

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ НАУЧНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ КАРДИОЛОГИИ»

на правах рукописи

Муслимова Эльвира Фаритовна

«МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ РАЗВИТИЯ ОСЛОЖНЕНИЙ ПОСЛЕ
СТЕНТИРОВАНИЯ КРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ИБС»

14.03.03 – патологическая физиология

14.01.05 – кардиология

Диссертация

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научные руководители:

д.м.н., профессор С. А. Афанасьев

д.м.н., профессор А. Н. Репин

Томск – 2016

СОДЕРЖАНИЕ

	стр.
Введение	5
ГЛАВА 1. МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ РАЗВИТИЯ ОСЛОЖНЕНИЙ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	11
1.1. Молекулярно-генетический подход в обосновании терапевтического сопровождения эндоваскулярных вмешательств у больных ишемической болезнью сердца	11
1.2. Генетические факторы риска тромботических осложнений после стентирования коронарных артерий	16
1.3. Генетические факторы риска прогрессирования поражения коронарных артерий	20
1.4. Проблемы фармакогенетики	25
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	30
2.1. Характеристика групп исследования	30
2.2. Методы исследования	34
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ	42
3.1. Анализ распределения генотипов и аллелей полиморфизмов генов <i>ACE</i> , <i>NOS3</i> , <i>CYP2C19</i> , <i>P2RY12</i> и <i>ITGB3</i> в стратифицированной случайной выборке жителей города Томска	42
3.2. Особенности распределения частот генотипов и аллелей полиморфизмов генов <i>ACE</i> , <i>NOS3</i> , <i>CYP2C19</i> , <i>P2RY12</i> и <i>ITGB3</i> в выборках здоровых добровольцев и больных ишемической болезнью сердца	45
3.2.1. Распределения частот генотипов и аллелей полиморфизмов генов <i>ACE</i> , <i>NOS3</i> , <i>CYP2C19</i> , <i>P2RY12</i> и <i>ITGB3</i> в выборке здоровых добровольцев	45
3.2.2. Сравнительный анализ распределения генотипов и аллелей полиморфизмов генов <i>ACE</i> , <i>NOS3</i> , <i>CYP2C19</i> , <i>P2RY12</i> и <i>ITGB3</i> в выборках здоровых добровольцев и больных ишемической болезнью сердца	47

3.3. Определение ассоциации полиморфизмов генов <i>ACE</i> , <i>NOS3</i> , <i>CYP2C19</i> , <i>R2RY12</i> , <i>ITGB3</i> с факторами неблагоприятного течения хронической ишемической болезни сердца	54
3.3.1. Клинико-генетические характеристики ишемической болезни сердца у мужчин и женщин	56
3.3.2. Клинико-генетические характеристики больных ишемической болезнью сердца, осложненной и не осложненной сахарным диабетом 2-го типа	59
3.3.3. Ассоциация I/D полиморфизма гена <i>ACE</i> с факторами риска неблагоприятного течения ишемической болезни сердца	64
3.3.4. Ассоциация полиморфизма T-786C гена <i>NOS3</i> с факторами риска неблагоприятного течения ишемической болезни сердца	81
3.3.5. Ассоциация полиморфизма G681A гена <i>CYP2C19</i> с факторами риска неблагоприятного течения ишемической болезни сердца	96
3.3.6. Ассоциация полиморфизма H1/H2 гена <i>P2RY12</i> с факторами риска неблагоприятного течения ишемической болезни сердца	107
3.3.7. Ассоциация полиморфизма T1565C гена <i>ITGB3</i> с факторами риска неблагоприятного течения ишемической болезни сердца	114
3.4. Оценка влияния полиморфизмов генов <i>ACE</i> , <i>NOS3</i> , <i>CYP2C19</i> , <i>P2RY12</i> и <i>ITGB3</i> на эффективность двойной антиагрегантной терапии у больных хронической ишемической болезнью сердца	122
3.4.1. Показатели агрегации тромбоцитов на фоне приема антитромботических препаратов у мужчин и женщин, больных хронической ИБС	123
3.4.2. Эффективность клопидогрела и ацетилсалициловой кислоты у больных ИБС, осложненной и не осложненной сахарным диабетом 2-го типа	125
3.4.3. Связь I/D полиморфизма гена <i>ACE</i> с эффективностью клопидогрела и ацетилсалициловой кислоты у больных ИБС	127
3.4.4. Связь полиморфизма T-786C гена <i>NOS3</i> с эффективностью клопидогрела и ацетилсалициловой кислоты у больных ИБС	136
3.4.5. Связь полиморфизмов G681A и G636A гена <i>CYP2C19</i> с эффективностью клопидогрела и ацетилсалициловой кислоты у больных ИБС	141
3.4.6. Связь полиморфизма H1/H2 гена <i>P2RY12</i> с эффективностью клопидогрела и ацетилсалициловой кислоты у больных ИБС	148
3.4.7. Связь полиморфизма T1565C гена <i>ITGB3</i> с эффективностью клопидогрела и ацетилсалициловой кислоты у больных ИБС	152

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ	157
Заключение	168
Выводы	170
Практические рекомендации	171
Список сокращений	172
Список литературы	174
Список иллюстративного материала	188
Приложение	189

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Значительные успехи в лечении ишемической болезни сердца (ИБС) связаны, в том числе, и с широким внедрением в клиническую практику метода стентирования пораженных сегментов коронарных артерий [20; 29]. Однако для пациентов, перенесших процедуру стентирования, серьезной проблемой становится профилактика тромботических осложнений [29] и развития рестенозов стентов [40; 41; 51].

Для предупреждения тромбозов рекомендована двойная антиагрегантная терапия, включающая клопидогрел и препараты ацетилсалициловой кислоты [62]. Положительное влияние сочетанного приема этих препаратов в отношении уменьшения случаев как инфаркта миокарда, так и общей смертности, в том числе и после стентирования, доказано в нескольких крупных исследованиях [83; 96; 98]. Тем не менее, у части пациентов даже на фоне приема антиагрегантов сохраняется высокая функциональная активность тромбоцитов, что связывают с резистентностью больных к проводимой терапии [1; 81]. Кроме того, отдаленные результаты чрескожного вмешательства в значительной степени зависят от реакции эндотелия в зоне установленного стента, и не у всех пациентов оказываются положительными. Частота развития рестенозов стентированных артерий может составлять 5-10% случаев [41; 51].

Необходимость дальнейшего совершенствования терапевтического сопровождения пациентов после коронарного стентирования делает востребованным более глубокое понимание процессов ремоделирования стенки сосудов, развития резистентности к лекарственным препаратам и тромбообразования. Одним из перспективных подходов к прогнозированию характера течения патологического процесса является комплексный анализ предрасполагающих факторов, имеющих различную природу, среди которых внимание уделяется поиску генетических предикторов ИБС [130; 135].

Степень разработанности темы исследования

Генетические полиморфизмы обуславливают особенности ферментов и рецепторов, которые проявляются в виде изменения структуры белковых продуктов или их количества, и в сочетании со специфическими средовыми воздействиями формируют широкую клиническую вариабельность патологических состояний [19].

В процессе тромбообразования участвуют такие рецепторы тромбоцитов, как рецепторы к АДФ P2Y₁₂ и рецепторы фибриногена GPIIb/IIIa [49; 53]. При изучении гена

P2RY12 были выявлены полиморфизмы, объединенные в гаплотипы H1 и H2, при этом гаплотип H2 был сопряжен с повышенной агрегационной активностью тромбоцитов [66], что является фактором риска развития атеротромбоза или резистентности к клопидогрелу. Также большое значение придается изучению точечной мутации T1565C гена *ITGB3*, кодирующего субъединицу GPIIb/IIIa [30]. Показано, что у носителей аллеля 1565C тромбоциты имеют более низкий порог активации, что является фактором риска тромбозов. Также в ряде исследований выявлена ассоциация между носительством аллеля 1565C и повышенным риском инфаркта миокарда [132; 143]. Однако отмечается и отсутствие достоверных различий в частоте развития ишемических событий или случаев резистентности к антиагрегантам у носителей разных аллелей гена *ITGB3* [30; 104].

Для оценки риска резистентности к клопидогрелу перспективным считается ген *CYP2C19*, вовлеченный в образование активного метаболита антиагреганта. Так, среди носителей даже одного из аллелей *2 (G681A) или *3 (G636A) отмечалось увеличение агрегации тромбоцитов, риска тромбоза и частоты развития инфаркта миокарда на фоне лечения клопидогрелом [85; 136]. Но в некоторых исследованиях ставится под сомнение значимость зависимости эффективности клопидогрела от аллельных вариантов гена *CYP2C19* [144].

В качестве предиктора неблагоприятного течения ИБС рассматривают и полиморфизм T-786C гена *NOS3*. При наличии аллеля -786C наблюдается снижение синтеза оксида азота (NO) ферментом eNOS, что приводит к дисфункции эндотелия, и отмечается увеличение тонуса коронарных артерий и склонность к коронарному спазму, что служит основой для развития ИБС [38; 78; 140].

В развитии сердечно-сосудистой патологии большую роль играет ангиотензин-превращающий фермент (АПФ), являющийся компонентом ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. АПФ преобразовывает ангиотензин I в активный ангиотензин II, который реализует вазоконстрикторный, пролиферативный, провоспалительный эффекты [60]. Но уровень фермента в крови и тканях зависит от инсерционно-делеционного (I/D) полиморфизма гена АПФ (*ACE*), причем при генотипе II наблюдается минимальное содержание фермента в сыворотке крови, а при генотипе DD – максимальное содержание и активность АПФ [74]. В ряде исследований была выявлена связь носительства генотипа DD гена *ACE* с риском прогрессирования поражения коронарных артерий [7; 37; 68]. Однако сообщается, что в клинической практике терапия ингибиторами АПФ может быть эффективней у носителей генотипа DD, чем у гомозигот II [52; 55; 106], а также что сопряженность аллеля D с риском инфаркта миокарда регистрируется в определенных выборках, например, среди курящих [70].

Таким образом, в механизме прогрессирования ИБС и развития резистентности к антиагрегантам, обуславливающей высокий риск тромботических осложнений после стентирования коронарных артерий, задействованы генетические факторы. При этом полиморфные варианты генов могут определять как риск возникновения патологии, так и тяжесть процесса у каждого конкретного пациента, но их эффекты зависят от популяционных особенностей исследуемых когорт. Актуальным является анализ ассоциации между полиморфизмами генов *ACE*, *NOS3*, *P2RY12*, *ITGB3*, *CYP2C19* и тяжестью течения хронической ИБС, а также оценка связи генетических предикторов с эффективностью антиагрегантной терапии в зависимости от популяционной принадлежности и сопутствующих метаболических факторов риска.

