

**ТАШКЕНБАЕВА Э.Н.,  
ХАСАНЖАНОВА Ф.О.**

**КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ  
ДЕСТАБИЛИЗАЦИИ ИБС У МУЖЧИН В МОЛОДОМ  
ВОЗРАСТЕ И ПУТИ ИХ КОРРЕКЦИИ**



МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН  
САМАРКАНДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ

ТАШКЕНБАЕВА Э.Н., ХАСАНЖАНОВА Ф.О.



**КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ  
ДЕСТАБИЛИЗАЦИИ ИБС У МУЖЧИН В МОЛОДОМ  
ВОЗРАСТЕ И ПУТИ ИХ КОРРЕКЦИИ**

*Монография*



УДК 616-005.4-055.1

КБК 54.101

Т 25

Ташкенбаева Э.Н., Хасанжанова Ф.О.

Клинико-генетические особенности дестабилизации ибс у мужчин в молодом возрасте и пути их коррекции [Текст] / Э.Н. Ташкенбаева, Ф.О. Хасанжанова. - Ташкент: Samarqand, 2022.-160 с.

#### Авторы

**Ташкенбаева Э.Н.** – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой внутренних болезней и кардиологии №2 СамГосМУ

**Хасанжанова Ф.О.** – Р.н.Д, ассистент кафедры внутренних болезней и кардиологии №2 СамГосМУ

#### Рецензенты:

**Расулов У.Р.** – д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней №3 ГОУ ТГМУ им. Абу али ибн Сино

**Зиядуллаев Ш.Х.** – д.м.н., доцент, заведующий кафедрой внутренних болезней №1 СамГосМУ

*В монографии представлены современные данные, касающиеся клинических и молекулярно-генетических аспектов развития ишемической болезни сердца у мужчин в молодом возрасте, учитывая этиопатогенетические факторы риска развития заболевания, в частности дислипидемии и дисбаланса цитокиновой системы. В данной монографии приведены современные литературные источники стран СНГ и зарубежных стран. Изученные литературные данные позволили авторам рассмотреть некоторые молекулярно-генетические факторы предрасположенности к развитию ишемической болезни сердца у мужчин особенно в молодом возрасте. Основными из этиопатогенетических факторов является дислипидемия, цитокиновый дисбаланс и связь её с генетическими маркерами (генотипы провоспалительных и противовоспалительных цитокинов). На основании собственных клинико-лабораторных исследования описаны молекулярно-генетические особенности течения нестабильных вариантов стенокардии у мужчин молодого возраста в зависимости от этиопатогенетических факторов риска.*

*The monograph presents current data on the clinical and molecular genetic aspects of the development of coronary heart disease in men at a young age, taking into account the etiopathogenetic risk factors for the development of the disease, in particular dyslipidemia and imbalance of the cytokine system. This monograph presents modern literary sources of the CIS countries and foreign countries. The studied literature data allowed the authors to consider some molecular genetic predisposition factors for the development of coronary heart disease in men, especially at a young age. The main etiopathogenetic factors are dyslipidemia, cytokine imbalance and its relationship with genetic markers (genotypes of pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines). Based on our own clinical and laboratory studies, the molecular genetic features of the course of unstable angina pectoris in men at a young age are described, depending on etiopathogenetic risk factors.*

ISBN 978-9943-8265-7-1

Ташкенбаева Э.Н., Хасанжанова Ф.О., 2022г  
Samarqand, 2022г

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН**

**«УТВЕРЖДАЮ»**

**Начальник Управления науки  
и образования д.м.н., профессор**

**У.С.Исмаилов**

**2022 г.**

**Ташкенбаева Э.Н., Хасанжанова Ф.О.**

**КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ДЕСТАБИЛИЗАЦИИ  
ИБС У МУЖЧИН В МОЛОДОМ ВОЗРАСТЕ И ПУТИ ИХ КОРРЕКЦИИ**

**(монография)**

**Ташкент-2022 г.**

01.06.22  
64-2/678





## ПРИНЯТЫЕ СОКРАЩЕНИЯ

GWAS	genome wide association studies
IL-	Интерлейкин
NO -	оксид азота
SNP-	Single Nucleotide Polymorphism (Однонуклеотидный полиморфизм)
TNF- $\alpha$ -	Фактор некроза опухоли- $\alpha$
АСБ-	атеросклеротическая бляшка
АГ -	артериальная гипертензия
АД -	артериальное давление
Ао -	аорта
АТФ -	аденозин трифосфат
АРА II	антагонисты рецепторов ангиотензина II
ВОЗ -	Всемирная организация здравоохранения
ВВС -	впервые возникающая стенокардия
ГБ -	гипертоническая болезнь
ДАД -	диастолическое артериальное давление
ДЛП	дислипидемия
ДНК -	дезоксирибонуклеиновая кислота
ИБС -	ишемическая болезнь сердца
ИМТ -	индекс масса тело
ИММЛЖ	индекс массы миокарда левого желудочка
КА -	коронарная артерия
КАГ -	коронароангиография
КоэфА-	коэффициент атерогенности
КБЗ-	коронарная болезнь сердца
КВЗ -	кардиоваскулярные заболевания
КВО -	кардиоваскулярные осложнения
КДО -	конечный диастолический объем
КДР -	конечный диастолический размер
КСР -	конечный систолический размер
КСО -	конечный систолический объем
КФК -	креатинфосфокиназа
КФК-МВ -	метаболический белок креатинфосфакиназы
ЛЖ -	левый желудочек
ЛПВП-	липопротеид высокой плотности
ЛПНП -	липопротеид низкой плотности
ЛПОНП -	липопротеид очень низкой плотности



МРНК	матрикс рибонуклеиновая кислота
МЖП -	межжелудочковая перегородка
МС -	метаболический синдром
НВС-	нестабильные варианты стенокардия
НФА -	низкая физическая активность
ОИМ -	острый инфаркт миокарда
ОКС-	острый коронарный синдром
ОКСпST-	острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST
ОКСдST-	острый коронарный синдром с депрессией сегмента ST
ОСН -	острая сердечная недостаточность
ОХС -	общий холестерин
ПИКС-	постинфарктный кардиосклероз
ПСН -	прогрессирующая стенокардия напряжения
ПДРФ -	полиморфизм длинных рестриктивных фрагментов
ПЦР -	полимеразная цепная реакция
РФ -	Российская Федерация
САД -	систолическое артериальное давление
СД -	сахарный диабет
СКФ -	скорость клубочковой фильтрации
СФ РНЦЭМП	Самаркандский филиал республиканского научного центра экстренной медицинской помощи
ТГ-	триглицериды
ТЗСЛЖ -	толщина задней стенки левого желудочка
ТМЖП -	толщина межжелудочковой перегородки
ФВЛЖ-	фракция выброса левого желудочка
ФР -	факторы риска
ХСН -	хроническая сердечная недостаточность
ЧСС -	частота сердечных сокращений
ЭТ-1 -	эндотелин - 1
ЭД -	эндотелиальная дисфункция

## ПРЕДИСЛОВИЕ

В настоящее время кардиоваскулярные заболевания (КВЗ) являются актуальной проблемой мировой и национальной медицины, которые в большинстве странах мира до сих пор занимают ведущую позицию среди причин смертности и ранней инвалидизации населения. К 2030 году причиной смерти около 23,6 млн. человек может наступить от КВЗ, но индивидуальный прогноз может измениться в хорошую или в плохую сторону в зависимости от влияния факторов риска (ФР) и проводимых лечебно-профилактических мероприятий. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), наша республика, относится к странам с высоким риском развития КВЗ, как и другие страны мира и статистические исследования показывают, что в 2020 году в Узбекистане 60% причин летальных исходов были связаны с болезнями системы кровообращения, из них летальность в 32,5% случаев наступила от коронарной болезни сердца (КБС).

В нынешнее время особое внимание придается на активное изучение особенностей развития и течения ишемической болезни сердца (ИБС), в том числе о ее острых формах, в зависимости от половых, возрастных и ряд других признаков в различных группах больных. Раньше в практике кардиологов нестабильные варианты стенокардии (НВС) в молодом возрасте у лиц мужского пола встречались довольно редко, однако в последнее время все больше и больше наблюдается прогрессивное увеличение частоты его встречаемости и это представляет за собой важную социально-экономическую проблему из-за ранней утраты трудоспособности и ранней смертности мужчин в молодом возрасте.

За последние десятилетия отмечается стремительный рост распространенности ФР, которые играют важную роль при развитии КВЗ. В условиях наблюдающегося омоложения возраста возникновения ИБС у мужчин весомый вклад вносят основные поведенческие ФР (курение, неправильное питание, гиподинамия, интенсивные и вредные условия труда, стрессы), что приводят к развитию ожирения, дислипидемии (ДЛП), сахарного диабета (СД) и ранней артериальной гипертензии (АГ).



Среди этих причин при развитии ИБС, одним из важных мест занимает липидный дисбаланс, при котором концентрация атерогенных липопротеидов в крови выходят за пределы нормы. У мужчин в молодом возрасте по мнению ряда исследований, на фоне низкого уровня липопротеида высокой плотности (ЛПВП) отмечается повышение липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), очень низкой плотности (ЛПОНП) и триглицеридов, что могут способствовать развитию КБС и быть их предикторами.

По данным литературы, накапливаются все больше фактов, указывающих на важность воспалительных процессов в сосудистой стенке как фактор развития и дестабилизации атеросклеротического процесса и связанные с этим более раннее, частое развитие КВЗ и их различных осложнений. При атеросклеротическом процессе главным маркером воспаления являются цитокины, нарушения баланса между ними проявляется увеличением уровня провоспалительных интерлейкинов (фактор некроза опухоли (TNF- $\alpha$ ), интерлейкин-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), IL-6) и падением уровня противовоспалительных интерлейкинов (IL-4, IL-8 и IL-10). В частности, гиперпродукция провоспалительных цитокинов IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ , способствуют раннему прогрессированию ИБС и приводят к развитию острых кардиоваскулярных осложнений (КВО).

Одним из важных не модифицируемых ФР раннего развития ИБС считается наследственная предрасположенность. Связь не модифицируемых генетических ФР с предрасположенностью к развитию ИБС обнаруживаются в определенных группах больных, которые подвергаются к воздействиям дополнительных неблагоприятных внешних ФР. В связи с этим в молодом возрасте у лиц мужского пола при ранней диагностике заболевания и активное профилактическое воздействие, на ФР которых можно модифицировать, может препятствовать реализации воздействия неблагоприятных генетических ФР. Изучение взаимосвязи модифицируемых и не модифицируемых в частности, молекулярно-генетических маркеров влияющих на дестабилизацию и прогрессированию сердечно-сосудистой патологий у мужчин молодого возраста, могут дать возможность предотвращению развития ИБС у носителей генетически предрасположенных к прогрессированию ИБС. Все

вышеперечисленные факторы позволят предупредить заболевание и предпринять меры ранней профилактики ИБС или хотя бы отодвинуть сроки его возникновения, что в свою очередь будет способствовать улучшению тяжести клинического течения заболевания у мужчин в молодом возрасте.

По поиску литературных данных, работ посвященных изучению влияний модифицированных ФР и полиморфных вариантов генов, приводящих к дестабилизации ИБС в большинстве случаев, проводились, не учитывая выделения больных по полу, возрасту и коморбидным характеристикам. Исследования с учётом таких факторов как дислипидемия, цитокиновый дисбаланс и различные генетические детерминанты развития ИБС у мужчин в молодом возрасте ранее не были изучены.

Развитие отечественного здравоохранения широко охватывают целенаправленные меры на улучшение результатов ранней диагностики КВЗ, внедрение современных технологий их профилактики и лечения. Принимаются меры по приведению медицинской системы к требованиям мировых стандартов здравоохранения, тотальной регулярной диспансеризации для выявления у населения ФР развития КВЗ. В связи с этим своевременное выявление ФР способствующих к раннему развитию КВЗ у мужчин молодого возраста является одной из актуальных задач современной кардиологии, что способствует проведению ранних профилактических мероприятий и индивидуализированного подбора их коррекции.



# ГЛАВА 1

## Обзор литературы

### Современные эпидемиологические взгляды ИБС у лиц молодого возраста

В настоящее время КВЗ являются одной из актуальных проблем мировой и национальной медицины [79, 100, 153]. По данным ВОЗ ежегодно от КВЗ умирает 16,7 млн. человек, из них смертность от ИБС составляет 7,4 млн. [216]. Летальность 4,3 млн. населения в Европе и более 2 млн. населения в странах Европейского Союза наступает от КВЗ, что соответственно составляет 48 и 42% от общего числа всех случаев летальности [193]. В Узбекистане в последние два десятилетия отмечается рост заболеваемости и смертности от КБС, и структура смертности не отличается от мировой [120]. По данным Государственного комитета статистики Республики Узбекистан было выявлено, что в 2020 году уровень смертности возросло на 13,5% по сравнению с 2019 года и составило 175,6 тыс. человек, при этом смертность от КВЗ составило 60% случаев [5]. Согласно прогнозам, распространенность ИБС к 2030 году может увеличиться на 18% по сравнению с 2013 годом, при этом летальность к 2030 году может достичь около 23,6 млн. человек [6], а прямые медицинские затраты по сравнению с 2010 г. могут повышаться почти в 2 раза [133]. При этом индивидуальный прогноз может измениться в хорошую или в плохую сторону в зависимости от влияний ФР и проводимых лечебно-профилактических мероприятий [136, 152].

По данным ВОЗ в последние десятилетия в экономически развитых и развивающихся странах мира несмотря на достигнутые лечебно-оздоровительные успехи, ежедневное усовершенствование современных диагностических методов, больших затрат на финансирование, направленных на профилактику КВЗ заболеваний, в деятельности медицинских учреждений КБС становятся наиболее частой причиной

летальности и обуславливает  $\frac{1}{3}$  часть всех случаев летальности [100, 118, 193, 198].

Во всех странах мира, в том числе в Узбекистане, в последнее время отмечается тенденция к омоложению больных с ИБС и в патологический процесс вовлекаются разные слои населения. Увеличение числа больных молодого возраста с НВС, которые являются вариантами течения ИБС является важной социально-экономической проблемой из-за ранней утраты трудоспособности населения и ранней смертности [6, 193], поскольку эта часть населения является в обществе основным трудовым и важным интеллектуальным потенциалом [15]. В Европе у лиц моложе 45 лет структура общей смертности в 2016 г. от КБС составила 14% [193] и в Российской Федерации (РФ) этот показатель составляет 13,6% [120]. В последнее время в Узбекистане смертность в молодом возрасте от КБС превышает 2-3 раза и это проблема чаще всего было связано с «молодым инфарктом» [5, 76]. В трудоспособном возрасте смертность значительно выше среди мужчин, в пожилом возрасте она практически одинаково встречается как у мужчин, так и у женщин [59].

По мнению ряда авторов, НВС являются переходным этапом хронической формы ИБС в острую и наоборот [14, 53]. НВС – это период дестабилизации КБС, который предупреждает о развитии кардиоваскулярных катастроф. НВС – это тяжелые формы ИБС, но при правильном и своевременном оказании в полном объеме медицинской помощи особенно в молодом возрасте процесс считается обратимым [214].

В клинической практике у молодых пациентов с ИБС наиболее часто наблюдаются эпизоды стабильной стенокардии, НВС, острого коронарного синдрома (ОКС), острого инфаркта миокарда (ОИМ) и внезапной сердечной смерти [3]. Уже в возрасте от 30 до 39 лет встречаются все формы ИБС, в возрасте от 40 до 49 лет у каждого десятого пациента имеются признаки этого заболевания, а после 50 лет этим заболеванием страдает каждый четвертый. По данным ряда авторов, среди лиц молодого возраста (в возрасте до 45 лет) заболеваемость от НВС встречается от 3 до



10% [20,78], стабильной стенокардией от 0,4 до 1,6% случаев и более чем в половине случаев встречается ОИМ и в 92-95% случаев он развивается у лиц мужского пола [211].

У больных с ОИМ в молодом возрасте несмотря на улучшение диагностических методов и профилактических мероприятий до сих пор сохраняются высокие уровни до госпитальной (до 36-50%), госпитальной летальности (15-16%) и при этом летальность в первые сутки стационарного лечения составляет около 40,4% случаев. В 50% случаев смерть пациентов с ОИМ приходится в первые 1,5-2 часа от начала заболеваний, значительная часть пациентов умирают до прибытия бригады скорой медицинской помощи. [170]. Также надо отметить, лица молодого возраста всего лишь в 60% случаев со стенокардией более подробно знают об этом заболевании и принимают лекарственные средства, 40% случаев это заболевание остается нераспознанным и не проводятся соответствующие диагностические и лечебные мероприятия [127]. Все перечисленные факты, еще раз свидетельствуют о необходимости выработки единого подхода к ранней диагностике, лечению и профилактике ИБС у мужчин в молодом возрасте.

### **Современные взгляды этиологических причин ИБС у лиц молодого возраста**

ИБС рассматривают как полиэтиологическое заболевание, проявляющееся острым или хроническим несоответствием потребностью миокарда в кислороде и её доставкой по коронарным артериям (КА). У молодых лиц нарушение коронарного кровообращения может быть нарушен из-за атеротромбоза, спазма, обструкции КА и многих других причин несвязанных с атеросклерозом КА (выраженная извитость КА, эндотелиальная дисфункция (ЭД), снижение локальной продукции оксида азота, патологическая восприимчивость к боли в области сердца и др.) [54, 107, 128]. Часто патогенез ИБС имеют смешанный характер, тогда как наряду с атеросклеротическим стенозом КА имеются обратимые изменения коронарного

кровотока, связанные с сосудистым тонусом (спазмом или ЭД). В молодом возрасте по данным коронароангиографии (КАГ) около 80% случаев ОИМ возникает на фоне атеросклероза КА, около 20% случаев она возникает на фоне неизмененных или малоизмененных сосудов [41].

Одним из основных и наиболее часто встречаемых этиологических причин ИБС являются стенозирующие атеросклеротические изменения в КА с сужением просвета от 50 до 70%, которое в течение многих лет может протекать без клинических проявлений, пока не приводит к острым или хроническим коронарным событиям. В основе атеросклеротических изменений в КА лежат нарушения в биохимических, иммунологических и молекулярно-генетических процессов. В развитии КБС принимают активное участие такие факторы как ЭД, локальные спазмы КА, нарушение микроциркуляции, воспаление сосудистой стенки и некоторые другие факторы [10].

Тяжесть течения ИБС определяется степенью и количеством стеноза КА, локализацией и протяженностью атеросклеротической бляшки (АСБ), числом пораженных КА и состоянием коллатерального кровотока. Атеросклеротические изменения возникают в определенных сосудах, преимущественно поражая артерии крупного и среднего калибра мышечного и мышечно-эластического типа, однако даже в пределах артериального сосудистого русла, патологический процесс имеет свои «излюбленные места» [74] и они чаще всего образуются в тех участках КА, где отмечается наиболее выраженное механическое воздействие на стенки сосудов со стороны крови – в местах отхождения крупных боковых ветвей, где как раз-таки много изгибов и ответвлений [192].

По КАГ данным Р.В. Зейналова и соавт. (2016), у больных в молодом возрасте чаще встречается однососудистое атеросклеротическое поражение КА и в патологический процесс в 56-80% случаев вовлекается передняя нисходящая артерия, в 15,6-39% случаев правая КА и в 14-26% случаев поражается



огибающая артерия [41, 202]. Поражение ствола левой КА, многососудистое поражение и кальциноз КА у больных в молодом возрасте встречается гораздо реже чем у пожилых [157].

Причиной развития ИБС при интактных или «чистых» КА, могут быть из-за ангиоспазма или ЭД коронарных сосудов. По данным многочисленных исследований было выявлено что, у 2/3 пациентов с ИБС в молодом возрасте отмечалась дисфункция КА, у которых при КАГ были выявлены «чистые» КА. Кардиоваскулярные осложнения (КВО) в 1,5 раза больше встречается у больных ИБС при развивающемся АСБ и дисфункции КА, а при сочетании незначительного коронарного атеросклероза в 1,8 раза больше, при этом летальность составляет 1,3 и 1,5 раза больше. При вазоспастической стенокардии ежегодная кардиоваскулярная летальность составляет 0,5% случаев. При сочетании коронарного атеросклероза со спазмом КА прогноз заболевания более хуже [6, 10]. Таким образом, у больных с ИБС в молодом возрасте обнаружение интактных и малоизмененных КА остается сложной проблемой в плане диагностики и лечения.

У молодых пациентов с ИБС кровотоков в венечной артерии кроме атеротромбоза, спазма, обструкции КА может быть нарушен из-за других неатерогенных причин [79]. К неатерогенным причинам развития ИБС у лиц молодого возраста могут быть отнесены следующие (таб. 1.1).

Таким образом, не смотря на разнообразие причин и особенности течения ИБС у лиц молодого возраста, процесс развития заболевания всегда индивидуален. Лучшее понимание причин развития ИБС у пациентов молодого возраста, в зависимости от этиопатогенетических, клинических, гемодинамических показателей и вариантов атеросклеротического поражения КА, а также от степени течения заболевания является важной проблемой для получения дополнительных информации для индивидуального лечения и профилактики разных осложнений.



## Неатерогенные причины развития ИБС

№	Кардиальные причины	Экстракардиальные причины
1	Гипертрофия миокарда левого желудочка различного генеза.	Анемия и артериальная гипотензия, которые способствуют к уменьшению доставки кислорода в миокардиальную ткань.
2	Эмболия частицами вегетаций, оторвавшихся на пораженном инфекционным эндокардитом клапанах сердца.	Гипертермия различного происхождения, повышение АД и ЧСС, которые способствуют повышению потребности миокарда в кислороде.
3	Эмболия частицами пристеночного тромба развивающихся на поверхности искусственного клапана.	Вовлечение КА при ангиофосфолипидном синдроме, развивающихся при системных заболеваниях соединительной ткани в т. ч. при системной красной волчанке.
4	Различные виды кардиомиопатии.	Различные механические травмы и электротравмы.
5	Врожденные и приобретенные пороки сердца клапанного происхождения.	Развитие тромбозов КА при коагулопатиях, нефротическом синдроме.
6	Различные врожденные аномальные развития КА.	Заболевания системы крови.
7	Развитие коронаритов при системных васкулитах (болезнь Такаясу).	Коронароспазм вследствие интоксикации кокаином, этанолом и амфетамином.
8	Различные миокардиальные «мостики» и др.	Развитие ДВС-синдрома с тромбозом КА.
9	Первичные опухоли сердца или прорастание и метастазирование экстракардиальных опухолей.	Ятрогения (катетеризация КА при КАГ, травматическое повреждение КА при пересадке аортального клапана).
10	Расслаивание восходящей части аорты с последующим образованием гематомы около устья КА.	



## Современные взгляды патогенеза ИБС у лиц молодого возраста

ИБС рассматривают как полиэтиологическое заболевание, в основе патогенеза которого, лежат атеросклеротические изменения в КА. Атеросклероз КА в течении многих лет может протекать бессимптомно, лишь со временем приводит к появлению симптомов стенокардии или же к непосредственной манифестации ОИМ и внезапной сердечной смерти [111, 112]. Атеросклероз – это хроническое заболевание, имеющее совокупность патологических изменений интимы КА, включающее в себя накопление липопротеидов, сложных углеводов, компонентов крови, разрастание соединительной ткани с образованием фиброзных бляшек, кальцификации и сопутствующие изменения меди [40, 189]. В итоге этих процессов формируется АСБ, которая, суживая просвет КА нарушает ее физиологические функции и тем самым нарушается поступление в ткани сердца кислорода и питательных веществ. Вследствие этих нарушений развивается гипоксия, дистрофические изменения кардиомиоцитов и кардиосклероз, что приводит к органным и общим расстройствам кровообращения. Если коронарный кровоток внезапно нарушается из-за тромбоза КА или стабильного и длительного спазма развивается ишемический некроз (инфаркт) миокарда, а его место локализации соответствует бассейну той или иной ветви кровоснабжаемой КА. Более 40 минут продолжающаяся ишемия, приводит к необратимым некротическим изменениям в миокарде [107].

Процесс развития атеросклероза представляет с собой сложный комплекс взаимодействий между стенкой КА, форменными элементами крови, биологическими активными веществами, растворенными в крови и локальным нарушением кровотока в КА. В норме у здоровых лиц стенка коронарных сосудов имеют очень узкие щели, которые непроницаемы для липопротеидов. При воздействии повреждающих факторов таких как эндотелин, серотонин, катехоламин, гиперхолестеринемии и ангиотензина-II в стенке сосудов щели между эндотелиоцитами раскрываются и частицы ЛПНП начинают проникать в интиму артерий.



Также под влиянием вышеперечисленных факторов высвобождается синглетный кислород, который способствует окислению ЛПНП [39, 110]. Окисленные ЛПНП проникая в субинтимальное пространство коронарных сосудов начинают влиять токсично на эндотелий сосудов, которые активируют хемотаксичный фактор для моноцитов, гладкомышечных клеток и макрофагов. Активированные макрофаги начинают фагоцитировать окисленные ЛПНП [61, 111] и накапливая в себе большое количество окисленных ЛПНП, превращаются в пенистые клетки, тем самым образуют липидные пятна и полосы (стадия липоидоза), которые становятся основой липидного ядра для будущей АСБ. По данным ряда авторов липидные пятна или полосы в артериях появляются уже на первом году жизни, а процесс липоидоза в КА может встречаться с детства (10-15 лет) [40, 80]. Под влиянием активных форм кислорода эндотелиальные клетки активируются, начинают продуцировать молекулы клеточной адгезии и хемокины, которые в свою очередь способствуют адгезии лейкоцитов, моноцитов и тем самым помогают проникновению их в интиму КА.

Одновременно происходит активация иммуновоспалительных процессов в сосудистой стенке. Некоторая часть макрофагов не превращаются в пенистые клетки и в дальнейшем начинают вырабатывать провоспалительные цитокины (интерлейкин IL-1 $\beta$ ) IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$  и др. Эти цитокины регулируют функцию эндотелия и свертывающую систему крови, стимулируют прокоагулянтную активность, а также способствуют синтезу противовоспалительных цитокинов и на поверхности эндотелия экспрессию адгезионных молекул [114]. Секретируемые цитокинами факторы тромбоцитарного роста способствуют активации гладкомышечных клеток, вызывая их миграцию в интиму из медиа сосудов. Взаимодействие между воспалительными клетками эндотелия и экстрацеллюлярным матриксом в дальнейшем могут привести к формированию атеросклеротического поражения в коронарных сосудах [39].

В участках отложения липидов по мере прогрессирования атеросклеротического процесса разрастается соединительная



ткань. Этому процессу способствует увеличение количества липидов, высвобождающихся в результате гибели (апоптоза) пенных клеток [40]. Наряду с этими изменениями уменьшается количество клеточных элементов в районе атеросклеротического поражения, а коллагеновые волокна утолщаются, образуя плотный соединительнотканый каркас (покрышку) АСБ, который отделяет липидное ядро от просвета КА [39].

Вместе с этими изменениями могут быть активированы процессы неоваскуляризации ядра АСБ, которые имеют повышенную проницаемость и ломкость, ведущие к кровоизлиянию в ядро бляшки и развитию локального воспаления [36]. В терминальной стадии атеросклероза (атерокальциноз) происходит отложение в атероматозной массе солей кальция и фиброзной ткани, что существенно увеличивает плотность АСБ. Вследствие этих процессов формируется типичная фиброзная бляшка, выступающая в просвет КА и по мере увеличения в объеме, кровотоков в нем нарушается (схема 1.1) [61].

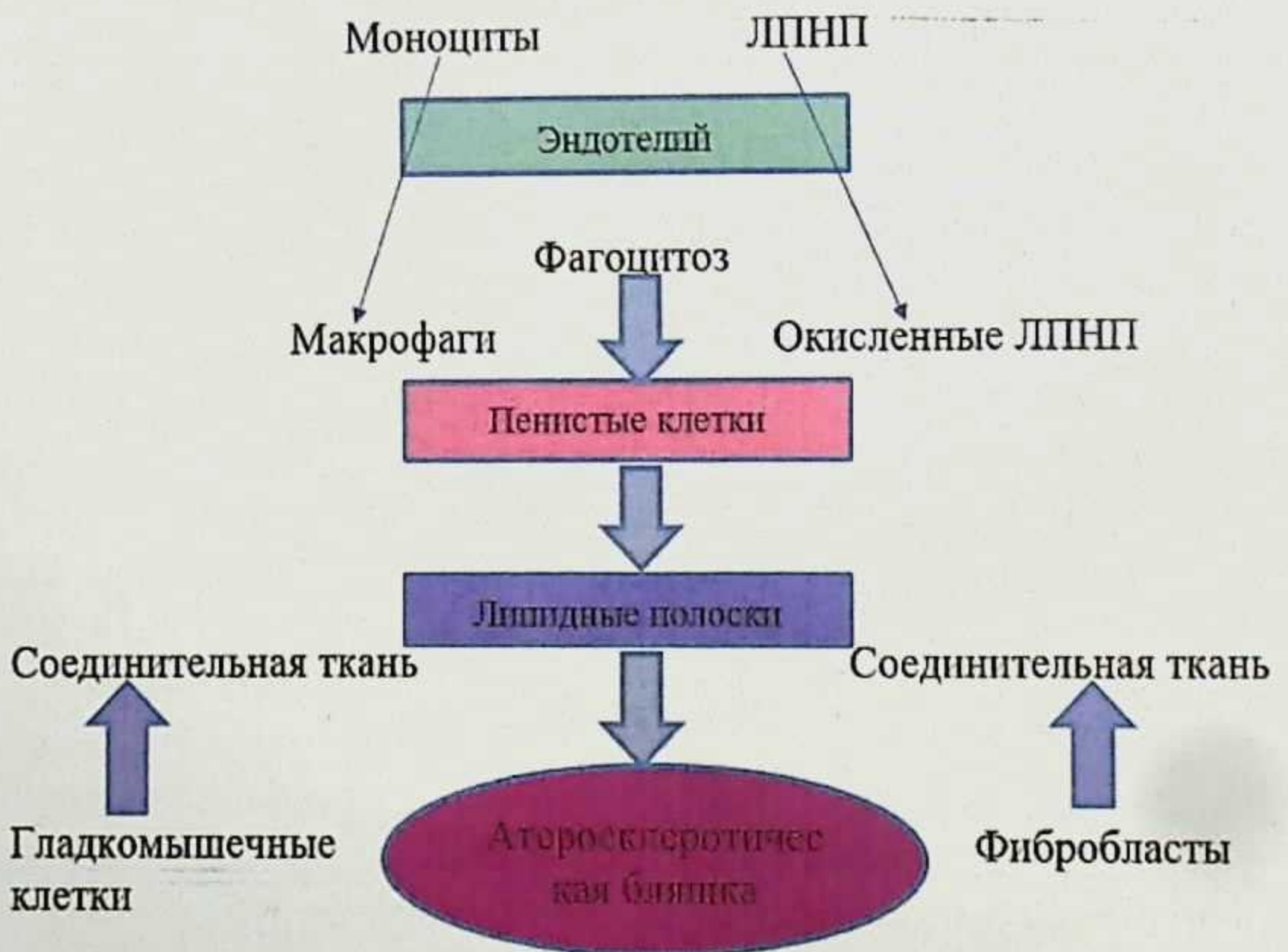


Схема 1.1. Механизм развития атеросклероза



В настоящее время АСБ в КА бывают стабильными и нестабильными, в зависимости от целостности и толщины фиброзной покрышки. Стабильные АСБ имеют толстую, плотную фиброзную покрышку и они богаты коллагеном [111, 161]. Нестабильные бляшки представляют собой тонкую (<65 мкм) фиброзную капсулу, признаки активного воспалительного процесса (фиброзная покрышка инфильтрирована клетками активного воспаления, в основном макрофагами, тучными клетками и активированными Т-клетками), имеет крупное липидное ядро (>40% от объема АСБ), в ядре имеются участки кровоизлияния и признаки микрокальциноза [61, 111]. Накопление липидов в ядре бляшки сопровождается увеличением ее размеров, в результате этого фиброзная покрышка бляшки под влиянием специфических ферментов (коллагенез, эластаз, металлопротеиназ) становится хрупким и при определенных условиях и влияний ФР может разорваться.

Подверженность АСБ к разрыву зависит от ее места расположения, состава и размеру липидного ядра и воздействия кровотока. К факторам, провоцирующие разрыву АСБ относятся: коронаростаз, повышение уровня ЛПНП, триглицеридов (ТГ), снижение количества гладкомышечных клеток и синтеза коллагена, повышение активности макрофагов внутри бляшки и их апоптоз, а также чрезмерные физические нагрузки, курение, эмоциональные стрессовые ситуации, переедание, ДЛП, охлаждение, приём алкоголя или энергетических напитков, тахикардия, резкое повышение или падение артериального давления (АД), повышение активности симпатoadреналовой системы (САС), наличие градиента давления до и после стеноза, что наряду с периодами «разгибания – сжатия» в местах ветвления и изгибов КА приводит к ослаблению структуры АСБ [39, 40]. При разрыве АСБ происходит активация коагуляционного каскада крови, активация тромбоцитов с образованием тромба, блокирующий просвет сосуда и проявляются ишемия миокарда, кровоснабжаемой пораженной КА [4, 107].

Таким образом, основным механизмом повреждение коронарной АСБ в следствие ее воспаления и разрыва с



последующим развитием агрегаций тромбоцитов и тромбообразованием приводит к развитию острых коронарных осложнений таких как НВС, ОИМ и внезапная сердечная смерть (схема 1.2) [40].



Схема 1.2. Осложнения коронарного атеросклероза

### Роль дислипидемии в патогенезе ИБС у мужчин в молодом возрасте

В патогенезе ИБС наиболее важным прогностическим ФР является ДЛП. ДЛП – это дисбаланс между атерогенными и неатерогенными липопротеидами, при котором в крови концентрации липидов/липопротеидов выходят за пределы нормы [39, 136]. Бессимптомные атеросклеротические изменения КА связанные с ДЛП выявляются уже у лиц в молодом возрасте и в течение десятилетий неуклонно прогрессируют, уже в среднем возрасте частота выявления атеросклеротических изменений КА приближается к 100% прежде, чем приводят к развитию клинических проявлений ИБС [75, 141]. ДЛП в комбинации с другими модифицируемыми ФР способствует в более раннем возрасте к развитию АСБ в КА. Большое внимание на протяжении многих лет уделяется к раннему выявлению и коррекцию повышенного уровня общего холестерина (ОХС) и ЛПНП, так как они являются атерогенными липопротеидами [4, 113, 133]. Имеются данные, что высокие уровни ЛПНП,



повышение количества мелких частиц ЛПНП, ЛПОНП и низкие уровни ЛПВП являются тремя основными липопротеидами высокого риска развития атеросклероза КА и ассоциированные с ними осложнениями [70, 75, 113].

По данным ряда исследований показано то, что снижение в плазме крови концентрации ОХС на 10% способствует снижению заболеваемости от ИБС на 25% через 5 лет и снижение ЛПНП на 1 ммоль/л сопровождается снижением КВЗ на 20% [40, 136]. У молодых лиц с ИБС в достаточном количестве исследований фиксировалась высокая распространенность липидных аномалий по сравнению со старшей возрастной группой [147, 199]. Среди 7 ведущих ФР повышение уровня ОХС внесет большой вклад при развитии преждевременной смерти населения и составляет 23%. У каждого пятого мужчины выявляются понижение уровня ЛПВП, у каждого третьего мужчины выявляется гипертриглицеридемия [70].

Среди молодых пациентов с ИБС отмечались более низкие уровни ЛПВП и более высокие уровни ТГ и это еще раз констатирует, что ДЛП у лиц молодого возраста является одним из важных ФР при развитии ИБС [79]. При ДЛП гладкие миоциты, могут быть способными захватывать модифицированные ЛПНП и превращаются в пенистые клетки [133]. Было отмечено что, у больных с ожирением (ИМТ 30 кг/м<sup>2</sup> и более), часто развивается атерогенная ДЛП [159] и в крови увеличивается концентрация ТГ и снижается уровень ЛПВП, параллельно с этим из адипоцитов в кровоток повышается высвобождение свободных жирных кислот, что сопровождается с увеличением в печени синтеза ЛПОНП [24]. В этом процессе наблюдается низкая активность периферической липопротеин-липазы, не способных полноценно расщеплять частиц, богатых ТГ [147, 199].

Одним из факторов, определяющих уровень липидов в крови являются особенность питания молодых лиц, при котором употребление в пищу в повышенном количестве трансгенных жиров способствует к увеличению уровня ЛПНП, при употреблении в режим питания полиненасыщенных жиров значительно способствовало к снижению уровня ЛПНП и повышению уровня ЛПВП [39, 22, 107]. В рандомизированных клинических исследованиях было выявлено, что



средиземноморское диетическое питание и диета с низким содержанием жиров способствует снижению ЛПНП на 11% [70, 22, 161].

ДЛП имеет свои многообразные клинические проявления от их полного отсутствия до классических признаков липидного дисбаланса с наличием ксантом и сосудистых шумов связанных с атеросклеротическим сужением просвета сосудов. При объективном осмотре пациента врачу важно обратить внимание на ксантелазмы, которые расположены в области век больных желтовато-оранжевого цвета плоские или слегка возвышающиеся над кожей образования [147, 199]. Необходимо также обращать внимание на разгибательные поверхности кистей, локтей, коленей, а также на ахилловых сухожилиях, так как в этих местах можно обнаружить ксантомы. Различаются кожные (туберозные), сухожильные и эруптивные ксантомы. При обнаружении ксантом в ахилловых сухожилиях считается патогномоничным признаком дислипидемии, а эруптивные ксантомы являются признаком выраженной гипертриглицеридемией. Наличие ксантом у больных с ИБС свидетельствует в пользу о нарушениях липидного обмена. При осмотре глаз можно выявить липидную дугу беловато-сероватого цвета вокруг радужной оболочки при осмотре глаз [39, 22, 107]. У части больных с ИБС при аускультации области сердца в проекции аортального клапана можно выслушивать грубый систолический шум с наибольшей интенсивностью, который обусловлен формирующимся стенозом устья аорты и уплотнением стенок аорты. При аускультации других сосудистых областей иногда можно услышать шумы в области шеи, в проекции брюшной аорты, обусловленные атеросклеротическими поражением этих сосудов. У таких больных ИБС может развиваться в возрасте от 30 до 40 лет и даже в более молодом возрасте [10, 40, 111].

В качестве одной из актуальных проблем современной кардиологии считается разработка ранних методов диагностики, профилактики и патогенетическая адекватная коррекция атерогенных ДЛП. Изучение проблем связанных с субклиническим атеросклерозом считается важным, потому что определение и лечение ДЛП в ранних этапах патологического процесса, может быть потенциально обратимым или существенно



замедлит его прогрессирование. В связи с этим разработка оптимальных диагностических и лечебных алгоритмов поможет эффективно решить проблемы связанные с атеросклеротическим процессом.

### **Роль иммунного дисбаланса в патогенезе ИБС у мужчин в молодом возрасте**

ИБС – это одно из наиболее распространенных КВЗ, обусловленное атеросклеротическим поражением КА, характеризуется клинически волнообразным течением с чередованием фаз обострения и ремиссии [10, 128, 151]. В патогенезе развития ИБС одной из гипотез является воспалительная теория, при котором локальные и системные воспалительные процессы играют важную роль в процессе формирования, повреждение стабильной АСБ с последующей окклюзией тромботическими отложениями в просвет КА и развитием КВО [20, 74, 103, 147].

Атеросклероз в КА – это хронически протекающий воспалительный процесс, при котором воспалительные клетки (Т-лимфоциты и макрофаги) обязательно участвуют в процессах внутри и внеклеточных отложений липидов, а также присутствуют при образованиях липидных пятен. Воспалительные клетки активируясь секретируют в большом количестве цитокины, хемокины, металлопротеиназы, прокоагулянтные и фибринолитические компоненты, способствующих к прогрессированию развития и дестабилизацию АСБ [35].

В последнее время большой интерес при дестабилизации атеросклеротического процесса в КА представляет изучение специфических маркеров воспаления – цитокинов. Цитокины – это гормоноподобные специфические белки, синтезируемые различными клетками организма, к которым относятся моноциты, лимфоциты, макрофаги, кератиноциты, фибробласты, эндотелиальные клетки, дендритные клетки, эпителиальные клетки, клетки иммунной системы (Т- и В-лимфоциты), селезенки, соединительной ткани и др. [127].

Цитокины оказывают разнонаправленные регуляторные воздействия на течение атеросклеротического процесса. При этом



провоспалительные цитокины (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8) рассматривают как атерогенные [76], а противовоспалительные цитокины (IL-4 и IL-10) как антиатерогенные цитокины воспалительного процесса [42]. Важным моментом в регуляции происхождения и прогрессирования воспалительного процесса считается соотношения между противовоспалительными и провоспалительными цитокинами, от которого зависит течение и исход заболевания [127].

Цитокины являются низкомолекулярными информационно растворимыми белками, которые синтезируются различными клетками и выделяются на поверхность этих клеток, в дальнейшем взаимодействуют с рецепторами соседних клеток обеспечивают передачу сигналов от одной клетки к другому. Выработка и продукция цитокинов может длиться кратковременно с четкой регуляцией, и они действуют очень эффективно и быстро. Все цитокины в очень маленьких концентрациях могут усиливать действие других цитокинов, но в свою очередь могут и наоборот – нейтрализовать или ослаблять его действие. При развитии физиологических и патологических процессов цитокины играют важную роль [81, 187].

Секреция провоспалительных цитокинов в 90% случаев осуществляется лимфоцитами и 60% случаев цитокины секретируются тканевыми макрофагами. В процессе формирования АСБ моноциты/лимфоциты секретируют в большом количестве провоспалительные цитокины, которые привлекают лейкоциты к эндотелию, способствуют к увеличению связывания эндотелиальных клеток с ЛПНП и тем самым приводят к изменению гомеостатических свойств эндотелия формируя протромботический статус внутри сосуда [114]. При прогрессирование атеросклеротического процесса именно провоспалительные цитокины стимулируют выработку факторов свертываемости крови в эндотелиальных клетках коронарных сосудов, усиливают продукцию хондролитических ферментов, способствующих образованию фиброзной ткани [35, 127].

Противоспалительные цитокины также принимают участие в воспалительном процессе, но они ограничивают активность воспалительного ответа, подавляют секрецию моноцитами/лимфоцитами провоспалительных цитокинов, а



также регулируют тяжесть повреждения тканей. При повышении в плазме крови уровня провоспалительных цитокинов с понижением уровня противовоспалительных цитокинов и белков острой фазы свидетельствует о более высоком риске развития и неблагоприятном прогнозе КВЗ [81, 187].

В каскаде провоспалительных цитокинов ключевое значение принадлежит IL-1 $\beta$ , обладающему воспалительной и иммунорегуляторной активностью. Нарушение баланса в продукции белков IL-1 $\beta$  может влиять на характер заболевания и являться одним из пусковых моментов для генерации патологических изменений [42]. Моноциты, макрофаги, нейтрофилы, эндотелиальные клетки, Т- и В- лимфоциты являются источниками, которые способны синтезировать IL-1 $\beta$ . В биологической воспалительной реакции на первом месте оценена функциональная роль IL-1 $\beta$ , который является гликопротеином с молекулярной массой 15 кД, инициирующий синтез и усиливающий провоспалительный эффект IL-6, TNF- $\alpha$  и хемокинов [81].

По данным многочисленных исследований синтез IL-1 начинается в ответ на повреждение тканей и это является важным механизмом для развития местного воспаления и осуществления острофазового ответа. Стимуляция клеточного ответа происходит при взаимодействии IL-1 с гетеродимерными рецепторными комплексами, которые состоят из двух трансмембранных белков, белка-рецептора IL-1 типа 1 (IL-1R1) и вспомогательного белка-рецептора IL-1 (IL-1RAcP). Сначала происходит связывание IL-1 с IL-1R1, а потом с IL-1RAcP, который рекрутируется с этим комплексом и в дальнейшем происходит преобразование сигнала и индукция клеточного ответа [42, 81, 95].

IL-1 $\beta$  относится к проатерогенным интерлейкинам, который оказывает провоспалительное действие на макрофаги, эндотелиальные и гладкомышечные клетки. IL-1 $\beta$  способствует увеличению адгезии лейкоцитов к эндотелию, повышает синтез металлопротеиназ и миграции лейкоцитов, вызывает инфильтрацию сосудистой стенки воспалительными клетками, усиливает атерогенез, способствует пролиферации гладкомышечных клеток, стимулирует прокоагулянтную



активность эндотелия и воздействует на метаболизм липидов и приводит к дестабилизации покрышки АСБ и её разрыву [1].

IL-1 $\beta$  способствует к синтезу других провоспалительных цитокинов, таких как TNF- $\alpha$ , IL-6 и низкомолекулярных медиаторов воспаления – оксид азота (NO) и простогландинов, хемокинов, привлекающих нейтрофилы в зону воспаления. Кроме этого, IL-1 $\beta$  также обеспечивает усиленный синтез молекул адгезии, простогландинов, повышает фагоцитоз ЛПНП, хемотаксис, проницаемость сосудистой стенки [90, 147]. Под воздействием IL-1 $\beta$  эндотелиальные клетки КА секретируют полипептиды, похожие тромбоцитарному фактору роста и при значительном увеличении концентрации IL-1 $\beta$  может развиваться внутрисосудистая диссеминированная гиперкоагуляция.

Повышение в крови уровня IL-1 $\beta$  ведёт к нарушению коронарного кровотока, которое сопровождается ишемией миокарда [90, 102, 103]. При подавлении продукции IL-1 $\beta$  эндотелиальная стенка КА восстанавливается, в сосудистой стенке снижается воспалительный ответ и сосудистый оксидативный стресс [33]. У больных с ИБС по сравнению с больными со стабильной стенокардией и здоровыми лицами уровень IL-1 $\beta$  повышен [95] и показатели уровня IL-1 $\beta$  также значимо увеличиваются у больных со стабильной стенокардией в зависимости от величин функциональных классов I и II – III. Наиболее высокие уровни IL-1 $\beta$  были зарегистрированы у больных с ОКС и ОИМ и были в 3 и 2,3 раза больше, по сравнению с здоровыми лицами и больными со стабильной стенокардией [10]. У больных с осложненным ОИМ с зубцом Q содержание IL-1 $\beta$  в 3 раза были выше по сравнению с контрольной группы и в 2 раза выше чем у больных с ОИМ без зубца Q [150].

