

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный  
медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства  
здравоохранения и социального развития Российской Федерации

---

На правах рукописи

Ионова Жанна Игоревна

Особенности клинического течения ишемической болезни сердца и  
факторы иммунного воспаления: ассоциация с полиморфными вариантами  
генов рецептора активатора пролиферации пероксисом- $\gamma$ 2,- $\alpha$  и тканевого  
фактора

14.01.05 – кардиология

14.03.10 – клиническая лабораторная диагностика

Диссертация

на соискание учёной степени кандидата медицинских наук

Научные руководители:

Сергеева Елена Геннадьевна,  
доктор медицинских наук, профессор

Зарайский Михаил Игоревич,  
доктор медицинских наук, профессор

Санкт-Петербург – 2017

|         |                                                                                                                                                                                        |    |
|---------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
|         | Список сокращений                                                                                                                                                                      | 8  |
|         | Введение                                                                                                                                                                               | 11 |
| Глава 1 | Обзор литературы                                                                                                                                                                       | 21 |
| 1.1     | Необходимость поиска новых факторов риска ишемической болезни сердца                                                                                                                   | 21 |
| 1.2     | Новые генетические факторы риска ишемической болезни сердца, связанные с иммунным воспалением и атеротромбозом                                                                         | 22 |
| 1.3     | Структура, механизмы активации и распределение в тканях рецептора активатора пролиферации пероксисом- $\gamma 2$                                                                       | 24 |
| 1.4     | Роль рецептора активатора пролиферации пероксисом- $\gamma 2$ в регуляции гомеостаза глюкозы, липидного метаболизма и активности иммунного воспаления                                  | 26 |
| 1.5     | Влияние Pro12Ala полиморфизма гена рецептора активатора пролиферации пероксисом- $\gamma 2$ на повышение риска ишемической болезни сердца и на снижение риска сахарного диабета 2 типа | 28 |
| 1.6     | Структура, механизмы активации и распределение в тканях рецептора активатора пролиферации пероксисом- $\alpha$                                                                         | 30 |
| 1.7     | Протективное влияние рецептора активатора пролиферации пероксисом- $\alpha$ на иммунное воспаление в стенке сосудов и липидный метаболизм                                              | 32 |
| 1.8     | Влияние L162V полиморфизма гена рецептора активатора пролиферации пероксисом- $\alpha$ на риск ишемической болезни сердца и ремоделирование миокарда                                   | 34 |
| 1.9     | Структура, механизмы регуляции экспрессии и распределение в тканях тканевого фактора                                                                                                   | 35 |
| 1.10    | Роль тканевого фактора в гемокоагуляции, иммунном воспалении и атерогенезе                                                                                                             | 37 |
| 1.11    | Ассоциация A603G полиморфизма гена тканевого фактора с риском ишемической болезни сердца и содержанием тканевого фактора в плазме крови                                                | 40 |

|         |                                                                                                                                                                                                                                                              |    |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 1.12    | Общность молекулярно-биологических эффектов рецептора активатора пролиферации пероксисом- $\alpha$ и - $\gamma$ 2 и тканевого фактора                                                                                                                        | 41 |
| 1.13    | Роль С-реактивного белка в иммунном повреждении сосудистой стенки                                                                                                                                                                                            | 43 |
| 1.14    | Интерлейкин-6 и его значение в атерогенезе                                                                                                                                                                                                                   | 44 |
| 1.15    | Интерферон- $\gamma$ – фактор риска ишемической болезни сердца                                                                                                                                                                                               | 45 |
| Глава 2 | Материалы и методы исследования                                                                                                                                                                                                                              | 47 |
| 2.1     | Исследовательская база                                                                                                                                                                                                                                       | 47 |
| 2.2     | Клинические методы обследования больных                                                                                                                                                                                                                      | 48 |
| 2.3     | Клиническая характеристика обследованных больных                                                                                                                                                                                                             | 48 |
| 2.4     | Лабораторно-биохимические методы обследования                                                                                                                                                                                                                | 54 |
| 2.5     | Молекулярно-генетические методы обследования                                                                                                                                                                                                                 | 55 |
| 2.6     | Определение содержания тканевого фактора, инсулина и цитокинов в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа                                                                                                                                           | 59 |
| 2.7     | Инструментальные методы обследования                                                                                                                                                                                                                         | 62 |
| 2.8     | Методы статистической обработки результатов исследования                                                                                                                                                                                                     | 65 |
| Глава 3 | Pro12Ala полиморфизм гена рецептора активатора пролиферации пероксисом- $\gamma$ 2, L162V полиморфизм гена рецептора активатора пролиферации пероксисом- $\alpha$ и особенности клинического течения ишемической болезни сердца                              | 67 |
| 3.1     | Распределение Pro12Pro, Pro12Ala, Ala12Ala генотипов и встречаемость Pro12 и Ala12 аллелей гена рецептора активатора пролиферации пероксисом- $\gamma$ 2 в группах обследованных и распространенность традиционных факторов риска ишемической болезни сердца | 67 |
| 3.1.1   | Распределение Pro12Pro, Pro12Ala, Ala12Ala генотипов и встречаемость Pro12 и Ala12 аллелей гена рецептора активатора пролиферации пероксисом- $\gamma$ 2 у больных ишемической болезнью сердца и в группе сравнения без ишемической болезни сердца           | 67 |

|       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |    |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 3.1.2 | Традиционные факторы риска у больных ишемической болезнью сердца – носителей Pro12Pro, Pro12Ala, Ala12Ala генотипов гена рецептора активатора пролиферации пероксисом- $\gamma$ 2                                                                                                                                       | 69 |
| 3.2   | Распределение L162L и L162V генотипов и встречаемость L162 и V162 аллелей гена рецептора активатора пролиферации пероксисом- $\alpha$ в группах обследованных и распространенность традиционных факторов риска ишемической болезни сердца                                                                               | 71 |
| 3.2.1 | Распределение L162L и L162V генотипов и встречаемость L162 и V162 аллелей гена рецептора активатора пролиферации пероксисом- $\alpha$ у больных ишемической болезнью сердца и в группе сравнения без ишемической болезни сердца                                                                                         | 71 |
| 3.2.2 | Традиционные факторы риска у больных ишемической болезнью сердца – носителей L162L и L162V генотипов гена рецептора активатора пролиферации пероксисом- $\alpha$                                                                                                                                                        | 73 |
| 3.3   | Особенности клинического течения заболевания у больных ишемической болезнью сердца – носителей Pro12Pro, Pro12Ala, Ala12Ala генотипов гена рецептора активатора пролиферации пероксисом- $\gamma$ 2, L162L и L162V генотипов гена рецептора активатора пролиферации пероксисом- $\alpha$                                | 74 |
| 3.3.1 | Особенности клинического течения заболевания и частота сочетания с сахарным диабетом 2 типа у больных ишемической болезнью сердца – носителей Pro12Pro, Pro12Ala, Ala12Ala генотипов гена рецептора активатора пролиферации пероксисом- $\gamma$ 2                                                                      | 74 |
| 3.3.2 | Особенности клинического течения заболевания у больных ишемической болезнью сердца – носителей L162L и L162V генотипов гена рецептора активатора пролиферации пероксисом- $\alpha$                                                                                                                                      | 80 |
| 3.4   | Ремоделирование миокарда и клинические проявления сердечной недостаточности у больных ишемической болезнью сердца – носителей Pro12Pro, Pro12Ala, Ala12Ala генотипов гена рецептора активатора пролиферации пероксисом- $\gamma$ 2, L162L и L162V генотипов гена рецептора активатора пролиферации пероксисом- $\alpha$ | 84 |

|       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |    |
|-------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 3.4.1 | Ремоделирование миокарда и клинические проявления сердечной недостаточности у больных ишемической болезнью сердца – носителей Pro12Pro, Pro12Ala, Ala12Ala генотипов гена рецептора активатора пролиферации пероксисом- $\gamma$ 2                                                                                                                                        | 85 |
| 3.4.2 | Ремоделирование миокарда и клинические проявления сердечной недостаточности у больных ишемической болезнью сердца – носителей L162L и L162V генотипов гена рецептора активатора пролиферации пероксисом- $\alpha$                                                                                                                                                         | 88 |
| 3.5   | Особенности атеросклеротического поражения коронарных сосудов у больных ишемической болезнью сердца – носителей Pro12Pro, Pro12Ala, Ala12Ala генотипов гена рецептора активатора пролиферации пероксисом- $\gamma$ 2, L162L и L162V генотипов гена рецептора активатора пролиферации пероксисом- $\alpha$                                                                 | 91 |
| 3.5.1 | Особенности атеросклеротического поражения коронарных сосудов у больных ишемической болезнью сердца – носителей Pro12Pro, Pro12Ala, Ala12Ala генотипов гена рецептора активатора пролиферации пероксисом- $\gamma$ 2                                                                                                                                                      | 91 |
| 3.5.2 | Особенности атеросклеротического поражения коронарных сосудов у больных ишемической болезнью сердца – носителей L162L и L162V генотипов гена рецептора активатора пролиферации пероксисом- $\alpha$                                                                                                                                                                       | 93 |
| 3.6   | Содержание инсулина в сыворотке крови и индекс инсулинорезистентности у больных ишемической болезнью сердца и обследованных сопоставимого возраста без ишемической болезни сердца – носителей Pro12Pro, Pro12Ala, Ala12Ala генотипов гена рецептора активатора пролиферации пероксисом- $\gamma$ 2                                                                        | 95 |
| 3.7   | Содержание факторов иммунного воспаления в сыворотке крови у больных ишемической болезнью сердца и обследованных из группы сравнения без ишемической болезни сердца – носителей Pro12Pro, Pro12Ala, Ala12Ala генотипов гена рецептора активатора пролиферации пероксисом- $\gamma$ 2, L162L и L162V генотипов гена рецептора активатора пролиферации пероксисом- $\alpha$ | 98 |

|         |                                                                                                                                                                                                                                                                                      |     |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 3.7.1   | Содержание факторов иммунного воспаления в сыворотке крови у больных ишемической болезнью сердца и обследованных из группы сравнения без ишемической болезни сердца – носителей Pro12Pro, Pro12Ala, Ala12Ala генотипов гена рецептора активатора пролиферации пероксисом- $\gamma$ 2 | 98  |
| 3.7.2   | Содержание факторов иммунного воспаления в сыворотке крови у больных ишемической болезнью сердца и обследованных из группы сравнения без ишемической болезни сердца – носителей L162L и L162V генотипов гена рецептора активатора пролиферации пероксисом- $\alpha$                  | 101 |
| Глава 4 | Содержание тканевого фактора в сыворотке крови и особенности клинического течения ишемической болезни сердца у носителей A603A, A603G, G603G генотипов гена тканевого фактора                                                                                                        | 104 |
| 4.1     | Содержание тканевого фактора в сыворотке крови у больных ишемической болезнью сердца и в группе сравнения без ишемической болезни сердца                                                                                                                                             | 104 |
| 4.2     | Содержание тканевого фактора в сыворотке крови, а также распределение генотипов у больных ишемической болезнью сердца и обследованных из группы сравнения без ишемической болезни сердца – носителей A603A, A603G, G603G генотипов гена тканевого фактора                            | 105 |
| 4.3     | Традиционные факторы риска у больных ишемической болезнью сердца – носителей A603A, A603G, G603G генотипов гена тканевого фактора                                                                                                                                                    | 107 |
| 4.4     | Особенности клинического течения заболевания у больных ишемической болезнью сердца – носителей A603A, A603G, G603G генотипов гена тканевого фактора                                                                                                                                  | 109 |
| 4.5     | Содержание факторов иммунного воспаления в сыворотке крови у больных ишемической болезнью сердца и обследованных из группы сравнения без ишемической болезни сердца – носителей A603A, A603G, G603G генотипов гена тканевого фактора                                                 | 113 |
| Глава 5 | Сочетание генотипов Pro12Ala полиморфизма гена рецептора                                                                                                                                                                                                                             | 116 |

|         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |     |
|---------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
|         | активатора пролиферации пероксисом- $\gamma$ 2 и L162V полиморфизма гена рецептора активатора пролиферации пероксисом- $\alpha$ , A603G полиморфизма гена тканевого фактора у больных ишемической болезнью сердца: особенности клинического течения заболевания                                                                                                            |     |
| 5.1     | Сочетание генотипов у больных ишемической болезнью сердца – носителей Pro12Pro, Pro12Ala, Ala12Ala генотипов гена рецептора активатора пролиферации пероксисом- $\gamma$ 2, L162L и L162V генотипов гена рецептора активатора пролиферации пероксисом- $\alpha$ , A603A, A603G, G603G генотипов гена тканевого фактора и в группе сравнения без ишемической болезни сердца | 116 |
| 5.2     | Особенности клинического течения заболевания у больных ишемической болезнью сердца – носителей различных сочетаний Pro12Pro, Pro12Ala, Ala12Ala генотипов гена рецептора активатора пролиферации пероксисом- $\gamma$ 2, L162L и L162V генотипов гена рецептора активатора пролиферации пероксисом- $\alpha$ , A603A, A603G, G603G генотипов гена тканевого фактора        | 120 |
| Глава 6 | Обсуждение полученных результатов                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 128 |
|         | Выводы                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 145 |
|         | Практические рекомендации                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 146 |
|         | Список литературы                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 147 |

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ACS – ацетил коэнзим А синтетаза

AP-1 – белок-активатор 1 типа

Apo – аполипопротеин

Egr-1 – эпидермальный фактор роста-1

eNOS – эндогенный супероксид азота

ICAM-1 – межсосудистая клеточная адгезионная молекула

MCP – моноцитарный хемоаттрактантный протеин

MMP – матриксная металлопротеиназа

NF- $\kappa$ B – ядерный фактор каппа-бета

PPAR- $\alpha$  – рецептор активатора пролиферации пероксисом-альфа

PPAR- $\gamma$ 2 – рецептор активатора пролиферации пероксисом-гамма 2 типа

PPRE – отвечающие элементы пролифераторов пероксисом

RELP – полиморфизмы длин фрагментов рестрикции

RXR – рецептор ретиноида X

Sp1 – специфический протеин 1

TF – тканевой фактор



TNF- $\alpha$  – фактор некроза опухоли-альфа

VCAM-1 – сосудистая клеточная адгезионная молекула

VEGF – фактор роста сосудистого эндотелия

АГ – артериальная гипертензия

АД – артериальное давление

АТФ – аденозинтрифосфат

ГБ – гипертоническая болезнь

ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИЛ – интерлейкин

ИМ – инфаркт миокарда

ИМТ – индекс массы тела

ИММ – индекс массы миокарда

ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка

КА – коэффициент атерогенности

КАГ – коронарная ангиография

КДТЗСЛЖ – конечно-диастолическая толщина задней стенки левого желудочка

КДТМЖП – конечно-диастолическая толщина межжелудочковой перегородки

КДРЛЖ – конечно-диастолический размер левого желудочка

КСРЛЖ – конечно-систолический размер левого желудочка

ЛКА – левая коронарная артерия

ЛПВП – липопротеины высокой плотности

ЛПНП – липопротеины низкой плотности

ЛПОНП – липопротеины очень низкой плотности

РНК – рибодезоксинуклеиновая кислота

мРНК – матричная рибодезоксинуклеиновая кислота

ОКС – острый коронарный синдром

ОХС – общий холестерин

ПААГ – полиакриламидный гель

ПКА – правая коронарная артерия

ПМЖВ – передняя межжелудочковая ветвь

ПНЖК – полиненасыщенные жирные кислоты

ПЦР – полимеразная цепная реакция

РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система

СН – сердечная недостаточность

СРБ – С-реактивный белок

ТГ – триглицериды

ФК – функциональный класс

ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка

ЭхоКГ – эхокардиография

## ВВЕДЕНИЕ

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) – многофакторная патология, которая по-прежнему определяет высокую заболеваемость, инвалидизацию и смертность людей работоспособного возраста (около 30% от всех летальных исходов в развитых странах) [Оганов Р.Г., 2012].

Россия занимает одно из первых мест в мире по смертности от ИБС: 55,8% в структуре общей смертности [Гланц С., 1998; Оганов Р.Г., 2012]. Благодаря успехам отечественного здравоохранения в оказании высокотехнологичной медицинской помощи больным ИБС после 2003 года отмечается тенденция к снижению сердечно-сосудистой смертности в России [Вишневецкий А.Г. и соавт., 2016]. Однако выявляется отчетливая тенденция к возникновению ИБС в молодом возрасте: за последние 30 лет смертность от инфаркта миокарда (ИМ) в возрасте до 45 лет увеличилась на 60% [Оганов Р.Г., 2012].

Выявление групп повышенного риска ИБС и ИМ в молодом возрасте (45 лет и младше), ранняя диагностика заболевания при помощи алгоритмов, включающих новые факторы риска, позволит эффективно влиять на модифицируемые факторы риска ИБС и тем самым предупредить развитие заболевания или же улучшить его прогноз и избежать осложнений.

Оценка индивидуального риска ИБС не может быть адекватно осуществлена только при помощи традиционных факторов риска, так как в последние годы выявлены новые факторы риска – целые сети генов, которые отвечают за ремоделирование сердца и сосудов, активность иммунного воспаления, липидный метаболизм, гомеостаз глюкозы и эндотелиальную функцию.

Таким образом, генетические факторы могут играть важнейшую роль в развитии ИБС, ИМ, ремоделировании сердца и сосудов в молодом возрасте.

В настоящее время одной из важнейших задач, стоящих перед клинической кардиологией, является поиск молекулярно-генетических предикторов ИБС и выявление новых кандидатных генов, связанных с неблагоприятным течением ИБС и развитием ее осложнений.

Кроме этого, к наиболее значимым с клинических позиций новым факторам риска ИБС и её осложнений относятся факторы иммунного воспаления и гиперкоагуляции [Libby P., Pearson T.A. et al., 2003; Mozaffarian D. et al., 2008]. Эффективность прогнозирования ИБС и её осложнений повышается при интегральной оценке медиаторов иммунного воспаления, атеротромбоза и генов-регуляторов их продукции [Рагино Ю.И. и соавт., 2012; Steinberg D. et al., 2002; Peters S.A. et al., 2012].

Важнейшим регулятором атерогенеза является система ядерных рецепторов. Система ядерных рецепторов – это семейство, состоящее из сорока восьми транскрипционных факторов с различными функциями. Они участвуют в регуляции метаболизма, иммунного воспаления, дифференцировки клеток, функции эндотелия, ангиогенеза и ремоделирования сердца и сосудов [Barbier O. et al., 2001; Grygiel-Gorniak B., 2014]. Система ядерных рецепторов регулирует транскрипционную активность более двухсот таргетных генов. Особую роль играют рецепторы активатора пролиферации пероксисом (PPAR), широко представленные в сердечно-сосудистой системе: в гладкомышечных клетках, эндотелиоцитах, моноцитах и макрофагах [Das S.R., 2006, Grygiel-Gorniak B., 2014].

PPAR представляют собой ядерные рецепторы, которые содержат три основных домена: лиганд-ассоциированный домен, цитоплазматический домен и ДНК-содержащий домен, последний из которых связывается с промоторным регионом таргетных для PPAR генов. Известны три изоформа PPAR: PPAR- $\gamma$ , PPAR- $\alpha$  и PPAR- $\delta/\beta$  [Grygiel-Gorniak B., 2014]. Они играют существенную роль в модуляции иммунного ответа, липидного обмена, фиброгенеза и в процессе развития гипертрофии миокарда [Das S.R., 2006; Wahli W. et al., 2012]. PPAR- $\alpha$  – основные метаболические регуляторы катаболизма, в то время как PPAR- $\gamma$  регулируют анаболизм и накопление энергии [Das S.K., 2006].

Клинических исследований, посвящённых изучению прогностической значимости комплекса генотипов системы ядерных рецепторов, особенно в комбинации с малоизученным кандидатным геном атеротромбоза – тканевым фактором, выполнено недостаточно.

Известно, что активация PPAR- $\alpha$  ингибирует липополисахарид-активированную экспрессию тканевого фактора макрофагами, тем самым понижая его концентрацию в плазме крови [Marx N., 2001]. Тканевой фактор представляет собой начальное звено коагуляционного каскада при повреждении сосудистой стенки. Концентрация тканевого фактора в сыворотке крови зависит от многих факторов, в том числе и от генетических особенностей индивидуума [Girelli D. et al., 2000] и играет важную прогностическую роль при развитии острого

коронарного синдрома (ОКС) у больных ИБС [Moons A.H., Levy M., 2002; Smith A. et al., 2005; Campo G. et al., 2006; Temma T., Saji H., 2012].

Исследуемый A603G полиморфизм гена тканевого фактора связан с развитием ИМ у больных ИБС, при этом у носителей G603 аллеля отмечалось повышение содержания тканевого фактора в сыворотке крови [Ott T. et al., 2004]. Клинические исследования связи A603G полиморфизма гена тканевого фактора с возрастом дебюта ИБС, характером ремоделирования миокарда и коронарных артерий в литературе практически не встречаются. Поэтому крайне актуальным является изучение особенностей клинического течения ИБС и уровня тканевого фактора у лиц с A603A, A603G и G603G генотипами гена тканевого фактора, особенно в сочетании с полиморфизмами генов PPAR- $\alpha$  и PPAR- $\gamma$ 2.

В работах ряда авторов показано, что интерлейкин-6 (ИЛ-6) и С-реактивный белок (СРБ) являются предикторами смертности и развития сердечной недостаточности у больных с ОКС [Karpiński L. et al., 2008, Caterina R., 2015]. Интерферон- $\gamma$  (ИФН- $\gamma$ ) способствует ускорению апоптоза макрофагов и прогрессированию атеросклеротического поражения коронарных артерий за счет ускорения апоптоза макрофагов и формирования неоинтимы атеросклеротических бляшек [Inagaki Y. et al., 2002; Harvey E.J. et al., 2005; McLaren J.E. et al., 2009]. Таким образом, актуально изучение ассоциаций различных полиморфных вариантов генов PPAR- $\alpha$ , PPAR- $\gamma$ 2 и тканевого фактора с уровнями данных маркеров иммунного воспаления в сыворотке крови.

## **ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Определить особенности клинического течения заболевания, активность иммунного воспаления и уровень тканевого фактора в сыворотке крови у больных ишемической болезнью сердца – носителей различных генотипов гена тканевого фактора, рецептора активатора пролиферации пероксисом- $\gamma$ 2 и - $\alpha$  типов и на основании полученных данных выявить группы риска ишемической болезни сердца и её осложнений.

## **ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ**

1. Выявить и сопоставить распределение Pro12Pro, Pro12Ala, Ala12Ala генотипов гена рецептора активатора пролиферации пероксисом- $\gamma$ 2, L162L, L162V, V162V генотипов гена рецептора активатора пролиферации пероксисом- $\alpha$  и A603A, A603G, G603G генотипов гена тканевого фактора у жителей Северо-Западного региона Российской Федерации, больных

ишемической болезнью сердца и обследованных сопоставимого возраста без клинических и ангиографических признаков ишемической болезни сердца.

2. Проанализировать уровень С-реактивного белка, интерлейкина-6, интерферона- $\gamma$  и особенности атеросклеротического поражения коронарных артерий у больных ишемической болезнью сердца – носителей различных генотипов генов рецептора активатора пролиферации пероксисом- $\gamma$ 2, - $\alpha$  и гена тканевого фактора.

3. Определить риск инфаркта миокарда в возрасте 45 лет и младше, а также проявления сердечной недостаточности, характер ремоделирования левого желудочка у больных ишемической болезнью сердца – носителей различных генотипов генов рецептора активатора пролиферации пероксисом- $\gamma$ 2, - $\alpha$  и гена тканевого фактора.

4. Изучить и сравнить уровень инсулина, значение индекса инсулинорезистентности у больных ишемической болезнью сердца и обследованных сопоставимого возраста без ишемической болезни сердца – носителей Pro12Pro, Pro12Ala, Ala12Ala генотипов гена рецептора активатора пролиферации пероксисом- $\gamma$ 2.

5. Исследовать и сопоставить уровень тканевого фактора у больных ишемической болезнью сердца и обследованных сопоставимого возраста без ишемической болезни сердца – носителей A603A, A603G, G603G генотипов гена тканевого фактора.

6. На основании анализа парных сочетаний генотипов выделить группы риска развития ишемической болезни сердца и инфаркта миокарда в молодом возрасте.

### **НАУЧНАЯ НОВИЗНА ИССЛЕДОВАНИЯ**

В результате выполненного исследования были получены новые данные о том, что носительство Pro12Ala и Ala12Ala генотипов и Ala12 аллеля гена рецептора активатора пролиферации пероксисом- $\gamma$ 2 в популяции Северо-Западного региона России ассоциировано с повышением риска ишемической болезни сердца в 2,02 раза и увеличением риска инфаркта миокарда в возрасте 45 лет и младше в 2,84 и в 2,49 раза, соответственно, но при этом с уменьшением риска сахарного диабета 2 типа у больных ишемической болезнью сердца в 2 раза и более низкими значениями инсулина в сыворотке крови и индекса инсулинорезистентности.

У гомозиготных носителей Ala12Ala генотипа гена рецептора активатора пролиферации пероксисом- $\gamma$ 2 отмечалось повышение риска сердечной недостаточности III функционального класса в 6,25 раза, Ala12 аллель встречался в данной группе статистически значимо чаще.

Выявлено, что носительство L162V генотипа и V162 аллеля гена рецептора активатора пролиферации пероксисом- $\alpha$  ассоциируется с двухкратным увеличением риска ишемической болезни сердца, нарастанием риска инфаркта миокарда в возрасте 45 лет и младше в 5,48 и в 4,68 раза, соответственно. Кроме этого, носительство данного генотипа и аллеля повышало риск дебюта заболевания в форме инфаркта миокарда в 2,13 раза.

Развитие такого тяжелого осложнения ишемической болезни сердца, как сердечная недостаточность III функционального класса, ремоделирование миокарда в виде повышения индекса массы миокарда более 115 гр/м<sup>2</sup> со статистически значимо более высокими значениями конечно-систолического и конечно-диастолического размеров левого желудочка, многососудистое поражение коронарных артерий по сравнению с однососудистым отмечались чаще у больных ишемической болезнью сердца – носителей L162V генотипа и V162 аллеля гена рецептора активатора пролиферации пероксисом- $\alpha$ .

В настоящей работе впервые получены данные о том, что у больных ишемической болезнью сердца – жителей Северо-Западного региона Российской Федерации уровень тканевого фактора в сыворотке крови был выше, чем у обследованных без клинических признаков ишемической болезни сердца сопоставимого возраста и больных ишемической болезнью сердца – носителей G603G генотипа по сравнению с уровнем тканевого фактора в сыворотке крови у носителей A603A генотипа гена тканевого фактора.

Установлено, что носительство G603G генотипа и G603 аллеля гена тканевого фактора ассоциировано с увеличением риска ишемической болезни сердца в 2,68 раза и в 4,37 раза, соответственно, повышением риска инфаркта миокарда в возрасте 45 лет и младше в 3,47 раза и в 3,11 раза, соответственно, и повышением риска дебюта заболевания в форме инфаркта миокарда в 1,84 раза и в 1,58 раза, соответственно. Выявлено, что G603 аллель статистически значимо чаще встречался в группе больных с проникающим инфарктом миокарда и клинически значимым снижением фракции выброса левого желудочка.

Выявлена тенденция к повышению содержания С-реактивного белка у больных ИБС – носителей Ala12 аллеля гена рецептора активатора пролиферации пероксисом- $\gamma$ 2. Носительство L162V генотипа гена рецептора активатора пролиферации пероксисом- $\alpha$  связано с увеличением концентрации интерлейкина-6, интерферона- $\gamma$  и С-реактивного белка в сыворотке крови у больных ишемической болезнью сердца, а также с увеличением концентрации С-реактивного белка у обследованных сопоставимого возраста без ишемической болезни сердца.

Носительство G603 аллеля гена тканевого фактора связано с увеличением концентрации интерферона- $\gamma$ , а также с тенденцией к повышению уровня С-реактивного белка в сыворотке

крови у носителей G603G генотипа по сравнению с его значениями у носителей A603G генотипа гена тканевого фактора, при этом уровень С-реактивного белка в сыворотке крови был статистически значимо выше у обследованных из группы сравнения без ишемической болезни сердца – носителей G603G генотипа по сравнению с его значениями у носителей A603A генотипа.

Выявлена достоверная положительная корреляционная связь между содержанием интерлейкина-6 и интерферона- $\gamma$ , интерлейкина-6 и тканевого фактора, интерферона- $\gamma$  и тканевого фактора в сыворотке крови у больных ишемической болезнью сердца.

В работе получены новые научные данные о распределении парных сочетаний Pro12Pro, Pro12Ala, Ala12Ala генотипов гена рецептора активатора пролиферации пероксисом- $\gamma$ 2, L162L, L162V генотипов гена рецептора активатора пролиферации пероксисом- $\alpha$  и A603A, A603G, G603G генотипов гена тканевого фактора у больных ишемической болезнью сердца и обследованных сопоставимого возраста без клинических и ангиографических признаков ишемической болезни сердца, а также выявлена связь различных парных сочетаний вышеуказанных генотипов с риском ишемической болезни сердца, дебютом ишемической болезни сердца в молодом возрасте с инфаркта миокарда и клинически значимым снижением фракции выброса левого желудочка.

Установлено, что носительство сочетания L162V генотипа гена рецептора активатора пролиферации пероксисом- $\alpha$  с G603G генотипом гена тканевого фактора выявлялось статистически значимо чаще у больных ишемической болезнью сердца, чем у обследованных из группы сравнения, и было связано с повышением риска ишемической болезни сердца в 3,04 раза.

Определено, что у больных ишемической болезнью сердца сочетание Pro12Ala и Ala12Ala генотипов гена рецептора активатора пролиферации пероксисом- $\gamma$ 2 с G603G генотипом гена тканевого фактора встречалось статистически значимо чаще по сравнению с другими сочетаниями генотипов Pro12Ala полиморфизма гена рецептора активатора пролиферации пероксисом- $\gamma$ 2 и A603G полиморфизма гена тканевого фактора.

Выявлено, что сочетание L162V и G603G генотипов было связано с повышением риска инфаркта миокарда в возрасте 45 лет и младше в 2,91 раза, сочетание Pro12Ala и Ala12Ala генотипов с G603G генотипом – в 3,02 раза.

Впервые получены данные о том, что носительство сочетания L162V и G603G генотипов ассоциировалось с повышением риска дебюта ишемической болезни сердца с инфаркта миокарда в 4,06 раза.



## **ПРАКТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ РАБОТЫ**

В ходе проведения исследования выявлены гены-кандидаты и их парные сочетания, связанные с риском развития ишемической болезни сердца в возрасте 45 лет и младше, дебютом заболевания в форме инфаркта миокарда и риском таких осложнений ишемической болезни сердца, как тяжелая сердечная недостаточность и снижение фракции выброса левого желудочка менее 55%.

Впервые установлена высокая встречаемость неблагоприятных парных сочетаний генотипов генов рецептора активатора пролиферации пероксисом- $\gamma$ 2 и - $\alpha$ , гена тканевого фактора у больных ишемической болезнью сердца, особенно у лиц с дебютом заболевания в молодом возрасте с инфаркта миокарда, что позволит улучшить точность прогноза риска заболевания и его осложнений.

Выявлена связь между носительством неблагоприятных генотипов гена тканевого фактора и повышением его содержания в сыворотке крови у больных ишемической болезнью сердца, что практически значимо с целью разработки дифференцированных алгоритмов первичной и вторичной профилактики ишемической болезни сердца.

Установлена ассоциация между прогностически неблагоприятными генотипами генов рецептора активатора пролиферации пероксисом- $\gamma$ 2 и - $\alpha$ , гена тканевого фактора и активностью иммунного воспаления в сыворотке крови.

## **ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ, ВЫНОСИМЫЕ НА ЗАЩИТУ**

1. В популяции Северо-Западного региона Российской Федерации носительство Ala12 аллеля гена рецептора активатора пролиферации пероксисом- $\gamma$ 2 ассоциировано с повышением риска ишемической болезни сердца и инфаркта миокарда в возрасте 45 лет и младше, но при этом со снижением риска сахарного диабета 2 типа, уровня инсулина и индекса инсулинорезистентности. Носительство Ala12Ala генотипа ассоциировано с повышением риска сердечной недостаточности III функционального класса.

2. В популяции Северо-Западного региона Российской Федерации носительство V162 аллеля гена рецептора активатора пролиферации пероксисом- $\alpha$  ассоциировано с увеличением риска ишемической болезни сердца в возрасте 45 лет и младше, с многососудистым поражением коронарных артерий и с повышением содержания С-реактивного белка, интерлейкина-6 и интерферона-гамма сыворотки крови, свидетельствующих об активности иммунного воспаления.

3. В популяции Северо-Западного региона Российской Федерации носительство G603 аллеля гена тканевого фактора ассоциировано с увеличением риска ишемической болезни сердца и повышением уровня тканевого фактора в сыворотке крови, а носительство сочетания G603G генотипа гена тканевого фактора и L162V генотипа гена рецептора активатора пролиферации пероксисом- $\alpha$  ассоциировано с риском ишемической болезни сердца и с риском дебюта заболевания с инфаркта миокарда.

4. В популяции Северо-Западного региона Российской Федерации сочетанное носительство V162 аллеля гена рецептора активатора пролиферации пероксисом- $\alpha$  и Ala12 аллеля гена рецептора активатора пролиферации пероксисом- $\gamma$ 2 ассоциировано с повышением риска развития ишемической болезни сердца в возрасте 45 лет и младше. При сочетанном носительстве Ala12 аллеля гена рецептора активатора пролиферации пероксисом- $\gamma$ 2 и G603G генотипа гена тканевого фактора повышен риск ишемической болезни сердца и риск дебюта заболевания с инфаркта миокарда.

## АПРОБАЦИЯ РАБОТЫ

Научные конференции, на которых результаты работы были доложены в форме доклада:

1. III Международный молодежный медицинский конгресс «Санкт-Петербургские научные чтения – 2009».
2. LXXI научно-практическая конференция «Актуальные вопросы экспериментальной и клинической медицины – 2010».
3. LXXII научно-практическая конференция «Актуальные вопросы экспериментальной и клинической медицины – 2011».
4. IV Международный молодежный медицинский конгресс «Санкт-Петербургские научные чтения – 2011».
5. II Всероссийский Конгресс с Международным участием «Молекулярные основы Клинической Медицины – 2012», посвященный памяти проф. Шварца.
6. IV Ежегодная научная конференция молодых ученых и специалистов ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова. 2012. Устный доклад «L162V полиморфизм гена PPAR- $\alpha$ , A603G гена тканевого фактора и медиаторы иммунного воспаления у больных ишемической болезни сердца».

7. 81<sup>st</sup> EAS Congress. 2013. Постерный доклад «A603G Tissue Factor Gene Polymorphism and Markers of Immune Inflammation in Coronary Heart Disease Patients in Russian Population» в Леоне (Франция).
8. ECS Congress 2013. Постерный доклад «L162V Polymorphism of PPAR- $\alpha$  gene and Markers of Endothelial Dysfunction in Coronary Heart Disease Patients in Russia» в Амстердаме.
9. VI Ежегодная научная конференция молодых ученых и специалистов ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова. 2014. Устный доклад «Связь генетических полиморфизмов L162V гена PPAR- $\alpha$  и A603G гена тканевого фактора с маркерами эндотелиальной дисфункции и особенностями течения заболевания у больных ИБС».
10. 81<sup>st</sup> EAS Congress. 2014. Постерный доклад «L162V Polymorphism of PPAR- $\alpha$  Gene, Coronary Arteries and Cardiac Remodeling in Patients with Coronary Heart Disease» в Мадриде.
11. 18 Frontiers in Cardiovascular Biology Congres. 2014. Постерный доклад «L162V PPAR-alpha gene polymorphism, A603G tissue factor gene polymorphism and markers of endothelial dysfunction in coronary heart disease patients in Russian population» в Барселоне.
12. ECS Congress. 2014. Постерный доклад «Association of A603G tissue factor gene polymorphism with endothelial dysfunction and carotid arteries remodeling in coronary artery disease patients» в Барселоне.
13. XXI Санкт-Петербургская ассамблея молодых ученых и специалистов по направлению «Медицинские науки». 2016. Устный доклад «Особенности клинического течения ишемической болезни сердца и факторы иммунного воспаления: ассоциация с полиморфными вариантами генов рецептора активатора пролиферации пероксисом- $\alpha$  и тканевого фактора».

## **ПУТИ РЕАЛИЗАЦИИ РАБОТЫ**

Результаты исследовательской работы внедрены в учебно-методический и лекционный материал кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой, в диагностический процесс сердечно-сосудистого отделения кафедры факультетской хирургии.

## **СТРУКТУРА И ОБЪЕМ ДИССЕРТАЦИИ**

Текст диссертационной работы изложен на 178 страницах, включает в себя 68 таблиц и 20 рисунков. Структура диссертации состоит из введения, обзора литературы, 6 глав, посвященных результатам проведенного исследования, обсуждения полученных результатов, выводов и практических рекомендаций. Список литературы насчитывает 280 источников, 32 – отечественных и 248 – зарубежных.

## ГЛАВА 1

### ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

#### 1.1 Необходимость поиска новых факторов риска ишемической болезни сердца

Совершенствование алгоритмов первичной и вторичной профилактики атеросклероза и его осложнений при помощи изучения новых факторов риска ИБС, в том числе и генетических, на сегодняшний день представляется актуальным, особенно среди населения России. Смертность от ИБС среди населения России более чем в четыре раза превышает смертность среди населения экономически развитых европейских стран, Японии и США [Оганов Р.Г., 2012].

57% летальных исходов в структуре смертности в России связано именно с сердечно-сосудистыми заболеваниями [Данные Росстата, 2013; Федеральная служба государственной статистики, 2013]. На долю ИМ в структуре заболеваемости ИБС приходится 2,5–3,2%, а в структуре летальных исходов – 10,1–11,6% [Ощепкова Е.В., 2013].

Установлено, что с помощью традиционных факторов риска ИБС возможно прогнозировать индивидуальный риск возникновения ИМ лишь в 50–60% случаев [Reissigova J. и Tomeskoва M., 2005]. Следовательно, традиционные факторы риска имеют достаточно ограниченные возможности для прогнозирования риска ИБС и ИМ [Luc G. et al., 2003; Pearson T.A. et al., 2003; Шальнова и соавт., 2005; Sanne A.E. et al., 2012]. Таким образом, крайне актуально выявление новых клинических и лабораторных предикторов заболевания [Fruchart J.C. et al., 2004; Seferović J.P. et al., 2014].

Рядом авторов установлено, что генетический скрининг позволяет у 12% пациентов переквалифицировать риск сердечно-сосудистых заболеваний со среднего на высокий, с этой целью была разработана шкала мультилокусного генетического риска заболеваний и его осложнений [Tikkanen E. et al., 2013].

Таким образом, поиск новых факторов риска ИБС является актуальной задачей, так как её решение позволит усовершенствовать персонализированные программы первичной и вторичной профилактики атеросклероза и его осложнений.

## **1.2 Новые генетические факторы риска ишемической болезни сердца, связанные с иммунным воспалением и атеротромбозом**

Частота дебюта ОКС существенно варьируется в различных этнических группах, что, возможно, обусловлено и генетическими факторами [Echols M.R. et al., 2007; Safford M. et al., 2012]. Таким образом, значимыми с клинических позиций являются новые генетические факторы риска ИБС, в частности, комплекс генотипов цитокинов, адгезивных молекул, а также системы ядерных рецепторов, одним из ключевых элементов которой является рецептор активатора пролиферации пероксисом- $\alpha$  и  $\gamma 2$  типов (PPAR- $\alpha$  и PPAR- $\gamma 2$ ) [NPHS II, Wacasugi M., 1991; Kuipers L., 2008; Mertens P.R., 2010; Reis J.P., 2009].

Особенно актуально исследование ген-генных взаимодействий, которые повышают риск раннего дебюта ИБС и ИМ [Беркович О.А., 2002; Bennet A.M. et al., 2003; Журавлёв Ю.И. и соавт., 2011; Коненков В.И. и соавт., 2012].

К наиболее значимым относят новые факторы риска, связанные с иммунным воспалением и гиперкоагуляцией [Белоусов Ю.Б., 2001; Libby P. et al., 2003; Ambrosius W. et al., 2006, Mozaffarian D. et al., 2008, Харрпунина Н.С., 2012]. Иммунное повреждение сосудистой стенки повышает риск ОКС, особенно у пациентов с предрасположенностью к атеротромбозу [Libby P., 2002; Алекперов Э.З., Наджафов Р.Н., 2010; Карпов Ю.А., Буза В.В., 2012; Рагино Ю.И. и соавт., 2012].

Состояние системы гемостаза имеет важнейшее значение в патогенезе ИМ у больных ИБС [Момот А.П., 2006; Tzoulaki I. et al., 2007]. В месте разрыва или эрозии нестабильной атеросклеротической бляшки возникает тромб, что является патогенетической основой ОКС [Ambrose J.A. et al., 1986; Fuster V. et al., 1992; Гогин Е.Е. и соавт., 1999]. Кроме того, факторы гемостаза играют важную роль в образовании и росте атеросклеротической бляшки [Davies M.J., 1996; Момот А.П., 2006; Климов А.Н. и соавт., 2006].

Особую функцию в атерогенезе выполняет система ядерных рецепторов. Данная система представляет собой лиганд-активируемые транскрипционные факторы, которые регулируют различные биологические процессы – от клеточной дифференцировки до управления липидным метаболизмом и энергетическим гомеостазом. Система ядерных рецепторов включает в себя

эстрогеновые, тиреоидные и глюкокортикоидные рецепторы, рецепторы витамина D, а также рецептор активатора пролиферации пероксисом [Ивашин В.Т., 2010; Grygiel-Gorniak B., 2014].

Суперсемейство PPAR включает различные гены, которые кодируют три основные изоформы PPAR: PPAR- $\alpha$ , - $\gamma$ , - $\beta/\delta$  [Алешин С.Е., 2009; Остапенко В.А. и соавт., 2012; Grygiel-Gorniak B., 2014].

Активация PPAR- $\alpha$  способствует подавлению различных механизмов иммунного воспаления через систему ядерного фактора  $\kappa$ - $\beta$ . При этом уменьшается продукция провоспалительных цитокинов (интерлейкина-6, -8, -1 $\beta$ , интерферона- $\gamma$ , фактора некроза опухолей- $\alpha$ , VCAM-1), тормозится адгезия и миграция мононуклеаров в субэндотелий, происходит подавление провоспалительной активности эндотелия и продукции острофазовых белков [Алешин С.Е., 2009; Остапенко В.А. и соавт., 2012]. PPAR- $\alpha$  оказывает многоуровневое влияние на метаболизм липидов: повышает синтез липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), стимулирует обратный транспорт холестерина, снижает уровень триглицеридов [Алешин С.Е., 2009].

PPAR- $\alpha$  регулирует гены систем внутриклеточного окисления жирных кислот [Остапенко В.А. и соавт., 2012]. Эффективность работы оксидативных систем обусловлена генетическими факторами и метаболическими нарушениями [Grygiel-Gorniak B., 2014].

Ген PPAR- $\alpha$  локализуется в длинном плече 22-й хромосомы. L162V полиморфизм гена PPAR- $\alpha$  характеризуется заменой лейцина на валин в 162-м положении и обусловлен заменой С на G в 484-м положении 5-го экзона вышеуказанного гена. L162V генотип гена PPAR- $\alpha$  ассоциируется с компонентами метаболического синдрома [Robitaille J. et al., 2004] и ранним развитием ИБС (Northwick Park Heart Survey), встречается в 4 раза чаще у пациентов с ангиографически верифицированным коронарным атеросклерозом, чем в группе сравнения [A. Skoczynska, 2009; Остапенко В.А. и соавт., 2012], связан с ранним развитием сахарного диабета [Flavell D.M. et al., 2005]. У носителей L162V генотипа, больных сахарным диабетом 2 типа, отмечается более высокий уровень общего холестерина (ОХС) и апопротеина AI [Flavell D.M. et al., 2000]. Установлено, что PPAR- $\alpha$  снижает экспрессию и активность тканевого фактора в мононуклеарах человека [Marx N., 2001]. Поэтому изучение ген-генных взаимодействий гена PPAR- $\alpha$  и гена тканевого фактора представляется крайне актуальным.

Активация PPAR- $\gamma$ 2 сопровождается увеличением синтеза белков глюкозотранспортеров 1-го и 4-го типов и, следовательно, повышением чувствительности тканей к инсулину, снижением уровня свободных жирных кислот за счет активации липопротеинлипазы [Алешин С.Е., 2009; Остапенко В.А. и соавт., 2012; Tedenbaum A., 2012]. PPAR- $\gamma$ 2 регулирует

следующие пути метаболизма и иммунного воспаления: ангиогенез, продукцию адипонектина и адипсина, активность интерферона- $\gamma$  и ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6, -8, -10, экспрессию адгезивных молекул, хемокинов и матриксных металлопротеиназ в сосудистой стенке, особенно в зонах атеросклеротического поражения [Остапенко В.А. и соавт., 2012]. Показана уникальная способность этих рецепторов влиять на сквенджер-захват липидов макрофагами [Brown J.D., 2007]. Существуют две изоформы рецептора PPAR- $\gamma$  –  $\gamma$ 1,  $\gamma$ 2. Именно изоформа  $\gamma$ 2 присутствует в жировой ткани и сосудистой стенке и является важнейшим регулятором адипогенеза [Tontonoz P. et al., 1994; Spiegelman B.M. et al., 1998; Алешин С.Е., 2009].

Ген PPAR- $\gamma$ 2 локализован в хромосоме 3p25. Наиболее известный полиморфизм гена PPAR- $\gamma$ 2 – это замена цитозина на гуанин в 34-м положении экзона 2, которая приводит к замене пролина на аланин в 12-м положении кодируемого белка. Известна связь данного полиморфизма с развитием инсулинорезистентности и сахарного диабета. Мета-анализ, проведённый Z. Wu и соавторами в 2012 году, показал, что в европейской популяции у носителей Pro12Ala и Ala12Ala генотипов существенно выше риск ИБС, чем у носителей Pro12Pro генотипа [Wu Z. et al., 2012].

Одним из важных патофизиологических механизмов активации PPAR- $\alpha$  рецепторов является подавление экспрессии тканевого фактора (ТФ). Тканевой фактор является начальным звеном коагуляции и имеет непосредственное отношение к тромбогенезу. Часть его молекулы при повреждении клетки плотно связывается с фактором коагуляции VIIa, поддерживая его функцию ускорителя во внешнем пути коагуляции крови. A603G полиморфизм гена тканевого фактора имеет прогностическое значение при ОКС [Malarstig A. et al., 2005], следовательно, его изучение с клинических позиций представляется крайне актуальным. Связь между A603G полиморфизмом гена тканевого фактора и развитием сахарного диабета 2 типа не выявлена [Weiss T. et al., 2010].

### **1.3 Структура, механизмы активации и распределение в тканях рецептора активатора пролиферации пероксисом- $\gamma$ 2**

Ген рецептора активатора пролиферации  $\gamma$  включает в себя три промотера, из которых синтезируются три изоформы рибодезоксинуклеиновой кислоты (РНК):  $\gamma$ 1,  $\gamma$ 2 и  $\gamma$ 3 – при помощи альтернативного сплайсинга экзона В. PPAR- $\gamma$ 1 и PPAR- $\gamma$ 3 РНК-транскрипты транслируются в PPAR- $\gamma$ 1 белок.



PPAR- $\gamma$ 1 экспрессируется во многих органах и тканях, преимущественно в мышечных клетках, гепатоцитах и моноцитах, в то время как PPAR- $\gamma$ 2 – преимущественно в адипоцитах и стенке сосудов, в том числе в липидном ядре атеросклеротических бляшек субэндотелия [Braissant O. et al., 1997; E.I. Akoum S., 2014].

Относительно недавно у людей были идентифицированы два новых подтипа изучаемых рецепторов: PPAR- $\gamma$ 3 и PPAR- $\gamma$ 4, – происходящих из двух различных генных промоторов. Экспрессия PPAR- $\gamma$ 4 обнаружена в жировой ткани, в то время как матричная рибодезоксинуклеиновая кислота (мРНК) PPAR- $\gamma$ 3 выявлена в белой жировой ткани, толстом кишечнике и макрофагах [E.I. Akoum S., 2014].

PPAR- $\gamma$ 2, подобно другим членам системы ядерных рецепторов, состоит из четырех основных функциональных доменов [Cronet P. et al., 2001; Алешин С.Е., 2009; Остапенко В.А. и соавт., 2012; Grygiel-Gorniak B., 2014, Usuda D. et al., 2014]: NH<sub>2</sub>-терминального лиганд-независимого трансактивационного домена; ДНК-связывающего домена С; петлевого региона (домена D) и лиганд-связывающего домена E/F.

NH<sub>2</sub>-терминальный лиганд-независимый трансактивационный домен представляет собой сайт для функционального регулирования фосфорилированием (A/B домен) и обладает различной активностью у изоформ  $\gamma$ 1 и  $\gamma$ 2, что определяет их различные функции [Werman A., et al., 1997; Остапенко В.А. и соавт., 2012].

ДНК-связывающий домен С состоит из 70 аминокислот и включает в себя промотеры, объединяющие рецепторы с последовательностями дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) в промотерных регионах таргетных генов, которые называются отвечающими элементами пролифераторов пероксисом (PPRE). PPRE представляют собой DR-1 элементы (последовательности AGGTCA и AGGTCA), найденные в промотерных областях генов ответа PPAR- $\gamma$ 2).

Петлевой регион (домена D) является соединяющим с кофакторами сайтом.

PPAR- $\gamma$ 2, в отличие от PPAR- $\gamma$ 1, содержит у людей дополнительную N-концевую последовательность из 30 аминокислотных остатков. Благодаря данной последовательности транскрипционная активность гена PPAR- $\gamma$ 2 в десять раз выше, чем у гена PPAR- $\gamma$ 1 [Braissant O., 1996; Brown J.D., 2007; E.I. Akoum S., 2014].

Натуральными лигандами PPAR- $\gamma$ 2 являются линолевая, линоленовая, эйкозапентоевая кислоты, простогландин-D2, тиазолидиндионы, С-терминальный фрагмент  $\alpha$ 1-антитрипсина, 15-деоксипростагландин-J2 [Остапенко В.А. и соавт., 2012; Grygiel-Gorniak B., 2014].

Лиганды, связываясь с PPAR- $\gamma$ 2, вызывают конформационные изменения в активационном домене, расположенном, в свою очередь, в лиганд-связывающем домене. После связывания с лигандом PPAR- $\gamma$ 2 формирует гетеродимерный комплекс с таким транскрипционным фактором, как 9-цис-рецептор ретиноевой кислоты (RXR) [Cronet P. et al., 2001; Brown J.D., 2007; Остапенко В.А. и соавт., 2012; Usuda D. et al., 2014]. В этот комплекс входит функциональный транскрипционный фактор, который затем связывает PPRE на ДНК. В результате активируется транскрипция генов, вовлеченных в различные физиологические и патофизиологические процессы [Brown J.D., 2007; Usuda D. et al., 2014].

Для активации PPAR- $\gamma$ 2 (помимо гетеродимерного комплекса) необходимо присутствие белков ко-активатора. Наличие ко-репрессоров, наоборот, препятствует активации изучаемых рецепторов [Houseknecht K.L. et al., 2002, Usuda D. et al., 2014].

Аутосомно-доминантные мутации с выключением функции гена PPAR- $\gamma$ 2 у представителей человеческой популяции связаны с тяжелой инсулинрезистентностью, сахарным диабетом и тяжелой артериальной гипертензией [Barroso I. et al., 1999; Savage D.B. et al., 2003].

#### **1.4 Роль рецептора активатора пролиферации пероксисом- $\gamma$ 2 в регуляции гомеостаза глюкозы, липидного метаболизма и активности иммунного воспаления**

PPAR- $\gamma$ 2 играет ключевую роль в регуляции дифференцировки адипоцитов, липидного обмена и метаболизма глюкозы как транскрипционный регулятор целого ряда генов, включенных в эти метаболические пути [Tontonoz P. et al., 1994; Spiegelman B.M. et al., 1998; Остапенко В.А. и соавт., 2012]. Активация PPAR- $\gamma$ 2 необходима для поддержания чувствительности тканей организма к инсулину [Алешин С.Е., 2009; Sugii S. et al., 2009].

Ключевые таргетные гены PPAR- $\gamma$ 2 включают в себя гены, вовлеченные в углеводный обмен: гены глюкозотранспортеров 1-го и 4-го типов, глюкокиназы, фосфоенолпируваткарбоккиназы, а также гены, регулирующие жировой обмен: ген липопротеинлипазы, специфический для жировой ткани ap2 ген, гены, вовлеченные в транспорт свободных жирных кислот, ген белка, связывающего жирные кислоты, ген FAT/CD36, ацил-кофермент А синтетазы [Usuda D. et al., 2014].

PPAR- $\gamma$ 2, активированный связыванием с соответствующими лигандами, повышает синтез протеинов глюкозотранспортеров 1-го и 4-го типов, благодаря чему ткани становятся

более чувствительными к инсулину и преодолевается инсулинорезистентность [Sugii S. et al., 2009; Rabe K. et al., 2009; Tedenbaum A., 2012].

Активация PPAR- $\gamma$ 2 способствует подавлению иммунного воспаления в стенке сосудов [Остапенко В.А. и соавт., 2012; Usuda D. et al., 2014]. При связывании рецепторов с соответствующими лигандами увеличивается экспрессия такого прямого таргетного гена PPAR- $\gamma$ 2, как С-терминальный фрагмент  $\alpha$ 1-антитрипсина, на поверхности моноцитов и макрофагов. Повышение его концентрации способствует подавлению экспрессии в макрофагах таких провоспалительных цитокинов, как фактор некроза опухолей- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), интерлейкин-1, интерлейкин-6, интерлейкин-18, С-реактивного белка и матриксной металлопротеиназы-9 (MMP-9), особенно в зонах атеросклеротического поражения [Houseknecht K.L. et al., 2002, Brown J.D., 2007, Остапенко В.А. и соавт., 2012; Corzo C. et al., 2013, E.I. Akoum S., 2014, Usuda D. et al., 2014].

Кроме этого, PPAR- $\gamma$ 2 подавляет ИЛ-1 $\beta$  индуцированную активацию ИЛ-8 через ингибирование NF- $\kappa$ B патогенетического пути. Через данный патогенетический путь PPAR- $\gamma$ 2 ингибирует транскрипционную активность такого провоспалительного фактора, как рецептор 1-го типа, к брадикинину, концентрация которого существенно повышается при иммунном воспалении и сахарном диабете [E.I. Akoum S., 2014]. Описана способность PPAR- $\gamma$ 2 к снижению адгезивных свойств эндотелия за счет подавления продукции моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1 (MCP-1), сосудистой клеточной адгезионной молекулы-1 (VCAM-1), межсосудистой клеточной адгезионной молекулы-1 (ICAM-1) [Houseknecht K.L. et al., 2002].

PPAR- $\gamma$ 2 играет важнейшую роль в адипогенезе, дифференцировке адипоцитов из преадипоцитов [Остапенко В.А. и соавт., 2012]. Это убедительно доказывает тот факт, что у мышинных эмбрионов с выключенным геном PPAR- $\gamma$ 2 отсутствовала жировая ткань [Tontonoz P. et al., 1994; Spiegelman B.M. et al., 1998]. При повышении уровня циркулирующих свободных жирных кислот в плазме крови, стимулированной диетой с высоким содержанием насыщенных жиров, возникает активация PPAR- $\gamma$ 2, в итоге чего нарастает масса жировой ткани [Kubota N. et al., 1999]. Этим объясняется, почему терапия тиазолидиндионами сопровождается повышением массы тела. Помимо самого адипогенеза, PPAR- $\gamma$ 2 в жировой ткани регулирует липидный метаболизм с уменьшением липотоксичности, а также секрецию различных адипокинов (адипонектина, резистина, лептина, адипсина) [Medina-Gomez G. et al., 2007; Rabe K. et al., 2009; Остапенко В.А. и соавт., 2012; Mirzaei K. et al., 2013; E.I. Akoum S., 2014].

Диетические факторы (профиль употребляемых в пищу жирных кислот и общее употребление жиров) регулируют экспрессию генов в тканях организма [Kubota N. et al., 1999]. Показано, что систематическое употребление в пищу  $\omega$ 3-полиненасыщенных жирных кислот снижало экспрессию генов, вовлеченных в липидный метаболизм и адипогенез на 40–75% [Houseknecht K.L. et al., 2002]. Гены, регулируемые  $\omega$ 3-полиненасыщенными жирными кислотами через PPAR- $\gamma$ 2, включают в себя лептин, липопротеиновую липазу, гормон-чувствительную липазу и фосфоенолпируваткарбоксилазу.

Таким образом, PPAR- $\gamma$ 2 регулируют целый каскад генов, отвечающих за адипогенез, секрецию адипокинов, метаболизм глюкозы и липидов.

### **1.5 Влияние Pro12Ala полиморфизма гена рецептора активатора пролиферации пероксисом- $\gamma$ 2 на повышение риска ишемической болезни сердца и снижение риска сахарного диабета 2 типа**

Ген PPAR- $\gamma$ 2 располагается в хромосоме 3p25. Самый распространенный его полиморфизм Pro12Ala представляет собой замену цитозина на гуанин в 34-м положении экзона 2, которая приводит к замене пролина на аланин в 12-м положении кодируемого белка [Wu Z. et al., 2012].

Полиморфизм Pro12Ala впервые был идентифицирован в 1997 году [Yen C.J. et al., 1997] и ассоциирован со сниженной транскрипционной активностью гена [Tonjes A. et al., 2007; Montagner A. et al., 2011; Остапенко В.А. и соавт., 2012; Wu Z. et al., 2012], которая уменьшает выделение инсулина во время принятия пищи. Это, в свою очередь, приводит к увеличению чувствительности тканей к инсулину, преодолению инсулинорезистентности и снижению риска сахарного диабета 2 типа на 21% [Остапенко В.А. и соавт., 2012; E.I. Akoum S., 2014].

Выявлена связь Pro12Ala полиморфизма гена PPAR- $\gamma$ 2 с гипертрофией миокарда, в особенности у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и ожирением, поскольку изучаемый полиморфизм гена PPAR- $\gamma$ 2 связан с повышением уровня лептина и лептинорезистентностью [E.I. Akoum S., 2014]. Повышение уровня лептина способствует гиперактивации симпатической нервной системы через гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему, что приводит к повышению артериального давления (АД), а также к позитивным инотропному и хронотропному эффектам на миокард с последующим развитием его гипертрофии [Correia M.L. et al., 2001; E.I. Akoum S., 2014]. Лептин, в свою очередь, ингибирует экспрессию гена PPAR- $\gamma$ 2 в гепатоцитах лабораторных мышей со смоделированным повреждением печени [Zhou Y. et al., 2010].

Более того, гиперлептинемия способствует нарастанию уровня такого провоспалительного цитокина, как TNF- $\alpha$  [Огурцов Р.П. и соавт., 1998; Warne J.P. et al., 2003]. Рядом авторов описана способность данного цитокина снижать активность и антиатерогенные свойства PPAR- $\gamma$ 2 в кардиомиоцитах [Correia M.L. et al., 2001; E.I. Akoum S., 2014].