Цель исследования

Установить ассоциацию полиморфизмов генов рецепторов тромбоцитов *P2RY12* и *ITGB3*, цитохрома P450 *CYP2C19*, ангиотензин-превращающего фермента *ACE* и эндотелиальной NO-синтазы 3-го типа *NOS3* с тяжестью течения ишемической болезни сердца и риском развития тромбозов после стентирования коронарных артерий среди лиц, постоянно проживающих в Западно-Сибирском регионе РФ.

Задачи исследования:

1. Провести анализ распределения генотипов и аллелей I/D полиморфизма гена *ACE*, T-786C полиморфизма гена *NOS3*, H1/H2 полиморфизма гена *P2RY12*, T1565C полиморфизма гена *ITGB3*, полиморфизмов G681A и G636A гена *CYP2C19* в стратифицированной случайной выборке жителей города Томска.
2. Сопоставить распространенность полиморфных вариантов генов *P2RY12*, *ITGB3*, *ACE*, *NOS3* и *CYP2C19* между здоровыми лицами и пациентами с ИБС.
3. Определить характер ассоциации полиморфизмов I/D гена *ACE*, T-786C гена *NOS3*, H1/H2 гена *P2RY12*, T1565C гена *ITGB3*, G681A и G636A гена *CYP2C19* с неблагоприятным течением ИБС и метаболическими факторами риска среди пациентов, перенесших стентирование коронарных артерий.
4. Провести анализ ассоциации изучаемых генетических полиморфизмов с резистентностью к антиагрегантным препаратам у больных хронической ИБС.

Научная новизна

На основании анализа случайной выборки жителей г. Томска, группы здоровых добровольцев и больных хронической ИБС, постоянно проживающих на территории Западно-Сибирского региона, были идентифицированы генетические предикторы неблагоприятного течения ИБС и резистентности к клопидогрелу и препаратам ацетилсалициловой кислоты.

Определена распространенность генотипов и аллелей полиморфизмов I/D гена *ACE*, T-786C гена *NOS3*, H1/H2 гена *P2RY12*, T1565C гена *ITGB3*, G681A и G636A гена *CYP2C19* в случайной выборке жителей города Томска и установлено отсутствие зависимости их частоты встречаемости от половой принадлежности и возраста.

Для жителей Западно-Сибирского региона выявлено, что полиморфизмы T-786C гена *NOS3* и T1565C гена *ITGB3* являются предикторами ИБС. В исследовании обнаружена ассоциация полиморфизмов I/D гена *ACE*, T-786C гена *NOS3*, G681A гена *CYP2C19* с метаболическими факторами риска ИБС и тяжестью функционального класса хронической сердечной недостаточности и стенокардии. Установлена сопряженность показателей липидного обмена с полиморфизмами генов *ACE*, *NOS3*, *CYP2C19*, *ITGB3* и *P2RY12*.

Подтверждена взаимосвязь полиморфизма G681A гена *CYP2C19* и впервые выявлена ассоциация полиморфизма T-786C гена *NOS3* с риском резистентности к клопидогрелу и препаратам ацетилсалициловой кислоты. Выявлена сопряженность полиморфизмов I/D гена *ACE* и H1/H2 гена *P2RY12* со сниженной чувствительностью к аспирину.

Среди больных хронической ИБС, перенесших стентирование коронарных артерий, оценена эффективность двойной антиагрегантной терапии в зависимости от полиморфных вариантов рассматриваемых генов и наличия патологии углеводного обмена. Выявлено, что наличие сахарного диабета 2-го типа и нарушения толерантности к глюкозе снижает эффективность клопидогрела как в общей выборке больных ИБС без учета полиморфизмов, так и у носителей аллеля -786T гена *NOS3*, генотипов 681GG гена *CYP2C19*, H1H1 гена *P2RY12* и 1565TT гена *ITGB3*. Помимо этого у носителей генотипа -786TT гена *NOS3* и 1565TT гена *ITGB3* на фоне патологии углеводного обмена снижается эффективность препаратов ацетилсалициловой кислоты.

Практическая значимость

Выявление полиморфных вариантов T-786C гена *NOS3*, G681A гена *CYP2C19* и I/D гена *ACE* среди пациентов, планируемых к стентированию, позволит своевременно определить лиц с неблагоприятным прогнозом на отдаленный результат такого лечения. Для таких пациентов целесообразно проводить мониторинг их состояния и осуществлять индивидуальный подбор наиболее действенных лекарственных средств.

Полиморфизм T-786C гена *NOS3* можно использовать для прогнозирования риска развития ИБС, ее неблагоприятного течения, и совместно с определением полиморфизма G681A гена *CYP2C19* – для оценки риска резистентности к клопидогрелу и аспирину. Анализ полиморфизма I/D гена *ACE* уместно проводить для оценки риска неблагоприятного течения хронической сердечной недостаточности и развития гипертрофии левого желудочка.

Методология и методы исследования

Методологической базой для проведенного исследования послужили труды отечественных и зарубежных авторов в области изучения предрасполагающих факторов прогрессирования ИБС и эффективности антиагрегантной терапии при эндоваскулярном вмешательстве.

Для выполнения поставленных задач были сформированы группа больных хронической ИБС, перенесших стентирование коронарных артерий, группа здоровых добровольцев и группа жителей г. Томска, отобранных случайным образом для оценки распространенности полиморфных вариантов генов. Все больные ИБС прошли стандартный объем клинических и лабораторных исследований, в том числе проведено определение липидного спектра и концентрации глюкозы, выполнен тест индуцированной агрегации тромбоцитов, проведено ультразвуковое исследование и коронарорентрикулография. Сведения о генотипе лиц, включенных в исследование, получены методом полимеразной цепной реакции с последующей электрофоретической детекцией. Результаты исследования обработаны методами статистического анализа.

Положения, выносимые на защиту:

1. Полиморфизмы генов *ACE* (I/D), *NOS3* (T-786C), *CYP2C19* (G681A) ассоциированы с повышенной частотой метаболических факторов риска неблагоприятного течения ИБС и тяжестью функционального класса стенокардии и хронической сердечной недостаточности. Полиморфизмы генов *ACE* (I/D), *NOS3* (T-786C), *CYP2C19* (G681A), *ITGB3* (T1565C), *P2RY12* (H1/H2) сопряжены с уровнем показателей липидного обмена.

2. Полиморфизмы G681A гена *CYP2C19* и T-786C гена *NOS3* связаны с риском резистентности к клопидогрелу. Носительство аллеля I гена *ACE*, генотипа -786CC гена *NOS3*, аллеля 681A гена *CYP2C19* или гаплотипа H2 гена *P2RY12* сопряжено с риском резистентности к препаратам ацетилсалициловой кислоты.

3. Нарушения углеводного обмена модифицируют действие протективных генотипов 681GG гена *CYP2C19* и -786TT гена *NOS3* и обуславливают более тяжелое течение ИБС при носительстве этих генотипов. Наличие сахарного диабета 2-го типа или нарушения толерантности к глюкозе снижает эффективность антиагрегантных препаратов как в общей выборке больных ИБС без учета полиморфизмов, так и у носителей аллеля -786T гена *NOS3* и генотипа 681GG гена *CYP2C19*.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность проведенного исследования определяется достаточным объемом выборки (726 человек, проживающих на территории Западно-Сибирского региона), широким спектром клинических, инструментальных и генетических исследований,

адекватными критериями для статистической обработки результатов.

Основные результаты исследования доложены и обсуждены на конференциях молодых ученых (Томск, 2012, 2014), в том числе всероссийских (Санкт-Петербург, 2012; Барнаул, 2012; Томск, 2013); Отчетной научной сессии НИИ кардиологии (Томск, 2012, 2014); Съезде кардиологов Сибирского федерального округа (Барнаул, 2013); на всероссийских научно-практических конференциях (Кемерово, 2012; Новокузнецк, 2014; Москва, 2015); Европейских конгрессах кардиологов (Амстердам, 2013; Рим, 2013).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 25 работ, из них 6 статей в журналах, рекомендованных ВАК для представления основных результатов диссертационных работ на соискание ученой степени. Получена одна приоритетная справка на изобретение.

Объем и структура работы. Диссертация изложена на 236 страницах машинописного текста. Состоит из введения, четырех глав (обзора литературы, описания материала и методов исследования, результатов собственного исследования, их обсуждения), заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы и приложения. Библиографический указатель включает 149 источников, из них 64 на русском языке и 85 на иностранном (английский, украинский). Иллюстративный материал представлен 10 рисунками, 112 таблицами и 82 таблицами в приложении.

Личный вклад автора

Автором лично выполнены анализ данных литературы, анализ историй болезни, выделение ДНК и формирование банка образцов, полимеразная цепная реакция, электрофоретическая детекция результатов полимеразной цепной реакции. Непосредственно автором проведены статистическая обработка полученных данных, их анализ и описание, а также написание научных статей и самого текста диссертации.

ГЛАВА 1. МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ РАЗВИТИЯ ОСЛОЖНЕНИЙ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

(Обзор литературы)

1.1. МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЙ ПОДХОД В ОБОСНОВАНИИ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО СОПРОВОЖДЕНИЯ ЭНДОВАСКУЛЯРНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Ишемическая болезнь сердца – одно из наиболее социально значимых сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), в основе которого лежит атеросклероз – комплексный патологический процесс в стенках кровеносных сосудов. По данным Всемирной организации здравоохранения, в структуре смертности от всех ССЗ на ИБС приходится 46% случаев среди мужчин и 36% случаев среди женщин, при этом в Российской Федерации на 2011 год от ишемического поражения сердца умерло 191-541 мужчин и 112-334 женщин на 100 тыс. человек [9].

В настоящее время для лечения ИБС наряду с медикаментозной терапией активно применяется чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) и коронарное шунтирование [20; 29]. Начало направлению эндоваскулярного лечения атеросклероза артерий было положено работами Dotter и Judkins еще в 1964 г. Эндоваскулярную баллонную дилатацию коронарных артерий у человека впервые выполнил в 1977 г А. Gruentzig. Он и дал название этому методу – «Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty». Следующим шагом стало внедрение стентов – металлических эндопротезов, которые устанавливают в просвет коронарной артерии (КА). Первые клинические случаи стентирования описаны U. Sigward в 1987 г [51]. В последние годы стентирование пораженных сегментов КА является одним из наиболее распространенных способов коронарной реваскуляризации за счет малой травматичности и низкого уровня острых осложнений. Но, несмотря на высокую эффективность ЧКВ, сохраняется риск тромботических осложнений и развития рестенозов, результатом которых является рецидив клиники ИБС [29; 51; 61].

