10).

Распределение пациентов ИБС ассоциированной с бессимптомной гиперурикемией на группы в зависимости от концентрации общего ХС крови выявило ассоциацию его уровня с полиморфизмом гена TNF α (рис. 11).

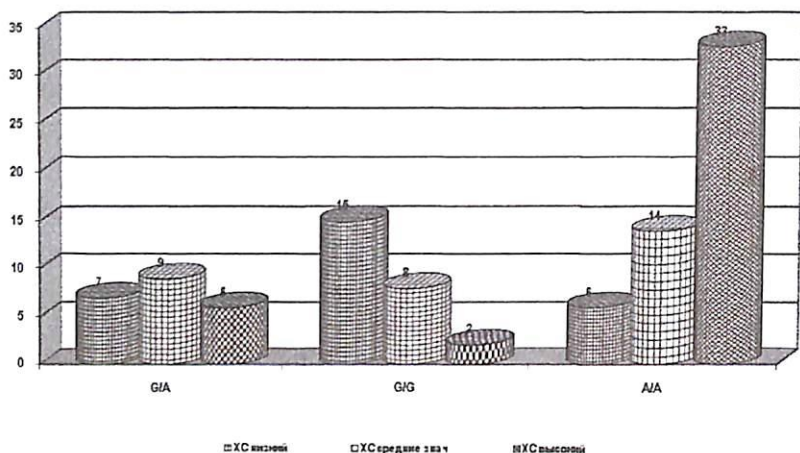


Рис. 11. Ассоциация полиморфизма гена TNF α с концентрацией общего холестерина крови пациентов ИБС ассоциированной с бессимптомной гиперурикемией

Так, пациентов с содержанием общего ХС крови более 6,2 ммоль/л отличительно больше выявлено в группе с наличием A/A варианта гена TNF α , следовательно характерным для лиц с данным генотипом является гиперхолестеринемия. Наибольшее количество пациентов со средним уровнем общего холестерина (от 5,1 до 6,1 ммоль/л) зарегистрировано в группе лиц с G/A генотипом гена TNF α . Пациентов с низким (менее 5,0 ммоль/л) уровнем общего ХС больше наблюдалось при G/G варианте гена TNF α .

Нами также проведено исследование уровня интерлейкинов в сыворотке крови в зависимости от G/A полиморфизма гена TNF α (табл. 24). При ишемической болезни сердца ассоцииро-

ванной с бессимптомной гипер-урикемией выявлены изменения регуляции продукции цитокинов в зависимости от полиморфного гена TNF α .

Установлено, что в группах пациентов с ишемической болезнью сердца ассоциированной с бессимптомной гиперурикемией – носителей гомозиготных и гетерозиготных аллелей – значения интерлейкина-6 были достоверно выше показателей группы контроля. Так, у пациентов ИБС, ассоциированной БГУ при носительстве гомозиготного варианта А/А аллеля, определялось наиболее высокое содержание IL-6 в сыворотке крови, что в среднем составило $6,1 \pm 0,22$ пг/мл.

Таблица 24

Уровень концентрации цитокинов в зависимости от G/A полиморфизма гена TNF α у больных ИБС с бессимптомной гиперурикемией

| Показатели концентрации цитокинов | Генотип TNF α | | | Уровень значимости (P) между группами 1,2,3 |
|-----------------------------------|----------------------|----------------|----------------|---|
| | G/A | G/G | A/A | |
| | 1 | 2 | 3 | |
| ФНО- α | $5,7 \pm 0,18$ | $4,7 \pm 0,21$ | $8,4 \pm 0,24$ | 2-1 < 0,001 |
| | | | | 3-1 < 0,001 |
| | | | | 3-2 < 0,001 |
| ИЛ-6 | $3,9 \pm 0,17$ | $3,1 \pm 0,19$ | $6,1 \pm 0,22$ | 2-1 < 0,01 |
| | | | | 3-1 < 0,001 |
| | | | | 3-2 < 0,001 |

Установлено, что самый высокий уровень ФНО- α был ассоциирован также с А/А вариантом соответствующего гена в группе пациентов с ИБС ассоциированной БГУ. Значения ФНО- α в среднем составили $8,4 \pm 0,24$ пг/мл в данной группе были достоверно выше, чем у пациентов, имеющих гомозиготный G/G и гетерозиготный генотип А/G (P < 0,001, P < 0,001 соответственно).

Таким образом, анализируя результаты проведенного исследования, можно сделать следующие выводы: у здоровых доноров и пациентов с ИБС ассоциированной бессимптомной гиперурикемией в генах интерлейкина $TNF\alpha$, анионного транспортера мочевой кислоты $URAT1$, белка транспортера глюкозы $GLUT9$ доминантными аллелями являются А аллель, аллель Т и аллель Т соответственно. У пациентов общей группы, в отличие от здоровых доноров, отмечается увеличение частоты встречаемости гомозиготной А-аллели гена $TNF\alpha$, гомозиготной Т-аллели гена $URAT1$, гомозиготной Т-аллели гена $GLUT9$. Носительство гомозиготного А варианта гена $TNF\alpha$ и гомозиготной Т-аллели гена $GLUT9$ была также ассоциирована с нестабильным течением ИБС ассоциированной бессимптомной гиперурикемией.

ГЛАВА 4

4.1. Изучение эффективности терапии ИБС с бессимптомной ГУ β -блокаторами в зависимости от аллельного варианта генов URAT1 и ФНО- α

ГЛАВА 4

4.1. Изучение эффективности терапии ИБС с бессимптомной ГУ β -блокаторами в зависимости от аллельного варианта генов URAT1 и ФНО- α

В настоящее время наиболее перспективным для клинической практики и одним из прикладных инструментов персонализированной 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 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, персонализировано подойти к выбору препарата и его дозы [13]. Целесообразным считается применение фармакогенетического тестирования при частоте встречаемости полиморфизмов исследуемого гена более чем в 20% случаев [15].

В настоящее время становится ясно, что фармакологический ответ у пациентов с одной и той же болезнью, не будет одинако-

вым, а будет зависеть от генотипа каждого индивидуума, все большие обороты приобретает концепция персонализации тех препаратов, которые раньше считались универсальными [22]. 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 [78]. Из представленных выше данных можно отметить, что частота встречаемости значимых аллелей С/Т в гетерозиготном виде составляет 26,4% для гена экскреции МК URAT1 (rs3825016); а для полиморфного варианта G/A гена воспалительного цитокина ФНО- α частота встречаемости гетерозигот составляет 22%.

4.2. Анализ эффективности АРА в зависимости от полиморфизма генов URAT1 и ФНО- α

Важной проблемой лечения ишемической болезни сердца до манифестации клинических проявлений сердечной недостаточности, характеризующейся активацией компенсаторных механизмов для сохранения адекватного кровообращения, которые вовлекаются в патогенез ХСН уже на ранней стадии ее развития, является медикаментозная блокада компенсаторных механизмов и органоремоделирующих эффектов их действия [46]. Мы изучили эффективность терапии ИБС, ассоциированной с бессимптомной ГУ фиксированных дозировок небиволола у пациентов с различными аллельными вариантами гена URAT1 и ФНО- α .

Для оценки влияния на успешность терапии у пациентов с ИБС ассоциированной бессимптомной ГУ, в стационаре мы оценили разницу: между ЧСС до приема небиволола с ЧСС пациента перед выпиской из стационара. Пациенты, получающие небиволол, были разделены на 2 подгруппы в зависимости от изучаемого полиморфного аллельного варианта гена URAT1 и ФНО- α (табл. 25).

Таблица 25

Разница ЧСС до назначения небиволола и после его назначения в зависимости от аллельного варианта гена URAT1

| Ген | Аллели | ЧСС до приема небиволола | Разница ЧСС |
|-------|--------|--------------------------|-----------------|
| URAT1 | CC | 86,0 \pm 1,7 | 10,5 \pm 0,8 |
| | CT | 88,1 \pm 0,8 | 17,4 \pm 0,5* |

Из полученных результатов можно видеть, что гетерозиготное носительство URAT1 связано с большим снижением частоты сердечных сокращений, а именно в 1,65 раза по сравнению с носительством гомозиготного аллельного варианта. Причем большее снижение ЧСС при гетерозиготном носительстве статистически достоверно отличается от гомозиготного аллельного варианта. Результаты разницы ЧСС у пациентов с разными аллельными вариантами гена ФНО- α представлены в таблице 26. Представленные результаты демонстрируют, что у гетерозиготных носителей аллелей частота снижения ЧСС достоверно больше - в 1,4 раза по сравнению с носителями нормальных аллельных вариантов.