Кроме этого, повышение уровня TNF- $\alpha$  связано с нарастанием экспрессии апелина – адипокина с известной кардиотонической активностью, которая может приводить к повреждению миокарда. Апелин способствует нарастанию уровня ангиотензина II в плазме крови, а также активации симпатической нервной системы с повышением артериального давления и, как следствие, гипертрофией миокарда с развитием диастолической дисфункции [O'Carroll A.M. et al., 2013; E.I. Akoum S., 2014]. Таким образом, носительство Pro12Ala полиморфизма гена PPAR- $\gamma$ 2 является одним из факторов риска гипертонической болезни (ГБ) и ИБС [Aydođan H.Y. et al., 2012].

Предрасположенность к развитию ИБС у носителей полиморфного Ala12 аллеля у лиц с гиперлептинемией обусловлена проангиогенной активностью лептина. Данный адипокин способствует увеличению миграции и пролиферации гладкомышечных клеток сосудов и неоваскуляризации атеросклеротической бляшки. Повышение уровня лептина крови увеличивает агрегацию тромбоцитов, окисление свободных жирных кислот, аккумуляцию холестерина в макрофагах, вовлеченных в атерогенез [E.I. Akoum S., 2014]. Установлена связь Pro12Ala полиморфизма гена PPAR- $\gamma$ 2 с развитием гемодинамически значимого каротидного атеросклероза [Al-Shali K.Z. et al., 2004].

Сахарный диабет 2 типа у носителей Pro12Ala полиморфизма гена PPAR- $\gamma$ 2 отмечается существенно реже, но характеризуется более тяжелым течением, осложненным полинейропатией и развитием сопутствующей патологии со стороны сердечно-сосудистой системы в виде ИБС и ИМ [Mori H. et al., 2001; Sanghera D.K. et al., 2010; Gouda H.N. et al., 2010; Ma R.C. et al., 2011; Zhang H. et al., 2012].

Результаты мета-анализа, проведенного X. Huang и соавторами в 2011 году, показали, что носительство Ala12Ala генотипа ассоциируется со снижением уровня триглицеридов (ТГ) в сыворотке крови [Huang X. et al., 2011]. Это обусловлено большей чувствительностью к инсулину у носителей полиморфного Ala12 аллели.

Высокая чувствительность к инсулину приводит к более активному отложению ТГ в жировую ткань и снижению их уровня в сыворотке крови. Кроме этого, у мужчин – носителей Ala12 аллеля гена PPAR- $\gamma$ 2 был статистически значимо выше уровень ОХС, что связано со снижением функции PPAR- $\gamma$ 2, а также уменьшением экспрессии и активности С-терминального

фрагмента  $\alpha 1$ -антитрипсина. При этом не выявлено статистически значимой связи Pro12Ala полиморфизма гена PPAR- $\gamma 2$  с уровнями холестерина липопротеинов низкой и высокой плотности [Huang X. et al., 2011].

Arnaiz-Villena A. и соавторы в 2013 году не обнаружили связи Ala аллеля изучаемого полиморфизма гена PPAR- $\gamma 2$  с развитием ожирения [Arnaiz-Villena A. et al., 2013].

Установлено, что Pro12Ala полиморфизм гена PPAR- $\gamma 2$  связан с изменением ответа на терапию синтетическими агонистами данных рецепторов – тиазолидиндионами, в частности пиоглитазоном, при сахарном диабете 2 типа, в том числе и у пациентов с сопутствующей ИБС [Namvaran F. et al., 2011].

### **1.6 Структура, механизмы активации и распределение в тканях рецептора активатора пролиферации пероксисом- $\alpha$**

Рецепторы активатора пролиферации пероксисом- $\alpha$  были первыми рецепторами, которые были идентифицированы в системе ядерных рецепторов [Issemann I. et al., 1998].

Структура PPAR- $\alpha$  подобна структуре PPAR- $\gamma 2$ , описанной выше, и включает в свой состав несколько доменов. ДНК-связывающий домен соединяется с N-концевым доменом, активируемым окислительным фосфорилированием [Zhang Z. et al., 2004, Алешин С.Е., 2009; Остапенко В.А. и соавт., 2012; Grygiel-Gorniak B., 2014]. С-концевой регион включает в свой состав лиганд-связывающий домен E [Cronet P. et al., 2001; Xu H.E. et al., 2002, Остапенко В.А. и соавт., 2012; Usuda D. et al., 2014].

После связывания с лигандом ДНК-связывающий домен образует гетеродимер с рецептором ретиноида X (RXR) и соединяется с чувствительными элементами в промотерных областях таргетных генов [Wan Y. et al., 2000, Desvergne B. et al., 2006; Алешин С.Е., 2009; Остапенко В.А. и соавт., 2012].

Процесс активации PPAR- $\alpha$  включает в себя следующие этапы [Torchia J. et al., 1998, Алешин С.Е., 2009; Остапенко В.А. и соавт., 2012; Usuda D. et al., 2014]:

1. Связывание E-домена с лигандом со стабилизацией структуры рецептора для возможности специфических взаимодействий с ко-активаторами и ко-репрессорами.
2. Образование гетеродимера с RXR.
3. Связывание образовавшегося комплекса с ДНК.
4. Отсоединение белка ко-репрессора и связывание ко-активатора, обладающих различной ферментативной активностью: метилазной, деметилазной, киназной, ацетилазной и деацетилазной.

5. Запуск транскрипционного ответа при помощи дезорганизации хроматина и активизации промотерных областей таргетных генов.
6. Диссоциация транскрипционного комплекса.
7. Выключение транскрипционного механизма или его повторный запуск.

Инактивированные рецепторы связаны с ко-репрессорами, поскольку это предохраняет PPAR- $\alpha$  от карбоксилирования концевой спирали и последующей активной трансформации [Xu H.E. et al., 2002]. В инактивированном состоянии PPAR- $\alpha$  располагается в цитоплазме, и только после присоединения лиганда, RXR и ко-активатора он перемещается в ядро клетки.

Существуют следующие уровни регуляции активности PPAR- $\alpha$  [Lefebvre P. et al., 2006]:

1. Регуляция экспрессии рецепторов.
2. Связывание соответствующих лигандов.
3. Посттрансляционные модификации.
4. Взаимодействия с ко-активаторами и ко-репрессорами.

Регуляция экспрессии PPAR- $\alpha$  осуществляется, кроме перечисленного выше, в том числе и на гормональном уровне. Например, инсулин подавляет, а дексаметазон, наоборот, стимулирует экспрессию PPAR- $\alpha$  в гепатоцитах [Steineger H. et al., 2002; Ивашин В.Т., 2010]. Белки теплового шока и повышенный уровень глюкозы в плазме крови ингибируют экспрессию рецепторов клетками поджелудочной железы, вследствие чего снижается скорость  $\beta$ -окисления жирных кислот и в крови накапливаются ТГ [Sumanasekera W.K. et al., 2003; Ивашин В.Т., 2010].

Экспериментальные исследования показали влияние голодания на повышение экспрессии PPAR- $\alpha$  [Leone T.C. et al., 1999].

Изучаемые рецепторы активируются при связывании таких лигандов, как полиненасыщенные жирные кислоты (арахидоновая, линоленовая, линолевая, которые воздействуют на рецепторы даже в близких к физиологическим концентрациях); медиаторы воспаления (8(S)-гидроксиэйкозотетраеновая кислота и лейкотриен В4); фибраты; насыщенные жирные кислоты и нестероидные противовоспалительные средства (в меньшей степени) [Остапенко В.А. и соавт., 2012; Grygiel-Gorniak B., 2014, Usuda D. et al., 2014]:

PPAR- $\alpha$  экспрессируется преимущественно в органах и тканях с высоким потреблением энергии и активностью  $\beta$ -окисления жирных кислот: кардиомиоцитах, печени, энтероцитах, проксимальных канальцах почки, бурой жировой ткани и скелетной мускулатуре, а также атеросклеротических бляшках: эндотелиоцитах, макрофагах и гладкомышечных клетках стенки сосудов [Braissant O. et al., 1996, Auboeuf D. et al., 1997; Duez H. et al., 2001, Lefebvre P. et al., 2006, Остапенко В.А. и соавт., 2012; Grygiel-Gorniak B., 2014].

### **1.7 Протективное влияние рецептора активатора пролиферации пероксисом- $\alpha$ на иммунное воспаление в стенке сосудов и липидный метаболизм**

PPAR- $\alpha$  оказывает протективное действие на развитие сердечно-сосудистых заболеваний через влияние на липидный метаболизм, снижение инсулинрезистентности и предрасположенности к ожирению, уменьшение активности иммунного воспаления [Остапенко В.А. и соавт., 2012]. Во время поступления в клетку жирных кислот стимулируется экспрессия генов PPAR- $\alpha$ , что приводит к активации оксидативных клеточных систем, таких как микросомальная омега-окислительная система, а также системы митохондриального и пероксисомального  $\beta$ -окисления [Grygiel-Gorniak B., 2014].

Активация PPAR- $\alpha$  соответствующими лигандами подавляет следующие механизмы иммунного воспаления: продукцию ИЛ-8, ИЛ-6, ИЛ-1 $\beta$ , интерферона- $\gamma$ , ФНО- $\alpha$ , VCAM-1, адгезию и миграцию мононуклеаров в субэндотелий, провоспалительную активность эндотелия и продукцию острофазовых белков [Lee H. et al., 2000; Marx N. et al., 2004; Алешин С.Е., 2009; Остапенко В.А. и соавт., 2012; Mulvey C. K. et al., 2012; Usuda D. et al., 2014].

Такие маркеры иммунного воспаления, как С-реактивный белок, миелопероксидаза, ИЛ-8, ИЛ-6, ИЛ-1 $\beta$ , являются независимыми предикторами сердечно-сосудистой смертности, ИМ и ишемического инсульта [Caterina R., 2015].

Иммунное воспаление играет важнейшую роль во всех патогенетических звеньях атеросклероза: возникновении эндотелиальной дисфункции, аттракции иммунных клеток, модификации ЛПНП, формировании и апоптозе пенистых клеток, повреждении атеросклеротической бляшки с последующим тромбозом [Caterina R., 2015].

L.W. Justin и соавторы показали, что уменьшение экспрессии PPAR- $\alpha$  приводит к нарастанию концентрации медиаторов иммунного воспаления [Justin L.W. et al., 2012]. PPAR- $\alpha$  подавляет миграцию сосудистых гладкомышечных клеток и уменьшает экспрессию на них рецепторов матриксных металлопротеиназ, благодаря чему сдерживает развитие атеросклероза [Robinson E. et al., 2009; Esposito E. et al., 2012].

При исследовании мышей с дефектным геном PPAR- $\alpha$  выявлено выраженное нарастание продукции провоспалительных цитокинов (интерлейкинов-6 и -12) и лейкотриена В4 при введении бактериального липополисахарида в стенку аорты [Tedgui A. et al., 2001; Delerire P. et al., 2001; Остапенко В.А. и соавт., 2012].

PPAR- $\alpha$  оказывает многоуровневое влияние на метаболизм липидов: усиливает активность липопротеинлипазы и гидролиза липопротеинов низкой и очень низкой плотности, активирует обратный транспорт холестерина, повышает продукцию ЛПВП, снижает уровень



циркулирующих ТГ плазмы крови. Активаторы PPAR- $\alpha$  снижают повышенный уровень глюкозы и инсулина в плазме крови через нарастание активности инсулина [Guerre-Millo et al., 2000; Алешин С.Е., 2009].

Данные ядерные рецепторы ускоряют образование в пероксисомах субстратов для  $\beta$ -окисления свободных жирных кислот через частичное окисление разветвленных и длинноцепочечных жирных кислот, эйкозаноидов и липидных метаболитов в этих органеллах [Lefebvre P. et al., 2006; Остапенко В.А. и соавт., 2012]. Увеличение функциональной активности пероксисом PPAR- $\alpha$  осуществляет через активацию экспрессии пероксисомальных ферментов, участвующих в  $\beta$ -окислении на генетическом уровне. К данным ферментам относятся ацетил-кофермент А оксидаза, ацетил-кофермент А синтетаза и скорость-ограничивающий фермент  $\beta$ -окисления пероксисом [Schoonjans K. et al., 1995].

PPAR- $\alpha$  ингибирует активность фермента ацил-кофермент А холестерин-ацилтрансферазы I типа, тем самым уменьшая захват свободного холестерина клетками и его отложение в стенке сосудов [Lefebvre P. et al., 2006].

Кроме этого, активация PPAR- $\alpha$  в миокарде способствует повышению экспрессии фермента карнитин-пальмитоил трансферазы I типа, который представляет собой ключевое звено в регуляции митохондриального  $\beta$ -окисления свободных жирных кислот [Vosper H. et al., 2002, Lefebvre P. et al., 2006]. В печени изучаемый рецептор активирует экспрессию транслоказы и транспортного белка свободных жирных кислот, что ускоряет его транспорт через мембрану гепатоцитов [Motojima K. et al., 1998].

Таким образом, PPAR- $\alpha$  необходим для поддержания активности митохондриального  $\beta$ -окисления с уменьшением содержания свободных жирных кислот внутри клеток. В результате уменьшается уровень ТГ и липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) в плазме крови. Кроме этого PPAR- $\alpha$  ингибирует захват ЛПНП макрофагами [Gbaguidi G.C. et al., 2005, Lefebvre P. et al., 2006].

Уменьшению уровня ТГ плазмы крови способствует также и то, что агонисты PPAR- $\alpha$ , в частности фибраты, связываются с промотерным участком гена аполипопротеина С III в DR-1 сайте [Flavell D.M. et al., 2000, 2002]. Аполипопротеин С III, в свою очередь, ингибирует липопротеиновую и печеночную липазы, что важно для катаболизма богатых ТГ липопротеинов. Кроме этого, активация PPAR- $\alpha$  повышает синтез липопротеинлипазы на генном уровне.

При исследовании такого агониста PPAR- $\alpha$ , как AVE8134, выявлено уменьшение постинфарктного фиброза и гипертрофии миокарда, а также предотвращение развития сердечной недостаточности [Linz W. et al., 2009].

В работах последних лет показаны антигипертензивные эффекты при применении агонистов PPAR- $\alpha$  [Dexter L.L. et al., 2011, Usuda D. et al., 2014]. Активация PPAR- $\alpha$  сопровождается повышением экскреции  $\text{Na}^+$  почками за счет подавления активности  $\text{Na}^+$ - $\text{K}^+$  АТФ-азы в проксимальных почечных канальцах и увеличения экспрессии цитохрома P450 [Usuda D. et al., 2014].

Таким образом, PPAR- $\alpha$  не только является важнейшими регуляторами липидного метаболизма и иммунного воспаления в сосудистой стенке, но и играет роль в регуляции АД и постинфарктного ремоделирования миокарда.

### **1.8 Влияние L162V полиморфизма гена рецептора активатора пролиферации пероксисом- $\alpha$ на риск ишемической болезни сердца и ремоделирования миокарда**

По данным Фремингемского исследования, встречаемость V162 аллеля в общей популяции была 6,9%. Носительство V162 аллеля гена PPAR- $\alpha$  ассоциировалось с увеличением концентрации ОХС и холестерина ЛПНП в сыворотке крови у мужчин, а также аполипопротеина В и С III у мужчин и женщин. Это обусловлено тем, что V162 аллель кодирует белок с измененной способностью активировать транскрипцию генов [Flavell D.M. et al., 2000, 2002].

Результаты Northwick Park Heart Survey показали связь L162V полиморфизма с ранним развитием ИБС. L162V генотип гена PPAR- $\alpha$  встречался в 4 раза чаще у пациентов с ангиографически верифицированным коронарным атеросклерозом, чем в группе сравнения [Skoczynska A., 2009; Остапенко В.А. и соавт., 2012].

Однако при этом рядом авторов не выявлено ассоциации между L162V генотипом и риском ИМ [Reinhard W. et al., 2008], а также рестенозом в течение года после реваскуляризации [Neugebauer P. et al., 2014].

L162V генотип гена PPAR- $\alpha$  ассоциировался с такими компонентами метаболического синдрома, как абдоминальное ожирение и гипертриглицеридемия. Кроме этого, у носителей V162 аллеля был выше уровень аполипопротеина В00. При этом данные эффекта изучаемого генетического полиморфизма увеличивались при употреблении в пищу избыточного количества насыщенных жирных кислот [Robitaille J. et al., 2004].

У носителей V162 аллеля отмечался более высокий уровень ОХС и холестерина ЛПНП [Yilmaz-Aydogan H. et al., 2013], аполипопротеина В [Vohl et al., 2000] и липопротеина (а) [Xie H. et al., 2014], чем у гомозиготных носителей L162L генотипа.

Установлено влияние L162V полиморфизма на индивидуальную изменчивость уровней различных фракций липопротеинов в плазме крови при употреблении в пищу большого количества полиненасыщенных жирных кислот [Paradis A.M. et al., 2005].

В ряде работ было выявлено, что L162V генотип ассоциирован с ранним развитием сахарного диабета и более высоким уровнем ОХС и апопротеина АІ у пациентов с инсулиннезависимым сахарным диабетом [Flavell D.M. et al., 2000, 2002]. Кроме этого, данный генотип ассоциировался с повышенным риском ИБС у больных сахарным диабетом [Yilmaz-Aydogan H. et al., 2013].

T. Agias и соавторы в 2011 году установили связь между L162V генотипом гена PPAR- $\alpha$  и развитием тяжелой сердечной недостаточности стадии С [Agias T., et al. 2011].

### **1.9 Структура, механизмы регуляции экспрессии и распределение в тканях тканевого фактора**

Тканевой фактор представляет собой трансмембранный гликопротеин, фиксированный на мембране клетки в форме  $\alpha$ -спирали [Palmerini T. et al., 2013]. Данный белок имеет молекулярную массу 47 КДа и содержит в своем составе 263/261 аминокислот [Butenas S. et al., 2009]. Тканевой фактор представляет собой рецептор для коагуляционного фактора VII [Maskman N., 2009].

Структура белка тканевого фактора включает в себя три домена:

1. Внеклеточный NH<sub>2</sub>-терминальный домен представлен аминокислотными остатками с 1-го по 219-й. Данный домен включает в себя две молекулы фибронектина III типа и имеет три N-концевых участка связи с углеводами [Muller Y.A., 1994].
2. Гидрофобный трансмембранный домен, посредством которого осуществляется фиксация тканевого фактора к клеточной мембране. Этот домен включает в себя аминокислотные остатки с 220-го по 242-й.
3. Цитоплазматический COOH-концевой домен.

Цитоплазматический домен участвует в сигнальной трансдукции, в то время как внеклеточный и трансмембранный домены осуществляют гемокоагуляционные функции [Muller Y.A. et al., 1994]. Известно, что рекомбинантный тканевой фактор, лишенный цитоплазматического и трансмембранного доменов, не может связываться с клеточной

мембранной, вследствие чего утрачивает способность к активации фактора гемокоагуляции VII, хотя и образует комплекс с фактором свертываемости VII, а также обладает сниженной каталитической активностью в отношении IX и X факторов гемокоагуляции [Fiore M.M. et al., 1994].

Известно, что тканевой фактор происходит из более крупного белка-предшественника, который имеет дополнительную последовательность, состоящую из 32 аминокислот [Spicer E.K. et al., 1987]. Регуляция экспрессии тканевого фактора осуществляется на трансляционном уровне [Mackman N., 1997; Giesen P.L., 1999].

Промоторный элемент тканевого фактора имеет следующие места сцепления с регуляторами [Bode M. et al., 2014]:

1. три места сцепления с эпидермальным фактором роста-1 (Egr-1);
2. пять мест сцепления со специфическим протеином-1 (Sp1);
3. одно место сцепления с ядерным фактором каппа-бета (NF-κB);
4. два места сцепления с белком-активатором 1 типа (AP-1).

Сайты Sp1 отвечают за экспрессию базального уровня тканевого фактора, в то время как сайты связывания NF-κB, AP-1 и Egr-1 ответственны за индуцированную экспрессию тканевого фактора [Ruf W. et al., 1991; Mackman N. et al., 1997, Bode M. et al., 2014].

Установлено, что экспрессия тканевого фактора в моноцитах, макрофагах и эндотелиоцитах индуцируется следующими факторами [Giesen P.L., 1999; Mackman N. 2004, Bode M. et al., 2014]:

1. ацетилированными или окисленными ЛПНП;
2. фактором роста сосудистого эндотелия;
3. фактором некроза опухоли-α;
4. тромбином;
5. биогенными аминами: серотонином, гистамином;
6. бактериальным липополисахаридом;
7. интерлейкином-1β;
8. лигандом CD40;
9. гемодинамическим стрессом;
10. гипоксией.

Кроме этого, экспрессия тканевого фактора повышается при таких патологических состояниях, как дислипидемия, сахарный диабет, артериальная гипертензия (поскольку ангиотензин II стимулирует синтез тканевого фактора), курение, а также определяется

генетическими факторами [Mariani G. et al., 1999, Iacoviello L. et al., 1998, Ott I. et al., 2004, Steffel J., 2006].

Тканевой фактор, в отличие от прочих кофакторов коагуляционного каскада, циркулирующих в неактивном состоянии, функционально активен. Данный гликопротеин присутствует в субэндотелии и адвентиции сосудов, в лейкоцитах и тромбоцитах, в капсулах внутренних органов, в клетках астроглии [Eddleston M. et al., 1993; Затейщиков А.А. и соавт., 1993; Butenas S. et al., 2009]. В кровяном русле белок тканевого фактора встроен в мембрану клеток моноцитов, лейкоцитов и тромбоцитов, а также эндотелиоцитов [Walsh P.N., 2003, Palmerini T. et al., 2013]. В физиологических условиях эндотелиоциты не экспрессируют тканевой фактор [Stojkovic S., et al., 2014]. Установлено, что основным источником тканевого фактора, который циркулирует в крови, являются лейкоциты [Giesen P.L. et al., 1999].

Самый высокий уровень экспрессии тканевого фактора отмечается в матке и коже, головном и спинном мозге, легких и плаценте. В сердце, почках и яичках уровень экспрессии тканевого фактора средний, в то время как в скелетных мышцах, печени, селезенке и тимусе отмечается низкий уровень экспрессии тканевого фактора [Drake T.A. et al., 1989; Hartzell et al., 1989; Mackman N. et al., 1993, 2014].

### **1.10 Роль тканевого фактора в гемокоагуляции, иммунном воспалении и атерогенезе**

Система коагуляции крови традиционно подразделяется на три патофизиологических пути: внешний, внутренний и общий [Davie E.W. et al., 1991; Edgington T.S. et al., 1991; Момот А.П., 2006; Mackman N, et al., 2009].

Тканевой фактор является ключевым звеном внешнего пути коагуляции. Он необходим для образования тромбина из протромбина [Затейщиков А.А. и соавт., 1993; Giesen P.L. et al., 1999; Момот А.П., 2006]. Тканевой фактор не проявляет своей прокоагулянтной активности в неповрежденной клетке [Mackman N., 2004].

При повреждении клетки в цитозоле повышается содержание ионизированного кальция, что приводит к проявлению прокоагулянтных свойств тканевого фактора [Giesen P.L. et al., 1999; Maly M. et al., 2003]. Тканевой фактор прочно связывается с фактором свертываемости VII и активирует его. Фактор VII, в свою очередь, вызывает активацию факторов IX и X коагуляционного каскада. Комплекс факторов, состоящий из активированного фактора X, фактора V, фосфолипидов тромбоцитов и ионов кальция, преобразовывает протромбин в тромбин [Girard T.J. et al., 1989; Giesen P.L. et al., 1999; Bajaj M.S. et al., 2001; Момот А.П., 2006;

Demetz J., Ott I., 2012]. Тромбин, в свою очередь, необходим для превращения фибриногена в растворимые фибрин-мономер, активации фактора XI и XIII гемокоагуляции, соединяющего между собой фибрин-мономер [Butenas S. et al., 2003; Walsh P.N. et al., 2003].

Инактивация гена тканевого фактора у мышей сопровождалась их гибелью в эмбриональном или перинатальном периоде [Rosen E.D. et al., 2005; Mackman N, et al., 2009], что подтверждает важнейшее значение тканевого фактора в системе коагуляции.

Ингибитор тканевого фактора осуществляет регуляцию прокоагулянтной активности тканевого фактора [Broze G.I. et al., 1990; Dietzen D.J. et al., 2004]. Активированный комплекс тканевого фактора и фактора VII играет важную роль в миграции и пролиферации сосудистых гладкомышечных клеток, в сосудистом ремоделировании, в неоваскуляризации и дестабилизации атеросклеротической бляшки.

Повышение уровня тканевого фактора в плазме крови ассоциировано с ИБС [Затейщиков А.А. и соавт., 1993; Falciani M. et al., 1998; Freeburn J.C., 1998; Ott I., 2003; Maly M. et al., 2003; Malarstig A., 2005]. Кроме этого, его нарастание в пятый – седьмой дни переносимого ИМ связано с последующими случаями клинической нестабильности [Seljeflot I. et al., 2003; Morange P.E. et al., 2007]. Основной причиной ассоциации уровней тканевого фактора и фактора VII с неблагоприятными клиническими исходами является их влияние на размер и стабильность тромба [Campo G. et al., 2006]. Таким образом, уровни тканевого фактора и фактора VII, измеренные в острой и острейшей стадиях ИМ, являются независимыми предикторами летальных исходов и реинфарктов [Campo G. et al., 2006].

Тканевой фактор участвует в инициации ОКС, запуская рост тромба и способствуя его увеличению. Исследование WARIS II показало, что уровни тканевого фактора в сыворотке крови были выше при клинической нестабильности и предсказывали необходимость последующей реваскуляризации, причем последствия были значительно хуже при одновременном повышении уровня тканевого фактора и фактора VII [Seljeflot I. et al., 2003].

Помимо участия во внешнем пути коагуляции крови, тканевой фактор осуществляет модуляцию иммунного воспаления, ангиогенеза, клеточной миграции и метастазирования [Rickles F.R. et al., 2003; Mackman N. et al., 2004; Steffel J. et al., 2006; Demetz J., Ott I., 2012]. У моноцитов, подвергшихся апоптозу, существенно увеличиваются их прокоагулянтные функции за счет повышения экспрессии тканевого фактора [Stampfuss J.J. et al., 2008].

Такой провоспалительный цитокин, как интерлейкин 33, увеличивает экспрессию тканевого фактора в эндотелиоцитах через NF-κB патогенетический путь [Stojkovic S., et al.,

2014]. Интерлейкин 1 также является стимулятором экспрессии тканевого фактора [Buzby J. et al., 2014].

Тканевой фактор присутствует в липидном ядре атеросклеротической бляшки и в адвентиции сосудов, способствует неоваскуляризации бляшки через связывание интегринов с повышением ее ранимости [Palmerini T. et al., 2013, Mackman N, et al., 2014]. При повреждении бляшки тканевой фактор попадает из её ядра в кровь [Wilcox J.N. et al., 1989].

В состав липидного ядра атеросклеротической бляшки входят микрочастицы, содержащие тканевой фактор и генерирующие тромбин. Они высвобождаются из клеток, подвергшихся апоптозу. У здоровых людей микрокочастицы, содержащие тканевой фактор, не выявляются. Их уровень в плазме крови существенно повышается при ОКС [Palmerini T. et al., 2013, Mackman N, et al., 2014].

Эти микрочастицы более протромбогенны, чем микрочастицы в плазме крови [Leroyer A.S. et al., 2007]. У пациентов, переносящих ИМ, уровни содержащих тканевой фактор микрочастиц были статистически значимо выше в зоне тромботической окклюзии артерии, чем в периферической крови [Morel O. et al., 2009]. Таким образом, микрочастицы, содержащие тканевой фактор, являются биомаркером риска тромбозов. Кроме этого, их содержание в плазме крови существенно повышается при сепсисе, сахарном диабете, серповидно-клеточной анемии и раке [Mackman N, et al., 2014].

При этом после тромболизиса или коронарной ангиопластики отмечалось существенное снижение уровня микрочастиц, в то время как у пациентов с неуспешным тромболизисом отмечался высокий прокоагулянтный статус, обусловленный содержащими тканевой фактор микрочастицами, а также низким содержанием плазмина [Huisse M.G., 2009]. Таким образом, прокоагулянтные частицы играют важнейшую патофизиологическую роль в развитии коронарного тромбоза.

Клинические и экспериментальные исследования последних лет показали наличие антигенов тканевого фактора в животных моделях тромбоза стента, образцах человеческих артерий и образцах, полученных при проведении коронарной эндартерэктомии у пациентов с нестабильной стенокардией и ИМ [Palmerini T. et al., 2013], что еще раз подчеркивает значение тканевого фактора как пускового звена в тромбогенезе.

Тканевой фактор является важным патофизиологическим звеном в развитии не только коронарного, но и генерализованного атеросклероза. Так, установлено, что концентрация тканевого фактора в сыворотке крови была статистически значимо выше у пациентов с

перемежающейся хромотой, чем в группе сравнения без атеросклеротического поражения артерий нижних конечностей [Ray B. et al., 2007].

### **1.11 Ассоциация А603G полиморфизма гена тканевого фактора с риском ишемической болезни сердца и содержанием тканевого фактора в плазме крови**

Основными генетическими полиморфизмами промотера гена тканевого фактора являются четыре единичных нуклеотидных полиморфизма (-603A/G, -1322C/T, -1812C/T, 5466A/G) и один полиморфизм делеция/инсерция (-1208D/I) [Reny J.L. et al., 2004; Ott T. et al., 2004; Malarstig A. et al., 2005]. А603G полиморфизм (rs 1361600) локализуется в 5'-регионе промотерного участка гена тканевого фактора [Campo G. et al., 2006; Opstad T.V. et al., 2010].

Campo G. и соавторами в 2006 году была получена следующая встречаемость различных генотипов А603G полиморфизма гена тканевого фактора у больных ИБС, перенесших ИМ: А603А генотип – у 28% пациентов, А603G генотип – у 47%, G603G генотип – у 25% больных ИБС [Campo G. et al., 2006].

Уровни тканевого фактора в сыворотке крови зависят как от внешних факторов, упомянутых выше, так и от генетических факторов. Т. Ott и соавторы установили, что носительство G603 аллеля гена тканевого фактора связано с более высокой концентрацией тканевого фактора в плазме крови и повышенным риском ИМ [Ott T. et al., 2004; Opstad T.V. et al., 2010].

При этом носительство А603А генотипа гена тканевого фактора ассоциировалось со снижением экспрессии матричной РНК тканевого фактора на 40% [Reny J.L. et al., 2004].

Установлено, что G603G генотип гена тканевого фактора связан с летальными исходами и реинфарктами у пациентов с ИМ [Campo G. et al., 2006]. А также данный полиморфизм связан с повышенным риском возникновения венозных тромбозов и ИБС [Evanqelista F.C., 2015]. Кроме этого, G603G генотип гена тканевого фактора ассоциируется с риском ишемического инсульта в молодом возрасте [Evanqelista F.C., 2015].

Таким образом, А603G полиморфизм гена тканевого фактора имеет прогностическое значение при ОКС, поскольку G603 аллель связан с повышением содержания тканевого фактора в плазме крови. Следовательно, изучение данного полиморфизма представляется крайне актуальным с клинических позиций.



### **1.12 Общность молекулярно-биологических эффектов рецептора активатора пролиферации пероксисом- $\alpha$ и - $\gamma$ и тканевого фактора**

Общим патофизиологическим путем для PPAR- $\alpha$ , PPAR- $\gamma$ 2 и тканевого фактора является путь ядерного фактора-кВ (NF-кВ). NF-кВ представляет собой универсальный транскрипционный фактор, который контролирует экспрессию генов иммунного воспаления, продукции цитокинов, клеточного цикла и апоптоза [Collins T. et al., 1995; Lawrence T. et al., 2009]. NF-кВ вовлечен в клеточный ответ при стимуляции провоспалительными цитокинами, окисленными ЛПНП, бактериальными и вирусными антигенами [Mehra V. et al., 2005].

Семейство белков NF-кВ включает в себя пять протеинов: NF-кВ-1 (p50 – самая распространенная изоформа), NF-кВ-2 (p52), Rel-A (p65), Rel-B и cRel. В состав всех белков данного семейства входит N-концевой домен Rel, обеспечивающий формирование димеров для функциональной активации NF-кВ и связывание данного транскрипционного фактора с ДНК в ядре клетки [Lawrence T. et al., 2009].

Известными активаторами NF-кВ являются такие провоспалительные цитокины, как TNF- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-8, а также свободные радикалы, бактериальные липополисахариды, кокаин и ионизирующая радиация [Mehra V. et al., 2005]. ИЛ-8, посредством сигнального пути NF-кВ, активирует продукцию микро-РНК фактора роста сосудистого эндотелия (VEGF), который, в свою очередь, является проангиогенным фактором и способствует неоваскуляризации атеросклеротической бляшки [Martin D. et al., 2009].

Известны два различных патофизиологических пути активации NF-кВ: основной и альтернативный. Основной путь запускается микробными агентами и провоспалительными цитокинами, такими как TNF- $\alpha$  и ИЛ-1 $\beta$ , что приводит к активации Rel-a и cRel-содержащих комплексов. Альтернативный путь активируется лимфотоксином  $\beta$  (цитокин из семейства TNF), CD40-лигандом, фактором активации В-клеток и рецептором активатора лиганда NF-кВ, в результате чего происходит активация комплекса RelB/p52 [Lawrence T. et al., 2009].

NF-кВ способствует апоптозу нейтрофилов при воспалении, но при этом пролонгирует активацию макрофагов, в связи с чем имеет важное значение в поддержании иммунного воспаления в стенке сосуда [Баркаган З.С., 2004; Lawrence T. et al., 2009], в том числе и в атеросклеротических бляшках. Кроме этого, активация NF-кВ способствует повышению экспрессии адгезивных молекул эндотелиоцитами [Collins T. et al., 1995].

PPAR- $\alpha$  подавляет экспрессию генов патофизиологического пути NF-кВ при помощи двух механизмов: за счет ингибиции белка p65, который является ко-активатором NF-кВ, и за счет активации продукции ингибитора данного сигнального пути [Остапенко В.А. и соавт.,

2012; Usuda D. et al., 2014]. NF- $\kappa$ B активирует продукцию сосудистой клеточной адгезивной молекулы-1 (VCAM-1) и ИЛ-6 [Delerive P. et al., 1999, 2002, Шевченко А.О., 2004]. Показана способность как фенофибрата, так и синтетического лиганда PPAR- $\alpha$  WY14643 подавлять индуцированную провоспалительными цитокинами продукцию VCAM-1 и TNF- $\alpha$  в клеточной культуре эндотелиоцитов [Marx N. et al., 1999]. Одновременно с этим происходит снижение продукции ИЛ-1 $\beta$  и циклооксигеназы 2 типа.

PPAR- $\gamma$ 2 ингибирует индуцированную ИЛ-1 $\beta$  активацию ИЛ-8 также, как и PPAR- $\alpha$ , через подавление экспрессии генов NF- $\kappa$ B патогенетического пути. Кроме этого, посредством данного сигнального пути PPAR- $\gamma$ 2 уменьшает транскрипцию рецептора 1 типа к брадикинину, повышение концентрации которого ассоциируется с иммунным воспалением и сахарным диабетом [E.I. Akoum S., 2014].

Резистин представляет собой адипокин, связанный с инсулинорезистентностью. Он является связующим звеном между ожирением и сахарным диабетом 2 типа и существенно повышен при этих двух состояниях. Активация PPAR- $\gamma$ 2 способствует подавлению продукции резистина жировой тканью. Таким образом, при снижении функциональной активности PPAR- $\gamma$ 2 продукция данного адипокина усиливается [Patel L. et al., 2003].

В работе P. Calabroa с соавторами в 2011 году показано, что синтез функционально активного тканевого фактора эндотелиоцитами и транскрипция микроРНК тканевого фактора могли быть индуцированы при инкубации с резистином. Кроме этого, активность тканевого фактора, индуцированная резистином, модулировалась транскрипцией NF- $\kappa$ B и усиливалась при помощи продуктов перекисного окисления липидов [Calabroa P. et al., 2011], вследствие этого можно судить об общности патофизиологических путей рецептора активатора пролиферации пероксисом- $\gamma$  и - $\alpha$  типов, а также тканевого фактора.

Промоторный элемент гена тканевого фактора имеет место сцепления с NF- $\kappa$ B. Данный сайт сцепления отвечает, прежде всего, за экспрессию тканевого фактора, индуцированную определенными факторами [Ruf W. et al., 1991; Mackman N. et al., 1997].

Тканевой фактор является триггером в адгезии моноцитов в зонах атеросклеротического поражения, что осуществляется при участии NF- $\kappa$ B патогенетического пути [Mackman N, et al., 2014].

В эндотелиоцитах TNF- $\alpha$  и фактор роста сосудистого эндотелия индуцируют экспрессию тканевого фактора через активацию протеинкиназы C по NF- $\kappa$ B патогенетическому пути. Моноциты и эндотелиальные клетки характеризуются либо очень небольшим уровнем, либо же полным отсутствием базальной экспрессии тканевого фактора. Его экспрессия, однако,

стимулируется эндотоксинами, р38, ангиотензином II, С-реактивным белком и окисленными липопротеинами. Связывание транскрипционных факторов NF-κB патогенетического пути участками промотера тканевого фактора активирует эндотоксин-индуцированную экспрессию матричной РНК тканевого фактора [Steffel J. et al., 2006].

Таким образом, нарушение функционирования PPAR-α и PPAR-γ2 приводит к активации транскрипционного фактора NF-κB, который, в свою очередь, связывается с промотером гена тканевого фактора и усиливает его экспрессию. В этом заключается один из основных общих патофизиологических механизмов активации изучаемых ядерных рецепторов и тканевого фактора, запуск которого приводит к активации как иммунного воспаления, так и тромбогенеза.

### **1.13 Роль С-реактивного белка в иммунном повреждении сосудистой стенки**

С-реактивный белок (СРБ) является одним из важнейших белков острой фазы, его концентрация повышается при иммунном воспалении, играя защитную роль за счет связывания бактериального липополисахарида. СРБ человека представляет собой циклический пентамер, состоящий из 5 субъединиц [Shrive A.K. et al., 1996].

В работах ряда авторов показано, что СРБ способствует активации и оседанию компонентов системы комплемента в зоне ИМ [Kushner I. et al., 1963; Lagrand W.K. et al., 1997]. Кроме этого, в экспериментальных работах с использованием модели ишемии/реперфузии на лабораторных крысах доказано, что повышение уровня СРБ плазмы крови увеличивает размеры ИМ [Padilla N.D. et al., 2007; Pegues M.A. et al., 2013].

В исследовании Boston Puerto Rican Health Study показано, что повышенная концентрация СРБ в плазме крови была ассоциирована с сердечно-сосудистой смертностью [Oxenkrug G. et al., 2011].

Н. Grufman и соавторы в 2014 году показали, что уровень СРБ в плазме крови положительно коррелировал с содержанием ИЛ-6 и TNF-α в плазме крови, но при этом не выявлено связи между уровнем СРБ в плазме крови и содержанием данных провоспалительных цитокинов в атеросклеротических бляшках и макрофагах [Grufman N. et al., 2014]. Таким образом, авторы сделали вывод, что уровень СРБ не может использоваться в качестве маркера иммунного воспаления в атеросклеротических бляшках. Вероятно, что увеличение уровня СРБ в плазме крови является признаком системного иммунного воспаления, которое, в свою очередь, и способствует развитию атеросклероза.

Прогрессированию атеросклероза способствует и то, что СРБ связывается с фосфохолиновыми элементами окисленных ЛПНП и влияет на образование пенных клеток из макрофагов [Moore K.J. et al., 2011; Singh S.K. et al., 2012; Agrawal D. A. et al., 2013].

I. Morishima и соавторы в 2002 году установили связь СРБ с развитием систолической дисфункции миокарда [Morishima I. et al., 2002]. Кроме этого, в работе Т. Takahashi и соавторов в 2010 году получены данные о влиянии СРБ на ремоделирование миокарда после перенесенного ИМ [Takahashi T. et al., 2010].

#### **1.14 Интерлейкин-6 и его значение в атерогенезе**

Интерлейкин-6 – провоспалительный цитокин, являющийся одним из важнейших медиаторов, запускающих и регулирующих каскад иммунного воспаления [Patterson C.C. et al., 2010]. Он синтезируется в основном активированными макрофагами и Т-лимфоцитами. ИЛ-6 не только отвечает за синтез белков острой фазы печени, но и отражает активность иммунного воспаления при ИБС [Рагино Ю.И. и соавт., 2012].

В работах целого ряда авторов установлено, что ИЛ-6 является предиктором риска ИБС и сердечно-сосудистых осложнений [Jenny N. et al., 2002; Luc G., 2003; Lowe G., 2004]. Рагино Ю.И. и соавторы в 2012 году показали, что уровень ИЛ-6 в плазме крови является независимым фактором риска ОКС [Рагино Ю.И. и соавт., 2012].

Результаты шестилетнего проспективного исследования, проведенного Р.М. Ridker и соавторами в 2000 году, показали, что уровень ИЛ-6 в плазме крови ассоциирован с риском ИМ [Ridker P.M. et al., 2000]. Кроме этого, Н.Г. Rus и соавторы в 1996 году выявили повышение уровня ИЛ-6 в атеросклеротических бляшках, что, видимо, вносило свой вклад в прогрессирование атеросклероза [Rus H.G. et al., 1996].

Известно, что ИЛ-6 регулирует синтез острофазовых белков печени, в частности, СРБ [Le J.M., 1989]. В работе L. Karpiński и соавторов в 2008 году установлено, что повышение значений ИЛ-6 и СРБ в острую фазу ИМ является независимым предиктором развития сердечной недостаточности через полгода после ИМ [Karpiński L. et al., 2008].

Кроме этого, ИЛ-6 способствует созреванию мегакариоцитов и повышению продукции тромбоцитов, росту и дифференцировке Т- и В-лимфоцитов, регулирует активацию TNF- $\alpha$  и ИЛ-1. Увеличение уровня ИЛ-6 в плазме крови связано с повышением содержания липопротеида (а) в крови [Арабидзе Г.Г., 2013].

Показано, что терапия симвастатином уменьшает экспрессию ИЛ-6 в циркулирующих моноцитах у больных ИБС с гиперхолестеринемией [Rezaie-Majd A. et al., 2002].

### **1.15 Интерферон- $\gamma$ – фактор риска ишемической болезни сердца**

Интерферон- $\gamma$  играет важную роль в атерогенезе, инициации и прогрессировании ИБС. ИФН- $\gamma$  продуцируется активированными Т-лимфоцитами и натуральными киллерами [Eid R.E. et al., 2009]. Данный цитокин в физиологических условиях необходим для поддержания специфического и неспецифического иммунитета при активации макрофагов, В-лимфоцитов, эндотелиоцитов и гладкомышечных клеток [Harvey E.J. et al., 2005]. Кроме того, ИФН- $\gamma$  индуцирует адгезию и апоптоз лейкоцитов.

Данный провоспалительный цитокин регулирует активацию, рост и дифференцировку Т-лимфоцитов, увеличивает поверхностную экспрессию антигенов I класса главного комплекса гистосовместимости (HLA) на различных клетках, повышает поверхностную экспрессию антигенов II класса HLA на антигенпрезентирующих клетках, активирует макрофаги и повышает иммунную цитотоксичность [Арабидзе Г.Г., 2013].

ИФН- $\gamma$  индуцирует продукцию СРБ макрофагами и стимулирует фермент индоламин-2,3-диоксигеназу, которая деградирует триптофан. Основную роль в регуляции активности данного фермента играют макрофаги. У больных ИБС отмечена повышенная деградация триптофана [Schroecksnadel K. et al., 2006; Eid R.E. et al., 2009].

В исследовании Boston Puerto Rican Health Study показано, что концентрация СРБ коррелировала не только со степенью абдоминального ожирения, уровнем ЛПВП, индексом инсулинорезистентности, но и с концентрацией в плазме крови фермента пирридоксаль-5-фосфата, который индуцируются ИФН- $\gamma$  [Oxenkrug G. et al., 2011].

Кроме этого, повышение уровня ИФН- $\gamma$  в сыворотке крови способствует формированию и высвобождению свободных радикалов с развитием оксидативного стресса [Schroecksnadel K. et al., 2006]. Как известно, оксидативный стресс играет важнейшую роль в прогрессировании атеросклеротического процесса.

А.В. Reiss и соавторы в 2004 году в экспериментах *in vitro* показали, что при воздействии на культуру макрофагов ИФН- $\gamma$  при гиперхолестеринемии происходит ускоренное формирование пенистых клеток [Reiss A.V. et al., 2004]. Таким образом, авторами было доказано, что ИФН- $\gamma$  является триггером в запуске процесса формирования пенистых клеток в связи с уменьшением экспрессии фермента холестерол-27-гидроксилазы в макрофагах. Данный фермент препятствует трансформации макрофагов в пенистые клетки. Следовательно, подавляя

активность холестерол-27-гидроксилазы, ИФН- $\gamma$  запускает процесс формирования пенистых клеток из макрофагов [Reiss A.B. et al., 2004].

Y. Inagaki и соавторы в 2002 году показали, что ИФН- $\gamma$  способствует ускорению апоптоза макрофагов и прогрессированию атеросклеротического поражения сосудов [Inagaki Y. et al., 2002]. Кроме того, S.C. Whitman и соавторы в 2000 году установили, что введение ИФН- $\gamma$  лабораторным крысам увеличивает объем атеросклеротических поражений восходящей аорты в 2 раза.

ИФН- $\gamma$  способствует формированию и прогрессированию атеросклероза через эффекты, опосредованные молекулярными механизмами регуляции транскрипции с помощью сигнального трансдьюсера и активатора транскрипции STAT1 за счет его активации. Данные эффекты приводят к дисфункции эндотелиоцитов и пролиферации гладкомышечных клеток с последующим атеросклеротическим повреждением сосудистой стенки [Sikorski K. et al., 2011]. Кроме этого, ИФН- $\gamma$  принимает непосредственное участие в формировании неинтимы атеросклеротических бляшек [Harvey E.J. et al., 2005; McLaren J.E. et al., 2009].

Таким образом, ИФН- $\gamma$  является многофункциональным провоспалительным цитокином, регулирующим механизмы иммунного воспаления, свободнорадикального окисления и апоптоза макрофагов.

## ГЛАВА 2

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

#### 2.1 Исследовательская база

Настоящая работа выполнена на клинической базе кафедры терапии факультетской с курсом кардиологии, эндокринологии и функциональной диагностики с клиникой ФГБОУ ПО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова в период с 2010 по 2017 год. Проведено комплексное клиническое, инструментальное и молекулярно-генетическое обследование мужчин и женщин 30–80 лет с клинически и ангиографически верифицированным диагнозом ИБС, подписавших информированное согласие на участие в данном исследовании. Критериями исключения являлись сердечная недостаточность IV функционального класса, неконтролируемая артериальная гипертензия, онкологические и онкогематологические заболевания, воспалительные заболевания в фазе обострения, перенесённые в последние 2 месяца инфекционные или вирусные заболевания, вирусный гепатит, системные васкулиты, системные заболевания соединительной ткани, патология щитовидной железы, клинически значимая патология печени и почек, тяжелые хронические осложнения сахарного диабета (диабетическая ретинопатия, нефропатия, полинейропатия), тяжелые сопутствующие заболевания в фазе декомпенсации, отрицательно влияющие на прогноз. Проведение настоящего исследования одобрено Этическим комитетом ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова.

В настоящее исследование включено 425 больных ИБС в возрасте от 33 до 80 лет (средний возраст –  $61,6 \pm 0,48$  года). Группу сравнения составили 220 обследованных человек без ИБС сопоставимого возраста (средний возраст –  $60,09 \pm 0,72$  года,  $p=0,081$ ).

Молекулярно-генетические исследования проводились на базе:

1. Лаборатории кафедры клинической лабораторной диагностики с курсом молекулярной медицины (экстракция ДНК);

2. Лаборатории отдела молекулярно-генетических и нанобиологических технологий НИИ ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова (идентификация генетического полиморфизма Pro12Ala PPAR- $\gamma$ 2 методом ПЦР с последующим рестрикционным анализом);
3. Лаборатории биохимического гомеостаза организма НИИ Нефрологии ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова (исследование содержания тканевого фактора в плазме крови иммуноферментным методом (ELISA));
4. Лаборатории Молекулярной Биологии и Генетики ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова (идентификация генетических полиморфизмов L162V гена PPAR- $\alpha$ , A603G гена тканевого фактора методом ПЦР с последующим рестрикционным анализом).

Все методики и аппаратура для проведения научных исследований имеют соответствующие сертификаты.

## **2.2 Клинические методы обследования больных**

При включении в исследование у больных ИБС регистрировался возраст развития заболевания, форма дебюта ИБС (ИМ или стенокардия), производился анализ традиционных факторов риска ИБС (пол, возраст, курение и его стаж, отягощенная по ИБС наследственность (развитие ИБС в возрасте младше 55 лет у отца и 65 лет у матери), артериальная гипертензия, избыточная масса тела или ожирение, сахарный диабет 2 типа, наличие дислипидемии и ее тип).

Произведено антропометрическое обследование пациентов, включающее в себя измерение роста, веса, расчет индекса массы тела (ИМТ) = масса тела/рост<sup>2</sup> (кг/м<sup>2</sup>) (формула A.Quetelet). Нормальной массе тела соответствовали значения ИМТ от 18,5 до 24,9 кг/м<sup>2</sup>, избыточной массе тела – значения ИМТ от 25 до 29,9 кг/м<sup>2</sup>, а ожирению – ИМТ более 30 кг/м<sup>2</sup>.

## **2.3 Клиническая характеристика обследованных больных**

В настоящее исследование включено 425 больных ИБС (358 мужчин и 67 женщин), жителей Северо-Западного региона России. Все женщины на момент включения в исследование находились в постменопаузе более 9 лет.

Средний возраст первых проявлений ИБС у пациентов с этой патологией составил 55,8±0,45 года. В группе больных с дебютом ИБС в возрасте 45 лет и менее (n=58) средний возраст был 52,4±1,62 лет, в возрасте 46–59 лет (n=205) – 58,5±0,52 лет, в возрасте 60 лет и старше (n=153) – 69,2±0,47 лет.



У большинства больных ИБС в анамнезе имелись сведения о перенесенном ИМ – у 295 (70%) обследованных, в том числе у 47 (81%) больных с дебютом заболевания в возрасте 45 лет и менее, у 144 (70,6%) с дебютом ИБС в возрасте 46–59 лет, а также у 98 (63,6%) пациентов с развитием заболевания в возрасте 60 лет и старше. ИБС дебютировала в форме ИМ у 165 (39,5%) из всех обследованных пациентов, при этом у пациентов с дебютом в возрасте 45 лет и менее – у 31 (54,4%) человека, в возрасте от 46 до 59 лет – у 82 (40%), в возрасте 60 лет и старше – у 54 (35%) больных ИБС ( $p=0,002$ ). Таким образом, манифестация ИБС в форме ИМ преобладала в группе пациентов с ранним дебютом заболевания, в то время как ИБС чаще дебютировала со стенокардии у пациентов с возрастом развития заболевания 60 лет и старше.

Большинство больных ИБС на момент включения в исследование получали медикаментозную терапию различной длительности (антигипертензивную, антиишемическую, антиагрегантную, гиполипидемическую, диуретическую). Получаемые пациентами препараты представлены в таблице 1.

**Таблица 1** – Медикаментозная терапия, получаемая обследованными больными ишемической болезнью сердца

| Класс препаратов                                    | %  | Название препарата | Количество больных |
|-----------------------------------------------------|----|--------------------|--------------------|
| Бета-блокаторы<br>(n=295)                           | 69 | Метопролол         | 118 (40%)          |
|                                                     |    | Бисопролол         | 159 (54%)          |
|                                                     |    | Карведилол         | 11 (4%)            |
|                                                     |    | Небилет            | 7 (2%)             |
| Блокаторы кальциевых<br>каналов<br>(n=56)           | 13 | Амлодипин          | 54 (96%)           |
|                                                     |    | Верапамил          | 2 (4%)             |
| И-АПФ<br>(n=213)                                    | 50 | Эналаприл          | 54 (25%)           |
|                                                     |    | Периндоприл        | 95 (45%)           |
|                                                     |    | Зофеноприл         | 43 (20%)           |
|                                                     |    | Моноприл           | 5 (2%)             |
|                                                     |    | Лизиноприл         | 7 (4%)             |
|                                                     |    | Рамиприл           | 5 (2%)             |
|                                                     |    | Хинаприл           | 4 (2%)             |
| Антагонисты рецепторов<br>ангиотензина II<br>(n=42) | 10 | Лозартан           | 26 (62%)           |
|                                                     |    | Валсартан          | 14 (33%)           |
|                                                     |    | Телмисартан        | 2 (5%)             |
| Статины<br>(n=265)                                  | 62 | Симвастатин        | 84 (32%)           |
|                                                     |    | Аторвастатин       | 169 (64%)          |

|                                                  |    |                 |           |
|--------------------------------------------------|----|-----------------|-----------|
|                                                  |    | Розувастатин    | 12 (4%)   |
| Дезагреганты<br>(n=293)                          | 69 | Аспирин         | 121 (41%) |
|                                                  |    | Аспирин+плавикс | 172 (59%) |
| Нитраты и<br>нитратоподобные<br>препараты (n=67) | 16 | Моночинкве      | 52 (78%)  |
|                                                  |    | Молсидомин      | 15 (22%)  |
| Диуретики<br>(n=93)                              | 22 | Верошпирон      | 47 (51%)  |
|                                                  |    | Фуросемид       | 15 (16%)  |
|                                                  |    | Диувер          | 15 (16%)  |
|                                                  |    | Гидрохлортиазид | 16 (17%)  |

Была выделена подгруппа больных ИБС (n=238), которые при включении в исследование не принимали гиполипидемическую терапию. Большинство из них имели дислипидемию (коэффициент атерогенности >3) – 161 (67,6%). У них отмечалась следующая структура дислипидемий:

1. изолированная гиперхолестеринемия имела у 48 человек (30%);
2. изолированная гипертриглицеридемия – у 21 человека (13%);
3. комбинация гиперхолестеринемии и гипертриглицеридемии – у 71 человека (44%);
4. изолированное снижение холестерина ЛПВП – у 21 человека (13%).

Группа пациентов с дебютом ИБС в возрасте 45 лет и менее характеризовалась средним ИМТ  $28,67 \pm 0,64$  кг/м<sup>2</sup>, в возрасте 46–59 лет –  $28,14 \pm 0,32$  кг/м<sup>2</sup>, в возрасте 60 лет и старше –  $27,5 \pm 0,33$  кг/м<sup>2</sup> (p>0,05).

У всех обследованных больных были проанализированы традиционные факторы риска ИБС. Артериальная гипертензия отмечалась у 397 (95%) обследованных человек. Ожирение и избыточная масса тела отмечались у 68,1 % пациентов, при этом средний ИМТ у них составлял  $29,46 \pm 0,22$  кг/м<sup>2</sup>. Курение в анамнезе отмечалось у 266 человек (64%). Отягощенная наследственность по ИБС имела место у 170 больных (42%), причем только у 41 (10%) обследованного наследственность была отягощена линии обоих родителей. Сахарный диабет 2 типа отмечался у 79 (19,1%) человек.

В таблице 2 представлена встречаемость традиционных факторов риска ИБС в группах с различным возрастом дебюта заболевания.

**Таблица 2** – Встречаемость традиционных факторов риска ишемической болезни сердца у пациентов с дебютом заболевания в различном возрасте

| Традиционные факторы риска ИБС               | Возраст дебюта ИБС (количество обследованных, %) |                      |                            | Достоверность различий (P)                            |
|----------------------------------------------|--------------------------------------------------|----------------------|----------------------------|-------------------------------------------------------|
|                                              | 1) 45 лет и младше (n=58)                        | 2) 46–59 лет (n=205) | 3) 60 лет и старше (n=153) |                                                       |
| Гипертоническая болезнь                      | 51 (87,9%)                                       | 193 (96%)            | 146 (97%)                  | $P_{1,2}=0,1$<br>$P_{1,3}=0,06$<br>$P_{2,3}=0,39$     |
| Курение                                      | 39 (67%)                                         | 141 (69,1%)          | 85 (57,4%)                 | $P_{1,2}=0,47$<br>$P_{1,3}=0,08$<br>$P_{2,3}=0,01$    |
| Семейный анамнез ИБС                         | 28 (49%)                                         | 82 (41%)             | 61 (42,4%)                 | $P_{1,2}=0,16$<br>$P_{1,3}=0,17$<br>$P_{2,3}=0,53$    |
| Сахарный диабет 2 типа                       | 13 (22,4%)                                       | 40 (19,7%)           | 25 (16,3%)                 | $P_{1,2}=0,38$<br>$P_{1,3}=0,005$<br>$P_{2,3}=0,0001$ |
| Ожирение/ Избыточная масса тела              | 44 (78,6%)                                       | 143 (71,5%)          | 89 (59,7%)                 | $P_{1,2}=0,23$<br>$P_{1,3}=0,01$<br>$P_{2,3}=0,02$    |
| Дислипидемия (коэффициент атерогенности > 3) | 25 (71,4%)                                       | 79 (67,5%)           | 50 (61,7%)                 | $P_{1,2}=0,32$<br>$P_{1,3}=0,11$<br>$P_{2,3}=0,15$    |
| ОХС > 4,5 ммоль/л                            | 41 (80%)                                         | 107 (58%)            | 80 (62%)                   | $P_{1,2}=0,002$<br>$P_{1,3}=0,01$<br>$P_{2,3}=0,08$   |
| ХС ЛПНП > 1,8 ммоль/л                        | 34 (94%)                                         | 125 (89%)            | 81 (89%)                   | $P_{1,2}=0,18$<br>$P_{1,3}=0,19$<br>$P_{2,3}=0,17$    |
| ТГ > 1,7 ммоль/л                             | 25 (63%)                                         | 77 (48%)             | 39 (36%)                   | $P_{1,2}=0,04$<br>$P_{1,3}=0,003$<br>$P_{2,3}=0,016$  |

**Примечание** – P – доверительный уровень вероятности точного критерия Фишера при анализе однородности распределения групп больных ИБС (по возрасту дебюта) с традиционными факторами риска заболевания (уровень значимости  $p=0,017$  с учетом поправки Бонферрони).

Не выявлено статистически значимых различий встречаемости таких традиционных факторов риска ИБС, как артериальная гипертензия и отягощенная по ИБС наследственность, у пациентов с дебютом заболевания в различном возрасте ( $p>0,017$ , таблица 2). Курение в анамнезе выявлялось статистически значимо чаще в группе обследованных пациентов с

дебютом ИБС в возрасте 46–59 лет, чем у больных ИБС с дебютом заболевания в возрасте 60 лет и старше ( $p=0,007$ , таблица 2). Кроме этого, сахарный диабет 2 типа, ожирение или избыточная масса тела встречались чаще у пациентов с дебютом ИБС в возрасте 45 лет и младше, 46–59 лет по сравнению с их встречаемостью в группе с дебютом заболевания в возрасте старше 60 лет ( $p<0,017$ , таблица 2).

Анализ показателей липидного спектра крови показал следующее: уровень общего холестерина в сыворотке крови у пациентов с дебютом ИБС в возрасте 45 лет и младше был  $5,41\pm 0,2$  ммоль/л, в возрасте 46–59 лет –  $4,9\pm 0,09$  ммоль/л, в возрасте 60 лет и старше –  $4,95\pm 0,1$  ммоль/л. Таким образом, содержание общего холестерина сыворотки крови было статистически значимо выше у больных ИБС с дебютом заболевания в возрасте 45 лет и младше, чем у пациентов с дебютом ИБС в возрасте 46–59 лет и в возрасте 60 лет и старше ( $p=0,011$  и  $p=0,025$ , соответственно).