Основным ограничением применения голометаллических стентов при ЧКВ является высокая вероятность развития их рестеноза (частота случаев может достигать 22,4%) уже в первые 6 месяцев после имплантации [40; 41]. Внедрение в клиническую практику стентов

с лекарственным антипролиферативным покрытием (СЛП) значительно улучшило прогноз и привело к снижению частоты рестенозов [20]. Все виды лекарственного покрытия угнетают процессы пролиферации клеток сосудистой стенки, тем самым значительно уменьшая гиперплазию интимы и процессы ремоделирования стенки сосуда [40; 51]. Но даже при использовании СЛП частота рестеноза может достигать 4,9-10% [41].

В то же время ЧКВ является тромбогенной процедурой, при проведении которой происходит локальное повреждение сосудистой стенки, что может инициировать процесс образования тромба [29]. Кроме того, при имплантации СЛП процесс их эндотелизации удлиняется, что способствует сохранению очага локального воспаления и повышению тромбогенного риска на срок более 12 месяцев после процедуры [128].

Больные, перенесшие внутрикоронарные инвазивные вмешательства, для профилактики тромботических осложнений вынуждены длительно получать двойную антиагрегантную терапию (ДАТ), включающую препараты ацетилсалициловой кислоты (аспирин) и тиенопиридины (клопидогрел) [62]. Ацетилсалициловая кислота (АСК) была первым и на данный момент является наиболее доступным и широко используемым антиагрегантным препаратом. Ее антитромбоцитарный эффект связан с необратимым ингибированием циклооксигеназы-I (ЦОГ) тромбоцитов и эндотелиальных клеток, что приводит к подавлению образования тромбоксана A₂ – мощного индуктора агрегации тромбоцитов [53]. Результаты клинических исследований свидетельствуют о действенности применения АСК как при первичной, так и при вторичной профилактике сердечно-сосудистых осложнений, о снижении риска инфаркта миокарда (ИМ), инсульта, сердечно-сосудистой смертности примерно на 25% при длительном приеме АСК [5; 83].

Клопидогрел – представитель группы тиенопиридинов, механизм действия которого связан с блокадой P₂Y₁₂ рецепторов тромбоцитов, что предотвращает их контакт с аденозиндифосфатом (АДФ) и снижает активность тромбоцитов [14]. Эффективность клопидогрела в отношении уменьшения случаев ИМ и общей смертности, в том числе и при ЧКВ, доказана в многочисленных исследованиях [76; 82; 96].

Разные точки влияния АСК и клопидогрела на активность тромбоцитов обеспечивают аддитивность их действия. Именно поэтому в клинической практике широко распространена комбинация этих двух антиагрегантов [29]. Но, несмотря на то, что при стентировании коронарных артерий ДАТ продемонстрировала высокую эффективность в снижении числа случаев неблагоприятных сердечно-сосудистых и геморрагических осложнений, значимая часть больных слабо реагирует на терапию ангиагрегантами [13]. Мета-анализ 15 исследований, включивших 3960 больных, показал наличие в среднем у 25% больных лабораторной резистентности к клопидогрелу [81], а количество случаев

резистентности к терапии АСК варьирует от 5% до 60% [1; 75]. Резистентность к АСК может определяться клиническими (острый коронарный синдром) и клеточными факторами (недостаточное подавление ЦОГ, индуцированная эритроцитами активация тромбоцитов), а также полиморфизмами генов рецепторов тромбоцитов [1; 29]. Резистентность к клопидогрелу может определяться увеличением уровня АДФ, изменением реактивности других путей активации тромбоцитов, вариабельностью рецепторов P2Y₁₂ по количеству и сродству к антиагреганту, а также изменением активности белков, участвующих в транспорте и метаболизме клопидогрела [13; 103].

Данные о возможных осложнениях стентирования в отдаленном периоде дополнительно подчеркивают важность правильного определения показаний к процедуре, тщательного соблюдения всех технических аспектов имплантации, досконального соблюдения режима антиагрегантной терапии. Кроме того, считается, что внедрению в практику новых поколений стентов с антипролиферативным покрытием должны предшествовать длительные и всеобъемлющие исследования по изучению непосредственных и отдаленных результатов их использования [41].

Хорошо известно, что поведенческие (курение, адинамия, пищевые привычки) и метаболические (артериальная гипертензия, ожирение, сахарный диабет, высокий уровень липидов крови) факторы риска приводят к ранним атеросклеротическим изменениям сосудистой стенки. Пол, возраст, генетическая предрасположенность также могут определять прогрессирование атеросклеротического процесса и влиять на эффективность ЧКВ в реваскуляризации миокарда [40; 42; 61].

В развитии осложнений ЧКВ немаловажную роль играет состояние сосудистой стенки. В норме сосудистый эндотелий выполняет барьерную, секреторную, гемостатическую, вазотоническую функции, участвует в процессах воспаления и ремоделирования сосудистой стенки. Различные повреждающие воздействия (длительное повышение кровяного давления, высокие концентрации липидов и глюкозы и т.д.) приводят к нарушению способности эндотелиальных клеток поддерживать баланс между релаксирующими и сосудосуживающими факторами, итогом чего может стать формирование дисфункции эндотелия [27; 94]. Дисфункция эндотелия в совокупности с имеющимися факторами риска способствует возникновению и прогрессированию ИБС и выступает в качестве предиктора неблагоприятного исхода ССЗ. Утолщение сосудистой стенки, лейкоцитарная инфильтрация, механическое повреждение избыточным давлением крови запускают процесс апоптоза эндотелиальных клеток и предрасполагают сосуды к развитию и прогрессированию атеросклероза [57].

В реализации функций эндотелия важную роль играет оксид азота, который синтезируется эндотелиальной NO-синтазой (eNOS). В сосудистой эндотелии NO играет ключевую роль в релаксации и снижении миграции и пролиферации гладкомышечных клеток (ГМК), ингибировании адгезии тромбоцитов и лейкоцитов к эндотелию и окисления липопротеинов низкой плотности (ЛПНП). Это важный атеропротекторный медиатор, и его недостаток может привести к развитию дисфункции эндотелия и атеротромбоза, что сопряжено с повышением риска ССЗ [6; 18; 28]. В свою очередь, образование NO регулируется через изменение экспрессии или активности самого фермента eNOS, вследствие как изменения активности кофакторов, так и эндогенных ингибиторов. Индивидуальные различия в эндотелиальной функции и связанный с этим риск развития атеросклероза и ИБС могут быть обусловлены не только изменением образа жизни и действием факторов риска, но также генетическими особенностями конкретного индивида [26].

В развитии ССЗ большую роль играет ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС). Она имеет первостепенное значение в регуляции большинства физиологических и патофизиологических состояний: тонуса сосудов и уровня артериального давления (АД), ремоделирования сосудистой стенки и сердечной мышцы, механизмов развития и прогрессирования атеросклероза [60]. Центральным элементом РААС является ангиотензин-превращающий фермент (АПФ). Это цинковая металлопептидаза, катализирующая расщепление биологически малоактивного ангиотензина I до октапептида ангиотензина II. Ангиотензин II, в свою очередь, преимущественно через связь с рецепторами AT₁, оказывает вазоконстрикторное, пролиферативное и провоспалительное воздействие [59; 107].

Патогенетическую роль РААС в поражении органов-мишеней во многом обуславливает локальный синтез АПФ и ангиотензина II. Фермент локализован на мембране эндотелиальных клеток, выстилающих внутреннюю поверхность сосудов, в том числе коронарных артерий [59]. Рецепторы AT₁ к продукту АПФ – ангиотензину II – присутствуют и в кардиомиоцитах. Ангиотензин II стимулирует гипертрофию кардиомиоцитов и пролиферацию фибробластов в сердце, а также пролиферацию ГМК в стенке сосудов. Все эти процессы ведут к развитию гипертрофии левого желудочка (ЛЖ), фиброзу сердечной мышцы и ремоделированию стенки сосудов [10; 107].

В настоящее время с клеточным АПФ и ангиотензином II связывают процесс инициации и поддержания атеросклеротического изменения стенки сосудов. В пользу этого свидетельствует корреляция между содержанием АПФ в атеросклеротических бляшках и количеством провоспалительных клеток, клеточной пролиферацией и тяжестью

клинической картины атеросклероза. Также наблюдается и повышение уровня АПФ, ангиотензина II и макрофагов в месте разрыва коронарных атеросклеротических бляшек у больных с острым коронарным синдромом (ОКС), что указывает на значимую роль АПФ в возникновении сердечно-сосудистых событий при атеросклерозе [80]. Кроме того, установлено, что АПФ и ангиотензин II оказывают влияние на активацию агрегационной функции тромбоцитов, что увеличивает риск тромбоза [37]. Концентрация и активность АПФ генетически детерминированы инсерционно (I)-делеционным (D) полиморфизмом гена *ACE* (angiotensin I-converting enzyme). Следовательно, при носительстве определенного полиморфного варианта гена *ACE* поддерживается высокая концентрация АПФ и продукция ангиотензина II, что является фактором риска прогрессирования атеросклероза и возникновения неблагоприятных коронарных событий [74].

Не вызывает сомнений, что в развитии атеротромботического процесса важнейшую роль играют тромбоциты. Их функция во многом обусловлена гликопротеиновым рецептором Пб/Ша (GPIIb/IIIa), т.к. именно конформационным изменением данного комплекса, преобразующегося в рецептор для фибриногена, заканчивается процесс агрегации тромбоцитов [53; 143]. Активация тромбоцитов также приводит к запуску арахидонового каскада, вследствие чего образуется тромбоксан A₂, который ведет к высвобождению содержимого α-гранул тромбоцитов и дополнительной секреции ряда активных веществ, в том числе тромбина, тромбоксана A₂, серотонина, АДФ и др. Они, в свою очередь, дополнительно активируют GPIIb/IIIa-зависимую агрегацию тромбоцитов через рецепторы, связанные с G-белком [30]. АДФ, являющийся одним из важнейших медиаторов гемостаза и тромбообразования, реализует свой эффект через пуриновые рецепторы тромбоцитов – G_q-связанный рецептор P2Y₁ и G₁-связанный рецептор P2Y₁₂. В свою очередь, рецептор P2Y₁₂ активирует GPIIb/IIIa через сигнальный путь, центральным звеном которого является фосфоинозитид-3-киназа [66; 79]. Изменение структуры и степени сродства рецепторов тромбоцитов определяется генетическими полиморфизмами. В литературе описаны полиморфные варианты генов как рецептора GPIIb/IIIa, так и P2Y₁₂. При носительстве этих полиморфных вариантов отмечена более высокая агрегационная активность тромбоцитов [49; 66; 143].