Таблица 26

Разница ЧСС до назначения небиволола и после его назначения в зависимости от аллельного варианта гена ФНО- α

| Ген | Аллели | ЧСС до приема небиволола | Разница ЧСС |
|---------------|--------|--------------------------|-----------------|
| ФНО- α | G/G | 87,6 \pm 2,4 | 15,4 \pm 0,9 |
| | G/A | 88,0 \pm 1,9 | 21,4 \pm 1,8* |

Согласно рекомендациям ВНОК, ЧСС у пациентов с ИБС в покое при приеме бета-адреноблокаторов должна находиться в пределах 50-60 ударов в минуту [32]. Эти цифры являются целевыми при назначении препаратов данной группы и их дозировку титруют, ориентируясь на ЧСС 50-60 ударов в минуту.

Для оценки влияния полиморфизмов гена URAT1 на эффективность терапии в качестве конечной точки нами были взяты пациенты, достигшие целевых цифр ЧСС при приеме бета-адреноблокаторов. Полученные результаты представлены в таблице 27.

Таблица 27

Достижение целевых цифр ЧЧС (50-60) в зависимости от аллельного варианта гена URAT1

| Ген | Аллели | Достигли целевых ЧСС | Не достигли целевых ЧСС |
|-------|--------|----------------------|-------------------------|
| URAT1 | CC | 3 (25%) | 9 (75%) |
| | CT | 6 (42,9%) | 8 (57,1%) |

Полученные результаты свидетельствуют о том, что при гетерозиготном носительстве аллелей доля пациентов, достигших целевого уровня ЧСС выше в 1,7 раза, а не достигших его – ниже в 1,31 раза, чем у лиц с гомозиготным аллельным вариантом.

Таблица 28

Достижение целевых цифр ЧЧС 50-60 в зависимости от аллельного варианта гена ФНО- α

| Ген | Аллели | Достигли целевых ЧСС | Не достигли целевых ЧСС |
|---------------|--------|----------------------|-------------------------|
| ФНО- α | G/G | 2 (15,3%) | 11 (84,7%) |
| | G/A | 4 (36,4%) | 7 (63,6%) |

Данные по гену ФНО- α демонстрирует таблица 28, где у пациентов с наличием гетерозиготных аллелей процент достижения целевых значений ЧСС в 2,3 раза выше, а процент пациентов, не достигших целевые показатели ЧСС в 1,3 раза ниже, чем у больных ИБС с нормальным гомозиготным аллельным вариантом.

Следовательно, можно предположить, что наличие аллелей СТ и G/A, увеличивающих время нахождения препарата в крови сопровождается более выраженным фармакодинамическим эффектом. С другой стороны, уменьшение скорости метаболизма препарата может сопровождаться увеличением риска развития

нежелательных явлений, в частности, брадикардии - типичного для бета-адреноблокаторов нежелательного явления.

Для уточнения безопасности применения лекарственного препарата, наличия того или иного варианта аллелей в гене URAT1 и ФНО- α , нами была отслежена частота возникновения брадикардии у пациентов с гомозиготными и гетерозиготными аллельными вариантами, принимавших небиволол. Вследствие того, что целевые показатели ЧСС при приеме бета-адреноблокаторов составляют 50-60 ударов в минуту, нежелательным явлением (НЯ) мы считали ЧСС ниже 50 ударов в минуту. Результаты представлены в таблицах 29 и 30.

Так, у лиц с аллельными вариантами гена URAT1 обнаружено 7 значимых НЯ в период их стационарного лечения. Развитие брадикардии было ассоциировано в 3 случаях с носительством аллельного варианта СС, а в 4 случаях с носительством аллельного варианта СТ гена URAT1.

Таблица 29

Количество НЯ (брадикардия, ЧСС менее 50) в зависимости от аллельного варианта гена URAT1

| Ген | Аллели | Количество НЯ, |
|-------|--------|----------------|
| URAT1 | СС | 3 (42,9%) |
| | СТ | 4 (57,1%) |

Таблица 30

Количество НЯ (брадикардия, ЧСС менее 50) в зависимости от аллельного варианта гена ФНО- α

| Ген | Аллели | Количество НЯ |
|---------------|--------|---------------|
| ФНО- α | G/G | 2 (37,5%) |
| | G/A | 5 (62,5%) |

При изучении НЯ у пациентов в зависимости от аллельного варианта гена ФНО- α обнаружено, что риск развития брадикар-

дии повышен у пациентов имеющих G/A аллель, а при наличие в генотипе G/G аллельного варианта гена ФНО- α возникновение брадикардии малозначимо.

Таким образом, необходимо подчеркнуть, что выявленные НЯ в процессе лечения зачастую связаны с наличием в генотипе гетерозиготных вариантов С/Т гена URAT1 и G/A гена ФНО- α и требуют обязательного генетического тестирования при назначении β -блокаторов в схемы лечения ИБС ассоциированной бессимптомной ГУ.

Для выявления возможного влияния генов URAT1 и ФНО- α на размеры миокарда в динамике лечения β -блокаторами, пациентам с ИБС ассоциированной бессимптомной ГУ была проведена ЭХО-КС с последующей оценкой результатов следующих параметров: КДР ЛЖ, ЗСЛЖ, МЖП, ФВ. Результаты представлены в таблицах 31 и 32.

Так, до начала лечения больных ИБС ассоциированной бессимптомной ГУ при наличии в их генотипе аллельного варианта С/Т гена URAT1 основные показатели ЭХО-КС составили в среднем: КДР ЛЖ - $58,7 \pm 1,2$, ЗСЛЖ - $12,1 \pm 0,3$, МЖП - $12,7 \pm 0,2$, ФВ - $49,7 \pm 0,8$.

Таблица 31

Динамика показателей ЭхоКГ до и после назначения небиволола в зависимости от аллельного варианта гена URAT1

| Показатели ЭхоКГ | Ген URAT1 | | | |
|---------------------|----------------|----------------|----------------|--------------------|
| | Аллели | | | |
| | СС | | СТ | |
| | До | После | До | После |
| КДР ЛЖ мм | $56,4 \pm 0,9$ | $54,7 \pm 1,1$ | $58,7 \pm 1,2$ | $52,7 \pm 0,7$ *** |
| ЗСЛЖ мм | $11,3 \pm 0,7$ | $10,7 \pm 0,4$ | $12,1 \pm 0,3$ | $10,4 \pm 0,4$ *** |
| МЖП мм | $12,3 \pm 0,2$ | $12,1 \pm 0,4$ | $12,7 \pm 0,2$ | $11,4 \pm 0,3$ *** |
| ФВ % | $50,1 \pm 1,3$ | $52,4 \pm 1,4$ | $49,7 \pm 0,8$ | $57,2 \pm 0,7$ *** |

Примечание: * - различия относительно данных группы после лечения значимы (*** - $P < 0,001$)

При гетерозиготном варианте гена ФНО- α средние значения показателей ЭХО-КС характеризовались несколько иначе, составляя для КДР ЛЖ - $48,1 \pm 0,7$, ЗСЛЖ - $13,6 \pm 0,4$, МЖП - $13,5 \pm 0,3$ и ФВ - $50,2 \pm 0,5$.

Таблица 32

Динамика показателей ЭхоКГ до назначения небиволола и после его назначения в зависимости от аллельного варианта гена ФНО- α

| Показатели ЭхоКГ | Ген ФНО- α | | | |
|---------------------|-------------------|----------------|----------------|----------------------|
| | Аллели | | | |
| | G/G | | G/A | |
| | До | После | До | После |
| КДР ЛЖ, мм | $50,6 \pm 0,6$ | $50,7 \pm 0,7$ | $48,1 \pm 0,7$ | $49,6 \pm 0,5$ |
| ЗСЛЖ, мм | $11,1 \pm 0,3$ | $10,9 \pm 0,4$ | $13,6 \pm 0,4$ | $12,2 \pm 0,4^*$ |
| МЖП, мм | $12,3 \pm 0,4$ | $11,8 \pm 0,2$ | $13,5 \pm 0,3$ | $11,9 \pm 0,3^{***}$ |
| ФВ, % | $52,0 \pm 1,3$ | $54,1 \pm 1,1$ | $50,2 \pm 0,5$ | $55,7 \pm 1,0^{***}$ |

Примечание: * - различия относительно данных группы после лечения значимы (* - $P < 0,05$, *** - $P < 0,001$)

Как видно из таблицы 33 основные изменения параметров ЭхоКС или статистически значимая разница при лечении β -блокаторами в динамике приходилась на больных с аллельными вариантами С/Т гена URAT1 и G/A гена ФНО- α .

Далее, нами проанализировано влияние терапии небивололом, которое назначалось пациентам с ИБС на уровень МК. Как видно из таблиц 33 и 34 полученные результаты в ходе лечения в большинстве групп с разными генотипами не продемонстрировали статистически достоверных отличий, за исключением пациентов, у которых ген URAT1 представлен С/Т гетерозиготным полиморфным вариантом и наблюдалось статистически достоверное снижение уровня МК.