Уровень триглицеридов в сыворотке крови у пациентов с дебютом ИБС в возрасте 45 лет и младше был  $2,25\pm 0,2$  ммоль/л, что было статистически значимо выше, чем их уровень в сыворотке крови у больных ИБС с дебютом заболевания в возрасте 46–59 лет ( $1,79\pm 0,07$  ммоль/л) и в возрасте 60 лет и старше ( $1,69\pm 0,08$  ммоль/л) ( $p=0,01$  и  $p=0,002$ , соответственно).

Уровень холестерина ЛПНП в сыворотке крови у пациентов с дебютом ИБС в возрасте 45 лет и младше был  $3,38\pm 0,19$  ммоль/л, в возрасте 46–59 лет –  $2,95\pm 0,09$  ммоль/л, в возрасте 60 лет и старше –  $3,06\pm 0,04$  ммоль/л. Таким образом, содержание холестерина ЛПНП в сыворотке крови было статистически значимо выше у больных ИБС с дебютом заболевания в возрасте 45 лет и младше, чем у пациентов с дебютом ИБС в возрасте 46–59 лет ( $p=0,028$ ).

Встречаемость повышенных значений холестерина ЛПНП ( $>1,8$  ммоль/л) статистически значимо не различалась в группах с дебютом ИБС в различном возрасте ( $p>0,05$ , таблица 2), в то время как повышенные уровни общего холестерина ( $>4,5$  ммоль/л) и триглицеридов ( $>1,7$  ммоль/л) выявлялись чаще у больных ИБС с дебютом заболевания в возрасте 45 лет и младше, чем в других возрастных группах (таблица 2).

Распределение больных ИБС в различных возрастных группах по функциональным классам (ФК) сердечной недостаточности представлено в таблице 3. Сердечная недостаточность IV ФК была критерием исключения из проведенного исследования.

**Таблица 3** – Распределение больных с различными функциональными классами сердечной недостаточности и дебютом ишемической болезни сердца в различном возрасте

| Возраст больных ИБС     | СН I ФК   | СН II ФК    | СН III ФК  |
|-------------------------|-----------|-------------|------------|
| 45 лет и младше (n=18)  | 7 (39 %)  | 8 (44 %)    | 3 (17 %)   |
| 46–59 лет (n=131)       | 24 (18 %) | 95 (72,5 %) | 12 (9,5 %) |
| 60 лет и старше (n=212) | 36 (17 %) | 136 (64 %)  | 40 (19 %)  |

**Примечание** – Для проверки однородности групп больных ИБС с дебютом заболевания в различном возрасте по функциональному классу сердечной недостаточности использовался критерий Хи-квадрат,  $p=0,16$ .

Установлено, что группы включенных в исследование пациентов с дебютом ИБС в различном возрасте статистически значимо не различались по функциональному классу сердечной недостаточности ( $p=0,16$ , таблица 3).

Проведен анализ функциональных классов стенокардии напряжения в различных возрастных группах дебюта ИБС, результаты его представлены в таблице 4.

**Таблица 4** – Распределение больных с различными функциональными классами стенокардии напряжения и дебютом ишемической болезни сердца в различном возрасте

| Возраст больных ИБС     | Стенокардия напряжения I ФК | Стенокардия напряжения II ФК | Стенокардия напряжения III ФК | Стенокардия напряжения IV ФК |
|-------------------------|-----------------------------|------------------------------|-------------------------------|------------------------------|
| 45 лет и младше (n=18)  | 8<br>(44 %)                 | 8<br>(44 %)                  | 2<br>(12 %)                   | 0<br>(0 %)                   |
| 46–59 лет (n=145)       | 55<br>(38 %)                | 46<br>(32 %)                 | 39<br>(27 %)                  | 5<br>(3 %)                   |
| 60 лет и старше (n=248) | 40<br>(16 %)                | 82<br>(33 %)                 | 113<br>(46 %)                 | 13<br>(5 %)                  |

**Примечание** – Для проверки однородности групп больных ИБС с различным возрастом дебюта заболевания по функциональному классу сердечной недостаточности использовался критерий Хи-квадрат,  $p=0,61$ .

Не выявлено статистически значимых различий встречаемости различных функциональных классов стенокардии напряжения у больных ИБС с дебютом заболевания в различном возрасте ( $p=0,61$ , таблица 4).

Средний возраст 220 обследованных человек (95 мужчин и 125 женщин) из группы сравнения без клинических и ангиографических (в случае выполнения коронароангиографии) признаков ИБС составил  $60,09 \pm 0,72$  года, их средний ИМТ  $26,4 \pm 0,29$  кг/м<sup>2</sup>. В данной группе курили 129 (58,6 %) человек, наследственность, отягощенная по ИБС, отмечалась у 86 (39,1%) человек, сахарный диабет 2 типа – у 40 (18,2%) человек, гипертоническая болезнь – у 114 (52%) человек. Липидный спектр сыворотки крови обследованных из группы сравнения

характеризовался средними значениями ОХС  $5,28 \pm 0,15$  ммоль/л, холестерина ЛПНП –  $3,11 \pm 0,15$  ммоль/л, холестерина ЛПВП –  $1,47 \pm 0,05$  ммоль/л, ТГ –  $1,47 \pm 0,11$  ммоль/л, коэффициента атерогенности –  $2,85 \pm 0,18$  ммоль/л. Средние значения гликемии натощак в данной группе были  $5,45 \pm 0,27$  ммоль/л.

#### **2.4 Лабораторно-биохимические методы обследования**

Для определения показателей липидного спектра крови производился забор венозной крови утром натощак (через 14 часов после предыдущего приема пищи). Измерение данных показателей производилось на аппарате UniCelID\*С 800 (США) при помощи стандартного ферментативного метода, единицы измерения ммоль/л.

Целевые значения показателей липидного спектра крови у обследованных пациентов определялись в соответствии с критериями Всероссийского научного общества кардиологов для больных ИБС:

1. ОХС – более 4,5 ммоль/л.
2. ЛПНП – более 1,8 ммоль/л.
3. ЛПВП у мужчин – менее 1 ммоль/л, у женщин – менее 1,3 ммоль/л.
4. ТГ – более 1,7 ммоль/л.
5. Коэффициент атерогенности – более 3.

У всех обследованных пациентов производилось исследование содержания глюкозы в венозной крови утром натощак при помощи реактивов фирмы Beckman (США) глюкозооксидазным методом на приборе SynchronCX9ALX (Beckman, США), единицы измерения – ммоль/л.

В соответствии с критериями ВОЗ 1999–2013 годов и Российской ассоциации эндокринологов 2015 года гипергликемия натощак диагностировалась при повышении уровня глюкозы в плазме крови, взятой утром натощак, до или более чем 6,1 ммоль/л, но менее чем 7 ммоль/л. Сахарный диабет диагностировался на основании анамнестических данных и согласно рекомендациям Российской ассоциации эндокринологов 2015 года при повышении уровня гликемии утром натощак до и более чем 7,0 ммоль/л, а также гликированного гемоглобина до или более чем 6,5 %.

## 2.5 Молекулярно-генетические методы обследования

Произведено молекулярно-генетическое обследование больных ИБС и группы сравнения сопоставимого возраста без ИБС при помощи следующих методов исследования:

1. Выделение дезоксирибонуклеиновой кислоты из лейкоцитов венозной крови.
2. Проведение полимеразной цепной реакции (ПЦР).
3. Выявление полиморфных вариантов следующих генов методом рестрикционного анализа:
  1. гена рецептора активатора пролиферации пероксисом- $\gamma$ 2 (Pro12Ala полиморфизм);
  2. гена рецептора активатора пролиферации пероксисом- $\alpha$  (L162V полиморфизм);
  3. гена тканевого фактора (A603G полиморфизм).

### 2.5.1 Протокол выделения ДНК

Выделение дезоксирибонуклеиновой кислоты из лейкоцитов периферической крови больных ИБС и обследованных из группы сравнения производилось на колонках «К-СОРБ-100» фирмы «Синтол». У всех пациентов, включенных в исследование, был произведен забор венозной крови в пробирки, содержащие в качестве антикоагулянта динатриевую соль этилендигидротетрауксусной кислоты ( $\text{Na}_2\text{ЭДТА}$ ).

Вначале в пластиковые эппендорфы объемом 2 мл было внесено по 200 мкл исследуемого образца крови, в каждый эппендорф добавлено по 200 мкл лизирующего раствора и 10 мкл протеиназы К. После перемешивания содержимого каждого эппендорфа на вортексе смесь инкубировали в термостате в течение 20 минут при температуре 65 °С.

После инкубации проводили краткосрочное центрифугирование для сброса капель смеси с крышек эппендорфов с последующим добавлением 200 мкл осаждающего раствора. Снова перемешивали на вортексе, краткосрочно центрифугировали и переносили весь объем на колонки. Затем проводили центрифугирование в течение 1 мин. на скорости 8 тыс. об/мин. Из коллекторов колонок удаляли жидкость.

Для промывки колонок на них наносили по 400 мкл промывочного раствора № 1 с последующим центрифугированием в течение 1 мин. при 8 тыс. об/мин. После удаления осадочной жидкости на колонки наносили промывочный раствор № 2 в объеме 400 мкл, центрифугировали 1 мин. 8 тыс. об/мин. и сливали осадочную жидкость. Затем снова наносили

промывочный раствор № 2 в объеме 200 мкл, производили центрифугирование 2 мин. при скорости 13 тыс. об/мин.

Следующим этапом проводили элюцию ДНК. Для этого все колонки были перенесены в чистые эппендорфы объемом 2 мл. На колонки наносили предварительно прогретый до 70 °С элюирующий раствор в объеме 200 мкл с последующим центрифугированием в течение 1 мин. при 8 тыс. об/мин. Хранение полученного раствора ДНК производили при температуре -20 °С.

### 2.5.2 Проведение полимеразной цепной реакции

Для идентификации полиморфных вариантов Pro12Ala полиморфизма гена PPAR- $\gamma$ 2 использовался метод на основе полимеразной цепной реакции с последующим рестрикционным анализом, ранее описанный в литературе [Mori et. al., 2001]. Амплификация исследуемого фрагмента гена проводилась при помощи следующей последовательности олигонуклеотидов:

1. прямой праймер: 5'TCTGGGAGATTCTCCTATTGGC-3;
2. обратный праймер: 5'CTGGAAGACAAACTACAAGAG-3.

Для амплификации приготавливали реакционную смесь, содержащую 10 нг геномной ДНК, по 0,5 пмоль прямого и обратного праймера, 7 мкл амплификационной смеси MasterMix (ThermoScientific, Латвия), 5 мкл дистиллированной воды и 10 мкл вазелинового масла (с целью предотвращения испарения реакционной смеси в ходе ПЦР).

Амплификация производилась на термоциклере Терцик (ДНК-Технология, Москва) через следующие этапы:

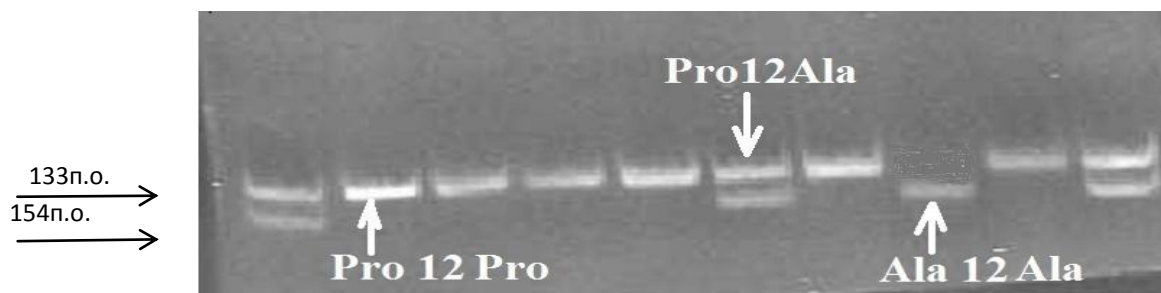
1. Первоначальная денатурация при 95 °С в течение 5 мин.
2. 30 циклов амплификации проводили в следующем температурно-временном режиме: плавление 92 °С – 1 мин, отжиг 58 °С – 1 мин, синтез 72 °С – 1 мин.
3. Заключительный синтез при 72 °С в течение 7 мин.

После завершения всех этапов амплификации была получена площадка длиной 154 пар нуклеотидов (п.н.).

Следующим этапом производился рестрикционный анализ: полученный продукт ПЦР инкубировался с 1 ЕД рестриктазы *Hin*6I (*Hha*I) (ThermoScientific, Латвия) при температуре 37 °С в течение 8 часов.

В случае аллеля Ala12 ПЦР-продукт расщеплялся на фрагменты длиной 133 и 24 п.н. В случае Pro12 аллеля сохранялся нерасщепленный ПЦР-продукт длиной 154 п.н. (рисунок 1).





**Рисунок 1** – Пример распределения полиморфных вариантов Pro12Ala полиморфизма гена рецептора активатора пролиферации пероксисом- $\gamma$ 2.

Продукты рестрикции подвергались электрофоретическому разделению в 8%-м полиакриламидном геле (ПААГ) с последующей окраской этидием бромидом и визуализацией в ультрафиолете. Результаты генотипирования полиморфных аллелей Pro12Ala гена PPAR- $\gamma$ 2 представлены на рисунке 1.

Полиморфные варианты L162V полиморфизма гена PPAR- $\alpha$  определялись методом ПЦР на термоциклере «Терцик» (ДНК-Технология, Москва).

Аmplификация данного фрагмента была произведена с использованием следующей последовательности синтетических олигонуклеотидов фирмы ООО Beagle:

1. прямой праймер: 5'GACTCAAGCTGGTGTATGACAAGT-3;
2. обратный праймер: 5'CGTTGTGTGACATCCCGACAGAAT-3.

Для амплификации использовалась реакционная смесь, содержащая следующие компоненты: 2 мкл полногеномной ДНК, 0,3 мкл tag-полимеразы (Silex), 5 мкл реакционного буфера (Silex), 1 мкл десятикратного раствора нуклеотидов, по 2 мкл раствора прямого и обратного праймеров, 4 мкл 2,5 мМ раствора магния. Данная реакционная смесь доводилась до 50 мкл дистиллированной водой.

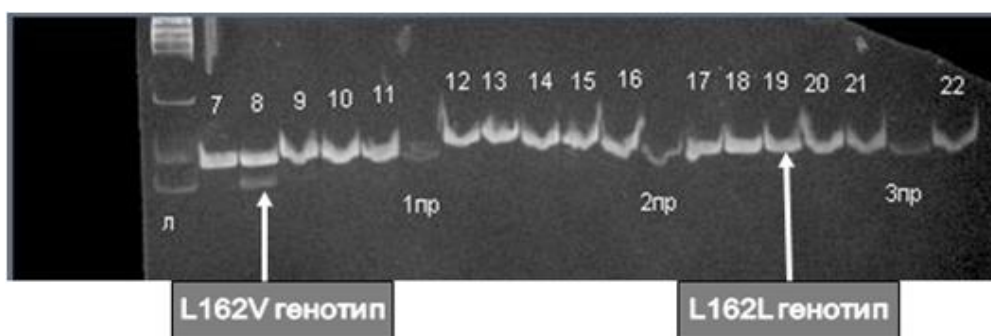
Аmplификация производилась через следующие этапы:

1. Первоначальная денатурация при 95 °С в течение 5 мин.
2. 35 циклов амплификации проводили в следующем температурно-временном режиме: плавление на 95 °С – 30 сек., отжиг на 59 °С – 30 сек., синтез на 72 °С – 1 мин.
3. Заключительный синтез при 72 °С в течение 10 мин.

Реакционная смесь для осуществления рестрикционного анализа включала в себя 18 мкл ПЦР-продукта, 1 мкл рестриктазы *Hinf* I (ООО «СибЭнзим»), буфер O. Производилась инкубация полученной смеси при температуре 37 °С в течение 12 часов.

Проводили рестрикционный анализ с применением вертикального электрофореза в 8%-м ПААГ с последующим окрашиванием этидием бромидом и визуализацией в ультрафиолете.

Примеры рестрикционного анализа полиморфных вариантов гена PPAR- $\alpha$  представлены на рисунке 2.



L162L генотип – 117 пар нуклеотидов, L162V генотип – 117 пар нуклеотидов и 93 пары, 24 пар нуклеотидов

**Рисунок 2** – Пример распределения полиморфных вариантов L162V полиморфизма гена рецептора активатора пролиферации пероксисом- $\alpha$

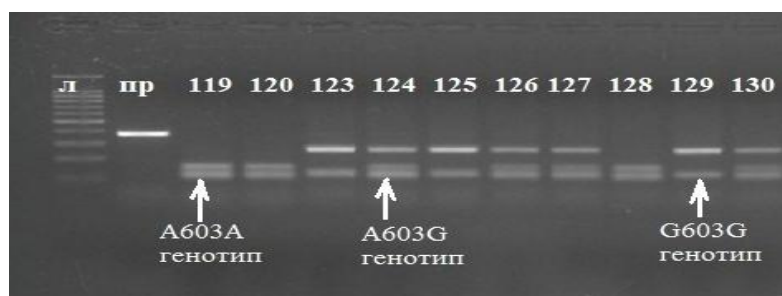
Полиморфные варианты A603G полиморфизма гена тканевого фактора определялись при помощи ПЦР. Амплификация изучаемого фрагмента гена тканевого фактора производилась с использованием представленных ниже синтетических олигонуклеотидов (ООО Beagle):

1. прямой праймер: 5'GACTCAAGCTGGTGTATGACAAGT-3;
2. обратный праймер: 5'CGTTGTGTGACATCCCGACAGAAT-3.

ПЦР-продукт получали с использованием реакционной смеси, содержащей 2 мкл полногеномной ДНК, 0,3 мкл tag-полимеразы фирмы Silex, 10 мкл реакционного Green buffer, 1 мкл десятикратного раствора нуклеотидов, по 2 мкл растворов прямого и обратного праймеров и дистиллированную воду до 50 мкл.

Амплификация производилась на термоциклере «Терцик» (ДНК-Технология, Москва) через следующие этапы: первоначальная денатурация при 95 °С в течение 5 мин.; 30 циклов амплификации проводили в следующем температурно-временном режиме: плавление на 95 °С – 30 сек., отжиг на 54° С – 30 сек., синтез на 72° С – 1 мин. Заключительный синтез при 72 °С в течение 10 мин.

Рестрикционный анализ производился с использованием для приготовления реакционной смеси 1 мкл рестриктазы Bst2UI (ООО «СибЭнзим»), 2 мкл десятикратного буфера G, 0,2 мкл BSA. Производилась инкубация полученной смеси при 60 °С в течение пяти часов с последующей визуализацией в 2%-м агарозном геле, окрашенном этидием бромидом, с использованием ультрафиолета. На рисунке 3 представлены примеры полиморфных вариантов гена тканевого фактора.



G603G генотип – 250 и 118 п.н., А603G генотип – 250, 160 и 118 п.н., А603А генотип – 160 и 118 п.н.

**Рисунок 3** – Пример распределения полиморфных вариантов А603G полиморфизма гена тканевого фактора

## 2.6 Определение содержания тканевого фактора инсулина и цитокинов в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа

Для определения уровня тканевого фактора и инсулина в сыворотке крови производился забор крови у 110 больных ИБС и 60 людей из группы сравнения без признаков ИБС утром натощак из локтевой вены. Образцы центрифугировали в течение 20 минут при скорости 1,5 тыс. об./мин. Полученную сыворотку крови хранили в замороженном виде в эппендорфах при температуре минус 25 °С не более 1 месяца. Перед проведением иммуноферментного анализа (ИФА) образцы сыворотки крови размораживали посредством тепловой обработки на водяной бане при температуре 37 °С.

Для количественного определения содержания тканевого фактора в сыворотке крови использовался тест-набор «IMUBIND Tissue Factor ELISA» (Biochemmack) для проведения ИФА. Для фиксации антигенов в данном наборе используются моноклональные мышинные антитела к тканевому фактору человека. Образцы сыворотки крови инкубировались в лунках, покрытых специфическими фиксирующими антителами. ТФ после фиксации обнаруживали при помощи связывающих его биотинилированных антител и присоединения стрептавидина. Это приводило к синему окрашиванию лунок. Внесение стоп-раствора, представляющего собой 0,5 М серной кислоты, увеличивало чувствительность и изменяло окрашивание на желтое.

Уровни ТФ определяли измерением абсорбции раствора при 450 нм. Полученные значения сравнивали с данными по стандартизированной кривой.

При постановке ИФА в лунки микропланшета вносили по 100 мкл стандарта тканевого фактора, накрывали крышкой и инкубировали в течение 12 часов при температуре 4 °С. Затем промывали лунки промывочным буфером 4 раза с последующим внесением в каждую лунку детектирующих антител в объеме 100 мкл и инкубацией под крышкой при комнатной температуре в течение часа. Снова 4 раза промывали лунки микропланшета промывочным буфером. После этого в каждую лунку вносили по 100 мкл сыворотки крови. Инкубировали под крышкой при комнатной температуре в течение 20 минут до получения синего окрашивания. Останавливали ферментативную реакцию при помощи внесения в лунки 0,5 М H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> в объеме 50 мкл. Для равномерного распределения серной кислоты аккуратно постукивали по лункам до перемены синего окрашивания на желтое. В течение 30 минут считывали оптическую плотность при длине волны 450 нм на специальном микропланшетном ридере.

Для количественного определения уровня инсулина в сыворотке крови использовался тест-набор «DRG INSULIN ELISA KIT» (DRG Diagnostics, Германия) для проведения ИФА. Производилась инкубация образцов сыворотки крови в планшете с микролунками, покрытыми специфической антисывороткой к инсулину. После фиксации в лунках инсулина обнаруживали при помощи связывающего его конъюгата анти-инсулина и присоединения ферментного комплекса, содержащего пероксидазу хрена. Внесение стоп-раствора, представляющего собой 0,5 М серной кислоты, увеличивало чувствительность. Уровни инсулина определяли измерением абсорбции раствора при 450 нм с использованием микропланшетного ридера.

Для постановки ИФА производили подготовку реагентов: лиофилизированные референс-стандарты восстанавливали при помощи 1,0 мл дистиллированной воды. Оставляли их в покое до полного растворения, затем перемешивали осторожным переворачиванием. Разводили 30 мл концентрата промывочного раствора 1 170 мл деионизированной воды.

После этого устанавливали в рамку необходимое количество лунок. В соответствующие лунки вносили по 25 мкл стандарта инсулина, в другие выбранные лунки – по 25 мкл образцов сыворотки. Затем раскапывали в каждую лунку по 25 мкл конъюгата в том же порядке, как это делали со стандартами и образцами сыворотки. Планшет инкубировали в течение 30 минут при комнатной температуре. После окончания инкубации резко встряхивали содержимое лунок. Затем промывали лунки разведенным промывочным раствором 3 раза (350 мкл/лунка). После этого резко стучали планшетом об абсорбирующую бумагу для удаления остатков влаги с

последующим внесением в каждую лунку 50 мкл ферментного комплекса и инкубацией при комнатной температуре в течение 30 минут в покое.

Снова резко вытряхивали содержимое лунок и 4 раза промывали их промывочным раствором (350 мкл/лунка) с последующим резким постукиванием об абсорбирующую бумагу. После этого в каждую лунку вносили по 50 мкл субстрата с одинаковыми интервалами. Инкубировали при комнатной температуре в течение 15 минут. Останавливали ферментативную реакцию при помощи внесения в лунки стоп-раствора в объеме 50 мкл в одинаковые интервалы. В течение 10 минут считывали оптическую плотность при длине волны 450 нм на специальном микропланшетном ридере.

Затем, используя миллиметровую бумагу, построили стандартную кривую соотношения средней абсорбции (Y) каждого референс-стандарта к соответствующей концентрации (X) в нг/мл. Выявив среднюю абсорбцию каждого образца, определили соответствующее содержание ИИ в сыворотке крови простой интерполяцией от этой стандартной кривой, при необходимости умножая на коэффициент разведения.

Произведен расчет НОМА-индекса инсулинорезистентности по формуле:

$$\text{НОМА-IR} = (\text{уровень глюкозы натощак (ммоль/л)} \times \text{уровень инсулина (мкЕд/мл)}) / 22,5.$$

СРБ определяли методом иммунотурбидиметрии на приборе СА-90 фирмы FURUNO (Япония) с использованием реактивов фирмы «Витал».

Для определения ИФН- $\gamma$  использовался твердофазовый иммуноферментный метод и наборы реагентов ООО «Цитокин» с применением пероксидазы хрена в качестве индикатора фермента. Принцип метода основан на том, что один тип антител иммобилизуется на внутренних поверхностях ячеек планшетов для микротитрования. Другие моно-клональные антитела к независимому эпитопу молекулы ИФН- $\gamma$  находятся в наборе в виде конъюгата с биотином. Индикаторным компонентом является конъюгат пероксидазы хрена со стрептавидином, имеющим очень высокое сродство к биотину.

Кровь брали больным из локтевой вены, самотеком, с 9 до 10 часов утра, натощак. Использовали пластиковую пробирку, содержащую  $\text{Na}_2\text{ЭДТА}$ . Кровь центрифугировали 20 минут со скоростью 1500 об/мин. Полученную плазму разливали в полиэтиленовые пробирки объемом 1 мл и замораживали при температуре  $-20\text{ }^\circ\text{C}$ . Для проведения анализа неразбавленные образцы быстро размораживали посредством тепловой обработки в водяной бане при температуре  $37\text{ }^\circ\text{C}$ , чтобы предотвратить осаждение фибриногена. Лунки планшета заполняли 300 мкл буфера для промывки и выдерживали в течение 5 минут, после чего проводили полную аспирацию жидкости. Затем к внесенному во все ячейки микропланшета буферу вносили по 50

мкл моноклональных антител. В ячейки A1-E2 и A2-E2 добавили по 100 мкл стандартов ИФН- $\gamma$ , а в оставшиеся ячейки по 100 мкл исследуемых образцов и проводили инкубацию в течение 1 часа при непрерывном встряхивании при 37 °С. Далее удаляли жидкость из ячеек и трижды промывали их буфером (300 мкл на одну ячейку). Затем в каждую ячейку микропланшета вносили по 200 мкл раствора конъюгата стрептавидина с пероксидазой хрена и инкубировали при непрерывном встряхивании в течение 30 минут при 37 °С. После удаления жидкости из ячеек и промывки их буфером, дистиллированной водой в каждую лунку вносили по 200 мкл субстрата ( $H_2O_2$ ) с красителем и проводили инкубацию в течении 20-30 мин при комнатной температуре на шейкере. Реакцию останавливали путем добавления 50 мкл раствора серной кислоты в каждую лунку. Учет результатов производился с использованием автоматического фотометра для микропланшетов при длине волны 450 нм.

Методы изучения ИЛ-6 также проводились по вышеуказанным алгоритмам с модификациями, рекомендо-ванными фирмой – поставщиком реагентов (ООО «Цитокин»).

## **2.7 Инструментальные методы обследования**

Инструментальные методы обследования больных ИБС включали в себя измерение артериального давления, проведение эхокардиографии (ЭхоКГ) и коронароангиографии (при наличии показаний).

Артериальное давление измеряли в положении сидя, через 5 минут – в положении покоя, согласно правилам его измерения методом Короткова. Согласно рекомендациям Европейского общества по изучению артериальной гипертензии, Европейского общества кардиологов и Международной Федерации Диабета уровень АД, превышающий 140/90 мм рт. ст., расценивался как артериальная гипертензия (АГ).

Проведение ЭхоКГ осуществлялось на аппарате «Vivid-5» (General Electric). Исследование проводилось как в М-модальном режиме, так и в режиме секторального сканирования в стандартных эхокардиографических позициях.

Производили оценку следующих ЭхоКГ показателей:

1. фракцию выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) (по формуле Simpson);
2. массу миокарда левого желудочка (ММЛЖ) (по формуле R.V.Devereux);
3. индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) (отношение ММЛЖ к площади поверхности тела пациента). ИММЛЖ  $>125 \text{ г/м}^2$  и  $>110 \text{ г/м}^2$  у женщин расценивали как признак гипертрофии левого желудочка (критерии Mancía G., 2007);

4. конечно-диастолическую толщину межжелудочковой перегородки (КДТМЖП);
5. конечно-диастолическую толщину задней стенки левого желудочка (КДТЗСЛЖ);
6. конечно-диастолический размер левого желудочка (КДРЛЖ).

Не выявлено статистически значимых различий таких эхокардиографических показателей, как ФВ ЛЖ, ИММ ЛЖ, КДТМЖП, КДТЗСЛЖ, у обследованных пациентов с различным возрастом дебюта ИБС ( $p > 0,05$ , таблица 5). Но при этом КДРЛЖ был статистически значимо выше в группе больных ИБС с дебютом заболевания в возрасте 45 лет и младше по сравнению с этим показателем в группах с более старшим возрастом дебюта ИБС (средний КДРЛЖ  $59,26 \pm 1,64$  – у больных с дебютом ИБС в возрасте 45 лет и младше,  $53,87 \pm 0,69$  – у пациентов с дебютом заболевания в возрасте 46–59 лет,  $53,49 \pm 0,86$  – в возрасте 60 лет и старше,  $P = 0,0008$ , таблица 5).

**Таблица 5** – Эхокардиографические показатели у больных ишемической болезнью сердца с различным возрастом дебюта заболевания

| Эхо-КГ- показатель      | 1) 45 лет и младше | 2) 46–59 лет     | 3) 60 лет и старше | P                                                                          |
|-------------------------|--------------------|------------------|--------------------|----------------------------------------------------------------------------|
| ФВ ЛЖ, %                | $53,1 \pm 1,87$    | $54,05 \pm 1,6$  | $53,75 \pm 0,92$   | $P = 0,65$                                                                 |
| ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup> | $138,89 \pm 9,23$  | $126,1 \pm 3,73$ | $127,62 \pm 3,88$  | $P = 0,31$                                                                 |
| КДТМЖП, мм              | $11,44 \pm 0,38$   | $11,26 \pm 0,17$ | $11,61 \pm 0,22$   | $P = 0,43$                                                                 |
| КДТЗСЛЖ, мм             | $11,11 \pm 0,36$   | $10,78 \pm 0,14$ | $10,89 \pm 0,16$   | $P = 0,56$                                                                 |
| КДРЛЖ, мм               | $59,26 \pm 1,64$   | $53,87 \pm 0,69$ | $53,49 \pm 0,86$   | $P = 0,0008$<br>$P_{1,2} = 0,002$<br>$P_{1,3} = 0,002$<br>$P_{2,3} = 0,95$ |

**Примечание** – P – доверительный уровень вероятности, метод – дисперсионный анализ (ANOVA с post-hoc, тест Шеффе для сравнения групп) при сравнении групп больных ИБС с различным возрастом дебюта заболевания по средним значениям различных эхокардиографических показателей

Оценивались данные коронарографии (КАГ), которая производилась больным ИБС с дифференциально-диагностической целью по методике М. Judkins и соавторов (1968) феморальным доступом. При визуальном контроле оценивались коронарные артерии и их ветви, тип кровоснабжения, число пораженных сосудов, % стеноза просвета сосуда, локализацию максимального стенозирования сосуда (в проксимальной, дистальной или средней трети).

В исследуемых подгруппах больных ИБС с различным возрастом дебюта заболевания оценивались тип кровоснабжения сердца, количество пораженных сосудов (учитывали стеноз 50% и более ствола левой коронарной артерии, стеноз 70% и более прочих коронарных

артерий), уровень поражения передней межжелудочковой ветви левой коронарной артерии и правой коронарной артерии.

Анализ данных коронарографии не выявил статистически значимых различий по типу кровоснабжения миокарда у больных ИБС с различным возрастом дебюта ИБС ( $p=0,468$ , таблица 6).

**Таблица 6** – Распределение больных с различным типом кровоснабжения сердца и различным возрастом дебюта ишемической болезни сердца

| Возраст больных ИБС     | Тип кровоснабжения сердца |                   |                  |
|-------------------------|---------------------------|-------------------|------------------|
|                         | Правый доминантный        | Левый доминантный | Сбалансированный |
| 45 лет и младше (n=14)  | 12 (86 %)                 | 1 (7 %)           | 1 (7 %)          |
| 46–59 лет (n=94)        | 69 (73 %)                 | 11 (12 %)         | 14 (15 %)        |
| 60 лет и старше (n=147) | 97 (66 %)                 | 19 (13 %)         | 31 (21 %)        |

**Примечание** –  $P = 0,47$  – доверительный уровень вероятности критерия Хи-квадрат при сравнении групп больных ИБС с различным возрастом дебюта заболевания по типу кровоснабжения сердца

Не выявлено статистически значимых различий уровней поражения передней межжелудочковой ветви левой коронарной артерии и правой коронарной артерии у обследованных пациентов с различным возрастом дебюта ИБС ( $p > 0,05$ , таблицы 7 и 8).

**Таблица 7** – Распределение больных с различным уровнем поражения передней межжелудочковой ветви левой коронарной артерии и различным возрастом дебюта ишемической болезни сердца

| Возраст больных ИБС    | Поражение в проксимальной трети | Поражение в средней трети | Поражение в дистальной трети |
|------------------------|---------------------------------|---------------------------|------------------------------|
| 45 лет и младше (n=5)  | 3 (60 %)                        | 2 (40 %)                  | 0 (0 %)                      |
| 46–59 лет (n=43)       | 17 (39,5 %)                     | 19 (44 %)                 | 7 (16,5 %)                   |
| 60 лет и старше (n=87) | 49 (56 %)                       | 32 (37 %)                 | 6 (7 %)                      |

**Примечание** –  $P = 0,27$  – доверительный уровень вероятности критерия Хи-квадрат при сравнении групп больных ИБС различного возраста по уровню поражения ПМЖВ ЛКА



**Таблица 8** – Распределение больных с различным уровнем поражения правой коронарной артерии и различным возрастом дебюта ишемической болезни сердца

| Возраст больных ИБС     | Поражение в проксимальной трети | Поражение в средней трети | Поражение в дистальной трети |
|-------------------------|---------------------------------|---------------------------|------------------------------|
| 45 лет и младше (n=10)  | 6 (60 %)                        | 2 (20 %)                  | 2 (20 %)                     |
| 46–59 лет (n=76)        | 44 (58 %)                       | 11 (14,5 %)               | 28 (27,5 %)                  |
| 60 лет и старше (n=129) | 72 (56 %)                       | 46 (36 %)                 | 11 (8 %)                     |

**Примечание** –  $P=0,5$  – доверительный уровень вероятности критерия Хи-квадрат при сравнении групп больных ИБС с различным возрастом дебюта заболевания по уровню поражения ПКА

Анализ количества пораженных коронарных сосудов (однососудистое, двухсосудистое или многососудистое поражение – 3 и более пораженных сосудов) не выявил статистически значимых отличий между группами больных ИБС с различным возрастом дебюта заболевания ( $p>0,017$  с учетом поправки Бонферрони, таблица 9).

**Таблица 9** – Распределение больных с различным количеством пораженных коронарных сосудов и различным возрастом дебюта ишемической болезни сердца

| Возраст больных ИБС     | Однососудистое поражение | Двухсосудистое поражение | Многососудистое поражение | P              |
|-------------------------|--------------------------|--------------------------|---------------------------|----------------|
| 45 лет и младше (n=16)  | 2 (12,5 %)               | 9 (56 %)                 | 5 (31,5 %)                | $P_{1,2}=0,16$ |
| 46–59 лет (n=102)       | 31 (30 %)                | 34 (33 %)                | 37 (37 %)                 | $P_{2,3}=0,02$ |
| 60 лет и старше (n=157) | 28 (18 %)                | 48 (31 %)                | 81 (51%)                  | $P_{1,3}=0,16$ |

**Примечание** – P – доверительный уровень вероятности точного критерия Фишера с поправкой Бонферрони (уровень статистической значимости  $p<0,017$ ) при сравнении групп больных ИБС с различным возрастом дебюта заболевания по количеству пораженных сосудов

## 2.8 Методы статистической обработки полученных результатов

Выполнена статистическая обработка результатов клинического обследования 425 больных ИБС и 220 человек сопоставимого возраста из группы сравнения без клинических и ангиографических признаков ИБС с использованием пакетов специализированных компьютерных программ Statistica 10.0 (StatSoft Inc.) и SPSS 11.5 for Windows (SPSS Inc.).

Анализ различия частот в двух и более независимых группах проводился при помощи метода таблиц сопряженности с использованием точного двухстороннего критерия Фишера или критерия Хи-квадрат с поправкой Бонферрони. Для определения рисков вычислялось отношение шансов (OR).

Для проверки однородности количественных признаков в различных группах использовался однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) и тест Шеффе для множественных сравнений. Для оценки влияния качественных признаков на зависимую переменную проводился однофакторный дисперсионный анализ [Кобзарь А.И., 2006]. Для оценки взаимосвязи количественных параметров вычислялся коэффициент корреляции.

Для построения прогностической функции по заболеваемости ИБС использовался метод пошагового дискриминантного анализа.

### ГЛАВА 3

## **PRO12ALA ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНА РЕЦЕПТОРА АКТИВАТОРА ПРОЛИФЕРАЦИИ ПЕРОКСИСОМ- $\gamma$ 2, L162V ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНА РЕЦЕПТОРА АКТИВАТОРА ПРОЛИФЕРАЦИИ ПЕРОКСИСОМ- $\alpha$ И ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА**

### **3.1 Распределение Pro12Pro, Pro12Ala, Ala12Ala генотипов и встречаемость Pro12 и Ala12 аллелей гена рецептора активатора пролиферации пероксисом- $\gamma$ 2 в группах обследованных и распространенность традиционных факторов риска ишемической болезни сердца**

В настоящем исследовании Pro12Ala полиморфизм гена PPAR- $\gamma$ 2 был идентифицирован у 278 больных ИБС и 220 человек сопоставимого возраста без клинических и ангиографических (в случае проведения коронароангиографии) признаков ИБС.

Изучены распределение Pro12Pro, Pro12Ala, Ala12Ala генотипов и встречаемость Pro12 и Ala12 аллелей гена PPAR- $\gamma$ 2 у обследованных пациентов с ИБС и в группе сравнения, а также распространенность традиционных факторов риска заболевания у носителей различных генотипов и аллелей изучаемого генетического полиморфизма.

#### **3.1.1 Распределение Pro12Pro, Pro12Ala, Ala12Ala генотипов и встречаемость Pro12 и Ala12 аллелей гена рецептора активатора пролиферации пероксисом- $\gamma$ 2 у больных ишемической болезнью сердца и в группе сравнения без ишемической болезни сердца.**

Проведен анализ распределения Pro12Pro, Pro12Ala, Ala12Ala генотипов и встречаемости Pro12 и Ala12 аллелей гена PPAR- $\gamma$ 2 у больных ИБС и в группе сравнения без клинических и ангиографических признаков ИБС (таблица 10).

**Таблица 10** – Распределение Pro12Pro, Pro12Ala и Ala12Ala генотипов и встречаемость Pro12 и Ala12 аллелей гена рецептора активатора пролиферации пероксисом- $\gamma$ 2 у больных ишемической болезнью сердца и в группе сравнения без ишемической болезни сердца

| Группа обследованных                                                                                                                                                                                             | Генотип гена PPAR- $\gamma$ 2 |           |           |                             |                     | Встречаемость аллеля          |       |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|-----------|-----------|-----------------------------|---------------------|-------------------------------|-------|
|                                                                                                                                                                                                                  | Pro12 Pro                     | Pro12 Ala | Ala12 Ala | Pro12Pro                    | Pro12Ala + Ala12Ala | Pro12                         | Ala12 |
| Больные ИБС (n=278)                                                                                                                                                                                              | 205 (74%)                     | 64 (23%)  | 9 (3%)    | 205 (74%)                   | 73 (26%)            | 0,85                          | 0,15  |
| Группа сравнения (n=220)                                                                                                                                                                                         | 187 (85%)                     | 31 (14%)  | 2 (1%)    | 187 (85%)                   | 33 (15%)            | 0,92                          | 0,08  |
| p                                                                                                                                                                                                                | 0,004                         |           |           | 0,0008                      |                     | 0,0003                        |       |
| OR                                                                                                                                                                                                               | —                             |           |           | 2,02, CI:1,28÷3,19, p=0,001 |                     | 2,002, CI:1,32÷3,04, p=0,0006 |       |
| <b>Примечание</b> – P – доверительный уровень вероятности при проверке однородности распределения генотипов и встречаемости аллелей при сравнении группы больных ИБС и обследованных из группы сравнения без ИБС |                               |           |           |                             |                     |                               |       |

Pro12Ala и Ala12Ala генотипы, Ala12 аллель выявлялись чаще у больных ИБС, чем в группе сравнения без ИБС ( $p=0,0008$  и  $p=0,0003$ , соответственно). Кроме этого, носительство Pro12Ala и Ala12Ala генотипов, Ala12 аллеля повышало риск ИБС в 2 раза (OR=2,02, CI:1,28÷3,19,  $p=0,003$ , OR=2,002, CI:1,32÷3,04,  $p=0,0006$ , соответственно, таблица 10).

Проведен анализ распределения различных генотипов Pro12Ala полиморфизма гена PPAR- $\gamma$ 2 у больных ИБС и обследованных из группы сравнения различного пола. Не выявлено гендерных различий встречаемости Pro12Pro, Pro12Ala и Ala12Ala генотипов и Pro12 и Ala12 аллелей у больных ИБС и обследованных из группы сравнения без ИБС ( $p>0,05$ , таблица 11).

**Таблица 11** – Гендерное распределение больных ишемической болезнью сердца и обследованных из группы сравнения – носителей Pro12Pro, Pro12Ala и Ala12Ala генотипов и встречаемость Pro12 и Ala12 аллелей гена рецептора активатора пролиферации пероксисом- $\gamma$ 2

| Группа обследованных                                                                                                                                                                                                    | Генотип гена PPAR- $\gamma$ 2 |             |           |              |                     | Встречаемость аллеля |       |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|-------------|-----------|--------------|---------------------|----------------------|-------|
|                                                                                                                                                                                                                         | Pro12 Pro                     | Pro12 Ala   | Ala12 Ala | Pro12Pro     | Pro12Ala + Ala12Ala | Pro12                | Ala12 |
| 1. Больные ИБС мужского пола (n=248)                                                                                                                                                                                    | 183<br>(74%)                  | 59<br>(24%) | 6<br>(2%) | 183<br>(74%) | 65<br>(26%)         | 0,86                 | 0,14  |
| 2. Больные ИБС женского пола (n=49)                                                                                                                                                                                     | 33<br>(67%)                   | 13<br>(27%) | 3<br>(6%) | 33<br>(67%)  | 16<br>(33%)         | 0,81                 | 0,19  |
| <b>p</b>                                                                                                                                                                                                                | P=0,25                        |             |           | P=0,09       |                     | P=0,05               |       |
| 3. Обследованные из группы сравнения без ИБС мужского пола (n=95)                                                                                                                                                       | 82<br>(86%)                   | 12<br>(13%) | 1<br>(1%) | 82<br>(86%)  | 13<br>(14%)         | 0,93                 | 0,07  |
| 4. Обследованные из группы сравнения без ИБС женского пола (n=125)                                                                                                                                                      | 105<br>(84%)                  | 19<br>(15%) | 1<br>(1%) | 105<br>(84%) | 20<br>(16%)         | 0,92                 | 0,08  |
| <b>p</b>                                                                                                                                                                                                                | P=0,85                        |             |           | P=0,14       |                     | P=0,13               |       |
| <b>Примечание</b> – P – доверительный уровень вероятности при проверке однородности распределения генотипов и встречаемости аллелей при сравнении групп больных ИБС и обследованных из группы сравнения различного пола |                               |             |           |              |                     |                      |       |

### 3.1.2 Традиционные факторы риска у больных ишемической болезнью сердца – носителей Pro12Pro, Pro12Ala, Ala12Ala генотипов гена рецептора активатора пролиферации пероксисом- $\gamma$ 2

Произведен анализ таких традиционных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, как гипертоническая болезнь, наследственность, отягощенная по ИБС, курение, дислипидемия, ожирение и избыточная масса тела, у больных ИБС – носителей Pro12Pro, Pro12Ala и Ala12Ala генотипов гена PPAR- $\gamma$ 2.

Встречаемость традиционных факторов риска ИБС статистически значимо не различалась у носителей Pro12Pro, Pro12Ala и Ala12Ala генотипов гена PPAR- $\gamma$ 2 (таблица 12).

**Таблица 12** – Встречаемость традиционных факторов риска заболевания у больных ишемической болезнью сердца – носителей Pro12Pro, Pro12Ala и Ala12Ala генотипов гена рецептора активатора пролиферации пероксисом- $\gamma$ 2

| Традиционные факторы риска ИБС                                                                                                                                                          | Генотип Pro12Ala полиморфизма гена PPAR- $\gamma$ 2 |                     | P    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|---------------------|------|
|                                                                                                                                                                                         | Pro12Pro                                            | Pro12Ala + Ala12Ala |      |
| Гипертоническая болезнь                                                                                                                                                                 | 191 (96%)                                           | 63 (90%)            | 0,06 |
| Без гипертонической болезни                                                                                                                                                             | 8 (4%)                                              | 7 (10%)             |      |
| Наследственность, отягощенная по ИБС                                                                                                                                                    | 36 (35%)                                            | 13 (34%)            | 0,16 |
| Неотягощенная наследственность                                                                                                                                                          | 67 (65%)                                            | 25 (66%)            |      |
| Курящие                                                                                                                                                                                 | 101 (60,5%)                                         | 38 (58,5%)          | 0,11 |
| Некурящие                                                                                                                                                                               | 66 (39,5%)                                          | 27 (41,5%)          |      |
| Дислипидемия                                                                                                                                                                            | 94 (46%)                                            | 28 (38%)            | 0,06 |
| Без дислипидемии                                                                                                                                                                        | 110 (54%)                                           | 46 (62%)            |      |
| Избыточная масса тела                                                                                                                                                                   | 69 (35%)                                            | 29 (43%)            | 0,11 |
| Нормальная масса тела                                                                                                                                                                   | 128 (65%)                                           | 38 (57%)            |      |
| Ожирение                                                                                                                                                                                | 61 (31%)                                            | 21 (31%)            | 0,12 |
| Без ожирения                                                                                                                                                                            | 136 (69%)                                           | 47 (69%)            |      |
| <b>Примечание</b> – P – доверительный уровень вероятности при проверке однородности при сравнении групп больных ИБС с различными генотипами Pro12Ala полиморфизма гена PPAR- $\gamma$ 2 |                                                     |                     |      |

В таблице 13 приведены результаты исследования липидного спектра крови у включенных в исследование больных ИБС.

**Таблица 13** – Показатели липидного спектра сыворотки крови у больных ишемической болезнью сердца – носителей Pro12Pro, Pro12Ala и Ala12Ala генотипов гена рецептора активатора пролиферации пероксисом- $\gamma$ 2

| Генотип                                                                                                                                                                                                                | ОХС, ммоль/л | ХС ЛПНП, ммоль/л | ХС ЛПВП, ммоль/л | ТГ, ммоль/л |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|------------------|------------------|-------------|
| Pro12Pro (n=205)                                                                                                                                                                                                       | 4,92±0,07    | 3,03±0,07        | 1,03±0,02        | 1,85±0,08   |
| Pro12Ala+Ala12Ala (n=73)                                                                                                                                                                                               | 4,95±0,23    | 2,92±0,15        | 1,04±0,04        | 1,71±0,13   |
| p                                                                                                                                                                                                                      | 0,12         | 0,9              | 0,46             | 0,65        |
| <b>Примечание</b> – P – доверительный уровень вероятности при проверке однородности сравниваемых показателей липидного спектра крови у больных ИБС с различными генотипами Pro12Ala полиморфизма гена PPAR- $\gamma$ 2 |              |                  |                  |             |

Анализ показателей липидного спектра крови не выявил статистически значимых различий у больных ИБС – носителей Pro12Pro и суммы Pro12Ala и Ala12Ala генотипов гена PPAR- $\gamma$ 2 ( $p>0,05$ , таблица 13).

### **3.2 Распределение L162L и L162V генотипов и встречаемость L162 и V162 аллелей гена рецептора активатора пролиферации пероксисом- $\alpha$ в группах обследованных и распространенность традиционных факторов риска ишемической болезни сердца**

L162V полиморфизм гена PPAR- $\alpha$  определялся у 414 больных ИБС и у 220 обследованных сопоставимого возраста без ИБС, которые составили группу сравнения. Исследованы распределение L162L и L162V генотипов и встречаемость L162 и V162 аллелей гена PPAR- $\alpha$  у пациентов с ИБС и в группе сравнения без ИБС, а также изучена распространенность традиционных факторов риска заболевания у больных ИБС – носителей различных генотипов и аллелей данного генетического полиморфизма.

#### **3.2.1 Распределение L162L и L162V генотипов и встречаемость L162 и V162 аллелей гена рецептора активатора пролиферации пероксисом- $\alpha$ у больных ишемической болезнью сердца и в группе сравнения без ишемической болезни сердца**

Анализ распределения L162L, L162V генотипов гена PPAR- $\alpha$  у больных ИБС и в группе сравнения без ИБС выявил следующие статистически значимые различия. L162V генотип гена PPAR- $\alpha$  статистически значимо чаще встречался у больных ИБС, чем в группе сравнения без ИБС ( $p=0,004$ , таблица 14). При этом носительство L162V генотипа ассоциировалось с увеличением риска ИБС в 2,13 раза (OR=2,13; CI:1,16÷3,9;  $p=0,008$ , таблица 14).

Распределение частот L162 и V162 аллелей статистически значимо различалось ( $p<0,005$ , табл. 14). Встречаемость V162 аллеля была выше в группе больных ИБС, чем в группе сравнения, и носительство V162 аллеля ассоциировалось с увеличением риска ИБС в 2,2 раза (OR=2,21; CI:1,21÷4,01, таблица 14).

**Таблица 14** – Распределение L162L и L162V генотипов и встречаемость L162 и V162 аллелей гена рецептора активатора пролиферации пероксисом- $\alpha$  у больных ишемической болезнью сердца и в группе сравнения без ишемической болезни сердца

| Группа обследованных                                                                                                                                                                                             | Генотип гена PPAR- $\alpha$ |              | Встречаемость аллеля  |       |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|--------------|-----------------------|-------|
|                                                                                                                                                                                                                  | L162L                       | L162V        | L162                  | V162  |
| Больные ИБС (n=414)                                                                                                                                                                                              | 358<br>(86%)                | 56<br>(14%)  | 0,932                 | 0,068 |
| Группа сравнения без ИБС (n=220)                                                                                                                                                                                 | 206<br>(93,6%)              | 14<br>(6,4%) | 0,963                 | 0,037 |
| p                                                                                                                                                                                                                | 0,004                       |              | <0,005                |       |
| OR                                                                                                                                                                                                               | OR=2,13; CI:1,16÷3,9        |              | OR=2,21; CI:1,21÷4,01 |       |
| <b>Примечание</b> – P – доверительный уровень вероятности при проверке однородности распределения генотипов и встречаемости аллелей при сравнении группы больных ИБС и обследованных из группы сравнения без ИБС |                             |              |                       |       |

Проведен анализ распределения различных генотипов L162V полиморфизма гена PPAR- $\alpha$  у больных ИБС и обследованных из группы сравнения различного пола. Не выявлено гендерных различий встречаемости L162V генотипа и V162 аллеля у больных ИБС и у обследованных из группы сравнения без ИБС ( $p > 0,05$ , таблица 15).

**Таблица 15** – Гендерное распределение больных ишемической болезнью сердца и обследованных из группы сравнения – носителей L162L и L162V генотипов и встречаемость L162 и V162 аллелей гена рецептора активатора пролиферации пероксисом- $\alpha$

| Группа обследованных                                                                                                                                                                                     | Генотип гена PPAR- $\alpha$ |             | Встречаемость аллеля |      |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|-------------|----------------------|------|
|                                                                                                                                                                                                          | L162L                       | L162V       | L162                 | V162 |
| 1. Больные ИБС мужского пола (n=354)                                                                                                                                                                     | 306<br>(86%)                | 48<br>(14%) | 0,96                 | 0,04 |
| 2. Больные ИБС женского пола (n=60)                                                                                                                                                                      | 52<br>(87%)                 | 8<br>(13%)  | 0,93                 | 0,07 |
| p                                                                                                                                                                                                        | P=0,16                      |             | P=0,18               |      |
| 3. Обследованные из группы сравнения без ИБС мужского пола (n=95)                                                                                                                                        | 89<br>(94%)                 | 6<br>(6%)   | 0,97                 | 0,03 |
| 4. Обследованные из группы сравнения без ИБС женского пола (n=125)                                                                                                                                       | 117<br>(94%)                | 8<br>(6%)   | 0,97                 | 0,03 |
| p                                                                                                                                                                                                        | P=0,22                      |             | P=0,22               |      |
| <b>Примечание</b> – P – доверительный уровень вероятности при проверке однородности распределения генотипов и аллелей при сравнении групп больных ИБС, обследованных из группы сравнения различного пола |                             |             |                      |      |



### 3.2.2 Традиционные факторы риска у больных ишемической болезнью сердца – носителей L162L и L162V генотипов гена рецептора активатора пролиферации пероксисом- $\alpha$

У больных ИБС – носителей различных генотипов L162V полиморфизма гена PPAR- $\alpha$  был произведен анализ таких традиционных факторов риска заболевания, как гипертоническая болезнь, отягощенная по ИБС наследственность, курение, дислипидемия, ожирение, избыточная масса тела и сахарный диабет 2 типа. Результаты анализа представлены в таблице 16.

**Таблица 16** – Встречаемость традиционных факторов риска заболевания у больных ишемической болезнью сердца – носителей L162L и L162V генотипов гена рецептора активатора пролиферации пероксисом- $\alpha$ .

| Традиционный фактор риска ИБС        | Генотип L162V полиморфизма гена PPAR- $\alpha$ |            | P    |
|--------------------------------------|------------------------------------------------|------------|------|
|                                      | L162L                                          | L162V      |      |
| Гипертоническая болезнь              | 330 (95%)                                      | 51 (94%)   | 0,24 |
| Без гипертонической болезни          | 17 (5%)                                        | 3 (6%)     |      |
| Наследственность, отягощенная по ИБС | 83 (39%)                                       | 12 (37,5%) | 0,15 |
| Неотягощенная наследственность       | 130 (61%)                                      | 20 (62,5%) |      |
| Курящие                              | 193 (62%)                                      | 28 (60%)   | 0,12 |
| Некурящие                            | 118 (38%)                                      | 19 (40%)   |      |
| Дислипидемия                         | 138 (38,5%)                                    | 18 (32%)   | 0,12 |
| Без дислипидемии                     | 220 (61,5%)                                    | 38 (68%)   |      |
| Избыточная масса тела                | 125 (37%)                                      | 17 (31%)   | 0,08 |
| Нормальная масса тела                | 213 (63%)                                      | 38 (69%)   |      |
| Ожирение                             | 94 (28%)                                       | 14 (26%)   | 0,13 |
| Без ожирения                         | 242 (72%)                                      | 40 (74%)   |      |
| Сахарный диабет 2 типа               | 65 (18,5%)                                     | 11 (25%)   | 0,14 |
| Без сахарного диабета                | 286 (81,5%)                                    | 33 (75%)   |      |

**Примечание** – P – доверительный уровень вероятности при проверке однородности при сравнении групп больных ИБС с различными генотипами L162V полиморфизма гена PPAR- $\alpha$ .

Встречаемость традиционных факторов риска заболевания, статистически значимо не различалась у больных ИБС – носителей L162L и L162V генотипов гена PPAR- $\alpha$  ( $p>0,05$ ).

Проанализированы показатели липидного спектра крови у больных ИБС – носителей L162L и L162V генотипов гена PPAR- $\alpha$  (таблица 17).

**Таблица 17** – Показатели липидного спектра сыворотки крови у больных ишемической болезнью сердца – носителей L162L и L162V генотипов гена рецептора активатора пролиферации пероксисом- $\alpha$

| Генотип       | ОХС, ммоль/л | ХС ЛПНП,<br>ммоль/л | ХС ЛПВП,<br>ммоль/л | ТГ, ммоль/л |
|---------------|--------------|---------------------|---------------------|-------------|
| L162L (n=358) | 4,94±0,07    | 3,07±0,07           | 1,09±0,02           | 1,81±0,06   |
| L162V (n=56)  | 4,95±0,2     | 3,04±0,19           | 1,13±0,05           | 1,95±0,2    |
| p             | 0,62         | 0,77                | 0,75                | 0,07        |

**Примечание** – P – доверительный уровень вероятности при проверке однородности сравниваемых показателей липидного спектра крови у больных ИБС с различными генотипами L162V полиморфизма гена PPAR- $\alpha$

Анализ показателей липидного спектра крови не выявил статистически значимых различий у больных ИБС – носителей L162L и L162V генотипов гена PPAR- $\alpha$  ( $p > 0,05$ , таблица 17).

### **3.3 Особенности клинического течения заболевания у больных ишемической болезнью сердца – носителей Pro12Pro, Pro12Ala, Ala12Ala генотипов гена рецептора активатора пролиферации пероксисом- $\gamma$ 2, L162L и L162V генотипов гена рецептора активатора пролиферации пероксисом- $\alpha$**

Следующим этапом исследования была оценка особенностей течения ИБС, наиболее значимых с клинических позиций, у обследованных пациентов – носителей Pro12Pro, Pro12Ala, Ala12Ala генотипов гена PPAR- $\gamma$ 2, а также L162L и L162V генотипов гена PPAR- $\alpha$ .

#### **3.3.1 Особенности клинического течения заболевания и частота сочетания с сахарным диабетом 2 типа у больных ишемической болезнью сердца – носителей Pro12Pro, Pro12Ala, Ala12Ala генотипов гена рецептора активатора пролиферации пероксисом- $\gamma$ 2**

Оценка характера дебюта ИБС представляет собой особую значимость с клинических позиций. В рамках настоящего исследования произведен анализ характера дебюта заболевания (ИМ или стенокардия), а также возраста его начала.

Больные ИБС, которым проведено генотипирование по Pro12Ala полиморфизму гена PPAR- $\gamma$ 2, были разделены на две группы с учетом характера дебюта заболевания: с ИМ или стенокардии.

Не выявлено статистически значимых различий характера дебюта ИБС у обследованных пациентов – носителей различных генотипов и аллелей Pro12Ala полиморфизма гена PPAR- $\gamma$ 2 ( $p>0,05$ , таблица 18).

**Таблица 18** – Распределение Pro12Pro, Pro12Ala и Ala12Ala генотипов и встречаемость Pro12 и Ala12 аллелей гена рецептора активатора пролиферации пероксисом- $\gamma$ 2 у больных ишемической болезнью сердца при дебюте заболевания с инфаркта миокарда или стенокардии

| Группа обследованных                                                                                                                                                           | Генотип гена PPAR- $\gamma$ 2 |               |             |                |                     | Встречаемость аллеля |       |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|---------------|-------------|----------------|---------------------|----------------------|-------|
|                                                                                                                                                                                | Pro12 Pro                     | Pro12 Ala     | Ala12 Ala   | Pro12 Pro      | Pro12Ala + Ala12Ala | Pro12                | Ala12 |
| Дебют ИБС с ИМ (n=119)                                                                                                                                                         | 90<br>(75,6%)                 | 26<br>(21,8%) | 3<br>(2,6%) | 90<br>(75,6%)  | 29<br>(24,4%)       | 0,87                 | 0,13  |
| Дебют ИБС со стенокардии (n=149)                                                                                                                                               | 108<br>(72,5%)                | 36<br>(24,2%) | 5<br>(3,3%) | 108<br>(72,5%) | 41<br>(27,5%)       | 0,85                 | 0,15  |
| p                                                                                                                                                                              | 0,79                          |               |             | 0,09           |                     | 0,08                 |       |
| <b>Примечание</b> – P – доверительный уровень вероятности при проверке однородности распределения генотипов и аллелей при сравнении группы больных ИБС с различным дебютом ИБС |                               |               |             |                |                     |                      |       |

С учетом возраста дебюта ИБС обследованные пациенты были разделены на три группы: с началом заболевания в возрасте 45 лет и младше, в возрасте 46–59 лет, а также в возрасте 60 лет и старше.