Большинство ССЗ, в том числе и ишемическая болезнь сердца, имеют мультифакторную природу, т.е. их развитие характеризуется взаимодействием наследственных факторов (мутаций или полиморфизмов генов) и факторов окружающей среды. Показано, что генетически обусловленные особенности ферментов и рецепторов, проявляющиеся как изменением структуры белковых продуктов, так и их количеством, в сочетании со специфическими средовыми воздействиями формируют широкую

клиническую вариабельность патологических состояний [19]. Значимость проявления генетического полиморфизма и его вклад в патогенез мультифакторных заболеваний во многом определяется и своеобразием различных популяций, особенностями образа жизни различных когорт населения. Знание этнотерриториальной специфичности в распределении аллельных вариантов генов-кандидатов важно для расширения представления о генетическом разнообразии групп населения, понимания эпидемиологической обстановки в регионе с точки зрения оценки риска и для разработки стратегии проведения генетико-эпидемиологических исследований, направленных на понимание генетических основ мультифакторных заболеваний [43].

1.2. ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ РИСКА ТРОМБОТИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПОСЛЕ СТЕНТИРОВАНИЯ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ

В настоящее время двойная антиагрегантная терапия является признанной и ключевой компонентой медикаментозного сопровождения стентирования коронарных артерий и вторичной профилактики атеротромботических осложнений. Именно поэтому резистентность к клопидогрелу и препаратам АСК увеличивает риск неблагоприятных исходов [29].

На рисунке 1 представлен путь клопидогрела от кишечника до АДФ-рецепторов $P2Y_{12}$, которые блокирует этот антиагрегант, и окончательного этапа его действия – инактивации рецептора тромбоцитов к фибриногену GPIIb/IIIa [103]. Полиморфизмы гена *CYP2C19*, кодирующего белок цитохром P450 2C19, гена *P2RY12*, кодирующего АДФ-рецептор тромбоцитов, и гена *ITGB3*, кодирующего субъединицу комплекса GPIIb/IIIa, являются немаловажными факторами, которые влияют на чувствительность тромбоцитов к действию антиагрегантов [13; 31; 103].

1.2.1. Полиморфизмы гена цитохрома P450 *CYP2C19*

Клопидогрел является пролекарством, которое должно быть метаболизировано до активного вещества белками из семейства цитохром P450-зависимых монооксигеназ (CYP). Наиболее значимым для метаболизма клопидогрела является цитохром P450 2C19 [31].

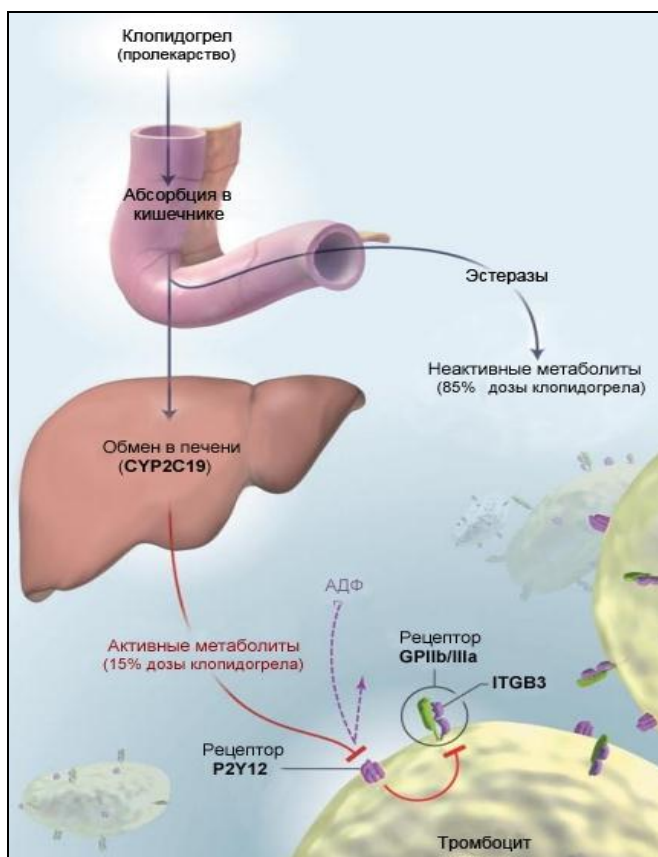


Рисунок 1 – Схема метаболизма и реализации действия клопидогрела [103].

Однако данный белок отличается наличием изоформ, которые определяют скорость трансформации и, следовательно, эффективность клопидогрела. В свою очередь, вариабельность структуры цитохрома 2C19 обусловлена существованием многочисленных полиморфизмов гена *CYP2C19* (MIM ID 124020) [58]. Мутации этого гена, локализованного в положении 10q23.33, приводят к изменению рамки считывания мРНК и синтезу нефункционального белка или белка с низкой метаболической активностью. Примерами подобных мутаций являются замена гуанина (G) на аденин (A) в 681 (rs4244285) положении в экзоне 5 (*2) и замена G на A в 636 (rs4986893) положении в экзоне 4 (*3) [87].

Опубликованы данные, указывающие на ассоциацию полиморфных вариантов гена *CYP2C19* с риском сердечно-сосудистых событий у лиц, получающих клопидогрел. Так, в исследовании «TRITON-TIMI 38» среди носителей даже одного из аллелей *2 или *3 отмечено увеличение частоты ИМ, инсульта и риска тромбоза стента по сравнению с неносителями на фоне лечения клопидогрелом [92]. Среди пациентов, перенесших ИМ и получавших клопидогрел, в долгосрочном периоде риск сердечно-сосудистых событий оказался в 2 раза, а после ЧКВ в 3,5 раза выше среди носителей любых двух неблагоприятных аллелей – *2, *3, а также *4 и *5 – гена *CYP2C19*, чем среди носителей нормального генотипа [103]. Аналогичные результаты получены и среди 160 японских

пациентов, получавших клопидогрел после ЧКВ с имплантацией СЛП. У носителей аллелей, обуславливающих низкую метаболическую активность фермента, была выявлена более высокая частота тромбоза стентов [97].

В то же время опубликованы результаты исследований, в которых указывается на отсутствие подобных зависимостей. Так, в выборке иранских пациентов (112 человек) после ЧКВ отсутствовала ассоциация между носительством полиморфных аллелей гена *CYP2C19* и вариабельностью ответа на клопидогрел [144].

1.2.2. Полиморфизм гена рецептора тромбоцитов *P2RY12*

В активации и агрегации тромбоцитов основную роль играет их мембранный рецептор $P2Y_{12}$. Он находится на поверхности клеток и отвечает за связывание АДФ – одного из важнейших природных индукторов агрегации тромбоцитов. $P2Y_{12}$ связан с G_i -белком, при активации которого происходят изменение содержания цАМФ и активация различных клеточных эффекторов, таких как фосфоинозитид-3-киназа, Akt/протеинкиназа B, Src-тирозинкиназа, G-белка управляемые калиевые каналы и др. [79].

Данные рецепторы экспрессируются, помимо тромбоцитов, также на сарколемме ГМК сосудов и могут спровоцировать их сократительный ответ при взаимодействии с АДФ [133]. Эти рецепторы кодируются геном *P2RY12* (MIM ID 600515), который имеет размер 47 Кб и расположен в регионе 3q25.1 [124]. При изучении этого гена был выявлен ряд однонуклеотидных полиморфизмов: C139T, T744C, ins801A и G52T. Полиморфные варианты были объединены в 2 гаплотипа: H1 (C в позиции 139, T в позиции 744, инсерция в положении 801 в интроне и наличие G в позиции 52 в экзоне 2) и H2. Показано, что у лиц без ССЗ гаплотип H2 ассоциирован с повышенной агрегационной активностью тромбоцитов в ответ на АДФ. При этом среднее значение агрегации тромбоцитов у носителей генотипа H1/H1 составляло 34,7%, у носителей H1/H2 – 67,9%, а у обладателей генотипа H2/H2 – 82,4% [66]. Кроме того, Fontana et al (2003) оценивали связь между гаплотипом H2 и риском заболевания периферических артерий нижних конечностей атеросклеротического генеза [127]. В это исследование были включены 184 пациента (средний возраст $57,1 \pm 7,2$ лет) и 330 лиц (средний возраст $56,7 \pm 7,6$ лет) без сосудистых заболеваний в анамнезе. Установлено, что гаплотип H2 чаще встречался среди пациентов, чем в группе контроля ($p = 0,02$), причем связь оставалась значимой и после поправки на такие факторы риска, как диабет, курение и гиперхолестеринемия. В дополнение к этому, в популяции жителей Северо-Восточной Италии выявлена зависимость риска развития ИБС от носительства гаплотипа H2, а именно аллеля 744C полиморфизма T744C [100]. В этом исследовании была проанализирована выборка из 1378 человек обоего пола, среди которых

было 991 пациент с ИБС и 387 лиц без патологии КА. Носители гаплотипа H2 чаще встречались среди больных ИБС ($p = 0,03$), причем наиболее значимая ассоциация определена в группе некурящих ($p = 0,007$).

1.2.3. Полиморфизм гена рецептора тромбоцитов *ITGB3*

Известно, что итогом агрегации тромбоцитов является активация гликопротеиновых рецепторов тромбоцитов GPIIb/IIIa (другое название – интегрин α IIb/ β 3). Они связываются с фибриногеном, после чего фибриноген действует как мостик между прилегающими тромбоцитами. Дальнейшая трансформация фибриногена в фибрин стабилизирует агрегат тромбоцитов и формирует тромб [30].

Установлено, что субъединица GPIIa гетеродимера GPIIb/IIIa кодируется геном *ITGB3* (MIM ID 173470). Он локализован на длинном плече хромосомы 17 в положении q21.32, содержит 15 экзонов и занимает 60 Кб [112]. В литературе описано несколько полиморфных вариантов гена *ITGB3*, из которых наиболее распространенным в европейской популяции является точечная мутация T1565C (HPA-1) (rs5918) [30; 132]. Она характеризуется заменой тимина на цитозин в положении 1565 и заменой лейцина на пролин в 33-м положении белка GPIIa. Эта замена обуславливает конформационное изменение N-терминальной дисульфидной петли, относящейся к сайту связывания фибриногена, что определяет более высокую степень агрегации тромбоцитов и лежит в основе предрасположенности к атеротромбозу и резистентности к антиагрегантам.

Опубликованы результаты оценки степени активации протромбина, фактора V, фактора XIII и фибриногена у здоровых субъектов с разными аллелями полиморфизма T1565C [132]. Оказалось, что по сравнению с носителями генотипа 1565TT для носителей аллеля 1565C были характерны более высокие значения максимальной нормы тромбина, комплекса тромбин-анти тромбин III, потребления фибриногена, протромбина, а также активации V и XIII факторов. У гомозигот по аллелю 1565T прием аспирина приводил к снижению скорости образования В-цепи тромбина и фактора Va, замедлению потребления протромбина, удалению фибриногена и активации XIII фактора. В то же время у носителей аллеля 1565C применение аспирина не влияло на все перечисленные показатели. Более того, в случае носительства аллеля 1565C отмечены усиление адгезии клеток и лучшее их распластывание, усиление полимеризации актина и ретракции сгустка фибрина.