Другим цитокином участвующим в процессе атеросклероза является IL-10, который относится к противовоспалительному цитокину, оказывающий противовоспалительное и антицитокиновое воздействие при дестабилизации АСБ [141]. Гиперпродукция IL-10 обеспечивает защитный эффект при развитии атеросклероза и выполняет множество противовоспалительных функций. По данным многочисленных исследований отмечено, что повышение уровня IL-10 смягчает



развитие атеросклероза и снижает повреждение соединительной ткани в АСБ [76, 114]. IL-10 – это полипептид секретируемый активированными макрофагами, Т-хелперными лимфоцитами, В-лимфоцитами, с молекулярной массой 17-21 кД. При развитии КВЗ наиболее чувствительным маркером воспаления считается IL-10, который приостанавливает экспрессию тканевого фактора, подавляет влияние провоспалительных интерлейкинов IL-6, IL-1 $\beta$ , IL-8, IL-12 и TNF- $\alpha$  на эндотелиальные клетки и макрофаги, тем самым ограничивает чрезмерный иммунный ответ. IL-10 обладает способностью тормозить повреждение и тромбоз АСБ благодаря угнетению активности макрофагов, которые являются основными триггерами гиперкоагуляции, ингибированию продукции провоспалительных цитокинов, снижению экспрессии тканевого фактора. IL-10 обладает иммуномодуляторным свойством широкого спектра действуя с выраженным иммуносупрессивным эффектом [10, 95].

IL-10 осуществляет кардиопротективную функцию путем ингибирования взаимодействия нейтрофилов с эндотелием [81,103]. IL-10 защищает эндотелий сосудов ослабляя эффект продуктов оксидативного стресса и восстанавливает синтез NO. Кроме этих свойств IL-10 тормозит экспрессию тканевого фактора, обеспечивает гипокоагуляцию и усиливает секрецию активатора плазминогена, способствующего превращению его в плазмин – который считается главным компонентом плазменной фибринолитической системы [10]. По данным многочисленных исследований было выявлено, что у больных с НВС уровень IL-10 снижен по сравнению с больными со стабильной стенокардией [42, 81, 147] и по мере увеличения функциональных классов стабильной стенокардии уровень противовоспалительного цитокина IL-10 значительно снижается [35, 102]. Наименьший уровень IL-10 был выявлен у больных с ОИМ с зубцом Q и уровень IL-10 в 1,3 раза был ниже по сравнению с больными ОИМ без зубца Q и 2,1 раза был ниже по сравнению с больными НВС [76].

Не смотря на проводимой терапии при наличие и сохранение низкого уровня IL-10 к 10-15 суткам заболевания дает свидетельство о наличие и прогрессирование воспалительного процесса в АСБ, что говорит о повышенным риском развития рецидивов ОКС и связанных с ними неблагоприятных осложнений



[81, 103]. У пациентов получавших тромболитическую терапию при исследовании в динамике цитокинового статуса отмечалось значительное повышение концентрации противовоспалительного цитокина и снижение концентрации провоспалительных цитокинов уже в 1-й сутки заболевания и это свидетельствует об эффективном влиянии тромболиза на подавление системного воспаления [42, 90].

При дестабилизации АСБ также важную роль играют активированные эндотелиальные клетки, которые экспрессируют различные провоспалительные цитокины IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-18, хемокины и факторы роста [1]. При привлечении лейкоцитов к эндотелию сосудов IL-1 $\beta$  играют особую роль и тем самым изменяет гомеостатические свойства эндотелия, в итоге которого формируется ЭД [34, 191]. Проведенные исследования установили, что активация иммунного воспаления является одним из основных механизмов формирования ЭД у больных НВС. Тесная взаимосвязь между ЭД и провоспалительным IL-1 $\beta$  при НВС, подчеркивает патогенетическое единство ЭД и активированного состояния иммунной системы организма [33]. При развитии различных форм НВС значение роли цитокинов, а также их диагностическая и прогностическая значимость в клиническом течении заболевания требует дальнейшего изучения.

Таким образом, в патогенезе развития ИБС основанной атеросклерозом КА основную роль играют воспалительные процессы. Развитие дисбаланса в цитокинах с гиперсекрецией IL-1 $\beta$  оказывает негативное действие на миокард, способствует усилению ишемии миокарда и усугублению клинического течения заболевания [42, 76]. Противовоспалительные цитокины подавляют секрецию провоспалительных цитокинов помогут снизить тяжесть повреждения ткани. При снижении уровня противовоспалительных цитокинов и повышение уровня провоспалительных цитокинов свидетельствует о прогрессировании заболевания и развитии с ними неблагоприятных КВО [81, 187]. При этом разработка методов профилактики и патогенетической коррекции цитокинового статуса крови у мужчин с ИБС в молодом возрасте



рассматривается в качестве одного из актуальных и приоритетных направлений современной кардиологии.

### **Роль генетического полиморфизма у больных с ИБС в молодом возрасте с учетом иммунного статуса**

Благодаря достижениям современной молекулярной генетики по расшифровке генома человека способствовали рождению новой науки – медицинской геномики, которые занимаются исследованиями по изучению влияний генетических факторов на формирование тех или иных патологических состояний в организме человека. Генетическая информация разделяется на три категории: семейный анамнез, фенотип и генотип, которые считаются важными для выявления пациентов, находящихся в группе высокого риска развития ИБС и которым могут быть показаны соответствующие медицинские вмешательства. При изучении генетических ФР важное место занимают ИБС, так как это широко распространенное заболевание, характеризуются тяжелым течением, приводящим к развитию разных осложнений, высоким уровнем летальных исходов и ранней инвалидизации молодого населения во всех странах мира [44, 90].

В клинической практике диагностика ИБС до появления клинических симптомов могут осуществляться благодаря молекулярно-генетическому методу исследования генов кандидатов – полиморфных аллелей, связанных с рождением и/или жизнью человека, которые при воздействии определенных неблагоприятных условиях, ФР могут способствовать развитию патологических состояний и заболеваний [139, 140]. Связь генетических ФР с предрасположенностью к ИБС обнаруживаются в определенных группах больных, которые подвергаются к дополнительным неблагоприятным внешним воздействиям, таким, как курение или другие вредные привычки, неправильный образ жизни, гиподинамия, избыточная масса тела/ожирение, несбалансированное питание, стресс, плохая экологическая обстановка, загрязнение окружающей среды и т.п. Во многих случаях показан аддитивный характер действия различных генетических и средовых ФР [64, 139]. У лиц в молодом возрасте с генетической предрасположенностью активное воздействие на



модифицируемые ФР заболевания, поможет препятствовать к реализации неблагоприятных генетических ФР, которые в дальнейшем могли бы привести к развитию того или иного заболевания.

В основе генетически предрасположенности к тому или иному заболеванию лежат представления о генетическом полиморфизме. В отличие от генетической мутации генетический полиморфизм в фенотипе человека менее очевидно проявляется, то есть при определенных неблагоприятных условиях некоторые полиморфизмы могут либо способствовать, либо препятствовать развитию заболевания. За генетическую предрасположенность чаще всего отвечают точечные замены однонуклеотидных полиморфизмов (от англ. Single Nucleotide Polimorphizm, SNP), которые при SNP-мутации в некодирующих частях генома человека представляет собой аллельные варианты [115, 139, 140]. SNP отличается от последовательности дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) и это заключается размером одного нуклеотида в гомологических участках хромосом, возникающих вследствие точечных мутаций. При экспрессии генов под влиянием полиморфных вариантов развиваются различные заболевания и это является важной причиной для исследования генетического профиля индивидуально, который необходим для разработки стратегии превентивной и предикативной коррекции образа жизни для каждого человека.

В патогенезе атеросклероза играет важную роль факторы иммунного воспаления, при котором про- и противовоспалительные цитокины являются маркерами воспаления [98, 117, 155]. По данным множественных генетических исследований в генах цитокинов были показаны новые механизмы формирования полиморфных структур [25, 98, 115, 173, 169]. В последнее время имеются данные о генетических полиморфизмах генов цитокинов и их рецепторов, которые связаны с аллельными вариантами генов цитокинов возникающие в результате мутаций SNP в некодирующих участках генов [30, 47, 67]. В большинстве случаев SNP-замены затрагивают 5'- или 3'-концевые регуляторные участки генов (область промотора или интрона) и влияют на скорость транскрипции и трансляции генов, стабильность матричной



рибонуклеиновой кислоты (мРНК), тем самым, изменяют выработку и функциональную активность синтезируемого белка, что приводит к увеличению/уменьшению количества и биологической активности синтезируемого пептида. Всего лишь в 5% случаев происходит точечная мутация SNP в экзонах того или иного гена [67, 117, 140, 169].

Полиморфные генетические сайты генов цитокинов могут быть как маркеры предрасположенности или резистентности к различным заболеваниям и полиморфизм генов цитокинов и их рецепторов регулирует экспрессию цитокинов, влияя тем самым и на процессы, которые регулируют эти медиаторы [117, 140]. По данным многочисленных исследований было отмечено что, функционирование цитокинов обоснован на механизмах регулирующих экспрессию генов цитокинов. Экспрессия генов представляет за собой процесс, который реализуется закодированностью в структуре ДНК информации на уровне мРНК и белков, после которого начинается транскрипция их нуклеотидной последовательности [67, 117].

В нормальном состоянии человека многие гены не экспрессируются и степень экспрессии у каждого человека имеет высокую индивидуальную вариабельность [67, 117, 140]. При патологических процессах происходит активация заинтересованных генов или наоборот репрессия активных генов. Экспрессия генов происходит последовательно: при активации одного гена происходит экспрессия другого или нескольких генов и уровень экспрессии генов зависит от полиморфизма генов [74, 169]. При изучении экспрессии отдельных генов цитокинов способствует решению одной из важнейших проблем молекулярной-генетики. Генетически обусловленная нарушенная регуляция цитокинов способствует к развитию не только хронических воспалительных процессов, но и к генерализированным нарушениям.

При нарушении баланса в продукции белков IL-1 $\beta$  резко меняется характер течения воспалительного процесса в АСБ и это оценивается как важным пусковым механизмом при формировании и дестабилизации АСБ [140]. Вследствие экспрессии генов цитокинов, которые обладают местной и дистанционной активностью, происходит существенное



расширение зоны воспаления и повреждений тканей, и уровень экспрессии генов тоже многократно возрастает [139]. Наиболее важным признаком экспрессии генов цитокинов считается ее тканеспецифичность и зависимость активаций клеточных сигнальных путей. Тканеспецифичность объясняется наличием в определенных клетках специфического набора транскрипционных факторов [98]. После взаимодействия определённых лигандов с определенными лимфоцитарными рецепторами происходит активация внутриклеточных сигнальных реакций, который завершается формированием комплексов регуляторных районов генов цитокинов с конститутивными и/или индуцибельными транскрипционными факторами, запускающих инициацию или ингибирование экспрессии генов [140]. От аллельных вариантов полиморфных локусов зависит уровень экспрессии рецепторов, и частота его встречаемости различаются при разных патологиях. [117].

Для нашего исследования мы выбрали 2 гена-кандидата, которые по международным базам данных ассоциированы с развитием ИБС: это провоспалительный ген *IL-1 $\beta$*  C/T 3953 (rs1143634) и противовоспалительный ген *IL-10* A/G 1082 (rs1800896).

Ген *IL-1 $\beta$*  3953 C/T (rs 1143634) локализован на второй хромосоме 2q13-21 которая была описана в 2008 г. Маевом И. и соав. В гене *IL-1 $\beta$*  содержится 22 экзона, 20 из них являются альтернативными (т. е. структурные вариации) и 9 интронов, 8 из них альтернативные [156]. При участке последовательности ДНК гена *IL-1 $\beta$*  в позиции +3953 происходит замена цитозина (С) на тимин (Т) и считается генетическим маркером С(+3953)Т гена *IL-1 $\beta$* , который находится в пятом экзоне данного гена по типу транзиции (3953С>Т), а в промоторном регионе находятся точечные замены Т-35С, G-511А гена *IL-1 $\beta$*  [36, 63, 117]. На сегодняшний день известно два полиморфизма гена *IL-1 $\beta$* : в позиции +3953 в 5 экзоне гена и полиморфизм в позиции -511 по точечной нуклеотидной замене С->Т. Ген *IL-1 $\beta$*  имеет в промоторных и интронных областях ряд полиморфных вариантов, которые ассоциированы с повышенной или пониженной продукцией эндогенного цитокина [98, 115]. Ген *IL-1 $\beta$*  кодирует провоспалительный цитокин *IL-1 $\beta$*  участвующий в



регуляции иммунных реакций во всех этапах воспалительного процесса, которые продуцируются активированными макрофагами, моноцитами, стимулированными В-лимфоцитами и фибробластами. Провоспалительный IL-1 $\beta$  считается необходимым индуцибельным белком для развития воспаления, синтез которого начинается на повреждение тканей [115, 117].

Ген IL-1 $\beta$  3953 C/T имеет 3 генотипа: генотип C/C – контролирует нормальный уровень продукции IL-1 $\beta$ ; генотип C/T – контролирует повышенный уровень продукции IL-1 $\beta$ ; генотип T/T – контролирует очень высокий уровень продукции IL-1 $\beta$  [36, 63, 146]. Полиморфизм гена IL-1 $\beta$  3953 C/T влияние на характер воспаления следующим образом: носительство неизмененных C вариантов гена обеспечивает нормальную продукцию цитокина IL-1 $\beta$  и регулирует воспалительный процесс; у лиц с носительством аллеля T воспаление протекает более активно и остро, приводит к тяжелым осложнениям и может быть причиной перейти воспалительного процесса из острого в хронический. Аллель T ассоциирован с повышенной экспрессией гена IL-1 $\beta$  3953 C/T. У лиц несущих гомо- или гетерозиготные T варианты высоко продуцирующего аллеля гена IL-1 $\beta$  C(+3953)T, синтез цитокина IL-1 $\beta$  в 2 и 4 раза выше по сравнению с лицами несущих гомозиготным C вариант [36, 117, 137]. Наиболее распространенным вариантом считается аллель C (+3953) функциональная эффективность данного гена до конца ещё не изучен.

Ген IL-10 1082 A/G (rs1800896) относится к генам регулирующую продукцию противовоспалительного цитокина IL-10 принимающие участие в развитие иммунного ответа при воспалительных заболеваний и который расположен на первой хромосоме человека в участке 1q1-32 и содержит 4 экзона. В промоторной части гена IL-10 при секвенирование были выявлены полиморфные участки, в том числе IL-10.G и IL-10.R из 5'-фланкирующего региона, различающиеся между собой количеством CA-поворотов [50, 32]. По данным многих молекулярно-генетических исследований в гене IL-10 были выявлены 6 полиморфных вариантов и они проявлялись в позициях -41, -127, -592, -652, -819, -1082 относительно транскрипционного сайта [13, 66]. Название полиморфизма A-



1082G заключается в замене нуклеотида аденина (А) на гуанин (G) в регуляторной области гена.

Этот ген наследуется аутосомно-доминантным путем и встречается у мужчин и женщин с одинаковой частотой, и унаследовать 1 мутантный вариант гена от одного из родителей достаточно для развития заболевания и вероятность возникновения болезни у детей при этом составляет 50% [23, 33, 98, 117]. Ген IL-10 регулирует выработку противовоспалительного цитокина IL-10, который ингибирует синтез Т-хелперов,  $\gamma$ -интерферона, снижая активность макрофагов подавляет выработку провоспалительных цитокинов TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-1 $\beta$ , усиливает выживаемость и пролиферацию В-клеток [7, 23].

Ген IL-10 A/G 1082 имеет следующие генотипы: A/A – контролирует нормальный уровень выработки IL-10; A/G – контролирует повышенный уровень выработки IL-10; G/G – контролирует очень высокий уровень выработки IL-10 [7, 32, 50]. При сравнение результатов продукции противовоспалительного цитокина IL-10 с данными аллельных вариантов гена было выявлено, что ген IL-10 A/G 1082 имеет прямую корреляцию с выработкой белкового продукта цитокина IL-10, так установлено, что генотип A/A ассоциирован с низким синтезом IL-10, в то время как генотипы G/G и G/A связаны с высокой и умеренной продукцией, соответственно [13, 23, 50].

О роли полиморфизма гена IL-10 были обсуждены при многих воспалительных заболеваниях, в том числе, при атеросклерозе тоже. Проводилось много попыток для определения рискованного генотипа этого гена при осложненном течение ОИМ. Имеются данные, доказывающие связь между коронарным атеросклерозом, ОКС и ОИМ с мутантными аллелями полиморфизмов гена IL-10 в 1082 G/A позиции [7]. Ассоциация полиморфных вариантов гена IL-10 в 1082 G/A позиции с неблагоприятными кардиоваскулярными исходами подтверждены немногими авторами. Раннее выявление у мужчин в молодом возрасте с ИБС полиморфных вариантов в позиции 1082 G/A гена IL-10 позволит эффективно выделить группу больных с высоким риском развития неблагоприятных КВО [23].



Таким образом, цитокиновая система являясь центральным регулятором системы гомеостаза и их функционирование происходит на механизмах экспрессии генов цитокинов. Основную роль в развитии и течении многих заболеваний, в том числе ИБС, могут играть генетические факторы: аллельные варианты полиморфных локусов, эпистатическое влияние и экспрессия генов, которые являются важным моментом при диагностике и выборе схемы лечения. Надо отметить, что исследование полиморфизмов генов интерлейкинов, предрасполагающих к развитию ИБС, во многих случаях проводилось в смешанных популяциях, без выделения групп больных по половым и возрастным характеристикам, а также связь различных генетических детерминант в сочетании про- и противовоспалительных цитокинов с дислипидемией в развитии ИБС среди мужчин в молодом возрасте остается недостаточно изученной проблемой.

### **Инновационный подход к терапии больных с ИБС у мужчин в молодом возрасте**

Каждый год во всем мире более семнадцать миллион человек умирают от КВЗ, при этом летальность более половины случаев наступает от ИБС. Лица, относящиеся к молодому возрасту, составляют основные активные трудовые и производственные ресурсы общества, определяющие социально-экономическую перспективу любого государства [78]. В условиях наблюдающегося омоложения возраста возникновения ИБС, протекающего с высокой долей летальных исходов, приоритетной задачей здравоохранения является определение особенностей клинического течения, а также поиск и устранение ФР развития ИБС у пациентов в молодом возрасте [93, 71, 182]. Наиболее важным ФР при развитии атеросклероза и его осложнений являются нарушения липидного обмена/дислипидемия и нарушение цитокинового баланса. Нельзя рассматривать нарушение липидного обмена в отрыве от цитокинового дисбаланса в развитие атеросклероза, которые в ассоциации многократно увеличивают риск развития и быстрого прогрессирования течения заболевания. Основываясь на оценки ФР строятся терапевтические стратегии по долгосрочному немедикаментозному и медикаментозному лечению больных с



данной патологией [90]. На сегодняшний день наиболее актуальной проблемой считается терапия больных ИБС в молодом возрасте с ДЛП и цитокиновым дисбалансом с использованием препаратов влияющие на липидный обмен и цитокиновый статус. В последнее время несмотря на значительного расширившийся спектра лекарственных средств, влияющих на липидный обмен и цитокиновый дисбаланс, ставит перед практическими врачами не менее сложную проблему выбора оптимального препарата для лечения конкретного больного [60, 70].

Важной целью лечения больных с ИБС направлена на повышение качества жизни больных за счет снижения частоты ангинозных приступов, профилактики инфаркта миокарда и улучшения показателей выживаемости, которые основываются в соответствии с обновленными рекомендациями доказательной медицины [71]. При лечении больных с ИБС, кроме модификации образа жизни, используется медикаментозное лечение, который состоит назначением нитратов продленного действия,  $\beta$ -адреноблокаторов/блокаторов кальциевых каналов, ацетилсалициловой кислоты/клопидогреля и статинов. В последнее время несмотря на постоянные совершенствования методов лечения и профилактики всех форм ИБС, широкое внедрение в практике интервенционных хирургических методов лечения (ангиопластика, стентирование, аортокоронарное шунтирование), повышение эффективности медикаментозной терапии ИБС остается актуальной задачей [78].

Среди лекарственных средств для нас представил особый интерес комплексный препарат нашего отечественного производства (ООО "Temur Med Farm" г. Ташкент) Ливокарнитин+L-агринина гидрохлорид в состав которого входят аминокислоты левокарнитин и аргинин гидрохлорид. Влияние левокарнитина+L-агринина гидрохлорида на клиническое течение ИБС с липидным обменом и цитокиновым дисбалансом изучены недостаточно и тем самым является одним задач современной кардиологии.

Ливокарнитин, который входит в состав препарата левокарнитина+L-агринина гидрохлорида, выполняет основную функцию транспорта жирных кислот в матрикс митохондрии через внутреннюю мембрану, который важен в процессе  $\beta$ -окисления для образования АТФ. У больных независимо от их



возраста с заболеваниями ишемией миокарда, периферических сосудов, хронической сердечной недостаточности (ХСН), ДЛП, СД наблюдается абсолютный или относительный дефицит левокарнитина [85] и потенциально положительный эффект при лечении этим препаратом заключается в том, что левокарнитин увеличивает метаболизм глюкозы за счет стимулирования аэробного гликолиза, увеличивает коронарный кровоток, обладает антиаритмическим и антиоксидантным эффектом [156]. Левокарнитин понижает в организме человека основной обмен, замедляет распад белковых и углеводных молекул. Левокарнитин участвует при расщеплении длинноцепочных жирных кислот (пальмитиновой и др.) с образованием ацетил-КоА, который считается необходимым в процессе глюконеогенеза для обеспечения активности пируваткарбоксилазы, синтеза холина и его эфиров. Под влиянием левокарнитина образуются кетоновые тела, процессы окислительного фосфорилирования и образования аденозинтрифосфата (АТФ). Также, препарат левокарнитин способствует к мобилизации жира из жирового депо [69].

Поступление левокарнитина в организм человека осуществляется двумя путями: пищевыми продуктами (мясные продукты) и в результате синтеза левокарнитина в почках и печени. Выделение левокарнитина из организма происходит в результате разрушения кишечными бактериями и фильтрации крови через почечные канальцы. По этой причине постоянное воспаление левокарнитина должно в результате потребления мясных продуктов (в 75% случаев) и эндогенного его синтеза (в 25% случаев). Эндогенный синтез левокарнитина осуществляется при помощи использования незаменимых аминокислот лизина и метионина, которые поступают с пищевыми продуктами, а также участвуют ионы железа, витамины С, В6 и ниацина. Транспорт водорастворимого левокарнитина из крови и внеклеточной жидкости в клетках сердца и КА происходит через плазматические мембраны этих клеток. Левокарнитин в митохондриях и цитоплазме данных клеток способствует уменьшению накопления длинно-цепочных жирных кислот, и тем самым снижает токсическое воздействие длинноцепочечного ацил-КоА в миоцитах и эндотелиях КА [145]. Левокарнитин в качестве кофактора контролирует скорость окисления длинно-цепочных жирных кислот, облегчая их перенос через внутреннюю



мембрану, также участвует в удалении их избытка из митохондрий и цитоплазмы. [62, 105].

На фоне приёма левокарнитина биодоступность оксида азота (NO) в коронарных сосудах оптимизируется и снижается системный окислительный стресс, который является основным механизмом при комплексной терапии больных с ИБС и постинфарктным кардиосклерозом (ПИКС) [11, 12]. Левокарнитин также улучшает у лиц мужского пола функционирование репродуктивной системы, улучшает качества спермы, нормализует концентрацию гормона тестостерона [8]. По данным многих исследований было выявлено что в период длительной ишемии уровень левокарнитина уменьшается в зоне ишемии и периинфарктной зоне. При введении левокарнитина улучшается метаболизм миокарда и сохраняются запасы АТФ в период ишемии, что позитивно влияет на выраженность ишемического и реперфузионного повреждения миокарда сердца, на уменьшение зоны некроза [156, 217]. В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании, было отмечено, что у 47 больных со стабильной стенокардией напряжения в независимости от пола при добавление препарата левокарнитина в суточной дозе 2 г per os в течение 3 месяцев в комплексе с традиционной терапией, способствовало к значительному увеличению продолжительности дозированной физической нагрузки больных и уменьшению времени, возвращения сегмента ST к исходному уровню на ЭКГ после физической нагрузки по сравнению с плацебо [69, 217, 225].

Другим компонентом левокарнитина+L-агрина гидрохлорида является препарат L-аргинин, который представляет собой ценную аминокислоту, положительно влияющие на деятельность сердечно-сосудистой системы посредством поддержания в крови оптимального уровня холестерина, заметного уменьшения жировых отложений. Кроме того L-аргинин способствует к увеличению коллатерального кровотока к окклюзированному коронарному сосуду способствуя улучшению общего состояния больных ИБС, сокращает частоту приступов стенокардии, уменьшает количества приема нитратов, повышает выносливость больных к физическим нагрузкам, улучшает реологические свойства крови, препятствует образованию кровяных сгустков, значительно уменьшает риск возникновения тромбов и АСБ [119, 223]. L-аргинин обладает



антигипоксическими, цитопротекторными, антиоксидантными, дезинтоксикационными, мембраностабилизирующими свойствами. Как донатор NO, L-аргинин принимает участие таких процессах энергообеспечения организма, также способствует уменьшению активации и адгезии лейкоцитов и тромбоцитов к эндотелию сосудов, предотвращая образование и развитие АСБ, участвует в процессах фибринолиза, сперматогенеза. [104, 224]. L-аргинин гидрохлорид выполняет жизненно важные функции организма, проявляющая важные протекторные эффекты в критическом состоянии организма. Аргинин гидрохлорид является донатором для NO-синтазы — фермента, катализирующего синтез NO в эндотелиоцитах, предотвращая образование и развитие АСБ. L-аргинин гидрохлорид также подавляет синтез эндотелина-1, который приводит к вазоконстрикции сосудов и стимулирует пролиферацию и миграцию гладких миоцитов сосудистой стенки. По данным многочисленных исследований было выявлено что при назначении L-аргинин в дозе 6 г/сут внутрь значительно влияет на улучшение качества жизни пациентов, снижению употребления нитроглицерина, у многих пациентов даже к исчезновению ангинозных болей в покое [104, 105].

Таким образом, литературные источники говорят об актуальности данной проблемы и необходимости дальнейшего изучения механизмов развития ИБС у мужчин в молодом возрасте. Необходимо проведение раннего скрининга пациентов с ИБС на наличие ДЛП и цитокиновый дисбаланс. Однако влияние препарата левокарнитина+L-агрина гидрохлорида на клиническое течение ИБС у мужчин в молодом возрасте в сочетании с ДЛП и цитокиновым дисбалансом недостаточно изучено и представляет собой одну из значимых задач в терапии больных с данной патологией. Своевременный подход к лечению больных ИБС даст возможность предотвратить прогрессирование заболевания, что улучшит состояние и повысит качество жизни больных данной категории.



## ГЛАВА 2.

### Клинические особенности проявления ИБС у лиц молодого возраста, стратификация факторов риска и генетическая архитектура

#### Клинические особенности проявления ишемической болезни сердца у лиц молодого возраста

КВЗ до нынешнего времени продолжают оставаться приоритетной причиной летальности, и доля смерти от ИБС составляет от 25 до 50% случаев [221]. Кроме этого, на сегодняшний день растет заболеваемость и смертность среди молодого населения в возрасте до 45 лет, а первичные проявления атеросклероза все чаще определяются в возрасте около 20 лет. По данным многочисленных исследований было доказано, что частота встречаемости ИБС у мужчины до 45 лет 1,4-1,5 раза больше, чем женщины этого возраста [84].

Проявление ИБС в молодом возрасте имеют свои клинические особенности, так как молодые пациенты по поводу жалобами на грудные боли гораздо редко обращаются к врачам по сравнению с пожилыми [152], кроме этого, у этих мужчин данные анамнеза и характеристика болей в грудной клетке редко указывает на ишемическое поражение миокарда [195]. У мужчин в молодом возрасте наиболее часто данные анамнеза заболевания и тип болей в области грудной клетке являются менее надежным признаком ишемии миокарда. У мужчин в молодом возрасте до возникновения ангинозных приступов предшествует короткий ишемический анамнез заболевания и по данным многочисленных зарубежных исследований было выявлено, что всего лишь 24% мужчин в молодом возрасте обратились за медицинской помощью вследствие интенсивных ангинозных приступов. При чем у 69% мужчин молодого возраста до возникновения заболевания ангинозные боли ранее не отмечались [14, 41].

У большей части больных в молодом возрасте клинические проявления продолжались в течение нескольких дней, а



ишемические признаки в миокарде на электрокардиограмме (ЭКГ) появлялись непосредственно после ангинозного приступа. Было отмечено, что, атипичные боли за грудиной у молодых больных связаны с коронарным вазоспазмом, наличием микроциркуляторной недостаточности коронарного русла, вегетососудистой дистонией не связанными со стенозом КА [167]. У больных молодого возраста основной особенностью течения заболевания является повышенное развитие риска развития повторного ОИМ или возрастание риска внезапной смерти.

Развитие ИБС у лиц молодого возраста имеет некоторые важные особенности, которые являются важной частью диагностики для врачей кардиологов. К ним относятся:

- Трудность ранней диагностики ИБС в молодом возрасте заключается в том, что, молодые пациенты редко обращаются за медицинской помощью за грудиными болями в связи с недооценкой общего состояния и настороженность врачей при таких случаях невысокая;

- У молодых лиц дебют ИБС в виде ОИМ наиболее часто происходит во время интенсивных нагрузок — интенсивной физической работы, спортивных тренировок и соревнований, турпоходов и т.п.

- Медикаментозную терапию пациентам в возрасте до 45 лет с доказанной ИБС назначают на общих основаниях [53].

- У лиц моложе 45 лет в постинфарктном периоде реже, чем в пожилом возрасте, у них часто развивается сердечная недостаточность, повторные инфаркты и постинфарктная стенокардия;

- У молодых лиц с доказанной ИБС или подозрением на ее наличие, следует назначать целенаправленные диагностические методы исследования, с проведением КАГ.

- При выявлении АСБ в КА следует придерживаться активной тактике реваскуляризации миокарда с помощью баллонной КАГ или аорта-коронарное шунтирование (АКШ);

- При выявлении у молодых больных признаки ИБС на фоне интактных или малоизмененных КА следует активно исследовать с целью выявления системных заболеваний и неатеросклеротического поражения КА;



Таким образом, использование литературных данных в клинической практике может помочь раннему выявлению группы больных с повышенным риском развития заболевания и поможет улучшить качество диагностики, лечения, ранней профилактики и прогнозирования кардиоваскулярных осложнений.

### **Стратификация факторов риска ишемической болезни сердца у лиц молодого возраста**

ИБС является хроническим заболеванием, имеющих многофакторную этиологию. Во многих странах при развитии ИБС у больных молодого возраста большую роль играет своеобразный измененный образ жизни, которые включают в себя нездоровое питание с увеличением употребления легкоусвояемых углеводов, трансгенных жиров и употребление в малом количестве фруктов, морепродуктов, клетчатки на фоне гиподинамии, хронических стрессов, переутомление могут способствовать к развитию ДЛП, метаболического синдрома (МС), ожирения, СД [54, 220]. Кроме этих факторов отмечается что, молодые работающие лица наиболее часто берут дополнительную и сверхурочную суточную работу, у них всегда высокий общий темп жизни, они более часто подвержены хроническим стрессам, депрессиям на работе, что это в свою очередь может привести к курению, перееданию, употреблению алкогольных и энергетических напитков [207]. К сожалению, скрининг этих модифицируемых ФР не всегда позволит выявить мужчин в молодом возрасте, у которых с такими ФР в дальнейшем может развиваться заболевание, и это в свою очередь стимулирует поиску других новых ФР и их сочетаний [93, 207].

По данным Фрамингемского исследования представлены современные знания ФР способствующие развитию КВЗ, к которым были отнесены курение, АГ, ДЛП, СД, менопауза, избыточная масса тела/ожирение, гиподинамия, фибрилляция предсердий, стресс, наследственность и др. и защитные факторы высокая или умеренная физическая активность, диета с высоким содержанием фруктов и овощей, ЛПВП и другие.

Больные с ИБС в молодом возрасте имеют традиционные и дополнительные ФР [54] и у этих больных от 85 до 90% случаев имеются как минимум один традиционный ФР, который



способствует в дальнейшем к раннему развитию и прогрессированию атеросклероза КА [219]. К традиционным ФР развития ИБС относятся: пол, возраст, активное и пассивное курение, АГ, сахарный диабет (СД), ДЛП, ожирение, отягощенная наследственность (ОН), генетические ФР, гиподинамия, депрессия, стресс, низкая физическая активность [6, 211]. К дополнительным ФР развития ИБС относятся: злоупотребление алкоголем, энергетическими напитками, кокаином, гормональная терапия, психологические и социальные факторы [207], профессия, организационная условия и режим труда [205], низкое потребление овощей и фруктов [153], чрезмерная физическая нагрузка, метеорологические и сезонные факторы, загрязнение атмосферы, урбанизация, повышенный уровень липопротеина (а) и др. [181, 205].

Доказано, по рядом исследователей что, мужской пол особенно до 45 лет, выступает независимым ФР развития ИБС [175, 203]. По данным исследования N.K. Wenger (2016), атеросклеротическое поражение КА было выявлено 5% случаев у мужчин в возрасте от 29 до 39 лет, в возрасте от 39 до 49 лет в мужской популяции частота встречаемости атеросклероза было в 3 раза выше, чем в женской популяции [190]. У мужчин имеются более выраженные атеросклеротические изменения КА, они подвержены к ИБС в любом возрасте и с годами у них увеличивается степень и частота атеросклеротических поражений КА [218]. По данным ряда КАГ исследований у 26% мужчин в молодом возраст было выявлено поражение трех и более коронарных сосудов АСБ. Анализ летальности от ОИМ 2015-2019 гг. показал, что у мужчин летальность превышала в 1,4-1,5 раза по сравнению с женским полом и в трудоспособном возрасте этот показатель был – в 5,5-6,2 раза выше [213].

Наиболее распространенный и доказанный фактор развития ИБС является курение [186]. В среднем курение встречается от 60% до 90% случаев у больных в возрасте до 45 лет с КБС, а у пациентов старше 45 лет курение наблюдается в среднем от 24% до 56% случаев [18, 177]. По данным ВОЗ, вследствие влияния курения в году погибают более семи млн. человек [106, 204]. Также следует отметить курение считается самым распространенным ФР среди молодых больных КВЗ и у них частота развитие ИБС в пять раз



больше по сравнению с здоровыми лицами [180], который приводит к манифестации заболевания на несколько лет раньше, чем среди некурящих больных [165].

В молодом возрасте среди больных с ИБС курение в дальнейшем становится своеобразным образом жизни и оценивается как болезненное пристрастие к курению или болезнь [87]. Курение сигарета длительно повышает риск развития ОИМ в 3 раза [183, 185]. При выкуривании в течение дня пачку сигарет и больше, риск развития внезапной сердечной смерти наблюдается в 5 раз больше, чем среди некурящих лиц. После того как больной бросает курить риск развития ИБС резко снижается и после отказа больного от курения риск развития КВО понижается на 36% и через 5 лет уравнивается с некурящими и благоприятно влияет на прогноз заболевания [18, 180, 183].

При курении курильщики не только подвергают свою жизнь в опасность, но и подвергают жизнь окружающих людей, при пассивном курении риск развития ИБС повышается на 25–30%. При вдыхании сигаретного дыма отмечается негативное воздействие его на факторы свёртывания, функции тромбоцитов и других показателей, вовлечённых в процессе атеротромбоза. Под влиянием никотина происходит ЭД, усиливается окисление ЛПНП, уровень ЛПВП резко уменьшается, уровень ТГ повышается, происходит спонтанная агрегация тромбоцитов и функция нейтрофилов нарушается [133]. Курение негативно влияет на процессы фибринолиза, воспаления и вазомоторную функцию, вызывая тем самым развитие атеросклероза и увеличивая риск последующих тромботических осложнений [180].

При стратегии борьбы с курением необходимо систематически выявлять курильщиков, определять степень привыкания и готовить человека к прекращению курения, дать советы по отказу от курения, изменению образа жизни, провести никотинзаместительную терапию и приверженность этих лиц к назначенному лечению.

Одним из важных ФР считается АГ, которая способствует к раннему вызывает инвалидизацию молодого населения. У лиц молодого возраста достаточно трудно оценить точную распространённость АГ [178] и по данным Н.Т. Ватутиным (2017), среди лиц молодого возраста АГ распространена до 14,2% случаев,



отдельно среди мужчин отмечается более высокие показатели распространенности и составляет 22,2% [28]. Ряд ФР могут способствовать к повышению АД, таких как курение, гиподинамия, неправильное питание, стрессовые ситуации и эти ФР тесно связаны с образом жизни. Риск развития АГ может в 6 раз чаще встречаться при неправильном питании с употреблением жирных и соленых продуктов, алкоголя и др.

При развитии АГ до 35 лет отмечается взаимосвязь между увеличением возрастом и активацией САС [162]. В возрасте от 35 до 45 лет при развитии АГ большой вклад вносят клинические признаки метаболического синдрома (МС), которые ведут к симпатикотонии, повышению объема циркулирующей крови и общему периферическому сопротивлению сосудов и ЭД. При этом формируется «порочный круг» избыточное повышение АД и ЭД, ускоряющие развитие атеросклеротических процессов [31, 58], приводящего в дальнейшем к кардиоваскулярным катастрофам [179].

СД у больных в молодом возрасте с ИБС менее распространены и больные, страдающие СД 2 типа имеют риск летальности от КВЗ в 2-6 раз больше, чем у лиц нестрадающих этой патологией [77]. У пациентов с СД 2 типа происходит быстрое прогрессирование атеросклеротических процессов, а некротические поражение миокарда в результате перенесенного ОИМ более обширное и именно у этих лиц встречаются наиболее частые осложнения, связанные с ОИМ [35]. При СД усиливается процесс липолиза вследствие чего повышается уровень свободных жирных кислот, ТГ и ЛПНП [19], причем эти изменения наблюдаются за много лет раньше до появления клинических признаков.

При СД 2 типа концентрация ЛПНП резко повышается [72] и становятся плотными с высоким содержанием холестерина и они более высокой склонностью и больше подвергаются к перекисному окислению. В печени апо В, Е рецепторы плохо распознают ЛПНП и очень медленно выводятся из кровотока, которые более активно фагоцитируются моноцитами/макрофагами и накапливаются в сосудистой стенке стимулируя процесс атеросклероза в КА [19, 160]. На фоне СД 2 типа также увеличивается адгезивная способность тромбоцитов



и моноцитов, усиливается секреция тромбоксана А<sub>2</sub> и тромбоцитарного фактора роста, что ведет к повреждению АСБ и ЭД [72, 160].

Среди молодых пациентов с ИБС чаще встречается лица с *отягощенной наследственностью (ОН)* по КВЗ, и которая встречается от 41 до 64% случаев [6, 133]. При наличии у родственников первой линии родство КВЗ (ОИМ, инсульта у мужчин до 55 лет и у женщин до 65 лет или внезапная сердечная смерть матери до 45 или отца до 55 лет) считается ОН [25, 44] и риск развития ИБС в таких случаях повышается в 1,5-1,7 раза. Чем ближе степень родства, тем выше риск развития ИБС, и он бывает максимальным при наличие этого заболевания у родственников первой линии (родители, братья и сестры, дети). Во Фрамингемском исследовании подтвержденное КВЗ, ассоциированные с атеросклерозом КА, у одного из родителей, у родных братьев или сестер были в 2 раза больше связаны с риском развития КВЗ [71,173]. При наличии ОН по ИБС степень родства понижается у родственников второй линии (бабушка, дедушка, дяди и тети) и у родственников третьей линии (двоюродные братья и сестры).

По данным исследований ARIC было выявлено, что среди лиц с ведущими здоровый образ жизни с ОН, риск развития ИБС в 90% случаев имеет наследственный характер. При наличии у одного из родителей ОН по раннему развитию атеросклероза в КА повышает риск развития КВЗ у потомков в три раза [25, 44]. При наличии несколько больных с ИБС в семье и развитие этого заболевания в более раннем возрасте повышает риск развития ИБС и это является необходимым для проведения скрининга генетических ФР, для рекомендации модификации образа жизни и назначения медикаментозной терапии. Однако расшифровка механизмов, обуславливающих наследование КВЗ, далека от завершений.

*Избыточная масса тела/ожирение* чаще встречается у больных с ИБС и является независимым предиктором раннего развития коронарного атеросклероза в молодом возрасте [110, 142]. При многочисленных исследованиях проводилось оценка на наличие жировых полосок и АСБ в правой и передней нисходящей КА с увеличением индекса массы тела (ИМТ) и было выявлено увеличение количество и протяженность жировых полосок не



зависели от толщины подкожной жировой клетчатки [65, 143, 172]. По данным Фрамингемского исследования отмечено, что вклад ожирения в возникновение ИБС у мужчин в молодом возрасте составляет до 23% случаев [65, 83]. При увеличении массы тела больных на каждый 10% проявляется повышением уровня ОХС на 0,3 ммоль/л в плазме крови [210].

Риск развития КВЗ увеличивается у мужчин при окружности талии больше 94 см и при отношении окружности талии к окружности бедер больше 1,0 считается точным показателем ожирения по центральному типу. Причиной избыточного веса могут быть наследственная предрасположенность, неправильное питание с высоким содержанием жиров и углеводов, переедание, низкая физическая активность [65, 83]. В последнее время у мужчин в молодом возрасте все больше наблюдается увеличение массы тела/ожирением, которые способствует к раннему развитию ИБС и с целью профилактики необходимо строгий контроль ИМТ и комплекс мероприятий направленных на нормализацию показателей массы тела. Контроль калорийности пищи и регулярные физические упражнения – краеугольный камень удержания нормального веса [172, 201].

Влияние *нервного стресса* на развитие КВЗ является убедительным фактором и распространенность *нервного стресса* в Европе составляет от 25 до 33% [138], в РФ – 19,3% [201]. Высокий уровень профессионального стресса, нервно-эмоциональных напряжений, ненормированных рабочих дней, нарушение режима сна и бодрствования приводит к клиническим проявлениям тревоги и депрессии, которые ассоциируются с увеличением риска КВО и летальности [82, 121]. Негативную роль психоэмоционального стресса заключается в том что, после стрессовых ситуаций многие пациенты закрепляют ряд побочных поведенческих особенностей, таких как курение, употребление спиртных напитков, избыточное употребление простых углеводов и т.д. [49, 87, 205]. В результате психологического стресса происходит адренергическая стимуляция, который повышает потребность миокарда к доставке кислорода и усиливает возникновение ишемии в миокарде. Вследствие психологического стресса происходит вазоконстрикция сосудов, в



том числе коронарных сосудов с АСБ, что способствует тоже к уменьшению доставки кислорода к миокарду [82, 205].

Под влиянием стрессовых ситуация катехоламины усиливают коагуляцию крови способствуя тромбообразованию, которая является важным в формирование тромба, возникновение атеротромбоза или дестабилизации уже имеющиеся АСБ. По результатам 28-летнего проспективного финского исследования [113, 194], было отмечено что, у сотрудников, которые испытывали хронический стресс на работе клинически проявляющегося симптомами негативной эмоциональным состоянием, тревоги и депрессии, летальность от КВЗ в 2 раза превышала таковую по сравнению с сотрудниками без стрессового воздействия [21, 170]. Стресс индуцированные варианты ИБС у мужчин в молодом возрасте достаточно часто выявляются у лиц длительно работающих компьютерными технологиями, водителями транспорта и сотрудников органов внутренних дел, профессиональная деятельность, которых связана с острыми и хроническими стрессовыми воздействиями, высоким нервно-эмоциональным напряжением, ненормированным рабочим днем, нарушением режима сна и бодрствования связанные с выполнением служебных обязанностей с высоким негативным риском для жизни и здоровья [21, 49].

Употребление *алкоголя* с точки зрения риска развития КВЗ имеет двойное значение. Прием небольшого количества алкоголя (1-2 drink, 10-12 гр. чистого спирта) оказывает благоприятный защитный эффект в виде стимуляции выработки ЛПВП, со сниженным их катаболизма [49, 113]. При употреблении алкоголя в больших дозах (>2 drink) неблагоприятно влияет на организм человека, способствуя к повышению АД, нарушению церебрального кровообращения, усугубляет течение ИБС, мерцательной аритмии, СД [48, 188], ослабляет эффект антигипертензивной и антиишемической терапии [97, 184, 208]. Также семейная отягощенность и паттерн к спиртным напиткам играет важную роль в развитие алкоголизма.

Употребление *энергетических напитков* является новым брендом в ряде вредных привычек, наряду с алкоголем, табаком и наркотиками. Употребление в небольших количествах



энергетических напитков ускоряет реакцию, увеличивает аэробную и анаэробную выносливость, препятствует сонливости, повышает интенсивность восприятия информации, улучшает настроение и самочувствие [130]. Проблема со здоровьем связанные с употреблением энергетического напитка ассоциируется главным образом с избытком кофеина, доза которых в энергетических напитков составляет от 150 до 320 мг/л и эта доза является верхним допустимым дневным уровнем [29, 129].

Большие дозы кофеина, которые входят в состав энергетического напитка истощает нервные клетки, повышает рефлекторную возбудимость спинного мозга, возбуждает дыхательные и сосудодвигательные центры головного мозга [94, 131]. Под влиянием кофеина сердечная деятельность усиливается, становится более интенсивным и учащенным сокращение миокарда и в течение длительного времени употребление энергетических напитков может вызывать ИБС, наджелудочковую, желудочковые тахикардию, гипо- и гипергликемию, повышению АД [130, 131].

Одним из важных ФР при развитие КВЗ является *неправильное питание*. Неправильное питание считается когда пациент употребляет продукты с высоким содержанием трансгенных жиров и поваренной соли [45] и малым количеством овощей и фруктов (менее 3 порции в день), продуктов из рыбы, клетчатки, а также быстрое и избыточное питание [40, 149, 212]. Частое употребление полуфабрикатов, мучных продуктов, сильно газированных сладких напитков, рафинированных углеводов и т.д. на фоне гиподинамии способствуют к увеличению массы тела/ожирению, что в дальнейшем способствуют развитию к гипертонической болезни (ГБ), СД 2 типа и ИБС ассоциированных с атеросклеротическими изменениями в КА [110].

Употребление фруктов и овощей в достаточном количестве в течение 3-5 дней в течение недели способствуют снижению риска развития ИБС на 4% [176], а диета вегетарианцев уменьшает риск на 7% [212]. Рациональное питание сопровождается снижением систолического и диастолического АД, исключение с режима питания продуктов богатых холестерином и использование продуктов с большим количеством клетчатки (листных овощей и



фруктов), морепродуктов приводит к нормализации углеводно-липидного обмена, к улучшению показателей гомеостаза [46].