Группа пациентов с дебютом ИБС в возрасте старше 59 лет была не сопоставима с двумя другими возрастными группами по таким факторам риска заболевания, как курение, сахарный диабет, наличие избыточной массы тела или ожирения (таблица 2), вследствие чего производился анализ распределения Pro12Ala и Ala12Ala генотипов гена PPAR- $\gamma$ 2 между группами пациентов с дебютом заболевания в возрасте 45 лет и младше и в возрасте 46–59 лет, которые были однородны по традиционным факторам риска ИБС.

Носительство Pro12Ala и Ala12Ala генотипов, Ala12 аллеля изучаемого гена встречалось статистически значимо чаще у пациентов с дебютом ИБС в возрасте 45 лет и младше, чем в группе с дебютом в возрасте 46–59 лет ( $p=0,002$ , и  $p=0,0001$ , соответственно, таблица 19).

**Таблица 19** – Распределение Pro12Pro, Pro12Ala и Ala12Ala генотипов и встречаемость Pro12 и Ala12 аллелей гена рецептора активатора пролиферации пероксисом- $\gamma$ 2 у больных ишемической болезнью сердца при дебюте заболевания в различном возрасте

| Группа больных ИБС                                                                                                                                                                      | Генотип гена PPAR- $\gamma$ 2 |            |           |               |                    | Встречаемость аллеля |       |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|------------|-----------|---------------|--------------------|----------------------|-------|
|                                                                                                                                                                                         | Pro12 Pro                     | Pro12 Ala  | Ala12 Ala | Pro12 Pro     | Pro12Ala +Ala12Ala | Pro12                | Ala12 |
| Дебют ИБС в возрасте 45 лет и младше (n=47)                                                                                                                                             | 26 (55%)                      | 16 (34%)   | 5 (11%)   | 26 (55%)      | 21 (45%)           | 0,72                 | 0,28  |
| Больные с дебютом ИБС в возрасте 46–59 лет (n=140)                                                                                                                                      | 110 (78,6%)                   | 29 (20,7%) | 1 (0,7%)  | 110 (78,6%)   | 30 (21,4%)         | 0,89                 | 0,11  |
| Больные с дебютом в возрасте 60 лет и старше (n=99)                                                                                                                                     | 75 (76%)                      | 21 (21%)   | 3 (3%)    | 75 (76%)      | 24 (24%)           | 0,86                 | 0,14  |
| $P_{(1,2)}$<br>$P_{(2,3)}$                                                                                                                                                              | 0,0007<br>0,44                |            |           | 0,002<br>0,11 |                    | 0,0001<br>0,08       |       |
| <b>Примечание</b> – P – доверительный уровень вероятности при проверке однородности распределения генотипов и аллелей при сравнении группы больных ИБС с различным возрастом дебюта ИБС |                               |            |           |               |                    |                      |       |

Изучение новых факторов риска ИМ в возрасте 45 лет и младше крайне актуально с клинических позиций, в связи с чем проведен анализ распределения Pro12Pro, Pro12Ala и Ala12Ala генотипов и встречаемости Pro12 и Ala12 аллелей гена PPAR- $\gamma$  у больных ИБС с развитием ИМ в возрасте 45 лет и младше, а также в группе сравнения. В группу сравнения включены лица без клинических и ангиографических признаков ИБС сопоставимого возраста (45 лет и младше). Результаты анализа представлены в таблице 20.

Pro12Ala и Ala12Ala генотипы выявлялись статистически значимо чаще у пациентов с развитием ИМ в молодом возрасте по сравнению с их встречаемостью у обследованных из группы сравнения в возрасте 45 лет и младше ( $p=0,01$ , таблица 20) и их носительство было связано с повышением риска ИМ в молодом возрасте в 2,84 раза (OR=2,84; CI:1,21÷6,68, таблица 20). Носительство Ala12 аллеля ассоциировалось с повышением риска ИМ в молодом возрасте в 2,49 раза (OR=2,49; CI:1,2÷5,16, таблица 20).

**Таблица 20** – Распределение Pro12Pro, Pro12Ala и Ala12Ala генотипов и встречаемость Pro12 и Ala12 аллелей гена рецептора активатора пролиферации пероксисом- $\gamma$ 2 у больных ишемической болезнью сердца с развитием инфаркта миокарда в возрасте 45 лет и младше и в группе сравнения без ишемической болезни сердца сопоставимого возраста

| Группа обследованных                                                                                                                                                                                                                                 | Генотип гена PPAR- $\gamma$ 2 |           |           |                    |                     | Встречаемость аллеля |       |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|-----------|-----------|--------------------|---------------------|----------------------|-------|
|                                                                                                                                                                                                                                                      | Pro12 Pro                     | Pro12 Ala | Ala12 Ala | Pro12 Pro          | Pro12Ala + Ala12Ala | Pro12                | Ala12 |
| ИМ в возрасте 45 лет и младше (n=34)                                                                                                                                                                                                                 | 20 (59%)                      | 12 (35%)  | 2 (6%)    | 20 (59%)           | 14 (41%)            | 0,76                 | 0,24  |
| Группа сравнения сопоставимого возраста (n=91)                                                                                                                                                                                                       | 73 (80%)                      | 16 (18%)  | 2 (2%)    | 73 (80%)           | 18 (20%)            | 0,89                 | 0,11  |
| p                                                                                                                                                                                                                                                    | 0,04                          |           |           | 0,01               |                     | 0,01                 |       |
| OR                                                                                                                                                                                                                                                   |                               |           |           | 2,84; CI:1,21÷6,68 |                     | 2,49; CI:1,2÷5,16    |       |
| <b>Примечание</b> – P – доверительный уровень вероятности при проверке однородности распределения генотипов и аллелей при сравнении группы больных ИБС с развитием ИМ в возрасте 45 лет и младше и в группе сравнения без ИБС сопоставимого возраста |                               |           |           |                    |                     |                      |       |

Не менее значимой с клинических позиций является оценка обширности поражения миокарда при развитии ИМ, вследствие чего была изучена частота развития ИМ без зубца Q и с зубцом Q у больных ИБС – носителей различных генотипов Pro12Ala полиморфизма гена PPAR- $\gamma$ 2. Распределение Pro12Pro, Pro12Ala и Ala12Ala генотипов и встречаемость Pro12 и Ala12 аллелей гена PPAR- $\gamma$ 2 статистически значимо не различались у больных ИБС с развитием ИМ с зубцом Q и без зубца Q (таблица 21,  $p>0,05$ ).

**Таблица 21** – Распределение Pro12Pro, Pro12Ala и Ala12Ala генотипов и встречаемость Pro12 и Ala12 аллелей гена рецептора активатора пролиферации пероксисом- $\gamma$ 2 у больных ишемической болезнью сердца при развитии инфаркта миокарда с зубцом Q и без зубца Q

| Группа больных ИБС                                                                                                                                                                             | Генотип гена PPAR- $\gamma$ 2 |           |           |           |                    | Встречаемость аллеля |       |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|-----------|-----------|-----------|--------------------|----------------------|-------|
|                                                                                                                                                                                                | Pro12 Pro                     | Pro12 Ala | Ala12 Ala | Pro12 Pro | Pro12Ala+ Ala12Ala | Pro12                | Ala12 |
| Развитие ИМ с зубцом Q (n=163)                                                                                                                                                                 | 118 (72%)                     | 40 (25%)  | 5 (3%)    | 118 (72%) | 45 (28%)           | 0,85                 | 0,15  |
| Развитие ИМ без зубца Q (n=46)                                                                                                                                                                 | 33 (72%)                      | 10 (22%)  | 3 (6%)    | 33 (72%)  | 13 (28%)           | 0,83                 | 0,17  |
| p                                                                                                                                                                                              | 0,55                          |           |           | 0,15      |                    | 0,11                 |       |
| <b>Примечание</b> – P – доверительный уровень вероятности при проверке однородности распределения генотипов и аллелей при сравнении группы больных ИБС с развитием ИМ с зубцом Q и без зубца Q |                               |           |           |           |                    |                      |       |

Проведен анализ распределения различных генотипов Pro12Ala полиморфизма гена PPAR- $\gamma$ 2 у больных ИБС без перенесенных ИМ, с одним ИМ и повторным ИМ (два и более ИМ). Достоверная связь с количеством перенесенных ИМ и встречаемостью Pro12Pro, Pro12Ala и Ala12Ala генотипов, Pro12 и Ala12 аллелей гена PPAR- $\gamma$ 2 не выявлена ( $p > 0,05$ , таблица 22).

**Таблица 22** – Распределение генотипов Pro12Pro, Pro12Ala и Ala12Ala и встречаемость Pro12 и Ala12 аллелей гена рецептора активатора пролиферации пероксисом- $\gamma$ 2 у больных ишемической болезнью сердца с различным количеством перенесенных инфарктов миокарда

| Группа больных ишемической болезнью сердца                                                                                                                                                                   | Генотип гена PPAR- $\gamma$ 2 |             |           |              |                     | Встречаемость аллеля |       |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|-------------|-----------|--------------|---------------------|----------------------|-------|
|                                                                                                                                                                                                              | Pro12 Pro                     | Pro12 Ala   | Ala12 Ala | Pro12 Pro    | Pro12Ala + Ala12Ala | Pro12                | Ala12 |
| 1. Без ИМ (n=75)                                                                                                                                                                                             | 54<br>(72%)                   | 20<br>(27%) | 1<br>(1%) | 54<br>(72%)  | 21<br>(28%)         | 0,85                 | 0,15  |
| 2. Один ИМ (n=178)                                                                                                                                                                                           | 125<br>(70%)                  | 46<br>(26%) | 7<br>(4%) | 125<br>(70%) | 53<br>(30%)         | 0,83                 | 0,17  |
| 3. Повторный ИМ (n=38)                                                                                                                                                                                       | 29<br>(76%)                   | 6<br>(16%)  | 3<br>(8%) | 31<br>(76%)  | 7<br>(24%)          | 0,84                 | 0,16  |
| p                                                                                                                                                                                                            | p>0,05                        |             |           | p>0,05       |                     | p>0,05               |       |
| <b>Примечание</b> – P – доверительный уровень вероятности при проверке однородности распределения генотипов и встречаемости аллелей при сравнении группы больных ИБС с различным количеством перенесенных ИМ |                               |             |           |              |                     |                      |       |

Произведена оценка распределения Pro12Pro, Pro12Ala и Ala12Ala генотипов и встречаемости Pro12 и Ala12 аллелей гена PPAR- $\gamma$ 2 у обследованных пациентов с различными функциональными классами стенокардии напряжения.

Отмечалась тенденция к нарастанию встречаемости Pro12Ala и Ala12Ala генотипов, а также Ala12 аллеля у больных ИБС со стенокардией высоких функциональных классов (III–IV ФК) ( $p=0,09$  и  $p=0,1$  соответственно, таблица 23).

**Таблица 23** – Распределение Pro12Pro, Pro12Ala и Ala12Ala генотипов и встречаемость Pro и Ala12 аллелей гена рецептора активатора пролиферации пероксисом- $\gamma$ 2 у больных ишемической болезнью сердца со стенокардией напряжения различных функциональных классов

| Группа больных ИБС                       | Генотип гена PPAR- $\gamma$ 2 |           |           |           |                    | Встречаемость аллеля |       |
|------------------------------------------|-------------------------------|-----------|-----------|-----------|--------------------|----------------------|-------|
|                                          | Pro12 Pro                     | Pro12 Ala | Ala12 Ala | Pro12 Pro | Pro12Ala +Ala12Ala | Pro12                | Ala12 |
| Стенокардия напряжения I–II ФК (n=164)   | 124 (76%)                     | 33 (20%)  | 7 (4%)    | 124 (76%) | 40 (24%)           | 0,86                 | 0,14  |
| Стенокардия напряжения III–IV ФК (n=106) | 76 (72%)                      | 28 (26%)  | 2 (2%)    | 76 (72%)  | 30 (28%)           | 0,85                 | 0,15  |
| p                                        | 0,34                          |           |           | 0,09      |                    | 0,1                  |       |

**Примечание** – P – доверительный уровень вероятности при проверке однородности распределения генотипов и аллелей при сравнении групп больных ИБС с развитием ИМ со стенокардией напряжения различных функциональных классов

Распределение Pro12Pro, Pro12Ala и Ala12Ala генотипов и встречаемость Pro12 и Ala12 аллелей гена PPAR- $\gamma$ 2 статистически значимо не различались в группах больных ИБС в сочетании с сахарным диабетом 2 типа и в группе сравнения без ИБС с сахарным диабетом 2 типа ( $p > 0,05$ , таблица 24).

**Таблица 24** – Распределение Pro12Pro, Pro12Ala и Ala12Ala генотипов и встречаемость Pro12 и Ala12 аллелей гена рецептора активатора пролиферации пероксисом- $\gamma$ 2 у больных ишемической болезнью сердца и в группе сравнения с сахарным диабетом 2 типа

| Группа обследованных                             | Генотип гена PPAR- $\gamma$ 2 |            |           |           |                    | Встречаемость аллеля |       |
|--------------------------------------------------|-------------------------------|------------|-----------|-----------|--------------------|----------------------|-------|
|                                                  | Pro12Pro                      | Pro12 Ala  | Ala12 Ala | Pro12 Pro | Pro12Ala+ Ala12Ala | Pro12                | Ala12 |
| Сахарный диабет 2 типа у больных ИБС (n=71)      | 59 (83%)                      | 11 (15,5%) | 1 (1,5%)  | 59 (83%)  | 12 (17%)           | 0,91                 | 0,09  |
| Сахарный диабет 2 типа в группе сравнения (n=40) | 36 (90%)                      | 3 (7,5%)   | 1 (2,5%)  | 36 (90%)  | 4 (10%)            | 0,94                 | 0,06  |
| P                                                | 0,45                          |            |           | 0,14      |                    | 0,16                 |       |

**Примечание** – P – доверительный уровень вероятности при проверке однородности распределения генотипов и аллелей при сравнении группы больных ИБС в сочетании с сахарным диабетом 2 типа и группы сравнения с сахарным диабетом 2 типа

Произведен анализ встречаемости различных генотипов и аллелей Pro12Ala полиморфизма гена PPAR- $\gamma$ 2 у больных ИБС в сочетании с сахарным диабетом 2 типа, результаты которого представлены в таблице 25.

**Таблица 25** – Распределение Pro12Pro, Pro12Ala и Ala12Ala генотипов и встречаемость Pro12 и Ala12 аллелей гена рецептора активатора пролиферации пероксисом- $\gamma$ 2 у больных ишемической болезнью сердца в сочетании с сахарным диабетом 2 типа

| Группа обследованных                                                                                                                                                                          | Генотип гена PPAR- $\gamma$ 2 |                  |                 |                     |                           | Встречаемость аллеля |       |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|------------------|-----------------|---------------------|---------------------------|----------------------|-------|
|                                                                                                                                                                                               | Pro12 Pro (n=217)             | Pro12 Ala (n=71) | Ala12 Ala (n=9) | Pro12 Pro (n=217)   | Pro12Ala+ Ala12Ala (n=80) | Pro12                | Ala12 |
| ИБС с сахарным диабетом 2 типа (n=71)                                                                                                                                                         | 59 (83%)                      | 11 (15,5%)       | 1 (1,5%)        | 59 (83%)            | 12 (17%)                  | 0,91                 | 0,09  |
| ИБС без сахарного диабета 2 типа (n=226)                                                                                                                                                      | 158 (70%)                     | 60 (26,5%)       | 8 (3,5%)        | 158 (70%)           | 68 (30%)                  | 0,83                 | 0,17  |
| P                                                                                                                                                                                             | 0,1                           |                  |                 | 0,01                |                           | 0,008                |       |
| OR                                                                                                                                                                                            |                               |                  |                 | 0,47; CI:0,24÷ 0,94 |                           | 0,5; CI:0,27÷ 0,93   |       |
| <b>Примечание</b> – P – доверительный уровень вероятности при проверке однородности распределения генотипов и аллелей при сравнении группы больных ИБС в сочетании с сахарным диабетом 2 типа |                               |                  |                 |                     |                           |                      |       |

Pro12Ala и Ala12Ala генотипы были выявлены у 12 из 71 (17%) больного ИБС с сахарным диабетом 2 типа и у 68 из 226 (30%) больных ИБС без сахарного диабета, что было статистически значимо ( $p=0,01$ ). Кроме этого, носительство Pro12Ala и Ala12Ala генотипов гена PPAR- $\gamma$ 2 было связано с уменьшением риска сахарного диабета 2 типа у больных ИБС в 2 раза (OR=0,47; CI:0,24÷ 0,94, таблица 25).

Среди больных ИБС и сахарным диабетом 2 типа Ala12 аллель встречался статистически значимо чаще по сравнению с его встречаемостью в группе пациентов с ИБС без сахарного диабета 2 типа ( $p=0,008$ , таблица 25). Носительство Ala12 аллеля ассоциировалось с уменьшением риска сахарного диабета 2 типа в 2 раза у больных ИБС (OR=0,5; CI:0,27÷ 0,93, таблица 25).

### **3.3.2 Особенности клинического течения заболевания у больных ишемической болезнью сердца – носителей L162L и L162V генотипов гена рецептора активатора пролиферации пероксисом- $\alpha$**

У больных ИБС с различными генотипами L162V полиморфизма гена PPAR- $\alpha$  произведена оценка характера и возраста дебюта заболевания. Результаты анализа характера дебюта ИБС представлены в таблице 26.



**Таблица 26** – Распределение L162L и L162V генотипов и встречаемость L162 и V162 аллелей гена рецептора активатора пролиферации пероксисом- $\alpha$  у больных ишемической болезнью сердца при дебюте заболевания с инфаркта миокарда или со стенокардии

| Группа обследованных             | Генотип гена PPAR- $\alpha$ |               | Встречаемость аллеля         |      |
|----------------------------------|-----------------------------|---------------|------------------------------|------|
|                                  | L162L                       | L162V         | L162                         | V162 |
| Дебют ИБС с ИМ (n=162)           | 131<br>(80,9%)              | 31<br>(19,1%) | 0,9                          | 0,1  |
| Дебют ИБС со стенокардии (n=240) | 216<br>(90%)                | 24<br>(10%)   | 0,95                         | 0,05 |
| p                                | 0,004                       |               | 0,003                        |      |
| OR                               | 2,13; CI:1,2÷3,79; p=0,01   |               | 2,13; CI:1,22÷3,71; p=0,0075 |      |

**Примечание** – P – доверительный уровень вероятности при проверке однородности распределения генотипов и аллелей при сравнении группы больных ИБС с различным дебютом заболевания

L162V генотип гена PPAR- $\alpha$  выявлялся статистически значимо чаще у больных ИБС с дебютом заболевания с ИМ (p=0,004), чем при дебюте со стенокардии, и был связан с повышением риска дебюта ИБС с ИМ в 2,13 раза (OR=2,13; CI:1,2÷3,79; p=0,01, таблица 26).

Носительство V162 аллеля выявлялось чаще у больных ИБС с дебютом заболевания с ИМ по сравнению с его встречаемостью у больных ИБС с дебютом заболевания со стенокардии с повышением риска дебюта ИБС с ИМ в 2,13 раза (p=0,003; OR=2,13; CI:1,22÷3,71, таблица 26).

Результаты анализа распределения генотипов и аллелей L162V полиморфизма гена PPAR- $\alpha$  у больных ИБС с дебютом заболевания в различном возрасте представлены в таблице 27.

**Таблица 27** – Распределение L162L и L162V генотипов и встречаемость L162 и V162 аллелей гена рецептора активатора пролиферации пероксисом- $\alpha$  у больных ишемической болезнью сердца с дебютом заболевания в различном возрасте

| Группа обследованных                                        | Генотип гена PPAR- $\alpha$ |               | Встречаемость аллеля |       |
|-------------------------------------------------------------|-----------------------------|---------------|----------------------|-------|
|                                                             | L162L                       | L162V         | L162                 | V162  |
| 1. Больные с дебютом ИБС в возрасте 45 лет и младше (n=56)  | 36<br>(64,2%)               | 20<br>(35,8%) | 0,82                 | 0,18  |
| 2. Больные с дебютом ИБС в возрасте 46–59 лет (n=198)       | 177<br>(89,4%)              | 21<br>(10,6%) | 0,95                 | 0,05  |
| 3. Больные с дебютом ИБС в возрасте 60 лет и старше (n=150) | 136<br>(90,7%)              | 14<br>(9,3%)  | 0,954                | 0,046 |
| P <sub>(1,2)</sub>                                          | 0,00002                     |               | 0,00005              |       |
| P <sub>(2,3)</sub>                                          | 0,133                       |               | 0,13                 |       |

**Примечание** – P – доверительный уровень вероятности при проверке однородности распределения генотипов и аллелей при сравнении групп больных ИБС с различным возрастом дебюта заболевания

Распределение L162L и L162V генотипов исследуемого гена оценивалось в группах пациентов с дебютом заболевания в возрасте 45 лет и младше и в возрасте 46–59 лет, которые были однородными по традиционным факторам риска ИБС (таблица 2).

L162V генотип гена PPAR- $\alpha$  выявлялся статистически значимо чаще у больных ИБС с дебютом заболевания в возрасте 45 лет и младше, чем в группе с дебютом ИБС в возрасте 46–59 лет ( $p=0,00002$ , таблица 27). V162 аллель выявлялся статистически значимо чаще у больных ИБС с возрастом дебюта заболевания в 45 лет и младше ( $p=0,00005$ , таблица 27).

Проведен анализ распределения L162L и L162V генотипов и встречаемости L162 и V162 аллелей гена PPAR- $\alpha$  у больных ИБС с развитием ИМ в возрасте 45 лет и младше, а также у обследованных из группы сравнения без клинических и ангиографических признаков ИБС в возрасте 45 лет и младше. Результаты анализа представлены в таблице 28.

L162V генотип выявлялся статистически значимо чаще у пациентов с развитием ИМ в молодом возрасте по сравнению с его встречаемостью у обследованных из группы сравнения в возрасте 45 лет и младше ( $p=0,0002$ , таблица 28) и был связан с повышением риска ИМ в молодом возрасте в 5,48 раза (OR=5,48; CI: 2,21÷13,62, таблица 28).

V162 аллель встречался статистически значимо чаще у обследованных пациентов с развитием ИМ в возрасте 45 лет и младше по сравнению с его встречаемостью в группе сравнения ( $p=0,0004$ , таблица 28). Таким образом, носительство V162 аллеля ассоциировалось с повышением риска ИМ в молодом возрасте в 4,68 раза (OR=4,68; CI: 1,92÷10,44, таблица 28).

**Таблица 28** – Распределение L162L и L162V генотипов и встречаемость L162 и V162 аллелей гена рецептора активатора пролиферации пероксисом- $\alpha$  у больных ишемической болезнью сердца с развитием инфаркта миокарда в возрасте 45 лет и младше и в группе сравнения сопоставимого возраста

| Группа обследованных                            | Генотип гена PPAR- $\alpha$ |          | Встречаемость аллеля |      |
|-------------------------------------------------|-----------------------------|----------|----------------------|------|
|                                                 | L162L                       | L162V    | L162                 | V162 |
| ИМ в возрасте 45 лет и младше (n=41)            | 26 (63%)                    | 15 (37%) | 0,82                 | 0,18 |
| Группа сравнения сопоставимого возраста (n=105) | 95 (90%)                    | 10 (10%) | 0,95                 | 0,05 |
| p                                               | 0,0002                      |          | 0,0004               |      |
| OR                                              | 5,48; CI: 2,21÷13,62        |          | 4,68; CI: 1,92÷10,44 |      |

**Примечание** – P – доверительный уровень вероятности при проверке однородности распределения генотипов и аллелей при сравнении группы больных ИБС с развитием ИМ в возрасте 45 лет и младше и в группе сравнения сопоставимого возраста

Проведен анализ распределения различных генотипов изучаемого полиморфизма гена PPAR- $\alpha$  у больных при развитии ИМ с зубцом Q и без него. Достоверная связь между обширностью поражения миокарда и встречаемостью L162L, L162V генотипов и L162, V162 аллелей гена PPAR- $\alpha$  не выявлена ( $p>0,05$ , таблица 29).

**Таблица 29** – Распределение L162L и L162V генотипов и встречаемость L162 и V162 аллелей гена рецептора активатора пролиферации пероксисом- $\alpha$  у больных ишемической болезнью сердца при развитии инфаркта миокарда с зубцом Q и без зубца Q

| Группа обследованных  | Генотип гена PPAR- $\alpha$ |          | Встречаемость аллеля |      |
|-----------------------|-----------------------------|----------|----------------------|------|
|                       | L162L                       | L162V    | L162                 | V162 |
| ИМ с зубцом Q (n=196) | 163 (83%)                   | 33 (17%) | 0,92                 | 0,08 |
| ИМ без зубца Q (n=67) | 58 (87%)                    | 9 (13%)  | 0,93                 | 0,07 |
| p                     | 0,13                        |          | 0,13                 |      |

**Примечание** – P – доверительный уровень вероятности при проверке однородности распределения генотипов и аллелей при сравнении группы больных ИБС с развитием ИМ с зубцом Q и без зубца Q

При анализе распределения различных генотипов L162V полиморфизма гена PPAR- $\alpha$  у больных ИБС с различным количеством ИМ установлено, что L162V генотип и V162 аллель выявлялись достоверно чаще у больных ИБС, перенесших один ИМ, по сравнению с их встречаемостью у пациентов без анамнестических сведений об ИМ без влияния на риски ( $p=0,036$ , OR=1,8; CI:0,88÷3,67, таблица 30).

**Таблица 30** – Распределение L162L и L162V генотипов и встречаемость L162 и V162 аллелей гена рецептора активатора пролиферации пероксисом- $\alpha$  у больных ишемической болезнью сердца с различным количеством перенесенных инфарктов миокарда

| Группа обследованных                                                                                                                                                                          | Генотип гена PPAR- $\alpha$                                               |          | Встречаемость аллеля                                                     |      |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|----------|--------------------------------------------------------------------------|------|
|                                                                                                                                                                                               | L162L                                                                     | L162V    | L162                                                                     | V162 |
| 1. Без ИМ (n=123)                                                                                                                                                                             | 112 (91%)                                                                 | 11 (9%)  | 0,96                                                                     | 0,04 |
| 2. Один ИМ (n=240)                                                                                                                                                                            | 204 (85%)                                                                 | 36 (15%) | 0,93                                                                     | 0,07 |
| 3. Повторный ИМ (n=43)                                                                                                                                                                        | 36 (84%)                                                                  | 7 (17%)  | 0,92                                                                     | 0,08 |
| p                                                                                                                                                                                             | P <sub>1,2</sub> =0,04, P <sub>1,3</sub> =0,09,<br>P <sub>2,3</sub> =0,18 |          | P <sub>1,2</sub> =0,04, P <sub>1,3</sub> =0,09<br>P <sub>2,3</sub> =0,17 |      |
| OR                                                                                                                                                                                            | OR <sub>1,2</sub> =1,8; CI: 0,88÷3,67                                     |          | OR <sub>1,2</sub> =1,73; CI: 0,87÷3,47                                   |      |
| <b>Примечание</b> – P – доверительный уровень вероятности при проверке однородности распределения генотипов и аллелей при сравнении групп больных ИБС с различным количеством перенесенных ИМ |                                                                           |          |                                                                          |      |

Проанализирована встречаемость L162L и L162V генотипов и L162 и V162 аллелей гена PPAR- $\alpha$  у больных ИБС, которые были разделены на две группы: стенокардия напряжения невысоких функциональных классов (I–II ФК) и стенокардия напряжения высоких функциональных классов (III–IV ФК) (таблица 31).

**Таблица 31** – Распределение L162L и L162V генотипов и встречаемость L162 и V162 аллелей гена рецептора активатора пролиферации пероксисом- $\alpha$  у больных ишемической болезнью сердца со стенокардией напряжения различных функциональных классов

| Группа обследованных                                                                                                                                                                                                                            | Генотип гена PPAR- $\alpha$ |             | Встречаемость аллеля |      |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|-------------|----------------------|------|
|                                                                                                                                                                                                                                                 | L162L                       | L162V       | L162                 | V162 |
| Стенокардия напряжения I–II ФК (n=231)                                                                                                                                                                                                          | 203<br>(88%)                | 28<br>(12%) | 0,94                 | 0,06 |
| Стенокардия напряжения III–IV ФК (n=164)                                                                                                                                                                                                        | 139<br>(85%)                | 25<br>(15%) | 0,92                 | 0,08 |
| p                                                                                                                                                                                                                                               | 0,08                        |             | 0,08                 |      |
| <b>Примечание</b> – P – доверительный уровень вероятности при проверке однородности распределения генотипов и аллелей при сравнении групп больных ИБС с развитием инфаркта миокарда со стенокардией напряжения различных функциональных классов |                             |             |                      |      |

Выявлена тенденция к повышению встречаемости L162V генотипа, а также V162 аллеля у больных с высокими функциональными классами стенокардии напряжения ( $p=0,08$  и  $p=0,08$  соответственно, таблица 31).

### **3.4 Ремоделирование миокарда и клинические проявления сердечной недостаточности у больных ишемической болезнью сердца – носителей Pro12Pro, Pro12Ala, Ala12Ala генотипов гена рецептора активатора пролиферации пероксисом- $\gamma$ 2; L162L и L162V генотипов гена рецептора активатора пролиферации пероксисом- $\alpha$**

В этом разделе показана оценка характера ремоделирования миокарда левого желудочка у обследованных пациентов с ИБС – носителей Pro12Pro, Pro12Ala, Ala12Ala генотипов гена PPAR- $\gamma$ 2, а также L162L и L162V генотипов гена PPAR- $\alpha$  с изучением как эхокардиографических показателей, так и функционального класса сердечной недостаточности.

### 3.4.1 Ремоделирование миокарда и клинические проявления сердечной недостаточности у больных ишемической болезнью сердца – носителей Pro12Pro, Pro12Ala, Ala12Ala генотипов гена рецептора активатора пролиферации пероксисом- $\gamma$ 2

Проведены анализ эхокардиографических особенностей ремоделирования миокарда левого желудочка и оценка функциональных классов сердечной недостаточности у носителей различных полиморфных вариантов гена PPAR- $\gamma$ 2.

В таблице 32 представлена сравнительная характеристика данных ЭхоКГ у обследованных больных ИБС с различными генотипами Pro12Ala полиморфизма гена PPAR- $\gamma$ 2.

**Таблица 32** – Сравнительная характеристика данных эхокардиографии у больных ишемической болезнью сердца – носителей Pro12Pro, Pro12Ala и Ala12Ala генотипов гена рецептора активатора пролиферации пероксисом- $\gamma$ 2, (M $\pm$ m)

| Показатель                                                                                                                                                                                                                       | Генотип гена PPAR- $\gamma$ 2 |                            | P      |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|----------------------------|--------|
|                                                                                                                                                                                                                                  | Pro12Pro (n=191)              | Pro12Ala + Ala12Ala (n=72) |        |
| ИММ, гр/м <sup>2</sup>                                                                                                                                                                                                           | 125,3 $\pm$ 4,03              | 127,1 $\pm$ 6,03           | P=0,82 |
| ФВ ЛЖ, %                                                                                                                                                                                                                         | 54,35 $\pm$ 0,84              | 54,75 $\pm$ 1,53           | P=0,81 |
| КСР ЛЖ, мм <sup>3</sup>                                                                                                                                                                                                          | 39 $\pm$ 0,95                 | 37,76 $\pm$ 1,73           | P=0,51 |
| КДР ЛЖ, мм <sup>3</sup>                                                                                                                                                                                                          | 54,59 $\pm$ 0,63              | 53,83 $\pm$ 1,04           | P=0,54 |
| КДТЗС ЛЖ, мм                                                                                                                                                                                                                     | 10,86 $\pm$ 0,14              | 11,04 $\pm$ 0,23           | P=0,5  |
| КДТМЖП, мм                                                                                                                                                                                                                       | 11,47 $\pm$ 0,15              | 11,65 $\pm$ 0,31           | p=0,56 |
| <b>Примечание</b> – P – доверительный уровень вероятности при проверке однородности показателей ИММ, ФВ ЛЖ, КСР, КДР ЛЖ, КДТЗС ЛЖ, КДТМЖП при сравнении группы больных ИБС – носителей различных генотипов гена PPAR- $\gamma$ 2 |                               |                            |        |

Данные ЭхоКГ были проанализированы у 260 больных ИБС, которым произведено генотипирование по гену PPAR- $\gamma$ 2. Значения ИММЛЖ, ФВ ЛЖ, КСРЛЖ, КДРЛЖ, КДТЗСЛЖ, КДТМЖП статистически значимо не различались у больных ИБС – носителей Pro12Pro, Pro12Ala и Ala12Ala генотипов гена PPAR- $\gamma$ 2 (p>0,05).

ФВ ЛЖ, рассчитанная по формуле Simpson, используется для оценки его систолической дисфункции. При этом о клинически значимой систолической дисфункции можно судить при снижении ФВ ЛЖ менее 55%. Поэтому все обследованные больные были разделены на две группы: с ФВ ЛЖ больше и меньше 55%.

Распределение Pro12Pro, Pro12Ala и Ala12Ala генотипов и встречаемость аллелей Pro12 и Ala12 статистически значимо не различались между группами больных ИБС с различной ФВ ЛЖ (p>0,05, таблица 33).

**Таблица 33** – Распределение Pro12Pro, Pro12Ala и Ala12Ala генотипов и встречаемость Pro12 и Ala12 аллелей гена рецептора активатора пролиферации пероксисом- $\gamma$ 2 у больных ишемической болезнью сердца с фракцией выброса левого желудочка  $\geq 55\%$  и  $< 55\%$

| Группа обследованных         | Генотип гена PPAR- $\gamma$ 2 |             |           |              |                     | Встречаемость аллеля |       |
|------------------------------|-------------------------------|-------------|-----------|--------------|---------------------|----------------------|-------|
|                              | Pro12 Pro                     | Pro12 Ala   | Ala12 Ala | Pro12 Pro    | Pro12Ala + Ala12Ala | Pro12                | Ala12 |
| ФВ ЛЖ $\geq 55\%$<br>(n=148) | 106<br>(72%)                  | 39<br>(26%) | 3<br>(2%) | 106<br>(72%) | 42<br>(28%)         | 0,86                 | 0,14  |
| ФВ ЛЖ $< 55\%$<br>(n=112)    | 84<br>(75%)                   | 24<br>(21%) | 4<br>(4%) | 84<br>(75%)  | 28<br>(25%)         | 0,857                | 0,143 |
| p                            | 0,53                          |             |           | 0,09         |                     | 0,095                |       |

**Примечание** – P – доверительный уровень вероятности при проверке однородности распределения генотипов и аллелей при сравнении группы больных ИБС с различной фракцией выброса левого желудочка

Изучено распределение различных генотипов Pro12Ala полиморфизма гена PPAR- $\gamma$ 2 у больных ИБС с ИММЛЖ  $\leq 115\text{гр}/\text{м}^2$  и  $> 115\text{гр}/\text{м}^2$ , которое значимо не различалось между группами ( $p > 0,05$ , таблица 34).

**Таблица 34** – Распределение генотипов Pro12Pro, Pro12Ala и Ala12Ala и встречаемость Pro12 и Ala12 аллелей гена рецептора активатора пролиферации пероксисом- $\gamma$ 2 у больных ишемической болезнью сердца с индексом массы миокарда  $\leq 115\text{гр}/\text{м}^2$  и  $> 115\text{гр}/\text{м}^2$

| Группа больных ИБС                           | Генотип гена PPAR- $\gamma$ 2 |             |           |             |                    | Встречаемость аллеля |       |
|----------------------------------------------|-------------------------------|-------------|-----------|-------------|--------------------|----------------------|-------|
|                                              | Pro12 Pro                     | Pro12 Ala   | Ala12 Ala | Pro12Pro    | Pro12Ala+ Ala12Ala | Pro12                | Ala12 |
| ИММ $\leq 115\text{гр}/\text{м}^2$<br>(n=56) | 45<br>(80%)                   | 9<br>(16%)  | 2<br>(4%) | 45<br>(80%) | 11<br>(20%)        | 0,88                 | 0,12  |
| ИММ $> 115\text{гр}/\text{м}^2$<br>(n=64)    | 49<br>(77%)                   | 14<br>(22%) | 1<br>(1%) | 49<br>(77%) | 15<br>(23%)        | 0,875                | 0,125 |
| p                                            | 0,56                          |             |           | 0,16        |                    | 0,15                 |       |

**Примечание** – P – доверительный уровень вероятности при проверке однородности распределения генотипов и встречаемости аллелей при сравнении группы больных ИБС с индексом массы миокарда меньше и больше  $115\text{ гр}/\text{м}^2$

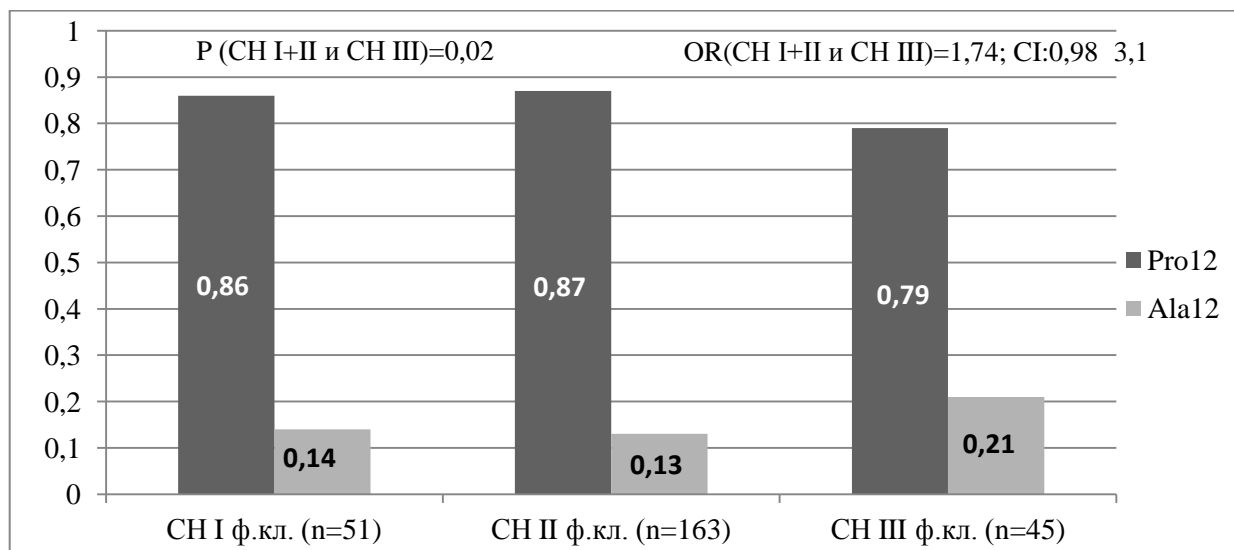
Проанализировано распределение Pro12Pro, Pro12Ala и Ala12Ala генотипов гена PPAR- $\gamma$ 2.

**Таблица 35** – Распределение генотипов Pro12Pro, Pro12Ala и Ala12Ala гена рецептора активатора пролиферации пероксисом- $\gamma 2$  у больных ишемической болезнью сердца с различными функциональными классами сердечной недостаточности

| Функциональный класс СН | Генотип гена PPAR- $\gamma 2$ |               |             |                    |                   |
|-------------------------|-------------------------------|---------------|-------------|--------------------|-------------------|
|                         | Pro12Pro                      | Pro12Ala      | Ala12Ala    | Pro12Pro           | Pro12Ala+Ala12Ala |
| СН I ФК (n=51)          | 38<br>(74,5%)                 | 12<br>(23,5%) | 1<br>(2%)   | 38<br>(74,5%)      | 13<br>(25,5%)     |
| СН II ФК (n=163)        | 122<br>(75%)                  | 39<br>(24%)   | 2<br>(1%)   | 122<br>(75%)       | 41<br>(25%)       |
| СН III ФК (n=45)        | 30<br>(67%)                   | 11<br>(24,5%) | 4<br>(8,5%) | 30<br>(67%)        | 15<br>(33%)       |
| P (СН I+II и СН III)    | 0,03                          |               |             | 0,07               |                   |
| OR (СН I+II и СН III)   | 6,25; CI:1,35÷28,91           |               |             | 1,48; CI:0,74÷2,96 |                   |

**Примечание** – P – доверительный уровень вероятности при проверке однородности распределения генотипов при сравнении групп больных ИБС с различными функциональными классами СН

У больных ИБС – носителей Ala12Ala генотипа статистически значимо чаще выявлялась сердечная недостаточность III ФК по сравнению со встречаемостью сердечной недостаточности невысоких функциональных классов ( $p=0,03$ ; OR=6,25; CI:1,35÷28,91, таблица 35). Таким образом, носительство Ala12Ala генотипа было связано с повышением риска такого осложнения ИБС, как сердечная недостаточность III ФК, в 6,25 раза.



**Рисунок 4** – Встречаемость Pro12 и Ala12 аллелей гена рецептора активатора пролиферации пероксисом- $\gamma 2$  у больных ишемической болезнью сердца с различными функциональными классами сердечной недостаточности.

**Примечание** – P – доверительный уровень вероятности при проверке однородности встречаемости аллелей при сравнении групп больных ИБС с различными функциональными классами СН.

Ala12 аллель встречался статистически значимо чаще у больных с сердечной недостаточностью III ФК по сравнению с его встречаемостью у пациентов с сердечной недостаточностью I–II ФК без статистически значимого влияния на риски ( $p=0,02$ ;  $OR=1,74$ ;  $CI:0,98\div 3,1$ , рисунок 4).

### 3.4.2 Ремоделирование миокарда и клинические проявления сердечной недостаточности у больных ишемической болезнью сердца – носителей L162L и L162V генотипов гена рецептора активатора пролиферации пероксисом- $\alpha$

Проанализированы данные ЭхоКГ у 331 больного ИБС. Всем произведено генотипирование по гену PPAR- $\alpha$ . У больных ИБС – носителей L162V генотипа изучаемого полиморфизма гена PPAR- $\alpha$  отмечались более высокие значения конечно-систолического и конечно-диастолического размеров левого желудочка по сравнению с данными показателями у носителей L162L генотипа ( $P=0,005$  и  $P=0,04$ , соответственно, таблица 36).

Значения ИММЛЖ, ФВ ЛЖ, КДТЗСЛЖ и КДТМЖП статистически значимо не различались у больных ИБС – носителей различных генотипов L162V полиморфизма гена PPAR- $\alpha$  ( $p>0,05$ , таблица 36).

Данные ЭхоКГ у обследованных больных ИБС с L162L и L162V генотипами гена PPAR- $\alpha$  представлены в таблице 36.

**Таблица 36** – Данные эхокардиографии у больных ишемической болезнью сердца – носителей L162L и L162V генотипов гена рецептора активатора пролиферации пероксисом- $\alpha$ , ( $M\pm m$ )

| Показатель                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Генотип гена PPAR- $\alpha$ |                   | P       |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|-------------------|---------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | L162L (n=289)               | L162V (n=47)      |         |
| ИММ, гр/м <sup>2</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 126,97 $\pm$ 3              | 132,07 $\pm$ 6,74 | P=0,5   |
| ФВ ЛЖ, %                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 54,3 $\pm$ 1,1              | 52,94 $\pm$ 1,53  | P=0,45  |
| КСРЛЖ, мм <sup>3</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 37,43 $\pm$ 0,75            | 42,53 $\pm$ 1,97  | P=0,005 |
| КДРЛЖ, мм <sup>3</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 54,09 $\pm$ 0,55            | 57,08 $\pm$ 1,58  | P=0,04  |
| КДТЗСЛЖ, мм                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 10,76 $\pm$ 0,11            | 11,19 $\pm$ 0,3   | P=0,13  |
| КДТМЖП, мм                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 11,3 $\pm$ 0,14             | 11,68 $\pm$ 0,3   | P=0,26  |
| <b>Примечание</b> – P – доверительный уровень вероятности при проверке однородности показателей ИММ, ФВ ЛЖ, КСР, КДР ЛЖ, КДТЗС ЛЖ, КДТМЖП при сравнении группы больных ИБС – носителей L162L и L162V генотипов гена PPAR- $\alpha$ (метод дисперсионного анализа ANOVA с post-hoc, тест Шеффе для сравнения групп) |                             |                   |         |



Носительство L162V генотипа и V162 аллеля было связано с увеличением риска снижения ФВ ЛЖ < 55% у больных ИБС в 2,4 раза (OR=2,41; CI:1,27÷4,58; p=0,007 и OR=2,41; CI: 1,3÷4,48; p=0,0054, соответственно, таблица 37).

**Таблица 37** – Распределение L162L и L162V генотипов и встречаемость L162 и V162 аллелей гена рецептора активатора пролиферации пероксисом- $\alpha$  у больных ишемической болезнью сердца с фракцией выброса левого желудочка  $\geq 55\%$  и  $< 55\%$

| Группа обследованных                                                                                                                                                                                | Генотип гена PPAR- $\alpha$ |               | Встречаемость аллеля         |      |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|---------------|------------------------------|------|
|                                                                                                                                                                                                     | L162L                       | L162V         | L162                         | V162 |
| ФВ ЛЖ $\geq 55\%$<br>(n=168)                                                                                                                                                                        | 152<br>(90,5%)              | 16<br>(9,5%)  | 0,95                         | 0,05 |
| ФВ ЛЖ $< 55\%$<br>(n=163)                                                                                                                                                                           | 130<br>(79,8%)              | 33<br>(20,2%) | 0,9                          | 0,1  |
| p                                                                                                                                                                                                   | 0,003                       |               | 0,002                        |      |
| OR                                                                                                                                                                                                  | 2,41; CI:1,27÷4,58; p=0,007 |               | 2,41; CI: 1,3÷4,48; p=0,0054 |      |
| <b>Примечание</b> – P – доверительный уровень вероятности при проверке однородности распределения генотипов и аллелей при сравнении групп больных ИБС с различной фракцией выброса левого желудочка |                             |               |                              |      |

Произведена оценка распределения генотипов и встречаемости аллелей L162V полиморфизма гена PPAR- $\alpha$  у больных ИБС с ИММЛЖ, равным или меньше и больше 115гр/м<sup>2</sup> (таблица 38).

**Таблица 38** – Распределение L162L и L162V генотипов и встречаемость L162 и V162 аллелей гена рецептора активатора пролиферации пероксисом- $\alpha$  у больных ишемической болезнью сердца с индексом массы миокарда, равным или меньше и больше 115гр/м<sup>2</sup>

| Группа обследованных                                                                                                                                                                                                               | Генотип гена PPAR- $\alpha$ |          | Встречаемость аллеля |      |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|----------|----------------------|------|
|                                                                                                                                                                                                                                    | L162L                       | L162V    | L162                 | V162 |
| ИММ $\leq 115$ гр/м <sup>2</sup> (n=75)                                                                                                                                                                                            | 68 (91%)                    | 7 (9%)   | 0,95                 | 0,05 |
| ИММ $> 115$ гр/м <sup>2</sup> (n=97)                                                                                                                                                                                               | 78 (80%)                    | 19 (20%) | 0,9                  | 0,1  |
| p                                                                                                                                                                                                                                  | 0,03                        |          | 0,03                 |      |
| OR                                                                                                                                                                                                                                 | 2,37; CI:0,94÷5,97          |          | 2,22; CI:0,91÷5,42   |      |
| <b>Примечание</b> – P – доверительный уровень вероятности при проверке однородности распределения генотипов и аллелей при сравнении групп больных ИБС с индексом массы миокарда, равным или меньше и больше 115 гр/ м <sup>2</sup> |                             |          |                      |      |

Ремоделирование миокарда, сопровождающееся повышением ИММЛЖ более 115 гр/м<sup>2</sup>, статистически значимо чаще выявлялось у больных ИБС с L162V генотипом (p=0,03; OR=2,37; CI:0,94÷5,97, таблица 38), а также у носителей V162 аллеля (p=0,03; OR=2,22; CI:0,91÷5,42, таблица 38).

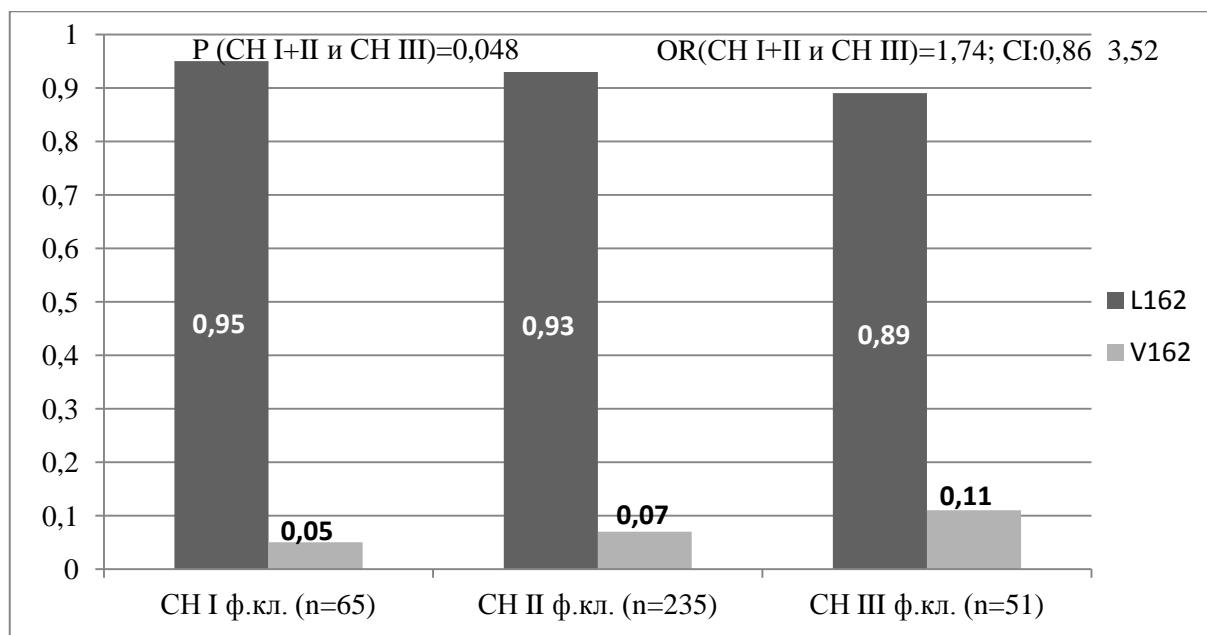
В работах последних лет показано патогенетическое значение PPAR- $\alpha$  в развитии сердечной недостаточности [Sarma S. et al., 2012], в связи с чем крайне актуально изучение распределения различных генотипов PPAR- $\alpha$  у больных ИБС, осложнившейся развитием сердечной недостаточности различных функциональных классов.

Развитие сердечной недостаточности III ФК у больных ИБС статистически значимо чаще встречалось у носителей L162V генотипа гена PPAR- $\alpha$  ( $p=0,046$ , OR=1,84; CI:0,87÷3,89, таблица 39).

**Таблица 39** – Распределение L162L и L162V генотипов гена рецептора активатора пролиферации пероксисом- $\alpha$  у больных ишемической болезнью сердца с различными функциональными классами сердечной недостаточности

| Группа обследованных                                                                                                                                                                           | Генотип гена PPAR- $\alpha$ |          |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|----------|
|                                                                                                                                                                                                | L162L                       | L162V    |
| СН I ФК (n=65)                                                                                                                                                                                 | 58 (89%)                    | 7 (11%)  |
| СН II ФК (n=235)                                                                                                                                                                               | 203 (86%)                   | 32 (14%) |
| СН III ФК (n=51)                                                                                                                                                                               | 40 (78%)                    | 11 (22%) |
| P (СН I+II и СН III)                                                                                                                                                                           | 0,046                       |          |
| OR(СН I+II и СН III)                                                                                                                                                                           | 1,84; CI:0,87÷3,89          |          |
| <b>Примечание</b> – P – доверительный уровень вероятности при проверке однородности распределения генотипов и аллелей при сравнении групп больных ИБС с различными функциональными классами СН |                             |          |

V162 аллель также встречался статистически значимо чаще у пациентов с развитием сердечной недостаточности III ФК по сравнению с его встречаемостью у пациентов с сердечной недостаточностью I и II ФК ( $p=0,048$ , OR=1,74; CI:0,86÷3,52, рисунок 5).



**Рисунок 5** – Встречаемость L162 и V162 аллелей гена рецептора активатора пролиферации пероксисом- $\alpha$  у больных ишемической болезнью сердца с различными функциональными классами сердечной недостаточности.

**Примечание** – P – доверительный уровень вероятности при проверке однородности распределения аллелей при сравнении групп больных ИБС с различными функциональными классами СН.

Таким образом, носительство V162 аллеля гена PPAR- $\alpha$  ассоциировано с развитием у больных ИБС сердечной недостаточности высоких функциональных классов.

### 3.5 Особенности атеросклеротического поражения коронарных сосудов у больных ишемической болезнью сердца – носителей Pro12Pro, Pro12Ala, Ala12Ala генотипов гена рецептора активатора пролиферации пероксисом- $\gamma$ 2 и L162L и L162V генотипов гена рецептора активатора пролиферации пероксисом- $\alpha$

Следующим этапом данного исследования является оценка клинически значимых особенностей атеросклеротического поражения коронарных сосудов у больных ИБС – носителей Pro12Pro, Pro12Ala, Ala12Ala генотипов гена PPAR- $\gamma$ 2, а также L162L и L162V генотипов гена PPAR- $\alpha$ , для чего проведен анализ результатов КАГ.

#### 3.5.1 Особенности атеросклеротического поражения коронарных сосудов у больных ишемической болезнью сердца – носителей Pro12Pro, Pro12Ala, Ala12Ala генотипов гена рецептора активатора пролиферации пероксисом- $\gamma$ 2

Данные КАГ, выполненной с дифференциально-диагностической целью, были проанализированы у 231 больного ИБС, которым выполнено генотипирование по гену PPAR- $\gamma$ 2. Распределение генотипов Pro12Pro, Pro12Ala и Ala12Ala статистически значимо не

отличалось у пациентов с различным количеством пораженных сосудов ( $p>0,05$ ). Отмечалась тенденция к увеличению встречаемости Ala12 аллеля у больных ИБС с двухсосудистым и многососудистым поражением коронарных артерий по сравнению с его встречаемостью у больных ИБС с однососудистым поражением ( $p=0,08$ , таблица 40).

**Таблица 40** – Распределение генотипов Pro12Pro, Pro12Ala и Ala12Ala и встречаемость Pro12 и Ala12 аллелей гена рецептора активатора пролиферации пероксисом- $\gamma$ 2 у больных ишемической болезнью сердца с однососудистым, двухсосудистым и многососудистым поражением коронарных артерий

| Группа больных ИБС               | Генотип гена PPAR- $\gamma$ 2 |             |           |             |                    | Встречаемость аллеля |       |
|----------------------------------|-------------------------------|-------------|-----------|-------------|--------------------|----------------------|-------|
|                                  | Pro12 Pro                     | Pro12 Ala   | Ala12 Ala | Pro12 Pro   | Pro12Ala+ Ala12Ala | Pro12                | Ala12 |
| Однососудистое поражение (n=56)  | 39<br>(70%)                   | 14<br>(25%) | 3<br>(5%) | 39<br>(70%) | 17<br>(30%)        | 0,82                 | 0,18  |
| Двухсосудистое поражение (n=78)  | 58<br>(74%)                   | 18<br>(23%) | 2<br>(3%) | 58<br>(74%) | 20<br>(26%)        | 0,86                 | 0,14  |
| Многососудистое поражение (n=97) | 72<br>(74%)                   | 22<br>(23%) | 3<br>(3%) | 72<br>(74%) | 25<br>(26%)        | 0,86                 | 0,14  |
| $P_{(1и(2+3))}$                  | 0,56                          |             |           | 0,11        |                    | 0,08                 |       |

**Примечание** – P – доверительный уровень вероятности точного критерия Фишера при проверке однородности распределения генотипов и встречаемости аллелей при сравнении группы больных ИБС с различным количеством пораженных коронарных артерий

Анализ распределения генотипов и встречаемости аллелей гена PPAR- $\gamma$ 2 у пациентов с различным уровнем поражения ПМЖВ ЛКА и ПКА не выявил статистически значимых различий между группами ( $p>0,05$ , таблицы 41, 42).

**Таблица 41** – Распределение генотипов Pro12Pro, Pro12Ala и Ala12Ala и встречаемость Pro12 и Ala12 аллелей гена рецептора активатора пролиферации пероксисом- $\gamma$ 2 у больных ишемической болезнью сердца с поражением передней межжелудочковой ветви левой коронарной артерии в проксимальной, средней и дистальной третях

| Уровень поражения             | Генотип гена PPAR- $\gamma$ 2 |              |             |             |                    | Встречаемость аллеля |       |
|-------------------------------|-------------------------------|--------------|-------------|-------------|--------------------|----------------------|-------|
|                               | Pro12 Pro                     | Pro12 Ala    | Ala12 Ala   | Pro12 Pro   | Pro12Ala+ Ala12Ala | Pro12                | Ala12 |
| 1. Проксимальная треть (n=59) | 45<br>(76%)                   | 12<br>(20%)  | 2<br>(4%)   | 45<br>(76%) | 14<br>(24%)        | 0,86                 | 0,14  |
| 2. Средняя треть (n=41)       | 32<br>(78%)                   | 8<br>(19,5%) | 1<br>(2,5%) | 32<br>(78%) | 9<br>(22%)         | 0,88                 | 0,12  |
| 3. Дистальная треть (n=11)    | 9<br>(82%)                    | 2<br>(18%)   | 0<br>(0%)   | 9<br>(82%)  | 2<br>(18%)         | 0,91                 | 0,09  |
| $P_{(1и3)}$                   | 0,68                          |              |             | 0,29        |                    | 0,25                 |       |

**Примечание** – P – доверительный уровень вероятности точного критерия Фишера при проверке однородности распределения генотипов и встречаемости аллелей при сравнении больных ИБС с различным уровнем поражения ПМЖВ ЛКА

**Таблица 42** – Распределение генотипов Pro12Pro, Pro12Ala и Ala12Ala и встречаемость Pro12 и Ala12 аллелей гена рецептора активатора пролиферации пероксисом- $\gamma$ 2 у больных ишемической болезнью сердца с поражением правой коронарной артерии в проксимальной, средней и дистальной третях

| Уровень поражения              | Генотип гена PPAR- $\gamma$ 2 |             |             |              |                    | Встречаемость аллеля |       |
|--------------------------------|-------------------------------|-------------|-------------|--------------|--------------------|----------------------|-------|
|                                | Pro12 Pro                     | Pro12 Ala   | Ala12 Ala   | Pro12 Pro    | Pro12Ala+ Ala12Ala | Pro12                | Ala12 |
| 1. Проксимальная треть (n=101) | 73<br>(72%)                   | 22<br>(22%) | 6<br>(6%)   | 73<br>(72%)  | 28<br>(28%)        | 0,83                 | 0,17  |
| 2. Средняя треть (n=62)        | 46<br>(74%)                   | 16<br>(26%) | 0<br>(0%)   | 46<br>(74%)  | 16<br>(26%)        | 0,87                 | 0,13  |
| 3. Дистальная треть (n=11)     | 6<br>(54,5%)                  | 4<br>(36%)  | 1<br>(9,5%) | 6<br>(54,5%) | 5<br>(45,5%)       | 0,73                 | 0,27  |
| $P_{(1и3)}$                    | 0,3                           |             |             | 0,13         |                    | 0,1                  |       |

**Примечание** – P – доверительный уровень вероятности точного критерия Фишера при проверке однородности распределения генотипов и встречаемости аллелей при сравнении больных ИБС с различным уровнем поражения ПКА

Таким образом, не выявлено статистически значимой связи между количеством пораженных коронарных артерий, уровнем их поражения и различными генотипами Pro12Ala полиморфизма гена PPAR- $\gamma$ 2.