Исходя из роли полиморфизма T1565C гена *ITGB3* в агрегации тромбоцитов, его стали рассматривать в качестве предиктора ИБС. Так, в выборке жителей г. Самары, страдающих ИБС около 4 лет, наблюдалось значительное преобладание аллеля 1565C и повышение активности тромбоцитов у его носителей [45]. Для жителей Южной Италии, перенесших

ЧКВ, наличие аллеля 1565С ассоциировалось с более высокой смертностью, развитием ИМ и необходимостью повторной реваскуляризации [143]. При этом авторы исследования отмечали, что носительство аллеля 1565С было связано с более агрессивным протеканием атеротромботической болезни и отрицательно влияло на прогноз у пациентов с высоким риском. В исследовании, проведенном под руководством Барбараш О. Л. и Пузырева В. П. (2013), в которое вошли 165 пациентов с ИМ, было установлено, что полиморфизм гена *ITGB3* являлся одним из трех независимых предикторов осложнений ИМ, вошедших в модель оценки риска, хотя не были получены статистически значимые расхождения при сравнении частот аллелей и генотипов у пациентов с разным годовым исходом [48]. В выборке мужчин, перенесших ИМ в возрасте моложе 45 лет, аллель 1565С чаще регистрировался в группе умерших, чем в группе пациентов, выживших на момент исследования [11].

В то же время опубликованы результаты целого ряда исследований, в которых оспаривается связь полиморфизма T1565C с тяжестью атеротромботического процесса при ИБС или резистентностью к антиагрегантам. При этом влияние данного полиморфного локуса на развитие тромботических осложнений выявляется в основном при исследовании определенных субгрупп больных [30]. Вполне вероятно, что влияние полиморфных вариантов гена *ITGB3* на развитие и прогрессирование ишемического поражения сердца может иметь определенную вариабельность в зависимости от конкретного региона и популяции.

1.3. ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ РИСКА ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ПОРАЖЕНИЯ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ

Риск прогрессирования атеротромбоза и развития осложнений после ЧКВ зависит и от состояния сосудистой стенки. Установлено, что процесс ремоделирования стенок кровеносных сосудов определяется сочетанием целого ряда факторов, в том числе локального синтеза АПФ и наработки ангиотензина II, а также мощного вазодилататора NO [6; 28; 60; 94]. На рисунке 2 представлены основные пути реализации эффектов АПФ и определяющего синтез NO фермента eNOS. Полиморфные варианты генов, кодирующих АПФ и eNOS, приводят к избыточной или недостаточной наработке ферментов и тем

самым могут влиять на тяжесть течения коронарной патологии и риск осложнений после ЧКВ [145].

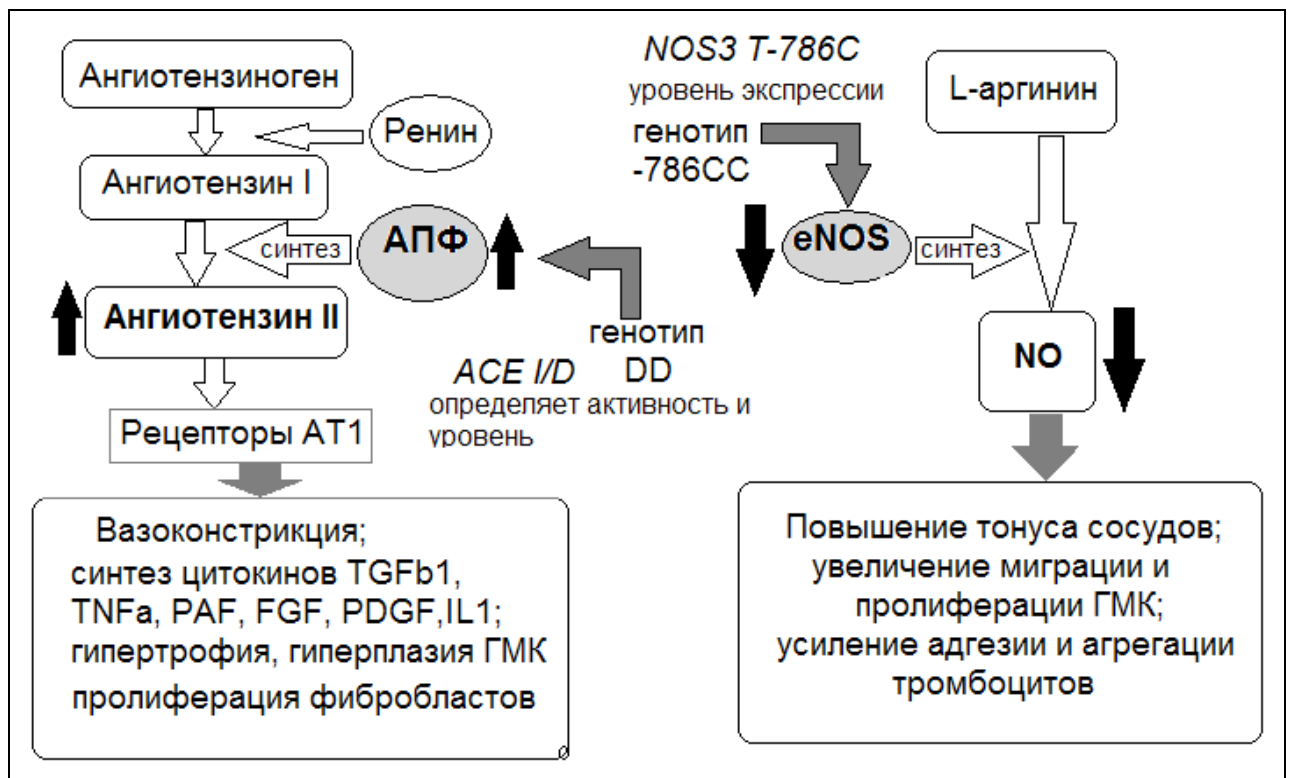


Рисунок 2 – Схема, отражающая роль полиморфизмов ангиотензин-превращающего фермента и эндотелиальной NO-синтазы 3 типа в прогрессировании поражения коронарных артерий.

1.3.1. Полиморфизм гена ангиотензин-превращающего фермента *ACE*

В списке факторов, определяющих риск развития и тяжесть течения ССЗ, АПФ занимает далеко не последнее место. Известно, что кодирующий данный фермент ген *ACE* (MIM ID 106180) локализован в положении 17q22-q24 и состоит из 26 экзонов и 25 интронов [65]. В числе наиболее активно изучаемых генетических маркеров ИБС выделяется инсерционно-делеционный (I/D) полиморфизм (rs4340), определяющий различную степень экспрессии гена *ACE* [65; 67; 71]. Этот полиморфизм характеризуется наличием или отсутствием Alu-повтора из 287 п. н. в интроне 16 [129]. В исследованиях, проведенных в конце прошлого века на выборке здоровых индивидов европеоидной расы, было установлено, что в сыворотке крови содержание фермента зависит от I/D полиморфизма гена *ACE* [74]. Для генотипа II характерно минимальное содержание фермента ($299,3 \pm 49,0$ мкг/л), а при генотипе DD максимальная концентрация иммунореактивного АПФ ($494,1 \pm 88,3$ мкг/л). При гетерозиготном генотипе ID

наблюдались промежуточные значения ($392,6 \pm 66,8$ мкг/л). При этом концентрация АПФ не зависит от гендерной принадлежности, а также не коррелирует с возрастом и индексом массы тела (ИМТ). В дальнейшем похожие результаты были опубликованы и в работе Camos S. et al (2012). Исследователи установили, что в выборке здоровых испанцев активность АПФ в крови наиболее высокая среди носителей генотипа DD ($39,0 \pm 13,6$ U/L), при генотипе ID она составила $29,5 \pm 10,2$ U/L, а у носителей генотипа II наблюдалась наименьшая активность АПФ ($19,1 \pm 4,9$ U/L) [101].

В ряде работ указывается на связь носительства аллеля D гена ACE с выраженностью уплотнения стенки артерий и атеросклеротическим процессом, что считается предиктором развития ИМ [80]. Встречаются данные, что генотип DD может быть связан с повышенным риском развития и с более тяжелыми клиническими проявлениями хронической сердечной недостаточности (ХСН), в то время как генотип II и носительство аллеля I является протективным фактором [55]. У больных хронической ИБС, являющихся носителями генотипа DD, отмечалось снижение показателя протромбинового индекса и повышение в плазме комплексов фибрин-мономеров с продуктами деградации фибриногена, что говорит об активации свёртывающей системы крови. Кроме этого, показана сопряженность аллеля D с абдоминальным ожирением и артериальной гипертензией (АГ) [37]. Также установлено, что у больных хроническим гломерулонефритом I/D полиморфизм вносил значимый вклад в реализацию симптоматической АГ, но невысокий при эссенциальной АГ [36]. Помимо этого, указывается, что носители генотипа DD и среди пациентов с ИБС, и среди больных АГ имели более высокий риск неблагоприятного исхода (ИМ, нестабильная стенокардия, смерть) после ОКС, тогда как у больных с генотипом II благоприятное течение заболевания наиболее вероятно [7; 52].

Ассоциация генотипов DD и ID с прогрессированием атеросклероза и неблагоприятным течением ИБС была показана не только в европейских популяциях. Так, среди египтян, перенесших ИМ, наблюдалась более высокая частота генотипа ID, чем в группе контроля (62,0% против 47,5%, $p < 0,05$) [69]. А в выборке жителей Саудовской Аравии и частота аллеля D, и частота генотипа DD превалировала среди больных ИБС, чем в группе добровольцев того же возраста без ССЗ [137]. Подобное распределение наблюдалось и в индийской популяции при сравнении группы контроля с группой пациентов, перенесших ИМ [64]. А в исследовании по типу случай-контроль, проведенном в Тайване и включавшем 111 пациентов с ОКС и 195 субъектов без коронарной патологии, генотип DD ассоциировался с 4-кратным увеличением риска ОИМ и внезапной сердечной смертью [68].

Однако в крупном проспективном исследовании «The Rotterdam Study», в рамках которого обследовали и взяли под наблюдение 6714 человек, значимой ассоциации I/D полиморфизма гена *ACE* с риском ИМ не выявлено. В то же время в группе курящих регистрировался более высокий уровень смертности при носительстве генотипов ID и DD, чем у гомозигот II [70]. Снижение уровня смертности при носительстве генотипа II показано и в обсервационном исследовании GENMAT (GENetique de la Maladie Athero-Thrombotique), в которое были включены пациенты европеоидной расы с атеросклеротическим поражением артерий [84]. В этой же работе отмечена меньшая частота встречаемости генотипа DD по сравнению с генотипом II у пациентов с ИБС и более высокая его частота в группе с окклюзионным поражением периферических артерий.