В последнее время большое внимание отделяется больным с *низкой физической активностью* (НФА). У лиц с НФА риск развития КВЗ повышается в 1,5-2,4 раза, по сравнению с лицами ведущих активный физически образ жизни. По критерию ВОЗ, НФА считается работа в сидячем положении более 5 часов в день и/или если в неделю отмечается активный досуг менее 10 часов [68]. В Америке в нынешнее время 7 из 10 взрослых людей не могут к сожалению, выполнять даже умеренную физическую нагрузку [150], в РФ уже у 61,2% студентов отмечается НФА [132] и с возрастом она встречается все чаще [68]. Повышение физической нагрузки на умеренной интенсивности 150 мин/неделю или высокой интенсивности 75 мин/неделю или их комбинация приводит к более существенному сокращению летальности от КВЗ [166, 197], уменьшает уровень АД, снижает массу тела, улучшает показатели липидного спектра (повышается уровень ЛПВП), приводит к прекращению курения, улучшает показатели гемостаза [197].

При ходьбе в быстром темпе в сутки в течение полчаса снижает риск развития КВЗ на 18%, бег в каждую неделю в течение часа на 42%. Больным с КВЗ среди физических нагрузок рекомендованы легкие физические нагрузки такие как, бег трусбой, плавание в бассейне, езда на велосипеде, аэробика, спортивные танцы, шведская ходьба и т.д. [150, 166]. Физические упражнения должны провести в неделю не менее 4-5 раза, с продолжительностью 30-40 минут с периодами разминок и остывания. При лечении с применением систематической дозированной физической активности в сочетании с диетическими мероприятиями способствуют снижению избыточной массы тела и предотвращают развитие ИБС и связанных с ними осложнений [46].

Таким образом, при изучение все выше перечисленные значимых ФР ассоциированных с ранним развитием ИБС у пациентов молодого возрасте поможет расширит представление о причинах развития, прогрессирования и особенностях течения заболеваний, которые будет наиболее значимым для улучшения



ранней диагностики, терапии, разработки и внедрения профилактических программ у данной категории пациентов.

### Генетическая архитектура ишемической болезни сердца у лиц молодого возраста

В последнее время в области медицинской науки появилось новое направление — генетическая кардиология, которая занимается изучением этиологии и патогенеза клинического полиморфизма КВЗ, в результате которого можно иметь представление о биологической сущности КВЗ позволяющих проводить раннюю диагностику, более адекватную лечению и профилактику влияющие на снижение смертности и улучшение качества жизни больных [39].

При расшифровке человеческого генома можно представить о широком спектре различных вариантов генетических дефектов предрапологающих к ИБС обусловленных атеросклеротическими изменениями в КА [173, 174]. Благодаря результатам многочисленных исследований по поводу изучению молекулярной генетики КВЗ, было отмечено что, генная сеть КВЗ имеет существенно расширенные стороны с выявленными клинически значимыми ассоциациями функциональных аллелей генов-кандидатов с риском развития таких заболеваний как ИБС, АГ, аритмии, кардиомиопатии, миокардиты и др. [169, 174].

На сегодняшний день всем известно, что, при развитии КВЗ принимают участие как негенетические ФР, обусловленные средовыми и неблагоприятными факторами образа жизни, так и генетические ФР, обусловленные полиморфизмом аллелей генов кандидатов. В результате исследования генома человека и идентификации генов, мутации (полиморфизмы) можно провести точную молекулярную диагностику и степень предрасположенности к ИБС развивающиеся под влиянием генетических и негенетических ФР [155, 174]. Изучение генома человека осуществляется в реальной клинической практике с помощью молекулярного тестирования генов, получившие название гены предрасположенности или гены-кандидаты. При помощи молекулярно-генетических исследований выявляются мутации и полиморфизмы генов (генотипирование), ассоциированных с риском развития ИБС [140, 148].



При изменении последовательности нуклеотидов в молекуле ДНК происходит мутация генов, которые приводят к грубым нарушениям функций кодируемых белков и развитию патологических процессов, распространенность в популяции составляет с частотой менее 5%. Гены-кандидаты — это измененные белковые продукты, продуцируемые вследствие генетического полиморфизма в данном гене [146, 147]. Анализ полиморфизмов генов-кандидатов, представляет за собой отклонения в последовательности нуклеотидов ДНК, которые относительно в небольшой степени влияют на функции кодируемых белков (ферментов, рецепторов, транспортных белков, белков системы свертывания крови и фибринолиза, факторов роста и воспаления, ионных каналов и т.д.) [174].

По данным многих исследований мультигенная предрасположенность к КВЗ основана по данным всегеномных исследований ассоциаций (genome wide association studies, GWAS), которые занимаются поиском возможных SNP, который позволяет предположить участие SNP в развитие КВЗ. В последнее время используется подход генов-кандидатов, который составляет патогенетическую основу заболевания имеющие более слабую корреляцию между полиморфным участком гена и КВЗ [140, 147]. Имеется многочисленные работы, доказывающие участие конкретных генетических полиморфизмов в процессе развития и дестабилизации АСБ у лиц различных популяций, к которым относятся гены ответственные за воспалительные процессы, нарушений липидного обмена и тромбообразования [139, 146].

Таким образом, при помощи изучения генетического полиморфизмов можно оценить не только предрасположенность к развитию КВЗ, но и оценить риск прогрессирования заболевания, которая в нынешнее время считается приоритетным направлением позволяющих внедрить оценку индивидуального генетического риска даже на этапе проявления первых симптомов болезни [146, 147]. В связи с этим перспективная оценка полиморфизмов генов кандидатов участвующих в процессе развития и течения АСБ в КА позволит разработать комплексные мероприятия направленных на персонафицированный подход к лечению и профилактики ИБС еще в молодом возрасте.



### ГЛАВА 3.

## Результаты собственных и зарубежных исследований встречаемости факторов риска у пациентов с нестабильными вариантами стенокардии у мужчин в молодом возрасте

В нынешнее время приоритетной причиной ежегодной летальности в 25-50% случаев во всем мире продолжают занимать КВЗ, и доля летальности от ИБС при этом составляет более 7 миллионов человек, что составляет 12,8% случаев [16, 59, 78]. Одновременно с этим растет заболеваемость и летальность среди лиц молодого возраста и превалирует среди лиц мужского пола. По данным многих исследований летальность в молодом возрасте у мужчин в молодом возрасте по сравнению с женщинами этого возраста составляет в 4,7 раза, от КБС в 7,2 и от ОИМ в 9,1 раза больше [3, 14]. Так как лица молодого возраста являются основной массой населения трудоспособности, инвалидизация и летальность этих лиц представляет за собой актуальную медикосоциальную проблему [6].

Одним из основных причин развития ИБС считается атеросклероз КА, которое имеет характер волнообразного течения, приводящих к спонтанным осложнениям как ОИМ и/или ОКС. Доклиническом этапе отсутствуют симптомы, но в этом периоде первично поражается сосудистая стенка КА, формируется липидное пятно, рост АСБ с каскадными реакциями таких как, ЭД, ДЛП и воспалительный процесс в АСБ. [10, 61]. Ранние клинические признаки АСБ проявляются в результате разрыва или эрозии АСБ с последующим контактом содержимого АСБ с форменными элементами крови с образованием атеротромбоза. При полной окклюзии и коллатеральной недостаточности КА произойдет некроз мышечной ткани сердца и проявляется как ОИМ, при неполной окклюзии и спазма КА развивается ишемия миокарда и возникает НВС в виде впервые возникшей, прогрессирующей, вариантной или ранней постинфарктной стенокардией [72, 75, 78].

Волнообразное течение АСБ характеризуется чередованием периодов ремиссии при котором присходит стабилизация АСБ с



увеличением толщины фиброзной капсулы и уменьшением размеров липидного ядра и период обострения при котором происходит дестабилизация АСБ с усилением воспалительных процессов, развитием кровоизлияний внутри АСБ, истончение фиброзной капсулы с увеличением размеров липидного ядра и взрывным ростом АСБ. Клинические эти два периода проявляются чередованием стабильной стенокардии с НВС [78, 90].

При стенокардиях основной жалобой больных бывает нажимающие боли за грудиной или дискомфорт в области сердца, иррадирующие в межлопаточную область, левое плечо, левую руку, спину, нижнюю челюсть, эпигастральную область, которые усиливаются при физической нагрузке, эмоциональном стрессе, повышение АД и быстро исчезает после отдыха или приеме нитроглицерина [127].

Среди пациентов с ИБС часто встречаются ФР, которые могут быть причинами или играют какую-нибудь роль при развитии или дестабилизации ИБС, так как некоторые ФР способствуют к более раннему развитию различных осложнений. В нынешнее время были значительно дополнены представления о роли ФР при развитии ИБС, которые претерпели существенные изменения подходов к ее диагностике и лечению [93, 207]. В молодом возрасте, профилактика ИБС является трудным, поскольку в последнее время все больше растет количество ФР и охватывает все большую часть молодого населения, и у каждого молодого больного имеются свои ФР, отсюда и профилактика индивидуальной. В практике кардиологов часто приходится сталкиваться с больными, у которых одновременно имеются 2-3 и более ФР и многие из них являются модифицируемыми [151]. У лиц с НВС при любом количестве ФР прогноз бывает значительно хуже, по сравнению с лицами без них. Именно поэтому коррекция этих ФР у больных с ИБС должна быть основной частью тактики их лечения, которая должна разрабатываться для каждого больного индивидуально [79].

Для повышения эффективности первичной профилактики лицам с ИБС в молодом возрасте нужно организовать углубленные медицинские профилактические осмотры не реже два раза в год с обращением внимание на образ жизни и ФР каждого исследуемого индивидуально и разработать борьбу с каждым модифицируемым ФР. Также необходимо обращать



внимание рабочую обстановку, уточнить причины стрессовых и депрессивных обстоятельств с проведением разъяснительной работы с каждым индивидуально для предупреждения развития острых коронарных событий.

### Клиническая характеристика пациентов

Настоящее исследование основывается на результатах наблюдения за пациентами с ИБС госпитализированных в период с 2018-2021 гг. в отделения соматической реанимации, экстренной терапии № 1, 2 Самаркандского Филиала Республиканского научного центра экстренной медицинской помощи (СФ РНЦЭМП).

Обследовано 230 больных с ИБС, которые были разделены на 2 группы в зависимости от возраста. 126 (54,8%) мужчин с ИБС в молодом возрасте вошли в 1-ю основную группу, средний возраст которых составил  $38,8 \pm 5,29$  лет. Во вторую сравнительную группу вошли 104 (45,2%) мужчин с ИБС в пожилом возрасте, средний возраст которых составил  $65,9 \pm 4,22$  лет (Рис.3.1.). Контрольную группу составили 110 практически здоровых добровольцев.



Рис. 3.1. Распределение больных по группам в зависимости от возраста

**Критерии включения были следующие:** молодые мужчины в возрасте от 18 до 44 лет и пожилые мужчины в возрасте от 60 до 74 лет с подтвержденным диагнозом ИБС, которые подписали согласие на участие.



*Критерии исключения были следующие:* мужчины в возрасте от 18 до 44 и от 60 до 74 лет, у которых диагноз ИБС/ОКС был исключен, пациенты имеющие тяжелые сопутствующие заболевания (острые нарушения мозгового кровообращения, острые или хронические заболевания в стадии обострения, пациенты с гемодинамически значимыми пороками сердца, некоронарогенные заболевания миокарда пациенты с системными, аутоиммунными заболеваниями, злокачественными новообразованиями, печеночной и почечной недостаточностью, пациенты с психическими заболеваниями и черепно-мозговыми травмами в прошлом).

При распределении больных по группам использовалась возрастная классификация ВОЗ (2020 г.), которые включали в себя: молодой возраст от 18 до 44 лет, средний возраст от 45 до 59 лет, пожилой возраст от 60 до 74 лет, старческий возраст от 75 до 89 лет, долголетие старше 90 лет.

При определении степени тяжести нестабильной стенокардии на практике использовалась модифицированная классификация Браунвальда принятая в 2000 году, при котором нестабильные стенокардии имеют следующие варианты: впервые возникающая стенокардия (ВВС), прогрессирующая стенокардия напряжения (ПСН), вариантная (Принцметала) стенокардия, ранняя постинфарктная стенокардия. Для уточнения тяжести острой сердечной недостаточности (ОСН) использовалась классификация Killip, хронической сердечной недостаточности (ХСН) классификация NYHA.

Всем больным было проведено оценка клинических и анамнестических данных, при этом у мужчин с ИБС во время сбора анамнеза болезни выяснялись наличие признаков ИБС (нестабильные варианты стенокардии или стенокардия покоя, ранее перенесенный ОИМ), наличие ФР (курение, отягощенная наследственность, гиподинамия, стресс, АГ, СД, ожирение, употребление энергетических напитков, неправильное питание и т.д.) и сопутствующие заболевания способствующие к развитию или тяжелому течению заболевания.

Для больных с ИБС были свойственны следующие клинические признаки, которые заключались в ангинозных приступах затяжного характера в покое и длительность которого составило более 20 минут, не купирующиеся или плохо купирующиеся приёмом нитроглицерина; для больных с впервые



возникшей стенокардией были характерны клинические признаки проявляющиеся в течение последних 28-30 дней; для больных с нестабильной стенокардией характерны прогрессирование ранее существовавшей стабильной стенокардии и появлением характеристик III ФК по Канадской классификации ассоциации кардиологов или появление ангинозных приступов в покое.

У больных с ИБС основной жалобой были ангинозные боли за грудиной. Для более точной характеристики ангинозных болей нами было использованы следующие диагностические критерии: особенности болевого синдрома (место локализации (нижняя треть грудины), иррадиация болей (влево-вверх, ключица, надплечье, лопатка, рука, шея, нижняя челюсть)); связь приступа с умеренными или чрезмерными физическими нагрузками, ходьбой, холодной погодой, стрессами, психоэмоциональными напряжениями, повышением АД, употреблением алкоголя или энергетических напитков, нарушением режима сна, появление болей в покое; частота и время появлений болевых приступов (в сутки, в неделю) и продолжительность болевого приступа (в минутах); характер боли (жгучая, давящая, сжимающая боль); чем сопровождается боль (одышкой, сердцебиением, чувство дурноты, слабости, страха смерти); устойчивость к физическим нагрузкам (этажи, в метрах); интенсивность болевого приступа (оценивалось в баллах по 10 балльной шкале); от чего проходит ангинозная боль (в покое или после приёма нитроглицерина); появление вегетативных признаков (слабость, бледность кожных покровов, появление диспептических признаков).

При изучение интенсивности ангинозных болей у больных с ИБС использовалось 10-ти бальная шкала grimаса Вонга-Байкера [108,199, 200]: при отсутствие боли шкала составляет 0 баллов; при минимальной боли 1-3 баллов; при умеренной боли от 4 до 6 баллов; при выраженной боли шкала составляет 7-9 баллов и 10 баллов отмечается при максимальной боль.

Оценка физикального статуса проводилось по стандартной методике, при этом обязательно измерялось АД и ЧСС. Измерение АД проводилось по методике Н.С. Короткова в сидячем положение больного после 5 минутного отдыха.

При обследовании больных оценивались показатели роста и веса с подсчетом ИМТ по формуле Брока, рекомендованной для оценки комитетом ВОЗ (1995 г.). ИМТ определялся, как отношение



массы тела в килограммах к величине роста в метрах, возведенной в квадрат:

$$\text{ИМТ} = \text{вес в кг} / \text{рост в м}^2$$

ИМТ в норме равен 20-25 кг/м<sup>2</sup>. Избыточная масса тела устанавливается при ИМТ от 25,1 до 30 кг/м<sup>2</sup>. При ожирение I степени ИМТ составляет от 30 до 34,9 кг/м<sup>2</sup>, II степени 35-39,9 кг/м<sup>2</sup>, III степени ИМТ составляет 40 кг/м<sup>2</sup>.

Целью нашего физикального обследования заключалось в исключении экстракардиальных причин более связанных с некоронарогенными заболеваниями, а также внесердечных причин способствующих к усилению ишемии миокарда.

### Дизайн исследования



Схема 3.1. Дизайн исследования



## Характеристика больных основной группы и группы сравнения

При обследовании больных по группам было выявлено следующие клинико-anamнестические и гемодинамические данные. Практически у всех обследованных больных имелось от 1 до 3 сопутствующих заболеваний. ГБ диагностировалось у 58 (46%) мужчин молодого возраста и было меньше чем, в старшей возрастной группе, где данный показатель был равен 92 (88,5%), ( $p < 0,001^*$ ). Так, СД в анамнезе отмечался у 15 (11,9%) молодых людей и у 20 (19,2%) пациентов пожилого возраста ( $p = 0,07$ ). Избыточная масса тела/ожирение диагностирована у 54 (42,9%) пациентов в 1-й группы, что было значимо меньше, чем во 2-й группе, где оно отмечалось у 92 (88,5%), ( $p < 0,001^*$ ) больных. Анемия наблюдалась в 1-й группе у 17 (13,5%) больных, во 2-й группе у 16 (15,4%), ( $p = 0,24$ ). У 2 (1,6%) больных в 1-й группе и у 7 (6,7%) больных 2-ой группы ( $p = 0,01^*$ ) в анамнезе было отмечено ранее перенесенное острое нарушение мозгового кровообращения. ПИКС наблюдалась в 1-й группе у 15 (11,9%) больных, во 2-й группе у 29 (27,9%) больных ( $p = 0,004^*$ ). Хронический обструктивный бронхит (ХОБЛ) в анамнезе встречалось у 1 (0,79%) пациента 1-й группы и у 2 (1,92%), ( $p = 0,31$ ) пациентов 2-ой группы (рис.3.2)

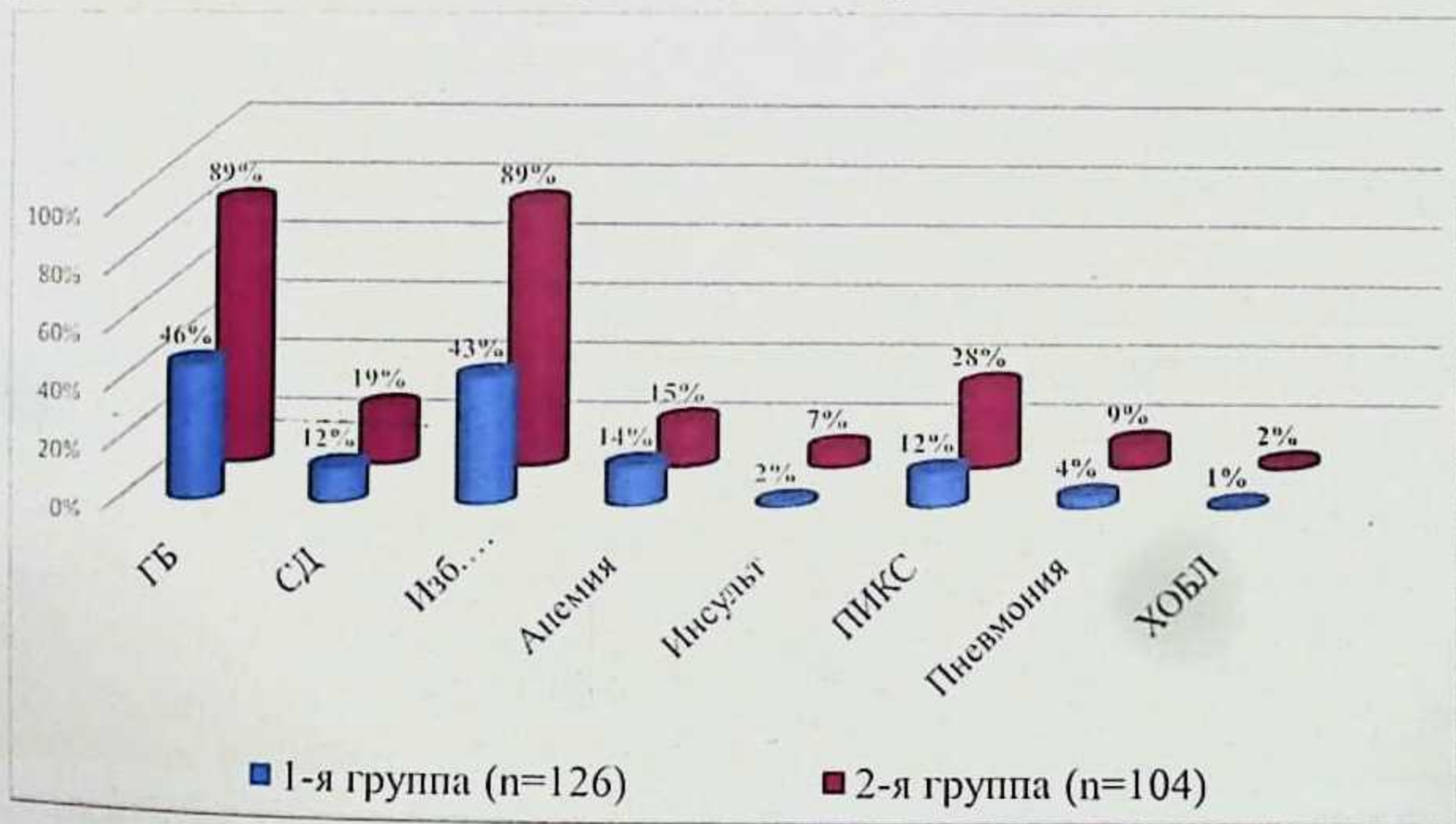


Рис. 3.2. Частота встречаемости сопутствующих патологий в исследуемых группах



В зависимости от осложнений было отмечено следующие эпизоды кардиальной астмы были выявлены в 1-й группе у 50 (39,7%) больных, во 2-й группе у 93 (89,4%), ( $p < 0,001$ ), ОСН 3 ФК по Killip выявлено у 1 (0,79%) больного в 1-й группе, во 2-й группе у 11 (10,6%) больных, ( $p = 0,02$ )\*, ОСН 4 ФК по Killip в 1-й группе было выявлено только у 1 (0,79%) больного. ХСН II класс по NYHA регистрировалось в 1-группе у - 10 (7,9%) больных, во 2-группе у - 4 (3,8%), ( $p = 0,12$ ). ХСН III класс по NYHA определено в 1-группе у - 12 (9,5%) больных, во 2-группе у 16 (15,4%), ( $p = 0,006$ \*) (таб. 3.1).

Таблица 3.1.

Клинико-гемодинамические показатели больных с ИБС

Показатели	1-я группа (n=126)	2-я группа (n=104)	Mann-Whitney- Wilcoxon тест p-знач.
Эпизоды кардиальной астмы	50 (39,7%)	93 (89,4%)	<0,001
ОСН 3 ФК по Killip	1 (0,79%)	11 (10,6%)	0,02*
ОСН 4 ФК по Killip	1 (0,79%)	-	-
ХСН II класс по NYHA	10 (7,9%)	4 (3,8%)	0,12
ХСН III класс по NYHA	12 (9,5%)	16 (15,4%)	0,006*

Согласно рекомендациям «ESC по ведению пациентов с ОКС без стойкого подъема сегмента ST 2015г.», «Рекомендации РКО от 2014г. и Европейского общества кардиологов (пересмотр 2015 г.) по диагностике и лечению нестабильной стенокардии» и «ESC по ведению пациентов с ОИМ у пациентов с подъемом сегмента ST 2017г.» больные с ИБС получали стандартную медикаментозную терапию нитратами,  $\beta$ -адреноблокаторами, статинами, ингибиторами АПФ или антагонистами рецепторов ангиотензина II (АРАII), антикоагулянтами диуретиками, антиагрегантами (аспирин+клопидогрель) и тромболитическими препаратами. Больным с ИБС в комбинации с традиционной терапии был назначен препарат левокарнитин+L-аргинина гидрохлогид в дозе 100 мл/сут в течение 5 суток с переходом на таблетки левокарнитина в дозе 500 мг/сут и препарат тивортин (сироп) по 5 мл 3 раза в сутки в течение 1 месяца (таб.3.2).



Таблица 3.2.

Частота назначения препаратов при ИБС в зависимости от общего состояния больных

Группы препаратов	1-я группа (n=126)	2-я группа (n=104)
	Частота применения (%)	
Нитраты	108 (85,7%)	100 (79,4%)
β-адреноблокаторов	69 (54,8%)	80 (76,9%)
АРАП	32 (25,4%)	33 (31,7%)
Антиагреганты	83 (65,9%)	94 (90,4%)
Статины	80 (63,5%)	75 (72%)
Диуретики	19 (15,1%)	29 (27,9%)
Сердечные гликозиды	10 (7,9%)	18 (14,3%)
Антикоагулянты	79 (63%)	84 (80,7%)
Стрептокиназа	9 (7,1%)	3 (2,9%)
Левокарнитин+L-аргинин гидрохлогид	83 (65,9%)	94 (90,4%)

### Клиническая характеристика лиц контрольной группы

110 практически здоровых добровольца в возрасте от 18 до 44 лет вошли в контрольную группу, средний возраст которых составил  $37,6 \pm 5,3$  лет. Критерием включения индивидов в контрольную группу были отсутствие у них хронических КВЗ, нормальный уровень АД, клинически и по результатам нагрузочного тестирования данных ИБС.

Таблица 3.3.

Общая характеристика лиц контрольной группы

Наименование показателей	Контрольная группа (n=110)
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	$23,6 \pm 3,07$
Нормальная масса тела, кг/м <sup>2</sup>	76 (69,1%)
Избыточная масса тела, кг/м <sup>2</sup>	32 (29,1%)
Ожирение I степени	2 (1,8%)
Отягощенная наследственность	53 (48,2%)
Курение	38 (34,5%)
Индекс курения	0,33
Стресс	50 (45,5%)
Употребление алкоголя	34 (30,9%)
Употребление энергетических напитков	52 (47,3%)

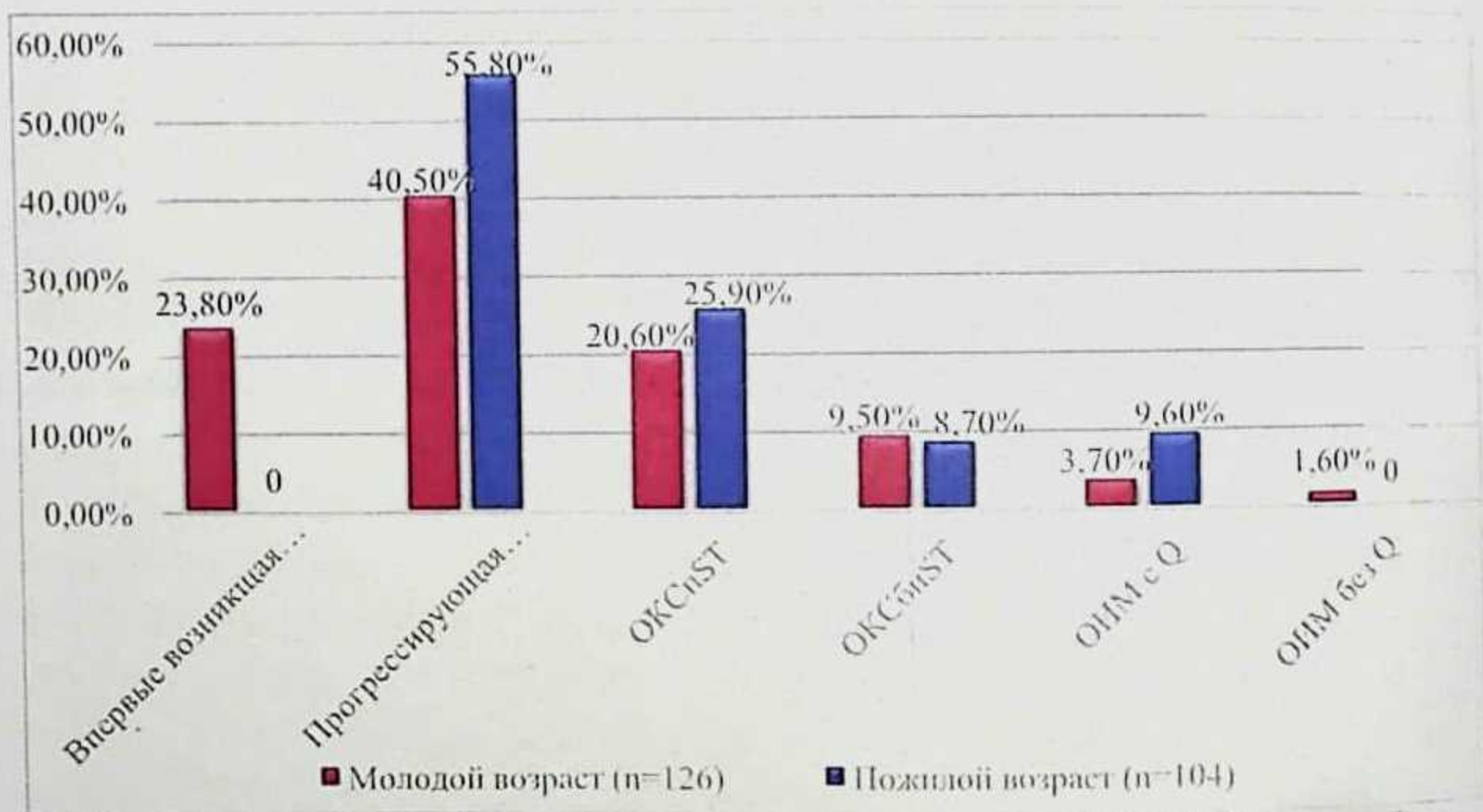
ИМТ в среднем составлял  $23,6 \pm 3,07$  кг/м<sup>2</sup>. У 76 (69,1%) лиц было выявлено нормальная масса тела, у 32 (29,1%) лиц



отмечалось избыточная масса тела, ожирение I степени было выявлено только у 2 (1,8%) лиц. ОН на ранних развитиях КВЗ было у 53 (48,2%) мужчин контрольной группы. Курильщиками были 38 (34,5%) человек и индекс курение в среднем составлял 0,33. Стрессовые состояния отмечалось у 50 (45,5%) лиц. Употребление алкоголя было отмечено у 34 (30,9%), энергетических напитков у 52 (47%) лиц (таб. 3.3).

### **Клиника-анамнестическая характеристика и частота встречаемости факторов риска у больных с ИБС и контрольной группы**

По результатам жалоб, клинического течения и лабораторно-инструментальных исследований больные рандомизировано были разделены на следующие группы. ВВС наблюдалось в 1-й группе у 30 (23,8%) больных, во 2-й группе данный вариант нестабильной стенокардии не отмечался. ПСН в 1-й группе была выявлена у 51 (40,5%), во 2-й группе у 58 (55,8%) больных ( $p=0,02$ ).



**Рис. 3.3.** Распределение больных в зависимости от клинического течения ИБС

Значимых различий по развитию ОКС с подъемом сегмента ST (ОКСпST) между группами не оказалось и наблюдалось у 26 (20,6%) молодых пациентов и 27 (25,9%) больных старшей возрастной категории ( $p=0,35$ ). ОКС с депрессией ST (ОКСдST) было выявлено в 1-й группе у 12 (9,5%), во 2-й группе у 9 (8,7%)



больных, ( $p=0,82$ ). ОИМ с зубцом Q в 1-й группе отмечалось – у 5 (3,7%) пациентов, что было статистически меньше, чем в старшей возрастной группе, где было выявлено у 10 (9,6%) больных, ( $p=0,09$ ), а ОИМ без зубца Q – отмечалось только у 2 (1,6%) больных в 1-й группе (рис. 3.3).

Одним из основных ФР курение было выявлено в 1-й группы у 66 (52,4%) больных, во 2-й группе у 49 (47,1%), ( $p_1>0,05$ ), в контрольной группе курение встречалось у 38 (34,5%) лиц ( $p_2<0,001^*$ ). АГ во 2-й группе отмечалось на 42,2% больше по сравнению с больными 1-й группы и составила соответственно 92 (88,5%) и 58 (46,3%), ( $p_1<0,001^*$ ), а в контрольной группе АГ отмечалось только у 10 (9,1%) лиц ( $p_2<0,001^*$ ). СД в 1-й группе определялось у 15 (11,9%) больных, во 2-й группе у 20 (19,2%), ( $p_1<0,05^*$ ), в контрольной группе у 6 (5,4%) лиц ( $p_2<0,05^*$ ). Избыточная масса тела/ожирение отмечалось в 1-й группе у 54 (42,9%) больных, во 2-й группе у 92 (88,5%), ( $p_1<0,001^*$ ), в контрольной группе у 25 (22,7%) лиц ( $p_2<0,0001^*$ ).

Среди больных занимающиеся трудовой деятельностью в 1-й группе составило 80 (63,5%) мужчин, во 2-й группе 17 (16,3%), ( $p_1<0,0001^*$ ), в контрольной группе 61 (55,5%) мужчин ( $p_2>0,05$ ). Не работают 46 (36,5%) больных в 1-й группе, в контрольной группе 49 (44,5%) лиц ( $p_2<0,01^*$ ), а во 2-й группе 87 (83,7%), ( $p_1<0,0001^*$ ) больных не работают, это было связано с тем, большинство из них лица пенсионного возраста. ОН в 1-й группе отмечалась у 66 (52,4%) больных, во 2-й группе у 35 (33,6%), ( $p_1>0,05$ ), в контрольной группе у 53 (48,2%) лиц ( $p_2>0,05$ ). Хронический стресс в 1-й группе было выявлено у 72 (57,1%), во 2-й группе у 44 (42,3%) больных ( $p_1<0,01^*$ ), в контрольной группе у 50 (45,5%) лиц ( $p_2<0,05^*$ ). Употребление алкоголя в 1-й группе отмечалось у 42 (33,3%) больных, во 2-й группе у 35 (33,6%) ( $p_1>0,05$ ), в контрольной группе у 34 (30,9%) лиц ( $p_2>0,05$ ). Употребление энергетических напитков определялось в 1-й группе у 63 (50%) больных, во 2-й группе у 10 (9,6%), ( $p_1<0,0001^*$ ), в контрольной группе у 52 (47,3%) лиц ( $p_2>0,05$ ), (таб. 3.4).



Таблица 3.4.

Сравнение распространения факторов риска среди больных с ИБС и контрольной группы

Факторы риска	1-я группа молодой возраст (n=126)	2-я группа пожилой возраст (n=104)	Контрольная группа (n=110)	Mann-Whitney-Wilcoxon тест p-знач.	
Курение	66 (52,4%)	49 (47,1%)	38 (34,5%)	p>0,05	1vs2:
АГ	58 (46,3%)	92 (88,5%)	10 (9,1%)	p<0,001*	1vs3:
СД	15 (11,9%)	20 (19,2%)	6 (5,4%)	p<0,001*	1vs2:
				p<0,05*	1vs3:
Избыточная масса тела/ожирение	54 (42,9%)	92 (88,5%)	25 (22,7%)	p<0,001*	1vs2:
Работают	80 (63,5%)	17 (16,3%)	61 (55,5%)	p<0,0001*	1vs3:
Не работают	46 (36,5%)	87 (83,7%)	49 (44,5%)	p>0,05	1vs2:
				p<0,0001*	1vs3:
Отягощенная наследственность	66 (52,4%)	55 (52,9%)	53 (48,2%)	p>0,05	1vs2:
Стресс	72 (57,1%)	44 (42,3%)	50 (45,5%)	p>0,05	1vs3:
				p<0,01*	1vs2:
				p<0,05*	1vs3:
Употребление алкоголя	42 (33,3%)	35 (33,6%)	34 (30,9%)	p>0,05	1vs2:
Употребление энергетиков	63 (50%)	10 (9,6%)	52 (47%)	p>0,05	1vs3:
				p<0,0001*	1vs2:
				p>0,05	1vs3:



Одним из важных факторов, который способствует прогрессированию ИБС считается стрессовые ситуации в работе, дома или на улице. По данным нашего исследования выраженный стресс в 1-й группе отмечалось у 52 (41,3%), а во 2-й группе у 28 (26,9%) больных ( $p_1 < 0,001^*$ ), в контрольной группе у 31 (28,2%) лиц ( $p_2 < 0,01^*$ ) был выявлен выраженный стресс. Умеренный стресс в 1-й группе было выявлено у 34 (27%), во 2-й группе у 16 (15,4%) больных ( $p_1 < 0,01^*$ ), в контрольной группе у 25 (22,7%) лиц ( $p_2 < 0,05^*$ ), отмечался умеренный стресс. Отсутствие стресса в 1-й группе наблюдалось у 40 (31,7%), во 2-й группе у 60 (57,7%) больных, ( $p < 0,001^*$ ), в контрольной группе у 54 (49,1%) лиц ( $p_2 < 0,01^*$ ), не отмечались стрессовые ситуации (рис. 3.4).



Рис. 3.4. Частота встречаемости стресса у пациентов с ИБС

По данным антропометрии у больных в 1-й группе рост в среднем составлял  $1,77 \pm 0,06$  м, а во 2-й группе  $1,74 \pm 0,05$  м, ( $p < 0,001^*$ ), в контрольной группе  $1,77 \pm 0,08$  м ( $p > 0,05$ ). Масса тела в среднем у больных во 2-й группе было выше на 6,5 кг по сравнению с больными 1-й группы и составило соответственно  $83,2 \pm 7,18$  кг и  $76,7 \pm 7,51$  кг ( $p < 0,001^*$ ), в контрольной группе у мужчин масса тела в среднем составила  $75,9 \pm 10,2$  кг ( $p > 0,05$ ). ИМТ в среднем составило в 1-й группе  $24,6 \pm 3,44$  кг/м<sup>2</sup>, во 2-й группе  $27,7 \pm 2,46$  кг/м<sup>2</sup>, ( $p = 0,04^*$ ), в контрольной группе  $23,6 \pm 3,07$  кг/м<sup>2</sup>, ( $p > 0,05$ ). Среди больных в 1-й группе нормальная масса тела была



выявлена у 68 (53,9%), во 2-й группе только у 12 (11,5%) больных ( $p < 0,001^*$ ), в контрольной группе выявлено у 76 (69,1%) лиц ( $p < 0,01^*$ ).

Избыточная масса тела в 1-й группе было выявлено у 50 (39,7%) больных, во 2-й группе у 69 (66,3%), ( $p_1 < 0,001^*$ ), в контрольной группе выявлено у 32 (29,1%) мужчин ( $p_2 < 0,05^*$ ). Ожирение I степени в 1-й группе отмечалось у 4 (3,2%) больных, во 2-й группе у 15 (14,4%), ( $p < 0,001^*$ ), в контрольной группе было отмечено у 2 (1,8%) лиц ( $p_2 > 0,05^*$ ). Ожирение II степени в 1-й группе было выявлено у 3 (2,4%) больных, во 2-й группе у 5 (4,8%) ( $p_1 > 0,05$ ). Ожирение III степени в 1-й группе было отмечено только у 1 (0,8%) больного, во 2-й группе и у 3 (2,9%) больных, ( $p_1 > 0,05$ ) (таб. 3.5).

Таблица 3.5.

Характеристика больных с ИБС по антропометрическим данным

Антропометрические показатели	1-я группа (n=126)	2-я группа (n=104)	Контрольная группа (n=110)	Mann-Whitney-Wilcoxon тест р-знач
Рост (м)	1,77±0,06	1,74±0,05	1,77±0,08	1vs2: $p < 0,001^*$ 1vs3: $p > 0,05$
Масса тела (кг)	76,7±7,51	83,2±7,18	75,9±10,2	1vs2: $p < 0,001^*$ 1vs3: $p > 0,05$
ИМТ (кг/м <sup>2</sup> )	24,6±3,44	27,7±2,46	23,6±3,07	1vs2: $p = 0,04^*$ 1vs3: $p > 0,05$
Нормальная масса тела	68 (53,9%)	12 (11,5%)	76 (69,1%)	1vs2: $p < 0,001^*$ 1vs3: $p < 0,01^*$
Избыточная масса тела	50 (39,7%)	69 (66,3%)	32 (29,1%)	1vs2: $p < 0,001^*$ 1vs3: $p < 0,05^*$
Ожирение I степени	4 (3,2%)	15 (14,1%)	2 (1,8%)	1vs2: $p < 0,001^*$ 1vs3: $p > 0,05$
Ожирение II степени	3 (2,4%)	5 (4,8%)	0 (0%)	1vs2: $p > 0,05$ 1vs3: NA
Ожирение III степени	1 (0,8%)	3 (2,9%)	0 (0%)	1vs2: $p > 0,05$ 1vs3: NA

При опросе у многих пациентов было выявлено неправильное питание: не соблюдение режима питания, частоты, калорийности, отмечалось злоупотребление — булочными изделиями, фастфудами и бутербродами, употребление в большом количестве продуктов с высоким содержанием жиров, частое употребление полуфабрикатов, газированных напитков,



рафинированных углеводов и употребление в недостаточном количестве фруктов (менее 3 порции в сутки). У больных 1-й группе неправильное питание отмечалось у 83 (65,9%), во 2-й группе у 74 (71,2%) больных ( $p > 0,05$ ), в контрольной группе у 54 (49,1%) лиц ( $p < 0,05^*$ ) (рис.3.5).



Рис. 3.5. Частота встречаемости фактора риска связанные с питанием в исследуемых группах

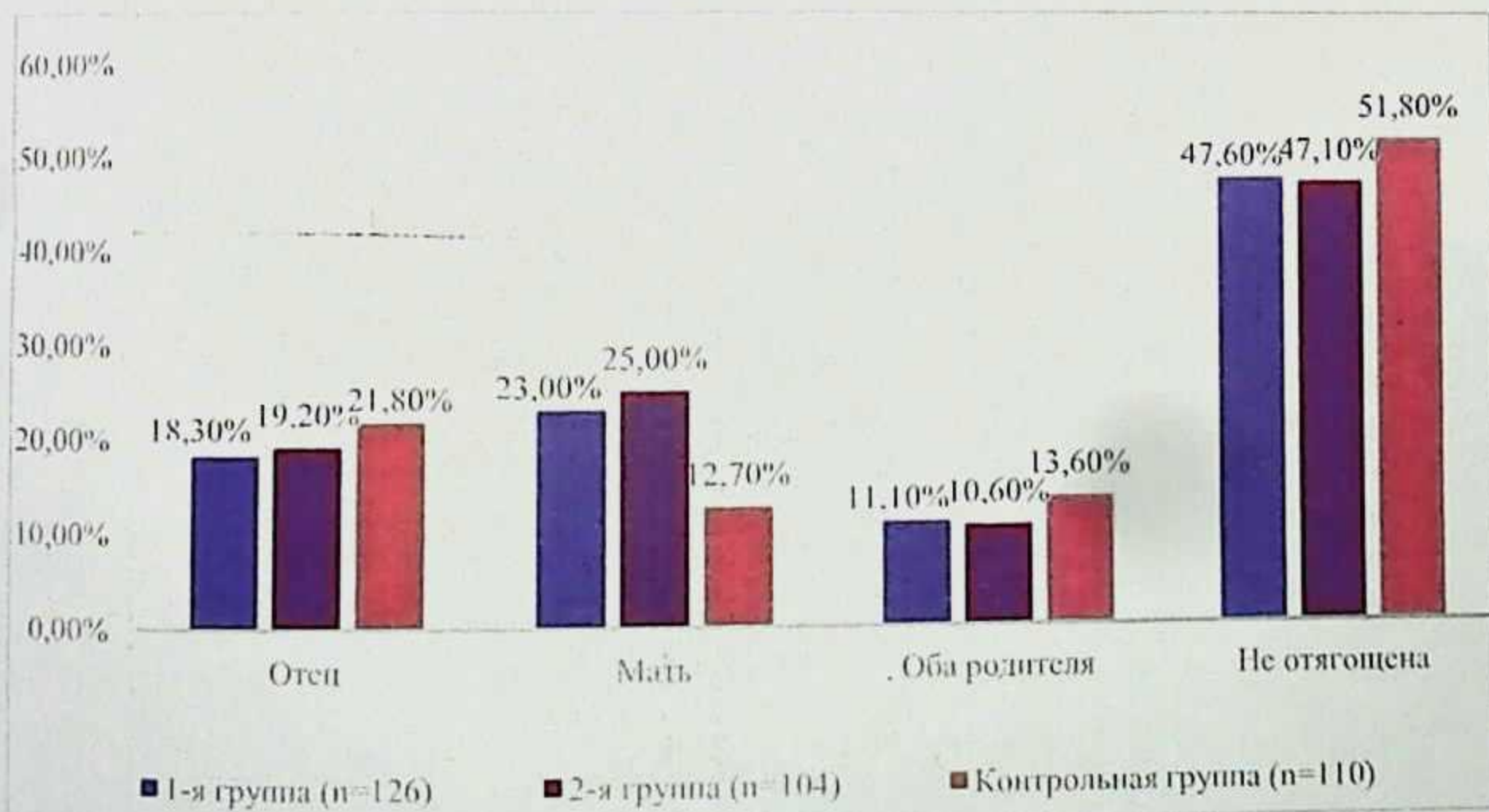


Рис. 3.6. Разница наследственной отягощенности больных ИБС и контрольной группы



ОН со стороны отца у пациентов в 1-й группе отмечалось у 23 (18,3%), во 2-й группе у 20 (19,2%) ( $p>0,05$ ), а в контрольной группе у 24 (21,8%) лиц ( $p>0,05$ ). ОН со стороны матери было выявлено в 1-й группе у 29 (23%), во 2-й группе у 26 (25%) ( $p>0,05$ ), в контрольной группе у 14 (12,7%), ( $p<0,05^*$ ). Наследственность со стороны обоих родителей в 1-й группе отмечено у 14 (11,1%), во 2-й группе у 11 (10,6%) больных ( $p>0,05$ ), а в контрольной группе у 15 (13,6%) лиц ( $p>0,05$ ), (рис. 3.6).

### Оценки двигательной активности с помощью опросника ОДА23+ для больным с ИБС в молодом возрасте

При обследовании больных с ИБС для определения качества жизни больных нами был использован опросник "ОДА-23+" рекомендованной в 2013г. Ароновым Д.М. и соавт. [9], куда входили 35 вопросов, 23 из которых использовали для определения уровня двигательной активности, 12 вопросов посвящены для выявления инвалидности и наличия вредных привычек и др. На вопросы предлагается несколько вариантов ответов с начисленными баллами.

**Метод использования опросника.** Необходимо вычеркнуть цифру из приведенных ниже вопросов в соответствующей графе справа в зависимости от ответов которого пациент считает подходящим для него в данный момент (таб. 3.6).