### 3.5.2 Особенности атеросклеротического поражения коронарных сосудов у больных ишемической болезнью сердца – носителей L162L и L162V генотипов гена рецептора активатора пролиферации пероксисом- $\alpha$

Была произведена оценка количества пораженных коронарных артерий у больных ИБС – носителей различных генотипов и аллелей L162V полиморфизма гена PPAR- $\alpha$ .

Многососудистое поражение коронарных артерий (3 и более пораженных сосудов) встречалось статистически значимо чаще у больных ИБС – носителей L162V генотипа ( $p=0,039$ ; OR=2,27; CI:0,88÷5,91), а также V162 аллеля гена PPAR- $\alpha$ , чем у носителей L162L генотипа ( $p=0,04$ ; OR=2,13; CI:0,85÷5,36, таблица 43).

**Таблица 43** – Распределение L162L и L162V генотипов и встречаемость L162 и V162 аллелей гена рецептора активатора пролиферации пероксисом- $\alpha$  у больных ишемической болезнью сердца с однососудистым, двухсосудистым и многососудистым поражением коронарных артерий

| Группа обследованных                                                                                                                                                                                                                                               | Генотип гена PPAR- $\alpha$ |             | Встречаемость аллеля |      |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|-------------|----------------------|------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                    | L162L                       | L162V       | L162                 | V162 |
| 1. Однососудистое поражение (n=60)                                                                                                                                                                                                                                 | 54<br>(90%)                 | 6<br>(10%)  | 0,95                 | 0,05 |
| 2. Двухсосудистое поражение (n=88)                                                                                                                                                                                                                                 | 76<br>(86%)                 | 12<br>(14%) | 0,92                 | 0,08 |
| 3. Многососудистое поражение (n=119)                                                                                                                                                                                                                               | 95<br>(80%)                 | 24<br>(20%) | 0,9                  | 0,1  |
| $P_{(1и3)}$                                                                                                                                                                                                                                                        | 0,039                       |             | 0,04                 |      |
| $P_{(2и3)}$                                                                                                                                                                                                                                                        | 0,07                        |             | 0,07                 |      |
| $P_{(1и2)}$                                                                                                                                                                                                                                                        | 0,17                        |             | 0,16                 |      |
| $OR_{(1и3)}$                                                                                                                                                                                                                                                       | 2,27; CI:0,88÷5,91          |             | 2,13; CI:0,85÷5,36   |      |
| <b>Примечание</b> – $P_{1-2,1-3,2-3}$ – доверительный уровень вероятности точного критерия Фишера при проверке однородности распределения генотипов и встречаемости аллелей при сравнении группы больных ИБС с различным количеством пораженных коронарных артерий |                             |             |                      |      |

Распределение генотипов L162V полиморфизма гена PPAR- $\alpha$  у пациентов с поражением ПМЖВ ЛКА и ПКА в проксимальной и дистальной третях статистически значимо не различалось ( $p > 0,05$ , таблицы 44, 45).

**Таблица 44** – Распределение L162L и L162V генотипов и встречаемость L162 и V162 аллелей гена рецептора активатора пролиферации пероксисом- $\alpha$  у больных ишемической болезнью сердца с поражением передней межжелудочковой ветвью левой коронарной артерии в проксимальной, средней и дистальной третях

| Уровень поражения                                                                                                                                                                                                              | Генотип гена PPAR- $\alpha$ |            | Встречаемость аллеля |      |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|------------|----------------------|------|
|                                                                                                                                                                                                                                | L162L                       | L162V      | L162                 | V162 |
| Проксимальная треть (n=65)                                                                                                                                                                                                     | 53 (81,5%)                  | 12 (18,5%) | 0,91                 | 0,09 |
| Средняя треть (n=51)                                                                                                                                                                                                           | 44 (86%)                    | 7 (14%)    | 0,93                 | 0,07 |
| Дистальная треть (n=13)                                                                                                                                                                                                        | 10 (77%)                    | 3 (13%)    | 0,88                 | 0,12 |
| $P_{(1и3)}$                                                                                                                                                                                                                    | 0,26                        |            | 0,25                 |      |
| <b>Примечание</b> – $P$ – доверительный уровень вероятности точного критерия Фишера при проверке однородности распределения генотипов и встречаемости аллелей при сравнении больных ИБС с различным уровнем поражения ПМЖВ ЛКА |                             |            |                      |      |

**Таблица 45** – Распределение L162L и L162V генотипов и встречаемость L162 и V162 аллелей гена рецептора активатора пролиферации пероксисом- $\alpha$  у больных ишемической болезнью сердца с поражением правой коронарной артерии в проксимальной, средней и дистальной третях

| Уровень поражения           | Генотип гена PPAR- $\alpha$ |           | Встречаемость аллеля |      |
|-----------------------------|-----------------------------|-----------|----------------------|------|
|                             | L162L                       | L162V     | L162                 | V162 |
| Проксимальная треть (n=118) | 99 (84%)                    | 19 (16%)  | 0,92                 | 0,08 |
| Средняя треть (n=72)        | 61 (85%)                    | 11 (15%)  | 0,92                 | 0,08 |
| Дистальная треть (n=16)     | 14 (87,5%)                  | 2 (12,5%) | 0,94                 | 0,06 |
| $P_{(113)}$                 | 0,28                        |           | 0,27                 |      |

**Примечание** – P – доверительный уровень вероятности точного критерия Фишера при проверке однородности распределения генотипов и встречаемости аллелей при сравнении больных ИБС с различным уровнем поражения ПКА

Таким образом, не выявлено статистически значимой связи между уровнем поражения ПМЖВ ЛКА, ПКА и различными генотипами L162V полиморфизма гена PPAR- $\alpha$ .

### **3.6 Содержание инсулина в сыворотке крови и индекс инсулинорезистентности у больных ишемической болезнью сердца и обследованных сопоставимого возраста без ишемической болезни сердца – носителей Pro12Pro, Pro12Ala, Ala12Ala генотипов гена рецептора активатора пролиферации пероксисом- $\gamma$ 2**

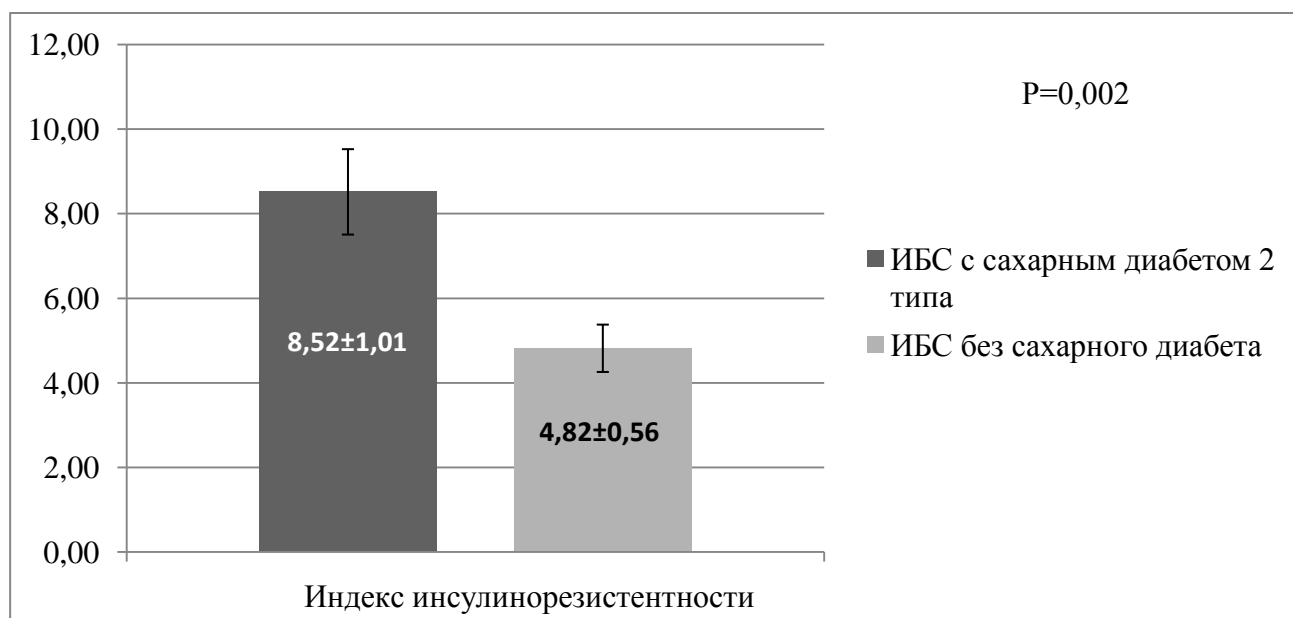
Инсулинорезистентность, гиперинсулинемия и повышенные значения индекса инсулинорезистентности представляют собой факторы риска ИБС и ее осложнений как у больных сахарным диабетом 2 типа, так и у лиц без сахарного диабета [Balkau V. et al., 1999; Nigro J. et al., 2006; Шишкова В.Н., 2011].

Произведена оценка содержания инсулина в сыворотке крови у 110 больных ИБС и 60 человек из группы сравнения без клинических и ангиографических признаков ИБС.

Уровень инсулина в сыворотке крови статистически значимо не отличался у больных ИБС и в группе сравнения ( $19,38 \pm 1,68$  мкЕд/мл и  $18,38 \pm 1,38$  мкЕд/мл, соответственно,  $p=0,68$ ).

В группе больных ИБС с сахарным диабетом 2 типа содержание инсулина в сыворотке крови составило  $24,02 \pm 2,98$  мкЕд/мл, в то время как в группе без сахарного диабета 2 типа –  $18,07 \pm 1,98$  мкЕд/мл. Таким образом, в двух данных группах уровень инсулина в сыворотке крови статистически значимо не отличался ( $p=0,142$ ).

Значения индекса инсулинорезистентности были статистически значимо выше у больных ИБС с сахарным диабетом 2 типа по сравнению с его значениями в группе обследованных пациентов без сахарного диабета 2 типа (с сахарным диабетом –  $8,52 \pm 1,01$ ; без сахарного диабета –  $4,82 \pm 0,56$ ,  $p=0,002$ , рисунок 6).



**Рисунок 6** – Индекс инсулинорезистентности у больных ишемической болезнью сердца с сопутствующим сахарным диабетом 2 типа и без сопутствующего сахарного диабета 2 типа.

**Примечание** – P – доверительный уровень вероятности, метод – дисперсионный анализ (ANOVA с post-hoc, тест Шеффе для сравнения групп) при проверке однородности распределения уровня индекса инсулинорезистентности у больных ИБС с сопутствующим сахарным диабетом 2 типа и без сопутствующего сахарного диабета 2 типа.

Содержание глюкозы в сыворотке крови у больных ИБС – носителей Pro12Pro генотипа было  $6,37 \pm 0,15$  ммоль/л, у носителей Pro12Ala и Ala12Ala генотипов гена PPAR- $\gamma$ 2 было  $5,99 \pm 0,18$  ммоль/л, что статистически значимо не различалось ( $p=0,14$ ). Также не выявлено статистически значимых различий уровня глюкозы крови у обследованных их группы сравнения без ИБС – носителей различных генотипов гена PPAR- $\gamma$ 2 (Pro12Pro генотип –  $5,61 \pm 0,32$  ммоль/л, Pro12Ala и Ala12Ala генотипы –  $4,85 \pm 0,5$ ,  $p=0,5$ ).

Произведена оценка содержания инсулина в сыворотке крови, индекса инсулинорезистентности и распределения Pro12Pro, Pro12Ala, Ala12Ala генотипов гена PPAR- $\gamma$ 2 у больных ИБС и в группе сравнения без ИБС. Результаты анализа содержания инсулина в сыворотке крови в данных группах представлены в таблице 46.

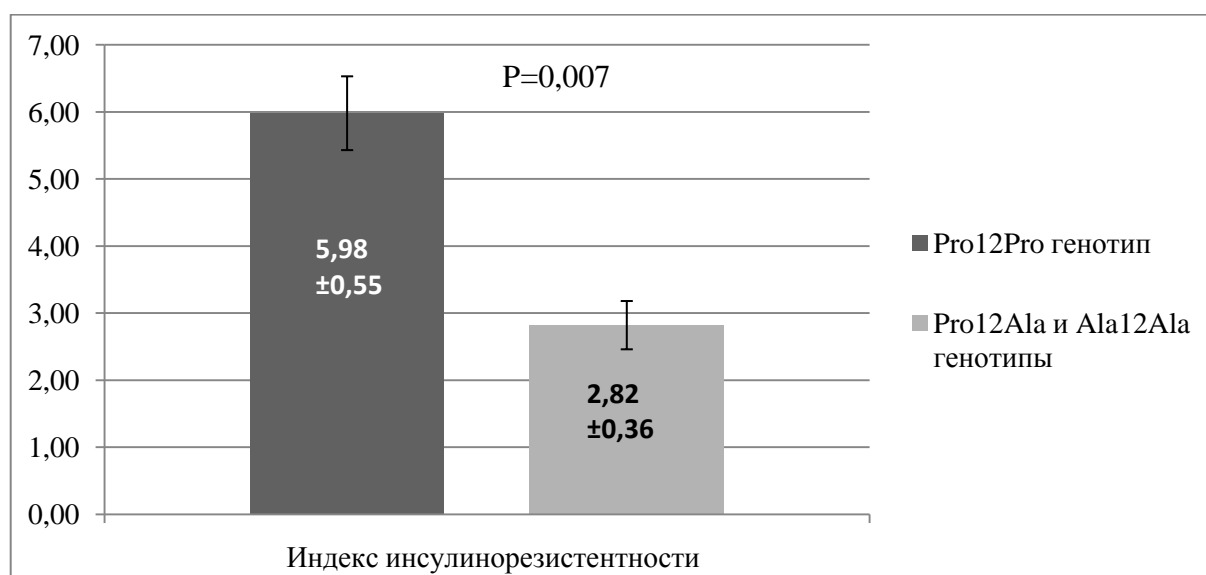


**Таблица 46** – Содержание инсулина в сыворотке крови у носителей Pro12Pro, Pro12Ala и Ala12Ala генотипов гена рецептора активатора пролиферации пероксисом- $\gamma$ 2 из группы больных ишемической болезнью сердца и группы сравнения без ишемической болезни сердца

| Группа обследованных    | Генотип гена PPAR- $\gamma$ 2 |                    | P     |
|-------------------------|-------------------------------|--------------------|-------|
|                         | Pro12Pro                      | Pro12Ala +Ala12Ala |       |
| Больные ИБС (n=110)     | 21,02 $\pm$ 1,97              | 11,06 $\pm$ 1,12   | 0,008 |
| Группа сравнения (n=60) | 18,12 $\pm$ 1,41              | 14,64 $\pm$ 2,98   | 0,391 |

**Примечание** – P – доверительный уровень вероятности, метод – дисперсионный анализ (ANOVA с post-hoc, тест Шеффе для сравнения групп) при проверке однородности распределения уровня инсулина в сыворотке крови у больных ИБС и обследованных из группы сравнения без ИБС – носителей различных генотипов гена PPAR- $\gamma$ 2

Уровень инсулина в сыворотке крови и индекс инсулинорезистентности были статистически значимо ниже у больных ИБС – носителей Pro12Ala и Ala12Ala генотипов по сравнению с их значениями у носителей Pro12Pro генотипа ( $p=0,008$  и  $p=0,007$ , соответственно, таблица 46, рисунок 7).



**Рисунок 7** – Индекс инсулинорезистентности у носителей Pro12Pro, Pro12Ala и Ala12Ala генотипов гена рецептора активатора пролиферации пероксисом- $\gamma$ 2 из группы больных ишемической болезнью сердца.

**Примечание** – P – доверительный уровень вероятности, метод – дисперсионный анализ (ANOVA с post-hoc, тест Шеффе для сравнения групп) при проверке однородности распределения индекса инсулинорезистентности у больных ИБС – носителей различных генотипов гена PPAR- $\gamma$ 2.

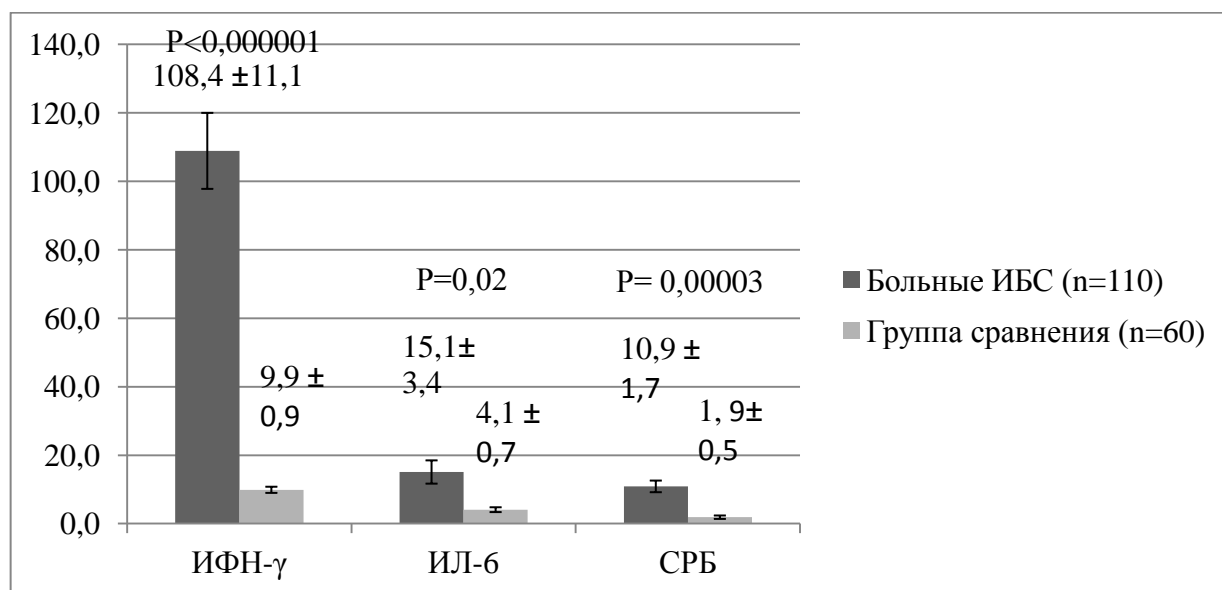
У обследованных из группы сравнения уровни инсулина в сыворотке крови статистически значимо не различались у носителей различных генотипов Pro12Ala полиморфизма гена PPAR- $\gamma$ 2 ( $p=0,391$ , таблица 46).

### 3.7 Содержание факторов иммунного воспаления в сыворотке крови у больных ишемической болезнью сердца и обследованных из группы сравнения без ишемической болезни сердца – носителей Pro12Pro, Pro12Ala, Ala12Ala генотипов гена рецептора активатора пролиферации пероксисом- $\gamma$ 2, L162L и L162V генотипов гена рецептора активатора пролиферации пероксисом- $\alpha$

Произведена оценка содержания факторов иммунного воспаления в сыворотке крови у больных ИБС и в группе сравнения без ИБС – носителей Pro12Pro, Pro12Ala, Ala12Ala генотипов гена PPAR- $\gamma$ 2, L162L и L162V генотипов гена PPAR- $\alpha$ .

#### 3.7.1 Содержание факторов иммунного воспаления в сыворотке крови у больных ишемической болезнью сердца и обследованных из группы сравнения без ишемической болезни сердца – носителей Pro12Pro, Pro12Ala, Ala12Ala генотипов гена рецептора активатора пролиферации пероксисом- $\gamma$ 2

Произведена оценка содержания СРБ, ИЛ-6 и ИФН- $\gamma$  в сыворотке крови у больных ИБС и в группе сравнения без ИБС. Результаты анализа представлены на рисунке 8.



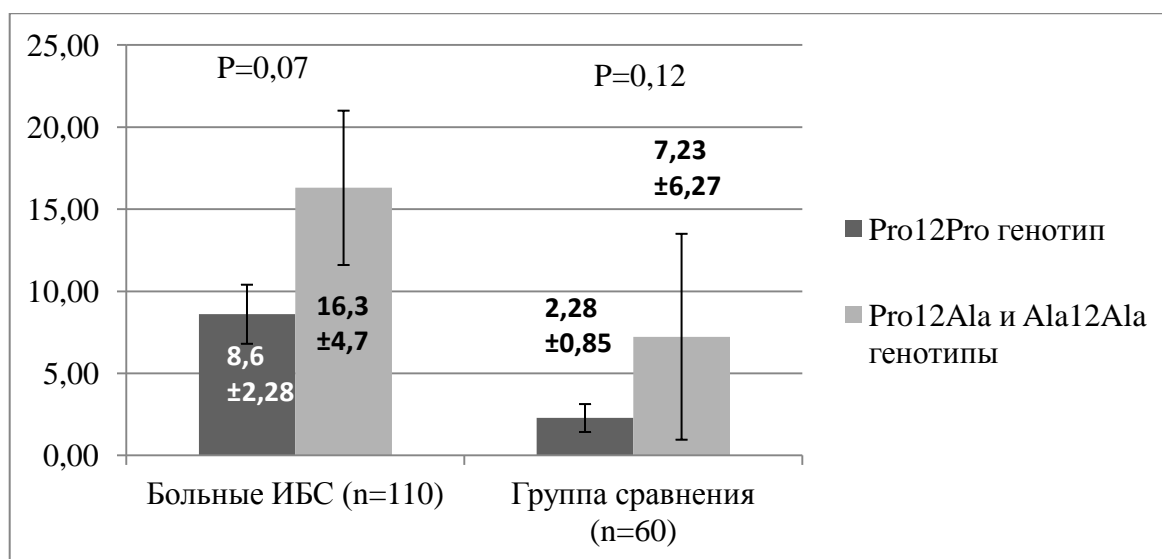
**Рисунок 8** – Содержание интерферона- $\gamma$ , интерлейкина-6, С-реактивного белка (мг/л) у больных ишемической болезнью сердца и обследованных из группы сравнения без ишемической болезни сердца.

**Примечание** – P – доверительный уровень вероятности, метод – дисперсионный анализ (ANOVA с post-hoc, тест Шеффе для сравнения групп) при проверке однородности распределения уровня интерферона- $\gamma$ , интерлейкина-6, С-реактивного белка (мг/л) у больных ишемической болезнью сердца и обследованных из группы сравнения без ишемической болезни сердца.

Уровни СРБ, ИЛ-6 и ИФН- $\gamma$  в сыворотке крови были статистически значимо выше у больных ИБС, чем в группе сравнения без ИБС (P=0,00003, P=0,02 и P<0,000001, соответственно, рисунок 8).

Произведена оценка содержания СРБ, ИЛ-6 и ИФН- $\gamma$  в сыворотке крови у больных ИБС и в группе сравнения без ИБС – носителей Pro12Pro, Pro12Ala, Ala12Ala генотипов гена PPAR- $\gamma$ 2.

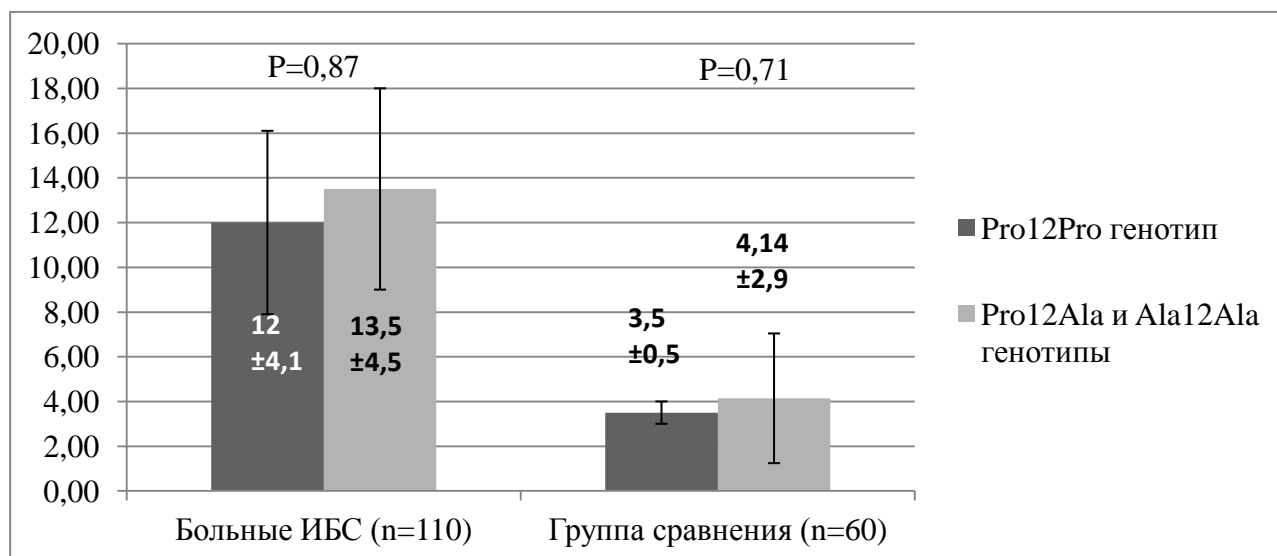
Отмечалась тенденция к повышению содержания СРБ у больных ИБС – носителей Pro12Ala, Ala12Ala генотипов по сравнению с его содержанием у носителей Pro12Pro генотипом гена PPAR- $\gamma$ 2 (P=0,07, рисунок 9). Уровень СРБ статистически значимо не различался у обследованных из группы сравнения без ИБС – носителей различных генотипов гена PPAR- $\gamma$ 2 (P=0,12, рисунок 9).



**Рисунок 9** – Содержание С-реактивного белка (мг/л) у носителей Pro12Pro, Pro12Ala, Ala12Ala генотипов гена рецептора активатора пролиферации пероксисом- $\gamma$ 2 из группы больных ишемической болезнью сердца и группы сравнения без ишемической болезни сердца.

**Примечание** – P – доверительный уровень вероятности, метод – дисперсионный анализ (ANOVA с post-hoc, тест Шеффе для сравнения групп) при проверке однородности распределения уровня С-реактивного белка сыворотки крови у больных ИБС и обследованных из группы сравнения без ИБС – носителей различных генотипов гена PPAR- $\gamma$ 2.

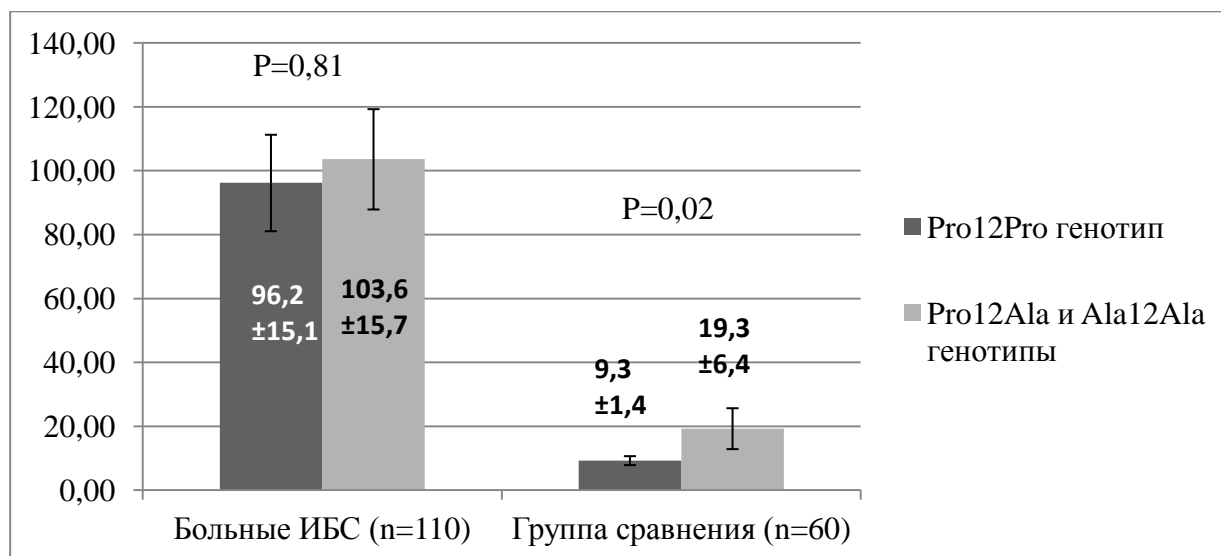
При анализе содержания ИЛ-6 в сыворотке крови не выявлено статистически значимых отличий в группах больных ИБС и обследованных сопоставимого возраста без ИБС – носителей Pro12Pro, Pro12Ala, Ala12Ala генотипов гена PPAR- $\gamma$ 2 ( $P=0,87$  и  $P=0,71$ , соответственно, рисунок 10).



**Рисунок 10** – Содержание интерлейкина-6 (пг/мл) у носителей Pro12Pro, Pro12Ala, Ala12Ala генотипов гена рецептора активатора пролиферации пероксисом- $\gamma$ 2 из группы больных ишемической болезнью сердца и группы сравнения без ишемической болезни сердца.

**Примечание** – P – доверительный уровень вероятности, метод – дисперсионный анализ (ANOVA с post-hoc, тест Шеффе для сравнения групп) при проверке однородности распределения уровня интерлейкина-6 в сыворотке крови у больных ИБС и обследованных из группы сравнения без ИБС – носителей различных генотипов гена PPAR- $\gamma$ 2

Не выявлено статистически значимых различий содержания ИФН- $\gamma$  в сыворотке крови у больных ИБС – носителей различных генотипов гена PPAR- $\gamma$ 2 ( $P=0,81$ , рисунок 11).



**Рисунок 11** – Содержание интерферона- $\gamma$  (пг/мл) у носителей Pro12Pro, Pro12Ala, Ala12Ala генотипов гена рецептора активатора пролиферации пероксисом- $\gamma$ 2 из группы больных ишемической болезнью сердца и группы сравнения без ишемической болезни сердца.

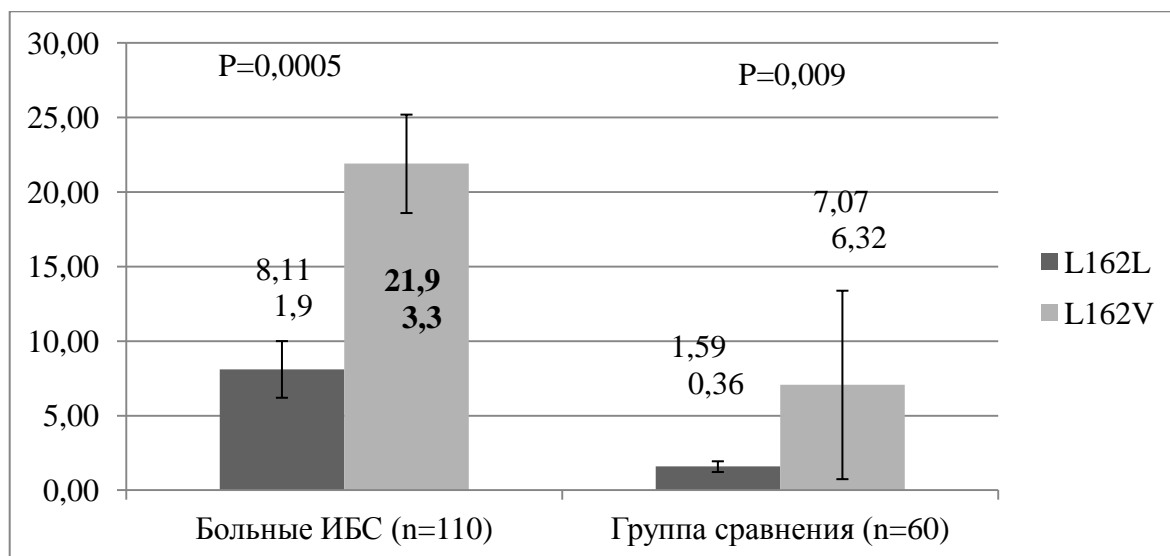
**Примечание** – P – доверительный уровень вероятности, метод – дисперсионный анализ (ANOVA с post-hoc, тест Шеффе для сравнения групп) при проверке однородности распределения уровня ИФН- $\gamma$  в сыворотке крови у больных ИБС и обследованных из группы сравнения без ИБС – носителей различных генотипов гена PPAR- $\gamma$ 2.

Уровень ИФН- $\gamma$  был статистически значимо выше у обследованных сопоставимого возраста без ИБС – носителей Pro12Ala, Ala12Ala генотипов по сравнению с его уровнем у носителей Pro12Pro генотипом гена PPAR- $\gamma$ 2 из данной группы (P=0,02, рисунок 11).

### 3.7.2 Содержание факторов иммунного воспаления в сыворотке крови у больных ишемической болезнью сердца и обследованных из группы сравнения без ишемической болезни сердца – носителей L162L и L162V генотипов гена рецептора активатора пролиферации пероксисом- $\alpha$

Произведена оценка содержания СРБ и распределения L162L и L162V генотипов гена PPAR- $\alpha$  у больных ИБС и в группе сравнения без ИБС, результаты анализа представлены на рисунке 12.

При анализе уровня СРБ в сыворотке крови выявлены статистически значимые отличия: содержание СРБ было выше у носителей L162V генотипа по сравнению с его уровнем у носителей L162L гена PPAR- $\alpha$  из группы больных ИБС и группы сравнения без ИБС (P=0,0005 и P=0,009, соответственно, рисунок 12).

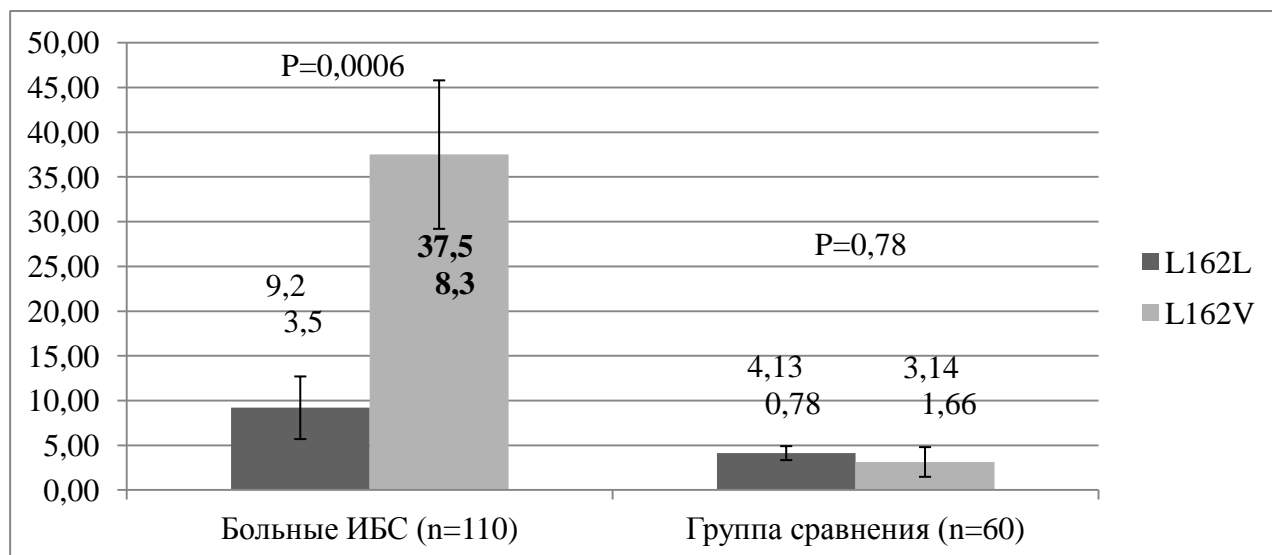


**Рисунок 12** – Содержание С-реактивного белка (мг/л) у носителей L162L и L162V генотипов гена рецептора активатора пролиферации пероксисом- $\alpha$  из группы больных ишемической болезнью сердца и группы сравнения без ишемической болезни сердца.

**Примечание** – P – доверительный уровень вероятности, метод – дисперсионный анализ (ANOVA с post-hoc, тест Шеффе для сравнения групп) при проверке однородности распределения уровня С-реактивного белка в сыворотке крови у больных ИБС и обследованных из группы сравнения без ИБС – носителей различных генотипов гена PPAR- $\alpha$ .

Уровень ИЛ-6 в сыворотке крови был статистически значимо выше у больных ИБС – носителей L162V генотипа по сравнению с его значениями у носителей L162L генотипа гена PPAR- $\alpha$  ( $p=0,0006$ , рисунок 13).

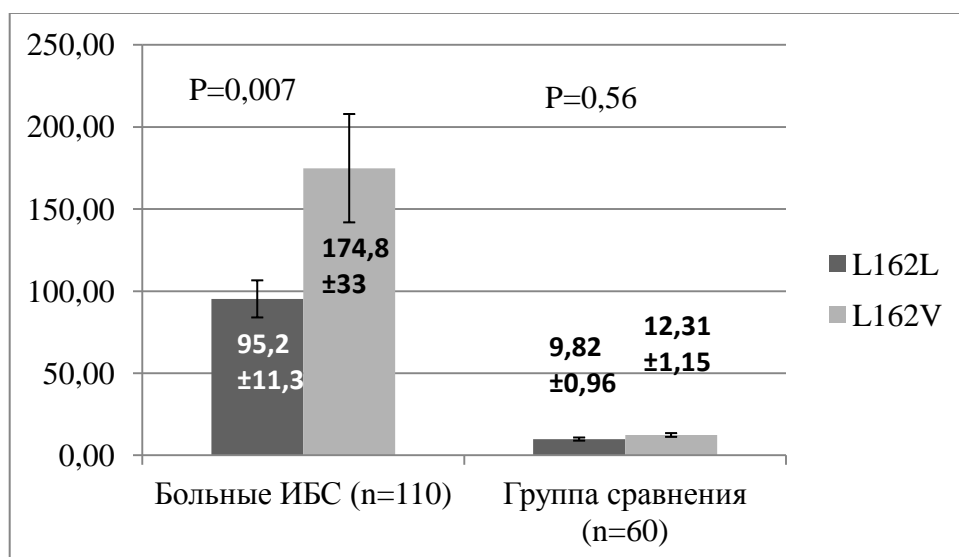
У обследованных из группы сравнения уровень ИЛ-6 в сыворотке крови статистически значимо не различался у носителей различных генотипов L162V полиморфизма гена PPAR- $\alpha$  ( $p=0,78$ , рисунок 13).



**Рисунок 13** – Содержание интерлейкина-6 (пг/мл) у носителей L162L и L162V генотипов гена рецептора активатора пролиферации пероксисом- $\alpha$  из группы больных ишемической болезнью сердца и группы сравнения без ишемической болезни сердца.

**Примечание** – P – доверительный уровень вероятности, метод – дисперсионный анализ (ANOVA с post-hoc, тест Шеффе для сравнения групп) при проверке однородности распределения уровня интерлейкина-6 в сыворотке крови у больных ИБС и обследованных из группы сравнения без ИБС – носителей различных генотипов гена PPAR- $\alpha$ .

Уровень ИФН- $\gamma$  в сыворотке крови был статистически значимо выше у больных ИБС – носителей L162V генотипа по сравнению с его уровнем у носителей L162L генотипом гена PPAR- $\alpha$  (P=0,007, рисунок 14).



**Рисунок 14** – Содержание интерферона- $\gamma$  (пг/мл) у носителей L162L и L162V генотипов гена рецептора активатора пролиферации пероксисом- $\alpha$  из группы больных ишемической болезнью сердца и группы сравнения без ишемической болезни сердца.

**Примечание** – P – доверительный уровень вероятности, метод – дисперсионный анализ (ANOVA с post-hoc, тест Шеффе для сравнения групп) при проверке однородности распределения уровня ИФН- $\gamma$  в сыворотке крови у больных ИБС и обследованных из группы сравнения без ИБС – носителей различных генотипов гена PPAR- $\alpha$ .

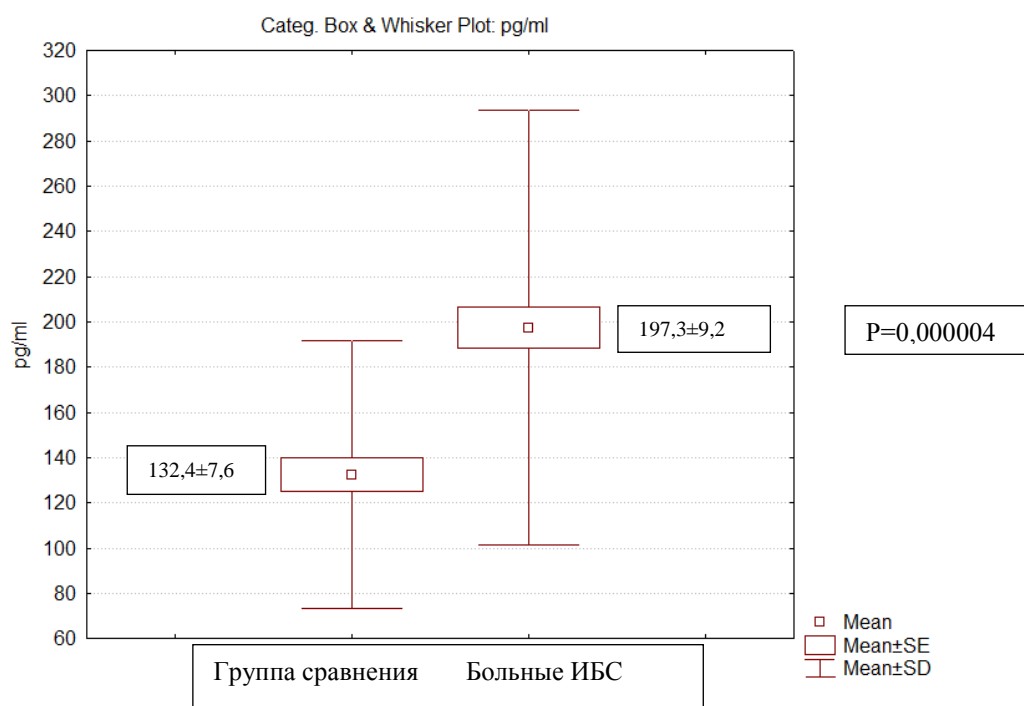
Не выявлено статистически значимых различий содержания ИФН- $\gamma$  в сыворотке крови у обследованных из группы сравнения без ИБС – носителей различных генотипов гена PPAR- $\alpha$  (P=0,56, рисунок 14).

## ГЛАВА 4

### СОДЕРЖАНИЕ ТКАНЕВОГО ФАКТОРА В СЫВОРОТКЕ КРОВИ И ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА У НОСИТЕЛЕЙ A603A, A603G, G603G ГЕНОТИПОВ ГЕНА ТКАНЕВОГО ФАКТОРА

#### 4.1 Содержание тканевого фактора в сыворотке крови у больных ишемической болезнью сердца и в группе сравнения без ишемической болезни сердца

Произведена оценка содержания тканевого фактора в сыворотке крови у 110 больных ИБС и 60 человек из группы сравнения без клинических и ангиографических признаков ИБС.



**Рисунок 15** – Содержание тканевого фактора в сыворотке крови у больных ишемической болезнью сердца и в группе сравнения без ишемической болезни сердца.

**Примечание** – P – доверительный уровень вероятности, метод – дисперсионный анализ (ANOVA с post-hoc, тест Шеффе для сравнения групп) при проверке однородности распределения уровня тканевого фактора в сыворотке крови в группе больных ИБС и группе сравнения без ИБС.



Уровень тканевого фактора в сыворотке крови был статистически значимо выше у больных ИБС, чем в группе сравнения ( $p=0,000004$ , рисунок 15).

#### 4.2 Содержание тканевого фактора в сыворотке крови, а также распределение генотипов у больных ишемической болезнью сердца и обследованных из группы сравнения без ишемической болезни сердца – носителей А603А, А603G, G603G генотипов гена тканевого фактора

Проанализированы распределение А603А, А603G, G603G генотипов и встречаемость А603 и G603 аллелей гена тканевого фактора у больных ИБС и в группе сравнения без клинических и ангиографических признаков ИБС.

G603G генотип гена тканевого фактора выявлялся статистически значимо чаще у больных ИБС, чем в группе сравнения без ИБС, и его носительство повышало риск ИБС в 2,44 раза ( $OR=2,68$ ,  $CI:1,78\div 4,01$ ,  $p<0,0001$ , таблица 47).

**Таблица 47** – Распределение А603А, А603G, G603G генотипов и встречаемость G603 и А603 аллелей гена тканевого фактора у больных ишемической болезнью сердца и в группе сравнения без ишемической болезни сердца

| Группа обследованных                                                                                                                                                                                                                     | Генотип гена тканевого фактора |              |              | Встречаемость аллеля         |      |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|--------------|--------------|------------------------------|------|
|                                                                                                                                                                                                                                          | А603А                          | А603G        | G603G        | А603                         | G603 |
| Больные ИБС (n=329)                                                                                                                                                                                                                      | 54<br>(16%)                    | 150<br>(46%) | 125<br>(38%) | 0,39                         | 0,61 |
| Группа сравнения (n=220)                                                                                                                                                                                                                 | 72<br>(33%)                    | 107<br>(49%) | 41<br>(18%)  | 0,57                         | 0,43 |
| p                                                                                                                                                                                                                                        | <0,00001                       |              |              | <0,0001                      |      |
| OR                                                                                                                                                                                                                                       | 2,68, CI:1,78÷4,01, p<0,0001   |              |              | 4,37, CI:3,28÷5,83, p<0,0001 |      |
| <b>Примечание</b> – P – доверительный уровень вероятности точного критерия Фишера при проверке однородности распределения генотипов и встречаемости аллелей при сравнении группы больных ИБС и обследованных из группы сравнения без ИБС |                                |              |              |                              |      |

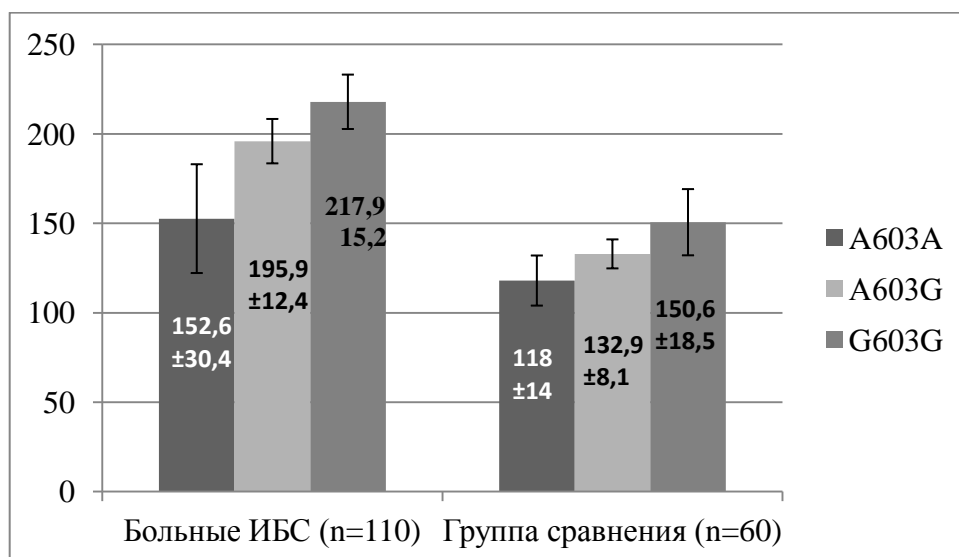
G603 аллель гена тканевого фактора статистически значимо чаще выявлялся у больных ИБС по сравнению с его встречаемости в группе сравнения и ассоциировался с повышением риска ИБС в 4,37 раза ( $OR=4,37$ ,  $CI:3,28\div 5,83$ ,  $p<0,0001$ , таблица 47).

Проанализировано распределение различных генотипов А603G полиморфизма гена тканевого фактора у больных ИБС и обследованных из группы сравнения различного пола. Не выявлено гендерных различий встречаемости А603А, А603G, G603G генотипов и G603, А603 аллелей гена тканевого фактора у больных ИБС и обследованных из группы сравнения без ИБС ( $p>0,05$ , таблица 48).

**Таблица 48** – Гендерное распределение больных ишемической болезнью сердца и обследованных из группы сравнения – носителей A603A, A603G, G603G генотипов и встречаемость G603 и A603 аллелей гена тканевого фактора

| Группа обследованных                                                                                                                                                                                                                           | Генотип гена тканевого фактора |              |              | Встречаемость аллеля |             |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|--------------|--------------|----------------------|-------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                | A603A                          | A603G        | G603G        | A603                 | G603        |
| 1. Больные ИБС мужского пола (n=276)                                                                                                                                                                                                           | 42<br>(15%)                    | 132<br>(48%) | 102<br>(37%) | 0,39                 | 0,61        |
| 2. Больные ИБС женского пола (n=53)                                                                                                                                                                                                            | 12<br>(23%)                    | 18<br>(34%)  | 23<br>(43%)  | 0,4                  | 0,6         |
| <b>p</b>                                                                                                                                                                                                                                       | <b>P=0,134</b>                 |              |              | <b>P=0,086</b>       |             |
| 3. Обследованные из группы сравнения мужского пола (n=95)                                                                                                                                                                                      | 35<br>(37%)                    | 46<br>(48%)  | 14<br>(15%)  | 116<br>0,61          | 74<br>0,39  |
| 4. Обследованные из группы сравнения женского пола (n=125)                                                                                                                                                                                     | 37<br>(30%)                    | 61<br>(49%)  | 27<br>(21%)  | 135<br>0,54          | 115<br>0,46 |
| <b>p</b>                                                                                                                                                                                                                                       | <b>P=0,343</b>                 |              |              | <b>P=0,026</b>       |             |
| <b>Примечание</b> – P – доверительный уровень вероятности точного критерия Фишера при проверке однородности распределения генотипов и встречаемости аллелей при сравнении групп больных ИБС, обследованных из группы сравнения различного пола |                                |              |              |                      |             |

Произведена оценка содержания тканевого фактора в сыворотке крови и распределения A603A, A603G, G603G генотипов гена тканевого фактора у больных ИБС и в группе сравнения без ИБС. Результаты представлены на рисунке 16.



**Рисунок 16** – Содержание тканевого фактора в сыворотке крови (пг/мл) у носителей A603A, A603G, G603G генотипов гена тканевого фактора из группы больных ишемической болезнью сердца и группы сравнения без ишемической болезни сердца.

**Примечание** – P – доверительный уровень вероятности, метод – дисперсионный анализ (ANOVA с post-hoc, тест Шеффе для сравнения групп) при проверке однородности

распределения уровня тканевого фактора в сыворотке крови у больных ИБС ( $P(A603A \text{ и } A603G)=0,15$ ,  $P(A603G \text{ и } G603G)=0,26$ ,  $P(A603A \text{ и } G603G)=0,04$ ) и обследованных из группы сравнения без ИБС ( $P(A603A \text{ и } A603G)=0,35$ ,  $P(A603A \text{ и } A603G)=0,32$ ,  $P(A603A \text{ и } A603G)=0,16$ ) – носителей различных генотипов гена тканевого фактора.

Уровень тканевого фактора в сыворотке крови был статистически значимо выше у больных ИБС – носителей G603G генотипа по сравнению с его значениями у носителей A603A генотипа ( $p=0,04$ , рисунок 16), но при этом статистически значимо не различался в группах больных ИБС – носителей A603A и A603G генотипов, а также A603G и G603G генотипов гена тканевого фактора ( $p>0,05$ ).

У обследованных из группы сравнения уровни тканевого фактора в сыворотке крови статистически значимо не различались у носителей различных генотипов A603G полиморфизма гена тканевого фактора ( $p>0,05$ , рисунок 16).

#### 4.3 Традиционные факторы риска у больных ишемической болезнью сердца – носителей A603A, A603G, G603G генотипов гена тканевого фактора

У больных ИБС – носителей различных генотипов A603G полиморфизма гена тканевого фактора был произведен анализ традиционных факторов риска заболевания. Результаты анализа представлены в таблице 49.

**Таблица 49** – Традиционные факторы риска заболевания у больных ишемической болезнью сердца – носителей A603A, A603G и G603G генотипов гена тканевого фактора

| Традиционные факторы риска ИБС       | Генотип A603G полиморфизма гена тканевого фактора |           |           | P                                              |
|--------------------------------------|---------------------------------------------------|-----------|-----------|------------------------------------------------|
|                                      | 1. A603A                                          | 2. A603G  | 3. G603G  |                                                |
| Гипертоническая болезнь              | 48 (94%)                                          | 140 (95%) | 112 (90%) | P=0,84                                         |
| Без гипертонической болезни          | 3 (6%)                                            | 7 (5%)    | 12 (10%)  |                                                |
| Наследственность, отягощенная по ИБС | 4 (14%)                                           | 24 (31%)  | 28 (41%)  | P=0,03<br>P1,2=0,06<br>P1,3=0,008<br>P2,3=0,05 |
| Неотягощенная наследственность       | 25 (86%)                                          | 53 (69%)  | 40 (59%)  |                                                |
| Курящие                              | 23 (52%)                                          | 76 (64%)  | 58 (53%)  | 0,2                                            |
| Некурящие                            | 21 (48%)                                          | 43 (36%)  | 51 (47%)  |                                                |
| Дислипидемия                         | 19 (35%)                                          | 61 (41%)  | 49 (39%)  | 0,81                                           |
| Без дислипидемии                     | 35 (65%)                                          | 88 (59%)  | 77 (61%)  |                                                |

|                                                                                                                                                                                                                                                                    |          |             |          |      |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|-------------|----------|------|
| Избыточная масса тела                                                                                                                                                                                                                                              | 20 (40%) | 54 (37,5%)  | 47 (39%) | 0,53 |
| Нормальная масса тела                                                                                                                                                                                                                                              | 30 (60%) | 90 (62,5%)  | 74 (61%) |      |
| Ожирение                                                                                                                                                                                                                                                           | 12 (24%) | 41 (28,5%)  | 41 (34%) | 0,4  |
| Без ожирения                                                                                                                                                                                                                                                       | 38 (76%) | 103 (71,5%) | 80 (66%) |      |
| Сахарный диабет 2 типа                                                                                                                                                                                                                                             | 9 (17%)  | 29 (18%)    | 24 (20%) | 0,96 |
| Без сахарного диабета 2 типа                                                                                                                                                                                                                                       | 44 (83%) | 132 (82%)   | 96 (80%) |      |
| <b>Примечание</b> – Р – доверительный уровень вероятности точного критерия Фишера при проверке однородности по частоте встречаемости традиционных факторов риска при сравнении групп больных ИБС с различными генотипами А603G полиморфизма гена тканевого фактора |          |             |          |      |

Распределение А603А, А603G и G603G генотипов гена тканевого фактора у пациентов с наличием таких традиционных факторов риска, как гипертоническая болезнь, курение в анамнезе, дислипидемия, избыточная масса тела, ожирение, сахарный диабет 2 типа, статистически значимо не различалось ( $p > 0,05$ , таблица 49). Но при этом у больных ИБС с G603G генотипом статистически значимо чаще отмечалось наличие в анамнезе отягощенной по ИБС наследственности, чем у больных с А603А генотипом ( $p = 0,008$ , таблица 49). Возможно, это связано с вкладом носительства изучаемого гомозиготного генотипа в отягощенную по ИБС наследственность.

Проведен анализ показателей липидного спектра крови у больных ИБС – носителей А603А, А603G и G603G генотипов гена тканевого фактора (таблица 50).

**Таблица 50** – Показатели липидного спектра крови у больных ишемической болезнью сердца – носителей А603А, А603G и G603G генотипов гена тканевого фактора

| Генотип                                                                                                                                                                                                                                                                                                | ОХС, ммоль/л | ХС ЛПНП, ммоль/л | ХС ЛПВП, ммоль/л | ТГ, ммоль/л |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|------------------|------------------|-------------|
| А603А (n=54)                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 4,96±0,21    | 2,94±0,2         | 1,11±0,05        | 1,66±0,18   |
| А603G (n=150)                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 4,99±0,12    | 3,05±0,12        | 1,05±0,03        | 1,85±0,09   |
| G603G (n=125)                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 4,97±0,11    | 3,07±0,11        | 1,07±0,03        | 1,88±0,11   |
| p                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 0,14         | 0,16             | 0,16             | 0,46        |
| <b>Примечание</b> – Р – доверительный уровень вероятности, метод – дисперсионный анализ (ANOVA с post-hoc, тест Шеффе для сравнения групп) при проверке однородности при сравнении показателей липидного спектра крови у больных ИБС с различными генотипами А603G полиморфизма гена тканевого фактора |              |                  |                  |             |

Статистически значимые различия между группами не были выявлены ( $p > 0,05$ ).

Таким образом, группы обследованных больных ИБС – носителей А603А, А603G и G603G генотипов гена тканевого фактора статистически значимо не различались по

традиционных факторам риска ИБС, за исключением отягощенной по ИБС наследственности, а также не отличались по значениям показателей липидного спектра крови.

#### 4.4 Особенности клинического течения заболевания у больных ишемической болезнью сердца – носителей A603A, A603G, G603G генотипов гена тканевого фактора

Изучены особенности клинического течения заболевания у обследованных пациентов с ИБС – носителей A603A, A603G, G603G генотипов гена тканевого фактора.

Произведен анализ распределения A603A, A603G, G603G генотипов и встречаемости A603, G603 аллелей гена тканевого фактора у больных ИБС с различным дебютом заболевания. Все обследованные пациенты были разделены на две группы: с дебютом ИБС с ИМ (n=125) и со стенокардии (n=192). Результаты анализа представлены в таблице 51.

G603G генотип гена тканевого фактора статистически значимо чаще встречался у пациентов с дебютом ИБС с ИМ, чем со стенокардии (p=0,003), и был связан с повышением риска дебюта заболевания с ИМ в 1,84 раза (OR=1,84, CI:1,16÷2,94; p=0,01, таблица 51).

У пациентов с дебютом ИБС с ИМ встречаемость G603 аллеля была 0,67, в то время как у пациентов с дебютом со стенокардии – 0,56, что было статистически значимо (p=0,002). Кроме этого, носительство G603 аллеля ассоциировалось с повышением риска дебюта ИБС с ИМ в 1,58 раза (OR=1,58, CI:1,14÷2,2; p= 0,0067, таблица 51).