Таблица 33

Разница уровня МК до назначения небиволола и после его назначения в зависимости от аллельного варианта гена URAT1

| Ген | Аллели | Уровень МК до приема небиволола | Разница уровня МК |
|-------|--------|---------------------------------|-------------------|
| URAT1 | CC | 318,4±4,1 | 21,7±1,8 |
| | CT | 347,2±6,4 | 36,1±2,1 |

Так, в динамике лечения у лиц имеющих С/Т аллельный вариант гена URAT1 до приема небиволола средние значения МК составили 347,2±6,4, а после его назначения снизились до 311,1±1,71 ($P<0,001$). Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о целесообразности назначения небиволола в схемы лечения больных ИБС ассоциированной бессимптомной ГУ, имеющих С/Т гетерозиготный вариант гена URAT1.

В ходе лечения небивололом у лиц, имеющих G/A аллельный вариант гена ФНО- α , до приема небиволола средние значения МК составили 364,2±4,1, а после его назначения снизились до 307,0±2,42 ($P<0,001$). Следовательно, назначение небиволола в схемы лечения больных ИБС ассоциированной бессимптомной ГУ целесообразно при носительстве G/A гетерозиготного варианта гена ФНО- α .

Таблица 34

Разница уровня МК до назначения небиволола и после его назначения в зависимости от аллельного варианта гена ФНО- α

| Ген | Аллели | Уровень МК до приема небиволола | Разница уровня МК |
|---------------|--------|---------------------------------|-------------------|
| ФНО- α | G/G | 322,7±7,2 | 18,4±1,1 |
| | G/A | 364,2±4,1 | 57,2±2,4 |

Нами были проанализированы результаты динамики показателей ФНО- α и ИЛ-6 в ходе лечения фиксированными дозировками небиволола, которые назначались пациентам с ИБС ассоциированной бессимптомной ГУ в целях выявления влияния генов ФНО- α и URAT1, участвующих в регуляции иммунного воспаления и транспорта МК.

Таблица 35

Уровень показателей цитокинового статуса до назначения небиволола и после его назначения в зависимости от аллельного варианта гена URAT1

| Показатели цитокинового статуса | Ген URAT1 | | | |
|---------------------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| | Аллели | | | |
| | CC | | CT | |
| | До | После | До | После |
| ФНО- α пг/мл | 5,1 \pm 0,32 | 4,8 \pm 0,29 | 5,5 \pm 0,25 | 5,1 \pm 0,28 |
| ИЛ-6 пг/мл | 3,4 \pm 0,17 | 3,1 \pm 0,12 | 3,7 \pm 0,22 | 3,3 \pm 0,21 |

Анализ изменений концентрации цитокинов ФНО- α , ИЛ-6 на фиксированные дозы небиволола у лиц с разными аллельными вариантами гена URAT1 показаны в таблице 35. Представленные результаты демонстрируют, что показатели сывороточной концентрации иммуноцитоклинов ФНО- α , ИЛ-6 у лиц с разными аллельными вариантами гена URAT1 немного снизились в процессе лечения, но не выявили статистически значимых различий.

Полученные результаты цитокинового статуса до назначения небиволола и после его назначения, в зависимости от аллельного варианта гена ФНО- α , свидетельствуют о том, что гетерозиготное G/A носительство связано с некоторым снижением иммунновоспалительных цитокинов по сравнению с носительством нормального аллельного G/G варианта. Причем сравнительно большее снижение ФНО- α , составляя в среднем 4,7 \pm 0,16 при ге-

терозиготном носительстве, статистически достоверно отличается от значений ФНО- α нормального аллельного варианта, составившего в среднем $5,2 \pm 0,12$ (табл. 36).

Таблица 36

Уровень показателей цитокинового статуса до назначения небиволола и после его назначения в зависимости от аллельного варианта гена ФНО- α

| Показатели цитокинового статуса | Ген ФНО- α | | | |
|---------------------------------------|-------------------|----------------|----------------|----------------|
| | Аллели | | | |
| | G/G | | G/A | |
| | До | После | До | После |
| ФНО- α пг/мл | $5,4 \pm 0,15$ | $5,2 \pm 0,12$ | $5,9 \pm 0,24$ | $4,7 \pm 0,16$ |
| ИЛ-6 пг/мл | $3,3 \pm 0,14$ | $3,1 \pm 0,17$ | $3,9 \pm 0,13$ | $3,0 \pm 0,14$ |

Таким образом, эффективность фармакотерапии фиксированными дозировками β -блокатора - небиволола в целом выше у больных ИБС ассоциированной БГУ - носителей гетерозиготного аллельного варианта С/Т гена URAT1 и G/A гена ФНО- α , чем у носителей нормальной гомозиготы С/С и G/G. Это свидетельствует о рациональной коррекции эндотелиальной дисфункции, ассоциированной с бессимптомной гиперурикемией, которая является одним из ранних признаков тяжелых форм сосудистой патологии, прямой эффект небиволола на сосудистый эндотелий в сочетании с кардиоселективной бета-блокирующей активностью может значительно улучшать органную перфузию и снижать летальность при сердечно-сосудистых заболеваниях.

Нами оценивалась эффективность терапии ИБС ассоциированной бессимптомной ГУ фиксированными дозировками кандесартана пациентов с различными аллельными вариантами гена URAT1 и ФНО- α . Нами изучены подобные показатели (разница ЧСС, достижение целевых значений ЧСС, показатели ЭхоКГ, МК, концентрация цитокинов в динамике лечения), которые были проанализированы для оценки влияния β -блокаторов на

успешность терапии пациентов с ИБС ассоциированной бессимптомной ГУ.

Так, вычислена разница между гемодинамическим компенсаторным показателем ЧСС до приема пациентом кандесартана и перед выпиской из стационара больницы. Пациенты, получавшие кандесартан, были разделены на 2 подгруппы в зависимости от изучаемого полиморфного аллельного варианта гена URAT1 и ФНО- α (табл. 37).

Таблица 37

Разница ЧСС до назначения кандесартана и после его назначения в зависимости от аллельного варианта гена URAT1

| Ген | Аллели | ЧСС до приема кандесартана | Разница ЧСС |
|-------|--------|----------------------------|-----------------|
| URAT1 | CC | 89,4 \pm 1,4 | 11,4 \pm 0,7 |
| | CT | 88,1 \pm 1,7 | 19,6 \pm 0,3* |

Из полученных результатов можно обнаружить, что гетерозиготное носительство связано с большим снижением частоты сердечных сокращений - в 1,7 раза по сравнению с носительством гомозиготного аллельного варианта. Причем большее снижение ЧСС при гетерозиготном носительстве статистически достоверно отличается от гомозиготного аллельного варианта.

Таблица 38

Разница ЧСС до назначения кандесартана и после его назначения в зависимости от аллельного варианта гена ФНО- α

| Ген | Аллели | ЧСС до приема кандесартана | Разница ЧСС |
|---------------|--------|----------------------------|----------------|
| ФНО- α | G/G | 86,0 \pm 1,7 | 12,6 \pm 0,4 |
| | G/A | 87,0 \pm 0,9 | 15,9 \pm 0,3 |

Результаты разницы ЧСС у пациентов с разными аллельными вариантами гена ФНО- α представлены в таблице 38. Представленные результаты демонстрируют, что у гетерозиготных носителей аллелей гена ФНО α частота снижения ЧСС достоверно больше в 1,3 раза по сравнению с носителями нормальных аллельных вариантов.

Представилось интересным проанализировать пациентов, достигших целевых значений ЧСС при приеме антагониста рецепторов ангиотензина - кандесартан и влияние полиморфизмов гена URAT1 и ФНО- α на эффективность терапии. Полученные результаты представлены в таблице 39.

Таблица 39

Достижение целевых цифр ЧЧС 50-60 в зависимости от аллельного варианта гена URAT1

| Ген | Аллели | Достигли целевых ЧСС | Не достигли целевых ЧСС |
|-------|--------|----------------------|-------------------------|
| URAT1 | CC | 4 (30,8%) | 9 (69,2%) |
| | CT | 7 (50%) | 7 (50%) |

Представленные результаты свидетельствуют о том, что при гетерозиготном носительстве аллелей доля пациентов, достигших целевого уровня ЧСС выше в 1,62 раза, а не достигших – ниже в 1,38 раз, чем у пациентов с гомозиготным аллельным вариантом.

Таблица 40

Достижение целевых цифр ЧЧС 50-60 в зависимости от аллельного варианта гена ФНО- α

| Ген | Аллели | Достигли целевых ЧСС | Не достигли целевых ЧСС |
|---------------|--------|----------------------|-------------------------|
| ФНО- α | G/G | 2 (16,6%) | 10 (83,4%) |
| | G/A | 4 (36,3%) | 7 (63,7%) |

Данные по гену ФНО- α представлены в табл.40. Показано, что у пациентов с наличием гетерозиготных аллелей процент достижения целевых значений ЧСС в 2,1 раза выше, а процент пациентов, не достигших целевые показатели ЧСС в 1,3 раза ниже, чем у больных ИБС с нормальным гомозиготным аллельным вариантом.