Таблица 3.6.

#### Оценка двигательной активности по опроснику ОДА23+

№	Вопрос	Ответ	Балл
1	Если Вы работаете, то какова Ваша ФА на работе?	1- Моя работа главным образом сидячая	1,4
		2- Я хожу на работе довольно много, но мне не приходится поднимать или носить тяжести	4,1
		3- Мне приходится много ходить и носить тяжести	5,8
2	Испытываете ли Вы психоэмоциональные нагрузки на работе, дома?	1- да 2- нет	3 1,7
3	Насколько вы физически активны в свободное от работы	1- Обычно я не делаю того, что требует физических усилий	0,9 3,5



	время или в течение дня?	2 – Я совершаю прогулки на свежем воздухе, выполняю работу, требующую небольших усилий 3 – Я стараюсь вести активный образ жизни, занимаюсь физкультурой, выполняю работу, особо не ограничивая себя в нагрузках	5,7
4	Сколько раз в неделю Вы проводите время так?	Число раз - _____	N
5	Сколько минут в день Вы ходите пешком?	1 – Менее 15 мин 2 – 15–30 мин 3 – 30–60 мин 4 – Более 1 ч в день	1,1 2,3 4,1 5,5
6	В каком темпе Вы обычно ходите пешком?	1 – Быстро 2 – В среднем темпе 3 – Не торопясь	5,7 3,8 1,3
7	Какое максимальное расстояние Вы можете пройти, не останавливаясь?	1 – Более 1 км • Укажите число км - _____  2 – 1 км 3 – 900–500 м 4 – 400–200 м 5 – меньше 200 м	4,7+A ((A=0,6*n) n-число км) 4,7 3,3 1,8 0,8
8	По какой причине Вы останавливаетесь?	1 – Боль в груди 2 – Дискомфорт в области сердца 3 – Одышка 4 – Сердцебиение, аритмия 5 – Головокружение 6 – Боль в ногах или другое ухудшение самочувствия 7 – Утомление и др. (без ухудшения самочувствия)	0,7 0,7 1,2 1,2 1,7 1,7 3,8
9	Максимальное расстояние в километрах, которое Вы проходите в течение всего дня?	1 – Менее 1 км 2 – 1 км и более	2 3,5
10	Укажите, сколько километров	Число км - _____	3,5+n
11	Как часто Вы пользуетесь лифтом?	1 – Я всегда стараюсь подниматься по лестнице пешком 2 – Я стараюсь подниматься по лестнице пешком, но не выше 3-го этажа	5,8 4,7 4,9



		3 - В моем доме (на работе) нет лифта, поэтому несколько раз в день мне приходится подниматься по лестнице пешком (2 этажа и более)	2,6
		4 - Я редко пользуюсь лифтом, потому что живу (работаю) на 1-м (2-м) этаже	2,5
		5 - Изредка, если нужно подняться на 1-2 этажа, я иду пешком	1,2
		6 - Я предпочитаю пользоваться лифтом во всех случаях	
12	Как часто у Вас бывает такая физическая нагрузка, которая вызывает легкую одышку или потоотделение?	1 - Ежедневно 2 - Два-три раза в неделю 3 - Один раз в неделю 4 - Два-три раза в месяц 5 - Один раз в месяц или реже 6 - Я не имею такой активности	5,3 4,5 3,4 2,3 1,6 0,2
13	Как Вы оцениваете свое физическое состояние (тренированность) в настоящее время?	1 - Очень хорошее 2 - Достаточно хорошее 3 - Среднее 4 - Хуже среднего 5 - Плохое	5,6 4,9 3,7 1,7 0,7
14	Изменилась ли Ваша физическая активность за последние полгода?	1 - Заметно уменьшилась 2 - Незначительно уменьшилась 3 - Осталась прежней 4 - Увеличилась	0,8 2,3 3,5 5,2
15	Занимаетесь ли Вы физическими тренировками в настоящее время?	1 - Да (в том числе в последнее время) 2 - Нет	5,3 0,8
16	Где Вы занимаетесь или занимались в последнее время физическими тренировками?	1 - Организованная группа физической реабилитации в медицинском учреждении (санаторий, кардиологический диспансер и т.д.) 2 - Индивидуально (дома)	5,4 4,2
17	Укажите, что включают в себя Ваши домашние тренировки	1 - Гимнастические упражнения 2 - Тренировочная ходьба 3 - Бег трусцой 4 - Велосипед 5 - Занятия на велотренажере-или других тренажерах 6 - Упражнения с гантелями 7 - Плавание 8 - Лыжи 9 - Спортивные игры (футбол, волейбол, теннис и др.)	3,1 3,1 4,2 5,1 5,1 5,3 5,4 5,5 5,5



18	Сколько раз в неделю Вы занимаетесь физическими тренировками?	1 – Меньше 1 раза в неделю 2 – 1–2 раза в неделю 3 – 3–4 раза в неделю 4 – 5 раз и чаще	2 3,8 5,2 6,1
19	Укажите продолжительность такой тренировки в минута	1 – Меньше 20 мин 2 – 20–30 мин 3 – Больше 30 мин	3,2 4,7 5,9
20	Если Вы не занимаетесь физическими тренировками, то укажите, по какой причине?	Не считаю это необходимым, так как: 1 – Это вредно для моего здоровья 2 – Это не принесет мне пользы 3 – Веду активный образ жизни 4 – Не знаю Считаю это необходимым, но: 5 – Не могу себя заставить 6 – Желательно, чтобы занятия проводились организованно в медицинском учреждении 7 – Не позволяет мое здоровье 8 – Нет возможности	0,4 0,7 4 1,3 1,6 2,5 0,8 1,5
21	Какова ваша сексуальная активность (занятие сексом)?	1 – Чаще, чем 1 раз в неделю 2 – 2–4 раза в месяц 3 – 1 раз в месяц и реже 4 – Очень редко или не бывает	5,3 4,1 2,1 0,5
22	Сколько времени вы проводите в автомобиле качестве водителя или пассажир	1 – Ежедневно 3 ч и более 2 – Ежедневно 2–3 ч 3 – 1–2 ч в день 4 – Менее 1 ч в день или не каждый день	1,6 2,3 3,0 3,8
23	Какова ваша активность дома по ведению домашнего хозяйства (закупка товаров в магазинах, приготовление пищи, уборка в доме, стирка, уход за животными и др.)?	1 – Я ежедневно более 1 ч занимаюсь ведением домашнего хозяйства 2 – Я занимаюсь домашними делами не более 1 ч в день, но по выходным трачу на это более 1 ч 3 – Я ежедневно или почти ежедневно работаю по дому, но не более 1 ч в день 4 – Я мало занимаюсь домашним хозяйством, но мне приходится выполнять тяжелую работу по дому или что-то в этом роде 5 – Я занимаюсь ведением домашнего хозяйства иногда 6 – У меня нет занятий по дом	5,2 4,5 3,8 3,7 2 0,8



При интерпретации показателей использовались следующие ориентировочные оценки двигательной активности. Суммирование баллов позволило отнести пациента к одной из 5 ступеней двигательной активности: очень низкой, низкой, умеренной, высокой и очень высокой (таб. 3.7).

Таблица 3.7.

Оценка уровня двигательной активности по опроснику ОДА23+

Двигательная активность	Баллы
Очень высокая двигательная активность	$\geq 109$
Высокая двигательная активность	85 – 108
Умеренная двигательная активность	62 – 84
Низкая двигательная активность	39 – 61
Очень низкая двигательная активность	$< 38$

При опросе больных с ИБС по опроснику двигательной активности по ОДА23+ были выявлены следующие данные. Высокая двигательная активность отмечалась во 2-й группе на 18,1% меньше по сравнению с больными в 1-й группы и составило 19,2% и 37,3% соответственно ( $p < 0,001^*$ ), тогда как в контрольной группе этот показатель составлял 46,8% ( $p < 0,05^*$ ). Умеренная двигательная активность в 1-й группе было выявлено у 65 (51,6%), во 2-й группе у 60 (57,7%) ( $p < 0,001^*$ ) пациентов, а в контрольной группе у 53 (48,6%) лиц ( $p = 0,07$ ). Низкая двигательная активность было выявлено у больных во 2-й группе на 12% больше по сравнению с больными молодого возраста и составило 23% и 11% соответственно ( $p < 0,001$ ), а в контрольной группе этот показатель составлял 4,6% ( $p < 0,05^*$ ), (рис. 3.7).



Рис. 3.7. Оценка двигательной активности по опроснику ОДА23+ у больных с ИБС и у лиц контрольной группы



## ЭВМ программа для выявления ранних диагностических критериев развития ИБС у мужчин в молодом возрасте

При обследовании больных с ИБС использовалось ЭВМ программа, разработанная нами для раннего выявления больных с ИБС в молодом возрасте. Программа предназначена для разработки ранних диагностических критериев развития ИБС у мужчин в молодом возрасте. Функциональные возможности программы: сбор, ввод и сохранение данных обследования и разработки ранних диагностических критериев развития ИБС у мужчин в молодом возрасте. Программа позволяет по клиническим проявлениям и активности заболевания определить ИБС – заболевания, возникающего в результате сложных атеросклеротических изменений с локализацией в КА в сочетании с воспалением и дать оценку его тяжести с целью максимально правильного выбора тактики ранней диагностики.

Таблица 3.8.

Вопросы ЭВМ программы для выявления ранних диагностических критериев развития ИБС у мужчин в молодом возрасте.

№	Вопросы	Характеристика	Баллы
1.	Бывает ли у Вас боль, тяжесть давление в грудной клетке? Боль возникает:	при быстрой ходьбе, подъеме в гору	1
		при ходьбе обычным шагом, по ровному месту	2
		в покое, в положении сидя, лежа	3
2.	Характер боли:	сжимающая, давящая	1
		жгучая, тупая, ноющая	2
		Коллющая	3
3.	Где ощущаете боль, покажите:	в левой руке	1
		в левой передней части грудной клетки	2
		за грудной, в области шеи, челюсти	3
4.	Длительность болевого приступа:	несколько секунд	1
		до 15 минут	2
		до 30 минут	3
5.	Что Вы делаете при появлении боли?	замедляете темп ходьбы	1
		продолжаете идти	2
		останавливаетесь или принимаете нитроглицерин	3
6.	После остановки или (и) приема нитроглицерина:	боль проходит полностью	1
		проходит полностью быстрее, чем за 5 минут	2
		проходит быстрее, чем за 10 минут	3
7.	Возраст:	от 18 до 25 лет	1



		от 26 до 35 лет	
		от 36 до 45 лет	2
8.	Стаж курения	До 1 года	3
		1 - 3 года	1
		Свыше 3-х лет	2
			3
9.	Количество выкуренных сигарет в день	1 - 5	1
		5 - 10	2
		10 - 20	3
10.	Почему вы курите?	Для самоутверждения	1
		За компанию	2
		Из-за проблем с учебой и/или в личной жизни	3
11.	ЭКГ	Инверсия зубца T	1
		Депрессия сегмента ST	2
		Элевация сегмента ST	3
12.	Фракция выброса левого желудочка	Больше 55%	1
		45-54%	2
		Меньше 44%	3
13.	Участки гипокинеза/акинеза	Нормальное	1
		гипокинез	2
		акинез	3
14.	Индекс массы тело	От 18,5 до 24,9	1
		От 25 до 29,9	2
		Выше 30	3
15.	Холестерин липопротеид низкой плотности	2,6-3,3 ммоль/л	1
		3,4-4,9 ммоль/л	2
		Выше 4,9 ммоль/л	3
16.	Холестерин липопротеид высокой плотности	1,55 ммоль/л и выше	1
		1,0-1,3 ммоль/л у мужчин	2
		1,3-1,5 ммоль/л у женщин	
		Меньше 1,0 ммоль/л у мужчин Меньше 1,3 ммоль/л у женщин	3
17.	Протромбиновый индекс	97-100%	1
		90-96%	2
		80-89%	3
18.	Протромбиновое время	11-18 секунд	1
		19-23 секунд	2
		24-28 секунд	3
19.	Ген IL-1 $\beta$ C/T 3953, rs 1143634	Генотип C/C	1
		Генотип C/T	2
		Генотип T/T	3
20.	Ген IL-10 A/G 1082, rs 1800896	Генотип A/A	1
		Генотип G/A	2
		Генотип G/G	3

При оценке результатов выявляются следующие данные:

> от 1 до 20 баллов - нестабильная стенокардия отсутствует;



- от 21 до 39 баллов -- течение заболевания средней тяжести;
- от 40 и более баллов -- течение заболевания – тяжелое.

Программа балльной оценки факторов, влияющих на выбор целенаправленной диагностики и раннее начало лечения, поможет определить оптимальный способ ранней диагностики, с учетом индивидуальных особенностей организма и улучшить качество жизни больных. Программу можно использовать в кардиологии для разработки ранних диагностических критериев развития ИБС у мужчин в молодом возрасте.

Программа состоит из 20 вопросов и на каждый вопрос предлагается несколько вариантов ответов, за каждый из которых начисляются баллы. Программа оценивается ответом пациента и по данным клинико-лабораторных и инструментальных исследований который оценивает лечащий врач (таб. 3.8).

### **Заключение по главе**

Таким образом, анализ результатов исследования по факторам риска указанных групп показал, что больные с ИБС в молодом возрасте в большинстве случаев имеют те же ФР, что и пациенты с ИБС пожилого возраста, что позволяет расценивать их как потенциальных претендентов к более раннему и тяжелому течению ИБС в дальнейшем. Довольно частым ФР среди лиц молодого возраста являются курение, стресс, избыточная масса тела/ожирение, ОН, АГ, неправильное питание, употребление алкоголя и энергетических напитков, которые можно коррегировать. Кроме того, у больных молодого возраста имелись сопутствующие заболевания, которые тоже могли усугублять течение ИБС. Возможность прогнозировать риск развития КВЗ у лиц молодого возраста на основе ФР, открывает новые перспективы в формировании стратегического подхода к ведению молодых людей с высоким риском развития неблагоприятных исходов.

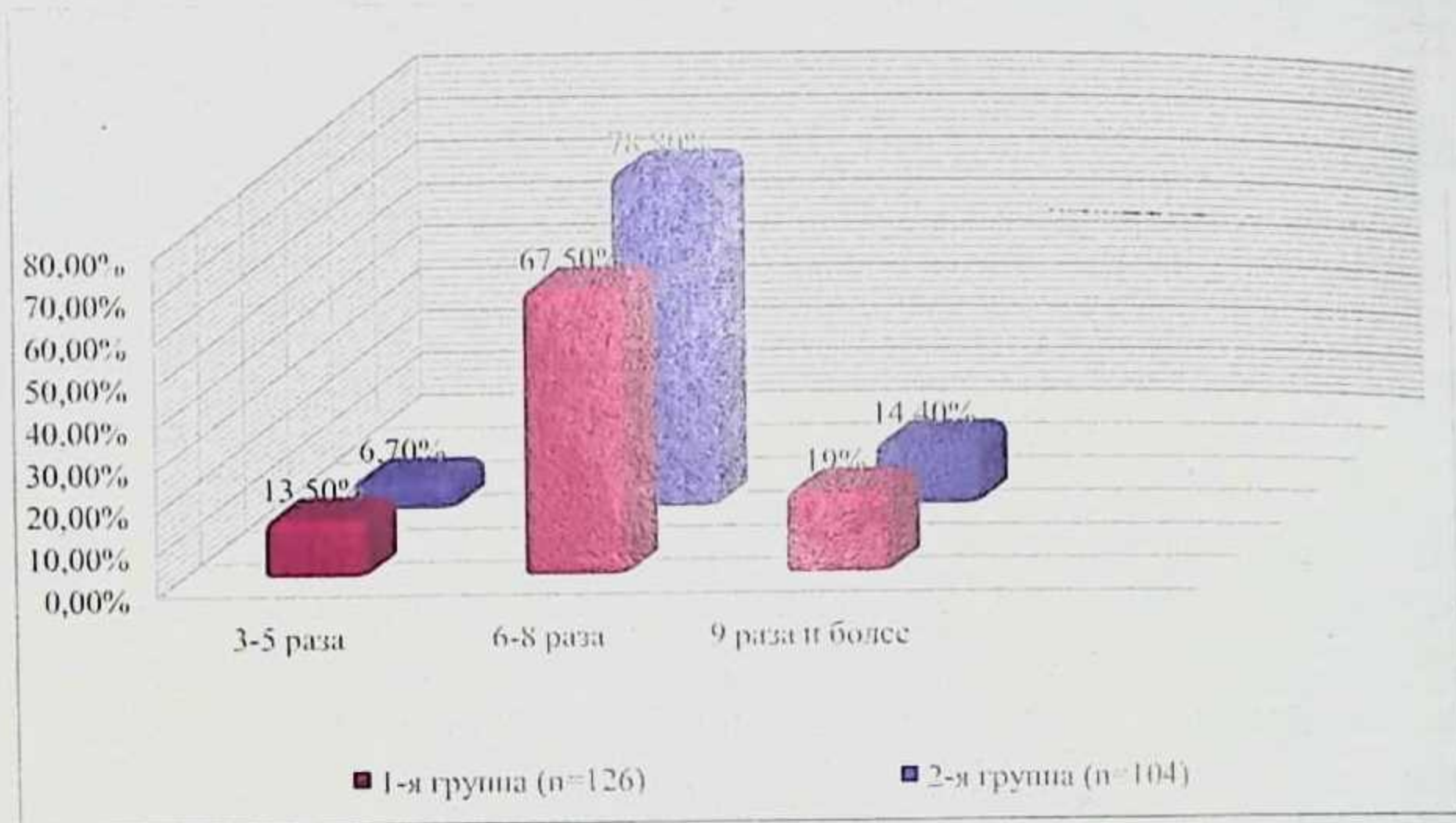
### **Сравнение клинико-anamнестических, лабораторно-инструментальных показателей больных с ИБС в молодом и пожилом возрасте**

#### **Клинико-anamнестические данные**

При расспросе всех больных с ИБС уделяли внимание на основную жалобу болей за грудиной. По частоте встречаемости



болевыми приступами в течение суток были выявлены следующие данные. Приступы стенокардии 3-5 раз в сутки отмечались в 1-й группе у 17 (13,5%) больных, во 2-й группе у 7 (6,7%), ( $p < 0,0001$ ). Приступы стенокардии 6-8 раз в сутки наблюдалось у 85 (67,5%) больных 1-й группы, у 82 (78,8%) больных во 2-й группе, ( $p = 0,001$ ). Приступы более 9 раз в сутки отмечалось у 24 (19%) больных 1-й группы, у 15 (14,4%) больных 2-й группы, ( $p > 0,05$ ), (рис. 3.8).



**Рис. 3.8.** Распределение больных по частоте встречаемости ангинозных приступов в течение суток

При изучении интенсивности ангинозной боли по 10-балльной шкале grimаса Вонга-Байкера были выявлены следующие данные. У больных с ВВС болевой синдром составлял 1-3 балла, и оно отмечалось только у 30 (23,8%) больных в 1-й группе. У больных с ПСН болевой синдром составлял 4-6 баллов и в 1-й группе оно определялось у 51 (40,5%), а во 2-й группе у 58 (55,8%) пациентов, ( $p < 0,05$ ). У больных с ОКС болевой синдром составлял 7-9 баллов и отмечалось у 38 (30,2%) больных в 1-й группы и у 36 (34,6%) больных во 2-й группы, ( $p = 0,34$ ). Болевой синдром с интенсивностью 10 баллов наблюдалось у пациентов с ОИМ и это отмечалось в 1-й группе у 7 (5,5%) больных, во 2-й группе у 10 (9,6%) больных, ( $p = 0,11$ ), (рис. 3.9).



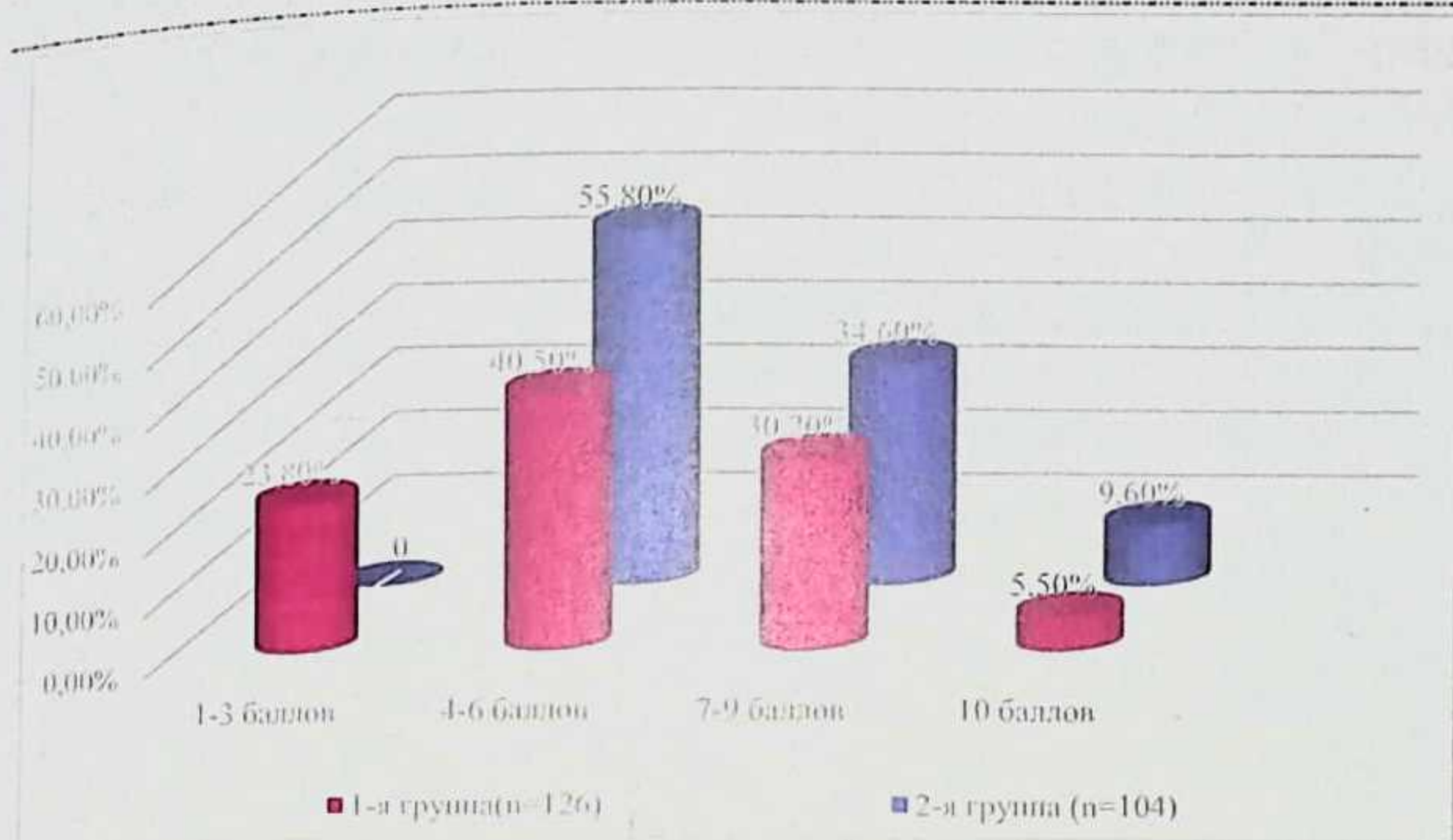


Рис. 3.9. Распределение больных по интенсивности боли в баллах по 10 бальной шкале Вонга-Байкера

### Лабораторные данные

На базе Самаркандского филиала РНЦЭМП в отделение лаборатории проводились общеклинические и биохимические исследования крови. При проведении биохимических исследований нами были изучены и проведены печеночные показатели, такие как билирубин с фракциями, трансаминазы, уровень креатинина, мочевины, остаточного азота. Содержание общего и прямого билирубина в сыворотке крови определяли на биохимическом анализаторе, методом Маллой-Эвелина. На биохимическом автоматическом анализаторе методом Райтмана-Френкеля определяли уровень печёночных трансаминаз - АЛТ и АСТ в сыворотке крови. Содержание креатинина в сыворотке крови определяли энзиматическим колориметрическим методом на биохимическом анализаторе.

На таблице 3.9. можно увидеть, что показатели биохимических исследований между больными с ИБС и лицами контрольной группы статистически незначимы, но необходимо подчеркнуть тот факт, что среди больных пожилого возраста скорость клубочковой фильтрации (СКФ) оказалась ниже на 19,2 мл/мин, чем у больных в молодом возрасте и составило  $74,5 \pm 10,2$  мл/мин и  $93,77 \pm 16,2$  мл/мин, соответственно ( $p < 0,0001^*$ ), в



контрольной группе СКФ в среднем составило  $100,8 \pm 18,3$  мл/мин ( $p=0,26$ ).

Таблица 3.9.  
Показатели, характеризующие биохимические данные, у больных с ИБС и контрольной группы

Показатели биохимических анализов	1-я группа (n=126)	2-я группа (n=104)	Контрольная группа	Mann-Whitney-Wilcoxon тест р-знач
Нв (г/л)	$95,5 \pm 12,7$	$91,14 \pm 15,37$	$112 \pm 14,2$	1vs2: $p=0,03^*$ 1vs3: $p<0,001^*$
АЛТ (ммоль/л)	$0,77 \pm 0,41$	$0,71 \pm 0,27$	$0,38 \pm 0,15$	1vs2: $p=0,62$ 1vs3: $p<0,01^*$
АСТ (ммоль/л)	$0,57 \pm 0,34$	$0,54 \pm 0,26$	$0,21 \pm 0,14$	1vs2: $p=0,89$ 1vs3: $p<0,01^*$
Билирубин общий (мкмоль/л)	$19,54 \pm 20,13$	$18,18 \pm 4,4$	$15,4 \pm 6,3$	1vs2: $p=0,10$ 1vs3: $p=0,07$
Креатинин (ммоль/л)	$104,13 \pm 25,60$	$116,6 \pm 49,28$	$108,2 \pm 29,5$	1vs2: $p=0,07$ 1vs3: $p=0,11$
Мочевина (ммоль/л)	$7,5 \pm 2,7$	$7,9 \pm 2,8$	$5,8 \pm 2,1$	1vs2: $p=0,78$ 1vs3: $p=0,21$
Остаточный азот (ммоль/л)	$21,37 \pm 6,34$	$22,12 \pm 6,7$	$21,2 \pm 5,4$	1vs2: $p=0,14$ 1vs3: $p=0,17$
СКФ (мл/мин)	$93,77 \pm 16,2$	$74,5 \pm 10,2$	$100,8 \pm 18,3$	1vs2: $p<0,0001^*$ 1vs3: $p=0,26$
Глюкоза (ммоль/л)	$5,12 \pm 1,82$	$5,84 \pm 2,60$	$5,04 \pm 2,0$	1vs2: $p<0,001^*$ 1vs3: $p=0,31$
ПТИ (%)	$98,9 \pm 7,41$	$96,4 \pm 8,04$	$92,9 \pm 9,2$	1vs2: $p=0,79$ 1vs3: $p=0,36$
ПТВ (секунд)	$16,17 \pm 1,59$	$17,37 \pm 9,79$	$15,2 \pm 2,1$	1vs2: $p=0,28$ 1vs3: $p=0,56$

### Электрокардиографические данные.

При поступлении всем больным было проведено ЭКГ исследования, на аппарате Fukuda где были выявлены патологические критерии такие как элевация или депрессия сегмента ST, изменения зубца T, наличие патологических зубцов Q, регрессии зубца R в V1- V4 отведениях, нарушений ритма, появлений новой полной блокады левой ножки пучка Гиса также указывали о нестабильности стенокардии.



ЭКГ-критерии для диагностики ишемии миокарда были следующие: подъём сегмента ST как минимум в двух последовательных отведениях который оценивается на уровне точки J и составляет  $\geq 0,2$  mV у мужчин в отведениях V1, V2 или V3 и больше 0,1mV в других отведениях; депрессия сегмента ST более 1 мм в двух и более смежных отведениях; инверсия зубца T более 1мм в отведениях с преобладающим зубцом R, а также сглаженность или псевдонормализация зубцов T, появление высоких заострённых зубцов T.

ЭКГ-критерии при доказанном ОИМ включали в себя: любые зубцы QR в отведениях с V1 по V3  $> 30$  мсек (0,03 с); аномальные зубцы Q в отведениях I, II, aVL, aVF или с V4 по V6 в двух любых смежных отведениях глубиной минимум 1 мм, регресс зубца R в отведениях V1-V4.

Суточное мониторирование ЭКГ проводилось аппаратом Холтер-ЭКГ-системы «Valenta» с целью верификации диагноза, контроля нарушения ритма и выявления эпизодов безболевого ишемии. Критерием ишемии миокарда при суточном мониторировании ЭКГ являлась депрессия сегмента ST более 2 мм при ее длительности не менее 1 минуты.

По локализации ишемических изменений на ЭКГ было выявлено следующие данные. Ишемические изменения в передней стенки отмечалось в 1-й группе у 17 (13,5%) больных, во 2-й группы у 14 (13,5%) больных, ( $p=0,99$ ). Ишемия задней стенки левого желудочка (ЛЖ) отмечалось у 28 (22%) больных 1-й группы, во 2-й группе было выявлено у 19 (18,3%) больных ( $p=0,45$ ). Ишемические изменения передне-перегородочной стенки было в 2 раза выше у больных 2-й группы и отмечалось у 8 (7,7%) больных, в 1-й группе у 4 (3,2%) больных соответственно ( $p=0,14$ ). Ишемия боковой стенки было выявлено в 1-й группе у 3 (2,4%) больных, во 2-й группе у 2 (1,9%) больных, ( $p=0,81$ ). Ишемия двух и более стенок наблюдалось в 1-й группы у 52 (41,3%) больных, во 2-й группе у 42 (40,4%) больных, ( $p=0,79$ ) (Рис. 3.10).

Инверсия зубца T отмечалось в 1-й группе у 81 (64,3%), в то время во 2-й группе у 58 (55,8%) больных, ( $p<0,05^*$ ). Элевация сегмента ST наблюдалось у 26 (20,6%) пациентов в 1-й группы, 27 (25,9%) у пациентов 2-й группы ( $p=0,35$ ). Депрессия сегмента ST в



1-й группе отмечалось у 12 (9,5%) больных, во 2-й группе у 9 (8,7%) больных, ( $p=0,82$ ). ОИМ с зубцом Q было выявлено в 2 раза больше у больных во 2-й группы и составило 10 (9,6%), и 5 (3,7%) больных в 1-й группы, соответственно, ( $p=0,09$ ). ОИМ без зубца Q было выявлено только у больных в 1-й группы и составило 2 случая (1,6%).

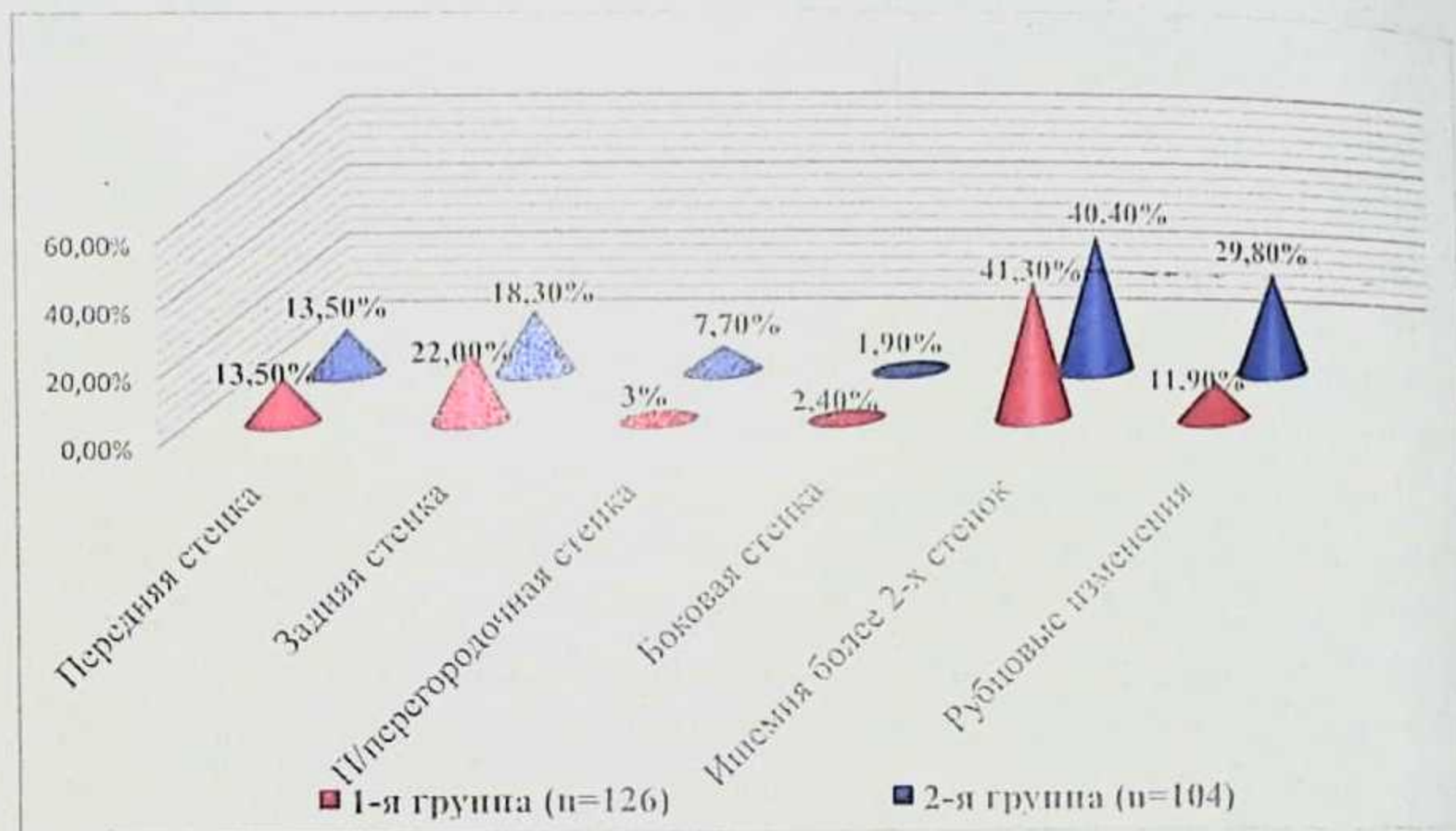


Рис. 3.10. Распределение больных с ИБС в молодом и пожилом возрасте в зависимости от ишемического поражения миокарда левого желудочка

Таблица 3.10.

Данные ЭКГ у больных с ИБС и контрольной группы

Показатели	1-я группа (n=126)	2-я группа (n=104)	Mann-Whitney-Wilcoxon тест p-знач
Инверсия зубца T	81 (64,3%)	58 (55,8%)	1vs2:p=0,01*
Элевация сегмента ST	26 (20,6%)	27 (25,9%)	1vs2: p>0,05
Депрессия сегмента ST	12 (9,5%)	9 (8,7%)	1vs2: p>0,05
ОИМ с зубцом Q	5 (3,7%)	10 (9,6%)	1vs2: p=0,09
ОИМ без зубца Q	2 (1,6%)	-	1vs2: NA
Рубцовые изменения	15 (11,9%)	31 (29,8%)	1vs2: 0,01*
WPW синдром	3 (2,38%)	-	1vs2: NA
Фибрилляция предсердий	3 (2,38%)	5 (4,8%)	1vs2: p>0,05
Желудочковая экстрасистолия	3 (2,38%)	1 (0,96%)	1vs2: p>0,05
Блокады	6 (4,76%)	6 (5,78%)	1vs2: p>0,05



Рубцовые изменения было отмечено у 15 (11,9%) больных 1-й группы и у 31 (29,8%) больных во 2-й группы,  $p < 0,001^*$ . WPW синдром было выявлено только в 1-й группе у 3 (2,38%) больных ( $p = NA$ ). Нарушение ритма сердца по типу фибрилляции предсердий регистрировалось у 3 (2,38%) молодых пациентов, у 5 (4,8%) пожилых пациентов ( $p > 0,05$ ). Желудочковая экстрасистолия отмечалась у 3 (2,38%) больных в 1-й группе, у 1 (0,96%) больных 2-й группы ( $p > 0,05$ ). Частота встречаемости блокад в обеих группах встречалось одинаково и составило 6 (4,76%) и 6 (5,78%) соответственно, ( $p > 0,05$ ) (таб. 3.10).

### Эхокардиографические данные.

В течение 1-2 дней с момента госпитализации пациентам выполнялась ЭхоКГ на аппарате Mindray в М- и В- режимах. В М-режиме измерения проводились через парастернальный доступ по оси ЛЖ в соответствии с рекомендациями Penn Convention Method. Рассчитывали следующие параметры внутрисердечной гемодинамики: конечно-систолический и диастолический размер (КСР, КДР) ЛЖ, конечно-систолический и диастолический объем (КСО, КДО) ЛЖ, индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ), толщина межжелудочковой перегородки (ТМЖП) и толщина задней стенки ЛЖ (ТЗСЛЖ) в диастолу, фракция выброса ЛЖ (ФВ ЛЖ), наличие концентрической гипертрофии миокарда, легочной гипертензии. Оценка систолической функции ЛЖ: определяли КСР и КДР ЛЖ по стандартной методике с последующим вычислением степени укорочения переднезаднего размера ЛЖ в систолу.

КСО и КДО ЛЖ вычислялись по методу «площадь-длина». Вычисление проводилось минимум по 3-м комплексам, с последующим расчетом ФВ ЛЖ.

КДО и КСО рассчитывались по формуле Teichholtz L. E. и соавт.:

$$V = D^3 \times 7 / (2,4 + D),$$

где  $V$  – объем (КДО или КСО) ЛЖ,  $D$  – размер ЛЖ (конечно-диастолический или конечно-систолический).

ФВ ЛЖ оценивали по формуле:

$$ФВ = (КДО - КСО) / КДО \times 100\%,$$

где ФВ – фракция выброса, %; КДО – конечно-диастолический объем ЛЖ, мл; КСО – конечно-систолический объем ЛЖ, мл.



Систолическая дисфункция ЛЖ диагностировалась при значениях ФВ ЛЖ <60 %.

Масса миокарда ЛЖ (ММЛЖ) рассчитывалась по формуле R. Devereux и N. Reichek (1986):

$$\text{ММЛЖ} = 1,04 \times [(\text{КДР} + \text{ТМЖП} + \text{ТЗСЛЖ})^3 - \text{КДР}^3] - 13,6 \text{ (в граммах)},$$

где ММЛЖ – масса миокарда ЛЖ, гр; КДР – конечно-диастолический размер ЛЖ, см; ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки, см; ТЗСЛЖ – толщина задней стенки ЛЖ, см.

Вычисление индекса массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) производилось по формуле:

$$\text{ИММЛЖ} = \text{ММЛЖ} / \text{площадь поверхности тела},$$

где ИММЛЖ выражен в г/м<sup>2</sup>, ММЛЖ — в граммах, площадь поверхности тела — в м<sup>2</sup>. ИММЛЖ более 125 г/м<sup>2</sup> для мужчин и 110 г/м<sup>2</sup> для женщин принимали за гипертрофию ЛЖ.

Площадь поверхности тела рассчитывалась с учётом роста и массы тела по формуле:

$$\text{Площадь поверхности тела} = 0,007184 \times (\text{рост}) \times 0,725 \times (\text{масса тела}) \times 0,425,$$

где рост выражен в сантиметрах, масса тела — в килограммах, площадь поверхности тела — в м<sup>2</sup>.

Измерялись размеры корня аорты (Ао) (в мм) и полостей сердца – левого предсердия (ЛП) (в мм). Также констатировались наличие участков дискинезии и акинезии, гипертрофии миокарда, уплотнения МЖП, дисфункцию папиллярных мышц, тромбов в полости ЛЖ [203].

По результатам ЭхоКГ были выявлены следующие изменения в исследуемых группах. ФВ ЛЖ в 1-й группе составило в среднем 54,6%±7,2, во 2-й группе он был понижен и составлял 51%±9,3, (p<0,01\*), в контрольной группе ФВ ЛЖ в среднем составлял 56%±8,5 (p=0,48). КДО в 1-й группе составлял в среднем 138,7±37,6 мл и во 2-й группе составлял 150±48,03 мл (p=0,09), в контрольной группе 115±19,3 мл (p<0,05\*). КСО составлял в 1-й группе 77,47±24,4 мл и во 2-й группе составлял 85,1±35,6 мл (p=0,11), в контрольной группе 53±12,2 мл (p<0,001\*).

ТЗСЛЖ в обеих группах почти было одинаково и составлял 1,22±0,27 мм в 1-й группе и 1,23±0,34 мм во 2-й группе (p=0,59), в



контрольной группе ТЗСЛЖ в среднем составлял  $0,8 \pm 0,17$  мм ( $p < 0,001^*$ ). ТМЖП также было почти одинаково в обеих группах и составило  $1,18 \pm 0,27$  мм в 1-й группе и  $1,22 \pm 0,18$  мм во 2-й группе ( $p = 0,03$ ), в контрольной группе ТМЖП в среднем составлял  $0,8 \pm 0,13$  мм ( $p < 0,001^*$ ).

Одна зона гипокинеза была выявлена в 1-й группе у 54 (40,5%) больных, во 2-й группе у 44 (42,3%) больных, ( $p = 0,78$ ). Гипокинез более двух зон было отмечено в 1-й группе у 56 (44,4%) больных, во 2-й группе у 44 (42,3%) больных, ( $p = 0,83$ ). Акинез был выявлен в 1-й группе у 32 (25,4%) пациентов и во 2-й группе у 42 (40,4%) пациентов, ( $p = 0,01^*$ ). У лиц контрольной группы зона гипо- и акинеза по данным ЭхоКГ не было выявлено (таб. 3.11).

Таблица 3.11.

Показатели ЭхоКГ у больных с ИБС в молодом и пожилом возрасте и лиц контрольной группы

Показатели ЭхоКГ	1-я группа (n=126)	2-я группа (n=104)	Контрольная группа (n=110)	Mann-Whitney-Wilcoxon тест p-знач
ФВ (%)	$55,0 \pm 7,0$	$51 \pm 9,3$	$56 \pm 8,5$	1vs2: $p < 0,01^*$ 1vs3: $p = 0,48$
КДО (мл)	$138,7 \pm 37,6$	$150,5 \pm 48,3$	$115 \pm 19,3$	1vs2: $p = 0,09$ 1vs3: $p < 0,05^*$
КСО (мл)	$77,47 \pm 24,4$	$85,1 \pm 35,6$	$53 \pm 12,2$	1vs2: $p = 0,11$ 1vs3: $p < 0,001^*$
ТЗСЛЖ (см)	$1,22 \pm 0,33$	$1,23 \pm 0,34$	$0,8 \pm 0,17$	1vs2: $p = 0,59$ 1vs3: $p < 0,001^*$
ТМЖП (см)	$1,18 \pm 0,27$	$1,22 \pm 0,18$	$0,8 \pm 0,13$	1vs2: $p = 0,03^*$ 1vs3: $p < 0,001^*$
1 зона гипокинеза	51(40,5%)	44(42,3%)	0 (%)	1vs2: $p = 0,78$ 1vs3: NA
2 и более зон гипокинеза	56(44,4%)	44(42,3%)	0 (0%)	1vs2: $p = 0,83$ 1vs3: $p = NA$
Зона акинеза	32 (25,4%)	42 (40,4%)	0 (0%)	1vs2: $p = 0,01^*$ 1vs3: $p = NA$
*-статистически значимый результат				



## Показатели кардиоспецифических маркеров некроза миокарда у больных с острым коронарным синдромом и острым инфарктом миокарда

С помощью качественного экспресс-теста Троп Т (Troponin T) фирмы Roche определялся сердечный тропонин Т и при повышении его содержания более 0,1 нг/мл при появлении двух полосок меток расценивался тест положительным. При помощи иммуноферментного анализатора Triage® MeterPro (BIOSITE, США) определялись сердечный тропонин I и метаболический белок креатинфосфокиназы (КФК-МВ).

У больных с ОКС и ОИМ при анализе крови на кардиоспецифические биомаркеры были выявлены следующие показатели. Креатинин фосфакиназа (КФК) у больных в 1-й группе в среднем составлял  $195 \pm 67,4$  U/L, во 2-й группе составлял  $202 \pm 48,0$  U/L ( $p > 0,05$ ), МВ-КФК в 1-й группе было  $26,1 \pm 7,66$  U/L, во 2-й группе было  $26,6 \pm 4,79$  U/L, ( $p > 0,05$ ). Тропонин I в 1-й группе составлял в среднем  $0,135 \pm 0,095$  нг/мл, во 2-й группе составлял  $0,316 \pm 0,289$  нг/мл, ( $p < 0,05$ ). Тропонин Т в среднем в 1-й группе было  $0,012 \pm 0,098$  нг/мл, во 2-й группе было  $0,028 \pm 0,028$ , ( $p > 0,05$ ) (таб. 3.12).

Таблица 3.12

Показатели кардиоспецифических маркеров некроза миокарда у больных с ОКС и ОИМ в исследуемых группах

Показатели кардиоспецифических маркеров некроза миокарда	1-я группа	2-я группа	Mann-Whitney-Wilcoxon тест р-знач
КФК (26-192 U/L)	$195 \pm 67,4$	$202 \pm 48,0$	$p > 0,05$
МВ-КФК (до 24 U/L)	$26,1 \pm 7,66$	$26,6 \pm 4,79$	$p > 0,05$
Тропонин I (0,16 нг/мл)	$0,135 \pm 0,095$	$0,316 \pm 0,289$	$p < 0,05$
Тропонин Т (0,010 нг/мл)	$0,012 \pm 0,098$	$0,028 \pm 0,028$	$p > 0,05$



### Заключение по главе

Таким образом, результаты исследования показали, что больные с ВВС и ПСН имели низкие баллы по сравнению с больными ОИМ в молодом и пожилом возрасте. Наиболее часто возникновения ангинозных приступов от 6 до 8 раз в течение суток наблюдалось у 85 (67,5%) больных 1-й группы, у 82 (78,8%) больных во 2-й группе, что говорило о тяжести течения данного заболевания. По данным ЭКГ ишемическое поражение более двух стенок наиболее часто наблюдалось у лиц молодого возраста, а у мужчин пожилого возраста наиболее часто отмечались рубцовые изменения, это было связано с перенесенным ранее ОИМ в анамнезе. Средний показатель ФВ ЛЖ в 1-й группе составило 54,6%, во 2-й группе он был понижен на 3,6% и составил 51%. Гипокинез более двух зон было отмечено в 1-й группе на 2,1% больше, чем у больных пожилого возраста и составили у 44,4% и 42,3% соответственно. Зона акинезии была выявлена в 1-й группе у 32 (25,4%) пациентов, в то время как у больных пожилого возраста участки акинезии встречались на 15% чаще и составили 42 (40,4%). Выявление этих данных говорит о тяжелом течении заболевания особенно в молодом возрасте и требует своевременного и рационального лечения, поскольку это может быть причиной ранней инвалидизации и фатального исхода.