**Таблица 51** – Распределение A603A, A603G, G603G генотипов и встречаемость G603 и A603 аллелей гена тканевого фактора у больных ишемической болезнью сердца с дебютом заболевания с инфаркта миокарда и со стенокардии

| Группа обследованных                                                                                                                                                                                                                     | Генотип гена тканевого фактора |          |          | Встречаемость аллеля         |      |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|----------|----------|------------------------------|------|
|                                                                                                                                                                                                                                          | A603A                          | A603G    | G603G    | A603                         | G603 |
| Дебют ИБС с ИМ (n=125)                                                                                                                                                                                                                   | 15 (12%)                       | 53 (42%) | 57 (46%) | 0,33                         | 0,67 |
| Дебют ИБС со стенокардии (n=192)                                                                                                                                                                                                         | 37 (19%)                       | 95 (49%) | 60 (32%) | 0,44                         | 0,56 |
| p                                                                                                                                                                                                                                        | 0,003                          |          |          | 0,002                        |      |
| OR                                                                                                                                                                                                                                       | 1,84, CI:1,16÷2,94; p=0,01     |          |          | 1,58, CI:1,14÷2,2; p= 0,0067 |      |
| <b>Примечание</b> – P – доверительный уровень вероятности точного критерия Фишера при проверке однородности распределения генотипов и встречаемости аллелей при сравнении группы больных ИБС с дебютом заболевания с ИМ и со стенокардии |                                |          |          |                              |      |

Произведена оценка распределения A603A, A603G, G603G генотипов гена тканевого фактора в группах больных ИБС с дебютом заболевания в возрасте 45 лет и младше и в возрасте 46–59 лет, которые были однородны по традиционным факторам риска ИБС (таблица 2).

Анализ распределения генотипов А603G полиморфизма гена тканевого фактора у пациентов с различным возрастом дебюта ИБС показал следующее: G603G генотип встречался статистически значимо чаще у больных с дебютом заболевания в возрасте 45 лет и младше, чем в группе с дебютом ИБС в возрасте 46–59 лет ( $p=0,049$ , таблица 52).

Встречаемость G603 аллеля в группе пациентов с дебютом ИБС в возрасте 45 лет и младше и в группе больных ИБС с дебютом заболевания в возрасте старше 45 лет статистически значимо не различалась ( $p>0,05$ , таблица 52).

**Таблица 52** – Распределение А603А, А603G, G603G генотипов и встречаемость G603 и А603 аллелей гена тканевого фактора у больных ишемической болезнью сердца с различным возрастом дебюта заболевания

| Группа обследованных                                        | Генотип гена тканевого фактора |             |             | Встречаемость аллеля |      |
|-------------------------------------------------------------|--------------------------------|-------------|-------------|----------------------|------|
|                                                             | А.А603А                        | В.А603G     | С.С603G     | А603                 | С603 |
| 1. Больные с дебютом ИБС в возрасте 45 лет и младше (n=48)  | 8<br>(17%)                     | 17<br>(35%) | 23<br>(48%) | 0,34                 | 0,66 |
| 2. Больные с дебютом ИБС в возрасте 46–59 лет (n=151)       | 25<br>(17%)                    | 71<br>(47%) | 55<br>(36%) | 0,4                  | 0,6  |
| 3. Больные с дебютом ИБС в возрасте 60 лет и старше (n=120) | 18<br>(15%)                    | 60<br>(50%) | 42<br>(35%) | 0,4                  | 0,6  |
| $P_{(1((A+B)иC),2((A+B)иC))}$                               | 0,049                          |             |             | 0,071                |      |
| $P_{(2((A+B)иC),3((A+B)иC))}$                               | 0,099                          |             |             | 0,07                 |      |

**Примечание** – P – доверительный уровень вероятности точного критерия Фишера при проверке однородности распределения генотипов и встречаемости аллелей при сравнении группы больных ИБС с различным возрастом дебюта заболевания

Проведен анализ распределения А603А, А603G и G603G генотипов и встречаемости аллелей А603 и С603 гена тканевого фактора у больных ИБС с развитием ИМ в возрасте 45 лет и младше, а также в группе сравнения сопоставимого возраста без клинических и ангиографических признаков ИБС. Результаты анализа представлены в таблице 53.

G603G генотип выявлялся статистически значимо чаще у пациентов с развитием ИМ в возрасте 45 лет и младше по сравнению с его встречаемостью у обследованных из группы сравнения ( $p=0,003$ , таблица 53) и был связан с повышением риска ИМ в молодом возрасте в 3,47 раза ( $OR=3,47$ ;  $CI:1,54\div7,82$ , таблица 53).

G603 аллель встречался статистически значимо чаще у обследованных пациентов с развитием ИМ в возрасте 45 лет и младше по сравнению с его встречаемостью в группе сравнения ( $p=0,00008$ , таблица 53) с повышением риска ИМ в молодом возрасте в 3,11 раза ( $OR=3,11$ ;  $CI:1,7\div5,69$ , таблица 53).

**Таблица 53** – Распределение A603A, A603G и G603G генотипов и встречаемость A603 и G603 аллелей гена тканевого фактора у больных ишемической болезнью сердца с развитием инфаркта миокарда в возрасте 45 лет и младше и в группе сравнения сопоставимого возраста

| Группа обследованных                                                                                                                                                                                                                                                 | Генотип гена тканевого фактора |             |             | Встречаемость аллеля |      |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|-------------|-------------|----------------------|------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                      | A603A                          | A603G       | G603G       | A603                 | G603 |
| ИМ в возрасте 45 лет и младше (n=33)                                                                                                                                                                                                                                 | 3<br>(9%)                      | 12<br>(36%) | 18<br>(55%) | 0,29                 | 0,71 |
| Группа сравнения сопоставимого возраста (n=105)                                                                                                                                                                                                                      | 35<br>(33%)                    | 43<br>(41%) | 27<br>(26%) | 0,54                 | 0,46 |
| p                                                                                                                                                                                                                                                                    | 0,003                          |             |             | 0,00008              |      |
| OR                                                                                                                                                                                                                                                                   | 3,47; CI:1,54÷7,82             |             |             | 3,11; CI:1,7÷5,69    |      |
| <b>Примечание</b> – P – доверительный уровень вероятности точного критерия Фишера при проверке однородности распределения генотипов и аллелей при сравнении группы больных ИБС с развитием ИМ в возрасте 45 лет и младше и в группе сравнения сопоставимого возраста |                                |             |             |                      |      |

Распределение различных генотипов изучаемого полиморфизма статистически значимо не различалось у пациентов с ИМ с зубцом Q и без зубца Q ( $p=0,43$ , таблица 54). G603 аллель статистически значимо чаще встречался в группе больных с проникающим ИМ ( $p=0,046$ ,  $QR=1,28$ ;  $CI:0,83÷1,97$ , таблица 54).

**Таблица 54** – Распределение A603A, A603G и G603G генотипов и встречаемость A603 и G603 аллелей гена тканевого фактора у больных ишемической болезнью сердца при развитии инфаркта миокарда с зубцом Q и без зубца Q

| Группа обследованных                                                                                                                                                                                                   | Генотип гена тканевого фактора |             |             | Встречаемость аллеля |      |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|-------------|-------------|----------------------|------|
|                                                                                                                                                                                                                        | A603A                          | A603G       | G603G       | A603                 | G603 |
| ИМ с зубцом Q (n=161)                                                                                                                                                                                                  | 26<br>(16%)                    | 68<br>(42%) | 67<br>(42%) | 0,37                 | 0,63 |
| ИМ без зубца Q (n=59)                                                                                                                                                                                                  | 11<br>(19%)                    | 29<br>(49%) | 19<br>(32%) | 0,43                 | 0,57 |
| p                                                                                                                                                                                                                      | 0,43                           |             |             | 0,046                |      |
| OR                                                                                                                                                                                                                     | —                              |             |             | 1,28; CI:0,83÷1,97   |      |
| <b>Примечание</b> – P – доверительный уровень вероятности точного критерия Фишера при проверке однородности распределения генотипов и аллелей при сравнении группы больных ИБС с развитием ИМ с зубцом Q и без зубца Q |                                |             |             |                      |      |

Распределение A603A, A603G, G603G генотипов и встречаемость аллелей G603 и A603 гена тканевого фактора статистически значимо не различались у больных ИБС с различным числом перенесенных ИМ ( $p>0,05$ , таблица 55).

**Таблица 55** – Распределение A603A, A603G, G603G генотипов и встречаемость G603 и A603 аллелей гена тканевого фактора у больных ишемической болезнью сердца с различным количеством перенесенных инфарктов миокарда

| Группа обследованных   | Генотип гена тканевого фактора |          |          | Встречаемость аллеля |      |
|------------------------|--------------------------------|----------|----------|----------------------|------|
|                        | A603A                          | A603G    | G603G    | A603                 | G603 |
| 1. Без ИМ (n=95)       | 15 (16%)                       | 47 (49%) | 33 (35%) | 0,41                 | 0,59 |
| 2. Один ИМ (n=190)     | 32 (17%)                       | 86 (45%) | 72 (38%) | 0,39                 | 0,61 |
| 3. Повторный ИМ (n=37) | 6 (16%)                        | 16 (43%) | 15 (41%) | 0,38                 | 0,62 |
| p                      | p>0,05                         |          |          | p>0,05               |      |

**Примечание** – P – доверительный уровень вероятности точного критерия Фишера при проверке однородности распределения генотипов и встречаемости аллелей при сравнении группы больных ИБС с различным количеством перенесенных ИМ

Распределение различных генотипов изучаемого полиморфизма гена тканевого фактора статистически значимо не различалось в группах пациентов с невысоким (I–II ФК) и высоким (III–IV ФК) функциональным классом стенокардии напряжения (p=0,3, таблица 56).

**Таблица 56** – Распределение A603A, A603G и G603G генотипов и встречаемость A603 и G603 аллелей гена тканевого фактора у больных ишемической болезнью сердца со стенокардией напряжения различных функциональных классов

| Группа обследованных                     | Генотип гена тканевого фактора |          |          | Встречаемость аллеля |      |
|------------------------------------------|--------------------------------|----------|----------|----------------------|------|
|                                          | A603A                          | A603G    | G603G    | A603                 | G603 |
| Стенокардия напряжения I–II ФК (n=180)   | 27 (15%)                       | 90 (50%) | 63 (35%) | 0,4                  | 0,6  |
| Стенокардия напряжения III–IV ФК (n=133) | 25 (19%)                       | 55 (41%) | 53 (40%) | 0,39                 | 0,61 |
| p                                        | 0,3                            |          |          | 0,065                |      |

**Примечание** – P – доверительный уровень вероятности точного критерия Фишера при проверке однородности распределения генотипов и аллелей при сравнении группы больных ИБС со стенокардией напряжения различных функциональных классов

Таким образом, не выявлена связь между различными генотипами A603G полиморфизма гена тканевого фактора и количеством перенесенных ИМ, а также функциональными классами стенокардии напряжения, но при этом носительство G603 аллеля было связано с дебютом ИБС с ИМ с зубцом Q в молодом возрасте.

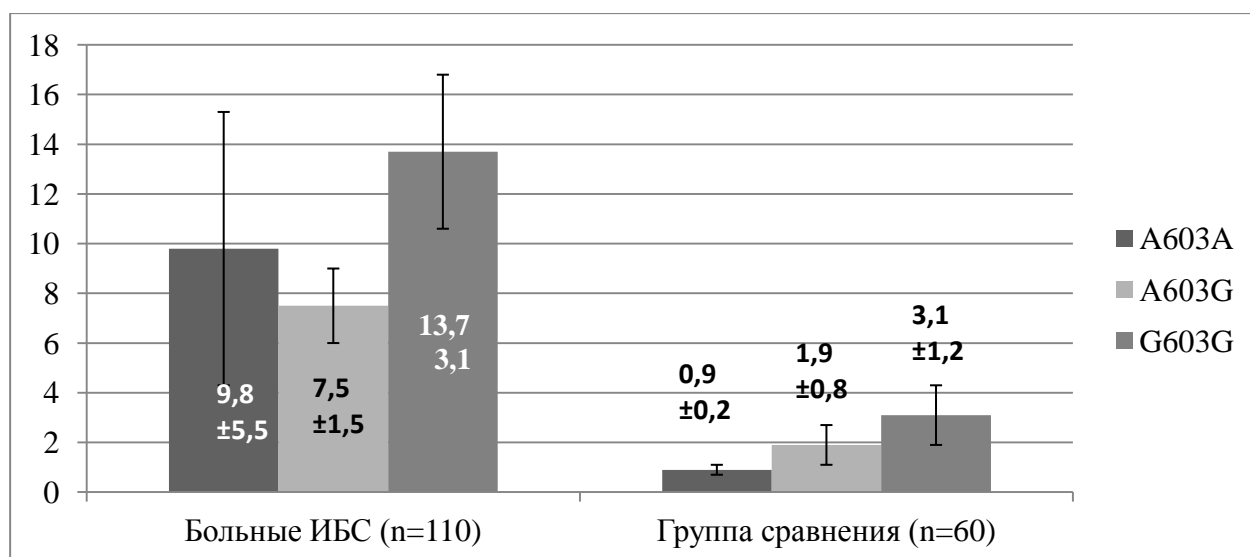


#### 4.5 Содержание факторов иммунного воспаления в сыворотке крови у больных ишемической болезнью сердца и обследованных из группы сравнения без ишемической болезни сердца – носителей A603A, A603G, G603G генотипов гена тканевого фактора

Произведена оценка содержания СРБ, ИЛ-6 и ИФН- $\gamma$  в сыворотке крови и распределения A603A, A603G, G603G генотипов гена тканевого фактора у больных ИБС и в группе сравнения без ИБС.

У больных ИБС отмечалась тенденция к повышению уровня СРБ в сыворотке крови у носителей G603G генотипа по сравнению с его значениями у носителей A603G генотипа гена тканевого фактора ( $p=0,06$ , рисунок 17). Но при этом не выявлено статистически значимых различий уровня СРБ при сравнении его значений в группах больных ИБС – носителей A603A и A603G генотипов, а также A603G и G603G генотипов гена тканевого фактора ( $p>0,05$ , рисунок 17).

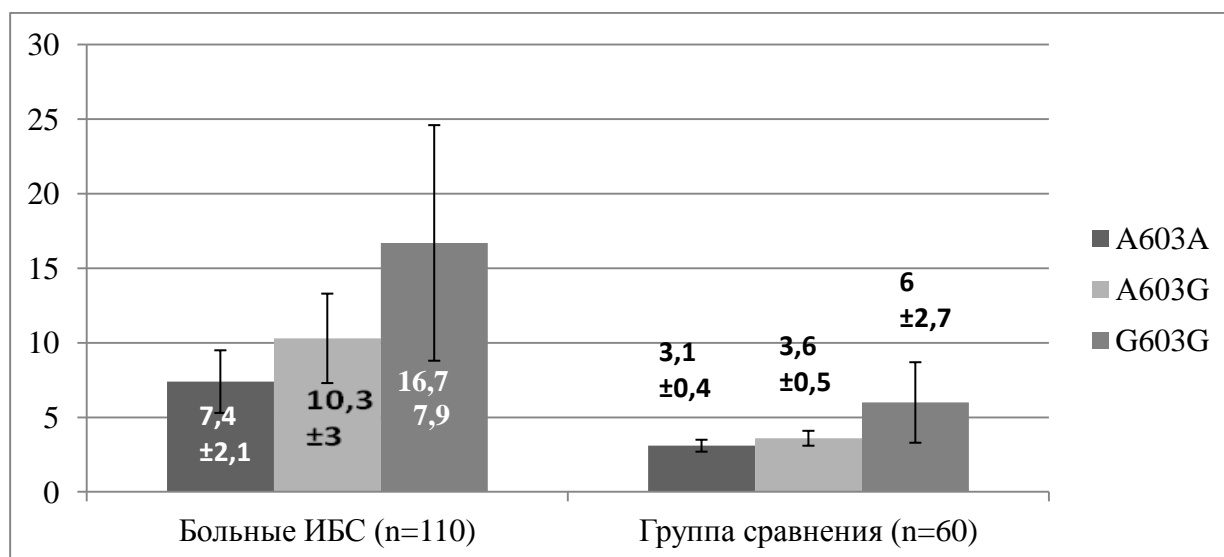
Уровень СРБ в сыворотке крови был статистически значимо выше у обследованных из группы сравнения без ИБС – носителей G603G генотипа по сравнению с его значениями у носителей A603A генотипа ( $p=0,04$ , рисунок 17), но при этом не выявлено статистически значимых различий уровня СРБ при сравнении его значений у обследованных из группы сравнения – носителей A603A и A603G генотипов, а также A603G и G603G генотипов гена тканевого фактора ( $p>0,05$ , рисунок 17).



**Рисунок 17** – Содержание С-реактивного белка (мг/л) в сыворотке крови у носителей А603А, А603G, G603G генотипов гена тканевого фактора из группы больных ишемической болезнью сердца и группы сравнения без ишемической болезни сердца.

**Примечание** – Р – доверительный уровень вероятности, метод – дисперсионный анализ (ANOVA с post-hoc, тест Шеффе для сравнения групп) при проверке однородности распределения уровня С-реактивного белка в сыворотке крови у носителей различных генотипов гена тканевого фактора в группах больных ИБС (P(А603А и А603G)=0,57; P(А603G и G603G)=0,06; P(А603А и G603G)=0,52) и обследованных из группы сравнения без ИБС (P(А603А и А603G)=0,28; P(А603G и G603G)=0,36; P(А603А и G603G)=0,04).

Содержание ИЛ-6 статистически значимо не различалось в группах больных ИБС и обследованных сопоставимого возраста без ИБС – носителей А603А, А603G, G603G генотипов гена тканевого фактора ( $p > 0,05$ , рисунок 18).

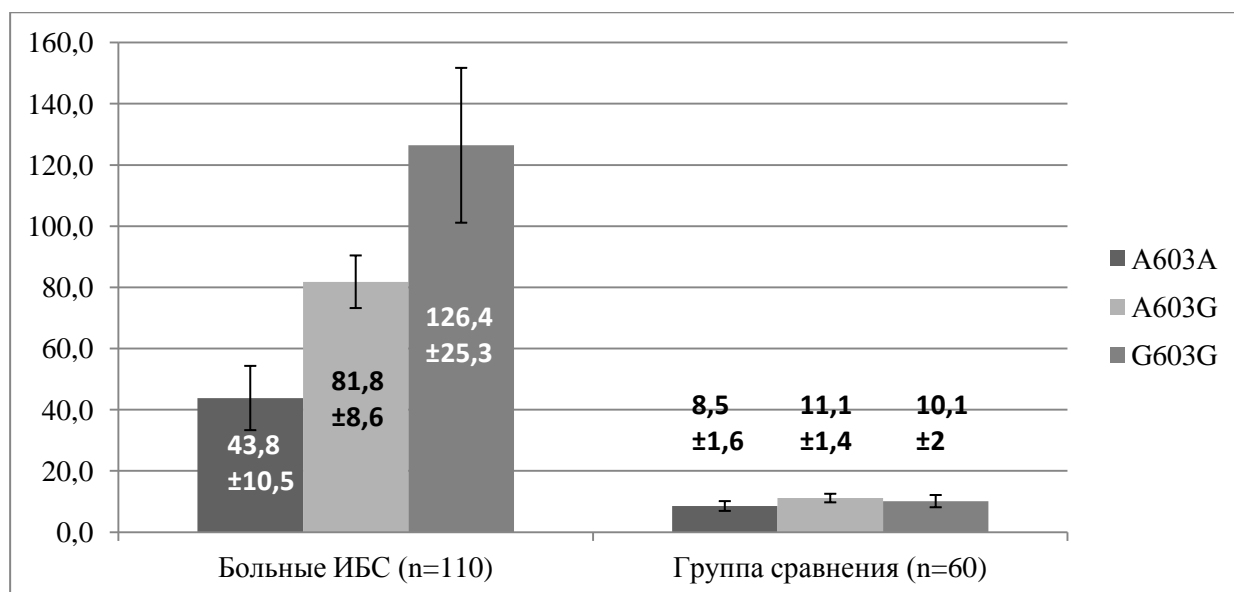


**Рисунок 18** – Содержание интерлейкина-6 (пг/мл) в сыворотке крови у носителей А603А, А603G, G603G генотипов гена тканевого фактора из группы больных ишемической болезнью сердца и группы сравнения без ишемической болезни сердца.

**Примечание** – Р – доверительный уровень вероятности, метод – дисперсионный анализ (ANOVA с post-hoc, тест Шеффе для сравнения групп) при проверке однородности распределения уровня интерлейкина-6 в сыворотке крови у носителей различных генотипов гена тканевого фактора в группах больных ИБС (P(А603А и А603G)=0,66; P(А603G и G603G)=0,4; P(А603А и G603G)=0,52) и обследованных из группы сравнения без ИБС (P(А603А и А603G)=0,46; P(А603G и G603G)=0,3; P(А603А и G603G)=0,23).

Уровень ИФН- $\gamma$  в сыворотке крови был статистически значимо выше у больных ИБС – носителей G603G генотипа по сравнению с его значениями у носителей А603G генотипа ( $p = 0,00001$ , рисунок 19) и у носителей А603G генотипа по сравнению со значениями ИФН- $\gamma$  у

носителей A603A генотипа, но при этом не выявлено статистически значимых различий содержания ИФН- $\gamma$  в сыворотке крови при сравнении его значений у больных ИБС – носителей A603A и G603G ( $p=0,09$ , рисунок 19), а также у обследованных из группы сравнения – носителей различных генотипов A603G полиморфизма гена тканевого фактора ( $p>0,05$ , рисунок 19).



**Рисунок 19** – Содержание интерферона- $\gamma$  (пг/мл) у носителей A603A, A603G, G603G генотипов гена тканевого фактора из группы больных ишемической болезнью сердца и группы сравнения без ишемической болезни сердца.

**Примечание** – P – доверительный уровень вероятности, метод – дисперсионный анализ (ANOVA с post-hoc, тест Шеффе для сравнения групп) при проверке однородности распределения уровня ИФН- $\gamma$  в сыворотке крови у носителей различных генотипов гена тканевого фактора в группах больных ИБС ( $P(A603A \text{ и } A603G)=0,049$ ;  $P(A603G \text{ и } G603G)=0,00001$ ;  $P(A603A \text{ и } G603G)=0,09$ ) и обследованных из группы сравнения без ИБС ( $P(A603A \text{ и } A603G)=0,22$ ;  $P(A603G \text{ и } G603G)=0,67$ ;  $P(A603A \text{ и } G603G)=0,53$ ).

## ГЛАВА 5

### **СОЧЕТАНИЕ ГЕНОТИПОВ PRO12ALA ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА РЕЦЕПТОРА АКТИВАТОРА ПРОЛИФЕРАЦИИ ПЕРОКСИСОМ- $\gamma$ 2 И L162V ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА РЕЦЕПТОРОВ АКТИВАТОРА ПРОЛИФЕРАЦИИ ПЕРОКСИСОМ- $\alpha$ , A603G ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА ТКАНЕВОГО ФАКТОРА У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА: ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ**

#### **5.1 Сочетание генотипов у больных ишемической болезнью сердца – носителей Pro12Pro, Pro12Ala, Ala12Ala генотипов гена рецептора активатора пролиферации пероксисом- $\gamma$ 2, L162L и L162V генотипов гена рецепторов активатора пролиферации пероксисом- $\alpha$ , A603A, A603G, G603G генотипов гена тканевого фактора и в группе сравнения без ишемической болезни сердца**

Одним из важнейших патофизиологических механизмов активации PPAR- $\alpha$  является подавление экспрессии тканевого фактора, вследствие чего крайне актуально изучение парных сочетаний различных генотипов L162V полиморфизма гена PPAR- $\alpha$  и A603G полиморфизма гена тканевого фактора.

Проведен анализ встречаемости различных сочетаний L162L и L162V генотипов гена PPAR- $\alpha$  с A603A, A603G и G603G генотипами гена тканевого фактора в группах пациентов с ИБС и в группе сравнения без клинических и ангиографических признаков ИБС. Результаты анализа представлены в таблице 57.

**Таблица 57** – Сочетание L162L и L162V генотипов гена рецептора активатора пролиферации пероксисом- $\alpha$  с A603A+A603G и G603G генотипами гена тканевого фактора у больных ишемической болезнью сердца и в группе сравнения без ишемической болезни сердца

| Групп обследованных                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Сочетание генотипов        |                     |               |                          |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|---------------------|---------------|--------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | L162L / A603A+A603G        | L162V / A603A+A603G | L162L / G603G | L162V / G603G            |
| Больные ИБС (n=319)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 172 (54%)                  | 24 (7,5%)           | 106 (33%)     | 17 (5,5%)                |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 302 (94,5%)                |                     |               |                          |
| Группа сравнения без ИБС (n=220)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 168 (76%)                  | 10 (4,5%)           | 37 (17%)      | 4 (2,5%)                 |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 216 (97,5%)                |                     |               |                          |
| p                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | P1=0,004                   | P2=0,18             | P3=0,18       | P4=0,02                  |
| OR                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | OR1=4,15;<br>CI:1,37÷12,59 | —                   | —             | OR=3,04;<br>CI:1,01÷9,16 |
| <b>Примечание</b> – P – доверительный уровень вероятности при проверке однородности распределения различных сочетаний генотипов гена PPAR- $\alpha$ и гена тканевого фактора при сравнении групп больных ИБС и группе сравнения без ИБС (p1 – (L162L/A603A+A603G) и (L162V/G603G); p2 – (L162V/A603A+A603G) и (L162V/G603G); p3 – (L162L/G603G) и (L162V/G603G); p4 – (L162V/G603G) и другие генотипы) |                            |                     |               |                          |

Сочетание L162V генотипа гена PPAR- $\alpha$  с G603G генотипом гена тканевого фактора встречалось статистически значимо чаще у больных ИБС по сравнению со встречаемостью данного сочетания генотипов в группе сравнения без ИБС при сопоставлении со встречаемостью сочетания L162L генотипа гена PPAR- $\alpha$  с A603A и A603G генотипами гена тканевого фактора ( $p=0,004$ , таблица 57). Носительство сочетания L162V и G603G генотипов было связано с повышением риска ИБС в 4,15 раза по сравнению со встречаемостью сочетания L162L и A603A, A603G генотипов (OR=4,15; CI:1,37÷12,59, таблица 57). Распределение сочетаний других генотипов генов PPAR- $\alpha$  и тканевого фактора, представленных в таблице 57, статистически значимо не различалось в группах обследованных пациентов с ИБС и группе сравнения без признаков ИБС ( $p>0,05$ ).

Таким образом, сочетание L162V генотипа гена PPAR- $\alpha$  с G603G генотипом гена тканевого фактора выявлялось статистически значимо чаще у больных ИБС, чем в группе сравнения без ИБС, при сопоставлении со встречаемостью других сочетаний генотипов вышеуказанных генных полиморфизмов ( $p=0,02$ , таблица 57) и было связано с повышением риска ИБС в 3,04 раза (OR=3,04; CI:1,01÷9,16, таблица 57).

Не менее актуальным является изучение ген-генных взаимодействий различных генов из семейства рецепторов активатора пролиферации пероксисом различных типов. Поэтому был произведен анализ распределения различных сочетаний Pro12Pro, Pro12Ala, Ala12Ala генотипов Pro12Ala гена PPAR- $\gamma$ 2 и L162L, L162V гена PPAR- $\alpha$ , представленных в таблице 58.

**Таблица 58** – Сочетание L162L и L162V генотипов гена рецептора активатора пролиферации пероксисом- $\alpha$  с Pro12Pro и Pro12Ala +Ala12Ala генотипами гена рецептора активатора пролиферации пероксисом- $\gamma$ 2 у больных ишемической болезнью сердца и в группе сравнения без ишемической болезни сердца

| Группа обследованных                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Сочетание генотипов    |                           |                  |                           |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|---------------------------|------------------|---------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | L162L / Pro12Pro       | L162L / Pro12Ala+Ala12Ala | L162V / Pro12Pro | L162V / Pro12Ala+Ala12Ala |
| Больные ИБС (n=279)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 171 (61%)              | 62 (22%)                  | 34 (12%)         | 12 (5%)                   |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 267 (5%)               |                           |                  |                           |
| Группа сравнения без ИБС (n=220)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 170 (77%)              | 33 (15%)                  | 13 (6%)          | 4 (2,5%)                  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 216 (97,5%)            |                           |                  |                           |
| p                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | P1=0,03                | P2=0,18                   | P3=0,25          | P4=0,06                   |
| OR                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | OR1=2,98; CI:0,94÷9,43 | —                         | —                | —                         |
| <b>Примечание</b> – P – доверительный уровень вероятности при проверке однородности распределения различных сочетаний генотипов генов PPAR- $\alpha$ и PPAR- $\gamma$ 2 при сравнении группы больных ИБС и группы сравнения без ИБС (p1– (L162L/Pro12Pro) и (L162V/Pro12Ala+Ala12Ala); p2 – (L162L/Pro12Ala+Ala12Ala) и (L162V/Pro12Ala+Ala12Ala); p3 – (L162V/Pro12Pro) и (L162V/Pro12Ala+Ala12Ala); p4 – (L162V/Pro12Ala+Ala12Ala) и другие генотипы) |                        |                           |                  |                           |

У больных ИБС статистически значимо чаще встречалось носительство сочетания L162V и Pro12Ala, Ala12Ala генотипов генов PPAR- $\alpha$  и PPAR- $\gamma$ 2 по сравнению со встречаемостью L162L и Pro12Pro генотипов, чем их встречаемость в группе сравнения (p1=0,03, OR1=2,98; CI:0,94÷9,43, таблица 58).

Произведен анализ сочетаний генотипов генов PPAR- $\gamma$ 2 и тканевого фактора, результаты которого представлены в таблице 59. Сочетание Pro12Ala и Ala12Ala генотипов гена PPAR- $\gamma$ 2 и G603G генотипа гена тканевого фактора выявлялось статистически значимо чаще у больных ИБС, чем в группе сравнения без ИБС, при сопоставлении со встречаемостью носительства Pro12Pro/A603A+A603G и Pro12Ala+Ala12Ala/A603A+A603G генотипов (p1=0,00002 и p3=0,02 соответственно, таблица 59).

**Таблица 59** – Сочетание Pro12Pro и Pro12Ala+Ala12Ala генотипов гена рецептора активатора пролиферации пероксисом- $\gamma$ 2 с A603A+A603G и G603G генотипами гена тканевого фактора у больных ишемической болезнью сердца и в группе сравнения без ишемической болезни сердца

| Группа обследованных                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Сочетание генотипов     |                  |                                 |                           |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|------------------|---------------------------------|---------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Pro12Pro + A603A/A603G  | Pro12Pro + G603G | Pro12Ala/Ala12Ala + A603A/A603G | Pro12Ala/Ala12Ala + G603G |
| Больные ИБС (n=267)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 118 (44%)               | 79 (30%)         | 45 (17%)                        | 25 (9%)                   |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 242 (91%)               |                  |                                 |                           |
| Группа сравнения без ИБС (n=220)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 151 (69%)               | 36 (16%)         | 28 (13%)                        | 5 (2%)                    |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 215 (98%)               |                  |                                 |                           |
| p                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | P1=0,00002              | P2=0,05          | P3=0,02                         | P4=0,04                   |
| OR                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | OR1=6,39; CI:2,38÷17,22 | —                | OR3=3,11; CI:1,07÷9,07          | OR=2,38; CI:0,89÷6,37     |
| <p><b>Примечание</b> – P – доверительный уровень вероятности при проверке однородности распределения различных сочетаний генотипов генов PPAR-<math>\gamma</math>2 и тканевого фактора при сравнении группы больных ИБС и группы сравнения без ИБС (p1 – (Pro12Pro/A603A+A603G) и (Pro12Ala+Ala12Ala/G603G); p2 – (Pro12Pro/G603G) и (Pro12Ala+Ala12Ala/G603G); p3 – (Pro12Ala+Ala12Ala/A603A+A603G) и (Pro12Ala+Ala12Ala/G603G); p4 – (Pro12Ala+Ala12Ala/G603G) и другие генотипы)</p> |                         |                  |                                 |                           |

Носительство Pro12Ala+Ala12Ala/G603G генотипов ассоциировалось с увеличением риска ИБС в 6,39 раза по сравнению со встречаемостью Pro12Pro/A603A+A603G генотипов и в 3,11 раза в сравнении со встречаемостью носительства Pro12Ala+Ala12Ala/A603A+A603G генотипов (OR1=6,39; CI:2,38÷17,22, OR3=3,11; CI:1,07÷9,07 соответственно, таблица 59).

Выявлена тенденция к увеличению встречаемости Pro12Ala+Ala12Ala/G603G генотипов по сравнению со встречаемостью Pro12Pro/G603G генотипов у больных ИБС, при сопоставлении с их встречаемостью в группе сравнения без признаков ИБС (p=0,05, таблица 59).

Таким образом, сочетание Pro12Ala и Ala12Ala генотипов гена PPAR- $\gamma$ 2 с G603G генотипом гена тканевого фактора встречалось статистически значимо чаще у больных ИБС, чем в группе сравнения без ИБС, при сопоставлении со встречаемостью других сочетаний генотипов вышеуказанных генных полиморфизмов (p=0,04; OR=2,38; CI:0,89÷6,37, таблица 59).

## 5.2 Особенности клинического течения заболевания у больных ишемической болезнью сердца – носителей различных сочетаний Pro12Pro, Pro12Ala и Ala12Ala генотипов гена рецептора активатора пролиферации пероксисом- $\gamma$ 2, L162L и L162V генотипов гена рецепторов активатора пролиферации пероксисом- $\alpha$ , A603A, A603G и G603G генотипов гена тканевого фактора

Изучение сочетаний прогностически неблагоприятных генотипов у пациентов с развитием ИМ в молодом возрасте представляется крайне актуальным с клинических позиций. Был произведен анализ сочетаний L162L и L162V генотипов гена PPAR- $\alpha$  с A603A, A603G и G603G генотипами гена тканевого фактора у обследованных пациентов с ИБС различных возрастных групп.

Носительство L162V и G603G генотипов встречалось статистически значимо чаще у больных с возрастом дебюта ИБС 45 лет и младше, чем в группе с дебютом заболевания в возрасте 46–59 лет, при сопоставлении с встречаемостью L162L/A603A+A603G и L162L/G603G генотипов ( $p_1=0,004$  и  $p_3=0,01$  соответственно, таблица 60).

Сочетание L162V генотипа гена PPAR- $\alpha$  с G603G генотипом гена тканевого фактора выявлялось статистически значимо чаще у больных ИБС с дебютом заболевания в возрасте 45 лет и младше по сравнению с группой пациентов с дебютом ИБС в возрасте 46–59 лет, чем другие сочетания генотипов вышеуказанных генных полиморфизмов ( $p=0,005$ ).

**Таблица 60** – Сочетание L162L и L162V генотипов гена рецептора активатора пролиферации пероксисом- $\alpha$  с A603A+A603G и G603G генотипами гена тканевого фактора у больных ишемической болезнью сердца с дебютом заболевания в различном возрасте

| Группа обследованных                                        | Сочетание генотипов |                     |               |               |
|-------------------------------------------------------------|---------------------|---------------------|---------------|---------------|
|                                                             | L162L / A603A+A603G | L162V / A603A+A603G | L162L / G603G | L162V / G603G |
| 1. Больные с дебютом ИБС в возрасте 45 лет и младше (n=47)  | 19 (40%)            | 6 (13%)             | 13 (28%)      | 9 (19%)       |
|                                                             | 38 (81%)            |                     |               |               |
| 2. Больные с дебютом ИБС в возрасте 46–59 лет (n=148)       | 82 (55%)            | 11 (7%)             | 47 (33%)      | 8 (5%)        |
|                                                             | 140 (95%)           |                     |               |               |
| 3. Больные с дебютом ИБС в возрасте 60 лет и старше (n=120) | 70 (58%)            | 7 (6%)              | 34 (28,5%)    | 9 (7,5%)      |
|                                                             | 111 (92,5%)         |                     |               |               |
| $P_{(1,2)}$                                                 | $P_1=0,004$         | $P_2=0,16$          | $P_3=0,01$    | $P_4=0,005$   |



**Примечание** – P – доверительный уровень вероятности при проверке однородности распределения различных сочетаний генотипов генов PPAR- $\alpha$  и тканевого фактора при сравнении групп больных ИБС с дебютом заболевания в различном возрасте (p1 – (L162L/A603A+A603G) и (L162V/G603G); p2 – (L162V/A603A+A603G) и (L162V/G603G); p3 – (L162L/G603G) и (L162V/G603G), p4 – (L162V/G603G) и другие генотипы)

Проведен анализ встречаемости различных парных сочетаний генотипов генов PPAR- $\alpha$  и PPAR- $\gamma$ 2 у больных ИБС с дебютом заболевания в различном возрасте (таблица 61).

**Таблица 61** – Сочетание L162L и L162V генотипов гена рецептора активатора пролиферации пероксисом- $\alpha$  с Pro12Ala или Ala12Ala генотипами гена рецептора активатора пролиферации пероксисом- $\gamma$ 2 у больных ишемической болезнью сердца с дебютом заболевания в различном возрасте

| Группа обследованных                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Сочетание генотипов |                  |                            |                            |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|------------------|----------------------------|----------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | L162L / Pro12Pro    | L162V / Pro12Pro | L162L / Pro12Ala+ Ala12Ala | L162V / Pro12Ala+ Ala12Ala |
| Больные с дебютом ИБС в возрасте 45 лет и младше (n=45)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 15 (33%)            | 10 (22%)         | 13 (29%)                   | 7 (16%)                    |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 38 (84%)            |                  |                            |                            |
| Больные с дебютом ИБС в возрасте 46–59 лет (n=135)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 84 (62%)            | 15 (11%)         | 27 (20%)                   | 9 (7%)                     |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 126 (93%)           |                  |                            |                            |
| Больные с дебютом ИБС в возрасте 60 лет и старше (n=96)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 60 (62,5%)          | 9 (9%)           | 21 (22%)                   | 6 (6,5%)                   |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 90 (93,5%)          |                  |                            |                            |
| $P_{(1,2)}$                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | P1=0,01             | P2=0,25          | P3=0,18                    | P4=0,049                   |
| <b>Примечание</b> – P – доверительный уровень вероятности при проверке однородности распределения различных сочетаний генотипов генов PPAR- $\alpha$ и PPAR- $\gamma$ 2 при сравнении групп больных ИБС с дебютом заболевания в различном возрасте (p1 – (L162L/Pro12Pro) и (L162V/Pro12Ala+Ala12Ala); p2 – (L162V/Pro12Pro) и (L162V/Pro12Ala+Ala12Ala); p3 – (L162L/Pro12Ala+Ala12Ala) и (L162V/Pro12Ala+Ala12Ala); p4 – (L162V/Pro12Ala+Ala12Ala) и другие генотипы) |                     |                  |                            |                            |

Носительство сочетания L162V и Pro12Ala+Ala12Ala генотипов выявлялось статистически значимо чаще у больных с дебютом ИБС в возрасте 45 лет и младше по сравнению со встречаемостью сочетания L162L и Pro12Pro генотипов (p=0,01, таблица 61). Встречаемость других сочетаний генотипов, представленных в таблице 61, статистически значимо не различалась в группах больных ИБС с различным возрастом дебюта заболевания (p>0,05).

Таким образом, сочетание L162V генотипа гена PPAR- $\alpha$  с Pro12Ala и Ala12Ala генотипами гена PPAR- $\gamma$  выявлялось статистически значимо чаще у больных ИБС с дебютом заболевания в возрасте 45 лет и младше, чем в группе пациентов с дебютом ИБС в возрасте 46–59 лет, при сопоставлении со встречаемостью других сочетаний генотипов вышеуказанных генных полиморфизмов ( $p=0,049$ , таблица 61).

Проанализировано распределение парных сочетаний Pro12Pro и Pro12Ala+Ala12Ala генотипов Pro12Ala полиморфизма гена PPAR- $\gamma$ 2 с A603A+A603G и G603G генотипами A603G полиморфизма гена тканевого фактора у больных ИБС в группах с дебютом заболевания в возрасте 45 лет и младше и в возрасте 46–59 лет.

Носительство сочетания суммы Pro12Ala и Ala12Ala с G603G генотипом выявлялось статистически значимо чаще в группе пациентов с дебютом ИБС в возрасте 45 лет и младше, чем в группе с дебютом ИБС в возрасте 46–59 лет, при сопоставлении со встречаемостью сочетаний Pro12Pro/A603A+A603G и Pro12Pro/G603G генотипов ( $p=0,004$  и  $0,01$ , соответственно, таблица 62).

**Таблица 62** – Сочетание Pro12Pro и Pro12Ala+Ala12Ala генотипов рецептора активатора пролиферации пероксисом- $\gamma$ 2 с A603A+A603G и G603G генотипами гена тканевого фактора у больных ишемической болезнью сердца с дебютом заболевания в различном возрасте

| Группа обследованных                                    | Сочетание генотипов     |                                  |                  |                            |
|---------------------------------------------------------|-------------------------|----------------------------------|------------------|----------------------------|
|                                                         | Pro12Pro / A603A+ A603G | Pro12Ala+ Ala12Ala / A603A/A603G | Pro12Pro / G603G | Pro12Ala+ Ala12Ala / G603G |
| Больные с дебютом ИБС в возрасте 45 лет и младше (n=43) | 14 (32%)                | 10 (23%)                         | 11 (26%)         | 8 (19%)                    |
|                                                         | 35 (81%)                |                                  |                  |                            |
| Больные с дебютом ИБС в возрасте 46–59 лет (n=127)      | 62 (49%)                | 20 (16%)                         | 39 (31%)         | 6 (4%)                     |
|                                                         | 121 (96%)               |                                  |                  |                            |
| Больные с дебютом ИБС в возрасте 60 лет и старше (n=94) | 44 (47%)                | 15 (16%)                         | 27 (29%)         | 8 (8%)                     |
|                                                         | 86 (92%)                |                                  |                  |                            |
| $P_{(1,2)}$                                             | $P1=0,004$              | $P2=0,09$                        | $P3=0,01$        | $P4=0,007$                 |

**Примечание** – Р – доверительный уровень вероятности при проверке однородности распределения различных сочетаний генотипов гена PPAR- $\gamma$ 2 и гена тканевого фактора при сравнении групп больных ИБС с дебютом заболевания в различном возрасте (p1 – (Pro12Pro/A603A+A603G) и (Pro12Ala+Ala12Ala/G603G); p2 – (Pro12Ala+Ala12Ala/A603A+A603G) и (Pro12Ala+Ala12Ala/G603G); p3 – (Pro12Pro/G603G) и (Pro12Ala+Ala12Ala/G603G); p4 – (Pro12Ala+Ala12Ala /G603G) и другие генотипы)

Таким образом, сочетание Pro12Ala и Ala12Ala генотипа гена PPAR- $\gamma$  с G603G генотипом гена тканевого фактора выявлялось статистически значимо чаще у больных ИБС с дебютом заболевания в возрасте 45 лет и младше, чем в группе пациентов с дебютом ИБС в возрасте 46–59 лет, при сопоставлении с встречаемостью других сочетаний генотипов вышеуказанных генных полиморфизмов  $p=0,007$ , таблица 62).

Исследование новых факторов риска ИМ в молодом возрасте (45 лет и младше) актуально с клинических позиций, в связи с чем проведен анализ встречаемости различных сочетаний L162L и L162V генотипов гена PPAR- $\alpha$  с A603A, A603G и G603G генотипами гена тканевого фактора у больных ИБС с развитием ИМ в возрасте 45 лет и младше и в группе сравнения. В группу сравнения включены лица без клинических и ангиографических признаков ИБС сопоставимого возраста (45 лет и младше). Результаты анализа представлены в таблице 63.

Сочетание L162V и G603G генотипов выявлялось статистически значимо чаще у пациентов с развитием ИМ в молодом возрасте, чем в группе обследованных из группы сравнения в возрасте 45 лет и младше, при сопоставлении со встречаемостью L162L и суммы A603A и A603G генотипов, а также и при сопоставлении со встречаемостью других сочетаний генотипов изучаемых генетических полиморфизмов ( $p=0,02$  и  $p=0,03$ , таблица 64).

Носительство L162V и G603G генотипов было связано с повышением риска ИМ в молодом возрасте в 3,36 раза ( $OR=3,46$ ;  $CI:1,19\div 10,06$ ) при сопоставлении со встречаемостью сочетания L162L и A603A+A603G генотипов и в 2,91 раза ( $OR=2,91$ ;  $CI:1,06\div 7,99$ , таблица 64) по сравнению со встречаемостью других парных сочетаний различных генотипов L162V полиморфизма гена PPAR- $\alpha$  и A603G полиморфизма гена тканевого фактора.

**Таблица 64** – Сочетание L162L и L162V генотипов гена рецептора активатора пролиферации пероксисом- $\alpha$  с A603A+A603G и G603G генотипами гена тканевого фактора у больных ишемической болезнью сердца с развитием инфаркта миокарда в возрасте 45 лет и младше и в группе сравнения без ишемической болезнью сердца сопоставимого возраста

| Группа обследованных                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Сочетание генотипов        |                     |               |                          |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|---------------------|---------------|--------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | L162L / A603A+A603G        | L162V / A603A+A603G | L162L / G603G | L162V / G603G            |
| ИМ в возрасте 45 лет и младше (n=30)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 14 (42%)                   | 3 (10%)             | 6 (20%)       | 7 (28%)                  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 23 (72%)                   |                     |               |                          |
| Группа сравнения сопоставимого возраста (n=148)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 97 (66%)                   | 8 (5%)              | 29 (20%)      | 14 (9%)                  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 134 (91%)                  |                     |               |                          |
| p                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | P1=0,02                    | P2=0,3              | P3=0,1        | P4=0,03                  |
| OR                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | OR1=3,46;<br>CI:1,19÷10,06 | —                   | —             | OR=2,91;<br>CI:1,06÷7,99 |
| <b>Примечание</b> – P – доверительный уровень вероятности при проверке однородности распределения различных сочетаний генотипов гена PPAR- $\alpha$ и гена тканевого фактора при сравнении групп больных ИБС с развитием ИМ в возрасте 45 лет и младше и группе сравнения без ИБС сопоставимого возраста (p1 – (L162L/A603A+A603G) и (L162V/G603G); p2 – (L162V/A603A+A603G) и (L162V/G603G); p3 – (L162L/G603G) и (L162V/G603G), p4 – (L162V/G603G) и другие генотипы) |                            |                     |               |                          |

Проведен анализ встречаемости различных сочетаний L162L и L162V генотипов гена PPAR- $\alpha$  с Pro12Pro и Pro12Ala, Ala12Ala генотипами гена PPAR- $\gamma$ 2 у больных ИБС с развитием ИМ в возрасте 45 лет и младше и в группе сравнения. В группу сравнения включены лица без клинических и ангиографических признаков ИБС сопоставимого возраста (45 лет и младше). Результаты анализа представлены в таблице 65.

Носительство сочетания L162V и Pro12Ala, Ala12Ala генотипов выявлялось статистически значимо чаще у пациентов с развитием ИМ в молодом возрасте, чем у обследованных из группы сравнения в возрасте 45 лет и младше (p=0,03, таблица 65), при сопоставлении со встречаемостью сочетания L162L и Pro12Pro генотипов и было связано с повышением риска ИМ в молодом возрасте в 4,91 раза (OR=4,91; CI:1,22÷19,77, таблица 65).

**Таблица 65** – Сочетание L162L и L162V генотипов гена рецептора активатора пролиферации пероксисом- $\alpha$  с Pro12Pro и Pro12Ala+Ala12Ala генотипами гена рецептора активатора пролиферации пероксисом- $\gamma$ 2 у больных ишемической болезнью сердца с развитием инфаркта миокарда в возрасте 45 лет и младше и в группе сравнения без ишемической болезни сердца сопоставимого возраста

| Группа обследованных                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Сочетание генотипов        |                           |                  |                           |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|---------------------------|------------------|---------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | L162L / Pro12Pro           | L162L / Pro12Ala+Ala12Ala | L162V / Pro12Pro | L162V / Pro12Ala+Ala12Ala |
| ИМ в возрасте 45 лет и младше (n=31)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 10 (32%)                   | 9 (29%)                   | 8 (26%)          | 4 (13%)                   |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 27 (87%)                   |                           |                  |                           |
| Группа сравнения сопоставимого возраста (n=132)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 86 (65%)                   | 24 (18%)                  | 15 (12%)         | 7 (5%)                    |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 125 (95%)                  |                           |                  |                           |
| p                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | P1=0,03                    | P2=0,25                   | P3=0,3           | P4=0,1                    |
| OR                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | OR1=4,91;<br>CI:1,22÷19,77 | —                         | —                | —                         |
| <b>Примечание</b> – P – доверительный уровень вероятности при проверке однородности распределения различных сочетаний генотипов генов PPAR- $\alpha$ и PPAR- $\gamma$ 2 при сравнении группы больных ИБС с развитием ИМ в возрасте 45 лет и менее и группы сравнения без ИБС сопоставимого возраста (p1 – (L162L/Pro12Pro) и (L162V/ Pro12Ala+Ala12Ala); p2 – (L162L/Pro12Ala+Ala12Ala) и (L162V/Pro12Ala+Ala12Ala); p3 – (L162V/Pro12Pro) и (L162V/Pro12Ala+Ala12Ala); p4 – (L162V/Pro12Ala+Ala12Ala) и другие генотипы) |                            |                           |                  |                           |

Проведен анализ встречаемости различных сочетаний A603A, A603G и G603G генотипов гена тканевого фактора с Pro12Pro, Pro12Ala и Ala12Ala генотипами гена PPAR- $\gamma$ 2 у больных ИБС с развитием ИМ в возрасте 45 лет и младше и в группе сравнения сопоставимого возраста. Результаты анализа представлены в таблице 66.

Носительство сочетания G603G и Pro12Ala, Ala12Ala генотипов выявлялось статистически значимо чаще у пациентов с развитием ИМ в молодом возрасте, чем у обследованных из группы сравнения в возрасте 45 лет и младше (p=0,005, таблица 66), при сопоставлении со встречаемостью сочетания A603A, A603G и Pro12Pro генотипов и было связано с повышением риска ИМ в молодом возрасте в 6,08 раза (OR=6,08; CI:1,78÷20,84, таблица 66).

Кроме этого, сочетание G603G с суммой Pro12Ala и Ala12Ala генотипов встречалось статистически значимо чаще у больных ИБС с дебютом ИМ в возрасте 45 лет и младше, чем в группе сравнения сопоставимого возраста, при сопоставлении со встречаемостью других сочетаний генотипов исследуемых полиморфизмов (p=0,03, таблица 66) и ассоциировалось с повышением риска ИМ в молодом возрасте в 3,02 раза (OR=3,02; CI:1,09÷8,37, таблица 66).

**Таблица 66** – Сочетание Pro12Pro и Pro12Ala+Ala12Ala генотипов гена рецептора активатора пролиферации пероксисом- $\gamma$ 2 с A603A+A603G и G603G генотипами гена тканевого фактора у больных ишемической болезнью сердца с развитием инфаркта миокарда в возрасте 45 лет и младше и в группе сравнения без ишемической болезни сердца сопоставимого возраста

| Группа обследованных                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Сочетание генотипов          |                    |                                       |                               |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|--------------------|---------------------------------------|-------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Pro12Pro/<br>A603A+<br>A603G | Pro12Pro/<br>G603G | Pro12Ala+<br>Ala12Ala/<br>A603A+A603G | Pro12Ala+Ala12<br>Ala / G603G |
| ИМ в возрасте 45 лет и младше (n=28)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 6 (21%)                      | 9 (32%)            | 6 (21%)                               | 7 (26%)                       |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 21 (74%)                     |                    |                                       |                               |
| Группа сравнения сопоставимого возраста (n=133)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 73 (55%)                     | 28 (21%)           | 18 (14%)                              | 14 (10%)                      |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 127 (90%)                    |                    |                                       |                               |
| p                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | P1=0,005                     | P2=0,18            | P3=0,21                               | P4=0,03                       |
| OR                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | OR1=6,08;<br>CI:1,78÷20,84   | —                  | —                                     | OR4=3,02;<br>CI:1,09÷8,37     |
| <b>Примечание</b> – P – доверительный уровень вероятности при проверке однородности распределения различных сочетаний генотипов генов PPAR- $\gamma$ 2 и тканевого фактора при сравнении группы больных ИБС с развитием ИМ в возрасте 45 лет и младше и группы сравнения без ИБС сопоставимого возраста (p1 – (Pro12Pro/A603A+A603G) и (Pro12Ala+Ala12Ala/G603G); p2 – (Pro12Pro/G603G) и (Pro12Ala+Ala12Ala/G603G); p3 – (Pro12Ala+Ala12Ala/A603A+A603G) и (Pro12Ala+Ala12Ala/G603G); p4 – (Pro12Ala+Ala12Ala/G603G) и другие генотипы) |                              |                    |                                       |                               |

Оценка характера дебюта ИБС крайне важна с клинических позиций, вследствие чего был проведен анализ встречаемости различных парных сочетаний L162L и L162V генотипов гена PPAR- $\alpha$  с A603A, A603G и G603G генотипами гена тканевого фактора у обследованных больных ИБС с различным дебютом заболевания: с ИМ и со стенокардии (таблица 67).

Носительство сочетания L162V и G603G генотипов встречалось чаще у пациентов с дебютом ИБС с ИМ, чем со стенокардии, при сопоставлении со встречаемостью L162L/A603A+A603G, L162V/A603A+A603G и L162L/G603G генотипов (P1=0,003, P2=0,02, P3=0,03 соответственно, таблица 67). Носительство L162V и G603G генотипов выявлялось статистически значимо чаще по сравнению со встречаемостью сочетания L162L/A603A+A603G генотипов и ассоциировалось с повышением риска дебюта ИБС с ИМ в 4,72 раза (OR1=4,72; CI:1,59÷14,03), в 4,8 раза при сопоставлении со встречаемостью сочетания L162V/A603A+A603G генотипов (OR2=4,8; CI:1,25÷18,42) и в 3,05 раза по сравнению со встречаемостью сочетания L162L и G603G генотипов (OR3=3,05; CI:1÷9,32, таблица 67).

**Таблица 67** – Сочетание L162L и L162V генотипов гена рецептора активатора пролиферации пероксисом- $\alpha$  с A603A+A603G и G603G генотипами гена тканевого фактора у больных ишемической болезнью сердца с дебютом заболевания с инфаркта миокарда и со стенокардии

| Группа обследованных                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Сочетание генотипов        |                           |                        |                          |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|---------------------------|------------------------|--------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | L162L / A603A+A603G        | L162V / A603A+A603G       | L162L / G603G          | L162V / G603G            |
| Дебют ИБС с ИМ (n=122)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 58 (47,5%)                 | 8 (6,5%)                  | 44 (36%)               | 12 (10%)                 |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 110 (90%)                  |                           |                        |                          |
| Дебют ИБС со стенокардии (n=191)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 114 (60%)                  | 16 (8%)                   | 56 (29%)               | 5 (3%)                   |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 186 (97%)                  |                           |                        |                          |
| p                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | P1=0,003                   | P2=0,02                   | P3=0,03                | P4=0,005                 |
| OR                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | OR1=4,72;<br>CI:1,59÷14,03 | OR2=4,8;<br>CI:1,25÷18,42 | OR3=3,05;<br>CI:1÷9,32 | OR4=4,06;<br>CI:1,4÷11,8 |
| <b>Примечание</b> – P – доверительный уровень вероятности при проверке однородности распределения различных сочетаний генотипов гена PPAR- $\alpha$ и гена тканевого фактора при сравнении групп больных ИБС с дебютом заболевания с ИМ и со стенокардии (p1 – (L162L/A603A+A603G) и (L162V/G603G); p2 – (L162V/A603A+A603G) и (L162V/G603G); p3 – (L162L/G603G) и (L162V/G603G); p4 – (L162V/G603G) и другие генотипы) |                            |                           |                        |                          |

Таким образом, сочетание L162V генотипа гена PPAR- $\alpha$  с G603G генотипом гена тканевого фактора выявлялось статистически значимо чаще у больных ИБС с дебютом заболевания с ИМ по сравнению со встречаемостью данного сочетания генотипов в группе пациентов с дебютом ИБС со стенокардии при сопоставлении с другими сочетаниями генотипов вышеуказанных генных полиморфизмов (p=0,005) и было связано с повышением риска ИБС с ИМ в 4,06 раза (OR=4,06; CI:1,39÷11,83, таблица 67).

## ГЛАВА 6

### ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Данное исследование было проведено в рамках развития крайне актуальной в настоящее время персонифицированной кардиологии. В настоящей работе выполнен анализ ассоциаций Pro12Ala полиморфизма гена PPAR- $\gamma$ 2, L162V полиморфизма гена PPAR- $\alpha$  и A603G полиморфизма гена тканевого фактора с возрастом дебюта и особенностями клинического течения ИБС, с проявлениями сердечной недостаточности и систолической дисфункции левого желудочка и характером поражения коронарных артерий, а также осуществлена оценка связи A603G полиморфизма гена тканевого фактора с содержанием тканевого фактора в сыворотке крови.

Результаты ранее проведенных исследований, посвященных изучению связи Pro12Ala полиморфизма гена PPAR- $\gamma$ 2 с развитием ИБС (Go-DARTS, ADVANCE, PRIME, NHS, HPFS) противоречивы [Vos H.L. et al., 2000; Ridker P.M. et al., 2003; Doney A.S. et al., 2004; Tobin M.D. et al., 2004; Pischon T. et al., 2005; Li L. et al., 2006].

Мета-анализ 22 крупных исследований, проведенный Z. Wu и соавторами в 2012 году и включающий в себя 8 948 случаев ИБС и 14 427 человек из группы сравнения, показал, что в разных популяциях встречаемость полиморфного Ala12 аллеля колебалась от 0,9% до 13,8% у больных ИБС и от 2,7% до 13,4% в группе сравнения без признаков ИБС [Wu Z. et al., 2012].

В данной работе Pro12Pro, Pro12Ala, Ala12Ala генотипы гена PPAR- $\gamma$ 2 были определены у 278 больных ИБС и 220 обследованных сопоставимого возраста без клинических и ангиографических признаков ИБС, представляющих собой группу сравнения.

Носительство Pro12Ala и Ala12Ala генотипов и Ala12 аллеля отмечалось статистически значимо чаще у больных ИБС и повышало риск ИБС в 2,02 раза при сопоставлении с их встречаемостью в группе сравнения. Полученные данные сопоставимы с результатами



исследования Н.У. Аудоған с соавторами, проведенного в 2012 году. Названные авторы подчеркивали, что носительство Pro12Ala и Ala12Ala генотипов гена PPAR- $\gamma$ 2 представляет собой один из факторов риска ИБС [Аудоған Н.У. et al., 2012]. Кроме этого, данные мета-анализа, осуществленного Z. Wu и соавторами в 2012 году, показали, что у носителей Ala12Ala генотипа риск ИБС был статистически значимо в 1,3 раза выше по сравнению с носителями Pro12Pro генотипа и в 1,31 раза, чем у носителей Pro12Pro и Pro12Ala генотипов [Wu Z. et al., 2012].

Кроме этого, Pro12Ala и Ala12Ala генотипы и полиморфный Ala12 аллель встречались статистически значимо чаще в группе пациентов с развитием ИМ в возрасте 45 лет и младше и ассоциировались с увеличением риска ИМ в молодом возрасте в 2,84 и 2,49 раза, соответственно.

Это может быть обусловлено тем, что у носителей данных генотипов отмечается тенденция к повышению уровня лептина в плазме крови, что, в свою очередь, способствует увеличению агрегации тромбоцитов, окислению свободных жирных кислот, аккумуляции холестерина в макрофагах, вовлеченных в атерогенез, а также гиперактивации симпатической нервной системы и повышению артериального давления [E.I. Akoum S., 2014].