Известно, что эффекты АТ-II на миокард осуществляются через специфические рецепторы. Установлено, что эскалация рецепторов 1-го типа становится причиной развития процесса пролиферации, аккумуляции протеннов внеклеточного матрикса и фиброза. Противоположными действиями характеризуется активация рецепторов 2-го типа, которые направлены на сдерживание гипертрофии миокарда [42]. Для выявления возможного влияния генов URAT1 и ФНО- α на размеры миокарда в динамике лечения АРА, пациентам с ИБС ассоциированной бессимптомной ГУ была проведена ЭХО-КС с последующей оценкой результатов следующих параметров: КДР ЛЖ, ЗСЛЖ, МЖП, ФВ. Результаты представлены в таблице 41.

Таблица 41

Динамика показателей ЭхоКГ до назначения кандесартана и после его назначения в зависимости от аллельного варианта гена URAT1

| Показатели ЭхоКГ | Ген URAT1 | | | |
|---------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| | Аллели | | | |
| | СС | | СТ | |
| | До | После | До | После |
| КДР ЛЖ мм | 57,2 \pm 0,4 | 55,4 \pm 0,7 | 56,1 \pm 0,4 | 53,4 \pm 0,6 |
| ЗСЛЖ мм | 11,8 \pm 0,5 | 11,4 \pm 0,3 | 12,4 \pm 0,2 | 11,2 \pm 0,4 |
| МЖП мм | 11,4 \pm 0,3 | 10,4 \pm 0,7 | 12,8 \pm 0,2 | 10,9 \pm 0,5 |
| ФВ % | 51,4 \pm 0,7 | 52,5 \pm 0,7 | 50,1 \pm 0,4 | 51,2 \pm 0,8 |

В зависимости от аллельного варианта гена URAT1 средние показатели ЭхоКГ для группы с генотипом С/Т составили: КДР

ЛЖ - $56,1 \pm 0,4$, ЗСЛЖ - $12,4 \pm 0,2$, МЖП - $12,8 \pm 0,2$, ФВ - $50,1 \pm 0,4$. Положительная динамика прослеживалась в отношении показателей КДР ЛЖ и относительной толщины стенок ЛЖ, рассчитываемая с помощью значений ЗСЛЖ и МЖП у пациентов с носительством С/Т гетерозиготного варианта гена URAT1.

Средние показатели КДР ЛЖ, ЗСЛЖ, МЖП, ФВ ЛЖ при Эхо-КГ до и после лечения для групп с гомозиготным G/G и гетерозиготным G/A генотипом представлены в таблице 42. Проводимая фармакотерапия кандесартаном заметно положительно влияла на показатели, воспроизводящие относительную толщину стенок ЛЖ у пациентов с носительством гетерозиготным G/A генотипом гена ФНО- α .

Таблица 42

Динамика показателей ЭхоКГ до назначения кандесартана и после его назначения в зависимости от аллельного варианта гена ФНО- α

| Показатели ЭхоКГ | Ген ФНО- α | | | |
|---------------------|-------------------|----------------|----------------|-----------------------|
| | Аллели | | | |
| | G/G | | G/A | |
| | До | После | До | После |
| КДР ЛЖ, мм | $57,1 \pm 0,7$ | $55,4 \pm 0,6$ | $58,4 \pm 0,7$ | $54,4 \pm 0,78^{***}$ |
| ЗСЛЖ, мм | $11,8 \pm 0,7$ | $11,1 \pm 0,7$ | $12,4 \pm 0,4$ | $11,2 \pm 0,3^*$ |
| МЖП, мм | $12,1 \pm 0,3$ | $12,0 \pm 0,4$ | $12,5 \pm 0,3$ | $11,2 \pm 0,2^{***}$ |
| ФВ, % | $50,4 \pm 0,4$ | $51,3 \pm 0,6$ | $50,8 \pm 0,5$ | $52,3 \pm 0,4^*$ |

Примечание: * - различия относительно данных группы после лечения значимы (* - $P < 0,05$, *** - $P < 0,001$)

Анализируя средние значения МК (табл. 43) в динамике до и после лечения кандесартаном выяснилось, что у лиц имеющих С/Т аллельный вариант гена URAT1 уровень МК снизился до $310,0 \pm 4,27$ ($P < 0,001$). Полученные результаты свидетельствуют о целесообразности назначения кандесартана в схемы лечения

больных ИБС, ассоциированной бессимптомной ГУ, имеющих С/Т гетерозиготный вариант гена URAT1.

Таблица 43

Разница уровня МК до назначения кандесартана и после его назначения в зависимости от аллельного варианта гена URAT1

| Ген | Аллели | Уровень МК до приема небиволола | Разница уровня МК |
|-------|--------|---------------------------------|-------------------|
| URAT1 | CC | 321,1±2,4 | 24,1±1,4 |
| | CT | 351,4±4,1 | 41,4±2,7 |

При изучении уровня МК сыворотки крови в ходе проведенного лечения небивололом у лиц имеющих G/G генотип и G/A аллельный вариант гена ФНО- α до приема кандесартана средние значения МК 337,7±4,1 и 371,7±2,4, а после его назначения снизились до 313,1±6,7 ($P<0,01$) и 302,6±2,1 ($P<0,001$) соответственно. По представленным данным можно видеть, что назначение кандесартана в схемы лечения больных ИБС, ассоциированной бессимптомной ГУ, целесообразно при носительстве G/A гетерозиготного варианта гена ФНО- α .

Таблица 44

Разница уровня МК до назначения кандесартана и после его назначения в зависимости от аллельного варианта гена ФНО- α

| Ген | Аллели | Уровень МК до приема небиволола | Разница уровня МК |
|---------------|--------|---------------------------------|-------------------|
| ФНО- α | G/G | 337,7±4,1 | 24,6±5,2 |
| | G/A | 371,7±2,4 | 69,1±6,5 |

Предполагают, что провоспалительные цитокины играют важную роль в прогрессировании ИБС, главным образом влияя на дисфункцию ЛЖ, интенсивность процессов ремоделирования миокарда и сосудов посредством регулирования уровня апоптоза кардиомиоцитов, который в свою очередь рассматривается как фундаментальный механизм, определяющий развитие сократительной и, возможно, диастолической дисфункции миокарда [1]. Для выявления влияния фармакотерапии кандесартаном на уровень показателей цитокинового статуса, нами были отслежены изменения концентрации ФНО- α и ИЛ-6 у пациентов с гомозиготными и гетерозиготными аллельными вариантами. Результаты представлены в таблице 44.

У лиц с аллельными вариантами гена URAT1 обнаружено значимые изменения концентрации обоих цитокинов в период стационарного лечения с включением в фармакотерапию кандесартана. Снижение концентрации было зарегистрировано в случаях с носительством аллельного варианта С/С, а более выраженное снижение ассоциировано в случаях с носительством аллельного варианта С/Т гена URAT1.

Таблица 45

Уровень показателей цитокинового статуса до назначения кандесартана и после его назначения в зависимости от аллельного варианта гена URAT1

| Показатели цитокинового статуса | Ген URAT1 | | | |
|---------------------------------|----------------|----------------|----------------|-------------------|
| | Аллели | | | |
| | СС | | СТ | |
| | До | После | До | После |
| ФНО- α пг/мл | 5,3 \pm 0,21 | 4,9 \pm 0,18 | 5,6 \pm 0,14 | 4,2 \pm 0,15*** |
| ИЛ-6 пг/мл | 3,0 \pm 0,12 | 2,9 \pm 0,20 | 3,9 \pm 0,17 | 2,5 \pm 0,16*** |

Примечание: * - различия относительно данных группы после лечения значимы (***) - $P < 0,001$)

Таблица 46

Уровень показателей цитокинового статуса до назначения кандесартана и после его назначения в зависимости от аллельного варианта гена ФНО- α

| Показатели цитокинового статуса | Ген ФНО- α | | | |
|---------------------------------|-------------------|----------------|----------------|-------------------|
| | Аллели | | | |
| | G/G | | G/A | |
| | До | После | До | После |
| ФНО- α пг/мл | 5,5 \pm 0,17 | 5,3 \pm 0,15 | 5,7 \pm 0,17 | 4,1 \pm 0,11*** |
| ИЛ-6 пг/мл | 3,1 \pm 0,12 | 3,0 \pm 0,11 | 3,7 \pm 0,14 | 2,4 \pm 0,12*** |

Примечание: * - различия относительно данных группы после лечения значимы (*** - $P < 0,001$)

При изучении концентрации цитокинов ФНО- α и ИЛ-6 в ходе лечения кандесартаном у пациентов в зависимости от аллельного варианта гена ФНО- α обнаружено, что достоверное снижение уровня исследуемых цитокинов наблюдается у пациентов имеющих G/A аллель, а при наличии в генотипе G/G аллельного варианта гена ФНО- α изменения показателей цитокинов ФНО- α и ИЛ-6 незначимы.