## ГЛАВА 4.

### Роль дислипидемии и про- и противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови при развитии ишемической болезни сердца у мужчин в молодом возрасте

В нынешнее время роль ДЛП как ФР при развитии и прогрессирование КВЗ, в частности ИБС, обусловленных атеросклеротическими изменениями в КА считается аргументированным. Нарушение обмена и уровень липопротеидов во многом зависит от возраста больного, половой принадлежности, влияний факторов внешней (характер питания, состав употребляемых продуктов, количество употребляемых пищи в течение суток, физической активности, гиподинамия, неправильный режим питания) и внутренней среды (гормональные изменения, нарушение функции органов пищеварительной системы и др.)

При ДЛП обмен липидов нарушается несколькими путями, приводя к увеличению или уменьшению их уровня в крови или к изменению выполнений их функций. Эти нарушения могут быть самостоятельными, могут быть обусловлены с другими заболеваниями или могут быть сочетаны с другими ФР, которые способствуют к развитию атеросклероза. При ДЛП имеется широкий спектр нарушений липидного обмена, среди них особое внимание уделяется ОХС, ХС ЛПНП, ТГ, так как по данным многих рандомизированных исследований было отмечено что, при снижении уровня ОХС и ХС ЛПНП привело к снижению заболеваемости и летальности от КВЗ. При ДЛП наблюдается атерогенная липидная триада, включающие в себя умеренным повышением уровня ТГ, снижением уровня ХЛ ЛПВП и увеличением количеств мелких частиц ЛПНП и эти липиды являются важными показателями при профилактике и лечения больных с КВЗ. Так как при снижении уровня ХС-ЛПНП на каждые 1,0 ммоль/л (40 мг/дл) снижает на 22% заболеваемость и летальность от КБС. При повышении уровня ХС ЛПНП происходит регрессия АСБ.



По данным многих научных исследований имеется прямая корреляционная связь между массой тела с общей летальностью и при ИМТ более 35 кг/м<sup>2</sup> летальность бывает наиболее высокой. При развитии КВЗ имеет большое значение тип ожирения и при абдоминальном типе ожирения белый жир накапливаются в брыжейке и сальнике и это является неблагоприятным предиктором развития КВО. У мужчин любого возраста наиболее часто встречается абдоминальный тип ожирения в независимости от массы тела и это является одним из модифицируемых ФР заболеваемости ИБС мужского пола. Наиболее важной проблемой последнего времени считается снижение уровня ХС ЛПНП для больных КВЗ различных категорий и снижение уровня ХС ЛПНП до 1,4 ммоль/л является оптимальным вариантом. По этой причине ранняя и своевременная диагностика ДЛП является важным компонентом профилактики и лечения больных с ИБС, которая поможет к существенному снижению развитию КВО и летальности от атеросклероза КА.

Атеросклероз это, хроническое воспалительное заболевание поражающие преимущественно артерий среднего и крупного калибра, характеризующееся иммунными нарушениями в ответ на повреждение эндотелиальной стенки при ДЛП. Процесс атеросклероза состоит из нескольких этапов: повреждение сосудистой стенки и активация эндотелиальных клеток с продукцией иммунокомпетентных клеток; трансформация макрофагов и моноцитов в пенистые клетки с фагоцитированием окисленных ЛПНП; образование при гибели пенистых клеток фиброзной капсулы АСБ; миграция и пролиферация гладкомышечных клеток сосудов; разрыв АСБ и атеротромбоз. При изучении процесса атеросклероза в течение многих лет особое внимание обращали на липидную теорию, но на сегодняшний день имеются данные иммунного воспаления. Цитокины играют важную роль при развитие асептического воспаления и способствуют дестабилизацию АСБ. Воспалительные цитокины нарушают тканевую микроциркуляцию и вызывают гипоксию, которые активируют и накапливают свободные радикалы в АСБ.



Цитокины низкомолекулярные гистогормонные белки (вес 5-50 кД), которые лишены специфичности и являются медиаторами иммунного ответа при воспалении. В настоящее время по биохимическим и функциональным свойствам были выделены более 300 видов цитокинов, которые по механизму действия разделяются на провоспалительные (IL-1, IL-6, IL-8, IL-12, ФНО- $\alpha$ , INF- $\gamma$ ) и противовоспалительные (IL-4, IL-10) цитокины. При атеросклерозе баланс между про- и противовоспалительными цитокинами нарушается и под влиянием провоспалительных цитокинов происходит дестабилизация АСБ, а под влиянием противовоспалительных цитокинов воспалительный процесс в АСБ ограничивается. у цитокинов имеется сложное взаимодействие, при продукции и активации одного цитокина может подавляться активность других цитокинов. В системном кровотоке при нормальном состоянии организма цитокины можно обнаруживать в микроскопическом количестве, но при патологических процессах их концентрация может возрастать в несколько раз [95]. Цитокины влияют на проницаемость эндотелиальных клеток КА, экспрессируют молекулы адгезии, липидный обмен, влияют на пролиферацию и миграцию гладкомышечных и эндотелиальных клеток. Среди цитокинов TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 являются маркерами развития атеросклероза и гиперпродукция этих цитокинов способствуют прогрессированию ИБС и развитию острых КВО [35].

Провоспалительный IL-1 $\beta$  регулируя иммуновоспалительные процессы, повышает активность нейтрофилов, Т- и В лимфоцитов, усиливает синтез острофазных белков воспаления [95]. IL-1 $\beta$  имеет высокую тропность к нейтрофилам, базофилам, эндотелиальным клеткам и гепатоцитам и составляет основу для местного и системного гуморального воздействия. Эндотелиальные клетки под воздействием IL-1 $\beta$  усиливают секрецию и экспрессию на мембране сосудов адгезивных молекул, стимулируя синтез простоциклинов [20, 33]. Под влиянием IL-1 $\beta$  увеличивается транспорт клеток и выход лейкоцитов из кровотока в ткани, также начинается пролиферация фибробластов, которые в дальнейшем формируют фиброзную ткань [73]. IL-1 $\beta$  способствуют образованию очагов адгезии лейкоцитов к эндотелию на внутренней поверхности коронарных



сосудов, которые в дальнейшем проникают через сосудистую стенку. Лейкоциты и эндотелиальные клетки под влиянием IL-1 $\beta$  стимулируют синтез и выделение IL-8, IL-6, TNF- $\alpha$  и тем самым активируют продукцию клетками медиаторов воспаления (лейкотриенов, гистамина, простагландинов, оксида азота и других). Противовоспалительный цитокин IL-10 блокируют синтез провоспалительных цитокинов Т-хельперными лимфоцитами, а также снижают активность макрофагов способствующих торможению повреждения и тромбоза АСБ, которые являются основными триггерами гиперкоагуляции крови.

Анализировать уровень про- и противовоспалительных цитокинов считается важным показателем в клиническом течение некоторых вариантов ИБС и взаимосвязь цитокинового дисбаланса с маркерами повреждения АСБ считается значимыми для применения этих исследований в клинической практике [95, 187]. В связи с этим надо разработать оптимальные диагностические алгоритмы и своевременные профилактические меры, которые могут быть эффективными для решения проблем, ассоциированные с атеросклерозом КА и связанные с ними осложнениями.

### Метод определения концентрации липопротеидов в сыворотке крови

Показатели липидного спектра крови определяли содержание: ОХС, ЛПНП, ТГ, ЛПВП, коэффициент атерогенности. Определение липидов в крови выполняли гомогенным ферментативным колориметрическим методом на биохимическом анализаторе «Hitachi-902». ЛПВП определяли в супернатанте после преципитации липопротеидов других классов декстрансульфатом, концентрация ЛПНП рассчитывали по формуле Фридвальда [168]:

$$\text{ЛПНП} = \text{ОХС} - \text{ЛПВП} - \text{ТГ} / 5 \text{ или } \text{ЛПНП (в ммоль/л)} = \text{ОХС} - \text{ЛПВП} - \text{ТГ} / 2,2$$

Имеется два допущения в основе этой формулы: 1) основная часть ТГ-плазмы находится в составе ЛПОНП и хиломикронах (ХМ); 2) отношение массы ТГ/ХС в мг в ЛПОНП равно 5:1, а в



ммоль/л – 2,2:1. Эта формула не применяется при высоких уровнях ТГ > 4,5 ммоль/л (> 400 мг/дл) [38, 107]. За норму ОХС принимали его содержание в сыворотке крови < 180 мг/дл, ЛПВП > 40 мг/дл, ТГ < 200 мг/дл [38].

Распределение ОХС между атерогенными и антиатерогенными липопротеидами изучали с помощью коэффициента атерогенности (КоэфА) и определяли по следующей формуле:

$$\text{КоэфА} = (\text{ОХС} - \text{ЛПВП}) / (\text{ЛПВП}),$$

где КоэфА – коэффициент атерогенности (в отн.ед). В норме коэффициент атерогенности в пределах 2-3 ЕД. Если коэффициент атерогенности от 3 до 4 ЕД отмечается умеренная вероятность развития атеросклероза. Если величина более 4 ЕД отмечается высокая вероятность развития атеросклероза. Если величина 7 ЕД и более это означает о сильно выраженном атеросклерозе.

### **Метод определения концентрации цитокинов в сыворотке крови**

IL-1 $\beta$  определяли в исследуемых сыворотках крови человека методом твердофазного иммуноферментного анализа. Для определения цитокинов использовалась работа по принципу тест-системы с помощью набора «ИФА-1IL» по принципу «сэндвич»-варианта твердофазного иммуноферментного анализа с применением пероксидазы хрена в качестве индикаторного фермента. Для реализации этого варианта использовались различные эпитопно специфичные к IL-1 $\beta$  двух моноклональные антитела, одна из них иммобилизована на твердой фазе (внутренняя поверхность лунок), вторая конъюгирована с пероксидазой.

Методом калибровки выполнялось первая стадия анализа по определению IL-1 $\beta$  связывания с антителами на внутренней поверхности лунок. Вторая стадия заключалась в определении иммобилизованных IL-1 $\beta$  взаимодействий с пероксидазой. При этом количество связанных конъюгатов было прямо пропорционально количеству IL-1 $\beta$ . В инкубации смесь



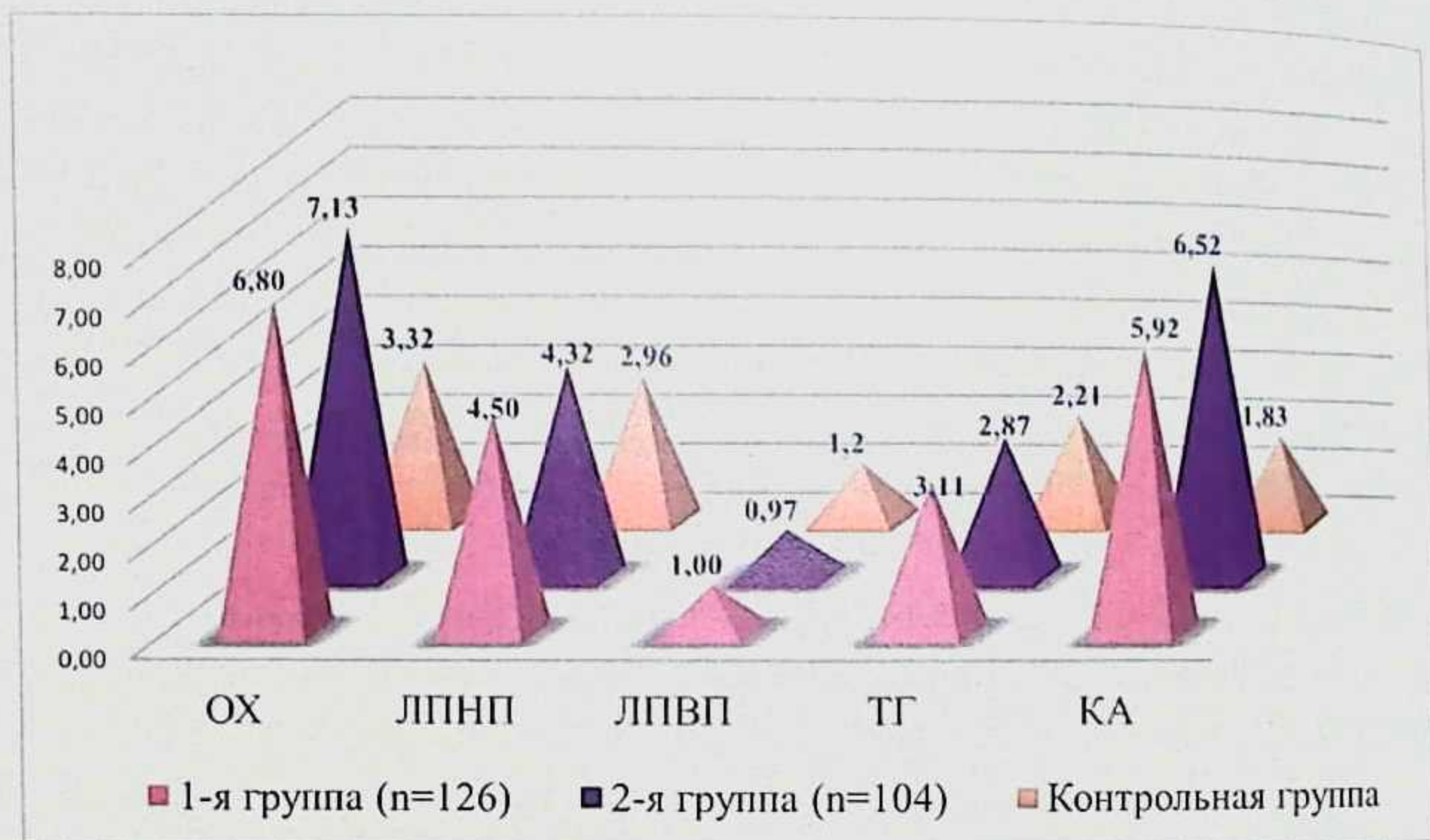
окрашивалось в лунках и степень окраски прямо пропорциональна с количеством связанных меченых антител. После измерения оптической плотности раствора в лунках рассчитывалась концентрация IL-1 $\beta$  на основании калибровки. До окончания инкубации за 10-15 минут заранее готовилось раствор субстрат-хромогенной смеси. После этого трижды промывают ячейку планшеты в каждую из них 3-5 раз дистиллированной водой внесением 300 мкл промывочного раствора с последующим встряхиванием планшета удаляют её над раковиной, после которого добавлялся субстрат-хромогенной смеси в количестве 200 мкл. Далее в течение 20 минут лунки должны находиться в темноте при температуре от 20 до 22 $^{\circ}$ C. Реакция останавливается после добавления раствора 1N серной кислоты в количестве 50 мкл. С помощью использования автоматического фотометра для микропланшетов при длине волны 492 нм, проводят учет результатов, определяющих активность связанной пероксидазы, при этом устанавливая нулевое поглощение по лункам со стандартным раствором без определяемого цитокина. Количественную оценку результатов проводят с помощью ЭВМ-методом построения калибровочной кривой.

### **Взаимосвязь показателей уровня липопротеидов в крови и степень цитокинового дисбаланса в зависимости от клинического проявления ИБС у мужчин молодого возраста**

Одной из задач настоящего исследования является оценка липидного статуса у больных с ИБС, в результате чего нами был изучен липидный спектр среди больных молодого и пожилого возраста. Как показали результаты исследования уровень ОХС, ЛПНП, ТГ в обеих группах были повышены, ОХС во 2-й группе был повышен на 0,33 ммоль/л по сравнению с 1-й группой и составлял  $7,13 \pm 0,75$  ммоль/л и  $6,8 \pm 0,86$  ммоль/л соответственно, ( $p < 0,001^*$ ), в контрольной группе ОХС в среднем составлял  $3,32 \pm 0,60$  ( $p < 0,001^*$ ). По уровню ЛПВП статистически значимых различий между группами не выявлено в 1-й группе  $1,0 \pm 0,15$  ммоль/л, во 2-группе  $0,97 \pm 0,16$  ммоль/л, ( $p = 0,034^*$ ), хотя данный показатель был ниже нормы в группе пожилых, в контрольной группе этот показатель составлял  $1,2 \pm 0,18$  ммоль/л ( $p < 0,001^*$ ).



ЛПНП в 1-й группе составлял  $4,5 \pm 0,83$  ммоль/л, во 2-й группе  $4,32 \pm 0,62$  ммоль/л соответственно, ( $p=0,038^*$ ), что показывает о нарушении липидного метаболизма у больных с ИБС, в контрольной группе ЛПНП в среднем составлял  $2,96 \pm 0,83$  ммоль/л ( $p < 0,001^*$ ). У больных в 1-й группы ТГ были значительно выше и составляли  $3,11 \pm 0,92$  ммоль/л, а у больных 2-й группы он составлял  $2,87 \pm 0,81$  ммоль/л, ( $p < 0,0001^*$ ), в контрольной группе ТГ составляли  $2,21 \pm 0,74$  ммоль/л ( $p < 0,001^*$ ). КА был повышен в обеих группах, что составил в 1-группе  $5,92 \pm 1,26$ , во 2-й группе  $6,52 \pm 1,2$  в контрольной группе  $1,83 \pm 0,8$  ( $p=0,03$ ), (рис. 4.1).



Р

и

При анализе показателей липидного спектра в зависимости от клинического проявления ИБС у мужчин в молодом и пожилом возрасте было выявлено что наиболее высокие показатели атерогенных липопротеидов отмечалось у больных с ОИМ по сравнению с впервые возникшей и прогрессирующей стенокардией (таб. 4.1).

При изучение сывороточного уровня цитокинов ИЛ-1β и ИЛ-10 у больных с ИБС в возрастном контексте. Результаты исследования показали, что провоспалительный цитокин ИЛ-1β пг/мл у больных с ИБС в пожилом возрасте свидетельствует о ее



статистически значимом повышении по сравнению с группой больных с ИБС молодого возраста и составляет  $78,6 \pm 9,5$  пг/мл и  $68,9 \pm 8,5$  пг/мл, соответственно ( $p < 0,0001^*$ ), в контрольной группе ИЛ-1 $\beta$  в среднем составлял  $21,8 \pm 4,3$  пг/мл ( $p < 0,0001^*$ ). Противовоспалительный цитокин ИЛ-10 был снижен в обеих группах и составит  $12,9 \pm 1,6$  пг/мл в 1-й группе и  $11,4 \pm 1,4$  пг/мл во 2-й группе, ( $p < 0,0001^*$ ) по сравнению с контрольной группой, что составило  $17,2 \pm 3,6$  пг/мл ( $p < 0,0001^*$ ), (рис. 4.2).

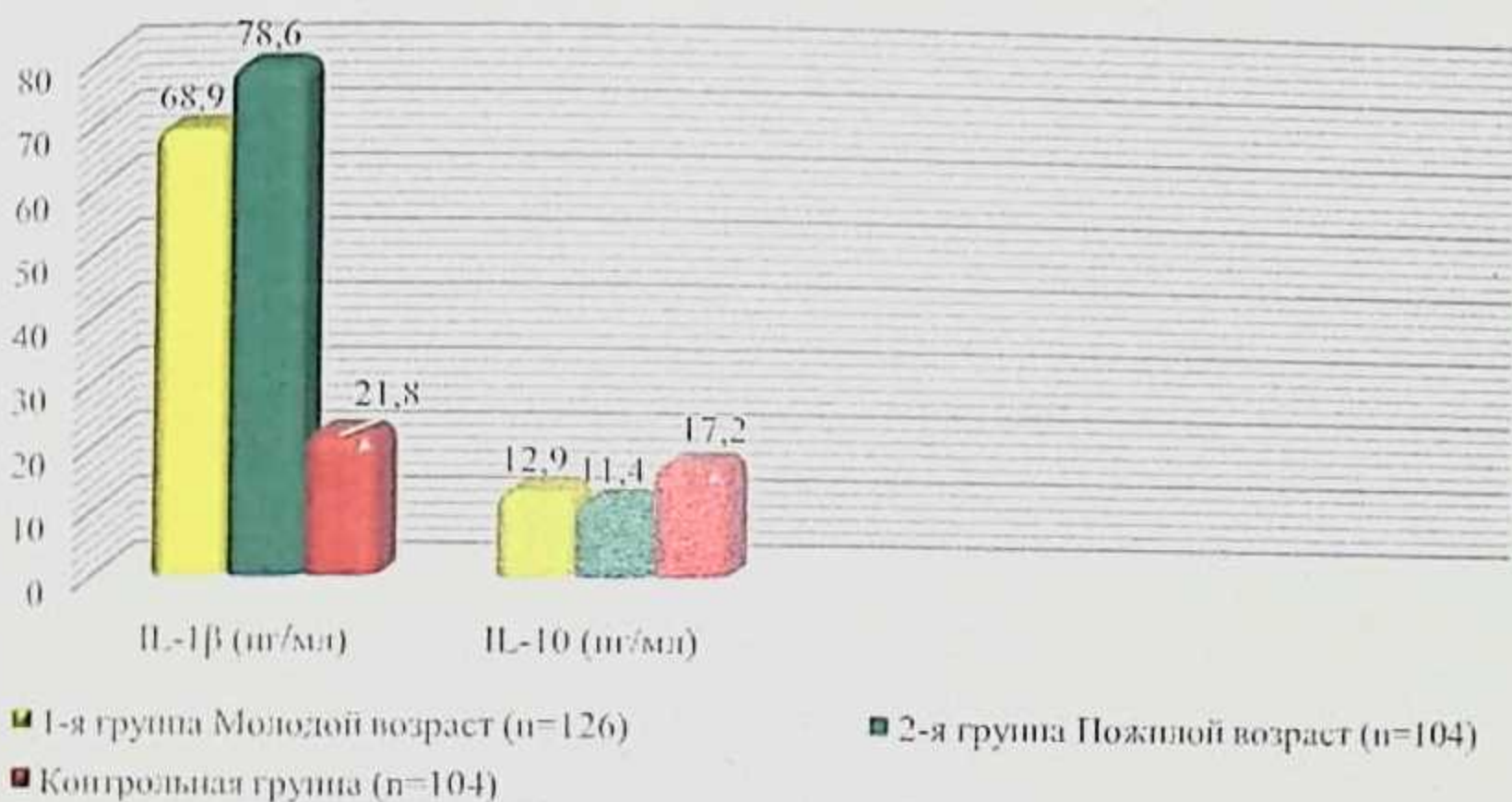


Рис. 4.2. Показатели про- и противовоспалительных цитокинов у больных с ИБС и у лиц контрольной группы

В зависимости от клинического варианта проявлений ИБС в молодом и пожилом возрасте цитокиновый статус имели свои клинические значения. По данным таблицы 4.2 было выявлено что, показатели провоспалительного цитокина ИЛ-1 $\beta$  в исследуемых группах с ВВС и ПСН были достоверно ниже по сравнению с показателями больных с ОКС и ОИМ. Это говорит о том, что у больных с ОИМ имеется активное течение воспалительного процесса в АСБ.







Таблица 4.2.

Уровень IL-1 $\beta$  в крови в зависимости от клинических вариантов ИБС

Клинические варианты ИБС	IL-1 $\beta$ (пг/мл)		Mann-Whitney-Wilcoxon тест p-знач
	1-я группа (n=126)	2-я группа (n=104)	
Впервые возникшая стенокардия	62,46 $\pm$ 3,93	-	
Прогрессирующая стенокардия напряжения	67,1 $\pm$ 7,68	74,1 $\pm$ 8,43	1vs2: <0,0001*
ОКС с подъемом сегмента ST	75,16 $\pm$ 7,35	83,43 $\pm$ 7,9	1vs2: <0,0001*
ОКС с депрессией сегмента ST	72,63 $\pm$ 8,65	80,8 $\pm$ 7,1	1vs2: <0,016*
ОИМ с Q до лечения	81,58 $\pm$ 1,9	89,54 $\pm$ 3,8	1vs2: <0,0004*
ОИМ без Q после лечения	77 $\pm$ 0,78	0	

Примечание: Контроль – содержание IL-1 $\beta$  составляет 26 $\pm$ 0,93 пг/мл.

Показатели противовоспалительного цитокина IL-10 в исследуемых группах с ВВС и ПСН были достоверно выше по сравнению с больными с ОКС и ОИМ, что говорит об активном течение воспалительного процесса в АСБ (таб. 4.3).

Таблица 4.3.

Уровень IL-10 в крови в зависимости от клинических вариантов ИБС

Клинические варианты ИБС	IL-10 (пг/мл)		Mann-Whitney-Wilcoxon тест p-знач
	1-я группа (n=126)	2-я группа (n=104)	
Впервые возникшая стенокардия	14,0 $\pm$ 1,5	-	
Прогрессирующая стенокардия напряжения	13,1 $\pm$ 1,4	12 $\pm$ 1,2	1vs2: <0,0001*
ОКС с подъемом сегмента ST	11,8 $\pm$ 1,1	10,9 $\pm$ 1,2	1vs2: <0,0036*
ОКС с депрессией сегмента ST	12,1 $\pm$ 1,1	11,1 $\pm$ 0,8	1vs2: <0,0142*
ОИМ с Q до лечения	10,8 $\pm$ 0,6	9,7 $\pm$ 0,9	1vs2: <0,0149*
ОИМ без Q после лечения	11,3 $\pm$ 0,1	-	

Примечание: Контроль – содержание IL-10 составляет 15,2 $\pm$ 1,02 пг/мл.

При исследовании уровней цитокинов в зависимости от уровня ЛПНП выяснилось, что пациенты с ИБС в молодом и пожилом возрасте имевшие высокие показатели ЛПНП (выше 4,0 ммоль/л) имели статистически значимые показатели провоспалительного интерлейкина, т.е. IL-1 $\beta$  был повышен до 70,13 $\pm$ 8,35 пг/мл и 80,2 $\pm$ 9,15 пг/мл по сравнению больных с низкими показателями ЛПНП (ниже 4,0 ммоль/л) у которых показатель IL-1 $\beta$  был повышен до 65,2 $\pm$ 8,15 и 74,7 $\pm$ 9,4 пг/мл, (p<sub>1</sub><0,0023\*; p<sub>2</sub><0,0063\*). Также у больных с высоким показателем ЛПНП (выше 4,0 ммоль/л) имели статистически значимые низкие



показатели противовоспалительного интерлейкина, т.е. IL-10 был понижен до  $12,6 \pm 1,56$  и  $11,3 \pm 1,58$  пг/мл по сравнению с больными с низкими показателями ЛПНП (ниже 4,0 ммоль/л) и IL-10 был понижен до  $13,6 \pm 1,58$  и  $11,8 \pm 1,16$  пг/мл, соответственно ( $p_1 < 0,001^*$ ,  $p_2 < 0,042^*$ ), (таб. 4.4).

Таблица 4.4.

Показатели интерлейкинов IL-1 $\beta$  и IL-10 у больных с ИБС в зависимости от уровня ЛПНП

Показатели	1-я группа		P1-value	2-я группа		P2-value
	ЛПНП больше 4,0 ммоль/л (n=95)	ЛПНП ниже 4,0 ммоль/л (n=31)		ЛПНП больше 4,0 ммоль/л (n=77)	ЛПНП ниже 4,0 ммоль/л (n=28)	
IL-1	$70,13 \pm 8,35$	$65,19 \pm 8,15$	$<0,002^*$	$82,7 \pm 13,3$	$73,3 \pm 9,8$	$<0,006^*$
IL-10	$12,6 \pm 1,56$	$13,6 \pm 1,58$	$<0,001^*$	$11,3 \pm 1,34$	$11,8 \pm 1,1$	$<0,042^*$

При изучение корреляционной взаимосвязи противовоспалительного интерлейкина IL-1 $\beta$  с показателями общего холестерина у больных с ИБС в 1-й группе отмечается умеренная корреляционная связь ( $R^2=0,35$ ). (рис. 4.3.)

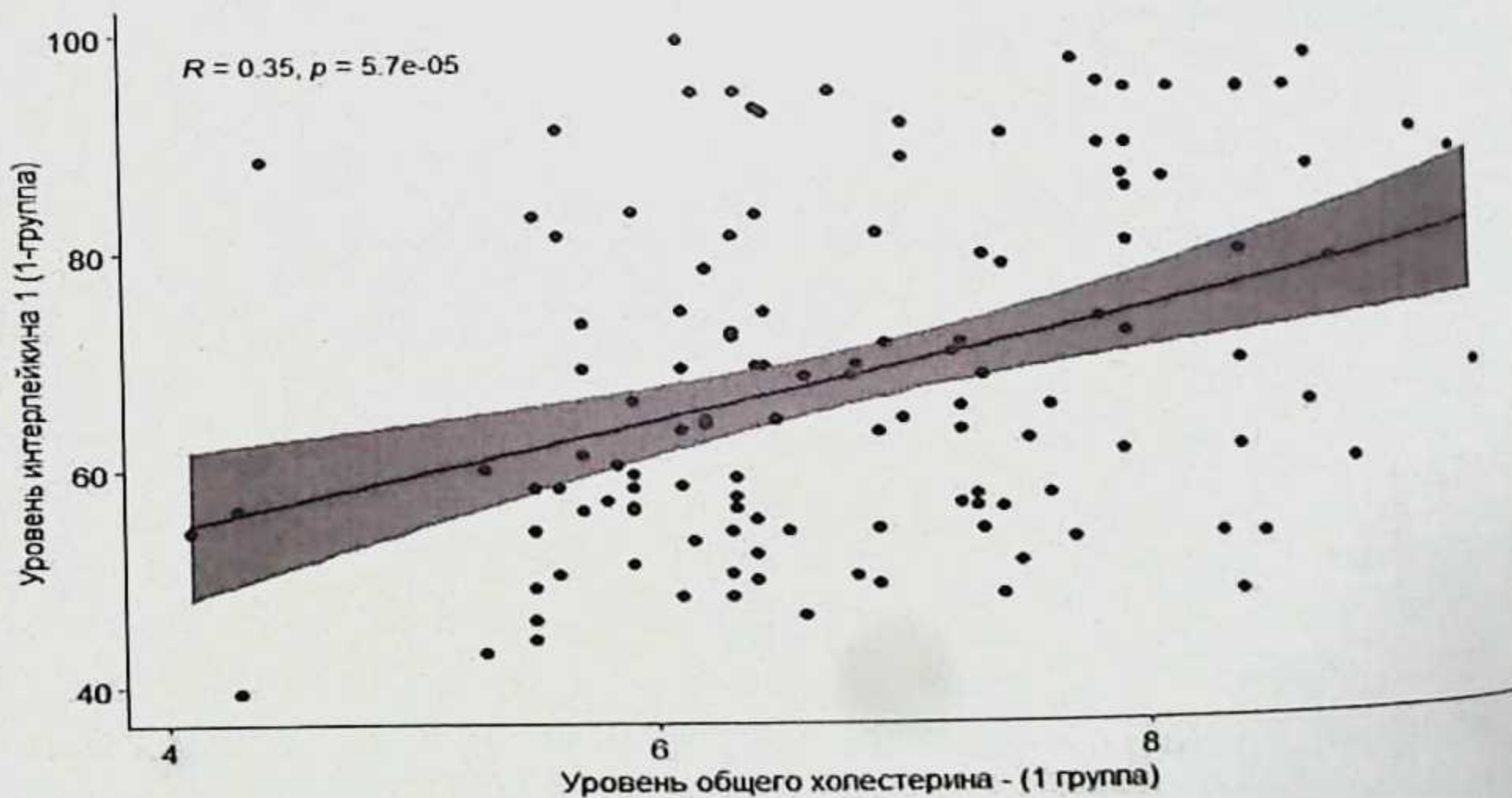


Рис. 4.3. Оценка корреляционной связи между суммой показателей IL-1 $\beta$  и общего холестерина у больных с ИБС в 1-й группе

При изучении взаимосвязи между показателями противовоспалительного интерлейкина IL-10 с показателями



общего холестерина у больных с ИБС в 1-й группе также была умеренная сила корреляционной связи ( $R^2=0,37$ ) (рис. 4.4.)

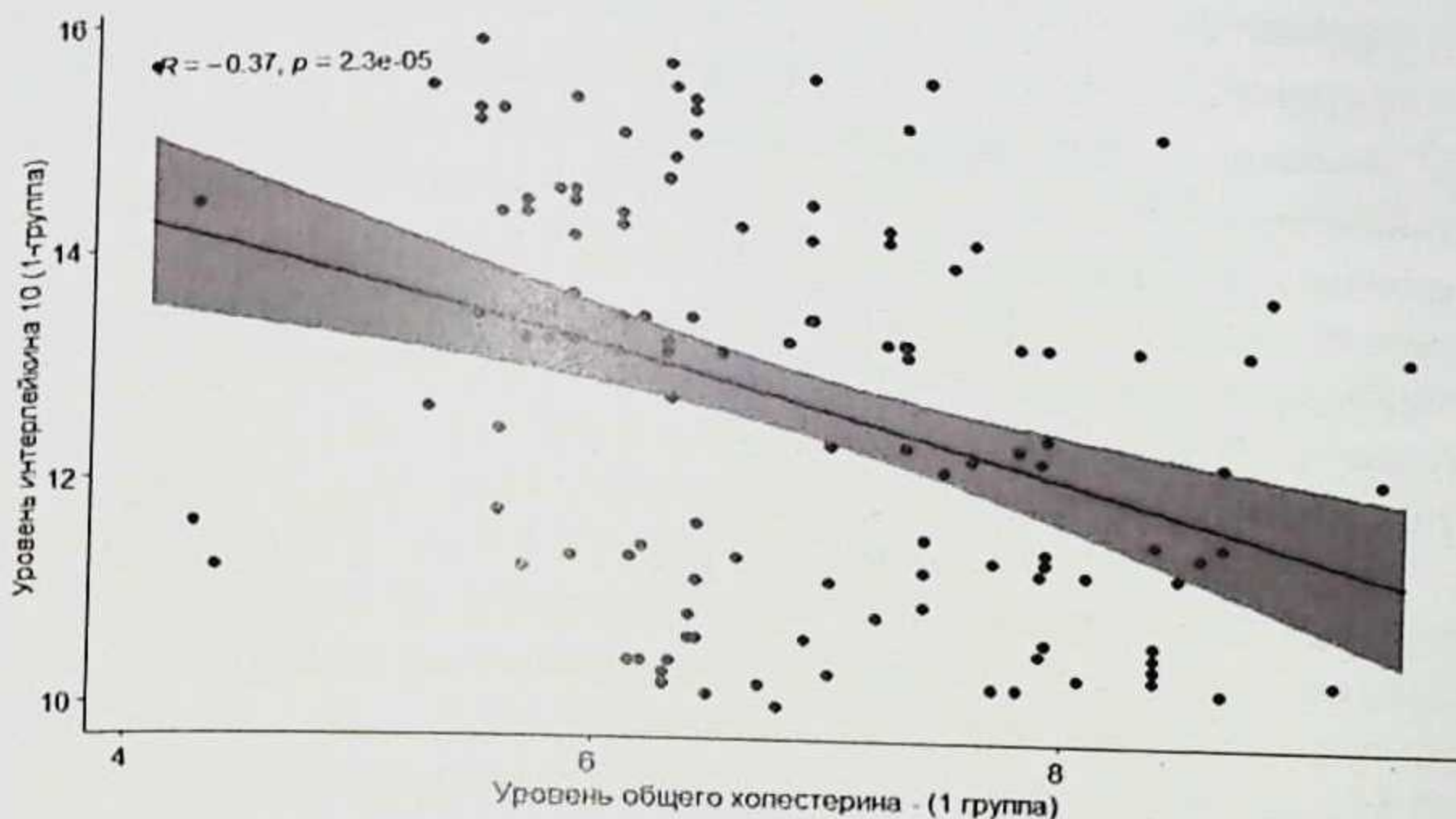


Рис. 4.4. Оценка корреляционной связи между суммой показателей IL-10 и общего холестерина у больных с ИБС в 1-й группе

Как видно из рисунка 4.5. корреляционная связь между провоспалительным цитокином IL-1 $\beta$  и противовоспалительным цитокином IL-10 заметная ( $R=0,65$ ).

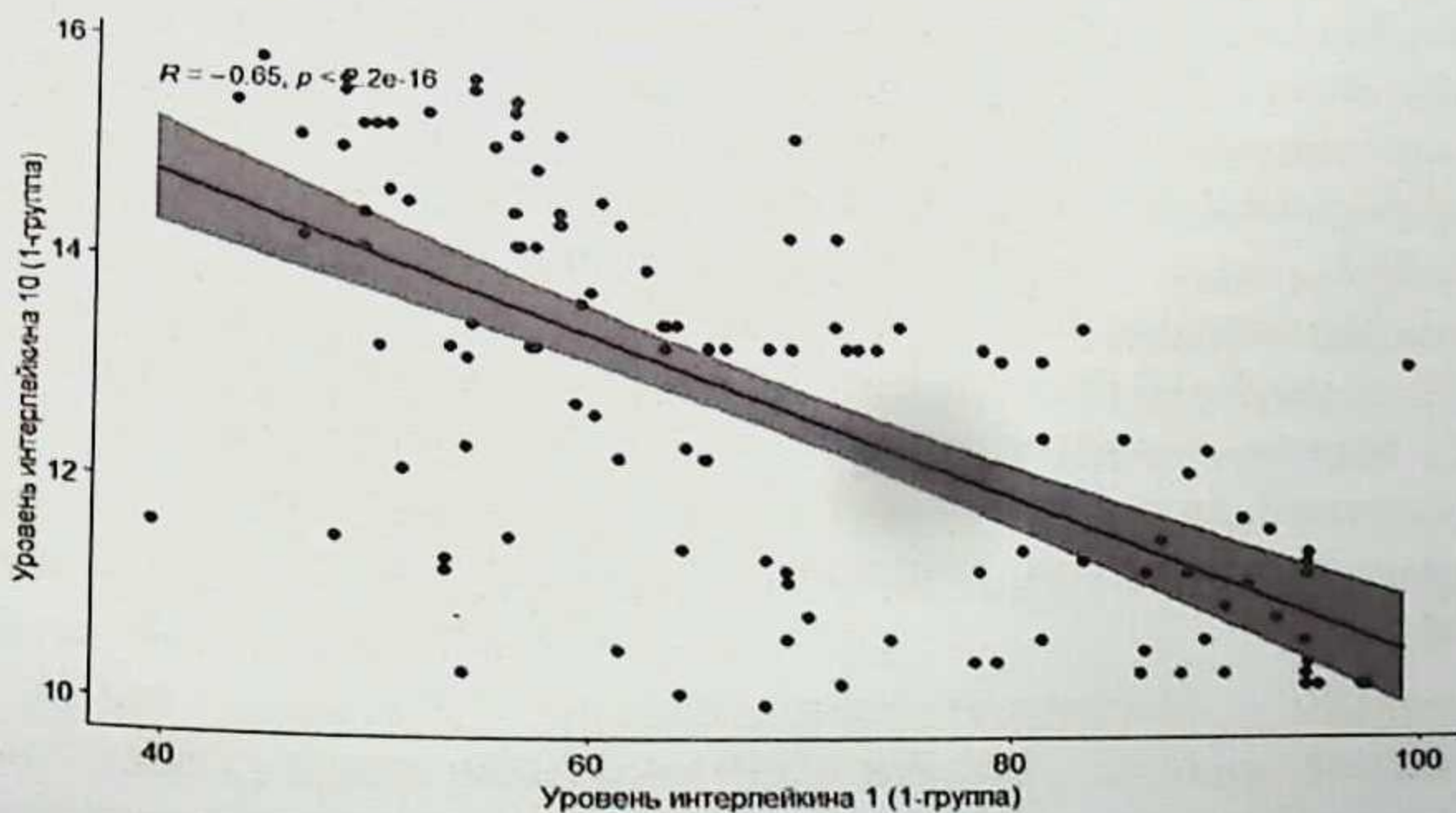


Рис. 4.5. Оценка корреляционной связи между суммой показателей IL-10 и IL-1 $\beta$  у больных с ИБС в 1-й группе



## Заключение по главе

Полученные анализы липидного профиля среди больных с ИБС показали, что ЛПНП в 1-й и во 2-й группе были почти одинаково повышены по сравнению с контрольной группой и составляли  $6,8 \pm 0,86$  и  $7,13 \pm 0,75$  ммоль/л, ТГ у больных 1-й группы были значительно выше и составляли  $3,11 \pm 0,92$  ммоль/л, а у больных 2-й группы данный показатель составлял  $2,87 \pm 0,81$  ммоль/л. Показатели липидного профиля по клиническим вариантам нестабильной стенокардии и ОИМ были статистически значимы, так у больных с ВВС и ПСН атерогенные липопротеиды были ниже по сравнению с показателями у больных с ОИМ в молодом и пожилом возрасте. Высокие показатели атерогенных липопротеидов и показатели коэффициента атерогенности способствовали раннему развитию ОКС и ОИМ, что является важным для коррекции этих нарушений. При анализе цитокинового статуса было отмечено, что показатели провоспалительного цитокина были достоверно выше в исследуемых группах, а показатели противовоспалительных цитокинов наоборот были ниже нормы, что говорит об активном течение воспалительного процесса в АСБ. Результаты проведенного исследования показали, что у больных с ИБС в молодом возрасте имеется умеренная корреляционная взаимосвязь между про- и противовоспалительными цитокинами, и общим холестерином ( $R^2=0,35$  и  $R^2=0,35$ ). Корреляционная связь между провоспалительным цитокином IL-1 $\beta$  и противовоспалительным цитокином IL-10 была заметная ( $R=0,65$ ). Раннее выявление этих ФР, борьба с избыточным весом и своевременное лечение нарушений липидного и цитокинового дисбаланса у мужчин в молодом и пожилом возрасте способствуют снизить развитие КВО.



## ГЛАВА 5.

### Особенности полиморфизма некоторых генов цитокинов у больных с ишемической болезнью сердца в зависимости от цитокинового статуса и ДЛП среди узбекской популяции

По данным многочисленных исследований было отмечено, что в последнее десятилетие во многих развитых странах мира, благодаря осуществлению программ, направленных на раннее выявление неблагоприятных ФР способствующих к развитию ИБС и своевременное устранение этих модифицируемых ФР, удалось добиться некоторого снижения заболеваемости и летальности больных от этого заболевания. [43]. Однако оценка индивидуального риска ИБС не может быть только при помощи адекватной коррекции модифицируемых ФР, так как в последние годы выявляются новые ФР – генетические факторы играющие особую роль в развитии и прогрессировании ИБС, которые отвечают за моделирование сердца и сосудов, активность иммунновоспалительного процесса, липидного обмена, ЭД и многих других процессов участвующих при формировании атеросклеротического процесса особенно в молодом возрасте [50, 139].

Поиск молекулярно-генетических предикторов ИБС с выявлением генетических факторов и новых генов кандидатов, связанных с неблагоприятным течением этого заболевания и развитием ее осложнений, являются одним из основных задач современной кардиологии [6, 44]. Именно по этой причине во всех странах мира проводятся широкомасштабные научные исследования по полногеномному анализу ассоциаций с ИБС, однако в силу мультифакторности данной патологии для лиц разной этнической группы существует свои определенные генетические маркеры [64], ассоциированные с высоким риском развития грозных КВО [88].

При анализе молекулярно-генетических маркеров связанных с ранним развитием ИБС у мужчин в молодом возрасте, даст возможность предпринимать некоторые меры по ранней диагностике и профилактике данного заболевания у генетически их носителей и это в свою очередь в какой то мере позволит, если



не предупредить развитие заболевания, то хотя бы отодвинуть сроки его раннего возникновения или облегчить тяжесть течения данного заболевания. В связи с этим выявление генов-кандидатов, ответственных за развитие и течение ИБС у мужчин в молодом возрасте, представляет за собой научный и клинический интерес [44, 47, 89].

В поисках конкретного механизма реализации генетической предрасположенности к развитию атеросклеротических изменений в КА и возникновению острых коронарных событий у больных с КБС проведен анализ уровня про- и противовоспалительных интерлейкинов в ассоциации с фенотипическими маркерами предрасположенности к инициации КБС [98, 117]. В данное время в разных участках генов цитокинов и их рецепторов были обнаружены более ста полиморфизмов и изучение этих полиморфных структур цитокиновой сети с расшифровкой механизмов регуляции с продукцией клеток иммунной системы и генетический контроль иммунного ответа поможет предотвратить развитие заболевания уже на ранних этапах его возникновения [98, 117].

### **Метод проведения молекулярно-генетического исследования Выделение ДНК**

Кровь берется из локтевой вены в объеме 3-5 мл служила материалом для выделения ДНК (для забора крови использовались вакуютайнеры Beckton-Dickinson) с антикоагулянтом/консервантом 15% трикалиевым EDTA (Ethilendianin-tetraaceticacid). Для дальнейшей обработки кровь могла сохраняться до 24 часов при температуре не выше +4°C. Использовали двухэтапный метод лизиса клеток крови для получения геномной ДНК. В течение 15-20 минут при скорости 1500 об/мин осуществлялось лизирование эритроцитов путем двойного центрифугирования всего объема цельной крови в буфере RCLB (Red cells lysis buffer - эритроцитарный лизирующий буфер). При использовании RCLB вызывает осмотический шок эритроцитов, который приводит к их набуханию и дальнейшему разрушению. Осторожно сливался из пробирки супернатант, содержащий разрушенные эритроциты, остаток надосадочной части отсасывался. Оставшийся на дне сгусток лейкоцитарной



смеси лизировался в лейкоцитарном лизирующем буфере WCLB (White cellslsysis buffer, лизирующий буфер белых клеток крови) в количестве, зависящем от объема лейкоцитарной смеси. WCLB одновременно является консервантом для хранения лизатов лейкоцитарной массы даже при комнатной температуре. В таком состоянии лизаты могли храниться неопределенно долгое время.