Носительство Pro12Pro генотипа и Pro12 аллеля было связано с увеличением риска сахарного диабета 2 типа у больных ИБС в 2 раза. Это соответствует данным, описанным D.K. Sanghera с соавторами в 2010 году, а также E.I. Akoum S. в 2014 году, о том, что сахарный диабет 2 типа у носителей Pro12Ala полиморфизма гена PPAR- $\gamma$ 2 отмечался существенно реже, но был связан с более тяжелым течением и развитием сопутствующей патологии со стороны сердечно-сосудистой системы [Mori H. et al., 2001; Sanghera D.K., 2010; E.I. Akoum S., 2014].

Инсулинорезистентность и сопутствующая ей гиперинсулинемия являются одними из важнейших причин ускорения атерогенеза и высоких показателей смертности от ИБС у больных сахарным диабетом 2 типа [Джанашия П.Х. и соавт., 2008; Шишкова В.Н., 2011]. Кроме этого, результаты крупных рандомизированных исследований Paris Prospective Study (около 7 тыс. обследованных), Busselton (более 1 тыс. обследованных) и Helsinki Policemen Study (982 обследованных) показали, что гиперинсулинемия является независимым фактором риска ИБС и у обследованных без сахарного диабета [Balkau V. et al., 1999; Nigro J. et al., 2006; Шишкова В.Н., 2011].

В экспериментальных работах показано прямое атерогенное действие инсулина на сосудистую стенку в виде пролиферации и миграции гладкомышечных клеток, фибробластов,

синтеза в них липидов. Это обусловлено тем, что инсулин является митогенным фактором для фибробластов и гладкомышечных клеток [Nigro J. et al., 2006; Шишкова В.Н., 2011].

Повышенные значения индекса инсулинорезистентности представляет собой независимый фактор риска ИБС и ее осложнений у больных сахарным диабетом 2 типа [Bonoga E. et al., 2002].

Уменьшение риска сахарного диабета 2 типа у больных ИБС – носителей полиморфного Ala12 аллеля обусловлено тем, что он кодирует ген со сниженной транскрипционной активностью [Tonjes A. et al., 2007; Montagner A. et al., 2011; Остапенко В.А. и соавт., 2012; Wu Z. et al., 2012], в связи с чем уменьшается выделение инсулина во время принятия пищи и увеличивается чувствительность тканей к инсулину. Это способствует преодолению инсулинорезистентности и снижению риска сахарного диабета 2 типа [Остапенко В.А. и соавт., 2012; E.I. Akoum S., 2014]. Данными патогенетическими механизмами, по-видимому, обусловлены полученные в настоящей работе результаты: у больных ИБС – носителей Pro12Ala и Ala12Ala генотипов отмечалось более низкое содержание инсулина в сыворотке крови и было ниже значение индекса инсулинорезистентности по сравнению с носителями Pro12Pro генотипа.

L162L и L162V генотипы гена PPAR- $\alpha$  были определены у 414 больных ИБС и 220 обследованных без ИБС сопоставимого возраста из группы сравнения.

По данным Фрамингемского исследования, встречаемость L162V генотипа гена PPAR- $\alpha$  в общей популяции составляла 6,9% [Tai E.S. et al., 2005]. В нашем исследовании встречаемость данного генотипа в группе сравнения без ИБС была сопоставима с его встречаемостью в популяции Фрамингемского исследования (6,4%), но при этом вдвое ниже, чем в группе больных ИБС (14%).

Анализ таких традиционных факторов риска ИБС, как артериальная гипертензия, курение и отягощенная наследственность, не выявил статистически значимых различий у носителей L162L и L162V генотипов гена PPAR- $\alpha$ . Кроме этого, не выявлены статистически значимые различия встречаемости ожирения и избыточной массы тела у больных ИБС – носителей различных генотипов изучаемого полиморфизма. Это совпадает с данными исследований D.M. Flavell и соавторов в 2002 году, а также I. Goini-Berthold и соавторов в 2004 году, которые не обнаружили связи между носительством L162V генотипа и ИМТ [Flavell D.M. et al., 2002, Goini-Berthold I. et al., 2004].

Носительство L162V генотипа и V162 аллеля изучаемого полиморфизма выявлялось статистически значимо чаще у больных ИБС и ассоциировалось с увеличением риска ИБС в

2,13 и 2,21 раза, соответственно, при сопоставлении с их встречаемостью в группе сравнения без ИБС. Эти данные соответствуют результатам, полученными А. Skoczynska и соавторами в 2005 году, которые показали, что V162 аллель исследуемого полиморфизма выявлялся у больных с ангиографически верифицированным коронарным атеросклерозом в четыре раза чаще [Skoczynska A. et al., 2005].

В работах ряда авторов показаны противоречивые результаты относительно связи изучаемого полиморфизма с риском ИМ. Так, W. Reinhard и соавторы в 2008 году не выявили ассоциации между L162V полиморфизмом и риском ИМ [Reinhard W. et al., 2008].

В результате проведенного исследования установлено, что дебют ИБС с ИМ статистически значимо чаще встречался у носителей L162V генотипа и V162 аллеля с повышением риска в 2,13 раза. Полученные результаты соответствуют данным двух крупных исследований – Helsinki Heart Study [Frick M.H. et al., 1987] и Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Intervention Trial [Rubins H.B. et al., 1996], – которые доказали патогенетическую значимость PPAR- $\alpha$  в развитии дестабилизации течения ИБС. Эти исследования показали клиническую значимость влияния терапии фенофибратом на активности PPAR- $\alpha$  для предупреждения развития острого коронарного синдрома. Терапия фенофибратом снижала риск развития острого коронарного синдрома на 34%.

L162V генотип гена PPAR- $\alpha$  выявлялся статистически значимо чаще у больных ИБС с развитием ИМ в возрасте 45 лет и младше и был связан с повышением риска ИМ в молодом возрасте в 5,48 раза. Носительство V162 аллеля ассоциировалось с повышением риска ИМ в молодом возрасте в 4,68 раза. Подобные результаты были получены в проспективном исследовании Northwick Park Heart Survey [Flavell D.M. et al., 2002], в котором была установлена связь L162V генотипа PPAR- $\alpha$  с ранним развитием ИБС у пациентов Северо-Западного региона Европы.

Связь носительства полиморфного V162 аллеля гена PPAR- $\alpha$  с повышением риска ИБС, а также с такими неблагоприятными особенностями течения заболевания, как его дебют в молодом возрасте с ИМ, обусловлена тем, что данный аллель кодирует ген со сниженной транскрипционной активностью. Это, в свою очередь, приводит к снижению афинности рецептора к соответствующим лигандам и уменьшению антиатерогенного влияния PPAR- $\alpha$  на липидный метаболизм и факторы иммунного воспаления.

A603G полиморфизм гена тканевого фактора был определен у 329 больных ИБС и 220 человек из группы сравнения.

При проведении настоящего исследования установлено, что G603G генотип и G603 аллель выявлялись статистически значимо чаще у больных ИБС, чем в группе сравнения без ИБС, и его носительство повышало риск ИБС в 2,68 и 4,37 раза, соответственно. Полученные данные сопоставимы с результатами исследования, осуществленного Т. Ott и соавторами [Ott T. et al., 2004], установившими, что носительство G603 аллеля преобладало у больных ИБС при сопоставлении со встречаемостью данного аллеля в группе сравнения.

Обследованные пациенты с различными генотипами гена тканевого фактора были сопоставимы по возрасту и таким традиционным факторам риска ИБС, как артериальная гипертензия, ожирение или избыточная масса тела, курение, сахарный диабет 2 типа и дислипидемия. Отягощенная наследственность выявлялась статистически значимо чаще у носителей A603A генотипа по сравнению с носителями G603G генотипа. Результаты анализа таких показателей липидного спектра крови, как ОХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП и ТГ, не показали статистически значимых различий у больных ИБС – носителей A603A, A603G, G603G генотипов полиморфизма гена тканевого фактора. Обзор литературных данных также не показал роли изучаемого полиморфизма гена тканевого фактора в нарушениях липидного метаболизма, но при этом выявил его важную роль в тромбогенезе при дестабилизации атеросклеротической бляшки [Ott T. et al., 2004; Opstad T.V. et al., 2010].

G603G генотип и G603 аллель гена тканевого фактора статистически значимо чаще встречались у пациентов с дебютом ИБС с ИМ, чем со стенокардии ( $p=0,003$ ), и были связаны с повышением риска дебюта заболевания с ИМ в 1,84 и 1,58 раза, соответственно. Это сопоставимо с данными исследований, проведенных Е. Arnaud и соавторами в 2000 году, а также Т. Ott и соавторами в 2004 году, которые показали связь носительства полиморфных аллелей изучаемого полиморфизма с повышением риска ИМ [Arnaud E. et al., 2000; Ott T. et al., 2004].

Носительство G603G генотипа и G603 аллеля выявлялось статистически значимо чаще у больных с развитием ИМ в возрасте 45 лет и младше с повышением риска ИМ в молодом возрасте в 3,47 и 3,11 раза, соответственно. При этом G603 аллель статистически значимо чаще встречался в группе больных с проникающим ИМ. Данные особенности неблагоприятного течения ИБС могут быть обусловлены более высокой концентрацией тканевого фактора в сыворотке крови у гетерозиготных носителей G603 аллеля с повышением протромбогенного потенциала крови [Ott T. et al., 2004; Opstad T.V. et al., 2010].

Следующим этапом настоящей работы была оценка связи Pro12Ala полиморфизма гена PPAR- $\gamma$ 2, L162V полиморфизма гена PPAR- $\alpha$  и A603G полиморфизма гена тканевого фактора с

проявлениями сердечной недостаточности и систолической дисфункции левого желудочка у больных ИБС.

Произведен анализ связи носительства различных генотипов Pro12Ala полиморфизма гена PPAR- $\gamma$ 2 с развитием у больных ИБС сердечной недостаточности высоких функциональных классов с выраженным ограничением физической активности пациентов, что играет важную роль в оценке прогноза заболевания.

Носительство Ala12Ala генотипа было связано с повышением риска возникновения такого осложнения ИБС, как сердечная недостаточность III ФК, в 6,25 раза. При этом Ala12 аллель встречался статистически значимо чаще у больных с сердечной недостаточностью III ФК по сравнению с сердечной недостаточностью I–II ФК без статистически значимого влияния на риски. E.I. Akoum S. и соавторы в своей работе отмечали связь Pro12Ala полиморфизма гена PPAR- $\gamma$ 2 с активацией симпатической нервной системы при повышенном АД, а также с развитием гипертрофии миокарда при диастолической, а в последующем и при систолической дисфункции [E.I. Akoum S., 2014].

Кроме этого, произведена оценка риска снижения ФВ ЛЖ менее 55% с развитием тяжелой сердечной недостаточности III ФК и ремоделирования миокарда с повышением ИММЛЖ более 115 гр/м<sup>2</sup> у больных ИБС с L162L и L162V генотипами, а также у носителей L162 и V162 аллелей изучаемого полиморфизма гена PPAR- $\alpha$ .

Носительство L162V и V162 аллеля генотипа было связано с увеличением риска снижения ФВ ЛЖ < 55% у больных ИБС в 2,4 раза.

Ремоделирование миокарда, сопровождающееся повышением ИММЛЖ более 115 гр/м<sup>2</sup>, статистически значимо чаще выявлялось у больных ИБС с L162V генотипом, а также у носителей V162 аллеля без существенного влияния на риски. Полученные результаты сопоставимы с данными, полученными M.C. Vohl и соавторами [Vohl M.C. et al., 2000], об ассоциации L162V полиморфизма гена PPAR- $\alpha$  с развитием гипертрофии миокарда левого желудочка.

Гипертрофия миокарда патогенетически связана с перестройкой энергетического метаболизма по пути окисления жирных кислот в направлении преимущественного окисления глюкозы с более низким коэффициентом полезного действия. При этом снижается экспрессия генов ферментов  $\beta$ -окисления жирных кислот в кардиомиоцитах [Purushothaman et al., 2011]. В экспериментальных работах показано, что гипертрофия миокарда у крыс со спонтанной гипертензией развивалась на втором месяце жизни, а вышеуказанная перестройка метаболизма миокарда – на четвертом месяце жизни. Терапия фенофибратом имела различный эффект у

животных с начальными стадиями гипертрофии (два месяца) и с давно развившейся выраженной гипертрофией миокарда (шесть месяцев) [Purushothaman et al., 2011].

Развитие осложнения ИБС в виде сердечной недостаточности III ФК статистически значимо чаще встречалось у носителей L162V генотипа и V162 аллеля гена PPAR- $\alpha$ . Как известно, сердечная недостаточность с существенным снижением ФВ ЛЖ сопровождается выраженными нарушениями метаболизма кардиомиоцитов со снижением окисления свободных жирных кислот при нарастании оксигенации глюкозы. Это можно объяснить снижением экспрессии в кардиомиоцитах ключевых ферментов, участвующих в окислении свободных жирных кислот, при тяжелой хронической сердечной недостаточности [Martin M.A. et al., 2000; Rosenblatt-Velin N. et al., 2001; Osorio J.C. et al., 2002].

PPAR- $\alpha$  осуществляет регуляцию экспрессии данных ферментов в миокарде. В частности, терапия таким агонистом изучаемых рецепторов, как фенофибрат, активировала ключевой фермент  $\beta$ -окисления свободных жирных кислот ацил-кофермент А дегидрогеназу и уменьшала проявления сердечной недостаточности [Labinskyu V. et al., 2007].

В исследовании, проведенном Т. Arias и соавторами в 2011 году, установлена связь L162V полиморфизма гена PPAR- $\alpha$  с развитием стадии С сердечной недостаточности. V162 аллель выявлялся значительно чаще у больных ИБС, осложнившейся стадией С сердечной недостаточности, по сравнению с пациентами со стадиями А и В, а также в группе сравнения без сердечной недостаточности. У больных – гетерозиготных носителей V162 аллеля наблюдалось снижение транскрипционной активности изучаемых рецепторов, а также уменьшение экспрессии микро-РНК гидроксиацил-кофермент А дегидрогеназы и АТФ в миокарде. У обследованных пациентов – гомозиготных носителей L162 аллеля данные изменения не выявлялись. Таким образом, авторами исследования установлено, что носительство V162 аллеля гена PPAR- $\alpha$  является новым фактором риска развития стадии С сердечной недостаточности за счет снижения афинности рецептора к соответствующим лигандам [Arias T. et al., 2011].

Данными механизмами, по-видимому, можно объяснить снижение ФВ ЛЖ с нарастанием сердечной недостаточности и повышением ИММЛЖ у больных ИБС – носителей полиморфного V162 аллеля гена PPAR- $\alpha$ . Проанализировано количество пораженных коронарных артерий у больных ИБС – носителей различных генотипов и аллелей изучаемого полиморфизма гена PPAR- $\alpha$ .

Многососудистое поражение коронарных артерий (3 и более пораженных сосудов) встречалось статистически значимо чаще, чем однососудистое, у больных ИБС – носителей

L162V генотипа, а также V162 аллеля гена PPAR- $\alpha$ . Это соответствует данным A. Skoczynska и соавторов [Skoczynska A. et al., 2005] о том, что ангиографически верифицированный коронарный атеросклероз выявлялся в четыре раза чаще у гетерозиготных носителей L162V генотипа гена PPAR- $\alpha$ . Таким образом, вышеуказанные особенности неблагоприятного клинического течения у больных ИБС – носителей L162V генотипа гена PPAR- $\alpha$ , по-видимому, связаны со склонностью к развитию многососудистого атеросклеротического поражения коронарных артерий в связи со снижением антиатерогенных эффектов исследуемых рецепторов.

Исследования последних лет показали роль тканевого фактора в запуске ОКС, что позволило рассматривать его как новый биомаркер риска ИБС и ИМ. С учетом клинко-патогенетической значимости тканевого фактора в запуске атеротромбоза следующей целью настоящего исследования было оценить его уровень в сыворотке крови у носителей A603A, A603G и G603G генотипов гена тканевого фактора из групп больных ИБС и группы сравнения сопоставимого возраста без ИБС.

Уровень тканевого фактора в сыворотке крови был статистически значимо выше у больных ИБС, чем у обследованных из группы сравнения без ИБС. Согласно данным, полученным Н. Soejima и соавторами в 1999 году [Soejima H. et al., 1999], нарастание уровня тканевого фактора является одним из факторов риска ИБС, предиктором неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и прогрессирующего атеросклероза сосудов.

J. Reny и соавторы в 2004 году установили, что у носителей G603G генотипа гена тканевого фактора отмечался более высокий уровень экспрессии тканевого фактора в плазме крови и тканях, чем у гомозиготных носителей A603 аллеля. У носителей же A603A генотипа отмечалось снижение экспрессии тканевого фактора мононуклеарами на 40% [Reny J. et al., 2004].

В настоящем исследовании уровень тканевого фактора в сыворотке крови был статистически значимо выше у больных ИБС – носителей G603G генотипа по сравнению с носителями A603A генотипа. Это, по-видимому, показывает наличие у больных ИБС – гомозиготных носителей G603 аллеля гена тканевого фактора хронического прокоагулянтного статуса.

При отсутствии эндотелиальной дисфункции тканевой фактор находился на поверхности фибробластов и гладкомышечных клеток субэндотелия, в то время как интактный эндотелий препятствовал непосредственному контакту тканевого фактора с кровотоком [Chu A.J., 2011]. В случае активации иммунного воспаления в стенке сосуда при прогрессировании

атеросклеротического поражения развивалась дисфункция эндотелия с нарушением его целостности. Это приводило к выбросу в кровоток большого количества тканевого фактора и запуску коагуляционного каскада [Kruithof E.K. et al., 1997; Chu A.J., 2006].

При этом G603G генотип ассоциировался с неблагоприятными особенностями течения ИБС, описанными выше. Вероятно, это является следствием повышения уровня тканевого фактора в сыворотке крови с формированием хронического прокоагулянтного статуса и повышенным риском тромбообразования. В. Annex и соавторы в 1995 году установили, что содержание тканевого фактора было существенно повышено в материале, полученном при эндартерэктомии у больных с ИМ и нестабильной стенокардией [Annex В.Н. et al., 1995]. Кроме этого, содержание тканевого фактора было повышено как в мононуклеарах, так и в сыворотке крови у пациентов с ОКС [Moons А.Н. et al., 2002].

Доказано, что в основе патогенеза атеросклероза лежит хроническое иммунное воспаление [Ross R. 1999; Libby P. et al., 2005; Israelian-Konarakі Z. et al., 2005]. Ф.Н. Палеев с соавторами в 2009 году показали, что повышение активности маркеров иммунного воспаления ухудшает прогноз ИБС [Палеев Ф.Н. и соавт., 2009]. PPAR- $\gamma$ 2 и PPAR- $\alpha$  оказывают непосредственное влияние на провоспалительный ответ за счет активации таргетных генов на транскрипционном уровне [Puddi P. et al., 2003; Lefebvre P., 2006].

Однако исследований связи полиморфных вариантов генов PPAR- $\gamma$ 2 и PPAR- $\alpha$  с факторами иммунного воспаления проведено недостаточно и их данные весьма противоречивы [Puddi P. et al., 2003]. Это определяет клиническую значимость новых клинических исследований.

Тканевой фактор является медиатором эндотелиальной дисфункции, опосредованной провоспалительными цитокинами [Puhlmann M. et al., 2005]. Кроме этого, экспрессия провоспалительных цитокинов усиливается на фоне повышенного протромбогенного потенциала крови [Boekholdt S.M. et al., 2004; Apostolakis S. et al., 2009]. Таким образом, гиперкоагуляция и иммунное воспаление представляют собой взаимосвязанные процессы, замыкающие порочный круг повреждения сосудистой стенки [Mackman M., 2004; Chu A., 2011].

G603G генотип гена тканевого фактора связан с увеличением протромбогенного потенциала крови за счет повышения экспрессии гена тканевого фактора, в связи с чем оценка факторов иммунного воспаления у носителей различных полиморфных вариантов гена тканевого фактора крайне актуальна.



Установлено, что такие факторы иммунного воспаления, как СРБ и ИЛ-6, являются независимыми предикторами сердечно-сосудистой смертности, ИМ и ишемического инсульта [Caterina R., 2015]. В исследовании L. Karpiński и соавторов, проведенном в 2008 году, установлено, что повышение уровня ИЛ-6 и СРБ сыворотки крови в острую фазу ИМ является независимым предикторами развития сердечной недостаточности через полгода после ИМ [Karpiński L. et al., 2008].

ИФН- $\gamma$ , в свою очередь, способствует ускорению апоптоза макрофагов и прогрессированию атеросклеротического поражения сосудов [Inagaki Y. et al., 2002], принимает непосредственное участие в формировании неоинтимы атеросклеротических бляшек [Harvey E.J. et al., 2005; McLaren J.E. et al., 2009]. Таким образом, учитывая роль данных маркеров иммунного воспаления в развитии ИБС и её осложнений, произведена оценка уровня СРБ, ИЛ-6 и ИФН- $\gamma$  в сыворотке крови у больных ИБС и в группе сравнения без ИБС – носителей полиморфных вариантов генов PPAR- $\gamma$ 2, PPAR- $\alpha$  и тканевого фактора.

В настоящем исследовании показано, что уровень ИФН- $\gamma$  был статистически значимо выше у обследованных сопоставимого возраста без ИБС – носителей Pro12Ala, Ala12Ala генотипов по сравнению с его уровнем у носителей Pro12Pro генотипом гена PPAR- $\gamma$ 2.

Отмечалась тенденция к повышению содержания СРБ у больных ИБС – носителей Pro12Ala, Ala12Ala генотипов по сравнению с его содержанием у носителей Pro12Pro генотипом гена PPAR- $\gamma$ 2.

Известно, что тиазолидиндионы уменьшают продукцию провоспалительных цитокинов, в частности СРБ и ИФН- $\gamma$ , макрофагами [Corzo C. et al., 2013, E.I. Akoum S., 2014]. По-видимому, носительство Ala12 аллеля гена PPAR- $\gamma$ 2 снижает транскрипционную активность гена, что приводит к повышению уровня провоспалительных цитокинов в сыворотке крови.

Носительство L162V генотипа гена PPAR- $\alpha$  связано с увеличением концентрации ИЛ-6, ИФН- $\gamma$  и СРБ в сыворотке крови у больных ИБС, а также концентрации СРБ у обследованных сопоставимого возраста без ИБС. Полученные результаты сопоставимы с данными, полученными P. Maison и соавторами в 2002 году, а также P. Gervois в 2004 году, о том, что активация PPAR- $\alpha$  способствует снижению содержания СРБ в плазме крови [Staels V. et al., 1998; Maison P. et al., 2002; Gervois P. et al., 2004]. Кроме этого, в ряде работ показано, что активация этих ядерных рецепторов способствует уменьшению уровня ИЛ-6 и ИФН- $\gamma$  в сыворотке крови [Staels V. et al., 1998; Madej A. et al., 1998, Остапенко В.А. и соавт., 2012; Mulvey C. K. et al., 2012].

М. Broncel с соавторами в 2007 году показали, что PPAR- $\alpha$  регулируют экспрессию генов ИЛ-6 [Broncel M., 2007] через даунрегуляцию таких компонентов рецептора ИЛ-6, как gp80 и gp130, в печени [Gervios P. et al., 2004].

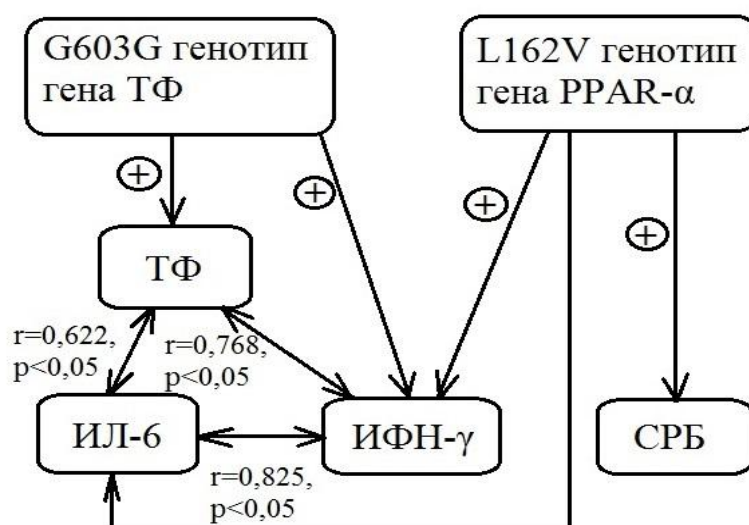
Носительство A603G и G603G генотипов гена тканевого фактора связано с увеличением концентрации ИФН- $\gamma$  в сыворотке крови у больных ИБС. Достоверная корреляционная зависимость между уровнем ИФН- $\gamma$  и показателями липидного спектра крови не выявлена ( $p > 0,05$ ), таким образом, данные изменения обусловлены нелипидными механизмами.

У больных ИБС отмечалась тенденция к повышению уровня СРБ в сыворотке крови у носителей G603G генотипа по сравнению с его значениями у носителей A603G генотипа гена тканевого фактора, при этом уровень СРБ в сыворотке крови был статистически значимо выше у обследованных из группы сравнения без ИБС – носителей G603G генотипа по сравнению с его значениями у носителей A603A генотипа.

Н. Grufman с соавторами в 2014 году показали, что уровень СРБ положительно коррелировал с содержанием ИЛ-6 в плазме крови [Grufman H. et al., 2014].

В настоящей работе не выявлена статистически значимая корреляционная связь между уровнями ИЛ-6 и СРБ в сыворотке крови ( $p > 0,05$ ), однако выявлена достоверная положительная корреляционная связь между содержанием ИЛ-6 и ИФН- $\gamma$  в сыворотке крови ( $r = 0,825$ ,  $p < 0,05$ , рисунок 20). Известно, что сочетанное повышение ИЛ-6 и ИФН- $\gamma$  оказывает взаимопотенцирующий эффект на иммунное воспаление в стенке сосуда [Sikorski K. et al., 2011].

Установлена значимая положительная корреляционная связь между значениями ИЛ-6 и тканевого фактора в сыворотке крови ( $r = 0,622$ ,  $p < 0,05$ , рисунок 20). Кроме этого, уровень тканевого фактора в сыворотке крови положительно коррелировал с уровнем ИФН- $\gamma$  ( $r = 0,768$ ,  $p < 0,05$ , рисунок 20).



**Рисунок 20** – Ассоциация G603G генотипа гена тканевого фактора и L162V генотипа гена рецептора активатора пролиферации пероксисом- $\gamma$ 2 с уровнем факторов иммунного воспаления и тканевого фактора в сыворотке крови у больных ИБС.

Известно, что ИФН- $\gamma$  активирует апоптоз гладкомышечных клеток сосудов и эндотелиоцитов, усиливая дисфункцию эндотелия, что приводит к повышенной продукции тканевого фактора гладкомышечными клетками и эндотелиоцитами. Апоптоз гладкомышечных клеток в области атеросклеротической бляшки приводит к её дестабилизации с развитием ОКС [Libby P. et al., 2002].

Таким образом, тканевой фактор является важнейшим медиатором эндотелиальной дисфункции, опосредованной, в том числе, такими провоспалительными цитокинами, как ИЛ-6, ИФН- $\gamma$ , а также СРБ. Это может замыкать порочный круг гиперэкспрессии тканевого фактора на фоне активации иммунного воспаления.

С учетом вышеуказанных особенностей неблагоприятного течения заболевания у больных ИБС – носителей Pro12Ala и Ala12Ala генотипов гена PPAR- $\gamma$ 2, L162V генотипа гена PPAR- $\alpha$  и G603G генотипа гена тканевого фактора следующим этапом данной работы было изучение связи парных комбинаций данных генотипов с особенностями клинического течения заболевания.

Анализ литературных данных показал, что влияние парных сочетаний различных генотипов, изучаемых в настоящей работе, генных полиморфизмов на риск развития и неблагоприятное клиническое течение ИБС, в частности на возраст и характер дебюта заболевания (с ИМ), а также на уровень ФВ ЛЖ, изучено недостаточно.

Как показано выше, Pro12Ala и Ala12Ala генотипы гена PPAR- $\gamma$ 2, L162V генотип гена PPAR- $\alpha$  и G603G генотип гена тканевого фактора по отдельности ассоциировались с

повышением риска ИБС, вследствие чего проведен анализ влияния парных сочетаний различных генотипов данных генов на частоту развития заболевания.

Выявлена тенденция к увеличению встречаемости носительства сочетания L162V и суммы Pro12Ala и Ala12Ala генотипов по сравнению со встречаемостью других генотипов L162V полиморфизма гена PPAR- $\alpha$  и Pro12Ala полиморфизма гена PPAR- $\gamma$ 2 у больных ИБС при сопоставлении с группой сравнения без ИБС.

По-видимому, это обусловлено сниженной способностью к ингибции общего для PPAR- $\alpha$  и PPAR- $\gamma$ 2 сигнального пути NF- $\kappa$ B у носителей L162V и Pro12Ala, Ala12Ala генотипов, которые способствуют экспрессии белков со сниженной функциональной способностью. NF- $\kappa$ B, в свою очередь, пролонгирует активацию макрофагов и повышает экспрессию адгезивных молекул на эндотелиоцитах, тем самым поддерживая развитие и прогрессирование атеросклеротического поражения сосудов [Collins T. et al., 1995; Баркаган З.С., 2004; Lawrence T. et al., 2009].

Кроме этого, носительство сочетания L162V и G603G генотипов было связано с повышением риска ИБС в 4,15 раза по сравнению со встречаемостью других генотипов L162V полиморфизма гена PPAR- $\alpha$  и A603G полиморфизма гена тканевого фактора.

Носительство парного сочетания Pro12Ala и Ala12Ala генотипов гена PPAR- $\gamma$ 2 и G603G генотипа гена тканевого фактора выявлялось статистически значимо чаще у больных ИБС по сравнению с группой сравнения без ИБС, чем другие сочетания генотипов Pro12Ala полиморфизма гена PPAR- $\gamma$ 2 и A603G полиморфизма гена тканевого фактора без влияния на риски.

Таким образом, установлено, что носительство сочетания L162V и G603G генотипов было связано с наибольшим повышением риска ИБС.

Полученные результаты можно объяснить тем, что одним из важнейших патофизиологических путей активации именно PPAR- $\alpha$  является подавление экспрессии тканевого фактора [Marx N., 2001]. При этом известно, что L162V полиморфизм гена PPAR- $\alpha$  снижает аффинитет рецептора к соответствующим лигандам, что приводит не только к нарушениям липидного метаболизма и активации механизмов иммунного воспаления в сосудистой стенке, но и препятствует ингибции экспрессии тканевого фактора, и без того повышенного у носителей прогностически неблагоприятного G603G генотипа гена тканевого фактора. В результате увеличивается прокоагулянтный потенциал крови.

Следующим этапом настоящей работы был анализ распределения различных парных сочетаний генотипов Pro12Ala полиморфизма гена PPAR- $\gamma$ 2, L162V полиморфизма гена

PPAR- $\alpha$  и A603G полиморфизма гена тканевого фактора у больных ИБС с различным возрастом развития ИМ и характером дебюта ИБС (со стенокардии или с ИМ).

Вышеописанное предположение об увеличении провоспалительного и прокоагулянтного потенциала крови у больных ИБС – носителей прогностически неблагоприятных генотипов L162V полиморфизма гена PPAR- $\alpha$  и A603G полиморфизма гена тканевого фактора подтверждает и тот факт, что парное сочетание L162V и G603G генотипов увеличивало риск ИМ в возрасте 45 лет и младше в 2,91 раза по сравнению с другими генотипами изучаемых генетических полиморфизмов.

Помимо влияния на возраст развития инфаркта миокарда, выявлена связь данного парного прогностически неблагоприятного сочетания генотипов гена PPAR- $\alpha$  и тканевого фактора и на характер дебюта заболевания. При проведении оценки связи различных генотипов гена PPAR- $\alpha$  и гена тканевого фактора с характером дебюта заболевания ИБС с ИМ или со стенокардии установлено, что носительство парного сочетания L162V и G603G генотипов ассоциировалось с повышением риска дебюта ИБС с ИМ в 4,06 раза по сравнению со встречаемостью других генотипов L162V полиморфизма гена PPAR- $\alpha$  и A603G полиморфизма гена тканевого фактора.

Кроме этого, носительство данного сочетания генотипов генов PPAR- $\alpha$  и тканевого фактора статистически значимо чаще встречалось у больных ИБС со снижением ФВ ЛЖ менее 55% при сопоставлении со встречаемостью сочетания L162L и A603A, A603G генотипов и сочетания L162L и G603G генотипов.

Парное сочетание Pro12Ala, Ala12Ala и G603G генотипов выявлялось статистически значимо чаще в группе пациентов с развитием ИМ в возрасте 45 лет и младше и ассоциировалось с нарастанием риска ИМ в молодом возрасте в 3,02 раза.

Не выявлено статистически значимой связи носительства парных сочетаний L162V и Pro12Ala, Ala12Ala, а также Pro12Ala, Ala12Ala и G603G генотипов на характер дебюта ИБС и значения ФВ ЛЖ. Таким образом, сочетание L162V и G603G генотипов является самым неблагоприятным по сравнению с сочетаниями других генотипов в отношении риска дебюта заболевания с ИМ и клинически значимого снижения ФВ ЛЖ.

Связь парных сочетаний генотипов L162V и G603G, L162V и Pro12Ala, Ala12Ala, а также Pro12Ala, Ala12Ala и G603G с повышением риска ИБС и такими неблагоприятными особенностями течения заболевания, как дебют в молодом возрасте с ИМ со снижением ФВ ЛЖ менее 55%, может быть обусловлена общностью молекулярно-биологических эффектов

рецептора активатора пролиферации пероксисом- $\alpha$ , - $\gamma$ 2 типов и тканевого фактора, которая опосредована NF- $\kappa$ B патогенетическим путем.

Как было описано выше, Ala12 аллель гена PPAR- $\gamma$ 2 и V162 аллель гена PPAR- $\alpha$  кодируют белки со сниженной транскрипционной активностью [Flavell D.M. et al., 2000, 2002; E.I. Akoum S., 2014], вследствие чего кодируемые ими рецепторы активатора пролиферации пероксисом- $\gamma$ 2 и - $\alpha$  имеют сниженную афинность к соответствующим лигандам. Таким образом, это подавляет способность PPAR- $\alpha$  снижать экспрессию тканевого фактора за счет ингибции NF- $\kappa$ B патофизиологического пути [Usuda D. et al., 2014] и способность PPAR- $\gamma$ 2 ингибировать продукцию резистина жировой тканью и за счет этого также подавляется экспрессия тканевого фактора [Calabroa P. et al., 2011].

В то же время G603 аллель гена тканевого фактора связан с повышением его экспрессии в плазме крови и нарастанием склонности к тромбообразованию [Opstad T.B. et al., 2010]. Следовательно, связь парных сочетаний выше указанных прогностически неблагоприятных генотипов (L162V и G603G, L162V и Pro12Ala/Ala12Ala, а также Pro12Ala/Ala12Ala и G603G) с повышением риска и неблагоприятным клиническим течением ИБС, по-видимому, обусловлена нарастанием уровня тканевого фактора в связи с носительством полиморфного G603 аллеля его гена при недостаточном подавлении его экспрессии вследствие сниженной транскрипционной активности Ala12 и V162 аллелей генов рецептора активатора пролиферации пероксисом- $\gamma$ 2 и - $\alpha$  типов. Это, в свою очередь, приводит к нарастанию прокоагулянтных и провоспалительных свойств в плазме крови у больных ИБС – носителей вышеуказанных прогностически неблагоприятных парных сочетаний генотипов.

Следующим этапом настоящей работы была попытка дать прогноз риска ИБС и возраста ее дебюта на основании анамнестических и генетических данных.

Для выявления данных (переменных), максимально влияющих на заболеваемость ИБС, и построения прогнозирующей функции проводилась процедура пошагового дискриминантного анализа. В качестве группирующей (результатирующей) переменной использовалась качественная переменная – заболевание ИБС (0 – ее отсутствие, 1 – наличие заболевания). В качестве дискриминантных переменных, способных оказать влияние на риск развития заболевания, использовались следующие переменные:

1. Возраст дебюта ИБС;
2. ИМТ ( $\text{кг}/\text{м}^2$ );
3. Курение в анамнезе;
4. Наследственность, отягощенная по ИБС;

5. Гипертоническая болезнь;
6. Сахарный диабет;
7. Pro12Pro, Pro12Ala, Ala12Ala генотипы Pro12Ala полиморфизма гена PPAR- $\gamma$ ;
8. L162L, L162V генотипы L162V полиморфизма гена PPAR- $\alpha$ ;
9. A603A, A603G, G603G генотипы A603G полиморфизма гена тканевого фактора.

В состав переменных были включены следующие качественные переменные: курение (0 – отсутствие курения в анамнезе, 1 – наличие курения), наличие наследственности, отягощенной по ИБС (0 – наследственность не отягощена, 1 – наследственность отягощена), гипертоническая болезнь (0 – отсутствие заболевания, 1 – наличие ГБ), сахарный диабет (0 – наличие сахарного диабета, 1 – отсутствие сахарного диабета), генотипы Pro12Ala полиморфизма гена PPAR- $\gamma$  (Pro12Pro генотип – 0, Pro12Ala, Ala12Ala генотипы – 1), генотипы L162V полиморфизма гена PPAR- $\alpha$  (L162L генотип – 0, L162V генотип – 1), генотипы A603G полиморфизма гена тканевого фактора (A603A генотип – 1, A603G генотип – 2, G603G генотип – 3).

Стандартная процедура классификации привела к некорректным результатам – в дискриминантной функции одними из первых значимых признаков стали именно качественные переменные: гипертоническая болезнь и шифры генотипов. Согласно методу, изложенному в статьях Алексеевой Н.П. и соавторов [Алексеева Н.П. и соавт., 2008, 2009], в дальнейшем необходимо было использовать расслоение выборки по первым значимым признакам, то есть дискриминантная функция должна была строиться для каждого шифра отдельно.

Тем не менее проведенная процедура позволяла разделить больных ИБС и группу сравнения без признаков ИБС, а также определить наиболее значимые для разделения переменные. В результате данного дискриминантного анализа получены следующие результаты:

1. Дискриминантные переменные и соответствующие коэффициенты, которые могут быть проинтерпретированы следующим образом: чем больше коэффициент, тем больше вклад соответствующей переменной в дискриминацию совокупностей (таблица 68).

Таблица 68 – Дискриминантные переменные и коэффициенты

| Дискриминантная переменная     | Дискриминантный коэффициент |
|--------------------------------|-----------------------------|
| Шифр генотипа PPAR- $\gamma$ 2 | 2,6575                      |
| Шифр генотипа PPAR- $\alpha$   | 2,1124                      |
| Сахарный диабет 2 типа         | 1,8239                      |
| Шифр генотипа ТФ               | 1,6803                      |
| Гипертоническая болезнь        | 1,5874                      |
| ИМТ                            | 0,1586                      |
| Уровень ТФ в сыворотке крови   | 0,0638                      |
| Constant                       | -5,0457                     |

2. Дискриминантная функция:

$$D_0 = 2,6575 * (\text{Шифр PPAR-}\gamma) + 2,1124 * (\text{Шифр PPAR-}\alpha) + 1,8239 * \text{СД} + 1,6803 * (\text{Шифр ТФ}) + 1,5874 * \text{ГБ} + 0,1586 * \text{ИМТ} + 0,0638 * \text{ТФ} - 5,0457 \quad (1)$$

Значение  $D_0$  вычисляется для каждого конкретного пациента по выражению (1). Если  $D_0 > 0$ , то пациент будет предположительно болен ИБС (вероятность прогноза  $p=0,95$ ), в противном случае – не болен.



## ВЫВОДЫ

1. Установлено, что у носителей Ala12 аллеля гена рецептора активатора пролиферации пероксисом- $\gamma$ 2 повышался риск ишемической болезни сердца в 2 раза, риск инфаркта миокарда 45 лет и младше в 2,5 раза, но при этом снижались риск сахарного диабета 2 типа (в 2 раза), значение инсулина в сыворотке крови и индекса инсулинорезистентности. Определено, что носительство Ala12Ala генотипа ассоциировано с повышением риска сердечной недостаточности III функционального класса в 6,3 раза.

2. Определено, что носительство V162 аллеля гена рецептора активатора пролиферации пероксисом- $\alpha$  ассоциировано с увеличением риска ишемической болезни сердца в 2,2 раза, инфаркта миокарда в возрасте 45 лет и младше в 4,7 раза, дебюта заболевания в форме инфаркта миокарда в 2,1 раза, с развитием сердечной недостаточности III функционального класса, повышением индекса массы миокарда, многососудистым поражением коронарных артерий, с увеличением концентрации интерлейкина-6, интерферона- $\gamma$  и С-реактивного белка в сыворотке крови у больных ишемической болезнью сердца.

3. Носительство G603 аллеля гена тканевого фактора связано с повышением риска ишемической болезни сердца в 4,4 раза, инфаркта миокарда в возрасте 45 лет и младше в 3,1 раза и дебюта ишемической болезни сердца с инфаркта миокарда в 1,6 раза.

4. Уровень тканевого фактора в сыворотке крови был выше у больных ишемической болезнью сердца, чем у обследованных сопоставимого возраста без ишемической болезни сердца, а также тканевой фактор выше у больных ишемической болезнью сердца – носителей G603G генотипа, чем у носителей A603A генотипа гена тканевого фактора.

5. Носительство G603 аллеля гена тканевого фактора ассоциировано с увеличением уровня интерферона- $\gamma$  и тенденцией к повышению уровня С-реактивного белка сыворотки крови у больных ишемической болезнью сердца. Выявлена положительная корреляционная связь

между содержанием интерлейкина-6, интерферона- $\gamma$  и тканевого фактора в сыворотке крови у больных ишемической болезнью сердца.

6. Установлено, что носительство сочетания L162V и G603G генотипов повышало риск ишемической болезни сердца в 3 раза, риск дебюта заболевания с инфаркта миокарда в 4,1 раза. Сочетание Pro12Ala, Ala12Ala генотипов гена рецептора активатора пролиферации пероксисом- $\gamma$ 2 и G603G генотипа гена тканевого фактора выявлялось статистически значимо чаще у больных ишемической болезнью сердца. Сочетание L162V и G603G генотипов ассоциировано с увеличением риска инфаркта миокарда в 2,9 раза, Pro12Ala/Ala12Ala и G603G генотипов – в 3 раза.

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Лицам молодого возраста (до 45 лет) с факторами риска ишемической болезни сердца показано молекулярно-генетическое обследование с целью выявления Ala12 аллеля гена PPAR- $\gamma$ 2, V162 аллеля гена PPAR- $\alpha$  и G603 аллеля гена тканевого фактора в сочетании с оценкой содержания С-реактивного белка, интерлейкина-6, интерферона- $\gamma$  в сыворотке крови, что будет способствовать определению групп максимального риска ишемической болезни сердца в возрасте 45 лет и младше с дебютом заболевания с инфаркта миокарда и позволит осуществлять первичную профилактику заболевания в данных группах.

2. Больным ишемической болезнью сердца рекомендовано генотипирование для выявления Ala12 аллеля гена PPAR- $\gamma$ 2 с оценкой индекса инсулинорезистентности, V162 аллеля гена PPAR- $\alpha$  и G603 аллеля гена тканевого фактора с оценкой уровня тканевого фактора в сыворотке крови с целью определения групп максимального риска такого осложнения заболевания, как тяжелая сердечная недостаточность (III функционального класса) со снижением фракции выброса левого желудочка.

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Алекперов, Э.З. Современные концепции о роли воспаления при атеросклерозе / Э.З. Алекперов, Р.Н. Наджафов. // Кардиология. – 2010. – Том 50. – № 6. – С. 88–91.
2. Александров, А.А. Тиазолидиндионы – агонисты гамма–рецепторов, активируемых пролифераторами пероксисом: «Что в имени тебе моем?» / А.А. Александров. // Российский медицинский журнал. – 2011. – №13. – С. 847.
3. Алексеева, Н.П. Симптоматический анализ в исследовании долгосрочного клинического прогноза / Алексеева Н.П., Бондаренко Б.Б., Конради А.О. // Артериальная гипертензия. Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Высокотехнологичные методы диагностики и лечения заболеваний сердца, крови и эндокринологии». Приложение 2. Сборник статей. – 2008. – Том 14. – № 1. – С. 38–43.
4. Алексеева, Н.П. О способе улучшения прогнозирования вазоспазма лучевой артерии на основе симптомного расслоения популяций / Алексеева Н.П., Иванова Е.П., Митрофанова Л.Б., Кулешова Э.В., Енькина Т.Н., Гордеев М.Л., Ротенко М.М., Бондаренко Б.Б. // Ученые СПбГМУ. – 2009. – Том XV. – № 4.
5. Алешин, С.Е. Взаимосвязь между ядерными рецепторами PPAR  $\alpha, \beta, \gamma$  и ее роль в регуляции воспалительного ответа: диссертация на соискание научной степени кандидата биологических наук: 03.00.03. – Автореферат диссертации. – 2009. – С. 143.
6. Арабидзе, Г.Г. Клиническая иммунология атеросклероза – от теории к практике / Арабидзе Г.Г. // Атеросклероз и дислипидемии. – 2013. – № 1. – С. 4–19.

7. Белоусов, Ю.Б. Роль воспаления в клинике внутренних болезней. Проблемы и перспективы / Ю.Б. Белоусов // Российский медицинский журнал. – 2001. – Т. 9, № 12. – С. 5–11.
8. Беркович, О.А. Состояние эндотелия сосудов и структурные полиморфизмы кандидатных генов у мужчин, перенесших инфаркт миокарда в молодом возрасте: диссертация на соискание научной степени доктора мед. наук: 14.00.06; 03.00.15. – СПб: СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. – 2002. – С. 372.
9. Вишневский, А.Г. Смертность от болезней системы кровообращения и продолжительность жизни в России / А.Г. Вишневский, Е.М. Андреев, С.А. Тимонин // Демографическое обозрение. – 2016. – Т. 3. – № 1. – С. 6–34.
10. Гланц, С. Медико-биологическая статистика /С. Гланц. //М.: – Практика. – 1998. – С. 459.
11. Гогин, Е.Е. Варианты нестабильной стенокардии в свете современных представлений о механизмах повреждения эндотелия / Е.Е. Гогин, А.К. Груздев, И.А. Лазарев [и др.] // Тер. Арх. – 1999. – Т. 71. – № 4. – С. 21–28.
12. Грацианский, Н.А. Нестабильная стенокардия – острый коронарный синдром. III. Предупреждение обострений ишемической болезни сердца. Статины и антибиотики / Н.А. Грацианский // Кардиология. – 1997. – Т. 37 – № 11. – С. 4–17.
13. Джанашия, П.Х. Нарушение липидного обмена при сахарном диабете 2 типа и варианты его коррекции / Джанашия П.Х., Мирина Е.Ю. // Российский медицинский журнал. – 2008. – № 12. – С. 1561.
14. Журавлёв, Ю.И. Новый метод анализа риска развития ишемической болезни сердца с использованием геномных и компьютерных технологий / Ю.И. Журавлёв. // Кардиология. – 2011. – Том 51. – № 2. – С. 19–25.
15. Затейщиков, А.А. Значение факторов системы гемостаза у больных ишемической болезнью сердца / А.А. Затейщиков, О.В. Аверков, А.Д. Деев // Кардиология. – 1993. – Т. 3. – С. 9–11.

16. Ивашин, В.Т. Ядерные рецепторы и патология печени / В.Т. Ивашин. // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2010. – № 3. – С. 4–8.
17. Карпов, Ю.А. Прогностическое значение маркеров воспаления у больных со стабильной формой ишемической болезни сердца после имплантации стентов с лекарственным покрытием на фоне длительной терапии статинами (госпитальный период) / Ю.А. Карпов, В.В. Буза. // Кардиология. – 2012. – Том 52. – № 3. – С. 4–9.
18. Климов, А.Н. Атеросклероз. Проблемы патогенеза и терапии / А.Н. Климов, Е.В. Шляхто. – СПб: Медицинская литература. – 2006. – С. 246.
19. Кобзарь, А.И. Прикладная математическая статистика / Кобзарь А.И. // М.: Физматлит. – 2006. – С. 816.
20. Коненков, В.И. Комплекс генотипов цитокинов как генетический фактор риска развития инфаркта миокарда у мужчин европеоидного населения России / Коненков В.И. и др.// Кардиология. – 2012. – Том 52. – № 7. – С. 22–29.
21. Момот, А.П. Патология гемостаза. Принципы и алгоритмы клинико-лабораторной диагностики / А.П. Момот. – СПб., 2006. – С. 208.
22. Оганов, Р.Г. Сердечно-сосудистые заболевания в начале XXI века: медицинские, социальные, демографические аспекты и пути профилактики / Оганов Р.Г. // Медицина труда, восстановительная и профилактическая медицина Федеральный справочник. – 2012. – Том 13. – С. 257–264.
23. Огурцов, Р.П. Особенности синтеза фактора некроза опухоли в условиях гиперлипидемии / Р.П. Огурцов, П.В. Пигаревский, Е.Г. Сергеева // Иммунология. – 1998. – Т. 6. – С. 20–29.
24. Остапенко, В.А. Рецепторы, активирующие пролиферацию пероксисом, и ишемическая болезнь сердца. / В.А. Остапенко, И.А. Гришечкина, И.А. Викторова. // Омский научный вестник. – 2012. – № 2. – С. 14–17.

25. Ощепкова, Е.В. Заболеваемость и смертность от инфаркта миокарда в Российской Федерации в 2000 – 2011 гг. / Е.В. Ощепкова, Ю.Е. Ефремова, Ю.А.Карпов. // Терапевтический архив. – 2013. – № 4. – С. 4–10.
26. Рагино, Ю.И. Воспалительно-деструктивные биомаркеры нестабильности атеросклеротических бляшек: исследования сосудистой стенки и крови / Ю.И. Рагино и др. // Кардиология. – 2012. – Том 52. – № 5. – С. 37–41.
27. Рагино, Ю.И. Динамика изменений воспалительно-окислительных биомаркеров в крови при остром коронарном синдроме / Ю.И. Рагино и др. // Кардиология. – 2012. – Том 52. – № 2. – С. 18–22.
28. Федеральная служба государственной статистики. 2013. Естественное движение населения Российской Федерации. – 2013 г. Электронный портал gsk.ru [Электронный ресурс]. Режим доступа: [http://www.gks.ru/bgd/regl/b13\\_106/Main.htm](http://www.gks.ru/bgd/regl/b13_106/Main.htm)
29. Харпунина, Н.С. Маркеры воспаления при артериальной гипертензии и некоторых формах ишемической болезни сердца: диссертация на соискание ученой степени д.м.н.: 14.01.05. – 2012.
30. Чазова, И.Е. Гипертоническая болезнь: от А.Л. Мясникова до наших дней / И.Е. Чазова, Л.Г. Ратова. // Кардиологический вестник. – 2010. – Том 5. – № 1. – С. 5–11.
31. Шевченко, А.О. Уровень сосудистых молекул адгезии отражает выраженность атеросклеротического повреждения артерий / А.О. Шевченко, С.В. Пономарёва. // Лаборатория. – 2004. – № 1. – С. 8–9.
32. Шишкова, В.Н. Современный подход к терапии сахарного диабета 2 типа – влияние на инсулинорезистентность / В.Н. Шишкова. // Фарматека. – 2011. – № 3. – С. 42–49.
33. Agrawal, A. Atherosclerosis-related functions of C-reactive protein / A. Agrawal, D.J. Hammond Jr., S.K. Singh // Cardiovascular and Hematological Disorders: Drug Targets. – 2010. – Vol. 10. – № 4. – P. 235–240.

34. Akoum, S. PPAR gamma at the crossroads of health and disease: a masterchef in metabolic homeostasis / E.I. Akoum S. // *Endocrinology and metabolic syndrome*. – 2014. – 3:1. Режим доступа: <http://dx.doi.org/10.4172/2161-1017.1000126>.
35. Ali, F.Y. Anti-platelet actions of statins and fibrates are mediated by PPARs / F.Y. Ali [et al.] // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2009. – Vol. 29. – № 5. – P. 706–711.
36. Aljada, A. PPAR agonist: do they increase cardiovascular risk / A. Aljada, K.A. Shah., S.A. Mousa // *Endocrinology*. – 2010. – Vol. 151. – № 4. – P. 1846–1852.
37. Al-Shali, K.Z. Genetic variation in PPARG encoding peroxisome proliferator-activated receptor gamma associated with carotid atherosclerosis / Al-Shali K.Z., House A.A., Hanley A.J., Khan H.M., Harris S.B., et al. // *Stroke*. – 2004. – Vol. 35. – P. 2036–040.
38. Ambrose, J.A. Angiographic evolution of coronary artery morphology in unstable angina / J.A. Ambrose, S.L. Winters, V. Fuster // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1986. – Vol. 7. – № 3. – P. 472–478.
39. Ambrosius, W. Anti-inflammatory cytokines in subclinical carotid atherosclerosis / W.Ambrosius, R. Kazmierski, S. Michalak // *Neurology*. – 2006. – Vol. 66. – № 12. – P. 1946–8.
40. Annex, B.H. Differential expression of tissue factor protein in directional atherectomy specimens from patients with stable and unstable coronary syndromes / B.H. Annex, S.M. Denning, K.M. Channon [et al.] // *Circulation*. – 1995. – Vol. 91. – № 3. – P. 619–622.
41. Arias, T. Association of the peroxisome proliferator-activated receptor  $\alpha$  gene L162V polymorphism with stage C heart failure / T. Arias [et al.] // *Journal of Hypertension*. – 2011. – Vol. 29. – № 5. – P. 876–883.
42. Arnaiz-Villena, A. Amerindians show no association of PPAR- $\gamma$ 2 gene Ala12 allele and obesity: an "unthrifty" variant population genetics / Arnaiz-Villena A., Fernández-Honrado M., Areces C. [et al.] // *Mol. Biol. Rep.* – 2013 – Vol. 40. – № 2. – P. 176–774.

43. Arnaud, E. Polymorphisms in the 5' regulatory region of the tissue factor gene and the risk of myocardial infarction and venous thromboembolism: the ECTIM and PATHROS studies. Etude Cas-Temoins de l'Infarctus du Myocarde. Paris Thrombosis case-control Study / Arnaud E., Barbalat V., Nicaud V., Cambien F., Evans A., Morrison C., Arveiler D., Luc G., Ruidavets J.B., Emmerich J. // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2000. – Vol. 20. – P. 892–898.
44. Auboeuf, D. Tissue distribution and quantification of the expression of mRNAs of peroxisome proliferator-activated receptors and liver X receptor-alpha in humans: no alteration in adipose tissue of obese and NIDDM patients / D. Auboeuf [et al.] // *Diabetes.* – 1997. – Vol. 46. – № 8. – P. 1319–1327.
45. Aydoğan, H.Y. Associations of receptor for advanced glycation end products -374 T/A and Gly82 Ser and peroxisome proliferator-activated receptor gamma Pro12Ala polymorphisms in Turkish coronary artery disease patients / Aydoğan H.Y., Küçüküseyin O., Tekeli A., Isbir T. // *Genet. Test. Mol. Biomarkers.* – 2012. – Vol. 16. – № 2. – P. 134–7.
46. Bajaj, M.S. Structure and biology of tissue factor pathway inhibitor / Bajaj M.S., Birktoft J.J., Steer S.A., Bajaj S.P. *Thromb Haemost.* – 2001. – Vol. 86. – P. 959–972.
47. Balkau, B. Insulin resistance: an independent risk factor for cardiovascular disease / Balkau B., Eschwege E. // *Diab Obesity Metab.* – 1999. – Vol. 1. – № 1. – P. 23–31.
48. Barbier, O. Pleiotropic actions of peroxisome proliferator-activated receptors in lipid metabolism and atherosclerosis / O. Barbier [et al.] // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2002. – Vol. 22. – № 5. – P. 717–726.
49. Barger, P.M. Deactivation of peroxisome proliferators-activated receptor-alpha during cardiac hypertrophic growth / P.M. Barger [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 2000. – Vol. 105. – № 12. – P. 1723–1730.
50. Barger, P.M. PPAR signaling in the control of cardiac energy metabolism / P.M. Barger, D.P. Kelly. // *Trends Cardiovasc. Med.* – 2000. – Vol. 10. – № 6. – P. 238–345.
51. Barroso, I. Dominant negative mutations in human PPARgamma associated with severe insulin resistance, diabetes mellitus and hypertension / Barroso I., Gurnell M.,



- Crowley V.E., Agostini M., Schwabe J.W., et al. // *Nature*. – 1999. – Vol. 402. – P. 880–883.
52. Bennet, A.M. Interleukin-6 serum levels and genotypes influence the risk for myocardial infarction / A.M. Bennet [et al.] // *Atherosclerosis*. – 2003. – Vol. 171. – № 2. – P. 359–367.
53. Bode, M. Regulation of tissue factor gene expression in monocytes and endothelial cells: thromboxane A<sub>2</sub> as a new player / M. Body, N. Mackman. // *Vascul. Pharmacol.* – 2014. – Vol. 62. – № 2. – P. 57–62.
54. Bonora, E. HOMA-estimated insulin resistance is an independent predictor of cardiovascular disease in type 2 diabetic subjects. Prospective data from the Verona Diabetes Complications Study / E. Bonora, G. Formentini, F. Calcaterra. // *Diabetes Care*. – 2002. – Vol. 25. – № 7. – P. 1135–1141.
55. Borisoff, J.I. The hemostatic system as a modulator of atherosclerosis / J.I. Borisoff, H.M. Spronk, H. Cate. // *N. Engl. J. Med.* – 2011. – Vol. 364. – P. 1746–1760.
56. Braissant, O. Differential expression of peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs): tissue distribution of PPAR-alpha, -beta, and -gamma in the adult rat / O. Braissant [et al.] // *Endocrinology*. – 1996. – Vol. 137. – № 1. – P. 354–366.
57. Brown, J.D. Peroxisome proliferator-activated receptors as transcriptional nodal points and therapeutic targets / J.D. Brown, J. Plutzky // *Circulation*. – 2007. – Vol. 115. – № 4. – P. 518–533.
58. Broze, G.J. Regulation of coagulation by a multivalent Kunitz-type inhibitor / Broze G.J., Girard T.J., Novotny W.F. // *Biochemistry*. – 1990 – Vol. 29. – P. 7539–7546.
59. Brune, S. Polymorphism in the peroxisome proliferator-activated receptor  $\alpha$  gene influences the risk for Alzheimer's disease / S. Brune, H. Kölsch, Ptok U. [et al.] // *Journal of Neural Transmission*. – 2003. – Vol. 110. – P. 1041–1050.
60. Butenas, S. Tissue factor in coagulation, which? where? when? / S. Butenas, T. Orfeo, K.G. Mann. // *Arteriosc. Thromb. Vasc. Biol.* – 2009. – Vol. 29. – № 12. – P. 1989–1996.