Следовательно, можно предположить, что наличие аллелей C/T и G/A в генотипе пациентов ИБС ассоциированной БГУ сопровождается более выраженным фармакодинамическим эффектом кандесартана на синтез провоспалительных цитокинов, которые, в свою очередь, определяют развитие дисфункции эндотелия, ассоциированной с бессимптомной гиперурикемией и ремоделирования миокарда ЛЖ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенных исследований показали, что изучение бессимптомной гиперурикемии, цитокинов, генетических факторов дает возможность более полной оценки клинического состояния и особенностей течения ИБС при БГУ. Выявлено большое разнообразие изучаемых факторов, что позволило установить доминирующее патогенетическое значение провоспалительных цитокинов ФНО α и ИЛ-6 в реализации системной воспалительной реакции при ИБС, ассоциированной БГУ. Повышение продукции этих цитокинов предопределяет характер течения заболевания. Между показателями гиперурикемии, гиперхолестеринемии, повышенными уровнями в крови ФНО α и ИЛ-6 существует взаимосвязь, приближающаяся к сильному типу, связанная с развитием нестабильных форм ИБС, что имеет значение для раннего прогнозирования риска развития ИБС.

Исследование полиморфизма генов анионного транспортера мочевой кислоты URAT1(rs 3825016), генотипов транспортера глюкозы - GLUT9(rs 737267), генотипов провоспалительного цитокина ФНО α (rs 1800629) у больных ИБС с БГУ позволило установить сопряженность аллельных вариантов гена транспортера глюкозы и иммунорегуляторного гена с высоким уровнем провоспалительных цитокинов (А/А гомозиготный вариант гена TNF α (rs), генотип Т/Т гена GLUT9 сопряжены с высоким уров-

нем в сыворотке крови TNF α и IL-6); высокий уровень ГУ был связан с вариантом гена URAT1 (rs3825016), A/A гомозиготный вариант гена TNF α (rs) и генотип T/T гена GLUT9 (rs) ассоциирован с высоким содержанием общего ХС крови – с уровнем ОХ крови >6,2 ммоль/л у пациентов с ИБС, ассоциированной БГУ, что характеризует предрасположенность к более выраженной системной воспалительной активности и гиперхолестеринемии при носительстве данных генотипов.

Наличие аллелей C/T и G/A в генотипе пациентов ИБС, ассоциированной БГУ, сопровождается более выраженным фармакодинамическим эффектом β -блокаторов и АРА на пуриновый обмен, синтез провоспалительных цитокинов, которые, в свою очередь, определяют развитие ремоделирования миокарда ЛЖ.

Таким образом, проведенные исследования позволили установить ряд основных закономерностей, происходящих в изменении состояния эндотелиальной дисфункции, липидного метаболизма и пуринового обмена у больных ИБС, ассоциированной БГУ. Применение комплексного клинико-иммунологического и генетического обследования при БГУ дает возможность более полно оценить клинический статус и риск развития ишемической болезни сердца. Кроме того, исследованные иммунологические и генетические факторы предрасположенности к развитию ИБС с БГУ имеют важное значение для применения рациональной персонализированной терапии.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Агапкина Ю.В. Полиморфные маркеры генов-кандидатов и генетическая предрасположенность к неблагоприятному исходу у больных, перенесших острый коронарный синдром. // Автореф. дис.канд.биол. наук - М., 2010. - 20 с
2. Альмухамбетова Р.К., Жангелова Ш.Б., Альмухамбетов М.К., Жангелова М.Б., Мусасв А.Т., Угланов Ж.Ш., Жолдыбасв С.С., Алмабаев Ы.А., Нурмакова М.А., Турланова А.К., Ложкин А.А., Мусасва Г.А., Умирзакова Б.У. Современные подходы в терапии ишемической болезни сердца // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – № 2.;
3. Аронов Д.М., Бубнова М.Г. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2009, Т. 8, № 2. - С. 75-78.
4. Ахминеева А.Х., Полунина О.С., Севостьянова И.В., Воронина Л.П. Роль VNTR полиморфизма гена эндотелиальной синтазы оксида азота в развитии респираторно-кардиальной коморбидности. Курский научно-практический вестник "Человек и его здоровье" 2014. С10-14.
5. Бабак О.Я., Кравченко Н.А., Виноградова С.В. Генетические аспекты фармакотерапии при сердечно-сосудистой патологии // Укр. терапевт. журн. - 2006. - № 2. - С. 92-99
6. Белоусов Ю.В., Намсараев Ж.Н. Эндотелиальная дисфункция как причина атеросклеротического поражения артерий при артериальной гипертензии: методы коррекции // Фарматека. 2006. - №6. -С. 15.
7. Бубнова, М.Г. Клиническая характеристика и общие подходы к лечению пациентов со стабильной стенокардией в реальной практике. Российское исследование ПЕРСПЕКТИВА (ч. I). //Кардиоваск. тер.и профилакт. – 2010. – №. 6. – С. 47–56

8. Бугаева Н.В., Балкаров И.М. «Артериальная гипертония и нарушение пуринового обмена» Тер. Архив–1996.–Т.68, №1–стр 36–39
9. Бутрова, С.А. Метаболический синдром: патогенез, клиника, диагностика, подходы к лечению // Русский медицинский журнал. — 2012. — № 32. — С.24
10. Васюк Ю.А., Шальнова С.А., Школьник Е.Л. Исследование ПРИМА: триметазидин с модифицированным высвобождением действующего вещества в лечении пациентов со стабильной стенокардией, перенесших инфаркт миокарда. Эпидемиологический и клинический этапы // Кардиология. – 2008. – № 12. – С. 10-13;
11. Виноградова С.В. Роль полиморфизма гена аполиipoproteина E в развитии атеросклероза (обзор) // Медицинская генетика. - 2006. - № 2. - С. 3-10
12. Вишневский А.Г., Е.М. Андреев, С.А. Тимонин (2015). Влияние болезней системы кровообращения на демографическое развитие России // Аналитический вестник Совета Федерации Федерального Собрания РФ: 61-78.
13. Гоженко А.И., Котюжинская С.Г. Липопротеинлипаза в патологии липидного обмена //Актуальные проблемы транспортной медицины. 2011. № 2(24). С. 8-12
14. Драпкина О.М., Ивашкин В.Т. Оксид азота и сердечная недостаточность // Терапевтический архив – 2005. - № 11. – С. 62-68.
15. Дюжева Е. В., Романов К. А. Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и инвалидизация лиц, содержащихся в учреждениях уголовно-исполнительной системы России // Молодой ученый. — 2015. — №15. — С. 276-280.
16. Закирова А.Н., Оганов Р.Г., Закирова Н.Э., Ключкова Г.Р., Мусина Ф.С. Ремоделирование миокарда при ишемической

- болезни сердца // Журнал Рациональная фармакотерапия в кардиологии, 2009, С. 42-45.
17. 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. - С. 16-19.
18. Иноземцева А.А., Барбараш О.Л. Возможности применения генетических полиморфизмов липидных нарушений для оценки тяжести ишемической болезни сердца // Медицина в Кузбассе. – 2015.- Том 14, № 2.- С. 17-23.
19. Информационный бюллетень №317 Январь 2015
20. Кадырова Ф. и др. Распространенность бессимптомной гиперурикемии среди больных ишемической болезнью сердца // Здобутки клінічної і експериментальної медицини. – 2017. – №. 2. – С. 53-56.
21. Кобалава Ж.Д. “ Клиническое и фармакодинамическое обоснование выбора антигипертензивных препаратов у больных эссенциальной гипертонией с сопутствующими факторами риска” // Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук. Москва–1997, стр.181,216,280, 292;
22. Косарев В.В. Бабанов С.А. Фармакотерапия ишемической болезни сердца: место статинов // Регулярные выпуски «РМЖ» №22 от 12.10.2010 стр. 1302.
23. Костенко В.А., Скородумова Е.А., Федоров А.Н., Кисельгоф О.Г. Взаимосвязь уровня С-реактивного белка и особенностей клинического течения инфаркта миокарда на госпитальном этапе // Регионарное кровообращение и микроциркуляция 2014, №2. - С. 37-40.
24. Кратнов А.Е., Углов Е.С., Кратнов А.А. Метаболическая активность нейтрофилов, уровень провоспалительных цитокинов и эндотелиальная дисфункция у больных со смертельным