Гиперплазия неоинтимы в ответ на повреждение и ремоделирование стенки сосуда в долгосрочном периоде наблюдения могут привести к повторному сужению стентированной артерии [42; 51]. Согласно существующим представлениям, РААС непосредственно задействована в этих процессах. В связи с этим большое внимание уделялось изучению I/D полиморфизма гена *ACE*, который рассматривают в качестве предиктора развития рестеноза после ЧКВ [72]. Одним из первых было исследование Amant S. et al. (1997), в котором была проанализирована степень сужения сосудов у 146 пациентов через 6 месяцев после имплантации стента [93]. До и после процедуры стентирования минимальный диаметр просвета сосуда не различался между разными генотипами, но по итогам наблюдения у носителей генотипа DD он составил $1,65 \pm 0,71$ мм, генотипа ID – $1,84 \pm 0,60$ мм, а при генотипе II – $2,05 \pm 0,61$ мм ($p < 0,007$). Также у носителей аллеля D риск рестеноза был почти в 4 раза выше. Однако в последующем появились работы, авторы которых приводили данные, опровергающие ассоциацию I/D полиморфизма с риском рестеноза стентированных артерий [111; 120]. Различия в результатах исследований могут зависеть от многих факторов, в том числе и от популяционных особенностей выборки. Так, в мета-анализе Wang S. et al. (2013) проанализированы результаты 33 когортных исследований, включающих в общей сумме 11099 пациентов, перенесших ЧКВ [102]. По его результатам генотип DD (но не ID) ассоциирован с риском рестеноза, но преимущественно среди представителей Восточной Азии (OR = 2,19, 95% CI: 1,20 – 3,80), в то время как для европеоидов подобная зависимость не была значимой (OR = 1,41, 95% CI: 0,91 – 2,18).

Данные литературы свидетельствуют, что среди представителей монголоидной расы аллель I распространен более широко, чем среди европеоидов. Так, среди русского населения европейской части России частота аллеля I составляла 50% – 62% [36; 52]. В выборке здоровых лиц, проживающих на территории Республики Мордовии, частота генотипа II составляла 21,95%, аллеля I – 42,6% [12]. При исследовании подростков

коренной (буряты) и пришлой (русские) популяций Восточной Сибири показано, что частота встречаемости генотипа II составила 41,8% для бурят и 24,5% для русских. В то же время генотип DD выявлен у 19,0% подростков коренной популяции и у 23,4% представителей пришлой этногруппы. Частота аллеля I среди подростков некоренной популяции составила 50,5%, среди подростков коренной – 61,4% [36]. Среди якутов, народа, характеризующегося сильным проявлением монголоидных признаков, аллель I встречается с частотой 65% [43]. Таким образом, на вовлеченность I/D полиморфизма гена ACE в прогрессирование атеросклероза и развитие осложнений после стентирования КА могут влиять своеобразие различных популяций и особенности образа жизни пациентов.

1.3.2. Полиморфизм гена эндотелиальной NO-синтазы 3 типа NOS3

Эндотелиальная NO-синтаза 3 типа, участвующая в синтезе NO, кодируется геном NOS3 (MIM ID 163729), локализованным в положении 7q36.1. Известно, что он содержит 26 экзонов и охватывает примерно 21 Кб геномной ДНК [121].

Большое клиническое значение придается полиморфизму T-786C (rs2070744). Nakayama et al. (1999) установили, что мутация T-786C в промоторной области гена NOS3 приводит к пониженной транскрипции гена, что, в свою очередь, определяет недостаток наработки эндотелиальной NO-синтазы и является причиной снижения синтеза и высвобождения NO и дисфункции эндотелия [140].

У носителей аллеля -786C отмечают увеличение тонуса венечных артерий и склонность к коронарному спазму, что может служить основой для развития ИБС [78; 134; 140]. Есть сведения, что полиморфизм T-786C ассоциирован с риском АГ. Так, в выборке из 705 здоровых взрослых мужчин у носителей генотипа -786CC уровень систолического АД был достоверно выше, чем при генотипе -786TT [146]. А по данным Cruz-Gonzalez I. et al. (2009) генотип -786CC является фактором риска резистентной гипертензии. Среди таких пациентов частота генотипа -786CC была выше, чем в когорте больных с контролируемой артериальной гипертензией [77].

В украинской популяции установлена ассоциация между генотипом -786CC гена NOS3 и риском ОИМ. В исследование было включено 249 пациентов (средний возраст $56,4 \pm 0,5$ года) с диагнозом ОИМ. Также были обследованы 83 добровольца сопоставимого возраста, у которых отсутствие сердечно-сосудистой патологии подтверждали данные анамнеза, ЭКГ и измерение АД. У больных с ОИМ примерно в 2,5 раза чаще, чем в контроле, выявлялся гомозиготный генотип -786CC [38]. Похожие результаты получены при исследовании иранской популяции. При этом генотип -786CC в 4 раза чаще регистрировался у пациентов с ИБС (группа включала 30 женщин и 30 мужчин в возрасте

от 40 до 78 лет), чем в группе контроля (группа также включала 30 женщин и 30 мужчин в возрасте от 40 до 76 лет) [149]. Опубликованы данные о том, что полиморфизм T-786C может выступать и в качестве предиктора рестеноза стентированных коронарных артерий. Так, Gomma et al. (2002) указывают, что среди 205 пациентов, перенесших ЧКВ, наибольшая частота рестеноза отмечена именно у носителей аллеля -786C (OR 2,06, 95% CI: 1,08 – 3,94, p = 0,028) [142].

Анализ данных литературы позволяет говорить о том, что распространенность генотипа -786CC варьирует в разных популяциях. Так, среди здоровых лиц испанской популяции его частота достигает 23,7% [77]. В то же время среди здоровых украинцев генотип -786CC встречается значительно реже – 6,0% [38]. Установлено, что в азиатских и африканских популяциях аллель -786C встречается реже, чем в европейских (12% и 15% против 41%) [122]. По данным Кучер А. Н. и др. (2010), исследовавших распространенность генотипов полиморфизма T-786C среди коренных народов Сибири, для монголоидных популяций (якуты, буряты, тувинцы) характерна невысокая частота аллеля -786C (от 5 до 10%). Гомозиготный генотип -786CC среди 96 якутов не обнаружен, среди тувинцев и бурятов его частота составила только 1,0%. В то же время в пришлой популяции города Томска (русские) частота генотипа -786CC достигала 19%, а аллеля -786C – 35% [19].

Таким образом, особенности в частоте встречаемости полиморфизмов наряду с факторами окружающей среды может объяснять отличия в распространенности той или иной патологии в разных этнических группах и популяциях.

1.4. ПРОБЛЕМЫ ФАРМАКОГЕНЕТИКИ

Основной целью профилактики любого заболевания, в том числе и ССЗ, является снижение вероятности развития самой патологии или ее осложнений при лечении. Для решения вопросов о выборе тактики лечения и назначении наиболее эффективных лекарственных средств, важно проводить стратификацию популяции в зависимости от степени риска возникновения основного заболевания и его осложнений. Знание имеющихся у конкретного человека факторов риска ССЗ, среди которых АГ, сахарный диабет 2-го типа (СД 2-го типа), курение, генетические предикторы и др., помогают осуществлять стратификацию риска, что, в свою очередь, позволяет выявлять лиц, наиболее

предрасположенных к развитию заболеваний, и проводить более целенаправленную профилактическую терапию [9; 34; 114].

В настоящее время стало очевидно, что реакция пациентов с одинаковым заболеванием на одно и то же лекарство различается. Это приводит к значительным колебаниям в эффективности применения и оценки безопасности используемого фармакологического препарата. Одним из путей повышения эффективности и безопасности фармакотерапии является внедрение в клиническую практику индивидуального подхода к выбору лекарственных средств с учетом факторов, влияющих на фармакологический ответ, в том числе и генетических предикторов [115].

В современной клинической практике всем пациентам, направляемым на процедуру стентирования КА, показана ДАТ для предотвращения тромботических осложнений [62; 117]. И, несмотря на появление новых антиагрегантных средств, клопидогрел остается антитромботическим препаратом первой линии. Именно поэтому проблема резистентности пациентов к клопидогрелу не теряет своей актуальности [29].

Клопидогрел всасывается в желудочно-кишечном тракте и метаболизируется в печени при участии белков системы цитохрома P450, в частности белка 2C19 (CYP2C19). Активный метаболит необратимо ингибирует связывание АДФ с рецепторами P2Y₁₂. Это приводит к уменьшению активации комплекса GPIIb/IIIa и угнетению агрегации тромбоцитов [103]. При этом изменение активности и структуры белков, участвующих в метаболизме клопидогрела и реализации его эффекта, рассматривается в качестве одной из причин неэффективности антиагрегантной терапии, приводящей к тромбозу стента [13; 29].

В настоящее время известно, что гены, кодирующие ферменты CYP, полиморфны, причем в популяциях относительно часто встречаются аллели, кодирующие образование белков со сниженной или отсутствующей функцией. Установлено, что наибольшую роль в метаболизме клопидогрела играет ген *CYP2C19*. Выявлено несколько полиморфизмов данного гена, способствующих утрате функции фермента, среди которых наиболее значимым считается G681A (*2) [13; 92].

Существует немало исследований, подтверждающих ассоциацию аллеля *2 с высоким риском повторных ишемических осложнений и тромбозов стентов после ЧКВ [90; 91; 97; 136]. И Европейское, и Американское кардиологические сообщества рекомендовали определение этого полиморфизма у пациентов с ИБС или ОКС, получающих клопидогрел, для выявления больных с высоким риском сердечно-сосудистых событий [99; 117]. В настоящее время в качестве возможной альтернативы клопидогрелу рассматривается другой ингибитор рецепторов тромбоцитов P2Y₁₂ – тикагрелор. В отличие от клопидогрела он не является пролекарством и не требует активации. По этой причине в случае выявления

у пациента носительства аллеля *2, определяющего низкий метаболизм клопидогрела, возможно назначение тикагрелора в качестве альтернативы клопидогрелу [29; 79].

Предполагается, что, помимо полиморфизма G681A гена *CYP2C19*, на развитие резистентности к клопидогрелу может влиять и полиморфизм H1/H2 гена АДФ-рецептора тромбоцитов *P2RY12*. Так, в своем исследовании Fontana et al. (2003) установили, что при наличии гаплотипа H2 гена *P2RY12* отмечается повышенная АДФ-индуцированная агрегация тромбоцитов у здоровых добровольцев [66]. Указывается на повышенную агрегацию у носителей гаплотипа H2 и на фоне приема клопидогрела [125]. Кроме того, есть данные, что для пациентов, не чувствительных к ДАТ (аспирин 100 мг/сут и клопидогрел 75 мг/сут) характерна более высокая экспрессия гена *P2RY12* [49].