Прописи лизирующих буферов:

RCLB WCLB

1 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> 100mM Tris-Cl (pH 7,6)

115 mM NH<sub>4</sub>Cl 40 mM EDTA (pH 8,0)

Автоклавировать 50 mM NaCl

0,05% Sodiumacide

После автоклавирования

0,2% SDS

Дальнейшая очистка лизатов лейкоцитарной массы основана на методе спиртово-солевой обработки по S. Miller и соавт. (1988) в модификации, предложенной лабораторией Стенфордского Университета. К 400 мкл лизата лейкоцитарной массы добавляют 150 мкл 5M NaCl, перемешивают на шейкере и помещают в лед на 10-20 минут, затем центрифугируют при 1200 об/мин в течение 15 минут. Супернатант забирают в другую пробирку типа Эппендорф и добавляют 100% ледяной этанол. При осторожном встряхивании в смеси появляется четвертичная цепь молекулы ДНК; смесь центрифугируют при 1200 об/мин в течение 15 минут; супернатант удаляют, а оставшееся на дне пробирки белесоватое пятно отмывают еще раз в 80% этаноле при 1200 об/мин в течение 10 минут. Супернатант сливают, осторожно удаляют остатки спирта, пробирку оставляют открытой до полного испарения спирта (на 12 часов при комнатной температуре либо в термостате при температуре 40-45°C на 2 часа). После испарения спирта в пробирку с высушенной ДНК добавляют разбавленный дистиллированной водой раствор TE (Tris-EDTA) в соотношении 1:3 (TE: вода) pH 8,0. Пробирку с ДНК необходимо хранить при температуре -20 градусов Цельсия.



## Методы идентификации аллельных вариаций полиморфных локусов генов цитокинов

Полимеразную цепную реакцию (ПЦР) проводили на термоциклере Rotor-Gene-2000 фирмы CorbettResearch с использованием соответствующих праймеров и 10 мкл ПЦР-смеси (производитель «НПО Литех»), содержащих 2 mM MgCl<sub>2</sub>, краситель «Крезоловый красный» и ДНК-полимеразу *Taq*. Результаты визуализации осуществлялись в 2 % агарозном геле с бромистым этидием при 150 В и 290 мА путем электрофореза. Детекция исследуемых полиморфизмов проводили амплификацию определенных участков этих генов.

Таблица 5.1

Используемые для определения уровня экспрессии генов цитокинов с характеристиками праймеров и зондов

Ген	Полиморфный локус	Цитогенетическая локализация	Rs	Локализация	Структура праймеров
<i>IL-1β</i>	C3953T	2q13-2q21	rs1143634	Интрон	5'-TCC CTA CTG GTG TTG TCA TCAG-3' и 5'-CTT GGG TGG ACA TGG TCC TG-3'
<i>IL-10</i>	G1082A	1q31-1q32	rs1800896	Интрон	5'-CCT ATC CCT ACT TCC CCT-3'

ПЦР методом определяли полиморфизм генов *IL-1β* -3953 С/Т и *IL-10* -1082 G/А. Амплификацию из 32 циклов проводили после горячего старта и первой денатурации (94°C, 2 мин), каждый из которых включал: денатурацию (94 °С, 30 сек), отжиг праймеров (55 °С, 1 мин), элонгацию (74 °С, 1 мин). ПЦР проводили с помощью смеси объемом 25 мкл, которые включали в себя по 10 пмоль праймера, 200мкМ дНТФ, 1 мкл (около 50 нг) геномной ДНК и ПЦР смесь фирмы «Интерлабсервис». При градусе 37°C 8,5 мкл ПЦР продукт длиной 306 п.н. инкубировали с 0,5 мел (3 Ед.) рестриктазы *Ava-I* и для рестрикции использовали 1 мкл 10-кратный буфер. методом электрофореза в 2% агарозном геле визуализировали продукты рестрикции, который содержит 1 мкг/мл бромистый этидия. Для выявления полиморфизмов в геноме человека методом ПЦР «SNP-экспресс» использовалось диагностический набор производства НПФ «Литех». Полиморфизма генов провоспалительных



циткинов проводилось с применением «Мутация интерлейкина 1 $\beta$ » (ген -IL-1 $\beta$ , полиморфизм -3953 С/Т), а полиморфизма генов противовоспалительных циткинов проводилось с использованием наборы «Мутация-1 интерлейкин 10» (ген -IL-10, полиморфизм - G-1082A).

Набор был рассчитан на 120 исследований, куда входило и контрольная группа. Образец выделенной ДНК изучался параллельно, куда входили проведения реакции амплификации с двумя парами аллель-специфичных праймеров. Результаты анализов указывали на 3 типа заключений: 1 тип - нормальная гомозигота; 2 тип - гетерозигота; 3 тип - мутантная гомозигота. Реактив «SNP-экспресс» включал в себя реакционные смеси «норма», «мутация», разбавитель, Taq-полимераза и минеральное масло. Производитель НПФ «Литех». Исследование проводилось в 3 этапах: выделение ДНК из лейкоцитов, амплификация и детекция продуктов амплификации.

В итоге проводилось распределение продуктов амплификации, где использовался метод электрофореза. Методика заключалась в заливке ТАЕ буфер дистиллированной водой (рН=8,3) и устанавливался в аппарат электрофореза. Заготовка 3% агароза с включением запаса на испарение. После чего приготовленную смесь расплавляют в микроволновой печи и добавляют 5 мкл 1% бромистого этидия, расплавленную агарозу заливают в планшет. С использованием зажима типа "бульдог" устанавливают агарозную гель на планшет гребенька, после чего застывшую гель убирают. Электрофоретическая камера подключается к источнику питания с напряжением 10-15 В/См геля. В течение 15 мин проводится разделение продукта амплификации в направлениях от катода (-) к аноду (+). Вследствии движение полосей красителя определяется контроль за электрофоретическим разделением. Гель переносится на стекло УФ-трансиллюминатора и визуально с помощью защитного экрана и помощи программы проводится анализ показателей. При появлении светящихся оранжево-красных полос под УФ-излучением с длиной волны 310 нм определяется фрагмент ДНК, где можно увидеть 3 варианта, таких как нормальная гомозигота, гетерозигота и мутантная гомозигота.





**Рис. 5.1.** Электрофореграмма -3953 С/Т гена IL-1 $\beta$  в ультрафиолетовом свете (310 нм) после электрофореза

Использование полиморфизма длин рестрикционных фрагментов (ПДРФ) представлены на рис 5.2. и 5.3. При гидролизе амплификационного фрагмента гена IL-1 $\beta$  эндонуклеазной рестрикции Taq I выявляется три фрагмента размером 550 п.н., 146 п.н. и 404 п.н. При наличии фрагмент 550 п.н. не подвергнувшемуся гидролизу указывает на наличие аллеля Т гена IL-1 $\beta$  +3953. При наличии аллеля С гена IL-1 $\beta$  +3953 происходит разрезание ампликона на два фрагмента 146 п.н. и 404 п.н.



**Рис. 5.2.** Генотипы SNP +3953С/Т IL-1 $\beta$



Использование аллель специфических ПЦР для определения генетического полиморфизма приведено схема определения SNP в точке -1082 G/A IL-10 (реактивы производства НПФ "Литех", г. Москва). На рис. 2.2.4. представлены под номерами различные варианты генотипов: № 1, 4 – гетерозиготы – образцы, содержащие аллель дикого типа (-1082\* G) и аллель с заменой (-1082\*A); №2 – гомозигота по аллелю дикого типа (-1082 G/ G); №3 – гомозигота по аллелю с заменой (-1082A/A).

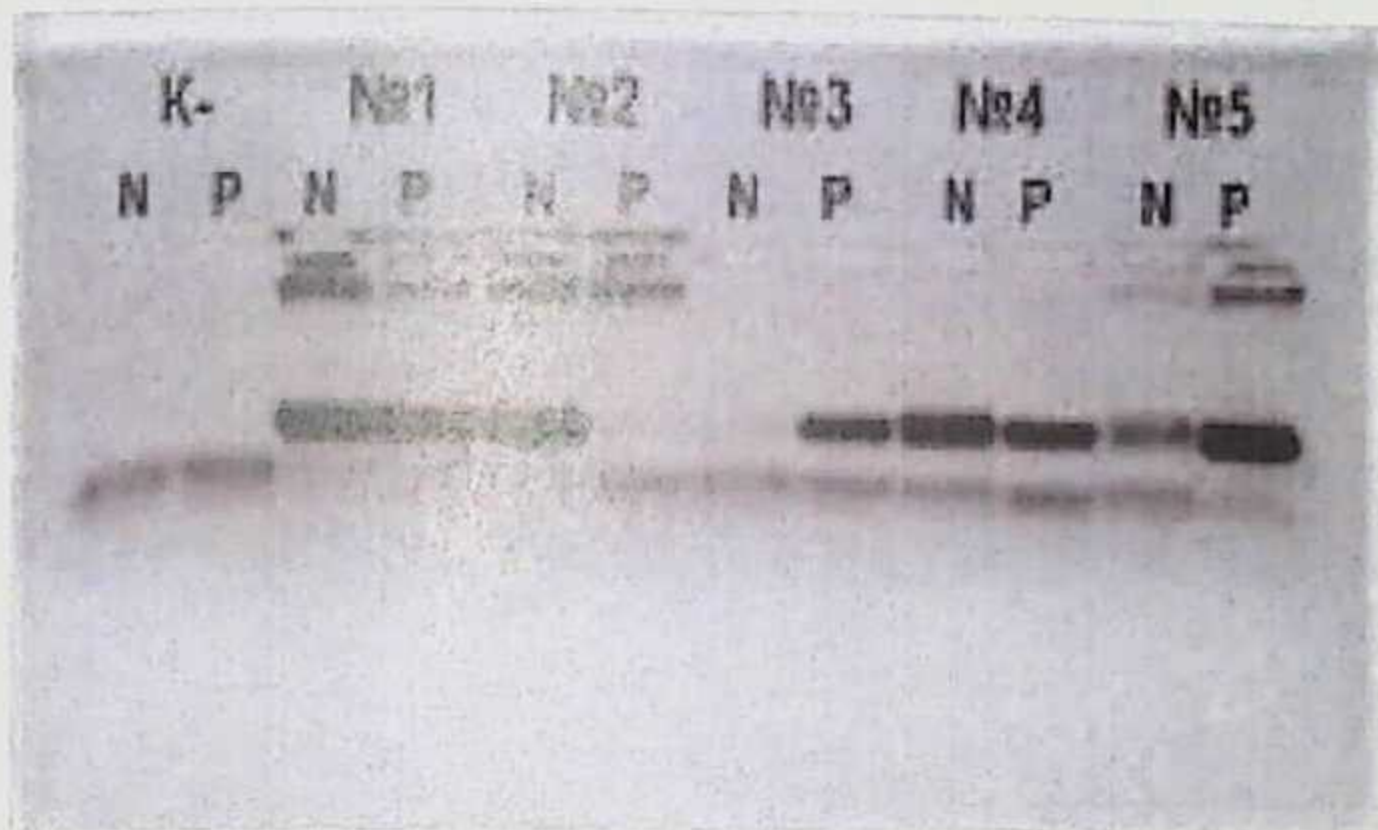


Рис. 5.3. Генотипы SNP +1082G/A IL-10

### Статистическая обработка данных

Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакетов статистических программ R studio (версия 3.5.2). Хранение данных проводилось в базе данных Microsoft Excel 2019, и первичная обработка проводилась с использованием программы R studio 3.5.2 с помощью библиотек «Epidisplay», «dplyr» и др. Данные выражались в следующем виде: средняя (M) ± стандартное отклонение (m).

Для определения статистической значимости различий непрерывных величин в зависимости от типа распределения использовались критерий t-тест Стьюдента (при параметрическом распределении) и критерии Колмогорова-Смирнова, U-критерий Манн-Уитни (при непараметрическом). Уровень статистической значимости применяли соответствующий  $p < 0,05$ . После описательного анализа данных коэффициенты отношения шансов, (OR, odds ratio -отношение



шансов) были рассчитаны с использованием обобщенной логистической регрессии и с 95% доверительными интервалами. Значимость различий при сравнении групп оценивалась достоверностью различий частот распределений изучаемых признаков в группах определяли по двухстороннему варианту точного критерия Фишера.

Результаты статистических анализов молекулярно-генетических исследований включал оценку частоты встречаемости аллелей генов, генотипов и их комбинаций, анализ таблиц сопряженности. Методом прямого подсчета вычисляли частоту аллелей генов и генотипов. Статистическую оценку ассоциации частот генов и генотипов проводили по показателю OR с вычислением 95% доверительного интервала для (95%CI).

Связь между сравниваемых величин определяется по таблице факториалов с использованием критерия  $\chi^2$ , вычисляемого по формуле Holdene:  $\chi^2 = W y^2$  с учетом одной степени свободы -  $df=1$ , где после преобразования конечная формула приобретает следующий вид:

$$\chi^2 = \frac{\left[ \frac{((a+0.5)x(d+0.5))^2}{(b+0.5)x(c+0.5)} \right]}{\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d}}$$

Если хотя бы одна из величин  $a, b, c, d$  равна 1, то достоверность различий в частоте встречаемости генов и гаплотипов рассчитывается с помощью  $\chi^2$  с поправкой на Йейтса на непрерывность выборки:

$$\chi^2 = \frac{(axb + bxc)^2 \cdot xN}{(a+b)x(c+d)x(a+c)x(b+d)}$$

Значение  $\chi^2$ , превышающее 3,841 ( $p < 0,05$ ), рассматривается как показатель достоверной разницы между частотными характеристиками в сравниваемых группах.

### **Полиморфизм локуса - 3953 С/Т (rs1143634) гена IL-1 $\beta$ у мужчин с ИБС в молодом возрасте в зависимости от цитокинового и липидного статуса**

Одной из задач нашего исследования была оценка генетического полиморфизма гена IL-1 $\beta$  в позиции -3953 С/Т (rs1143634) у больных с ИБС для определения предикторов прогноза развития неблагоприятных исходов. В связи с этим мы



изучили особенности распределения частот аллелей и генотипов полиморфного варианта -3953 С/Т (rs1143634) гена IL-1 $\beta$  у больных с ИБС и здоровых индивидов узбекской национальности. у 130 пациентов с ИБС (70 больных молодого возраста и 60 больных пожилого возраста) и 45 здоровых лиц узбекской национальности проведено генотипирование полиморфного локуса гена IL-1 $\beta$  (-3953 С/Т) rs1143634.

По данным таблицы 5.2. можно увидеть, что среди больных с ИБС в молодом возрасте аллель Т на 24% чаще встречается, чем среди здоровых индивидов. Аллель С в отличие от аллеля Т чаще встречается у лиц в контрольной группе и составляет 24%, ( $\chi^2=14,13$ ;  $p<0,0001$ ).

Таблица 5.2.

Распределение частот аллелей -3953 С/Т (rs1143634) гена IL-1 $\beta$  у больных с ИБС в молодом возрасте и здоровых индивидов

Полиморфизм	Аллели	Частота (%)		$\chi^2$	p	OR (95%CI)	RR (95%CI)
		Больные с ИБС в молодом возрасте (n=70)	Контрольная группа (n=45)				
IL-1 $\beta$ 3953 С/Т rs1143634	С	80 (57,1%)	73 (81,1%)	14,13	0,001	3,2206 (1,7238-6,017)	1,4903 (1,2293-1,8066)
	Т	60 (42,9%)	17 (18,9%)				

Среди больных с ИБС в молодом возрасте по отношению к контрольной группе гомозиготный генотип Т/Т гена IL-1 $\beta$  -3953 С/Т встречался на 19,9% больше ( $\chi^2=10,36$ ;  $p=0,001$ ), гомозиготный вариант С/С на 28,1% меньше и гетерозиготный вариант С/Т на 8,2% больше, ( $\chi^2=3,49$ ;  $p=0,06$ ), (таб. 5.3).

Таблица 5.3.

Распределение частот полиморфного локуса 3953 С/Т (rs1143634) гена IL-1 $\beta$  у больных с ИБС в молодом возрасте и здоровых индивидов

Полиморфизм	Генотипы	Частота (%)		$\chi^2$	p	OR (95%CI)	RR (95%CI)
		Больные с ИБС в молодом возрасте (n=70)	Контрольная группа (n=45)				
IL-1 $\beta$ 3953 С/Т rs1143634	С/С	27 (38,6%)	30 (66,7%)	3,49	0,06	2,2222 (0,9548-5,172)	1,5789 (0,9504-2,6231)
	С/Т	26 (37,1%)	13 (28,9%)				
	Т/Т	17 (24,3%)	2 (4,4%)	10,36	0,01	9,44 (1,99-44,7)	5 (1,31-18,97)



При анализе частот аллелей С/Т полиморфизма гена IL-1 $\beta$  С/Т 3953 (таб. 5.4) было обнаружено, что в группе больных ИБС в пожилом возрасте аллель Т на 34,4% встречается чаще, чем среди здоровых лиц. Аллель С чаще встречается в группе контроля и составляет также 34,4%, ( $\chi^2=25,75$ ;  $p<0,001$ ).

Таблица 5.4.  
Распределение частот аллелей 3953 С/Т (rs1143634) гена IL-1 $\beta$  у больных с ИБС в пожилом возрасте и здоровых индивидов

Полиморфизм	Алели	Частота (%)		$\chi^2$	p	OR (95%CI)	RR (95%CI)
		Больные с ИБС в пожилом возрасте (n=60)	Контрольная группа (n=45)				
IL-1 $\beta$ 3953 С/Т rs1143634	С	56 (46,7%)	73 (81,1%)	25,75	<0,001	4,9076 (2,59-9,28)	2,6963 (1,7214-4,2235)
	Т	64 (53,3%)	17 (18,9%)				

У больных с ИБС в пожилом возрасте по отношению к контрольной группе гомозиготный вариант Т/Т в позиции -3953 гена IL-1 $\beta$  встречался на 15,6% больше ( $\chi^2=18,7$ ;  $p<0,0001$ ), гомозиготный вариант С/С на 53,4% меньше и гетерозиготный вариант С/Т на 37,8% больше, ( $\chi^2=11,5$ ;  $p<0,0001$ ), (таб. 5.5).

Таблица 5.5.  
Распределение частот полиморфного локуса 3953 С/Т (rs1143634) гена IL-1 $\beta$  у больных с ИБС в пожилом возрасте и здоровых индивидов

Полиморфизм	Генотипы	Частота (%)		$\chi^2$	p	OR (95%CI)	RR (95%CI)
		Больные с ИБС в пожилом возрасте (n=60)	Контрольная группа (n=45)				
IL-1 $\beta$ 3953 С/Т rs1143634	С/С	8 (13,3%)	30 (66,7%)	26,3	<0,001	11,5385 (4,2452-31,3617)	3,2186 (1,9522-5,3065)
	С/Т	40 (66,7%)	13 (28,9%)				
	Т/Т	12 (20%)	2 (4,4%)	18,07	<0,001	22,5 (4,1602-121,689)	5,5263 (1,5158-20,148)

По данным таблицы 5.6. можно увидеть, что среди больных с ИБС в пожилом возрасте аллель Т на 10,4% чаще встречается, чем среди больных с ИБС молодого возраста. Аллель С в отличие от аллеля Т чаще встречается у больных с ИБС в молодом возрасте по сравнению с больными с ИБС в пожилом возрасте и составляет также 10,4%, ( $\chi^2=2,84$ ;  $p=0,09$ ).



Таблица 5.6.

Распределение частот аллелей 3953 C/T (rs1143634) гена IL-1 $\beta$  у больных с ИБС в молодом и пожилом возрасте

Полиморфизм	Аллели	Частота (%)		$\chi^2$	P	OR (95%CI)	RR (95%CI)
		Больные с ИБС в молодом возрасте (n=70)	Больные с ИБС в пожилом возрасте (n=60)				
IL-1 $\beta$ 3953 C/T rs1143634	C	80 (57,1%)	56 (46,7%)	2,84	0,09	1,5238 (0,933-2,4888)	1,2535 (0,9632-1,6312)
	T	60 (42,9%)	64 (53,3%)				

Среди больных с ИБС в пожилом возрасте по отношению к больным с ИБС в молодом возрасте гомозиготный вариант T/T в позиции -3953 гена IL-1 $\beta$  встречался на 4,3% больше ( $\chi^2=2,53$ ;  $p=0,11$ ), гомозиготный вариант C/C на 25,3% меньше и гетерозиготный вариант C/T на 29,6% больше ( $\chi^2=13,07$ ;  $p=0,0003$ ), (таб. 5.7)

Таблица 5.7.

Распределение частот полиморфного локуса 3953 C/T (rs1143634) гена IL-1 $\beta$  у больных с ИБС в молодом и пожилом возрасте

Полиморфизм	Генотипы	Больные с ИБС в молодом возрасте (n=70)	Больные с ИБС в пожилом возрасте (n=60)	$\chi^2$	p	OR (95%CI)	RR (95%CI)
IL-1 $\beta$ 3953 C/T rs1143634	C/C	27 (38,8%)	6 (10%)	13,07	0,003	5,1923 (2,0471-13,1697)	2,6515 (1,3996-5,0233)
	C/T	26 (37,1%)	40 (66,7%)				
	T/T	17 (24,3%)	14 (23,3%)	2,53	0,11	2,3824 (0,8082-7,0224)	1,8103 (0,8577-3,8213)

В зависимости от клинического варианта ИБС нами были изучены особенности распределения частот аллелей и генотипов полиморфного варианта гена IL-1 $\beta$  -3953G/A (rs1143634) у больных с разными вариантами нестабильной стенокардии и здоровых индивидов.

При анализе частот аллелей полиморфизма гена IL-1 $\beta$  C/T 3953 (rs1143634) обнаружено, что аллель T в группе больных с ИБС встречается достоверно чаще, чем в группе практически



здоровых лиц (21,1% по сравнению с 18,9%, соответственно). Аллель С в отличие от аллели Т чаще встречается в контрольной группе и составляет 81,1% и 78,9% соответственно, ( $\chi^2=0,08$ ;  $p=0,77$ ), (таб. 5.8).

Таблица 5.8.

Распределение частот аллелей 3953 С/Т (rs1143634) гена IL-1 $\beta$  у больных с ВВС и здоровых индивидов

Полиморфизм	Аллели	Частота (%)		$\chi^2$	p	OR (95%CI)	RR (95%CI)
		Больные с ВВС (n=19)	Контрольная группа (n=45)				
IL-1 $\beta$ 3953 С/Т rs114363 4	С	30 (78,9%)	73 (81,1%)	0,08	0,77	1,1451 (0,4465- 2,9365)	1,0423 (0,7752- 1,4013)
	Т	8 (21,1%)	17 (18,9%)				

В группе больных с ВВС частота гомозиготного варианта Т/Т в позиции -3953 полиморфизма гена IL-1 $\beta$  встречался на 11,4% выше, ( $\chi^2=0,18$ ;  $p=0,22$ ), гомозиготный вариант С/С на 7% больше и гетерозиготный вариант С/Т на 18,4% меньше по сравнению с контрольной группы ( $\chi^2=0,18$ ;  $p=0,14$ ), (таб. 5.9)

Таблица 5.9.

Распределение частот полиморфного локуса 3953 С/Т (rs1143634) гена IL-1 $\beta$  у больных с ВВС и здоровых индивидов

Полиморфизм	Генотипы	Частота (%)		$\chi^2$	p	OR (95%CI)	RR (95%CI)
		Больные с ВВС (n=19)	Контрольная группа (n=45)				
IL-1 $\beta$ 3953 С/Т rs114363 4	С/С	14 (73,7%)	30 (66,7%)	0,18	0,14	0,3297 (0,0654- 1,663)	0,419 (0,1075- 1,634)
	С/Т	2 (10,5%)	13 (28,9%)				
	Т/Т	3 (15,8%)	2 (4,4%)				

В таблице 5.10. отмечено, что среди больных с ПСН аллель Т на 23% больше встречается чаще, чем среди здоровых индивидов (45,5% и 18,9%, соответственно). Аллель С наоборот, чаще встречается в контрольной группе и составляет 81,1% и 54,5% соответственно, ( $\chi^2=10,43$ ;  $p=0,001$ ).

Изучение полиморфизма генотипов (таб. 5.11.) показывает, что в группе больных с ПСН частота гомозиготного варианта Т/Т в позиции -3953 полиморфизма гена IL-1 $\beta$  встречался на 22,8% выше контрольной группы ( $\chi^2=0,44$ ;  $p=0,006$ ), гомозиготный



вариант С/С на 30,3% меньше и гетерозиготный вариант С/Т на 7,5% больше по сравнению с контрольной группы ( $\chi^2=1,99$ ;  $p=0,158$ ).

**Таблица 5.10.**  
Распределение частот аллелей 3953 С/Т (rs1143634) гена IL-1 $\beta$  у больных с ПСН и здоровых индивидов

Полиморфизм	Аллели	Частота (%)		$\chi^2$	p	OR (95%CI)	RR (95%CI)
		Больные с ПСН (n=22)	Контрольная группа (n=45)				
IL 1 $\beta$ 3953 С/Т rs1143634	С	24 (54,5%)	73 (81,1%)	10,43	0,001	3,5784 (1,6173-7,9179)	1,638 (1,1341-2,3658)
	Т	20 (45,5%)	17 (18,9%)				

**Таблица 5.11.**  
Распределение частот полиморфного локуса 3953 С/Т (rs1143634) гена IL-1 $\beta$  у больных с ПСН и здоровых индивидов

Полиморфизм	Генотипы	Частота (%)		$\chi^2$	p	OR (95%CI)	RR (95%CI)
		Больные с ПСН (n=22)	Контрольная группа (n=45)				
IL-1 $\beta$ 3953 С/Т rs1143634	С/С	8 (36,4%)	30 (66,7%)	1,99	0,158	2,3077 (0,7116-7,4832)	1,8095 (0,795-4,1185)
	С/Т	8 (36,4%)	13 (28,9%)				
	Т/Т	6 (27,2%)	2 (4,4%)	+0,44	0,006	11,25 (1,8967-66,7281)	3,5625 (1,7095-7,4242)

Носительство SNP IL-1 $\beta$  у больных с ОКС и здоровых лиц также оказалось различным. Среди пациентов превалировало минорная аллель Т с частотой 33,2%, а мажорный аллель С – встречался с низкой частотой и составлял тоже 33,2%, по сравнению с контрольной группой, ( $\chi^2=17,12$ ;  $p<0,001$ ), (таб. 5.12).

**Таблица 5.12.**  
Распределение частот аллелей 3953 С/Т (rs1143634) гена IL-1 $\beta$  у больных с ОКС и здоровых индивидов

Полиморфизм	Аллели	Частота (%)		$\chi^2$	p	OR (95%CI)	RR (95%CI)
		Больные с ОКС (n=24)	Контрольная группа (n=45)				
IL 1 $\beta$ 3953 С/Т rs1143634	С	23 (47,9%)	73 (81,1%)	16,29	<0,001	4,6675 (2,1522-10,1226)	1,8787 (1,2802-2,757)
	Т	25 (52,1%)	17 (18,9%)				



Среди больных с ОКС по отношению к контрольной группе гомозиготный вариант Т/Т в позиции -3953 полиморфизма гена IL-1 $\beta$  встречался на 20,6% выше контрольной группы ( $\chi^2=+0,54$ ;  $p=0,001$ ), гомозиготный вариант С/С на 45,9% меньше и гетерозиготный вариант С/Т на 25,3% больше по сравнению контрольной группы ( $\chi^2=9,15$ ;  $p=0,002$ ), (таб. 5.13).

Таблица 5.13.

Распределение частот полиморфного локуса 3953 С/Т (rs1143634) гена IL-1 $\beta$  у больных с ОКС и здоровых индивидов

Полиморфизм	Генотипы	Частота (%)		$\chi^2$	p	OR (95%CI)	RR (95%CI)
		Больные с ОКС (n=24)	Контрольная группа (n=45)				
IL 1 $\beta$ 3953 С/Т rs1143634	С/С	5 (20,8%)	30 (66,7%)	9,15	0,002	6 (1,7721-20,3147)	1,7143 (1,1405-2,5766)
	С/Т	13 (54,2%)	13 (28,9%)				
	Т/Т	6 (25%)	2 (4,4%)	+0,54	0,001	18 (2,8037-115,56)	3,4 (1,0246-11,4729)

Нами было изучено среднее значение ЛПНП в зависимости от разных вариантов аллелей гена IL-1 -3953 С/Т среди больных с ИБС в молодом возрасте и контрольной группы. При распределении аллелей С и Т у больных с повышенным и целевым уровнем ЛПНП было выявлено содержание Т аллеля в 43,2% случаев ( $\chi^2=13,74$ ;  $p=0,00021$ ), тогда как у больных с целевым уровнем ЛПНП содержание аллеля Т составило 40,9%, ( $\chi^2=4,81$ ;  $p=0,028$ ), (таб. 5.14).

Таблица 5.14.

Распределение частот аллелей гена IL-1 -3953 С/Т (rs1143634) у больных ИБС в молодом возрасте и здоровых индивидов в зависимости от уровня ЛПНП в крови

Генотип	Частота (%)		$\chi^2$	p	OR	Нижн. гр, 95% CI	Верхн. гр, 95% CI
	Пациенты с повышенным уровнем ЛПНП ( $\geq 4,0$ ммоль/л) (n=59)	Контрольная группа (n=45)					
С	67 (56,8%)	73 (81,1%)	13,74	0,00021	0,3059	0,1611	0,581
Т	51 (43,2%)	17 (18,9%)			3,2687	1,7213	6,207
Генотип	Частота (%)		$\chi^2$	p	OR		



	Пациенты с нормальным уровнем ЛПНП ( $\geq 4,0$ ммоль/л) (n=11)	Контрольная группа (n=45)				Нижн, гр, 95% CI	Верхн, гр, 95% CI
С	13 (59,1%)	73 (81,1%)	4,81	0,028		0,3364	0,1237
Т	9 (40,9%)	17 (18,9%)				2,9729	1,093

Также было изучены содержание ЛПНП в зависимости от разных вариантов аллелей гена IL-1 $\beta$  -3953 С/Т (rs1143634) среди больных с ИБС в пожилом возрасте. При распределении аллелей С и Т у больных с повышенным и целевым уровнем ЛПНП оказалось, что у 56,7% больных, имевших высокие значения от целевого уровня ЛПНП имелась Т аллель ( $\chi^2=29$ ;  $p<0,0001$ ), тогда как у больных с целевым уровнем ЛПНП этот показатель равнялся тоже 31,2%, ( $\chi^2=-0,11$ ;  $p=0,21$ ), (таб. 5.15).

Таблица 5.15.

Распределение частот аллелей гена IL-1 $\beta$  -3953 С/Т (rs1143634) у больных ИБС в пожилом возрасте и здоровых индивидов в зависимости от уровня ЛПНП в крови

Генотип	Частота (%)		$\chi^2$	P	OR	Нижн, гр, 95% CI	Верхн, гр, 95% CI
	Пациенты с повышенным уровнем ЛПНП ( $\geq 4,0$ ммоль/л) (n=52)	Контроль (n=45)					
С	45 (43,3%)	73 (81,1%)	29	<0,0001	0,1776	0,0923	0,342
Т	59 (56,7%)	17 (18,9%)					
Генотип	Частота (%)		$\chi^2$	P	OR	Нижн, гр, 95% CI	Верхн, гр, 95% CI
	Пациенты с нормальным уровнем ЛПНП ( $\geq 4,0$ ммоль/л) (n=8)	Контроль (n=45)					
С	11 (68,8%)	73 (81,1%)	-	0,11	0,21	0,5123	0,1572
Т	5 (31,2%)	17 (18,9%)					

Кроме всех перечисленных диагностических методов, были выявлены связи некоторых цитокинов с полиморфным локусом - 3953 С/Т (rs1143634) гена IL-1 $\beta$ . Больные имевшие



гетерозиготные С/Т и гомозиготные Т/Т генотипы гена IL-1 $\beta$  3953 С/Т (rs1143634) имели на 6,6 и 13 пг/мл выше показатели концентрации IL-1 $\beta$  по сравнению с гомозиготным С/С генотипом ( $p_1 < 0,0001^*$ ,  $p_2 < 0,0001^*$ ). У больных с гетерозиготным С/Т и гомозиготным Т/Т генотипом гена IL-1 $\beta$  3953 С/Т (rs1143634) показатели противовоспалительного цитокина IL-10 были на 1,5 и 1,9 пг/мл ниже показателей гомозиготного С/С генотипа гена IL-1 $\beta$  3953 С/Т (rs1143634), ( $p_1 < 0,0005^*$ ,  $p_2 < 0,0001^*$ ) (таб. 5.16).

Таблица 5.16.

*Уровень концентрации некоторых цитокинов в зависимости от полиморфизма локуса -3953С>Т (rs1143634) гена IL-1 $\beta$  у больных ИБС в молодом возрасте*

Показатели концентрации и цитокинов	Генотип IL-1 $\beta$ Т/С 3953			P-value
	С/С	С/Т	Т/Т	
	1	2	3	
IL-1 $\beta$ пг/мл	63,4 $\pm$ 5,86	70 $\pm$ 6,2	76,4 $\pm$ 7,2	1vs2: <0,0001*; 1vs3: <0,0001*
IL-10 пг/мл	13,7 $\pm$ 1,6	12,2 $\pm$ 1,39	11,8 $\pm$ 1,29	1vs2: <0,0005*; 1vs3: <0,0001*

Как видно, из таблицы 5.16. показатели провоспалительного цитокина IL-1 $\beta$  были статистически выше у больных с гомозиготным генотипом Т/Т, чем у больных с гомозиготным С/С и гетерозиготным С/Т генотипом полиморфного локуса -3953 С/Т (rs1143634) гена IL-1 $\beta$ . Кроме того, показатели противовоспалительного цитокина IL-10 у этих же больных с Т/Т генотипом были статистически снижены, чем у больных с генотипами С/С и С/Т полиморфного локуса -3953 С/Т (rs1143634) гена IL-1 $\beta$ .

### Заключение главы

Таким образом, по данным нашего исследования было выявлено, что среди больных с ИБС молодого возраста на 24%, а у больных с ИБС пожилого возраста на 34,4 % встречается чаще аллель Т гена IL-1 $\beta$  -3953 С/Т (rs1143634), по сравнению с лицами контрольной группы. В то время как, среди больных с ИБС было выявлено, что аллель Т гена IL-1 $\beta$  -3953 С/Т (rs1143634) на 10,4% чаще встречается у мужчин пожилого возраста по сравнению с молодыми.



При сравнении больных в зависимости от клинических проявлений ИБС было выявлено, что аллель Т во всех группах встречалась чаще, чем среди мужчин контрольной группы. У больных с ИБС с повышенным уровнем ЛПНП аллель Т гена IL-1 $\beta$  (С3953Т) rs1143634 в молодом возрасте на 2,3%, в пожилом возрасте на 25,5% встречалась чаще, чем среди больных с нормальным уровнем ХС ЛПНП. При анализе взаимосвязи содержания полиморфизма С/Т и Т/Т гена IL-1 $\beta$  3953 С/Т (rs1143634) и провоспалительного IL-1 $\beta$ , было выявлено, что показатели провоспалительного IL-1 $\beta$  были выше по сравнению с больными с С/С генотипом.

Показатели противовоспалительного цитокина IL-10 у этих же больных с С/Т и Т/Т генотипом были статистически снижены, чем у больных с генотипами С/С полиморфного локуса -3953 С/Т (rs1143634) гена IL-1 $\beta$ . Больные имеющие С/Т и Т/Т генотипы более предрасположены к нарушению цитокинового баланса и атеросклеротическому изменению, что в свою очередь ухудшает клиническое течение основного заболевания и в связи с этим требует более тщательного контроля и индивидуализированного подбора лечения пациентов для быстрой трансформации ИБС в стабильное течение и устранение кардиоваскулярных катастроф.

#### **Полиморфизм локуса - 1082 G/A (rs1800896) гена IL-10 у мужчин с ИБС в молодом возрасте в зависимости от цитокинового статуса**

В данном исследовании мы провели распределение частот аллелей и генотипов локуса -1082 G/A (rs1800896) гена IL-10 у больных с ИБС для установления «неблагоприятного» состояния, приводящего к высокой вероятности развития заболевания в узбекской популяции. Были изучены особенности распределения частот аллелей и генотипов полиморфного варианта 1082 G/A (rs1800896) гена IL-10 у 70 больных с ИБС молодого возраста, у 60 пациентов с ИБС пожилого возраста и 45 здоровых лиц узбекской принадлежности.

При анализе частот аллелей G/A полиморфизма гена IL-10 обнаружено, что в группе больных ИБС в молодом возрасте аллель G на 25,5% встречается чаще, чем среди группы здоровых лиц. Аллель A в отличие от аллеля G на 25,5% чаще встречается в



контрольной группе по сравнению с больными ( $\chi^2=14,25$ ;  $p=0,0001$ ), (таб. 5.17).

Таблица 5.17.  
Распределение частот аллелей 1082 G/A (rs1800896) гена IL-10 у больных с ИБС в молодом возрасте и здоровых индивидов

Полиморфизм	Алели	Частота (%)		$\chi^2$	p	OR (95%CI)	RR (95%CI)
		Больные с ИБС в молодом возрасте (n=70)	Контрольная группа (n=45)				
IL-10 1082 G/A rs1800896	G	87 (62,1%)	33 (36,6%)	14,25	0,0001	0,3527(0,2039-0,6102)	0,5307(0,77-0,747)
	A	53 (37,8%)	57 (63,3%)				

При изучение частот полиморфизма локуса 1082 G/A (rs1800896) гена IL-10 было выявлено, что среди больных с ИБС в молодом возрасте по отношению к контрольной группе гомозиготный вариант G/G в позиции -1082 IL-10 встречался на 29,8% больше, ( $\chi^2=14,69$ ;  $p<0,0001$ ), гомозиготный вариант A/A на 21,3% и гетерозиготный вариант G/A встречался на 8,5% меньше ( $\chi^2=2,44$ ;  $p=0,11$ ), (таб. 5.18).

Таблица 5.18.  
Распределение частот полиморфного локуса гена IL-10 G/A 1082 (rs1800896) у больных с ИБС в молодом возрасте и здоровых индивидов

Полиморфизм	Генотипы	Частота (%)		$\chi^2$	p	OR (95%CI)	RR (95%CI)
		Больные с ИБС в молодом возрасте (n=70)	Контрольная группа (n=45)				
IL-10 1082 G/A rs1800896	A/A	10 (14,3%)	16 (35,6%)	2,44	0,11	2,112(0,8203-5,4376)	1,4277(0,9343-2,1816)
	G/A	33 (47,1%)	25 (55,6%)				
	G/G	27 (38,6%)	4 (8,8%)	14,69	0,0001	10,8(2,902-40,1924)	4,7692(1,8193-12,5026)

По данным таблицы 5.19. можно увидеть, что среди больных ИБС в пожилом возрасте аллель G на 24,2% встречается чаще, чем среди здоровых лиц. Аллель A чаще встречается в группе контроля и составляет также 24,2%, ( $\chi^2=12,02$ ;  $p=0,0005$ ).

Среди больных с ИБС в пожилом возрасте по отношению к контрольной группе гомозиготный вариант G/G в позиции -1082 IL-10 встречался на 11,2% больше, ( $\chi^2=15,23$ ;  $p<0,0001$ ),



гомозиготный вариант А/А на 32,3% меньше и гетерозиготный вариант G/A на 21,1%, ( $\chi^2=10,22$ ;  $p=0,001$ ) больше (таб. 5.20).

**Таблица 5.19.**  
Распределение частот аллелей 1082 G/A (rs1800896) гена IL-10 у больных с ИБС в пожилом возрасте и здоровых индивидов

Полиморфизм	Алели	Частота (%)		$\chi^2$	p	OR (95%CI)	RR (95%CI)
		Больные с ИБС в пожилом возрасте (n=60)	Контрольная группа (n=45)				
IL-10 1082 G/A rs1800896	G	73 (60,8%)	33 (36,6%)	12,02	0,005	0,3727 (0,2121-0,6552)	0,568 (0,4073-0,7922)
	A	47 (39,2%)	57 (63,3%)				

**Таблица 5.20.**  
Распределение частот полиморфного локуса 1082 G/A (rs1800896) гена IL-10 у больных с ИБС в пожилом возрасте и здоровых индивидов

Полиморфизм	Генотипы	Частота (%)		$\chi^2$	p	OR (95%CI)	RR (95%CI)
		Больные с ИБС в пожилом возрасте (n=60)	Контрольная группа (n=45)				
IL-10 1082 G/A rs1800896	A/A	4 (3,3%)	16 (35,6%)	10,22	0,01	6,24 (1,8696-20,8269)	2,048 (1,4056-2,9839)
	G/A	39 (76,7%)	25 (55,6%)				
	G/G	17 (20%)	4 (8,8%)	15,23	<0,01	17 (3,6265-79,6917)	4,2 (1,693-10,4192)

При анализе частот аллелей полиморфизма гена IL-10 обнаружено, что в группе больных ИБС в молодом возрасте аллель G на 1,3% встречается чаще, чем среди больных ИБС в пожилом возрасте. Аллель A в отличие от аллеля G тоже на 1,3% встречается чаще у больных с ИБС в пожилом возрасте по сравнению с больными ИБС молодого возраста ( $\chi^2=0,11$ ;  $p=0,74^*$ ), (таб. 5.21).

При изучение частот полиморфизма локуса 1082 G/A (rs1800896) гена IL-10 было выявлено, что среди больных с ИБС в молодом возрасте по отношению к больным с ИБС в пожилом возрасте гомозиготный вариант G/G в позиции -1082 IL-10 встречался на 18,6% больше ( $\chi^2=0,47$ ;  $p=0,49$ ), гомозиготный вариант A/A на 11% больше и гетерозиготный вариант G/A на 29,6% меньше, ( $\chi^2=3,07$ ;  $p=0,079$ ), (таб. 5.22.).



Таблица 5.21.

Распределение частот аллелей 1082 G/A (rs1800896) гена IL-10 у больных с ИБС в молодом и пожилом возрасте

Полиморфизм	Алели	ИБС молодой возраст (n=70)	ИБС пожилой возраст (n=60)	$\chi^2$	p	OR (95%CI)	RR (95%CI)
IL-10 1082 G/A rs1800896	G	87 (62,1%)	73 (60,8%)	0,05	0,82	0,9462 (0,5733-1,5616)	0,9707 (0,7424-1,2694)
	A	53 (37,8%)	47 (39,2%)				

Таблица 5.22.

Распределение частот полиморфного локуса 1082 G/A (rs1800896) гена IL-10 у больных с ИБС в молодом и пожилом возрасте

Полиморфизм	Генотипы	Больные с ИБС в молодом возрасте (n=70)	Больные с ИБС в пожилом возрасте (n=60)	$\chi^2$	p	OR (95%CI)	RR (95%CI)
IL-10 1082 G/A rs1800896	A/A	10 (14,3%)	4 (3,3%)	3,07	0,079	0,3385 (0,0971-1,1799)	0,5275 (0,2243-1,2404)
	G/A	33 (47,1%)	39 (76,7%)				
	G/G	27 (38,6%)	17 (20%)	0,47	0,49	0,6353 (0,1716-2,3516)	0,7395 (0,2982-1,8337)

В зависимости от клинического варианта ИБС нами были изучены особенности распределения частот аллелей и генотипов полиморфного варианта гена IL-10 -1082 G/A (rs1800896) у больных с разными вариантами нестабильной стенокардии и здоровых индивидов.

При анализе частот аллелей G/A полиморфизма гена IL-10 обнаружено, что аллель G в группе больных в молодом возрасте с ИБС встречается достоверно чаще, чем в группе практически здоровых лиц (42,1% по сравнению с 36,6%, соответственно). Аллель A в отличие от аллели G чаще встречается в контрольной группе и составляет 63,3% и 57,9% соответственно, ( $\chi^2=0,33$ ;  $p=0,56$ ), (таб. 5.23).

Изучение полиморфизма генотипов (таб. 5.24) показывает, что в группе больных с ИБС частота гомозиготного варианта G/G в позиции -1082 полиморфизма гена IL-10 встречался на 1,7% выше контрольной группы ( $\chi^2=+0,09$ ;  $p=1,0$ ), гомозиготный вариант A/A на 9,3% меньше и гетерозиготный вариант G/A на 7,6% больше по сравнению с контрольной группой ( $\chi^2=0,48$ ;  $p=0,48$ ).



**Таблица 5.23.**  
Распределение частот аллелей 1082 G/A (rs1800896) гена IL-10 у больных с ВВС в молодом возрасте и здоровых индивидов

Полиморфизм	Алели	Частота (%)		$\chi^2$	p	OR (95%CI)	RR (95%CI)
		Больные с ВВС (n=19)	Контрольная группа (n=45)				
IL-10 1082 G/A rs1800896	G	16 (42,1%)	33 (36,6%)	0,33	0,56	0,7961 (0,3672-1,7256)	0,9334 (0,7355-1,1846)
	A	22 (57,9%)	57 (63,3%)				

**Таблица 5.24.**  
Распределение частот генотипов 1082 G/A (rs1800896) гена IL-10 у больных с ВВС в молодом возрасте и здоровых индивидов

Полиморфизм	Генотипы	Частота (%)		$\chi^2$	p	OR (95%CI)	RR (95%CI)
		Больные с ВВС (n=19)	Контрольная группа (n=45)				
IL-10 1082 G/A rs1800896	A/A	5 (26,3%)	16 (35,6%)	0,48	0,48	1,536 (0,4546-5,1895)	1,1276 (0,813-1,564)
	G/A	12 (63,2%)	25 (55,6%)				
	G/G	2 (10,5%)	4 (8,8%)	+0,09	1,0	1,6 (0,2226-11,4985)	1,1429 (0,6183-2,1123)

При анализе частот аллелей G/A полиморфизма гена IL-10 обнаружено, что аллель G в группе больных с ПСН встречается достоверно чаще на 30,4%, чем в группе практически здоровых лиц. Аллель A в отличие от аллели G тоже на 30,4% чаще встречается в контрольной группе ( $\chi^2=18,058$ ;  $p<0,001$ ), (таб. 5.25).

**Таблица 5.25.**  
Распределение частот аллелей 1082 G/A (rs1800896) гена IL-10 у больных с ПСН и здоровых индивидов

Полиморфизм	Алели	Частота (%)		$\chi^2$	p	OR (95%CI)	RR (95%CI)
		Больные с ПСН (n=22)	Контрольная группа (n=45)				
IL-10 1082 G/A rs1800896	G	27 (61,4%)	33 (36,6%)	7,29	0,06	0,3645 (0,1734-0,7663)	0,714 (0,5503-0,9265)
	A	17 (38,6%)	57 (63,3%)				

Изучение полиморфизма генотипов (таб. 5.26) показывает, что в группе больных с ПСН частота гомозиготного варианта G/G в позиции -1082 полиморфизма гена IL-10 встречалась на 27,6% чаще контрольной группы ( $\chi^2=0,52$ ;  $p=0,007$ ), гомозиготный



вариант А/А на 22% реже и гетерозиготный вариант G/A на 5,6% больше по сравнению контрольной группы ( $\chi^2=0,16$ ;  $p=0,33$ ).