- исходом ишемической болезни сердца // Современные технологии в медицине. 2010, № 2. - С. 63-67.
25. Кремнева Л.В., Абатурова О.В., Шалаев С.В. Особенности антигипертензивной терапии у больных метаболическим синдромом // Рациональная фармакотерапия в кардиологии, 2014, С. 212-218.
26. Кукес В.Г., Сулейманов С.Ш., Сычев Д.А., Кирничникова Н.В., Гувва Т.Д., Никонов Е.Л., Игнатъев И.В. Полиморфизм гена ангиотензинпревращающего фермента: фармакогенетические аспекты // Дальневосточный медицинский журнал-2006, С. 107-109.
27. Ларина В.Н., Барт Б.Я., Бродский М.С. Гиперурикемия при хронической сердечной недостаточности 3, 2011. Том 51.
28. Лупанов В.П. // *Consilium medicum*. 2007. Т. 9. № 11. С. 9-12.
29. Малыгина Н.А., Мелентьев А.С., Костомарова И.В. Молекулярная медицина полиморфизма гена липопротеинлипазы с продолжительностью жизни больных ишемической болезнью сердца пожилого и старческого возраста // Молекулярная биология. – 2001; 35 (5): 787–91.
30. Малыгина Н.А., Костомарова И.В., Мелентьев И.А. и др. Генные сети // Молекулярная биология. – 2000; 34 (4): 533–44.
31. Мирхамидова С. М., Ботирова Н. Б., Камбарова С. А. Особенности распространенности сердечно-сосудистых заболеваний // Молодой ученый. — 2016. — №21. — С. 73-76
32. Мрочек А.Г. Результаты исследований КОРОНАР и КОРОНАР 2 // «Кардиология в Беларуси» № 5 (24), 2012.-С.106-112
33. Пахомя Н. С., Урясьев О.М., Панфилов Ю.А. Генетические аспекты ишемической болезни сердца // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова, № 4, 2015, С. 126-130.

34. Национальные рекомендации по диагностике и лечению стабильной стенокардии // Кардиоваскулярная терапия и профилактика – 2008. – № 7(6)
35. Оганов Р.Г., Лепяхин В.К., Фитилев С.Б. и др. Особенности диагностики и терапии стабильной стенокардии в российской федерации (международное исследование – Angina treatment pattern) // Кардиология. – 2003. – №5. – С. 9-15.
36. Оганов Р.Г., Фомина И.Г. Болезни сердца // Руководство для врачей М.: Литера, 2006. – С. 1328.
37. Подольская А.А., Галявич А.С., Майкова Е.В., Кравцова О.А., Алимова, Ф. Роль генов антиоксидантной системы в формировании клинических фенотипов ишемической болезни сердца // Казанский медицинский журнал 2013. – С. 228-231.
38. Серова Л.Д., Малыгина Н.А., Вершинин А.А., Мелентьев А.С., Костомарова И.В., Мелентьев И.А. Молекулярно-генетические маркеры для прогноза течения ишемической болезни сердца у больных старших возрастных групп // Российский кардиологический журнал, 2009. № 4. С. 68-72.
39. Стожарова Н. К., Махсумов М. Д., Садуллаева Х. А., Шарипова С. А. Анализ заболеваемости населения Узбекистана болезнями системы кровообращения // Молодой ученый. — 2015. — №10. — С. 458-462.
40. Ташкенбаева Э. Н., Тогаев Д.К., Зиядуллаев С.Х. (2016). Изучение связи полиморфизма гена Glut9 с ишемической болезнью сердца, ассоциированной с асимптоматической гиперурикемией, в узбекской популяции // European Science Review. - С. 9-10.
41. Тригулова Р.Х., Шек А.Б., Курбанов Р.Д. Клиническое значение полиморфизма генов липидтранспортной системы у больных нестабильной стенокардией с отягощенным семейным анамнезом // Евразийский кардиологический журнал. 2013. № 2, С. 51-60

42. Хайбуллина Зарина Руслановна, Метаболические нарушения у больных ишемической болезнью сердца при различных типах нарушения васкуляризации миокарда // *Universum: медицина и фармакология*. 2014
43. Хасанжанова Ф. О. и др. Изменение маркеров некроза кардиомиоцитов у больных с инфарктом миокарда в зависимости от возраста // *Материалы IV Съезда ассоциации врачей экстренной медицинской помощи Узбекистана*. Ташкент. – 2018. – С. 13-14.
44. Хасанжанова Ф. О. и др. Различия в частоте развития основных осложнений у больных с острым инфарктом миокарда // *Актуальные научные исследования в современном мире*. – 2018. – №. 10-6. – С. 39-41
45. Ходжакулиев Б. Г., Бегенчева Г. О., Ахмедова Д. М., Мухаммедов М. Б., Кулыева Э. С. Клиническое значение гиперурикемии и обмена мочевой кислоты в патологии сердечно-сосудистой системы // *Молодой ученый*. — 2014. — №18. — С. 178-184
46. Цветкова О.А. Грачева Е.И. Роль метаболической терапии в лечении ишемической болезни сердца // Регулярные выпуски «РМЖ» №4 от 21.02.2013, стр. 225
47. Чазова Л.В., Шишова А.М., Малкова О.А. Боли в грудной клетке, выявленные на основании стандартного опросника ВОЗ, и их прогностическое значение // *Терапевтический архив*. – 1987. – Т. 59, № 9. – С. 33-38.
48. Чазова Л.В., Калинина А.М., Балавадзе М.Б. и др. Выявление ИБС при профилактическом обследовании мужского населения 40-59-летнего возраста одного из районов Москвы // *Кардиология*. – 1981. – № 2. – С. 79-83.
49. Шальнова С.А., Конради А.О., Карпов Ю.А. и др. Анализ смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в 12 регионах Российской Федерации, участвующих в исследовании

- «Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России» // Российский кардиологический журнал. – 2012. – Т. 5, № 97. – С. 6-11.
50. Шальнова С.А., Деев А.Д., Карпов Ю.А. от имени участников исследования ПРЕМЬЕРА - Артериальная гипертония и ишемическая болезнь сердца в реальной практике врача-кардиолога // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2006. – Т. 5, № 2. – С. 73-80.
51. Шальнова С.А., Деев А.Д. Ишемическая болезнь сердца в России: распространенность и лечение (по данным клинико-эпидемиологических исследований) // Терапевтический архив. – 2011. – № 1. – С. 7-12.
52. Шилов А.М., Дулаева М.С., Осия А.О., Абдуллаева А.Т. Особенности лечения артериальной гипертонии при ожирении как фактора риска ХСН Регулярные выпуски «РМЖ» №14 от 18.06.2012 стр. 672
53. Alderman M.H., Cohen H., Madhavan S., Kivlighn S. Serum uric acid and cardiovascular events in successfully treated hypertensive patients // Hypertension 1999, 34: 144–150;
54. Alderman M.H. Serum Uric Acid As a Cardiovascular Risk Factor for Heart Disease // Current Hypertension Reports 2001, 3:184–189.
55. Ali S.F. Paradoxical association of smoking with in-hospital mortality among patients admitted with acute ischemic stroke / S.F. Ali, E.E. Smith, D.L. [et al] // J. Am. Heart Assoc. – 2013. – Vol. 2, № 3. – P. e000171.;
56. Allender S., Scarborough P., Peto V., Rayner M.; British Heart Foundation Health Promotion Research Group, Department of Public Health, University of Oxford; Leal J., Luengo-Fernandez R., Gray A.; Health Economic Research Group, Department of Public Health, University of Oxford. European cardiovascular disease statistics 2008.

57. Ashfield-Watt P., Pullin C., Whiting J. et al. Methylene tetrahydrofolate reductase 677C→T genotype modulates homocysteine responses to a folate-rich diet or a low-dose folic acid supplement: a randomized controlled trial // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2002. – Vol. 76, №1. – P. 180–186
58. Assmann, G. The Prospective Cardiovascular Münster (PRO-CAM) study: prevalence of hyperlipidemia in persons with hypertension and/or diabetes mellitus and the relationship to coronary heart disease / G. Assmann, H. Schulte // *Am Heart J.* – 1988. – № 116 (6Pt2). – P. 1713-24.],
59. Bagnati M, Perugini C, Cau C, et al.: When and why a water – soluble antioxidant becomes pro-oxidant during copper-induced low-density lipoprotein oxidation: a study using uric acid. *Biochem J* 1999, 340:143–152
60. Barron, H. et al. B-Blocker dosages and mortality after myocardial infarction // *Arch. Intern. Med.* – 1998. – Vol. 158. – P. 449–453
61. Bessenyei B., et al. Single nucleotide polymorphisms: aging and diseases // *Biogerontology.* – 2004; 5: 291–303
62. Biasucci L. M., Liuzzo G., Fantuzzi G., Caligiuri G., Rebuzzi A. G., Ginnetti F., Dinarello C. A., Maseri A. Increasing levels of interleukin (IL)-1Ra and IL-6 during the first 2 days of hospitalization in unstable angina are associated with increased risk of in-hospital coronary events // *Circulation.* 1999. Vol. 99, № 16. P. 2079–2084
63. Boden, W.E. et al. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. Results from the clinical outcomes utilizing revascularization and aggressive drug evaluation (COURAGE) trial // *N. Engl. J. Med.* – 2007. – N 15. – P. 1503–1516
64. Body mass index, metabolic syndrome, and risk of type 2 diabetes or cardiovascular disease / J.B. Meigs, P.W. Wilson, C.S. Fox et al. // *J Clin Endocrinol Metab.* 2006. - Vol. 91. - P. 2906-2912
65. Brown B., Nsengimana J., Barrett J et al. An evaluation of inflammatory gene polymorphisms in sibships discordant for premature