61. Buzby, J. Tissue factor inflammatory response regulated by promoter genotype and p38 MAPK in neonatal vs. adult microvascular endothelial cells / Jeffrey S. Buzby, Shirley A. Williams, Karen L. Imfeld [et al.] // *Inflamm. Res.* – 2014. – Vol. 63. – № 4. – P. 299–308.
62. Calabroa, P. Tissue factor is induced by resistin in human coronary artery endothelial cells by the NF- $\kappa$ B-dependent pathway / P. Calabroa, P. Cirillo, G. Limongelli [et al.] // *J. Vasc. Res.* – 2011. – Vol. 48. – № 1. – P. 59–66.
63. Campo, G. Tissue factor and coagulation factor VII levels during acute myocardial infarction / G. Campo, M. Valgimigli, P. Ferraresi [et al.] // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2006. – Vol. 26. – № 12. – P. 2800–2806.
64. Caterina, R. Inflammation and Thrombosis / R. De Caterina // *Proceedings of the ESC Congress 2015.*
65. Chen, W. Rosiglitazone protects rat liver against acute liver injury associated with the NF- $\kappa$ B signaling pathway / Chen W., Lin Y.J., Zhou X.Y., Chen H., Jin Y. / *Can. J. Physiol. Pharmacol.* – 2015. – Vol. 16. – P. 1–7.
66. Chu, A.J. Tissue factor mediates inflammation / A.J. Chu. // *Arch. Biochem. Biophys.* – 2005. – Vol. 440. – № 2. – P. 123–132.
67. Chu, A.J. Role of tissue factor in thrombosis. Coagulation-inflammation-thrombosis circuit / A.J. Chu. // *Front. Biosci.* – 2006. – Vol. 11. – P. 256–271.
68. Chu, A.J. Tissue factor, blood coagulation, and beyond: an overview / A.J. Chu. // *Int. J. Inflamm.* – 2011. – Vol. 2011. – Article ID 367284. – P. 30.
69. Giesen, P.L. Blood-borne tissue factor: another view of thrombosis / Giesen P.L., Rauch U., Bohrmann B., Kling D., Roque M., Fallon J.T., Badimon J.J., Hember J., Riederer M.A., Nemerson Y. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1999. – Vol. 96. – P. 2311–2315.
70. Collins, T. Transcriptional regulation of endothelial cell adhesion molecules: NF- $\kappa$ B and cytokine-inducible enhancers / T. Collins [et al.] // *FASEB J.* – 1995. – Vol. 9. – № 10. – P. 899–909.

71. Correia, M.L. Leptin acts in the central nervous system to produce dose-dependent changes in arterial pressure / Correia M.L., Morgan D.A., Sivitz W.I., Mark A.L., Haynes W.G. // *Hypertension*. – 2001. – Vol. 37. – P. 936–942.
72. Gouda, H.N. The association between the peroxisome proliferator-activated receptor-gamma2 (PPARG2) Pro12Ala gene variant and type 2 diabetes mellitus: a HuGE review and meta-analysis / Gouda H.N., Sagoo G.S., Harding A.H., Yates J., Sandhu M.S., et al. // *Am. J. Epidemiol.* – Vol. 171. – P. 645–655.
73. Craft, S. Effects of hyperglycemia on memory and hormone levels in dementia of the Alzheimer type: a longitudinal study / Craft S., Dagogo-Jack S.E., Wiethop B.V. [et al.] // *Behav. Neurosci.* – 1993. – Vol. 107. – P. 926–940.
74. Cronet, P. Structure of the PPAR- $\alpha$  and PPAR- $\gamma$ 2 ligands binding domain in complex with AZ 242; ligand selectivity and agonist activation in the PPAR family / P. Cronet [et al.] // *Structure*. – 2001. – Vol. 9. – № 8. – P. 699–706.
75. Davie, E.W. The coagulation cascade: initiation, maintenance, and regulation / Davie E.W., Fujikawa K., Kisiel W. // *Biochemistry*. – 1991. – Vol. 30 – P. 10363–10370.
76. Davies, M.J. The contribution of thrombosis to the clinical expression of coronary atherosclerosis / M.J. Davies. // *Thromb. Res.* – 1996. – Vol. 82. – № 1. – P. 1–32.
77. Delerive, P. DNA binding-independent induction of Ikappa-B alpha gene transcription by PPAR-alpha / P. Delerive [et al.] // *Mol. Endocrinol.* – 2002. – Vol. 16. – № 5. – P. 1029–1039.
78. Delerive, P. Peroxisome proliferator-activated receptors in inflammation / P. Delerive, J.C. Fruchart, B. Staels. // *Journal of Endocrinology*. – 2001. – Vol. 169. – P. 453–459.
79. Delerive, P. Peroxisome proliferator-activated receptor activators inhibit thrombin-induced endothelin-1 production in human vascular endothelial cells by inhibiting the activator protein-1 signaling pathway / P. Delerive [et al.] // *Circ. Res.* – 1999. – Vol. 85. – № 5. – P. 394–402.
80. Demetz, G. The interface between inflammation and coagulation in cardiovascular disease / G. Demetz, I. Ott. // *International Journal of Inflammation*. – 2012. – Article ID. 860301. – P. 8.

81. Desvergne, B. Transcriptional regulation of metabolism / B. Desvergne, L. Michalik, W. Wahli. // *Physiol. Rev.* – 2006. – Vol. 86. – № 2. – P. 465–514.
82. Dexter, L.L. Peroxisome proliferator-activated receptor- $\alpha$  activation decreases mean arterial pressure, plasma interleukin-6, and COX-2 while increasing renal CYP4A expression in an acute model of DOCA-salt hypertension / L.L. Dexter [et al.] // *PPAR Res.* – 2011. – Article ID: 502631.
83. Dietzen, D.J. Lipid rafts are necessary for tonic inhibition of cellular tissue factor procoagulant activity / D.J. Dietzen, K.L. Page, T.A. Tetzloff. // *Blood.* – 2004. – Vol. 103. – № 8. – P. 3038–3044.
84. Doney, A.S. Cardiovascular risk in type 2 diabetes is associated with variation at the PPAR $\gamma$  locus: a Go-DARTS study / Doney A.S., Fischer B., Leese G., Morris A.D., Palmer C.N. // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2004. – Vol. 24. – P. 2403–2407.
85. Dong, S.H. Pravastatin activates PPAR- $\alpha$ /PPAR- $\gamma$  expression in the liver and gallbladder epithelium of hamsters. / S.H. Dong [et al.] // *Hepatobiliary Pancreat. Dis. Int.* – 2011. – Vol. 10. – № 2. – P. 185–190.
86. Dormandy, J.A. The PPAR $\gamma$  receptor agonists and prevention of cardio-vascular complications in patients with type 2 diabetes. The results of the PROactive study / J.A. Dormandy // *Lancet.* – 2005. – Vol. 366. – P. 1279–1289.
87. Drake, T.A. Selective cellular expression of tissue factor in human tissues. Implications for disorders of hemostasis and thrombosis / Drake T.A., Morrissey J.H., Edgington T.S. [et al.] // *Am. J. Pathol.* – 1989. – Vol. 134. – P. 1087–1097.
88. Dressel, U. The peroxisome proliferator-activated receptor  $\beta/\delta$  agonist, GW501516, regulates the expression of genes involved in lipid catabolism and energy uncoupling in skeletal muscle cells / Dressel U., Allen T.L., Pippal J.B., Rohde P.R. [et al.] // *Mol. Endocrinol.* – 2003. – Vol. 17. – P. 2477–2493.
89. Duez, H. PPARs in inflammation, atherosclerosis and thrombosis / H. Duez, J.C. Fruchart, B. Staels. // *J. Cardiovasc. Risk.* – 2001. – Vol. 8. – № 4. – P. 187–194.

90. Echols, M.R. Racial differences among high-risk patients presenting with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes (results from the SYNERGY trial) / M.R. Echols [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 2007. – Vol. 99. – № 3. – P. 315–321.
91. Eddleston, M. Astrocytes are the primary source of tissue factor in the murine central nervous system: a role for astrocytes in cerebral hemostasis / M. Eddleston, J.C. de la Torre, M.B. Oldstone [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 1993. – Vol. 92. – № 1. – P. 349–358.
92. Edgington, T.S. The structural biology of expression and function of tissue factor / Edgington T.S., Mackman N., Brand K. [et al.] // *Thromb. Haemost.* – 1991. – Vol. 66. – P. 67–79.
93. Eid, R.E. Interleukin-17 and interferon-gamma are produced concomitantly by human coronary artery-infiltrating T cells and act synergistically on vascular smooth muscle cells / R.E. Eid, D.A. Rao, J. Zhou [et al.] // *Circulation.* – 2009. – Vol. 119. – № 10. – P. 1424–1432.
94. Esposito, E. Anti-inflammatory effect of simvastatin in an experimental model of spinal cord trauma: involvement of PPAR- $\alpha$  / E. Esposito, B.Rinaldi, E.Mazzon [et al.] // *J. Neuroinflammation.* – 2012. – Vol. 9. – P. 81.
95. Evangelista, F.C. Lack of association between potential prothrombotic genetic risk factors and arterial and venous thrombosis / Evangelista F.C., Rios D.R., Ribeiro D.D. [et al.] // *Genet. Mol. Res.* – 2015. – Vol. 14. – № 3. – P. 9585–94.
96. Evans, D. A polymorphism, L162V in the peroxisome proliferator-activated receptor- $\alpha$  (PPAR- $\alpha$ ) gene is associated with lower body mass index in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus / Evans D., Aberle J., Wendt D. [et al.] // *J. Mol. Med.* – 2001. – Vol. 79. – P. 198–204.
97. Falciani, M. Elevated tissue factor and tissue factor pathway inhibitor circulating levels in ischaemic heart disease patients / Falciani M., Gori A.M., Fedi S., Chiarugi L., Simonetti I., Dabizzi R.P., Prisco D., Pepe G., Abbate R., Gensini G.F. // *Thromb. Haemost.* – 1998. – Vol. 79. – P. 495–499.

98. Ferré, P. The biology of peroxisome proliferator-activated receptors: relationship with lipid metabolism and insulin sensitivity / Ferré P. // *Diabetes*. – 2004. – Vol. 53. – Suppl 1. – P. 43–50.
99. Fiore, M.M. The biochemical basis for the apparent defect of soluble mutant tissue factor in enhancing the proteolytic activities of factor VIIa / M.M. Fiore, P.F. Neuenschwander, J.H. Morrissey. // *J. Biol. Chem.* – 1994. – Vol. 269. – № 1. – P. 143–149.
100. Fisman, E.Z. A cardiologic approach to non-insulin antidiabetic pharmacotherapy in patients with heart disease / Fisman E.Z., Tenenbaum A. // *Cardiovasc. Diabetol.* – 2009. – Vol. 8. – P. 38.
101. Flavell, D.M. Variation in the PPAR-alpha gene is associated with altered function in vitro and plasma lipid concentrations in type II diabetic subjects / D.M. Flavell [et al.] // *Diabetologia*. – 2000. – Vol.43. – № 5. – P. 673–680.
102. Flavell, D.M. Peroxisome proliferator-activated receptor  $\alpha$  gene variants influence progression of coronary atherosclerosis and risk of coronary artery disease / D.M. Flavell, Y. Jamshidi, E. Hawe [et al.] // *Circulation*. – 2002. – Vol. 105. – № 12. – P. 1440–1445.
103. Francis, G.A. PPAR agonists in the treatment of atherosclerosis / Francis G.A., Annicotte J.S., Auwerx J. // *Curr. Opin. Pharmacol.* – 2003. – Vol. 3. – P. 186–191.
104. Freeburn, J.C. Monocyte tissue factor-like activity in post myocardial infarction patients / Freeburn J.C., Wallace J.M., Strain J.J., Sinnamon D.G., Craig B.M., Johnson D., Gilmore W.S. // *Br. J. Haematol.* – 1998. – Vol. 102. – P. 605–608.
105. Frick, M.H. Helsinki Heart Study: primary-prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. Safety of treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease / M.H. Frick [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 1987. – Vol. 317. – № 20. – P. 1237–1245.
106. Fruchart, J.C. New risk factors for atherosclerosis and patient risk assessment / J. C. Fruchart, M.C. Nierman, E.S. Stroes [et al.] // *Circulation*. – 2004. – Vol.109. – № 23 (suppl 1). – III15–III19.

107. Fuster, V. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes / V. Fuster, L. Badimon, J.J. Badimon, J.H. Chesebro. // *N. Engl. J. Med.* – 1992. – Vol. 326. – № 4. – P. 242–250.
108. Gbaguidi, G.C. Role of the PPAR family of nuclear receptors in the regulation of metabolic and cardiovascular homeostasis: new approaches to therapy / G.C. Gbaguidi, J.C. Fruchart, B. Staels // *Curr. Opin. in Pharmac.* – 2005. – Vol. 5. – № 2. – P. 177–183.
109. Gervois, P. Global suppression of IL-6-induced acute phase response gene expression after chronic in vivo treatment with the peroxisome proliferator-activated receptor-alpha activator fenofibrate / P. Gervois [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2004. – Vol. 279. – № 16. – P. 16154–16160.
110. Giesen, P.L. Blood-borne tissue factor: another view of thrombosis / P.L. Giesen, U. Rauch, B. Bohrmann [et al.] // *PNAS.* – 1999. – Vol. 96. – № 5. – P. 2311–2315.
111. Girard, T.J. Functional significance of the Kunitz-type inhibitory domains of lipoprotein-associated coagulation inhibitor / Girard T.J., Warren L.A., Novotny W.F., Likert K.M., Brown S.G., Miletich J.P., Broze G.J. Jr. // *Nature.* – 1989. – Vol. 338. – P. 518–520.
112. Girelli, D. Polymorphisms in the factor VII gene and the risk of myocardial infarction in patients with coronary artery disease / Girelli D., Russo C., Ferraresi P. [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2000. – Vol. 343. – P. 774–780.
113. Goto, T. Activation of peroxisome proliferator-activated receptor-alpha stimulates both differentiation and fatty acid oxidation in adipocytes / Goto T., Lee J.Y., Teraminami A., Kim Y.I., Hirai S., et al. // *J. Lipid. Res.* – 2011. – Vol. 52. – P. 873–884.
114. Gouni-Berthold, I. Association between the PPARalpha L162V polymorphism, plasma lipoprotein levels, and atherosclerotic disease in patients with diabetes mellitus type 2 and in nondiabetic controls. / Gouni-Berthold I., Giannakidou E., Müller-Wieland D. [et al.] // *Am Heart J.* – 2004. – Vol. 147. – № 6. – P. 1117–24.

115. Grufman, H. Plasma levels of high-sensitive C-reactive protein do not correlate with inflammatory activity in carotid atherosclerotic plaques / H. Grufman, I. Gonçalves, A. Edsfeldt, M. Nitulescu [et al.] // *J. Intern. Med.* – 2014. – Vol. 275. – № 2. – P. 127–33.
116. Grygiel-Gorniak, B. Peroxisome proliferator-activated receptors and their ligands: nutritional and clinical implications – a review / B. Grygiel-Gorniak. // *G. Nutr. J.* – 2014. – Vol. 13. – № 17.
117. Guerre-Millo, M. Peroxisome proliferator-activated receptor- $\alpha$  activators improve insulin sensitivity and reduce adiposity / Guerre-Millo M., Gervois P., Raspe E. // *J. Biol. Chem.* – 2000. – Vol. 275. – P. 16638–16642.
118. Hartzell, S. A growth factor-responsive gene of murine BALB/c 3T3 cells encodes a protein homologous to human tissue factor / Hartzell S., Ryder K., Lanahan A. [et al.] // *Mol. Cell. Biol.* – 1989. – Vol. 9. – P. 2567–2573.
119. Harvey E.J. Interferon-gamma and atherosclerosis: pro- or anti-atherogenic? / E.J. Harvey, D.P. Ramji // *Cardiovasc. Res.* – 2005. – Vol. 67. – № 1. – P. 11–20.
120. Heun, R. Interactions between PPAR- $\alpha$  and inflammation-related cytokine genes on the development of Alzheimer's disease, observed by the Epistasis Project / Heun R., Kölsch H., Ibrahim-Verbaas C.A. [et al.] // *Int. J. Mol. Epidemiol. Genet.* – 2012. – Vol. 3. – № 1. – P. 39–47.
121. Houseknecht, K.L. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma and its ligand: a review / Karen L. Houseknecht, Briget M. Cole, Pamela J. Steele // *Domestic Animal Endocrinology.* – 2002. – Vol. 22. – P. 1–23.
122. Huang, X. Effects of peroxisome proliferator activated receptor-gamma 2 gene Pro12Ala polymorphism on fasting blood lipids: a meta-analysis / X. Huang, J. Zhao, T. Zhao. // *Atherosclerosis.* – 2011. – Vol. 215. – P. 136–144.
123. Huisse, M.G. Microparticle-linked tissue factor activity and increased thrombin activity play a potential role in fibrinolysis failure in ST-segment elevation myocardial infarction / Huisse M.G., N. Ajzenberg, L. Feldman [et al.] // *Thromb. Haemost.* – 2009. – Vol. 101. – P. 734–740.



124. Iacoviello, L. Polymorphisms in the coagulation factor VII gene and the risk of myocardial infarction / Iacoviello L., Di Castelnuovo A., De Knijff P. [et al.] // *N. Eng. J. Med.* – 1998. – Vol. 338. – P. 79–85.
125. Inagaki, Y. Interferon- $\gamma$ -induced apoptosis and activation of THP-1 macrophages / Y. Inagaki, S. Yamagishi, S. Amano [et al.] // *Life Sciences.* – 2002. – Vol. 71. – № 21. – P. 2499–2508.
126. Issemann, I. Activation of a member of the steroid hormone receptor superfamily by peroxisome proliferators / I. Issemann, S. Green. // *Nature.* – 1990. – Vol. 347. – P. 645–650.
127. Jenny, N.S. In the elderly, interleukin-6 plasma levels and the 2174G>C polymorphism are associated with the development of cardiovascular disease / N.S. Jenny [et al.] // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2002. – Vol. 22. – P. 2066–2071.
128. Justin, L.W. Peroxisome Proliferator Activated Receptor- $\alpha$  Agonist Slows the Progression of Hypertension, Attenuates Plasma Interleukin-6 Levels and Renal Inflammatory Markers in Angiotensin II Infused Mice / L.W. Justin, D. Rong, E.M. Ahmed, [et al.] // *PPAR Res.* – 2012. – Vol. 12. – P. 645–669.
129. Kandoussi, A. HMG-CoA reductase inhibition and PPAR- $\alpha$  activation both inhibit cyclosporine-A induced endothelin-1 secretion in cultured endothelial cells / Kandoussi, A., Martin F., Hazzan M. [et al.] // *Clin. Sci. (Lond).* – 2002. – Vol. 103. – Suppl. 48. – P. 81–83.
130. Keech, A. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial / Keech A. [et al.] // *Lancet.* – 2005. – Vol. 366. – № 9500. – P. 1849–1861.
131. Kharbanda, C. Antidiabetic effect of novel benzenesulfonylureas as PPAR- $\gamma$ 2 agonists and their anticancer effect / Kharbanda C., Alam M.S., Hamid H., Javed K., Dhulap A., Bano S., Ali Y. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2015. – Vol. 15. – № 25(20). – P. 4601–5.
132. Koh, K.K. Angiotensin II type 1 receptor blockers reduce tissue factor activity and plasminogen activator inhibitor type-1 antigen in hypertensive patients: a randomized,

- double-blind, placebo-controlled study / K.K. Koh, W.J. Chung, J.Y. Ahn [et al.] // *Atherosclerosis*. – 2004. – Vol. 177. – № 1. – P. 155–160.
133. Kruithof, E.K. The coagulation and fibrinolytic responses of baboons after in vivo thrombin generation-effect of interleukin 6 / E.K. Kruithof, J.C. Mestries, M.P. Gascon, A. Ythier. // *Thromb. Haemost.* – 1997. – Vol. 77. – № 5. – P. 905–910.
134. Kubota, N. PPAR-gamma mediates high-fat diet-induced adipocyte hypertrophy and insulin resistance / Kubota N., Terauchi Y., Miki H., Tamemoto H., Yamauchi T. [et al.]. // *Mol. Cell*. – 1999. – Vol. 4. – P. 597–609.
135. Kushner I. Studies of acute-phase protein. Localization of C-reactive protein in heart in induced myocardial infarction in rabbits / I.Kushner, L. Rakita, M.H. Kaplan // *The Journal of Clinical Investigation*. – 1963. – Vol. 42. – P. 286–292.
136. Labinsky, V. Chronic activation of peroxisome proliferator-activated receptor- $\alpha$  with fenofibrate prevents alterations in cardiac metabolic phenotype without changing the onset of decompensation in pacing-induced heart failure / V. Labinsky [et al.] // *J. Pharm. Experi. Ther.* – 2007. – Vol. 321. – № 1. – P. 165–171.
137. Lagrand, W.K. C-reactive protein colocalizes with complement in human hearts during acute myocardial infarction / W.K. Lagrand, H.W. Niessen, G.J. Wolbink [et al.] // *Circulation*. – 1997. – Vol. 95. – № 1. – P. 97–103.
138. Lawrence, T. The nuclear factor NF- $\kappa$ B pathway in inflammation. / T. Lawrence. // *Harb. Perspect. Biol.* – 2009. – Vol. 1. – № 6. – Article ID: a001651.
139. Le, J.M. Interleukin 6: a multifunctional cytokine regulating immune reactions and the acute phase protein response / J.M. Le, J. Vilcek // *Lab. Invest.* – 1989. – Vol. 61. – № 6. – P. 588–602.
140. Lee, H. Role for peroxisome proliferator-activated receptor alpha in oxidized phospholipid-induced synthesis of monocyte chemoattractant protein-1 and IL-8 by endothelial cells / H. Lee [et al.] // *Circ. Res.* – 2000. – Vol. 87. – P. 516–521.
141. Lee, J. HMG-CoA Reductase inhibitors (statins) activate expression of PPAR $\alpha$ /PPAR $\gamma$  and ABCA1 in cultured gallbladder epithelial cells / J. Lee [et al.] // *Digestive Diseases and Sciences*. – 2010. – Vol. 55. – № 2. – P. 292–299.

142. Lefebvre, P. Sorting out the roles of PPAR- $\alpha$  in energy metabolism and vascular homeostasis / P. Lefebvre [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 2006. – Vol. 116. – № 3. – P. 571–580.
143. Leone, T.C. A critical role for the peroxisome proliferator-activated receptor alpha (PPAR-alpha) in the cellular fasting response: the PPAR-alpha-null mouse as a model of fatty acid oxidation disorders / Leone T.C., Weinheimer C.J., Kelly D.P. [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1999. – Vol. 96. – № 13. – P. 7473–8.
144. Leroyer, A.S. Cellular origins and thrombogenic activity of microparticles isolated from human atherosclerotic plaques / A.S. Leroyer, H. Isobe, G. Lesèche [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2007. – Vol. 49. – № 7. – P. 772–777.
145. Li, L. Association between Pro12Ala polymorphism of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma 2 and myocardial infarction in the Chinese Han population / Li L., Cheng L.X., Nsenga R., He M.A., Wu T.C. // *Clin. Cardiol.* – 2006. – Vol. 29. – P. 300–304.
146. Libby, P. Inflammation and atherosclerosis / P. Libby, P.M. Ridker, A. Maseri. // *Circulation.* – 2002. – Vol. 105. – № 9. – P. 1135–1143.
147. Linz, W. The peroxisome proliferator-activated receptor- $\alpha$  (PPAR- $\alpha$ ) agonist, AVE8134, attenuates the progression of heart failure and increases survival in rats / W. Linz, P. Wohlfart, M. Baader [et al.] // *Acta. Pharmacol. Sin.* – 2009. – Vol. 30. – № 7. – P. 935–946.
148. Liu, J. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonists for preventing recurrent stroke and other vascular events in patients with stroke or transient ischaemic attack / Liu J., Wang L.N. // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2015. – Vol. 29. – № 10.
149. Lowe, G.D. Interleukin-6, fibrin D-dimer, and coagulation factors VII and XIIa in prediction of coronary heart disease / G.D. Lowe [et al.] // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2004. – Vol. 24. – № 8. – P. 1529–1534.
150. Luc, G. C-reactive protein, interleukin-6, and fibrinogen as predictors of coronary heart disease: the PRIME Study / G. Luc [et al.] // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2003. – Vol. 23. – № 7. – P. 1255–1261.

151. Ma, R.C. Polymorphism of the PPAR-c2 gene predicts development of coronary heart disease among chinese subjects with type 2 diabetes / Ma R.C., Ho J.S., Tam C.H., Wang Y., Lee H.M. [et al.] // *Diabetes*. – 2011. – Vol. 60. – P. 557.
152. Mackman, N. Murine tissue factor gene expression *in vivo*: tissue and cell specificity and regulation by lipopolysaccharide / Mackman N., Sawdey M.S., Keeton M.R. // *Am. J. Pathol.* – 1993. – Vol. 143. – P. 76–84.
153. Mackman, N. Regulation of the tissue factor gene / N. Mackman. // *Thromb. Haemost.* – 1997. – Vol. 78. – № 1. – P. 747–754.
154. Mackman, N. Role of tissue factor in hemostasis, thrombosis, and vascular development / N. Mackman. // *Arteriosclero. Thromb. Vasc. Biol.* – 2004. – Vol. 24. – № 6. – P. 1015–1022.
155. Mackman, N. The role of tissue factor and factor VIIa in hemostasis / N. Mackman. // *Anesth. Analg.* – 2009. – Vol. 108. – № 5. – P. 1447–1452.
156. Mackman, N. Tissue factor in the myocardium / Mackman N., Parker J.C. // *Proceedings of the 18 Frontiers in Cardiovascular Biology Congress*. – 2014.
157. Malarstig, A. Genetic variations in the tissue factor gene are associated with clinical outcome in acute coronary syndrome and expression levels in human monocytes / A. Malarstig, T. Tenno, N. Johnston [et al.] // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2005. – Vol. 25. – № 12. – P. 2667–2672.
158. Maly, M. Tissue factor, tissue factor pathway inhibitor and cytoadhesive molecules in patients with an acute coronary syndrome / M. Maly, J. Vojacek, V. Hrabos [et al.] // *Physiol. Res.* – 2003. – Vol. 52. – P. 719–728.
159. Mariani, G. Serum phospholipids are the main environmental determinants of activated factor VII in the most common FVII genotype / Mariani G., Bernardi F., Bertina R. [et al.] // *Haematologica*. – 1999. – Vol. 84. – P. 620–626.
160. Martin, M.A. Myocardial carnitine and carnitine palmitoyltransferase deficiencies in patients with severe heart failure / M.A. Martin [et al.] // *Biochem. Biophys. Acta.* – 2000. – Vol. 1502. – № 3. – P. 330–336.

161. Martin, D. CXCL8/IL8 stimulates vascular endothelial growth factor (VEGF) expression and the autocrine activation of VEGFR2 in endothelial cells by activating NF $\kappa$ B through the CBM (Carma3/Bcl10/Malt1) complex / D. Martin, R. Galisteo and J.S. Gutkind // *J. of Biol. Chem.* – 2009. – Vol. 284. – № 10. – P. 6038–6042.
162. Martinez-Sales, V. Atorvastatin neutralises the thrombin-induced tissue factor expression in endothelial cells via geranylgeranyl pyrophosphate / V. Martinez-Sales, V. Vila, M. Ferrando, E. Reganon. // *Cytotechnology.* – 2011. – Vol. 63. – № 1. – P. 1–5.
163. Marx, N. PPAR-alpha activators inhibit cytokine-induced vascular cell adhesion molecule-1 expression in human endothelial cells / N. Marx [et al.] // *Circulation.* – 1999. – Vol. 99. – № 24. – P. 3125–3131.
164. Marx, N. PPAR-alpha activators inhibit tissue factor expression and activity in human monocytes / N. Marx [et al.] // *Circulation.* – 2001. – Vol.103. – № 2. – P. 213–219.
165. Marx, N. Peroxisome proliferator-activated receptors and atherogenesis: regulators of gene expression in vascular cells / N. Marx [et al.] // *Circ. Res.* – 2004. – Vol. 94. – № 9. – P. 1168–1178.
166. Massaro, M. The dual peroxisome proliferator activated receptor  $\alpha/\gamma$  agonist aleglitazar reduces the inflammatory-mediated expression of monocyte chemoattractant protein-1 selectively in human adipocytes / M. Massaro, E. Scoditti, M. Pellegrino, N. Calabriso, M.A. Carluccio, C. Storelli, R. De Caterina. // *Proceedings of the 18 Frontiers in Cardiovascular Biology Congress.* – 2014.
167. McLaren, J.E. Interferon gamma: a master regulator of atherosclerosis / J.E. McLaren, D.P. Ramji // *Cytokine Growth Factor Rev.* – 2009. – Vol. 20. – № 2. – P.125–135.
168. Medina-Gomez, G. PPAR gamma 2 prevents lipotoxicity by controlling adipose tissue expandability and peripheral lipid metabolism / Medina-Gomez G., Gray S.L., Yetukuri L., Shimomura K., Virtue S. [et al.] // *PLoS Genet.* – 2007. – Vol. 3. – e 64.
169. Mehra, V.C. Cytokines and cardiovascular disease / V.C. Mehra, V.S. Ramgolam, J. R. Bender. // *J. Leuk. Biol.* – 2005. – Vol. 78. – № 4. – P. 805–818.

170. Michalik, L. Impaired skin wound healing in peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) $\alpha$  and PPAR $\beta$  mutant mice / Michalik L., Desvergne B., Tan N.S., Basu-Modak S. [et al.] // *J. Cell Biol.* – 2001. – Vol. 154. – P. 799–814.
171. Mirzaei, K. Crosstalk between circulating peroxisome proliferator-activated receptor gamma, adipokines and metabolic syndrome in obese subjects / Mirzaei K., Hosseini-Nezhad A., Keshavarz S.A., Koohdani F., Saboor K., Yaraghi A.A. [et al.] // *Diabetology & metabolic syndrome.* – 2013. – Vol. 5. – P. 79.
172. Montagner, A. New insights into the role of PPARs / Montagner A., Rando G., Degueurce G., Leuenberger N., Michalik L. [et al.] // *Prostaglandins. Leukot. Essent. Fatty Acids.* – 2011. – Vol. 85. – P. 235–243.
173. Moons, A.H. Tissue factor and coronary artery disease / A.H. Moons, M. Levi, R.J. Peters. // *Cardiovasc Res.* – 2002. – Vol. 53. – № 2. – P. 313–325.
174. Moore, K.J. Macrophages in the pathogenesis of atherosclerosis / K.J. Moore, I. Tabas // *Cell.* – 2011. – Vol. 145. – № 3. – P. 341–355.
175. Morange, P.E. Prognostic value of plasma tissue factor and tissue factor pathway inhibitor for cardiovascular death in patients with coronary artery disease: the AtheroGene study / Morange P.E., Blankenberg S., Alessi M.C., Bickel C., Rupprecht H.J., Schnabel R., Lubos E., Munzel T., Peetz D., Nicaud V. // *J. Thromb. Haemost.* – 2007. – Vol. 5. – P. 475–482.
176. Morel, O. Increased levels of procoagulant tissue factor-bearing microparticles within the occluded coronary artery of patients with ST-segment elevation myocardial infarction: Role of endothelial damage and leukocyte activation / O. Morel, B. Pereira, G. Averous [et al.] // *Atherosclerosis.* – 2009. – Vol. 204. – № 2. – P. 636–641.
177. Mori, H. The Pro12>Ala substitution in PPAR-gamma is associated with resistance to development of diabetes in the general population: possible involvement in impairment of insulin secretion in individuals with type 2 diabetes / Mori H., Ikegami H., Kawaguchi Y. [et al.] // *Diabetes.* – 2001. – Vol. 50. – № 4. – P. 891–4.
178. Morishima, I. Plasma C-reactive protein predicts left ventricular remodeling and function after a first acute anterior wall myocardial infarction treated with coronary

- angioplasty: comparison with brain natriuretic peptide / I. Morishima, T. Sone, H. Tsuboi [et al.] // *Clin Cardiol.* – 2002. – Vol.25. – №3. – P.112–6.
179. Motojima, K. Expression of putative fatty acid transporter genes are regulated by peroxisome proliferator-activated receptor alpha and gamma activators in a tissue- and inducer-specific manner / K. Motojima [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 1998. – Vol. 273. – № 27. – P. 16710–16714.
180. Mozaffarian, D. Beyond established and novel risk factors. Lifestyle risk factors for cardiovascular disease / D. Mozaffarian [et al.] // *Circulation.* – 2008. – Vol. 117. – № 23. – P. 3031–3038.
181. Mulvey, C.K. Peroxisome proliferator-activated receptor- $\alpha$  agonism with fenofibrate does not suppress inflammatory responses to evoked endotoxemia / C.K. Mulvey [et al.] // *J. Am. Heart Assoc.* – 2012. – Vol. 1. – № 4. – Article ID. e002923.
182. Muller, Y.A. Structure of the extracellular domain of human tissue factor: location of the factor VIIa binding site / Y.A. Muller, M.H. Ultsch, R.F. Kelley, A.M. de Vos. // *Biochemistry.* – 1994. – Vol. 33. – № 36. – P. 10864–10870.
183. Namvaran, F. Polymorphism of peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR $\gamma$ ) Pro12Ala in the Iranian population: relation with insulin resistance and response to treatment with pioglitazone in type 2 diabetes / Namvaran F., Azarpira N., Rahimi-Moghaddam P., Dabbaghmanesh M.H. // *Eur. J. Pharmacol.* – 2011. – Vol. 671. – P. 1–6.
184. Nigro, J. Insulin resistance and atherosclerosis / Nigro J., Osman N., Dart A. [et al.] // *Endocrine Reviews.* – 2006. – Vol. 27. – № 3. – P. 242–259.
185. O'Carroll, A.M. The apelin receptor APJ: journey from an orphan to a multifaceted regulator of homeostasis / A.M. O'Carroll, S.J. Lolait, L.E. Harris [et al.] // *Journal of Endocrinology.* – 2013. – Vol. 219. – P. 13–35.
186. Opstad, T.B. Gender differences of polymorphisms in the TF and TFPI genes, as related to phenotypes in patients with coronary heart disease and type-2 diabetes / Opstad T.B., Pettersen A.A., Weiss T. [et al.] // *Thromb. J.* – 2010. – Vol. 8. – P. 7.

187. Osorio, J.C. Impaired myocardial fatty acid oxidation and reduced protein expression of retinoid X receptor-alpha in pacing-induced heart failure / J.C. Osorio [et al.] // *Circulation*. – 2002. – Vol. 106. – № 5. – P. 606–612.
188. Ott, I. Tissue factor in acute coronary syndromes / I. Ott. // *Semin. Vasc. Med.* – 2003. – Vol. 3. – P. 185–192.
189. Ott, I. Tissue factor promotor polymorphism-603 A/G is associated with myocardial infarction / I. Ott, W. Koch, N. von Beckerath [et al.] // *Atherosclerosis*. – 2004. – Vol. 177. – № 1. – P. 189–191.
190. Oxenkrug G. Neopterin, a marker of interferon-gamma-inducible inflammation, correlates with pyridoxal-5'-phosphate, waist circumference, HDL-cholesterol, insulin resistance and mortality risk in adult Boston community dwellers of Puerto Rican origin / G. Oxenkrug G., K.L. Tucker, P. Requentina [et al.] // *Am. J. Neuroprot. Neuroregen.* – 2011. – Vol. 3. – № 1. – P. 48–52.
191. Padilla, N.D. C-reactive protein and natural IgM antibodies are activators of complement in a rat model of intestinal ischemia and reperfusion / N.D. Padilla, A.K. VanVliet, I.G. Schoots [et al.] // *Surgery*. – 2007. – Vol. 142. – № 5. – P. 722–733.
192. Palmerini, T. Detection of tissue factor antigen and coagulation activity in coronary artery thrombi isolated from patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction / T. Palmerini, L. Tomasi, C. Barozzi [et al.] // *PLoS One*. – 2013. – Vol. 8. – № 3. – e81501.
193. Paradis, A.M. The peroxisome proliferator-activated receptor  $\alpha$  Leu162Val polymorphism influences the metabolic response to a dietary intervention altering fatty acid proportions in healthy men / A.M. Paradis, B. Fontaine-Bisson, Y. Bossé [et al.] // *American Journal of Clinical Nutrition*. – 2005. – Vol. 81. – № 2. – P. 523–530.
194. Patel, L. Resistin is expressed in human macrophages and directly regulated by PPAR gamma activators / Patel L., Buckels A.C., Kinghorn I.J., Murdock P.R., Holbrook J.D. [et al.] // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2003. – Vol. 300. – P. 472–476.



195. Patel, C. Thiazolidinediones, peripheral oedema and congestive heart failure: what is the evidence? / Patel C., Wyne K.L., McGuire D.C. // *Diabetes and Vascular Disease Research*. – 2005. – Vol. 2. – № 2. – P. 61–66.
196. Patel, C. Thiazolidinediones and risk for atherosclerosis: pleiotropic effects or peroxisome proliferator activated receptor  $\gamma$  agonism / Patel C.B. [et al.] // *Diabetes and Vascular Disease Research*. – 2005. – Vol. 3. – № 2. – P. 65–71.
197. Patterson, C.C. The associations of interleukin-6 (IL-6) and downstream inflammatory markers with risk of cardiovascular disease: the Caerphilly Study / C.C. Patterson [et al.] // *Atherosclerosis*. – 2010. – Vol. 209. – № 2. – P. 551–557.
198. Pearson, T.A. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and The American Heart Association / T.A. Pearson, G.A. Mensah, R.W. Alexander. // *Circulation*. – 2003. – Vol. 107. – № 3. – P. 499–511.
199. Pegues, M.A. C-reactive protein exacerbates renal ischemia-reperfusion injury / M.A. Pegues, M.A. McCrory, A. Zarjou [et al.] // *American Journal of Physiology: Renal Physiology*. – 2013. – Vol. 304. – № 11. – P. F1358–F1365.
200. Peters, S.A. Improvements in risk stratification for the occurrence of cardiovascular disease by imaging subclinical atherosclerosis: a systematic review / S.A. Peters [et al.] // *Heart*. – 2012. – Vol. 98. – № 3. – P. 177–184.
201. Phipps, R. Statin islands and PPAR ligands in platelets / R. Phipps, N. Blumberg. // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2009. – Vol. 29. – № 5. – P. 620–621.
202. Piazza, L. Is venous thromboembolism a chronic inflammatory disease? / Piazza L. and Ridker P.M. // *Clinical Chemistry*. – 2015. – Vol. 61. – P. 313–316.
203. Pischon, T. Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma2 P12A polymorphism and risk of coronary heart disease in US men and women / Pischon T., Pai J.K., Manson J.E., Hu F.B., Rexrode K.M., [et al.] // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2005. – Vol. 25. – P. 1654–1658.

204. Price, P.T. Omega-3 polyunsaturated fatty acid regulation of gene expression / P.T. Price, C.M. Nelson, S.D. Clarke. // *Curr. Opin. Lipidol.* – 2000. – Vol. 11. – № 1. – P. 3–7.
205. Purushothaman, S. Reactivation of peroxisome proliferator-activated receptor alpha in spontaneously hypertensive rat: Age-associated paradoxical effect on the heart / S. Purushothaman, M.B. Sathik, R.R. Nair. // *J. Cardiovasc. Pharm.* – 2011. – Vol. 58. – № 3. – P. 254–262.
206. Rabe, K. Adipokines and insulin resistance / Rabe K., Lehrke M., Parhofer K.G., Broedl U.C. // *Mol. Med.* – 2008. – Vol. 14. – P. 741–751.
207. Reiss, A.B. Interferon-gamma impedes reverse cholesterol transport and promotes foam cell transformation in THP-1 human monocytes/macrophages / A.B. Reiss, C. A. Patel, M.M. Rahman [et al.] // *Medical Science Monitor: International Med. J. of Exper. and Clin. Res.* – 2004. – Vol. 10, № 11. – P. 420–425.
208. Reny, J.L. The TF-603A/G gene promoter polymorphism and circulating monocyte tissue factor gene expression in healthy volunteers / Reny J.L., Laurendeau I., Fontana P. [et al.] // *Thromb Haemost.* – 2004. – Vol. 91. – № 2. – P. 248–254.
209. Rezaie-Majd, A. Simvastatin reduces expression of cytokines interleukin-6, interleukin-8, and monocyte chemoattractant protein-1 in circulating monocytes from hypercholesterolemic patients // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2002. – Vol. 22. – № 7. – P. 1194–1199.
210. Rickles, F.R. Tissue factor, thrombin, and cancer / F.R. Rickles, S. Patierno and P.M. Fernandez. // *Chest.* – 2003. – Vol. 124. – № 3. – P. 58–68.
211. Ridker, P.M. Alanine for proline substitution in the peroxisome proliferator-activated receptor gamma-2 (PPARG2) gene and the risk of incident myocardial infarction / Ridker P.M., Cook N.R., Cheng S., Erlich H.A., Lindpaintner K. [et al.] // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2003. – Vol. 23. – P. 859–863.
212. Ridker, P.M. Anti-inflammatory therapies for cardiovascular disease / Ridker P.M. [et al.] // *European Heart Journal.* – 2014. – Vol. 35. – P. 1782–1791.

213. Robins, S.J. Relation of gemfibrozil treatment and lipid levels with major coronary events VA-HIT: a randomized controlled trial / S.J. Robins, D. Collins, J.T. Wittes [et al.] // JAMA. – 2001. – Vol. 285. – № 12. – P. 1585–1591.
214. Robinson, E., Grieve D.J. Significance of peroxisome proliferator-activated receptors in the cardiovascular system in health and disease / E. Robinson, D.J. Grieve // Pharmacol. Ther. – 2009. – Vol. 122. – №3. – P. 246–263.
215. Robitaille, J. Association between the PPAR $\alpha$ -L162V polymorphism and components of the metabolic syndrome / J. Robitaille [et al.] // Journal of Human Genetics. – 2004. – Vol. 49. – № 9. – P. 482–489.
216. Rosen, E.D. Generation of genetically-altered mice producing very low levels of coagulation factor VII / Rosen E.D., Xu H., Liang Z. [et al.] // Thromb. Haemost. – 2005. – Vol. 94. – P. 493–497.
217. Rosenblatt-Velin, N. Postinfarction heart failure in rats is associated with upregulation of GLUT-1 and downregulation of genes of fatty acid metabolism / N. Rosenblatt-Velin [et al.] // Cardiovasc. Res. – 2001. – Vol. 52. – № 3. – P. 407–416.
218. Rubins, H.B. The veterans affairs high-density lipoprotein intervention trial: baseline characteristics of normocholesterolemic men with coronary artery disease and low levels of high-density lipoprotein cholesterol. Veterans affairs cooperative studies program high-density lipoprotein intervention trial study group / H.B. Rubins, S.J. Robins, D. Collins. // Am. J. Cardiol. – 1996. – Vol. 78. – № 5. – P. 572–575.
219. Rudkowska, I. Differences in transcriptional activation by the two allelic (L162V polymorphic) variants of PPAR- $\alpha$  after omega-3 fatty acids treatment / I. Rudkowska [et al.] // PPAR Research. – 2009. – Article ID. – 369602. – P. 5.
220. Ruf, W. Phospholipid independent and dependent interactions required for tissue factor receptor and cofactor function / W. Ruf, A. Rehemtulla, J.H. Morrissey, T.S. Edgington. // The Journal of Biological Chemistry. – 1991. – Vol. 266. – № 4. – P. 2158–2166.

221. Rus, H.G. Interleukin-6 and interleukin-8 protein and gene expression in human arterial atherosclerotic wall / H.G. Rus, R. Vlaicu, F. Niculescu // *Atherosclerosis*. – 1996. – Vol. 127. – № 2. – P. 263–271.
222. Safford, M. Association of race and sex with risk of incident acute coronary heart disease events / M. Safford [et al.] // *JAMA*. – 2012. – Vol. 308. – № 17. – P. 1768–1774.
223. Sanghera, D.K. PPARG and ADIPOQ gene polymorphisms increase type 2 diabetes mellitus risk in Asian Indian Sikhs: Pro12Ala still remains as the strongest predictor / Sanghera D.K., Demirci F.Y., Been L. [et al.] // *Metabolism*. – 2010. – Vol. 59. – № 4. – P. 492-501.
224. Sanne, A.E. Added value of CAC in risk stratification for cardiovascular events: a systematic review / A.E. Sanne [et al.] // *Eur. J. Clin. Invest.* – 2012. – Vol. 42. – № 1. – P. 110–116.
225. Sarma, S. Enhancing the metabolic substrate: PPAR-alpha agonists in heart failure / S. Sarma, H. Ardehali, M. Gheorghiade. // *Heart Failure Rev.* – 2012. – Vol. 17. – № 1. – P. 35–43.
226. Savage, D.B. Human metabolic syndrome resulting from dominant-negative mutations in the nuclear receptor peroxisome proliferator-activated receptor-gamma / Savage D.B., Tan G.D., Acerini C.L., Jebb S.A., Agostini M. [et al.] // *Diabetes*. – 2003. – Vol. 52. – P. 910–917.
227. Schoonjans, K. Induction of the acyl-coenzyme A synthetase gene by fibrates and fatty acids is mediated by a peroxisome proliferator response element in the C promoter / K. Schoonjans [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 1995. – Vol. 270. – № 33. – P. 19269–19276.
228. Schoonjans, K. PPAR-alpha and PPAR-gamma activators direct a distinct tissue-specific transcriptional response via a PPRE in the lipoprotein lipase gene / K. Schoonjans [et al.] // *Embo. J.* – 1996. – Vol.15. – № 19. – P. 5336–5348.
229. Schroecksadel, K. Crucial role of interferon-gamma and stimulated macrophages in cardiovascular disease / K. Schroecksadel, B. Frick, C. Winkler, D. Fuchs // *Current Vascular Pharmacology*. – 2006. – Vol. 4. – № 3. – P. 205–213.

230. Seferović, J.P. The role of glycemia in acute heart failure patients / J.P.Seferović, I. Milinković, M.Tešić [et al.] // Clin. Chem. Lab. Med. – 2014. – Vol 52. – №10. – P. 1437–1446.
231. Seljeflot, I. Soluble tissue factor as predictor of future events in patients with acute myocardial infarction / Seljeflot I., Hurlen M., Hole T., Arnesen H. // Tromb. Res. – 2003. – Vol. 111. – P. 369–372.
232. Sethi, S. Oxidized omega-3 fatty acids in fish oil inhibit leukocyte-endothelial interactions through activation of PPAR-alpha / S. Sethi [et al.] // Blood. – 2002. – Vol. 100. – № 4. – P. 1340–1346.
233. Shrive, A.K. Three dimensional structures of human C-reactive protein / A.K. Shrive, G.M. Cheetham, D. Holden [et al.] // Nature Structural Biology. – 1996. – Vol. 3. – № 4. – P. 346–354.
234. Sikorski, K. STAT1-mediated signal integration between IFN $\gamma$  and LPS leads to increased EC and SMC activation and monocyte adhesion / K. Sikorski K, S. Chmielewski, L. Przybyl [et al.] // Am. J. Physiol. Cell Physiol. – 2011 – Vol. 300, № 6. – P. 1337–1344.
235. Sikorski, K. STAT1 as a novel therapeutical target in pro-atherogenic signal integration of IFN $\gamma$ , TLR4 and IL-6 in vascular disease / K. Sikorski, Czerwoniec A., Bujnicki J.M. [et al.] // Cytokine & Growth Factor Reviews. – 2011. – Vol. 22, № 4. – P. 211–219.
236. Singh, S.K. Exposing a hidden functional site of C-reactive protein by site-directed mutagenesis / S.K. Singh, A. Thirumalai, D.J. Jr. Hammond [et al.] // Journal of Biological Chemistry. – 2012. – Vol. 287. – № 5. – P. 3550–3558.
237. Skoczynska, A. The dependence of serum interleukin-6 level on PPAR-alpha polymorphism in men with coronary atherosclerosis / A. Skoczynska [et al.] // Euro. J. of Int. Med. – 2005. – Vol. 16. – № 7. – P. 501–506.
238. Smith, A. Which hemostatic markers add to the predictive value of conventional risk factors for coronary heart disease and ischemic stroke? The Caerphilly Study / A. Smith, C. Patterson, J. Yarnell [et al.] // Circulation. – 2005. – Vol. 112. – № 20. – P. 3080–3087.

239. Soejima, H. Heightened tissue factor associated with tissue factor pathway inhibitor and prognosis in patients with unstable angina / H. Soejima, H. Ogawa, H. Yasue [et al.] // *Circulation*. – 1999. – Vol. 99. – № 22. – P. 2908–2913.
240. Spicer, E.K. Isolation of cDNA clones coding for human tissue factor: primary structure of the protein and cDNA / E.K. Spicer, R. Horton, L. Bloem [et al.] // *PNAS*. – 1987. – Vol. 84. – № 15. – P. 5148–5152.
241. Spiegelman, B.M. PPAR-gamma: adipogenic regulator and thiazolidinedione receptor / Spiegelman B.M. // *Diabetes*. – 1998. – Vol. 47. – P. 507–514.
242. Stampfuss, J.J. Membrane environment rather than tissue factor expression determines thrombin formation triggered by monocytic cells undergoing apoptosis / J.J. Stampfuss, P. Censarek, D. Bein [et al.] // *Journal of Leukocyte Biology*. – 2008. – Vol. 83. – № 6. – P. 1379–1381.
243. Steffel, J. Tissue factor in cardiovascular diseases: molecular mechanisms and clinical implications / Steffel J., Lüscher T.F., Tanner F.C. // *Circulation*. – 2006. – Vol. 113. – № 5. – P. 722–731.
244. Steinberg, D. Is the oxidative modification hypothesis relevant to human atherosclerosis? Do the antioxidant trials conducted to date refute the hypothesis? / D. Steinberg, J.L. Witztum. // *Circulation*. – 2002. – Vol. 105. – № 17. – P. 2107–2111.
245. Stojkovic, S. IL-33 induces tissue factor in human endothelial cells - impact on atherosclerotic plaque thrombotic potential / S. Stojkovic. // *Proceedings of the 18 Frontiers in Cardiovascular Biology Congress*. – 2014.
246. Sugii, S. PPARgamma activation in adipocytes is sufficient for systemic insulin sensitization / Sugii S., Olson P., Sears D.D., Saberi M., Atkins A.R. [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci.* – 2009. – USA. – Vol. 106. – P. 22504–22509.
247. Sumanasekera, W.K. Heat shock protein-90 (Hsp90) acts as a repressor of peroxisome proliferator-activated receptor-alpha (PPAR-alpha) and PPAR-beta activity / W.K. Sumanasekera [et al.] // *Biochemistry*. – 2003. – Vol. 42. – № 36. – P. 10726–10735.
248. Tai, E.S. Framingham heart study. Polyunsaturated fatty acids interact with the PPARA-L162V polymorphism to affect plasma triglyceride and apolipo-protein C-III

- concentrations in the Framingham Heart Study / E.S. Tai [et al.] // *J. Nutr.* – 2005. – Vol. 135. – № 3. – P. 397–403.
249. Tai, E.S. The L162V polymorphism at the peroxisome proliferator activated receptor alpha locus modulates the risk of cardiovascular events associated with insulin resistance and diabetes mellitus: the veterans affairs HDL intervention trial (VA-HIT) / E.S. Tai [et al.] // *Atherosclerosis.* – 2006. – Vol. 187. – № 1. – P. 153–160.
250. Takahashi, T. Increased C-reactive protein expression exacerbates left ventricular dysfunction and remodeling after myocardial infarction / T. Takahashi, T. Anzai, H. Kaneko [et al.] // *American Journal of Physiology: Heart and Circulatory Physiology.* – 2010. – Vol. 299. – № 6. – P. H1795–H1804.
251. Tan, N.S. Critical roles of PPAR  $\beta/\delta$  in keratinocyte response to inflammation / Tan N.S., Michalik L., Noy N., Yasmin R. [et al.] // *Genes Dev.* – 2001. – Vol. 15. – P. 3263–3277.
252. Tedenbaum, A. Balanced pan-PPAR activator bezafibrate in combination with statin: comprehensive lipids control and diabetes prevention? / A. Tedenbaum, E. Fisman. // *Cardiovasc. Diabetol.* – 2012. – Vol. 11. – P. 140.
253. Temma, T. Radiolabelled probes for imaging of atherosclerotic plaques / T. Temma, H. Saji. // *Am. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* – 2012. – Vol. 2. – № 4. – P. 432–447.
254. Tikkanen, E. Genetic risk prediction and a 2-stage risk screening strategy for coronary heart disease / E. Tikkanen, A.S. Havulinna, A. Palotie [et al.] // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2013. – Vol. 33. – № 9. – P. 2261–6.
255. Tobin, M.D. Genotypes and haplotypes predisposing to myocardial infarction: a multilocus case-control study / Tobin M.D., Braund P.S., Burton P.R., Thompson J.R., Steeds R. [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2004. – Vol. 25. – P. 459–467.
256. Tonjes, A. The role of the Pro12Ala polymorphism in peroxisome proliferator-activated receptor gamma in diabetes risk / Tonjes A., Stumvoll M. // *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care.* – 2007. – Vol. 10. – P. 410–414.

257. Tontonoz, P. mPPAR gamma 2: tissue-specific regulator of an adipocyte enhancer / Tontonoz P., Hu E., Graves R.A., Budavari A.I., Spiegelman B.M. // *Genes Dev.* – 1994. – Vol. 8. – P. 1224–1234.
258. Torchia, J. Co-activators and co-repressors in the integration of transcriptional responses / J. Torchia, C. Glass, M.G. Rosenfeld. // *Curr. Opin. Cell Biol.* – 1998. – Vol. 10. – № 3. – P. 373–383.
259. Tzoulaki, I. Relative value of inflammatory, hemostatic, and rheological factors for incident myocardial infarction and stroke: the Edinburgh artery study / I. Tzoulaki, G.D. Murray, A.J. Lee [et al.] // *Circulation.* – 2007. – Vol. 115. – № 16. – P. 2119–2127.
260. Usuda, D. Peroxisome proliferator-activated receptor for hypertension / D. Usuda, T. Kanda. // *World J. Cardiol.* – 2014. – Vol. 6. – № 8. – P. 744–754.
261. Vohl, M.C. Molecular scanning of the PPAR- $\alpha$  gene: association of the L162V mutation with hyperapoproteinemia / Vohl M.C., Lepage P., Gaudet D. [et al.] // *Lipid. Res.* – 2000. – Vol. 41. – P. 941–952.
262. Vos, H.L. Effect of the PPAR gamma2 Pro12Ala polymorphism on the risk of myocardial infarction / Vos H.L., Doggen C., Rosendaal F.R. // *Blood.* – 2000. – Vol. 96.
263. Vosper, H. Peroxisome proliferator-activated receptor agonists, hyperlipidaemia, and atherosclerosis / H. Vosper [et al.] // *Pharmacol. Ther.* – 2002. – Vol. 95. – № 1. – P. 47–62.
264. Wahli, W. PPARs at the crossroads of lipid signaling and inflammation / Wahli W., Michalik L. // *Trends Endocrinol. Metab.* – 2012. – Vol. 23. – P. 351–363.
265. Walsh, P.N. Roles of factor XI, platelets and tissue factor-initiated blood coagulation / P.N. Walsh. // *J. Thromb. Haemost.* – 2003. – Vol. 1. – № 10. – P. 2081–2086.
266. Wan, Y.J. Hepatocyte-specific mutation establishes retinoid X receptor  $\alpha$  as a heterodimeric integrator of multiple physiological processes in the liver / Y.J. Wan [et al.] // *Mol. Cell. Biol.* – 2000. – Vol. 20. – № 12. – P. 4436–4444.



267. Warne J.P. Tumour necrosis factor alpha: a key regulator of adipose tissue mass / Warne J.P. // *J. Endocrinol.* – 2003. – Vol. 177. – P. 351–355.
268. Werman, A. Ligand-independent activation domain in the N terminus of peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPARgamma). Differential activity of PPARgamma1 and -2 isoforms and influence of insulin / Werman A., Hollenberg A., Solanes G., Bjorbaek C., Vidal-Puig A.J. [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 1997. – Vol. 272. – P. 20230–20235.
269. Wilcox, J.N. Localization of tissue factor in the normal vessel wall and the atherosclerotic plaque / J.N. Wilcox, K.M. Smith, S.M. Schwartz, D. Gordon. // *Proc. Natl. Acad. Sci.* – 1989. – Vol. 84. – № 8. – P. 2839–2843.
270. Wu, Z. The Pro12Ala polymorphism in the peroxisome proliferator-activated receptor gamma-2 gene (PPARC2) is associated with increased risk of coronary artery disease: a meta-analysis / Wu Z., Lou Y., Jin W., Liu Y., Lu L. [et al.] – 2012. – *PLoS ONE* 7(12): e53105. doi:10.1371/journal.pone.0053105.
271. Xie, H. Analysis on the association between PPAR $\alpha/\gamma$  polymorphisms and lipoprotein(a) in a Chinese Han population / Xie H.J., Hai B., Wu M. [et al.] // *Mol Genet Genomics.* – 2014. – Vol. 289. – № 5. – P.981–7. – doi: 10.1007/s00438–014–0866–9.
272. Xie, H. Association between polymorphisms, haplotypes of peroxisome proliferators activated receptor  $\alpha$  gene and the level of lipoprotein (a) / H. Xie, B. Hai, Z. Guo [et al.] // *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi.* – 2014. – Vol. 35. – № 7. – P. 787–791.
273. Xu, H.E. Structural basis for antagonist-mediated recruitment of nuclear co-repressors by PPAR-alpha / H.E. Xu [et al.] // *Nature.* – 2002. – Vol. 415. – № 6873. – P. 813–817.
274. Yen, C.J. Molecular scanning of the human peroxisome proliferator activated receptor gamma (hPPAR gamma) gene in diabetic Caucasians: identification of a Pro12Ala PPAR gamma 2 missense mutation / Yen C.J., Beamer B.A., Negri C., Silver K., Brown K.A. [et al.] // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 1997. – Vol. 241. – P. 270–274.

275. Yilmaz-Aydogan, H. Effects of the PPARG P12A and C161T gene variants on serum lipids in coronary heart disease / Yilmaz-Aydogan H., Kurnaz O., Kurt O., Akadam-Teker B., Kucukhuseyin O. [et al.] // *Mol. Cell. Biochem.* – 2011. – Vol. 358. – P. 355–363.
276. Yilmaz-Aydogan, H. Different effects of PPARA, PPARG and ApoE SNPs on serum lipids in patients with coronary heart disease based on the presence of diabetes / Yilmaz-Aydogan H., Kurnaz O., Kucukhuseyin O. [et al.] // *Gene.* – 2013. – Vol. 523. – № 1. – P. 20–26. – doi: 10.1016.
277. Zandbergen, F. PPAR-alpha in atherosclerosis and inflammation / F. Zandbergen, J. Plutzky. // *Biochim. Biophys. Acta.* – 2007. – Vol. 1771. – № 8. – P. 972–982.
278. Zhang, H. Peroxisome Proliferator-Activated Receptor gamma Polymorphism Pro12Ala Is Associated With Nephropathy in Type 2 Diabetes: Evidence from meta-analysis of 18 studies / Zhang H., Zhu S., Chen J., Tang Y., Hu H. [et al.] // *Diabetes Care.* – 2012. – Vol. 35. – P. 1388–1393.
279. Zhang, Z. Genomic analysis of the nuclear receptor family: new insights into structure, regulation, and evolution from the rat genome / Z. Zhang [et al.] // *Genome Res.* – 2004. – Vol. 14. – № 4. – P. 580–590.
280. Zhou, Y. Leptin inhibits PPARgamma gene expression in hepatic stellate cells in the mouse model of liver damage / Zhou Y., Jia X., Qin J., Lu C., Zhu H. [et al.] // *Mol. Cell. Endocrinol.* – 2010. – Vol. 323. – P. 193–200.