Таблица 5.26.  
Распределение частот генотипов 1082 G/A (rs1800896) гена IL-10 у больных с ПСН и здоровых индивидов

Полиморфизм	Генотипы	Частота (%)		$\chi^2$	p	OR (95%CI)	RR (95%CI)
		Больные с ПСН (n=22)	Контрольная группа (n=45)				
IL10 1082 G/A rs1800896	A/A	3 (13,6%)	16 (35,6%)	+0,16	0,33	2,3467 (0,5658-9,7328)	1,2126 (0,9062-1,6227)
	G/A	11 (50%)	25 (55,6%)				
	G/G	8 (36,4%)	4 (8,8%)	+0,52	0,007	10,6667 (1,9085-59,6174)	2,5263 (1,1088-5,7562)

При анализе частот аллелей G/A полиморфизма гена IL-10 обнаружено, что аллель G в группе больных в молодом возрасте с ОКС встречается достоверно чаще, чем в группе практически здоровых лиц (72,9% по сравнению с 36,6%, соответственно), аллель А в отличие от аллели G чаще встречается в контрольной группе и составляет 63,3% и 27,1% соответственно ( $\chi^2=16,46$ ;  $p<0,0001$ ), (таб. 5.27).

Таблица 5.27.  
Распределение частот аллелей 1082 G/A (rs1800896) гена IL-10 у больных с ОКС и здоровых индивидов

Полиморфизм	Алели	Частота (%)		$\chi^2$	p	OR (95%CI)	RR (95%CI)
		Больные с ОКС (n=24)	Контрольная группа (n=45)				
IL10 1082 G/A rs1800896	G	35 (72,9%)	33 (36,6%)	16,46	<0,001*	0,215 (0,0998-0,4633)	0,596 (0,4553-0,78)
	A	13 (27,1%)	57 (63,3%)				

При изучение полиморфизма генотипов (таб. 5.28) было выявлено, что в группе больных с ОКС частота гомозиготного варианта G/G в позиции -1082 полиморфизма гена IL-10 встречался на 45,4% выше контрольной группы ( $\chi^2=15,25$ ;  $p<0,0001$ ), гомозиготный вариант А/А на 28,3% меньше и гетерозиготный вариант G/A на 18,1% меньше по сравнению контрольной группы ( $\chi^2=0,18$ ;  $p=0,29$ ).

При изучение среднего значения ЛПНП в зависимости от разных вариантов аллелей гена IL-10 -1082 G/A (rs1800896) у



больных с ИБС в молодом возрасте и контрольной группы. При распределении аллелей G и A у больных с повышенным и целевым уровнем ЛПНП оказалось, что у 61% больных, имевших высокие значения от целевого уровня ЛПНП имелись G аллель ( $\chi^2=12,11$ ;  $p=0,0005$ ), тогда у больных с целевым уровнем ЛПНП этот показатель равнялся 68,2% ( $\chi^2=7,17$ ;  $p=0,007$ ), (таб. 5.29.).

Таблица 5.28.  
Распределение частот генотипов 1082 G/A (rs1800896) гена IL-10 у больных с ОКС и здоровых индивидов

Полиморфизм	Генотипы	Частота (%)		$\chi^2$	p	OR (95%CI)	RR (95%CI)
		Больные с ОКС (n=24)	Контрольная группа (n=45)				
IL10 1082 G/A rs1800896	A/A	2 (8,3%)	16 (35,6%)	+0,18	0,29	2,88 (0,5499-15,0821)	1,2089 (0,9326-1,5671)
	G/A	9 (37,5%)	25 (55,6%)				
	G/G	13 (54,2%)	4 (8,8%)	15,25	<0,0001	26 (4,0945-165,101)	3,7778 (1,5789-9,039)

Таблица 5.29.  
Распределение частот аллелей гена IL-10 -1082 G/A (rs1800896) у больных ИБС в молодом возрасте и здоровых индивидов в зависимости от уровня ЛПНП в крови

Генотип	Частота (%)		$\chi^2$	P	OR	Нижн, гр, 95% CI	Верхн, гр, 95% CI
	Пациенты с повышенным уровнем ЛПНП ( $\geq 4,0$ ммоль/л) (n=59)	Контрольная группа (n=45)					
G	72 (61%)	33 (36,7%)	12,11	0,0005	0,5679	0,4077	0,7912
A	46 (39%)	57 (63,3%)					
Генотип	Частота (%)		$\chi^2$	P	OR	Нижн, гр, 95% CI	Верхн, гр, 95% CI
	Пациенты с нормальным уровнем ЛПНП ( $\geq 4,0$ ммоль/л) (n=11)	Контрольная группа (n=45)					
G	15 (68,2%)	31 (34,4%)	7,17	0,007	0,7719	0,6262	0,9515
A	7 (31,8%)	59 (65,6%)					

У больных с ИБС в пожилом возрасте при распределении аллелей G и A у больных с повышенным и целевым уровнем ЛПНП оказалось, что у 66,3% больных, имевших высокое значение ЛПНП имели G аллель ( $\chi^2=13,28$ ;  $p=0,0002$ ), тогда как у больных с



целевым уровнем ЛПНП G аллель встречался в 50% случаях ( $\chi^2=1,32$ ;  $p=0,25$ ), (таб. 5.30.).

Таблица 5.30.

Распределение частот аллелей гена IL-10 -1082 G/A (rs1800896) у больных ИБС в пожилом возрасте и здоровых индивидов в зависимости от уровня ЛПНП в крови

Генотип	Частота (%)		$\chi^2$	P	OR	Нижн, гр, 95% CI	Верхн, гр, 95% CI
	Пациенты повышенным уровнем ЛПНП ( $\geq 4,0$ ммоль/л) (n=49)	Контрольная группа (n=45)					
G	62 (66,3%)	33 (36,7%)	13,28	0,0002	0,5668	0,4118	0,7801
A	36 (33,7%)	57 (63,3%)			0,3362	0,1857	0,6087
Генотип	Частота (%)		$\chi^2$	P	OR	Нижн, гр, 95% CI	Верхн, гр, 95% CI
	Пациенты нормальным уровнем ЛПНП ( $\geq 4,0$ ммоль/л) (n=11)	Контрольная группа (n=45)					
G	11 (50%)	33 (36,7%)	1,32	0,25	0,8947	0,7325	1,0928
A	11 (50%)	57 (63,3%)			0,5789	0,2263	1,4811

Нами был проведен анализ по выявлению связи некоторых цитокинов с полиморфным локусом -1082 G/A (rs1800896) гена IL-10. Больные имевшие гетерозиготные G/A и гомозиготные G/G генотипы гена IL-10 -1082 G/A (rs1800896) имели на 4,55 и 13,25 пг/мл выше показатели концентрации IL-1 $\beta$  по сравнению с гомозиготным A/A генотипом. У больных с гетерозиготным G/A и гомозиготным G/G генотипом гена IL-10 -1082 G/A (rs1800896) уровень IL-10 были на 0,62 и 2,6 пг/мл ниже уровня гомозиготного A/A генотипа (таб. 5.31).

Таблица 5.31.

Уровень концентрации некоторых цитокинов в зависимости от полиморфизма локуса -1082 G/A (rs1800896) гена IL-10 у больных ИБС

Показатели концентрации цитокинов	Генотип IL-1 G/A 1082			P-value
	G/G	G/A	A/A	
	1	2	3	
IL-1 $\beta$ пг/мл	75,04 $\pm$ 7,25	66,34 $\pm$ 6,35	61,79 $\pm$ 3,86	1vs2: <0,001*; 1vs3: <0,001*
IL-10 пг/мл	11,38 $\pm$ 1,15	13,36 $\pm$ 1,56	13,98 $\pm$ 0,79	1vs2: <0,001*; 1vs3: <0,001*

Как видно, на таблице 5.31. показатели провоспалительного цитокина IL-1 $\beta$  были статистически выше у пациентов с гомозиготным генотипом G/G, чем у пациентов с гомозиготным



А/А и гетерозиготным G/A генотипом полиморфного локуса -1082 G/A (rs1800896) гена IL-10. Кроме того, показатели противовоспалительного цитокина IL-10 у этих же больных с G/G, генотипом были статистически снижены, чем у больных с генотипами G/A и A/A полиморфного локуса -1082 G/A (rs1800896) гена IL-10.

### Заключение главы

Таким образом, по данным нашего исследования было выявлено, что среди больных с ИБС в молодом возрасте аллель G гена IL-10 на 25,5% и у больных с ИБС в пожилом возрасте на 24,2% чаще встречается, чем среди лиц контрольной группы. При сравнении больных в зависимости от клинических проявлений ИБС было выявлено что аллель G во всех группах встречался чаще, чем среди лиц контрольной группы. У больных с ИБС с повышенным уровнем ЛПНП аллель G гена IL-10 (G1082T) rs1800896 в молодом возрасте на 61%, у больных пожилого возраста на 66,3% чаще встречались, чем среди контрольной группы. Больные с G/G и G/A аллелями гена IL-10 (G1082T) rs1800896 более предрасположены к нарушению цитокинового баланса и атеросклеротическому изменению, что в свою очередь ухудшает клиническое течение основного заболевания. Все выше сказанное способствует своевременному выявлению больных с патогенными аллелями и полиморфным вариантом гена IL-10 (G1082T) rs1800896 и подбора индивидуализированного подхода к лечению для улучшения прогноза ИБС.



## ГЛАВА 6.

### Определение эффективности фармакотерапии левокарнитина и L-аргинина гидрохлорида у больных с ишемической болезнью сердца в зависимости от полиморфизма генов IL-1 $\beta$ 3953 C/T (rs1143634) и 1082 G/A (rs1800896) гена IL-10

Несмотря на большой арсенал лекарственных средств, применяемых с целью безопасной и эффективной фармакотерапии ИБС, на сегодняшний день этот вопрос является важным в современной кардиологии. В связи с этим, современный взгляд к лечению ИБС представляет две основные цели: устранение симптомов и предотвращение КВО [123]. В нынешнее время к назначаемому лекарственному препарату предъявляют большие требования: препарат должен быть высокоэффективным, максимально удобным для применения, с минимальным побочным действием [101]. При лечении пациентов с ИБС с одним и тем же препаратом фармакологический эффект у этих пациентов бывает разным и это зависит от генотипа каждого индивида. Индивидуальная вариабельность лекарственного ответа зависит от клиническо-генетических факторов, возраста, пола, функции печени, почек и степень влияния которых широко варьируется для различных препаратов [89].

Генетические особенности больных, связанных с измененным фармакологическим ответом, можно выявить при проведении фармакогенетического тестирования. Главная цель фармакогенетического тестирования является выявление конкретных генотипов по SNP полиморфизму, связанных с изменением фармакологического ответа [55, 122]. Фармакогенетическое тестирование позволяет определять эффективность и безопасность терапии, выбрать наиболее эффективное лекарство в качестве первоочередного терапевтического средства, что позволяет уменьшить количество и дозу лекарственных препаратов, необходимых для адекватного лечения. Целесообразным считается применение фармакогенети-



ческого тестирования при частоте встречаемости полиморфизмов исследуемого гена более чем в 20% случаев [56, 57].

Генетические особенности генома пациента представляет собой однонуклеотидный полиморфизмы в генах (замена, вставки, делеции), кодирующие белки, которые участвуют в процессах фармакокинетики и фармакодинамики лекарственных средств, которые могут определять генетический вклад в индивидуальный фармакологический ответ. Выявление таких замен с помощью фармакогенетического тестирования позволяет прогнозировать фармакологический ответ на лекарственных средств и, индивидуально подойти к выбору препарата и его режима дозирования, а иногда определять и тактику ведения больных [17].

Из представленных выше данных можно отметить, что частота встречаемости значимых аллелей Т/Т в гомозиготном виде составляет 22,8% для гена IL-1 $\beta$  (Т3953С) rs1143634; а для полиморфного варианта G/G гена противовоспалительного цитокина IL-10 (G1082A) rs1800896 частота встречаемости гетерозигот составляет 44,2%.

### **Эффективность терапии больных с ИБС в молодом возрасте с учётом уровня про- и противовоспалительных цитокинов в крови в зависимости от аллельного варианта 3953 С/Т (rs1143634) гена IL-1 $\beta$**

В данной главе мы изучили эффективность терапии левокарнитина+L-аргинина гидрохлогидра (левокарнитина+L-аргинина гидрохлорид) в дозе 100 мл/сут в течение 5 суток с переходом на таблетки левокарнитина в дозе 500 мг/сут и сироп Тивортина по 5 мл 3 раза в сутки в течение 1 месяца у больных ИБС ассоциированной с различными аллельными вариантами гена IL-1 $\beta$  3953 С/Т (rs1143634). В ходе исследования мы изучили динамику изменения уровня ЛПНП до и после лечения левокарнитина+L-аргинина гидрохлоридом в комплексе базисной терапии.

Пациенты с гомозиготными генотипами Т/Т гена IL-1 $\beta$  до лечения имели статистически высокие показатели ЛПНП, чем гомозиготный вариант С/С и гетерозиготный С/Т генотип. После проведенного лечения пациенты имевшие генотипы С/С, С/Т и Т/Т не достигли целевого уровня, но у пациентов с гетерозиготным



генотипом С/С уровень ЛПНП снизилось на  $0,94 \pm 0,72$  ммоль/л, у пациентов с гомозиготным вариантом Т/Т и С/Т гена IL-1 $\beta$  уровень ЛПНП снизились на  $0,77 \pm 0,73$  и  $0,89 \pm 0,71$  ммоль/л (таб.6.1).

Таблица 6.1.  
Разница уровня ЛПНП до назначения левокарнитина и L-аргинина гидрохлорида и после его назначения в зависимости от 3953 Т/С (rs1143634) полиморфизма гена IL-1 $\beta$  у больных с ИБС

Ген	Генотип	Уровень ЛПНП до лечения (ммоль/л)	Уровень ЛПНП после лечения (ммоль/л)	Разница уровня ЛПНП (ммоль/л)
IL-1 $\beta$ Т/С 3953	1 С/С, n=27	$4,44 \pm 0,72$	$3,5 \pm 0,71$	$0,94 \pm 0,72$
	2-С/Т, n=26	$4,54 \pm 0,66$	$3,66 \pm 0,76$	$0,89 \pm 0,71$
	3-Т/Т, n=17	$4,83 \pm 0,8$	$4,06 \pm 0,5$	$0,77 \pm 0,73$
	P-value	1vs2: >0,05 1vs3: <0,001*	1vs2: >0,05 1vs3: <0,001*	1vs2: <0,05* 1vs3: <0,001*

В ходе лечения в течение месяца из 38 пациентов у 14 (36,8%) пациентов с генотипом С/С, 15 (39,5%) пациентов с генотипом С/Т и 9 (23,7%) пациентов с генотипом Т/Т гена IL-1 Т/С 511 достигли целевого значения ( $\leq 4,0$  ммоль/л). 32 пациентов (С/С-40,6%; С/Т-34,4%; Т/Т-25%) несмотря на проводимую терапию имели повышенный уровень ЛПНП ( $\geq 4,0$  ммоль/л) и не достигли целевого уровня ХС ЛПНП, среди больных с генотипом Т/Т их было больше (таб. 6.2).

Таблица 6.2.  
Достижение целевых цифр ЛПНП в зависимости от 3953 Т/С (rs1143634) полиморфизма гена IL-1 $\beta$

Генотип	Достигли целевых ЛПНП ( $\leq 4,0$ ммоль/л), n=38	Не достигли целевых ЛПНП ( $\geq 4,0$ ммоль/л), n=32
С/С	14 (36,8%)	13 (40,6%)
С/Т	15 (39,5%)	11 (34,4%)
Т/Т	9 (23,7%)	8 (25%)

При изучение показателей цитокинового статуса было выявлено что, пациенты с гетерозиготным генотипом С/Т и гомозиготным генотипом Т/Т до лечения в отличие от пациентов, имевших гомозиготный вариант С/С гена IL-1 $\beta$  (С3953Т) rs1143634 имели статистически высокие показатели



провоспалительного цитокина IL-1 $\beta$ , после проведенной комплексной терапии с включением левокарнитина+L-агринина гидрохлорида данные показатели снизились, но не достигли целевых значений. Показатели противовоспалительного цитокина IL-10 у больных с гомозиготным генотипом С/С и гетерозиготным генотипом С/Т повысились на  $7,66 \pm 0,7$  и  $6,87 \pm 0,5$  пг/мл, а у больных с гомозиготным вариантом Т/Т на  $6,23 \pm 0,7$  пг/мл, это еще раз говорит о том, что пациенты с гомозиготным генотипом Т/Т плохо поддаются лечению, чем с гомозиготным генотипом С/С и гетерозиготным генотипом С/Т полиморфизма гена IL-1 $\beta$  3953 Т/С (rs1143634) (таб.6.3).

Таблица 6.3.

Уровень показателей цитокинового статуса до и после назначения левокарнитина+L-агринина гидрохлорида в зависимости от от 3953 Т/С (rs1143634) полиморфизма гена IL-1 $\beta$

Показатели цитокинового статуса	Генотип IL-1 Т/С 3953					
	С/С, n=31		С/Т, n=22		Т/Т, n=44	
	До	После	До	После	До	После
IL-1 $\beta$ пг/мл	$63,4 \pm 5,8$ 6	$28,91 \pm 6,59$	$70,1 \pm 6,2$ 4	$40,7 \pm 11,6$ 9	$76,45 \pm 7,26$	$52,88 \pm 1,4,7$
	<0.001*		<0.001*		<0.001*	
IL-10 пг/мл	$13,7 \pm 1,6$ 7	$21,36 \pm 1,66$	$12,23 \pm 1,39$	$19,1 \pm 2,0$	$11,75 \pm 1,3$	$17,98 \pm 1,13$
	<0.001*		<0.001*		<0.001*	

### Заключение по главе

Таким образом, показатели ЛПНП до лечения были высокие у всех трех генотипов носителей гена IL-1 $\beta$  (С3953Т) rs1143634, после коррекции базисной терапией и левокарнитина+L-агринина гидрохлоридом носители генотипов С/С, С/Т и Т/Т гена IL-1 $\beta$  (Т511С) rs1143634 не достигли целевого уровня, но у пациентов с гетерозиготным генотипом С/С уровень ЛПНП снизилось на  $0,94 \pm 0,72$  ммоль/л, у пациентов с гомозиготным вариантом Т/Т и С/Т гена IL-1 $\beta$  уровень ЛПНП снизились на  $0,77 \pm 0,73$  и  $0,89 \pm 0,71$  ммоль/л. А также при исследовании



цитокриновых показателей установлено, что пациенты с гомозиготным генотипом С/С имели значительно большую положительную динамику, так показатели провоспалительного цитокина IL-1 $\beta$  снизилась на  $28,9 \pm 6,59$  пг/мл, а показатели противовоспалительного цитокина IL-10 повысились до  $21,6 \pm 1,66$  пг/мл. Эффективность фармакотерапии левокарнитина+L-агринина гидрохлоридом, выше у больных ИБС ассоциированной с носителем гетерозиготного аллельного варианта С/Т и гомозиготного варианта Т/Т гена IL-1 $\beta$  (T511C) rs16944, чем у носителей нормальной гомозиготы С/С, что свидетельствует о рациональной коррекции эндотелиальной дисфункции, которая является одним из ранних признаков тяжелых форм сосудистой патологии. Использованная технология лечения позволила значительно улучшить эффективность применения фармакологических средств в лечении ИВС особенно в молодом возрасте.

**Оценить эффективность терапии больных ИБС в молодом возрасте с учётом уровня про- и противовоспалительных цитокинов в крови в зависимости от аллельного варианта гена IL-10 в позиции 1082G/A (rs1800896)**

Для изучения роли 1082 G/A (rs1800896) полиморфизма гена IL-10 на исход лечения препаратом левокарнитина+L-агринина гидрохлорида мы решили изучить липопротеидные показатели до и после лечения больных ИБС в молодом и пожилом возрасте. Пациенты с гомозиготными генотипами G/G гена IL-10 G/A 1082 до лечения имели статистически высокие показатели ЛПНП, чем гомозиготный вариант A/A и гетерозиготный G/A генотип. После проведенного лечения пациенты имевшие генотипы G/G, G/A и A/A не достигли целевого уровня, но у пациентов с гомозиготным генотипом A/A уровень ЛПНП снизилось на  $1,02 \pm 0,34$  ммоль/л, у пациентов с гомозиготным вариантом G/G и гетерозиготным G/A гена IL-1 $\beta$  уровень ЛПНП снизился на  $0,68 \pm 0,74$  ммоль/л и  $0,88 \pm 0,79$  ммоль/л, соответственно (таб. 6.4.).

Пациенты с генотипом G/G поддавались более тяжело к лечению и всего 10 пациентов достигли целевого уровня, тогда как пациенты с генотипом A/A 6 пациентов и с генотипом G/A 18 пациентов гена IL-10, достигли целевых показателей (таб. 6.5).



Разница уровня ЛПНП до назначения Левокарнитина+L-агринина гидрохлоридом и после его назначения в зависимости от 1082 G/A (rs1800896) полиморфизма гена IL-10

Таблица 6.4.

Ген	Генотип	Уровень ЛПНП до лечения (ммоль/л)	Уровень ЛПНП после лечения (ммоль/л)	Разница уровня ЛПНП (ммоль/л)
IL-10 G/A 1082 (rs1800896)	G/G, n=27	4,42±0,69	3,74±0,8	0,68±0,74
	G/A, n=40	4,53±1,79	3,65±0,8	0,88±0,79
	A/A, n=3	4,47±0,34	3,45±0,34	1,02±0,34
	P-value	1vs2: <0,05* 1vs3: <0,01*	1vs2: <0,05* 1vs3: <0,05*	1vs2: <0,01* 1vs3: <0,01*

Достижение целевых цифр ЛПНП в зависимости от 1082 G/A (rs1800896) полиморфизма гена IL-10

Таблица 6.5.

Генотип	Достигли целевых ЛПНП ( $\leq 1,8$ ммоль/л), n=38	Не достигли целевых ЛПНП ( $\geq 1,8$ ммоль/л), n=32
A/A	6 (15,8%)	4 (16,5%)
G/A	18 (47,4%)	15 (15,3%)
G/G	10 (26,3%)	13 (18,8%)

При исследовании показателей провоспалительного цитокина IL-1 $\beta$  также можно заметить, что пациенты с гомозиготным генотипом A/A гена IL-10 имели значительную разницу показателей после проводимой месячной терапии, разница составила 35,59±1,7, что также указывает о рациональной фармакотерапии данной группы больных (таб.4.2.3).

При исследовании показателей провоспалительного цитокина IL-10 было выявлено что, пациенты с гетерозиготным генотипом G/A и гомозиготным генотипом G/G до лечения в отличие от пациентов, имевших гомозиготный вариант A/A гена IL-10 (G1082A) rs1800896 имели статистически высокие показатели провоспалительного цитокина IL-1 $\beta$ , после проведенной комплексной терапии с включением левокарнитина+L-агринина гидрохлорида данные показатели снизились, но не достигли целевых значений. Показатели провоспалительного цитокина IL-10 у больных с гомозиготными генотипами A/A и гетерозиготного генотипа G/A повысились на 6,99±0,7 и 6,59±0,5 пг/мл, а у больных с гомозиготным генотипом G/G он повысился на 6,41±0,7 пг/мл, что говорит о том что гомозиготном генотипе G/G плохо поддается к



лечению, чем гомозиготные генотипы А/А и гетерозиготный генотип G/A полиморфизма гена IL-10 1082 G/A (rs1800896) (таб.6.6.).

Таблица 6.6.  
Уровень показателей цитокинового статуса до и после назначения  
Левокарнитина+L-агринина гидрохлоридом в зависимости от 1082 G/A  
(rs1800896) полиморфизма гена IL-10

Показатели цитокинового статуса	Генотип IL-10 1082 C/T					
	G/G, n=31		G/A, n=53		A/A, n=1	
	До	После	До	После	До	После
IL-1 β пг/мл	75,04±7,25	52,21±12,07	66,34±6,35	31,6±9,03	61,79±3,86	26,2±3,1
	<0,001*		<0,001*		<0,001*	
IL-10 пг/мл	11,58±1,15	17,99±0,99	13,36±1,56	19,95±2,41	13,98±0,79	20,97±1,24
	<0,001*		<0,001*		<0,001*	

### Заключение по главе

Таким образом установлено, что после коррекции базисной терапией и левокарнитина+L-агринина гидрохлоридом носители генотипов G/A и G/G гена IL-10 не достигли целевого уровня ЛПНП. Однако, пациенты с генотипом G/G поддавались более тяжело к лечению и всего 11 пациентов достигли целевого уровня, тогда как 17 пациентов с генотипом A/A и 14 пациентов с генотипом G/A достигли целевых показателей. При исследовании цитокиновых показателей установлено, что пациенты с гомозиготным генотипом A/A и гетерозиготным генотипом G/A имели больше положительной динамики. Так показатели провоспалительного цитокина IL-1β снизился у этих пациентов на 35,59±1,4 пг/мл и 34,74±2,3 пг/мл соответственно. Показатели противовоспалительного цитокина IL-10 у пациентов с гомозиготным генотипом G/G повысились на 3,7±0,5 пг/мл. Эффективность фармакотерапии левокарнитина+L-агринина гидрохлорида в целом не отличалось у больных НВС носителей гетерозиготного аллельного варианта G/A и гомозиготного варианта G/G гена IL-10 1082 G/A (rs1800896), чем у носителей нормального гомозиготного аллельного варианта A/A. Это свидетельствует о рациональном подборе левокарнитина+L-агринина гидрохлорида, который оказывает антиоксидантное, антигипоксантажное, нейропротекторное действие и значительно улучшает органную перфузию и снижает риск развития КВО.



## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время по данным ВОЗ болезни КВС с атеросклеротическим генезом является одним из основных причин летальности населения [150] и по прогнозам ВОЗ к 2030 году летальность от КВЗ может составить около 23,6 млн человек [20]. Среди КВЗ лидирующее место занимает ИБС и является причиной смертности более 50% случаев [213]. По данным Росстата, около 20% пациентов с ИБС умирают в трудоспособном возрасте, что приводит к значительным экономическим потерям [138]. В последнее десятилетие существует тенденция к «омоложению» ИБС, в том числе нестабильных вариантов стенокардии, что вызывает особую тревогу, так как лица, относящиеся к молодому возрасту, составляют основные активные трудовые и производственные ресурсы общества, определяющие социально-экономическую перспективу любого государства [137, 215, 216].

В развитии ИБС традиционные модифицируемые и немодифицируемые ФР играют важную роль, однако значимость этих факторов у мужчин в молодом возрасте носит дискуссионный характер [219, 220]. По результатам нашего исследования было показано, что в развитии ИБС у мужчин в молодом возрасте вовлечены все традиционные ФР, которые можно корригировать. Кроме того, у больных молодого возраста имелись сопутствующие патологии, которые тоже могли усугублять течение заболевания.

По данным нашего исследования было выявлено что распространенность традиционных ФР у мужчин в молодом и пожилом возрасте были одинаковы, что свидетельствует о необходимости контроля и своевременной коррекции модифицируемых ФР независимо от возраста, а также направить усилия на повышение уровня медицинской информативности.

Среди модифицируемых ФР особую роль играет дислипидемия ассоциированные с избыточным весом, который повышает риск развития КВЗ. По данным ряда эпидемиологических исследований в возрасте от 35 до 44 лет ожирением страдает 26,6% мужчин. В других исследованиях было установлено, что риск развития ИБС, АГ и СД существенно возрастает при ИМТ равных или выше 25 кг/м<sup>2</sup>. При ИМТ более 30



кг/м<sup>2</sup> летальность от КВЗ в 1,5-2 раза выше по сравнению с больными нормальной массой тела [136]. Частота встречаемости коронарных осложнений повышается на 10% при увеличении ИМТ на 1 единицу, а при повышении ИМТ от 20 до 30 кг/м<sup>2</sup> способствует к увеличению концентрации ЛПНП на 10-20 мг/дл. Вместе с тем в нашем исследовании при анализе характера нарушений липидного обмена в группах обследованных было установлено, что уровень ЛПНП в 1-й группе составлял 4,5 ммоль/л, во 2-й группе 4,32 ммоль/л, ТГ у больных в 1-й группы были значительно выше и составляли 3,11 ммоль/л, а у больных 2-й группы он составлял 2,21 ммоль/л. Показатели липидного профиля по клиническим вариантам нестабильной стенокардии и ОИМ были статистически значимы, так у больных с впервые возникшей и прогрессирующей стенокардией атерогенные липопротеиды были ниже по сравнению показателей у больных с ОИМ в молодом и пожилом возрасте. Высокие показатели атерогенных липопротеидов и показатели коэффициента атерогенности способствовали раннему развитию ОКС и ОИМ, что является важным для коррекции этих нарушений.

ИБС — это заболевание, которое возникает вследствие неадекватного поступления кислорода к миокарду вследствие атеросклероза КА, спазма интактных КА, нарушений микроциркуляции или гиперкоагуляции состава крови [138, 40]. Атеросклеротические изменения рассматривают как хроническое воспалительное заболевание, характеризующегося иммунным ответом на повреждение эндотелиальной стенки при нарушении липидного метаболизма. Воспалительные процессы играют важную роль в развитие атеросклеротического очага и дестабилизации АСБ, которые способствуют образованию тромба и связанных с ними осложнений в КА. В нестабильных бляшках воспалительная активность проявляется увеличением концентрации провоспалительных цитокинов (IL-1, IL-2, IL-6, IL-8 и др.) и понижением концентрации противовоспалительных цитокинов (IL-4, IL-10 и др.) Провоспалительные цитокины обеспечивают мобилизацию воспалительного ответа и играют значительную роль в механизмах образования и дестабилизации АСБ. Провоспалительные цитокины эндотелиальными клетками и макрофагами увеличивают синтез эндотелина-1, также



повышают реактивность к локальной вазоконстрикции гладкомышечных клеток. Провоспалительные цитокины снижают синтез матрикса и усиливают его разрушения, провоцируя тем самым к разрыву АСБ [139]. L-аргинин гидрохлорид подавляет синтез эндотелина-1 предотвращает вазоконстрикцию и улучшает коронарное кровообращение.

В нашем исследовании мы изучили связь нескольких ФР на прогрессирование НВС у мужчин в молодом возрасте, в частности цитокиновый дисбаланс, полиморфизм про- и противовоспалительных генов, а также основные показатели липидного спектра.

По нашим данным анализ цитокинового статуса показал, что показатели провоспалительного цитокина были достоверно выше в исследуемых группах, а показатели противовоспалительных цитокинов наоборот были ниже нормы, что говорит об активном течение воспалительного процесса в АСБ. Результаты определения провоспалительных цитокинов IL-1 $\beta$  пг/мл у больных с ИБС в пожилом возрасте свидетельствует о ее статистически значимом повышении по сравнению с группой больных с НВС молодого возраста и составляет  $78,6 \pm 9,5$  пг/мл во 2-й группе и  $68,9 \pm 8,5$  пг/мл в 1-й группе соответственно ( $p < 0.001^*$ ). Противовоспалительный цитокин IL-10 был снижен в обеих группах и составлял  $12,6 \pm 1,69$  пг/мл в 1-й группе и  $11,4 \pm 1,4$  пг/мл во 2-й группе, ( $p < 0.001^*$ ).

При исследовании уровней цитокинов в зависимости от уровня ЛПНП выяснилось, что пациенты с ИБС в молодом и пожилом возрасте имевшие высокие показатели ЛПНП (выше 4,0 ммоль/л) имели статистически значимые показатели провоспалительного интерлейкина, т.е. IL-1 $\beta$  был повышен до  $70,13 \pm 0,7$  пг/мл и  $80,2 \pm 0,5$  по сравнению больных с низкими показателями ЛПНП (ниже 4,0 ммоль/л) у которых показатель IL-1 $\beta$  был повышен до  $65,2 \pm 8,15$  и  $74,7 \pm 9,7$  пг/мл, ( $p_1 < 0,0023^*$ ,  $p_2 < 0,0063^*$ ). Также у больных с высоким показателем ЛПНП (выше 4,0 ммоль/л) имели статистически значимые показатели противовоспалительного интерлейкина, т.е. IL-10 был понижен до  $12,6 \pm 1,56$  и  $11,3 \pm 1,58$  пг/мл по сравнению больных с низкими показателями ЛПНП (ниже 0,5 ммоль/л) у которых показатель IL-10 был понижен до  $13,6 \pm 1,58$  и  $11,8 \pm 1,16$  пг/мл ( $p_1 < 0,001^*$ ,



$p < 0.042^*$ ). Раннее выявление этих ФР, борьба с избыточным весом и своевременное лечение нарушений липидного и цитокинового дисбаланса у мужчин в молодом и пожилом возрасте способствуют снизить развитие КВО.

В течение последних десятилетий были значительно дополнены представления о ФР ИБС, которые претерпели существенные изменения подходы к ее диагностике и лечению [1]. На сегодняшний день благодаря расшифровке генома человека, стало известно, что наряду с модифицируемыми ФР существует немодифицируемые ФР, к которым относятся генетические ФР [217, 218]. Раннее выявление полиморфных вариантов генов цитокинов, ассоциированных с ранним развитием ИБС, в дальнейшем позволит у лиц, имеющих генетическую предрасположенность, проводить профилактику модифицируемых ФР заболевания и тем самым может препятствовать реализации неблагоприятных генетических ФР.

По данным наших клинических исследований было отмечено, что среди больных с ИБС молодого возраста на 24%, а у больных с ИБС пожилого возраста на 34,4 % встречается чаще аллель Т гена IL-1 $\beta$  -3953 С/Т (rs1143634), по сравнению с лицами контрольной группы. Анализируя результаты исследования, было выявлено, что, среди больных с ИБС в возрастном аспекте аллель Т гена IL-1 $\beta$  -3953 С/Т (rs1143634) на 10,4% чаще встречается у больных пожилого возраста по сравнению с больными молодого возраста. При сравнении больных в зависимости от клинических проявлений ИБС было выявлено что аллель Т во всех группах встречался чаще, чем среди лиц контрольной группы. У больных с ИБС с повышенным уровнем ЛПНП аллель Т гена IL-1 $\beta$  (С3953Т) rs1143634 в молодом возрасте на 24,3%, у больных пожилого возраста на 37,8% чаще встречались, чем среди контрольной группы. При анализе связи больных с генотипами С/Т и Т/Т гена IL-1 $\beta$  3953 С/Т (rs1143634) и провоспалительным IL-1 было выявлено, что показатели провоспалительного IL-1 были выше по сравнению с больными с С/С генотипом. Показатели противовоспалительного цитокина IL-10 у этих же больных с С/Т и Т/Т генотипом были статистически снижены, чем у больных с генотипами С/С полиморфного локуса -3953 С/Т (rs1143634) гена IL-1 $\beta$ . Все это



показывает, что больные имеющие С/Т и Т/Т генотипы более предрасположены к нарушению цитокинового баланса и атеросклеротическому изменению, что в свою очередь ухудшает клиническое течение основного заболевания и в связи с этим требует более тщательному контролю и лечения больных для улучшения прогноза ИБС.

Среди больных с ИБС в молодом возрасте аллель G гена IL-10 на 25,5% и у больных с ИБС в пожилом возрасте на 24,2% чаще встречается, по сравнению с лицами контрольной группы. При сравнении больных в зависимости от клинических проявлений ИБС было выявлено, что аллель G во всех группах встречался чаще, чем среди лиц контрольной группы. У больных с ИБС с повышенным уровнем ЛПНП аллель G гена IL-10 (G1082T) rs1800896 в молодом возрасте на 24,3%, у больных пожилого возраста на 29,6% чаще встречались, чем среди контрольной группы. Больные с G/G и G/A аллелями гена IL-10 (G1082T) rs1800896 более предрасположены к нарушению цитокинового баланса и атеросклеротическому изменению, что в свою очередь ухудшает клиническое течение основного заболевания и в связи с этим требует более тщательному контролю и лечения больных для улучшения прогноза ИБС.

При лечении пациентов с ИБС с одним и тем же препаратом фармакологический эффект у этих пациентов бывает разным и это зависит от генотипа каждого индивида. Генетические особенности больных связанных с измененными фармакологическим ответом, можно выявить при проведении фармакогенетического тестирования. Фармакогенетическое тестирование позволяет определять эффективность и безопасность терапии, выбрать наиболее эффективное лекарство в качестве первоочередного терапевтического средства, что позволяет уменьшить количество и дозу лекарственных препаратов, необходимых для адекватного лечения.

При нашем исследовании эффективность фармакотерапии левокарнитина+L-агринина гидрохлоридом, выше у больных ИБС ассоциированной с носителями гетерозиготного аллельного варианта С/Т и гомозиготного варианта Т/Т гена IL-1 $\beta$  (T511C) rs16944, чем у носителей нормальной гомозиготы С/С, что свидетельствует о рациональной коррекции эндотелиальной



дисфункции, которая является важным тяжелых форм сосудистой патологии. Использованная технология лечения позволила значительно улучшить эффективность применения фармакологических средств в лечении ИБС особенно в молодом возрасте.

В нашем исследовании после коррекции базисной терапией и левокарнитина+L-агринина гидрохлоридом носители генотипов G/A и G/G гена IL-10 не достигли целевого уровня ЛПНП. Однако, пациенты с генотипом G/G поддавались более тяжело к лечению и только у 11 больных были достигнуты целевые уровни ЛПНП, тогда как 17 пациентов с генотипом A/A и 14 пациентов с генотипом G/A достигли целевые уровни ЛПНП. При исследовании цитокиновых показателей установлено, что пациенты с гомозиготным генотипом A/A имели больше положительной динамики. Так показатели провоспалительного цитокина IL-1 $\beta$  снизился у этих пациентов на  $35,59 \pm 1,4$ . Показатели противовоспалительного цитокина IL-10 повысились на  $4,5 \pm 0,5$  пг/мл.

Таким образом, эффективность фармакотерапии левокарнитина+L-агринина гидрохлорида в целом не отличалось у больных ИБС носителей гетерозиготного аллельного варианта G/A и гомозиготного варианта G/G гена IL-10 1082 G/A (rs1800896), чем у носителей нормального гомозиготного аллельного варианта A/A. Это свидетельствует о рациональном подборе левокарнитина+L-агринина гидрохлорида, который оказывает антиоксидантное, антигипоксантное, нейропротекторное действие и значительно улучшает органную перфузию и снижает риск развития кардиоваскулярных катастроф.



## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдувалиева Г.А. и соав. Роль провоспалительных цитокинов в прогнозировании ишемической болезни сердца. Медицинский журнал Узбекистана. №6. 2017. Стр. 57-60.
2. Айала Ф., Кайгер Дж. Современная генетика. В 3 томах. 2015г.
3. Александровский А.А., Усанова А.А., Колпаков Е.В. и др. Распространенность вариантов ишемической болезни сердца в Мордовии // Российский кардиологический журнал. – 2017. - №3(89). – С. 66-72.
4. Аляви А.Л. Изучение липидного обмена антигенных свойств в сыворотки крови и некоторых факторов нейрогуморальной регуляции при инфаркте миокарда у лиц молодого возраста. Краснодар 1977 г.
5. Аналитические материалы Государственного комитета Республики Узбекистан по статистике. — 2020.
6. Андреев Е.Ю., Явелов И.С., Лукьянов М.М., Вернохаева А.Н., Драпкина О.М., Бойцов С.А. Ишемическая болезнь сердца у лиц молодого возраста: распространенность и сердечно-сосудистые факторы риска. Кардиология. 2018;58(10). Стр. 53-59.
7. Анохина Е.Н. 1082 G/A, 819C/T, 592 C/A полиморфизмы промоторного региона гена интерлейкина-10 и их ассоциация со злокачественными новообразованиями женской репродуктивных органов. 2018. Стр.44-50.
8. Аронов Д.М. Реалии и перспективы применение L-карнитина в кардиологии. Российский кардиологический журнал №5 (103). 2013. Стр. 73.
9. Аронов Д.М., Красницкий В.Б. Опросник двигательной активности «ОДА23+». 2003 г.
10. Аронов Д.М., Лупанов В.П. Некоторые аспекты патогенеза атеросклероза. Атеросклероз и дислипидемия. №1. 2017 г. Стр. 48-55.
11. Асташкин А.Е., Глезер М.Г., Орехова Н.С., и др. Влияние L-карнитина на образование радикалов кислорода фагоцитами крови пациентов с постинфарктным кардиосклерозом. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика. 2016;15(5). Стр28-32.
12. Асташкин Е. И. и савт. Влияние L-карнитина на ЧСС и QT у пациентов с острым коронарным синдромом// сердце: журнал для практикующих врачей. — 2015. — Т. 14. — № 2. — С. 78-84.
13. Байке Е.В. Байке Е.Е. Полиморфизм генов IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-10 и TNF- $\alpha$  у больных разными формами хронического гнойного отита. Современные проблемы науки и образования №4. 2015. Стр. 479-481.



14. Балаян Н.М. и др. Гендерные сравнение клинико-ангиографических особенностей инфаркта миокарда у пациентов молодого возраста / Вестник Российского государственного университета. – 2016. -- №5. Стр. 44-50.
15. Бапинаева А.А. Клинико-эпидемиологические особенности инфаркта миокарда у лиц молодого возраста. Москва. 2013 г.
16. Барбараш О.Л., Седых Д.Ю., Быкова И.С., Кашталап В.В., Эрлих А.Д. Особенности факторов риска, течения инфаркта миокарда и тактики ведения пациентов молодого возраста по данным двух госпитальных регистров // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2020;16(2). Стр. 250-257.
17. Барышева В.О., Кетова Г.Г. Персонализированная медицина: реализация фармакогенетики в практике. Стратегия развития здравоохранения Российской Федерации. Непрерывное медицинское образование и науки №1. Том 11. 2016. Стр. 4-7.
18. Басов, А. Н. Табакизм (Современный взгляд на проблему, клиника, лечение, ремиссия, профилактика) / А. Н. Басов, О. И. Салмина-Хвостова. – Новокузнецк, 2013. – С. 74.
19. Бедельбаева, Г. Г. Особенности течения инфаркта миокарда у больных сахарным диабетом 2 типа / Г. Г. Бедельбаева, С. А. Мухамбертъярова, Ж. М. Нурмаханова // Клиническая медицина Казахстана. – 2013. – № 3 (29). –С. 16–20.
20. Беканова Д.З. Клинико-диагностические значение исследования цитокинового статуса и микроэлементов при остром коронарном синдроме. Диссертация. Астрахань 2016. Стр.17-25.
21. Беляков Ф.И. Дапрессия, тревог, стресс и смертность. Терапевтический архив 12. 2016. Стр. 116-119.
22. Березина А.В. Метаболический сердечно-сосудистый синдром: молекулярно-генетические аспекты и эффективность немедикаментозного лечения. Диссертация. Санкт-Петербург 2017. Стр.25-65.
23. Бернс С.А. и др. Роль вариабельных сайтов G-1082A и C-592A гена IL-10 в развитии неблагоприятных исходов в течение года наблюдения у больных острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST. Российский кардиологический журнал 10(150). 2017.Стр. 17-22.
24. Бокарев, И. Н. Метаболический синдром / И. Н. Бокарев // Клиническая медицина. – 2014. – Том 92, № 8. – С. 71–76.
25. Бочков Н. П. Клиническая генетика: учебник / Н. П. Бочков В. П. Пузырев, С. А. Смирнихина; под ред. Н. П. Бочкова. – 4-е изд., доп. и перераб. – М.: ГЭОТАР-Медиа. 2012. – 592 с.



26. Бочков Н. П. Медицинская генетика: учебник / Н. П. Бочков В. П. Пузырев, С. А. Смирнихина; под ред. Н. П. Бочкова. – 4-е изд., доп. и перераб. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 416 с.
27. Бушуева О.Ю., Долженкова Е.М., Иванова Н.В., Рыжаева В.Н., Разинькова Н.С., Полоников А.В. Исследование взаимосвязи полиморфизма С667Т гена MTHFR с риском развития ишемической болезни сердца у русских жителей центральной России. Курский научно-практический вестник. Человек и его здоровья. 2015;(4):76-80.
28. Ватутин, Н. Т. Распространенность артериальной гипертензии и факторов риска у лиц молодого возраста / Н. Т. Ватутин, Е. В. Склянная // Архив внутренней медицины. – 2017. – Т. 7. – № 1 (33). – С. 30–34.
29. Вакула Т.Н., Кремлевская С.П., Энергетические напитки: за или против? Журнал Бюллетень медицинских интернет-конференций, Выпуск № 11 / том 2 / 2012.
30. Ватти К.В., Тихомирова М.М руководство к практическим занятиям по генетике. Учебное пособие. 2015.
31. Ватутин, Н. Т., Чупина, В. А., Кардашевская, Л. И. Влияние препаратов с противовоспалительной активностью на некоторые параметры суточного мониторирования ЭКГ у больных нестабильной стенокардией. Вестник аритмологии. 15/12/2013, стр. 39-43.
32. Гайворонский И.Н. и др. Влияние полиморфизма генов интерлейкинов-10 (1082 G/A; rs 1800896) и фактора некроза опухолей- $\alpha$  (308 G/A; rs 1800629) на риски развития неблагоприятных клинических форм внебольничной пневмонии у мужчин молодого возраста. Вестник Российской военно-медицинской академии 4 (64). 2018. Стр. 96-100.
33. Гольшко В.С., Снежицкий В.А. Роль цитокинов в патогенезе ишемической болезни сердца. Журнал ГрГМУ 2016 / №4. Стр. 28-31.
34. Гордеева Е.К., Каде А.Х. Изменение цитокинового статуса при стабильной стенокардии напряжения. Медицинский вестник Юга России. 2015. Стр. 15-21.
35. Гордеева М.А. Значение провоспалительных цитокинов в патогенезе и клинике острого коронарного синдрома. Волгоград. 2014. Стр. 6-10.
36. Громова А.Ю., Симбирцев А.С. Полиморфизм генов семейства IL-1 человека. Журнал "Цитокины и воспаление". №2. 2015. Стр. 48-53.
37. Гуревич, М. А. Сахарный диабет и заболевания сердечно-сосудистой системы / М. А. Гуревич // РМЖ. – 2017. – Т. 25. – № 20. – С. 1490–1494.
38. Долгов В. В. и др. Лабораторная диагностика нарушений обмена липидов. — Тверь: Губернская медицина. — 1999. — С. 56.



39. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации. VII пересмотр. Атеросклероз и дислипидемии. 2019.
40. Евразийская ассоциация кардиологов Национальное общество по изучению атеросклероза (НОА) Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза Москва, 2020 г.
41. Зейналов Р. В. и др. Состояние коронарного русла и результаты эндоваскулярного лечения больных молодого возраста с острым инфарктом миокарда / // Світ медицини та біології. – 2016. – № 1 (55). – С. 39–44.
42. Закирова Н.Э. и соав. Иммуновоспалительные реакции при ишемической болезни сердца. Рациональная фармакология в кардиологии. №2. 2017 г. Стр. 16-20.
43. Ионова Ж.И. Особенности течения ишемической болезни сердца и факторы иммунного воспаления: ассоциация с полиморфными вариантами генов рецептора активатора пролиферации пероксидом- $\gamma_2$ , - $\alpha$  и тканевого фактора. Санкт-Петербург. 2017. Стр. 11-25.
44. Каражанова Л. К. Молекулярно-генетические основы диагностики и лечения ишемической болезни сердца (обзор литературы) / Л. К. Каражанова, Ш. Т. Жукушева, А. А. Чиныбаева // Наука и здравоохранение. – 2014. - №3. – С. 4-5.
45. Карамнова Н.С. Оценка фактического питания пациентов с алиментарно-зависимыми факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний / Н.С. Карамнова, О.В. Измайлова, А.М. Калинина // CardioСоматика. – 2015. – № S1. – С. 47–48.
46. Кардиоваскулярная профилактика: национальные рекомендации // Кардиоваскуляр. терапия и профилактика. – 2011. – № 10 (6). – Прилож. 2. – 64 с.
47. Касаева Э.А. Полиморфизм генов ангиотензинпревращающего фермента, ангиотензиногена и адренергического рецептора у больных хронической сердечной недостаточности ишемической этиологии. Автореферат. Махачкала. 2018. Стр. 3-15.
48. Кибитов, А. О. Генетическое единство алкоголизма и опийной наркомании: показатели семейной отягощенности / А. О. Кибитов, Н. А. Чупрова // Вопросы наркологии. – 2012. – № 4. – С. 29–42.
49. Киселева М. Г. Психологические факторы и течение сердечно-сосудистых заболеваний // национальный психологический журнал - 2012.- №1(7) -с.124-130.
50. Коненков В.И., Смольникова М.В. Структурные основы и функциональная значимость аллельного полиморфизма генов цитокинов



человека и их рецепторов. Медицинская иммунология 2003, Т.5, №1-2. Стр. 11-28.

51. Коноплева Л.Ф., Андреев Е.В. L-аргинин при ишемической болезни сердца: исследования продолжаются. Терапия №10 (51) 2010. Стр. 64-68.

52. Константинова Е.В. и др. Воспалительные и аутоиммунные маркеры у больных с инфарктом миокарда. Вестник РГМУ. №1. 2010. Стр. 65-69.

53. Константинова Е.В., Балаян Н.М., Шостак Н.А. Инфаркт миокарда у молодых: причины и прогноз заболевания // Клиницист 4`2016/1`2017 том10/11. С.10-15.

54. Константинова Е.В. и соавт. Евразийские клинические рекомендации по диагностике и лечению острого коронарного синдрома с подъемом сегмента ST (ОКСПST). Клинические рекомендации. Москва 2019. Стр. 10-35.

55. Кропачева Е.С. Фармакогенетика антитромботических препаратов: современное состояние проблемы. Специализированный медицинский журнал. №2. 2018. Атеротромбоз. Стр. 115-116.

56. Кукес В. Г., Сычев Д. А., Раменская Г. В., Игнатъев И. В., Клиническая фармакогенетика / Кукес В. Г. - Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2007. - Стр. 25-30.

57. Кукес В.Г. и др. Клиническая фармакогенетика и практические здравоохранение: перспективы интеграции. Текст научной статьи по специальности «Фундаментальная медицина». 2010. Стр. 2-6.

58. Курбанов Р. Д., Бекметова Ф. М., Шек А. Б., Кан Л. Э., Хашимов Ш. У. Оценка полиморфизма генов липид-транспортной системы и I/D полиморфизма гена ангиотензин-превращающего фермента у больных нестабильной стенокардией узбекской национальности с семейным анамнезом ишемической болезни сердца. Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2013; 12(2). Стр. 46-51.

59. Курбанов Р.Д. и др. Профилактика основных факторов риска основа снижения смертности от сердечно сосудистых заболеваний. <http://www.med.uz/> Медицинский портал Узбекистана 2011 г.

60. Курбанов Р.Д., Закиров Н.У., Кеворкова Ю.Г., Сайфиддинова Н.Б. Эффективность применения розувастатина в коррекции дислипидемии у больных, перенесших Q-волновой инфаркт миокарда. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2014;10(5):525-529.

61. Кухарчук В.В., Титов В.Н. Атеросклероз и дислипидемии. В кн.: Руководство по кардиологии. В 4 т. / под ред. Е.И. Чазова. т. 3, с. 15-58. М.: Практика, 2014.



62. Лашутин С.В. Карнитин и хронический гемодиализ. Диализный альманах 2016. 2. Стр. 179-201.
63. М.В. Хуторная, А.В. Понасенко, Ю.В. Байракова, А.С. Головкин. Взаимосвязь полиморфизмов гена IL-1b и табакокурения с риском возникновения инфаркта миокарда. Бюллетень, ВСНЦ СО РАМН, 2014, №5(99). Стр. 30-33.
64. Майкова Е.В. и др. Роль полиморфных вариантов генов антиоксидантной системы в формировании предрасположенности к ишемической болезни сердца. Медицинская иммунология 2018, Т.5, №1-2. Стр. 11-28.
65. Маколкин В. И. Метаболический синдром / В. И. Маколкин. – М.: Медицинское информационное агентство, 2010. – 144 с.
66. Машкина Е.В. и др. Анализ экспрессии гена IL-10 в децидуальной и хорионической тканях при невынашивании беременности. Современные проблемы науки и образования. 2013. №5. Стр. 54-62.
67. Машкино Е.В. Исследование ассоциации полиморфных вариантов генов цитокинов с ранним развитием эмбриональными патериями. Экологическая генетика человека. Том XII. №1. 2014. Стр. 19-27.
68. Меньщиков, А.А. 30-летнее проспективное когортное исследование: причины смертности среди мужчин 40-59 лет в зависимости от статуса здоровья / А.А. Меньщиков, В.В. Белов // Вестн. ЮУрГУ. Серия «Образование, здравоохранение, физическая культура». – 2013.– Т.13, №2. – С. 117-123.
69. Можейко М.Е., Бушуева Е.В., Потанина М.В., Рябихин Е.А. Может ли добавление метаболического препарата левокарнитина к оптимальной медикаментозной терапии улучшить эффективность лечения у пожилых больных с ишемической болезнью сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью и кардиогенной энцефалопатией? Consilium Medicum. 2019;21(12):106-11].
70. Мосейчук К.А. Оптимизация диагностики и лечения пациентов с дислипидемией и сердечно-сосудистыми заболеваниями в условиях амбулаторно-поликлинической практики по данным регистрового наблюдения. Рязань. 2017. Стр. 13-20.
71. Муинова К. К., Ташкенбаева Э. Н., Маджидова Г. Т., Алиева Н. К., Истамова С. С. Роль факторов риска в развитии инфаркта миокарда у мужчин молодого возраста в зависимости от семейного анамнеза. Достижения науки и образования. 2019. 11 (52).
72. Мультифокальный атеросклероз как фактор неблагоприятного прогноза у больных инфарктом миокарда с подъемом ST и сахарным диабетом 2 типа / В. Н. Каретникова [и др.] // Кардиология. – 2013. – № 4. – С. 12–18.



73. Нажева М.И. Демидов И.А. Диагностическое значение определения базовых концентраций С-реактивного белка и интерлейкина-6 в крови для оценки риска сердечно-сосудистых заболеваний /Медицинский вестник Юга России. – 2015. - № 3. – С.86–91).
74. Назаренко М.С. Структурная и эпигенетическая вариабельность генома человека при атеросклеротическом поражении коронарных и сонных артерий. Томск/2017. – Стр. 34.
75. Найден Т.В. Клинико-функциональная характеристика мультифокального атеросклеротического поражения у мужчин среднего возраста. Санкт-Петербург – 2016. Стр. 20-35.
76. Насонова Е.Л., Попкова Т.В. Атеросклероз: перспективы противовоспалительной терапии. Терапевтический архив 5. 2018. Стр. 4-11.
77. Низамов У.И. Совершенствование методов диагностики и лечения у больных ишемической болезнью сердца на основании оценки факторов риска старения магистральных сосудов. Ташкент 2021 г. Стр. 19-35.
78. Новикова Р.А., Бохан Н.А., Алексейчик С.Е., Панкратова Ю.Ю. Прогнозирование возможного развития ишемической болезни сердца у молодых людей в зависимости от факторов риска. Военная медицина. 4/2020. Стр. 49-55.
79. Новыкова Р.А., Бохан Н.А., Алексейчик С.Е., Панкратова Ю.Ю. Прогнозирование возможного развития ишемической болезни сердца у молодых людей в зависимости от факторов риска. Военная медицина. 4/2020. Стр. 49-55.
80. Нозадзе Д.Н., Сергиенко И.В., Балахонова Т.В., Семенова А.Е., Власик Т.Н., Кухарчук В.В. Связь уровня липопротеин-ассоциированной фосфолипазы А2 с категориями риска сердечно-сосудистых заболеваний. Кардиология. 2014. (3): 57–63.
81. Оганов Р.Г. и др. Иммуновоспалительная реакция при остром коронарном синдроме. Рациональная фармакология в кардиологии. №5. 2017 г. Стр. 15-19.
82. Оганов, Р. Г. Депрессивная симптоматика ухудшает прогноз сердечно-сосудистых заболеваний и снижает продолжительность жизни больных артериальной гипертонией и ИБС / Р. Г. Оганов, Г. В. Погосова [и др.] // Кардиология. – 2011. – № 2. – С. 59–66.
83. Ожирение и нарушения липидного обмена / Генри М. Кроненберг, Шломо Мел-мед, Кеннет С. Полонски, П. Рид Ларсен; пер. с англ. под ред. И. И. Дедова, Г. А. Мельниченко. – М.: Рид Элсивер, 2010. – 264 с.
84. Пахомя Н.С. Полиморфизм некоторых генов-кандидатов сердечнососудистых заболеваний у больных бронхиальной астмой при



сопутствующей гипертонической болезни Автореферат Рязань – 2018. Стр. 4-10.

85. Переверзев А.П., Шевченко Д.А., Филиппова А.В., Кириченко А.А., Кроткова И.Ф., Остроумова О.Д. Левокарнитин в лечении полиморбидных пациентов. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2020; 16(1). Стр. 1-7.

86. Погосов А. В. Психические и поведенческие расстройства, вызванные употреблением табака/А.В. Погосов//Наркология: национальное руководство/ под ред. Н. Н. Иванца, И. П. Анохиной, М. А. Винниковой. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. – С. 291–304.

87. Погосова Г. В. Депрессия как фактор риска развития ишемической болезни сердца и предиктор коронарной смерти: 10 лет научного поиска / Г. В. Погосова // Кардиология. – 2012. – № 12. – С. 4–11.

88. Подольская А.А. и др. Полиморфизм генов провоспалительных цитокинов в ассоциации с риском развития острого инфаркта миокарда. Вестник современной клинической медицины 2014. Том 7, Стр. 147-150.

89. Поздняков Н.О. Клинико-фармакологическое значение генов CYP2D6, ENOS и AGTR2 у пациентов с различными формами ишемической болезни сердца. Автореферат. Волгоград. 2016. Стр. 3-24.

90. Полонская Я.В. Маркеры кальцификации и отдаленные результаты развития коронарного атеросклероза после коронарного шунтирования Новосибирск 2018 г. Стр. 118-122.

91. Полонская Я.В. Патогенетические закономерности формирования нестабильной атеросклеротической бляшки. Новосибирск 2018. Стр. 108-120.

92. Пономаренко И. В. Острый коронарный синдром у пациентов молодого возраста: клинические особенности и факторы риска. 2019. – Стр. 13.

93. Пономаренко И.В., Сукманова И.А. Традиционные факторы риска и генные мутации тромбоза, ассоциированные с острым коронарным синдромом у пациентов молодого возраста. //Кардиология 2019;59(1S).

94. Проект Федерального закона N 192666-6 "О запрете производства и оборота на территории РФ слабоалкогольных и безалкогольных энергетических напитков".

95. Прудников А.Р., Щупакова А.Н. Роль цитокинов в диагностике нестабильности атеросклеротической бляшки. Вестник Витебского Государственного Медицинского Университета, 2018. Том 17, №5.



96. Пястолова Н.Б. Индекс Кетле как инструмент оценки физического состояния организма. *Physical Culture. Sport. Tourism. Motor Recreation*. 2020. Vol. 5, no. 4. Стр.43-48.
97. Рапопорт С. И. Нейроиммуноэндокринные эффекты этанола в развитии патологии внутренних органов / С. И. Рапопорт, И. М. Кветный, А. М. Ильницкий [и др.] // *Клиническая медицина*. – 2012. – № 3. – С. 8–12.
98. Ризванова Ф.Ф. и др. Генетическая диагностика полиморфизм генов цитокинов. *Практическая медицина* 2010. Стр. 41-43.
99. Ройтберг, Г. Е. Интегральный подход к диагностике метаболического синдрома в клинической практике / Г. Е. Ройтберг, Т. И. Ушакова, О. О. Шархун [и др.] // *Кардиология*. – 2012. – № 10. – С. 45–50.
100. Российская база данных по рождаемости и смертности. Центр демографических исследований Российской экономической школы, Москва (Россия) 2016. [http://demogr.nes.ru/php/ru/demogr\\_indicat/data](http://demogr.nes.ru/php/ru/demogr_indicat/data).
101. Румянцев Н.А. Анализ применения фармакогенетического тестирования для индивидуализации применения пероральных антикоагулянтов и статинов у пациентов терапевтического профиля в условиях функционирования центра персонализированной медицины. Автореферат. Москва. 2018. Стр. 4-6
102. Саидов М.З. и соав. Краткосрочный персонифицированный прогноз клинических исходов острого коронарного синдрома по показателям эндотелиальной дисфункции. *Иммунология* 2015; 36(6). Стр. 268-372.
103. Саидов М.З. и соав. Прогностическая ценность кардиоспецифических изменений в иммунной системе при клинических исходах острого коронарного синдрома. *Иммунология* 2015; 36(2). Стр. 110-115.
104. Северьянова Л.А., Бобынцев И.И. Механизм действия аминокислоты L-аргинина на нервную и иммунную регуляторные системы. *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье»* 2012. №3. Стр. 60-75.
105. Семиголовский Н. Ю., Верцинский Е. К., Азанов Б. А., Иванова Е. В. и соавт. Опыт применения инфузионного отечественного препарата левокарнитина при синдроме малого выброса у больных острым инфарктом миокарда // *Бюл. НЦССХ имени А.Н. Бакулева РАМН «Сердечно-сосудистые заболевания»*. — М., 2012. — Т. 13. — № 3. — С. 69.
106. Семухина Е.Н., Семухин М.В., Гапон Л.И., Зырянов И.П. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2019; 8 (1): 134-139. DOI: 10.17802/2306-1278-2019-8-1-134-139.



107. Сергиенко И.В. и др. Дислипидемия, атеросклероз и ишемическая болезнь сердца: генетика, патогенез, фенотипы, диагностика, терапия, коморбильность. Москва 2020 г. Стр. 20-29.
108. Сергиенко И.В. и др. Функциональные нагрузочные пробы в кардиологии. Учебное пособие. Москва 2021 г. Стр. 12-25.
109. Сергиенко И.В. и др. Функциональные нагрузочные пробы в диагностике ишемической болезни сердца, оценка риска осложнений. Москва. 2017. Стр. 25-55.
110. Сергиенко И.В., Аншелес А.А., Ежов М.В., Попова А.Б., Нозадзе Д.Н., Зубарева М.Ю. Дислипидемии и атеросклероз 2020. Стр. 20-45.
111. Сергиенко И.В., Аншелес А.А., Кухарчук В.В. Атеросклероз и дислипидемии: современные аспекты патогенеза, диагностики и лечения. Москва. 2017.
112. Сергиенко И.В., Шестакова М.В., Бойцов С.А., Кухарчук В.В., Затеищikov Д.А., Ежов М.В., et al. Экстремальная категория риска в системе стратификации сердечно-сосудистых осложнений. Консенсус совета экспертов. Атеросклероз и дислипидемии. 2018. 4(33): 8-16.
113. Сердюков Д.Ю. Оптимизация донозологической диагностики и профилактики атеросклероза у военнослужащих-мужчин молодого и среднего возраста // Санкт-Петербург. – 2017. – Стр. 29-35.
114. Серебренникова С.Н., Семинский И.Ж., Семенов Н.В., Гузовская Е.В. Интерлейкин-1, интерлейкин-10 в регуляции воспалительного процесса. Сибирский медицинский журнал, 2016, №8. Стр. 5-7.
115. Силков А.Н. Аллельный полиморфизм и альтернативный сплайсинг в формировании полиморфности цитокиновой сети. Автореферат. Новосибирск 2013. Стр. 5-19.
116. Сильвестрова Г.А. Полиморфизм генов ренин-ангиотензиноподостероновой системы, гена NO-синтазы и метилентетрогидрофолатредуктазы у русских мужчин с артериальной гипертонией (Центральный регион России): автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.06 / Сильвестрова Галина Александровна. – М., 2012. – 25 с.
117. Симбирцев А.С. Иммунофармакологические аспекты системы цитокинов. Бюллетень сибирской медицины. Том 18ю №1. 2019. Стр. 84-95.
118. Соханов М.Р. Этиология, диагностика и лечение ишемической болезни сердца у молодых пациентов. Современные проблемы науки и образования. – 2014. -- №2. Стр. 44-48.
119. Степанов Ю.М. и др. Аргинин в медицинской практике. Журнал АНМ Украины, 2014. Том 10, №1. Стр. 340-352.



120. Стожарова Н.К., Махсумов М.Д., Садуллаева Х.А., Шарипова С.А. Анализ заболеваемости населения Узбекистана болезнями системы кровообращения. Молодой ученый. 2015; 10: 458-462.

121. Сумин, А. Н. Тип личности у больных атеросклерозом разной локализации: распространенность и клинические особенности / А. Н. Сумин, О. И. Райх, А. В. Карпович [и др.] // Клиническая медицина. – 2012. – № 4. – С. 43–49.

122. Сычев Д.А. Фармакогенетические технологии персонализированной медицины: оптимизация применения лекарственных средств. Всероссийский междисциплинарный медицинский журнал. №1. 2011. Стр. 4-7.

123. Сычев Д.А., Миронова Н.А. Фармакогенетическое тестирование по CYP2D6 и CYP2C19: значение для персонализации применения лекарственных средств в клинической практике. Лаборатория №4, 2012. Стр.11-15.

124. Ташкенбаева Э. Н., Насырова З. А., Рахимов С. К. и Насырова Д. А. Влияние тревожно-депрессивного синдрома на цитокиновый дисбаланс у больных ИБС. Евразийский кардиологический журнал, S1. 2019. Стр. 44-49.

125. Ташкенбаева Э. Н., Хасанжанова Ф. О., Абдиева Г. А., Суннатова Г. И. и Мирзаев Р. З. Предикторы развития сердечно-сосудистых осложнений у больных с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. Наука и общество в эпоху перемен, 1. 2018. Стр. 12-15.

126. Ташкенбаева Э.Н., Зиядуллаев Ш.Х., Тогаев Д.Х. Молекулярно-генетические аспекты при бессимптомной гиперурикемии в Узбекистане. Монография. 2020. Стр. 10-19.

127. Ташкенбаева Э.Н., Хасанжанова Ф.О. Дестабилизация ишемической болезни сердца: этиопатогенетические факторы риска и персонализированное лечение. Монография. 2021. Стр. 22-24.

128. Ташкенбаева, Э. Н., Насырова, З. А., Мирзаев, Р. З. Стратификация хронической ишемической болезни сердца в зависимости от методов диагностики и пути их лечения. (2020). cardio, 1(3).

129. Ткаченко А.В., Литвинова В.В., Соколова А.С. Тенденция потребления энергетических напитков среди кубанской молодежи - 40 НПК ЮФО, часть 1, Краснодар, 2013, с.238-239.

130. Ткаченко А.В., Маковкина Д.В. Влияние энергетических напитков на здоровье молодежи Специальный выпуск: Материалы XIX международного конгресса "Здоровье и образование в XXI веке" 18-20 декабря 2017.

131. Ткаченко А.В., Саргсян Р.В., Потребление энергетических напитков среди кубанской молодежи. XVII Межвузовская студенческая



научно-практическая конференция «Проблемы и перспективы научных исследований», Краснодар, 2013, с.174-176.

132. Толкачева О.М. Связь полиморфизма некоторых генов-кандидатов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и их факторами риска у работников металлургического производства в Западной Сибири / Москва. – 2016. – Стр. 20-32.

133. Толпыгина С.Н. Факторы, определяющие среднесрочные и долгосрочные прогноз жизни при стабильной ишемической болезни сердца. Москва. 2016. Стр. 13-40.

134. Тихазе А.К. и соавт. Роль перекисного окисления липидов в этиологии и патогенезе атеросклероза– М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 202 с.

135. Тот П. П. Нарушения липидного обмена / П. П. Тот, К. К. Мэки; пер. с англ.; под ред. В. В. Кухарчука. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 272 с.

136. Туаева Е.М. Распространенность и прогноз ишемической болезни сердца среди населения 55 лет и старше в условиях крупного промышленного центра (популяционное исследование). Москва. 2016. Стр. 24-50.

137. Уклитская Т.А. Полиморфизм генов провоспалительных цитокинов при хронической обструктивной болезни легких, ассоциированной с сердечно-сосудистой патологией. Кубанский научный медицинский вестник №6 (129) 2011. Стр. 169-173.

138. Федорец В. Н. Ишемическая болезнь сердца у больных пожилого возраста с поведенческим типом А (психосоциальные, клинико-функциональные изменения, возможности коррекции) // В. Н. Федорец // Успехи геронтологии. – 2011. – № 1. – с. 154–161.

139. Феоктистова В.С. Генетические и биохимические маркеры, ассоциированные с развитием ишемической болезни сердца у женщин молодого и среднего возраста. Санкт-Петербург 2015. Стр. 42-46.

140. Фомченко Н.Е. и др. Молекулярно-генетические аспекты в изучении сердечно-сосудистой патологии. Проблема здоровья и экологии. Москва. 2012. Стр. 42-48.

141. 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. – Стр. 39-41.

142. Хасанжанова Ф.О. Клинико-генетические аспекты развития нестабильных вариантов стенокардии у мужчин в молодом возрасте. Диссертация. Ташкент 2021г. Стр.48-50.

143. Хасанжанова, Ф. О., & Ташкенбаева, Э. Н. (2018). Роль изменения маркеров некроза кардиомиоцитов у больных инфарктом миокарда в



зависимости от возраста. Актуальные научные исследования в современном мире, (10-6), 42-45.

144. Хасанжанова, Ф. О., Мардонов, У. А. У., & Юсупов, Т. Ш. У. (2019). Факторы, неблагоприятно влияющие на исход лечения больных с острым коронарным синдромом в молодом и пожилом возрасте. Проблемы современной науки и образования, (11-1 (144)), 94-97.

145. Ташкенбаева, Э. Н., Хасанжанова, Ф. О., Кадырова, Ф. Ш., Мирзаев, Р. З., Мухиддинов, А. И., Касимова, Б. С., & Мардонов, У. А. (2019). Особенности клинического течения нестабильной стенокардии с хронической сердечной недостаточностью у больных с сохранной фракцией выброса. Евразийский кардиологический журнал, (S1), Стр. 279.

146. Хеллерстайн М. К. Ожирение и избыточный вес / М. К. Хеллерстайн, Элизабет Дж. Паркс // Гарднер, Д. Базисная и клиническая эндокринология. Книга 1 / Д. Гарднер, Д. Шобер; пер. с англ. – М.: Бином, 2010. – С. 412–434.

147. Х.В. Синдеева и соавт. Избыточная масса тела, как социальная проблема человека в возрастном-половом аспекте //Russian Journal of Education and Psychology. – 2012. – №. 12.

148. Х.Р. Галстян и соавт. Ожирение и сахарный диабет: поиск компромиссионного терапевтического решения // Сахарный диабет. – 2017. – Т. 20. – №. 4.

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

150. Шестерня П.А. Генетические аспекты инфаркта миокарда:проблемы и перспективы. Российский кардиологический журнал №1 (93). 2012. Стр. 4-9.

151. Шлык И.Ф. Роль иммунной системы в патогенезе ишемической болезни сердца и клинико-иммунологические предикторы эффективности реваскуляризации миокарда. Автореферат. Москва 2020. Стр. 3-10.

152. Шляхто Е.В. Молекулярно-генетические и клеточные аспекты ремоделирования сердца и сосудов при гипертонической болезни (обзор) // Терапевтический архив. – 2014. – № 6. – С. 51–58.

153. Шрамко В.С. Связь жирных кислот с показателями нарушения липидно-липопротеинового обмена у мужчин с коронарным атеросклерозом. Новосибирск – 2020. Стр. 56-58.

154. Aerobic fitness is associated with low cardiovascular disease risk: the impact of lifestyle on early risk factors for atherosclerosis in young healthy Swedish individuals – the lifestyle, biomarker, and atherosclerosis study / M.



Fernström [et al.] // *Vascular Health and Risk Management*. – 2017. – N. 13. – P. 91–99.

155. Agarwal S., Sud K., Thakkar B., Menow V., Jaber W.A., Kapadia S.R. Changing Trends of Atherosclerotic Risk Factors Among Patients with Acute Myocardial Infarction and Acute Ischemic Stroke. *The American Journal of Cardiology*. 2017;119(10):1532-41. DOI: 10.1016/j.amjcard.2017.04.015.

156. Agarwal S. et al. "Two-decade trends in the prevalence of atherosclerotic risk factors, coronary plaque morphology, and outcomes in adults aged ≤ 45 years undergoing percutaneous coronary intervention." *The American journal of cardiology* 118.7 (2016): 939-943.

157. Ageeva L.I., Aleksandrova G.A., Zajchenko N.M. et al. *Healthcare in Russia 2017*. Federal State Statistics Service; 2017.

158. Analyses of risk factors of ST-segment elevation myocardial infarction in young patients / W. Yunyun [et al.] // *BMC Cardiovasc. Discord.* – 2014. - №9 (14). – P. 179.

159. Antiochos P., Marques-Vidal P., McDair A. et al. Association between parental history and genetic risk scores for coronary heart disease prediction: The population-based CoLaus study. *Atherosclerosis* 2015; 244:5965. DOI:10.1016 /j. atherosclerosis.2015.10.104.

160. Askarpour M., Hadi A., Dehghani Kari Bozorg A., et al. Effects of L-carnitine supplementation on blood pressure: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Hum Hypertens*. 2019; 33:725-34. DOI:10.1038/s41371-019-0248-1.

161. Assessment of the association between the personality traits of young patients with acute coronary syndrome and the severity of coronary artery disease / N. Bayar [et al.] // *World J Cardiol.* – 2016. – № 8 (12). – P. 728–734.

162. Association between omega-3 fatty acid supplementation and risk of major cardiovascular disease events: a systematic review and meta-analysis // Rizos E. C. et al. // *Jama.* – 2012. – T. 308. – №. 10. – C. 1024-1033.

163. Cabrera M.A., de Andrade S.M., Dip R.M. Lipids and all-cause mortality among older adults: a 12-year follow-up study // *Scientific World Journal.* – 2012. – 930139. – 5p.

164. Cardiovascular mortality in patients with type 2 diabetes and recent acute coronary syndromes from the AXAMINA trial / W. B. Whita [et al.] // *Diabetes Care.* – 2016. – Vol. 39. – P. 1267–73.

165. Catapano A.L., Graham I., De Backer G., Wiklund O., Chapman M.J., Drexel H., et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias: The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) Developed with the



special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). Eur Heart J. 2016.

166. Chiolerio, A. Screening for elevated blood pressure in children and adolescents: a critical appraisal / A. Chiolerio, P. Bovet, G. Paradis // JAMA Pediatr. - 2013. - Vol. 167 (3). - P. 266-73.

167. Cholesterol levels and the association of statins with in hospital mortality of myocardial infarction patients in sights from a Chilean registry of myocardial infarction / G. Martínez [et al.] // Clin. Cardiol. - 2013.-Vol. 36 (6). - P. 305-11.

168. Clinical characteristics and longterm progression of young patients with acute coronary syndrome in Brazil / M. Soeiro Ade [et al.] // Einstein (Sao Paulo). -2015. - Vol. 13 (3). - P. 370-5.

169. Davidson L., Wilcox J., Kim D. et al. Clinical features of precocious acute coronary syndrome. Am. J Med 2014;127 (2):140-144.10.1016/j.amjmed.2013.09.025.

170. Effects of high-intensity training of professional runners on myocardial hypertrophy and subclinical atherosclerosis / C.R.d.O. Bittencourt [et al.] // PLoS ONE. - 2016. - N. 11 (11). - P. 1-10.

171. European Heart Journal Guidelines for Percutaneous Coronary Intervention/ The Task Force for Percutaneous Coronary Intervention of the European Society of Cardiology (2015)26,804-847 DOI: 10.1093/eurheartj/ehi138.

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

173. Garakanidze S., Costa E., Bronze-Roche E., Santos-Silva A., Nikolaishvili G., Nakashidze I. et al. Methylenetetrahydrifolate Reductase Gene Polymorphism (C677T) as a Risk Factor for Arterial Thrombosis in Georgian Patients. Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis. 2018;24(7):1061-6. DOI:10.1177/6029618757345.

174. Garganeeva A.A., Borel' K.N., Okrugin S.A. Prehospital mortality from acute myocardial infarction among young and middle-aged patients as an indicator of social stress: Is it possible to change the current situation? // Serdce: zhurnal dlja praktikujushhih vrachej. - 2015. - T.14, №5 (85). - S. 281-286. (in Russian).

175. Garganeeva A.A., Aleksandrenko V.A., Kuzheleva E.A., Rebrova T.Yu. Beta-adrenergic reactivity of erythrocytes and the progression of heart failure in patients after myocardial infarction. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(1):3407. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-1-3407>



176. Gaziano J. M. Первичная и вторичная профилактика коронарной болезни сердца / J. Michael Gaziano, Jo Ann E. Manson, Paul M. Ridker // Болезни сердца по Браунвальду / под ред. П. Либби и др.; пер. с англ., под общ. ред. Р. Г. Оганова. В 4 т. Том 3: главы 38–60. – М.: Логосфера, 2013. – С. 1255–1288.
177. Genetic markers of inflammation and their role in cardiovascular disease // Canadian Journal of Cardiology. Raman K. et al. – 2013. – Т. 29. – №. 1. – С. 67-74.
178. Genetic polymorphisms, Biochemical Factors, and Conventional Risk Factors in Young and Elderly North Indian Patients with Acute Myocardial Infarction / R. Kaur [et al.] // Clin Appl Thromb Hemost. – 2016. – Vol. 22 (2). – P. 178–83.
179. Harvey R.E., Coffman K.E., Miller V.M. Women specific factors to consider in risk, diagnosis and treatment of cardiovascular disease. Women's Health (Lond). 2015 Mar; 11(2): 239-257. DOI: 10.2217/whe.14.64.
180. Heart Disease and Stroke Statistics—2017 Update A Report from the American Heart Association / E.J. Benjamin [et al.] // Circulation. – 2017. – 459 p.
181. Huxley R.R., Woodward M. Cigarette smoking as a risk factor for coronary heart disease in women compared with men: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. Lancet. 2011 Oct 8; 378 (9799): 1297–1305. DOI:10.1016/S0140-6736(11)60781-2.
182. Hypertension in Young People: Epidemiology, Diagnostic Assessment and Therapeutic Approach / A. Battistoni [et al.] // High Blood Pressure & Cardiovascular Prevention. – 2015. – Vol. 22 (4). – P. 381–388.
183. Hypertension Is an Independent Predictor of Multivessel Coronary Artery Disease in Young Adults with Acute Coronary Syndrome [Electronic resource] / J. Ge [et al.] // International Journal of Hypertension. – 2018. – P. 1–9. – URL: <https://www.hindawi.com/journals/ijhy/2018/7623639/>.
184. Infarction in the "Young": Risk Factors, Presentation, Management and Prognosis / N. Shah [et al.] // Heart Lang Circ. – 2016. – Vol. 25 (10). – P. 955–60.
185. Jakovlev, V.V. Risk factors and features of the course of repeated myocardial infarction in men of different ages: avtoref. dis.... d-ra med. nauk/ V.V. Jakovlev. – SPb., 2011. – 45 s. (in Russian).
186. Jamil G., Jamil M., Alkhazraji H. et al. Risk factor assessment of young patients with ST-segment elevation myocardial infarction. Am J Cardiovasc Dis 2013;3 (3):170-4. PMID:23991352.
187. Jamil S. et al. Risk factor comparison in young patients presenting with acute coronary syndrome with atherosclerotic coronary artery disease vs. angiographically normal coronaries // International Journal of Medical Sciences. – 2021. – Т. 18. – №. 15. – С. 3526.



188. Krauss, R. M. Питание и сердечно-сосудистые заболевания / Ronald M. Krauss // *Болезни сердца по Браунвальду / под ред. П. Либби и др.; пер. с англ., под общ. ред. Р. Г. Оганова. В 4 т. Том 3: главы 38-60.* – М.: Логосфера, 2013. – с. 1241-1254.
189. Larsen G.K., Seth M., Gurm H.S. The ongoing importance of smoking as a powerful risk factor for ST-segment elevation myocardial infarction in young patients. *JAMA Intern Med* 2013;173(13):1261-2. DOI: 10.1001/jamainternmed.2013.6075.
190. Larsen G.K., Seth M., Gurm H.S. The ongoing importance of smoking as a powerful risk factor for ST-segment elevation myocardial infarction in young patients. *JAMA Intern Med* 2013;173(13):1261-2. DOI: 10.1001/jamainternmed.2013.6075.
191. Libby, P. Inflammation in atherosclerosis / P. Libby // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 2012. — Vol. 32(9). — P.2045—2051.
192. Libby, P. Биологические основы атеросклероза сосудов / Peter Libby // *Болезни сердца по Браунвальду / под ред. П. Либби и др.; пер. с англ., под общ. ред. Р. Г. Оганова. В 4 т. Том 3: главы 38-60.* – М.: Логосфера, 2013. – С. 1097-1118.
193. Mach F., Baigent C., Catapano A.L., Koskinas K.C., Casula M., Badimon L., et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J.* 2020. 41(1): 111-188.
194. Matsis K., Holley F., Al-Sinan A. et al. Differing Clinical Characteristics Between Young and Older Patients Presenting with Myocardial Infarction. *Heart Lung Circ* 2017; 26 (6):566-571. DOI: 10.1016./j.hlc. 2016.09.007.
195. Michael V. Pro- and anti-inflammatory Cytokine networks in Atherosclerosis / V. Michael // *SRN Vascular. Medicine.* — 2012. — Vol. 2012. — P.1.
196. Moussa, I. The NCDR CathPCI Registry: a US national perspective on care and outcomes for percutaneous coronary intervention /I. Moussa, A. Hermann, J.C. Messenger et al. // *Heart.* - 2017. – Vol.99, N5. - P.297-303.
197. N. Townsend et al. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update 2016 / // *Eur Heart J.* – 2016. – Vol. 37 (42). P. 3232-3245.
198. Noninvasive assessment of subclinical atherosclerosis in persons with symptoms of depression // S.S. Ali [et al.] // *Atherosclerosis.* – 2017. – Vol. 264. – P. 92-99.
199. O'Keefe J.H., Bhatti S.K., Bajwa A. et al. Alcohol and cardiovascular health: the dose makes the poison...or the remedy. *Mayo Clinic Proceedings* 2014;89 (3):382-393. DOI: 10.1016/j.mayocp.2013.11.005.



200. O'Keefe J.H., Bhatti S.K., Bajwa A. et al. Alcohol and cardiovascular health: the dose makes the poison...or the remedy. *Mayo Clinic Proceedings* 2014;89 (3):382-393. DOI: 10.1016/j.mayocp.2013.11.005.
201. Oktay, A.A. The interaction of cardiorespiratory fitness with obesity and the obesity paradox in cardiovascular disease / A.A. Oktay [et al.] // *Prog. Cardiovasc. Dis.* – 2017. – N. 17. – P. 64–66.
202. Organization W.H. WHO Mortality database. WHO. [http://www.who.int/healthinfo/mortality\\_data/en/](http://www.who.int/healthinfo/mortality_data/en/). Published 2015. Accessed May 25. 2016.
203. Patterns and determinants of dyslipideemia in 'Young' versus 'Not so Young' patients of coronary artery disease: a multicentric, randomised observational study in northern India / N. Sinha [et al.] // *Indian Heart J.* – 2012. – Vol. 64. – P. 229–235.
204. Patterns and determinants of dyslipideemia in 'Young' versus 'Not so Young' patients of coronary artery disease: a multicentric, randomised observational study in northern India / N. Sinha [et al.] // *Indian Heart J.* – 2012. – Vol. 64. – P. 229–235.
205. Pedersen, S. S. Психологические факторы и заболевания сердца / S. S. Pedersen, N. Kupper, J. Dennolet // *Болезни сердца и сосудов. Руководство Европейского общества кардиологов / под ред. А. Джона Кэмма, Томаса Ф. Лютера, Патрика В. Серружа; пер. с англ. под ред. Е. В. Шляхто.* – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – С. 1333–1352.
206. Prevalence of Asymptomatic Coronary Heart Disease in the Siblings of Young Myocardial Infarction Patients as Detected by Coronary Computer Tomography Angiography: A Pilot Study / N. Shah [et al.] // *Heart, Lung and Circulation.* – 2018. – Vol. 27 (2). – P. 205–211.
207. Regitz-Zagrosek V., Kararigas G. Mechanistic pathways of sex differences in cardiovascular disease. *Physiol. Rev.* 2017 Jan; 97 (1): 1–37. DOI: 10.1152/physrev.00021.2015.
208. Ridker, P. M. Факторы риска атеротромботических поражений / Paul M. Ridker, Peter Libby // *Болезни сердца по Браунвальду / под ред. П. Либби и др.; пер. с англ., под общ. ред. Р. Г. Оганова.* В 4 т. Том 3: главы 38–60. – М.: Логосфера, 2013. – С. 1119–1146.
209. Risk factors for myocardial infarction in women in men: insights from the INTERHEART study / S.S. Anand [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2008. – Vol. 29. – P. 932-940.
210. Risk factor assessment of young patients with acute myocardial infarction/G. Jamil [et al.] // *Am J Cardiovasc. Dis.* – 2013. – Vol. 3 (3). – P. 170–4.



211. Risk factors for coronary artery disease and acute coronary syndrome in patients  $\leq 40$  years old / H. Alkhawam [et. al.] // *Future Cardiol.* – 2016. – Vol. 12 (5). – P. 545–52.

212. Rosengren, A. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний / Annika Rosengren, Joep Perk, Jean Dallongen II // *Болезни сердца и сосудов. Руководство Европейского общества кардиологов* / под ред. Джона А. Кэмма, Томаса Ф. Лютера, Патрика В. Серружа; пер. с англ.; под ред. Е. В. Шляхто. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – С. 395–427.

213. Rosengren, A. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний / Annika Rosengren, Joep Perk, Jean Dallongen III // *Болезни сердца и сосудов. Руководство Европейского общества кардиологов* / под ред. Джона А. Кэмма, Томаса Ф. Лютера, Патрика В. Серружа; пер. с англ.; под ред. Е. В. Шляхто. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – С. 395–427.

214. Rupp. H. Избыток катехоламинов и метаболический синдром: должны ли имидазолиновые рецепторы в ЦНС стать терапевтической мишенью // H. Rupp. R. Jacob // *Обзоры клинической кардиологии.* – 2016. – № 8. – С. 2–15.

215. Shan N., Kelly A.M., Cox N., Wong C., Soon K. Myocardial Infarction in the “Young”: Risk Factors, Presentaton, Management and Prognosis. *Heart, Lung and Circulation.* 2016;25(10):955-60. DOI:10.1016/jhlc.2016.04.015.

216. Sofi F. Mediterranean versus vegetarian diet for cardiovascular disease prevention (the CARDIVEG study): study protocol for a randomized controlled trial [electronic resource] / F. Sofi, M. Dinu, G. Pagliai // *Trials.* – 2016. – Vol.17, Issue 1. – P.233. – Access mode: <http://trialsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13063-016-1353-x>.

217. Tanz L.J., Stuart J.J., Williams P.L., Rimm E.B., Missmer S.A., Rexrode K.M., Mukamal K.J., Rich-Edwards J.W. Preterm delivery and maternal cardiovascular disease in young and middle-aged adult women. *Circulation* 2017 Feb 7; 135 (6):578–589. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.025954.

218. Theroux P., Libby P. Pathophysiology of coronary artery disease. *Circulation*, 2005; 111: 3481–3488.

219. Williams B., Mancia G., Spiering W. et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *European Heart Journal.* — 2018. — Vol. 39. — Issue 33., — P. 3021–3104, [doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339).

220. World Health Organization Statistical Information System (WHOSIS) [Электронный ресурс]: Статистическая информационная система Всемирной организации здравоохранения. – режим доступа к журн.: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/ru/index2.html> (дата обращения: 23.12.15).



221. Xu Y., Jiang W., Chen G., et al. L-carnitine treatment of insulin resistance: A systematic review and meta-analysis. *Adv Clin Exp Med.* 2017;26(2):333-338. DOI:10.17219/acem/61609.
222. Yahagi K., Davis H.R., Arbustini E., Virmani R. Sex differences in coronary artery disease: pathological observations. *Atherosclerosis.* 2015 Mar; 239(1): 260-7. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.01.017.
223. Yunyun W., Tong L., Yingwu L. et al. Analysis of risk factors of ST-segment elevation myocardial infarction in young patients. *BMC CardiovascDisord*2014; 14;179. DOI: 10.1186/1471-2261-14-179.
224. Yunyun W., Tong L., Yingwu L. et al. Analysis of risk factors of ST-segment elevation myocardial infarction in young patients. *BMC CardiovascDisord*2014; 14;179. DOI: 10.1186/1471-2261-14-179.
225. Zhao, W. MicroRNA-143/145 in Cardiovascular Diseases/W. Zhao, S.P. Zhao, Y.H. Zhao//*Biomed Res Int.* – 2015. – P.531740.



## ОГЛАВЛЕНИЕ

ПРИНЯТЫЕ СОКРАЩЕНИЯ .....	5
ПРЕДИСЛОВИЕ .....	7
ГЛАВА 1 .....	10
Обзор литературы .....	10
Современные эпидемиологические взгляды ИБС у лиц молодого возраста.....	10
Современные взгляды этиологических причин ИБС у лиц молодого возраста .....	12
Современные взгляды патогенеза ИБС у лиц молодого возраста	16
Роль дислипидемии в патогенезе ИБС у мужчин в молодом возрасте.....	20
Роль иммунного дисбаланса в патогенезе ИБС у мужчин в молодом возрасте.....	23
Роль генетического полиморфизма у больных с ИБС в молодом возрасте с учетом иммунного статуса.....	29
Инновационный подход к терапии больных с ИБС у мужчин в молодом возрасте .....	35
ГЛАВА 2. ....	40
Клинические особенности проявления ИБС у лиц молодого возраста, стратификация факторов риска и генетическая архитектура.....	40
Клинические особенности проявления ишемической болезни сердца у лиц молодого возраста.....	40
Стратификация факторов риска ишемической болезни сердца у лиц молодого возраста .....	42
Генетическая архитектура ишемической болезни сердца у лиц молодого возраста .....	51
ГЛАВА 3. ....	53



---

Результаты собственных и зарубежных исследований встречаемости факторов риска у пациентов с нестабильными вариантами стенокардии у мужчин в молодом возрасте .....	53
Клиническая характеристика пациентов.....	55
Сравнение    клинико-anamнестических,    лабораторно-инструментальных показателей больных с ИБС в молодом и пожилом возрасте .....	75
ГЛАВА 4. ....	86
Роль дислипидемии и про- и противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови при развитии ишемической болезни сердца у мужчин в молодом возрасте .....	86
Метод определения концентрации липопротеидов в сыворотке крови.....	89
Метод определения концентрации цитокинов в сыворотке крови .....	90
ГЛАВА 5. ....	99
Особенности полиморфизма некоторых генов цитокинов у больных с ишемической болезнью сердца в зависимости от цитокинового статуса и ДЛП среди узбекской популяции.....	99
ГЛАВА 6. ....	124
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	131
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ .....	137

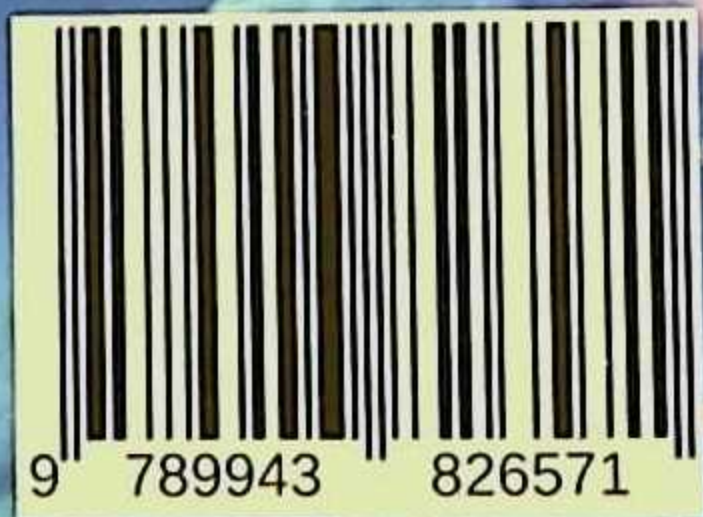


ТАШКЕНБАЕВА Э.Н., ХАСАНЖАНОВА Ф.О.

**КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ  
ДЕСТАБИЛИЗАЦИИ ИБС У МУЖЧИН В  
МОЛОДОМ ВОЗРАСТЕ И ПУТИ ИХ  
КОРРЕКЦИИ**

*Монография*





9 789943 826571