- coronary artery disease: The GRACEIMMUNE study // BMC Med.–2010
66. Brown, D.W. Blood pressure parameters and risk of fatal stroke, NHANES II mortality study / D.W. Brown, W.H. Giles, K.J. Greenlund // Am J Hypertens. – 2007. – № 20. – P. 338–34
 67. Butler R, Morris AD, Belch JJF, et al.: Allopurinol normalizes endothelial dysfunction in type 2 diabetics with mild hypertension. Hypertension 2000, 35:746–751
 68. Carreras-Torres R. , Kundu S., Zanetti D. et al. Genetic Risk Score of NOS Gene Variants Associated with Myocardial Infarction Correlates with Coronary Incidence across Europe // PLoS One. – 2014. – Vol.9, №5. – e96504
 69. Casas J., Cavalleri G., Bautista L. et al. Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms and cardiovascular disease: a HuGE review // Am. J. Epidemiol. – 2006. –Vol. 164, №10. – P. 921–935
 70. Conroy, R.M. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project / R.M. Conroy, K. Pyorala, A.P. Fitzgerald [et al] // Eur Heart J. – 2003. – Vol. 24, № 11. – P. 987-1003
 71. Culleton BF, Larson MG, Kannel WB, Levy D: Serum uric acid and risk for cardiovascular disease and death: the Framingham Heart Study. Ann Intern Med 1999, 131:7–13
 72. Culleton BF, Larson MG, Kannel WB, Levy D: Serum uric acid and risk for cardiovascular disease and death: The Framingham Heart Study. Ann Intern Med 1999, 131:7–13
 73. Culleton BF, Larson MG, Kannel WB, Levy D: Serum uric acid and risk for cardiovascular disease and Death: The Framingham Heart Study. Ann Intern Med 1999, 131:7–13
 74. Da ly, C.A. et al. The initial management of stable angina in Europe, from the Euro Heart Survey: a description of pharmacological management and revascularization strategies initiated within the first

- month of presentation to a cardiologist in the Euro Heart Survey of Stable Angina. *Eur Heart J.* – 2005. – N 10. – P. 1011–1022
75. Edwards, R. The problem of tobacco smoking / R. Edwards // *BMJ.* – 2004. – № 328. – P. 217-219
76. Elconora Tashkenbaeva, Zarina Nasirova, Shuhrat Ziyadullaev, Kadirova Farzona. The Role of Biopsychosocial Risk Factors on the Intensification of Unstable Angina// *Internatsional Journal of Advanced Science and Technology.* Vol.29, No.5, (2020), pp.1948-1952.
77. Endothelial cells, fibroblasts and vasculitis / D.C. Buckley, G.E. Raingerl, B.N. Gerard et al. // *Rheumatology.* 2005. - Vol. 44(7). - P. 860-863
78. Faghih, M. Knockout of Angiotensin AT2 receptors accelerates healing but impairs quality / M. Faghih, S.M. Hosseini, B. Smith [et al.] // *Aging (Albany NY).* – 2015. - №7(12). – P.1185-97
79. Fang J, Alderman MH: Serum uric acid and cardiovascular mortality. The NHANES (Epidemiologic Follow-up Study, 1971–1992. *JAMA* 2000, 283:2404–2410;
80. Ford E.S., Ajani U.A., Croft J.B. et al. Explanation of decrease in US deaths from coronary heart disease, 1980-2000. *N Engl J Med* 2007;356: 2388- 2398.;
81. Fraker, T.D. et al. 2007 Chronic Angina Focused Update of the ACC/AHA 2002 Guidelines for the Management of Patients With Chronic Stable Angina // *Circulation.* – 2007. – N 116. – P. 2762–2772;
82. France LV, Pahor M, Di Bari M, et al.: Serum uric acid, diuretic treatment and risk of cardiovascular events in the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *J Hypertens* 2000, 18:1149–1154
83. Giustizieri M. L., Albanesi C., Scarponi C., De Pita O., Girolomoni G. Nitric oxide donors suppress chemokine production by keratinocytes in vitro and in vivo // *Am. J. Pathol.* 2002. Vol. 161, № 4. P. 1409–1418

84. Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. The DECODE Study Group. European Diabetes Epidemiology Group. Diabetes Epidemiology: Collaborative analysis Of Diagnostic criteria in Europe // Lancet. – 1999. – Vol. 354, № 9179. – P. 617-21
85. Gordon T. High density lipoprotein as a protective factor against coronary heart disease. The Framingham study / T. Gordon, W.P. Castelli, M.C. Hjortland // Am J Med. – 1977. – Vol. 62, № 5. – P. 707-14.],
86. Goya Wannamethee S. Serum Uric Acid Is Not an Independent Risk Factor for Coronary Heart Disease. Current Hypertension Reports 2001, 3:190–196;
87. Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary The Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology // European Heart Journal. – 2006. – N 27. – P. 1341–1381
88. Hansson G. K. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease // N. Engl. J. Med. 2005. Vol. 352. P. 1685–1695
89. Heidenreich P.A., Trogdon J.G., Khavjou O.A. et al. Forecasting the Future of Cardiovascular Disease in the United States A Policy Statement From the American Heart Association. Circulation 2011;123:933-944
90. Hernesniemi J. Interleukin 18 gene promoter polymorphism: a link between hypertension and pre-hospital sudden cardiac death: the Helsinki Sudden Death Study / J. Hernesniemi [et al.] // Eur. heart j. – 2009. – Vol. 30, №23. – P.2939–2346
91. Hernesniemi J. Interleukin-18 promoter polymorphism associates with the occurrence of sudden cardiac death among Caucasian males: the Helsinki Sudden Death Study / J. Hernesniemi [et al.] // Atherosclerosis. – 2008. – Vol. 196, №2. – P.643–649

92. Hickey S., Curry C., Toriello H. ACMG Practice Guideline: lack of evidence for MTHFR polymorphism testing // *Genet. Med.* – 2013. – Vol. 15, №2. – P.153–156
93. Jain K. From molecular diagnostics to personalized medicine // *Expert. Rev. Mol. Diagn.* – 2002; 2 (4): 299–301
94. Johnson RJ, Kivlighn SD, Kim Y-G, et al.: Reappraisal of the pathogenesis and consequences of hyperuricaemia in hypertension, cardiovascular disease, and renal disease. *Am J Kidney Dis* 1999, 33:225–234
95. Kerkalainen P, Sarlund H, Laakso M: Long-term association of cardiovascular risk factors with impaired insulin secretion and insulin resistance. *Metabolism* 2000, 49:1247–1254
96. Levinsson A., Olin A., Bjorck L. et al Nitric oxide synthase (NOS) single nucleotide polymorphisms are associated with coronary heart disease and hypertension in the INTERGENE study // *Nitric Oxide.* – 2014. – Vol. 30, №39. – P. 1–7
97. Lewis S., Ebrahim S., Davey S. Meta-analysis of MTHFR 677C>T polymorphism and coronary heart disease: does totality of evidence support causal role for homocysteine and preventive potential of folate? // *BMJ.* – 2005
98. Li J., Wu X., Li X. et al. The endothelial nitric oxide synthase gene is associated with coronary artery disease: a meta-analysis // *Cardiology.* – 2010. – Vol. 116, №4. – P. 271–278
99. Liu, W. Plasma levels of interleukin 18, interleukin 10, and matrix metalloproteinase-9 and – 137G/C polymorphism of interleukin 18 are associated with incidence of in-stent restenosis after per cutaneous coronary intervention / W. Liu [et al.] // *Inflammation.* – 2013. – Vol. 36, №5. – P. 1129–1135
100. Lu, Y. TGFB1 genetic polymorphisms and coronary heart disease risk: a meta-analysis / Y. Lu [et al.] // *BMC med. genet.* [Электронный ресурс] – 2012

101. Mc Gillion, M. et al. Cost of illness for chronic stable angina patients enrolled in a self-management education trial Can // *J. Cardiol.* – 2008. – N 24(10). – P. 759–764;
102. McQueen, M.J. Lipids, lipoproteins, and apolipoproteins as risk markers of myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): a case – control study / M.J. McQueen, S. Hawken, X. Wang [et al.] // *Lancet.* – 2008. – № 372. – P. 224 – 233
103. Morris, D. Meta-analysis of the association between transforming growth factor-beta polymorphisms and complications of coronary heart disease / D. Morris [et al.] // *PLoS one.* – 2012. – Vol. 7, №5. – e37878
104. Morris, D. Meta-analysis of the association between transforming growth factor-beta polymorphisms and complications of coronary heart disease / D. Morris [et al.] // *PLoS one.* – 2012. – Vol. 7, №5. – e37878
105. Neaton, J.D. Serum cholesterol level mortality findings for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial / Multiple risk factor intervention trial research group: J.D. Neaton, H. Blackburn, D. Jacobs [et al.] // *Arch Intern Med.* – 1992. – № 152. – P. 1490–1500.
106. National Heart, Lung, and Blood Institute. Morbidity & Mortality: 2012 chart book on cardiovascular, lung, and blood diseases. – National Institutes of Health, 2012. – 98 p
107. Ong F., Das K., Wang J. et al. Personalized medicine and pharmacogenetic biomarkers: progress in molecular oncology testing // *Expert. Rev. Mol. Diagn.* – 2012; 12 (6): 593–602.
108. Opstad, T. The co-existence of the IL-18+183 A/G and MMP-9 –1562 C/T polymorphisms is associated with clinical events in coronary artery disease patients / T. Opstad [et al.] // *PloS one.* – 2013. – Vol. 8, №9. – e74498.
109. Perrone S., Tataranno M., Stazzoni G. Et al. Biomarkers of oxidative stress in fetal and neonatal diseases // *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* – 2012; 137: 1243–9.