Однако в некоторых исследованиях отмечалось, что при нагрузочной дозе клопидогрела в 600 мг отсутствовала ассоциация гаплотипа H2 с параметрами АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов [110; 126]. В исследовании Namazi et al. (2012), проведенном на иранской популяции, при оценке вклада полиморфизмов генов *CYP2C19* и *P2RY12* в вариабельность ответа тромбоцитов на клопидогрел также указывается на отсутствие достоверных различий в степени АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов у носителей разных генотипов при использовании 600 мг клопидогрела в качестве нагрузочной дозы [144].

Таким образом, другим способом преодоления резистентности к клопидогрелу, помимо назначения тикагрелора или препаратов из других групп антиагрегантов, является индивидуальная коррекция дозы клопидогрела. Больным ИБС, планируемыми на стентирование КА, в качестве нагрузочной дозы назначают 300 мг клопидогрела, а в качестве поддерживающей – 75 мг. Увеличение дозы клопидогрела в случае его слабого эффекта может помочь снизить функциональную активность тромбоцитов до ожидаемых значений [31].

В последние годы показано, что эффективность применения препаратов АСК также может зависеть от рецепторов тромбоцитов и полиморфизмов их генов, например, полиморфизма T1565C гена *ITGB3*, кодирующего рецептор фибриногена GpIIb/IIIa. О том, что рецепторы GpIIb/IIIa могут определять резистентность тромбоцитов к АСК, свидетельствует работа Хаспековой и др. (2011). Эти авторы установили, что у больных с ОКС в первые сутки на фоне приема АСК, но до приема клопидогрела максимальная степень агрегации тромбоцитов положительно коррелировала с количеством рецепторов GpIIb/IIIa. Однако на 3-5 и 8-12 дни, когда пациенты в качестве антиагрегантной терапии получали вместе с АСК клопидогрел, взаимосвязь агрегации тромбоцитов с количеством рецепторов GpIIb/IIIa была утрачена [3]. При этом Undas et al. ещё в 2001 г. показали, что

прием препаратов АСК у здоровых носителей генотипа 1565ТТ полиморфизма Т1565С гена *ITGB3* приводил к снижению скорости образования тромбина, фактора Va, удалению фибриногена и активации фактора XIII, в то время как у носителей аллеля 1565С такой эффект отсутствовал [132]. Кроме того, для носителей аллеля 1565С гена *ITGB3* на фоне терапии АСК было отмечено повышение риска тромботических осложнений, таких как раннее развитие ИМ и тромбоза стентов [1].

Прогрессирование ССЗ, в том числе и ИБС, в немалой степени зависит от состояния РААС. Центральным звеном этой системы является АПФ и его продукт ангиотензин II. Показано, что у субъектов с DD генотипом гена *ACE* уровень АПФ и ангиотензина II выше, чем у носителей как генотипа ID, так и II [101; 129]. Согласно результатам многих исследований, генотип DD ассоциируется с прогрессированием ишемического поражения сердца [80; 84; 102]. Эти данные послужили обоснованием активного изучения влияния генотипов I/D полиморфизма на эффективность применения ингибиторов АПФ (иАПФ). Так, в исследовании Hamdi H. K. и Castellon R. (2004) эндотелиальные клетки человека с генотипом II по сравнению с генотипом DD показали низкий уровень ангиотензина II и 20-кратно превышающую жизнеспособность в стрессовых условиях. Только для клеток с генотипом II была показана экспрессия факторов плюрипотентности – Nanog, Numb и Klotho. Однако при добавлении иАПФ (каптоприл) клетки с генотипом DD стали проявлять такие же свойства, как и клетки с генотипом II [106]. Опубликованы данные анализа эффективности терапии эналаприлом у больных с ХСН в зависимости от генотипов полиморфного локуса I/D гена *ACE* [55]. При этом показано, что для группы больных с генотипом DD по сравнению с генотипами II и ID характерны повышение фракции выброса ЛЖ и реверсия клинической выраженности ХСН, что проявилось уменьшением функционального класса (ФК) ХСН. Авторы исследования делают заключение, что у пациентов с генотипом DD терапия эналаприлом оказалась более эффективной, чем у пациентов с генотипами II и ID.

Представленные в литературе данные указывают на то, что I/D полиморфизм гена *ACE* влияет на вероятность развития ИМ в зависимости от интенсивности контроля за АГ. Так, в работе Сайгитова и др. (2006) у носителей генотипа DD с нелеченой АГ регистрировался наибольший риск ИМ как с подъемом сегмента ST, так и без подъема ST по сравнению с лечеными больными. У носителей генотипа ID с нелеченой АГ риск развития ИМ без подъема ST был выше, чем среди контролировавших АГ, но вероятность ИМ с подъемом ST была сопоставима. У носителей генотипа II риск развития ИМ не зависел от характера лечения АГ. Таким образом, наибольший эффект при использовании антигипертензивных средств удалось достичь у больных с DD генотипом [52].

Убедительно доказано, что к рестенозированию стентов КА приводят ремоделирование сосудистой стенки и гиперплазия интимы. В этих процессах также участвует АПФ и ангиотензин II, влияя на миграцию и пролиферацию ГМК сосудов [94; 119]. Отмечено, что более высокий риск рестенозов характерен для носителей генотипа DD гена ACE [102]. При этом предполагается, что применение иАПФ снижает степень сужения просвета сосуда после стентирования, особенно у пациентов с генотипом DD. Однако еще в 2001 г. Meurice et al. в плацебо-контролируемом исследовании установили неблагоприятный эффект иАПФ квинаприла на процесс рестенозирования после имплантации стента в КА у пациентов с генотипом DD, что проявилось в более выраженном сужении просвета, хотя это не повлияло на частоту рестеноза [95]. В другом исследовании, включившем 2222 пациента с ИБС, было проведено сравнение ангиографических данных пациентов с генотипом DD, принимавших и не принимавших иАПФ [73]. Авторы отмечают, что по базовым показателям на момент стентирования рассматриваемые группы пациентов не различались, в том числе и по типу стентов. Контрольная ангиография показала, что у пациентов, получавших иАПФ, степень сужения просвета сосуда составила 34,0%, а у пациентов без иАПФ – 31,4% ($p = 0,55$). В течение одного года после установки стента реваскуляризация целевого сосуда потребовалась 18,1% пациентов в группе, получавшей иАПФ, и 20,1% в группе без иАПФ ($p = 0,55$). Однолетняя выживаемость без ИМ или реваскуляризации после установки стента в группах составила 76,7% и 71,8%, соответственно ($p = 0,18$). На основании этих данных, авторы исследования заключают, что терапия иАПФ у носителей генотипа DD незначительно влияла на риск повторного сужения сосуда.

Таким образом, несмотря на очевидный интерес к изучению ассоциаций полиморфизмов генов с тяжестью течения ИБС, здесь остается множество нерешенных вопросов, в частности в отношении прогнозирования осложнений после стентирования и чувствительности к антиагрегантной терапии, а также в экономической эффективности внедрения фармакогенетического тестирования.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Набор клинического материала проводился на базе отделения реабилитации больных сердечно-сосудистыми заболеваниями (руководитель – д.м.н., профессор Репин А. Н.) Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт кардиологии» (НИИ кардиологии, Томск). Часть клинического материала была получена в отделении популяционной кардиологии (руководитель – д.м.н. Трубачева И. А.) НИИ кардиологии. Исследование выполнено по типу «случай-контроль».

2.1. ХАРАКТЕРИСТИКА ГРУПП ИССЛЕДОВАНИЯ

Для решения поставленных задач в исследование включено 726 человек, постоянно проживающих на территории Западно-Сибирского региона, среди них 336 мужчин и 390 женщин.

2.1.1. Группы исследования

Все обследованные лица были разделены на три группы: группу пациентов, группу здоровых добровольцев (контроль) и стратифицированную случайную выборку (популяционный контроль).

Группа 1. Пациенты, обратившиеся в НИИ кардиологии.

Подбор пациентов проводили в соответствии с выработанными критериями включения:

1. Диагноз – хроническая ишемическая болезнь сердца в форме стенокардии напряжения и перенесенного инфаркта миокарда;
2. Информированное согласие пациента на участие в исследовании;
3. Постоянное проживание пациента на территории Западно-Сибирского региона;
4. Перенесенная процедура стентирования коронарных артерий давностью не менее 3 месяцев;

5. Приём клопидогрела в рамках стандартной двойной антиагрегантной терапии, назначаемой лечащим врачом.

Критерии исключения:

1. Перенесенный ИМ давностью менее 6 месяцев;
2. Острый коронарный синдром в период пребывания в стационаре;
3. Тяжелая сердечная недостаточность (IV ФК по NYHA);
4. Наличие тяжелой сопутствующей патологии: онкологические заболевания, тяжелая форма печеночной недостаточности, хроническая болезнь почек, ХОБЛ;
5. Отказ больного от участия в исследовании.

В группу было включено 242 человека (200 мужчин и 42 женщины), не состоящих в родстве и характеризующихся сходным социально-экономическим и этническим составом. Все пациенты наблюдались в отделении реабилитации больных ССЗ (руководитель – д.м.н., профессор Репин А. Н.) НИИ кардиологии (Томск), где им была назначена стандартная антиангинальная и двойная антиагрегантная терапия, включающая препараты ацетилсалициловой кислоты и клопидогрел, в соответствии с рекомендациями Российского кардиологического сообщества от 2013 года [16].

Группа 2. Контроль.

В группу было включено 162 здоровых добровольцев (30 мужчин и 132 женщины), проживающих на территории г. Томска, не имеющих в анамнезе сердечно-сосудистой патологии и тяжелых хронических заболеваний. Все добровольцы прошли обследование в отделении популяционной кардиологии (руководитель – д.м.н. Трубачева И. А.) НИИ кардиологии, в рамках которого были измерены концентрация общего холестерина (ОХС) и глюкозы крови.

Группа 3. Стратифицированная случайная выборка.

Группа включала 322 добровольца, из них 106 мужчин и 216 женщин. Лица, вошедшие в эту группу, были отобраны случайным образом с предварительной стратификацией по возрасту (от 25 до 64 лет) и месту проживания (г. Томск). Выборка была сформирована совместно с сотрудниками отделения популяционной кардиологии (руководитель – д.м.н. Трубачева И. А.) НИИ кардиологии.

2.1.2. Клиническая характеристика

Подробная клиническая и демографическая характеристика больных ИБС представлена в таблице 1.