110. Prescott, E. Smoking and risk of myocardial infarction in women and men: longitudinal population study / E. Prescott, M. Hippe, P. Schnohr // *BMJ*. – 1998. – №316. – P. 1043 – 1047.
111. Reis, S.E. Coronary microvascular dysfunction is highly prevalent in women with chest pain in the absence of coronary artery disease: results from the NHLBI WISE study / S.E. Reis, R. Holubkov, A.J. Conrad Smith // *Am Heart J*. – 2001. – № 141. – P. 735–741.
112. Roger V.L., Go A.S., Lloyd-Jones D.M. et al. Heart disease and stroke statistics 2012 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2012;124:e2-e220.
113. Russell, M. et al. Direct medical costs of coronary artery disease in the United States // *Am. J. Cardiol*. – 1998. – N 81(9). – P. 1110–1115.
114. Ruilope LM, Garcia-Puig J.: Hyperuricemia and Renal Function. *Current Hypertension Reports* 2001, 3:197–202.
115. Salimi S., Naghavi A., Firoozrai M. et al. Association of plasma nitric oxide concentration and endothelial nitric oxide synthase T-786C gene polymorphism in coronary artery disease // *Pathophysiology*. – 2012. – Vol. 19, №3. – P. 157–162.
116. Tashkenbaeva E.N., Rajabova N.T., Nasyrova Z.A., Kadirova F. Sh. Impact of lipid metabolism disorders and psychological risk factors on the development of cardiovascular disease among women of different age categories//*Journal of Critical Reviews* Vol:7, Issue: 12. 2020. P. 991-993
117. Tashkenbaeva E.N., Rajabova N.T., Nasyrova Z.A., Kadirova F. Sh. The impact of the cytokine imbalance on angina destabilization in women of different age categories// *Academicia an international multidisciplinary research journal*, Vol 10, Issue 6, June 2020. P. 732-738, DOI 10.5958/2249-7137.2020.00642.4
118. Tashkenbaeva E.N., Ziyadullaev Sh. KH., Kamalov Z.S., To-gaev D.Kh., Kadirova F.Sh., Abdieva G.A. Urate regulation gene polymorphisms are correlated with clinical forms of coronary heart dis-

- ease// International journal of pharmaceutical research// Vol 11, Issue 3 July-Sept, 2019. P.198-202
119. The Global burden of metabolic risk factors for chronic diseases collaboration (BMI Mediated Effects). Metabolic mediators of the effects of body-mass index, overweight, and obesity on coronary heart disease and stroke: a pooled analysis of 97 prospective cohorts with 1,8 million participants // *Lancet*. – 2014. – Vol. 383, № 9921. – P. 970-83.
 120. The SOLVD Investigations. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fraction and congestive cardiac failure // *N. Engl. J. Med.* 1991. V. 325. P. 293; Nissen S.E. et al. // *JAMA*. 2004. V. 292.P. 2217.
 121. To J.V., Nardi L., Fang J. National trends in rates of death and hospital admissions related in acute myocardial infarction, heart failure and stroke, 1994-2004. *CMAJ* 2009; 180: E118-E125.
 122. Togaev D. K. et al. Relation of polymorphism gene urat-1 with coronary heart disease associated asymptomatic hyperuricemia in Uzbek population // *American Journal of Medicine and Medical Sciences*. – 2016. – T. 6. – №. 3. – C. 92-94.
 123. Tu Y., Ding H., Wang X. et al. Exploring epistatic relationships of NO biosynthesis pathway genes in susceptibility to CHD // *Acta Pharmacol. Sin.* – 2010. – Vol. 31, №7. – P.874–880.
 124. Tunstall-Pedoe H., Kuulasmaa K., Mahonen M. et al. Contribution of trends in survival and coronary-event rates to changes in coronary heart disease mortality: 10-year results from 37 WHO MONICA project populations. Monitoring trends and determinants in cardiovascular disease. *Lancet* 1999; 353 (9164): 1547-57.
 125. Verdecchia P, Schillaci G, Reboldi G, et al.: Relation between serum uric acid and risk of cardiovascular disease in essential hypertension: the Piuma Study. *Hypertension* 2000, 36:1072.
 126. Wang P., Wu P., Siegel M. I., Egan R. W., Billah N. M. Interleukin (IL)-10 inhibits nuclear factor kB (NF-kB) activation in human

- monocytes. IL-10 and IL-4 suppress cytokine synthesis by different mechanisms // *J. Biol. Chem.* 1995. Vol. 270. P. 9558–9559.
127. Whayne TF. Methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism, venous thrombosis, cardiovascular risk, and other effects. // *Angiology*. – 2015. – Vol. 66, №5. – P. 401–404.
128. World Health Organization. The World Health Report 2002. Reducing Risks, Promoting Healthy Life. World Health Organization: Geneva, 2002
129. Yusuf S. et al. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. // *The New England journal of medicine*. – 2000. – T. 342. – №. 3. – C. 145-153.

ОГЛАВЛЕНИЕ

| | |
|--|-----------|
| Принятые сокращения | 4 |
| ПРЕДИСЛОВИЕ | 6 |
| ГЛАВА 1 | 9 |
| 1.1. Ишемическая болезнь сердца. Современная реальность смертности, распространенности и факторов риска..... | 10 |
| 1.2. Роль гиперурикемии в патогенезе ишемической болезни сердца | 18 |
| 1.3. Вклад генетических факторов в развитие ишемической болезни сердца, ассоциированной с бессимптомной гиперурикемией..... | 32 |
| 1.4. Современные подходы к фармакотерапии ИБС с учетом бессимптомной гиперурикемии..... | 43 |
| ГЛАВА 2 | 52 |
| 2.1. Клиническая характеристика обследованных пациентов | 52 |
| 2.2. Состояние функций печени, липидного обмена у больных бессимптомной ГУ в различные периоды развития нестабильной и стабильной стенокардии..... | 57 |
| 2.3. Динамика синтеза провоспалительных цитокинов ФНО- α и ИЛ-6 в формировании и прогрессировании ИБС с бессимптомной гиперурикемией..... | 67 |
| ГЛАВА 3 | 75 |
| 3.1. Изучение полиморфизма генов анионного транспортера мочевой кислоты URAT-1(rs 3825016) у больных ишемической болезнью сердца, связь с бессимптомной гиперурикемией | 76 |
| 3.2. Полиморфизм генотипов транспортера глюкозы SLC2A9(GLUT9) при ИБС, связь с бессимптомной гиперурикемией..... | 88 |
| 3.3. Генотипы провоспалительного цитокина TNF- α (rs1800629) ИБС, связь с бессимптомной ГУ в узбекской популяции | 96 |

| | |
|--|-----|
| ГЛАВА 4 | 103 |
| 4.1. Изучение эффективности терапии ИБС с бессимптомной ГУ β -блокаторами в зависимости от аллельного варианта генов URAT1 и ФНО- α | 104 |
| 4.2. Анализ эффективности АРА в зависимости от полиморфизма генов URAT1 и ФНО- α | 106 |
| ЗАКЛЮЧЕНИЕ | 122 |
| СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ | 124 |

Ташкенбаева Э.Н., Зиядуллаев Ш.Х., Тогаев Д.Х.

**МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ
АСПЕКТЫ ИБС ПРИ БЕССИМПТОМНОЙ
ГИПЕРУРИКЕМИИ В УЗБЕКИСТАНЕ**

Подписана в печать 15.12.2020 г.
Объем 60x84 1/16 8,87 усл печ л. Тираж 100.
Сверстано и отпечатано в ООО «Muxr Press»
г. Ташкент, Сергелийский район.
Дустлик-1, д. 3, кв 20
Тел: (+998 90) 950 65 58
Цена договорная



ISBN 978-9943-5460-9-7



9 789943 546097