Таблица 1 – Клинико-демографическая характеристика пациентов с ишемической болезнью сердца

Показатель	Значение
Мужчины, n (%)	200 (82,6)
Женщины, n (%)	42 (17,4)
Возраст (M ± SD лет)	58,1 ± 8,5
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	183 (75,6)
Частота ИМ, n (%): нет / 1 / 2 / 3 и более	59 (24,4) / 156 (64,5) / 20 (8,2) / 7 (2,9)
Возраст первичного ИМ (M ± SD лет)	52,5 ± 8,9
Стенокардия напряжения, n (%): I ФК / II ФК / III ФК	50 (22,4) / 100 (44,8) / 73 (32,8)
Хроническая сердечная недостаточность, n (%): I ФК / II ФК / III ФК	63 (27,0) / 118 (50,7) / 52 (22,3)
Фракция выброса ЛЖ (Me (Q1; Q3) %)	62 (55; 65)
Количество стентированных артерий, n (%): 1 / 2 / 3 / 4 и более	111 (45,9) / 68 (28,1) / 44 (18,2) / 19 (7,8)
Коронарное шунтирование в анамнезе, n (%)	25 (10,3)
Общий холестерин (Me (Q1; Q3) ммоль/л)	4,9 (4,3; 5,9)
Триглицериды (Me (Q1; Q3) ммоль/л)	1,59 (1,24; 2,26)
ЛПНП (Me (Q1; Q3) ммоль/л)	2,90 (2,26; 4,03)
ЛПВП (Me (Q1; Q3) ммоль/л)	1,06 (0,91; 1,24)
Ожирение, n (%)	91 (37,6)
Артериальная гипертензия, n (%)	213 (88,0)
Гипертрофия левого желудочка, n (%)	60 (24,9)
Нарушение углеводного обмена, n (%): - сахарный диабет 2-го типа - нарушение толерантности к глюкозе - норма	46 (19,0) 33 (13,6) 163 (67,4)
Глюкоза (Me (Q1; Q3) ммоль/л)	5,8 (5,4; 6,2)

Продолжение таблицы 1

Показатель	Значение
Резистентность к АСК, n (%):	
- резистентность	41 (26,4)
- слабый эффект	42 (27,1)
- норма	72 (46,5)
Резистентность к клопидогрелу, n (%):	
- резистентность	22 (10,9)
- слабый эффект	53 (26,2)
- норма	127 (62,9)
Терапия, n (%):	
- ингибиторы АПФ	163 (67,4)
- статины	202 (83,5)
- β-адреноблокаторы	222 (91,6)
- клопидогрел	242 (100)
- препараты АСК	217 (89,7)

Примечание: ИМ – инфаркт миокарда; ФК – функциональный класс; ЛЖ – левый желудочек; ЛПНП – липопротеиды низкой плотности; ЛПВП – липопротеиды высокой плотности; АСК – ацетилсалициловая кислота; АПФ – ангиотензинпревращающий фермент; М – среднее значение; SD – стандартное отклонение; Me – медиана; Q1, Q3 – квартили или 25-й и 75-й процентиля.

Демографическая характеристика групп контроля и стратифицированной случайной выборки представлена в таблицах 2 и 3.

Таблица 2 – Демографическая характеристика группы контроля

Показатель	Значение
Мужчины, n (%)	30 (18,5)
Женщины, n (%)	132 (81,5)
Возраст (M ± SD лет)	52,7 ± 8,2
Общий холестерин (Me (Q1; Q3) ммоль/л)	5,96 (5,4; 6,7)
Глюкоза (Me (Q1; Q3) ммоль/л)	4,8 (4,3; 5,4)

Примечание: M – среднее значение; SD – стандартное отклонение; Me – медиана; Q1, Q3 – квартили или 25-й и 75-й процентиля.

Таблица 3 – Демографическая характеристика стратифицированной случайной выборки

Показатель	Значение
Мужчины, n (%)	106 (32,9%)
Женщины, n (%)	216 (67,1%)
Возраст (M ± SD лет)	48,9 ± 11,7

Примечание: M – среднее значение; SD – стандартное отклонение.

2.2. МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Дизайн проведенного нами исследования представлен на рисунке 3. Всем пациентам из группы 1 проводили стандартный объем клинических и лабораторных исследований.



Рисунок 3 – Дизайн исследования.

2.2.1. Оценка клинического состояния пациентов

Оценку клинического состояния пациентов, поступивших в отделение реабилитации НИИ кардиологии, проводили на основании жалоб, данных анамнеза и результатов

объективного осмотра, полученных лечащим врачом при поступлении пациента в отделение реабилитации больных ССЗ. В обязательном порядке фиксировали представленные ниже показатели.

1) *Функциональный класс стенокардии напряжения.* Показатель определяли в соответствии с национальными рекомендациями по диагностике и лечению стабильной стенокардии от 2008 г [33], основанных на оценке возникновения приступов стенокардии при физической активности (Канадская классификация стенокардии напряжения).

2) *Функциональный класс хронической сердечной недостаточности.* Показатель определяли в соответствии с национальными рекомендациями ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН [32]. Для описания выраженности симптомов использована классификация Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA), учитывающая влияние заболевания сердца на ограничение физической активности пациента.

3) *Наличие инфаркта миокарда в анамнезе.* Диагноз инфаркта миокарда был поставлен в соответствии с национальными рекомендациями по диагностике и лечению больных острым инфарктом миокарда от 2007 года [15].

4) *Наличие ожирения.* Диагноз ставили на основе ИМТ, который рассчитывали как отношения массы тела в килограммах к росту в метрах в квадрате. Считали, что пациенты имели ожирение при ИМТ $> 30 \text{ кг/м}^2$ [34].

5) *Наличие сахарного диабета 2-го типа.* Диагноз ставили на основе критериев, рекомендованных Европейским обществом кардиологов в сотрудничестве с Европейской ассоциацией по изучению диабета [47]:

- глюкоза плазмы натощак $\geq 7,0 \text{ ммоль/л}$,
- симптомы гипергликемии и концентрация глюкозы в плазме при случайном определении $\geq 11,1 \text{ ммоль/л}$,
- 2-х часовая глюкоза $\geq 11,1 \text{ ммоль/л}$ во время пер орального нагрузочного теста глюкозой.

Во всех случаях диагноз подтверждал эндокринолог.

2.2.2. Условия взятия образцов крови для биохимических и генетических исследований

Образцы периферической (венозной) крови собирали в асептических условиях, с использованием стерильных одноразовых игл и переходников, в пробирки типа «BD Vacutainer»:

- 1) BD Vacutainer K3-EDTA (фиолетовая крышка) объемом 4,5 мл – для цельной крови, предназначенной для выделения ДНК;
- 2) BD Vacutainer Gel and Clot Act. (красная крышка) объемом 9 мл – для получения сыворотки крови и проведения биохимических исследований;

3) BD Vacutainer с 0,11М (3,2%) цитрата натрия (голубая крышка) объемом 4.5 мл – для исследования гемостаза.

Накануне взятия крови пациенты исключали физические нагрузки, стрессовые ситуации, физиотерапевтические процедуры; прием лекарственных средств (по согласованию с лечащим врачом), оральных контрацептивов; употребление спиртных напитков. Образцы крови получали утром, натощак (не менее 6 – 12 часов после последнего приема пищи), из локтевой вены в положении пациента «сидя» или «лёжа», в условиях физиологического покоя в процедурном кабинете отделения реабилитации больных ССЗ.

2.2.3. Биохимические методы исследования

В рамках стандартного обследования на базе клинико-диагностической лаборатории (руководитель – к.м.н. Сулова Т. Е.) всем пациентам были выполнены следующие исследования.

1) *Определение липидного спектра.* Содержание общего холестерина (ОХС) и триглицеридов определяли в сыворотке крови с помощью ферментативного колориметрического метода наборами реагентов ЗАО «Диакон–ДС» (Россия). Аналитические характеристики используемых методик: чувствительность – не более 0,5 ммоль/л, коэффициент вариации результатов определений – не более 5%. Качество проводимых исследований оценивалось по контрольным сывороткам Trulab L (Diasys, Германия), ControPath (Biocon® Diagnostik, Германия), аттестованным данным методом.

Содержание липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) определяли в супернатанте после осаждения липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), липопротеинов очень низкой плотности и хиломикрон с использованием преципитирующего реагента Fluitest® HDL–CHOL (Analyticon Biotechnologies AG, Германия).

Оценку и учет результатов проводили на биохимическом полуавтоматическом анализаторе Clima MC–15 (Испания) при длине волны 500 нм.

2) *Определение уровня глюкозы.* Принцип метода основан на том, что глюкоза фосфорилируется с помощью АТФ в результате реакции, катализируемой гексокиназой. Образуется глюкозо-6-фосфат, который окисляется до 6-фосфоглюконата. В этой же реакции эквимолярное количество NAD восстанавливается до NADH⁺, что приводит к увеличению светопоглощения. Измерение светопоглощения проводили при 340 нм. Диапазон измерений – 0,3-40,0 ммоль/л. Качество проводимых исследований оценивали по поставляемым в наборе калибраторам и контрольным сывороткам. Использовали набор реагентов фирмы Thermo Fisher Scientific (USA) и автоматический биохимический анализатор Konelab 60i (Thermo Scientific, USA).

3) *Тест индуцированной агрегации тромбоцитов.* Тест индуцированной агрегации тромбоцитов проводился с помощью оптического метода, оценивая изменения оптической плотности плазмы по мере агрегации тромбоцитов под воздействием АДФ (2,5 и 5,0 мкМ) и эпинефрина (0,2 мкМ). Регистрация проводилась с использованием оригинальных реактивов на приборе AggRAMTM (Helena Laboratories, Великобритания).

До проведения теста агрегации тромбоцитов пациенты получали клопидогрел в суммарной дозе 300 мг и препараты АСК. Кровь забирали в пробирки BD Vacutainer с 3,2% цитрата натрия. Для получения обогащенной тромбоцитами плазмы (ОТП) пробу центрифугировали при 150-200*g 10-15 мин и измеряли оптическим методом. Начальная оптическая плотность определяется светом, рассеиваемым свободно движущимися в растворе тромбоцитами. Бедную тромбоцитами плазму (имитирует 100% агрегации) (БТП) получали путем центрифугирования пробы при 2000-3000*g в течение 15 мин.

Способность тромбоцитов к агрегации определяется степенью агрегации, обусловленной добавлением к ОТП известного количества реактива. Оптическую плотность непрореагировавшей ОТП в смеси с реактивом для агрегации принимают за 0%. По мере вовлечения тромбоцитов в процесс агрегации, их свободно движущееся количество снижается, что проявляется в увеличении количества света, проходящего через плазму.

Степень агрегации тромбоцитов на фоне приема антиагрегантных препаратов оценивали по изменению кривой оптической плотности и максимальной степени агрегации в соответствии с рекомендациями производителей реактивов и аппарата AggRAMTM. Лабораторная резистентность диагностировалась, если степень агрегации тромбоцитов превышала 68%. При агрегации в пределах от 45 до 68% делали заключение о недостаточной эффективности препарата. Степень агрегации тромбоцитов менее 45% считалась показателем нормальной эффективности антиагрегантной терапии.

2.2.4. Ультразвуковое исследование

Исследование проводили на базе отделения ультразвуковой и функциональной диагностики (руководитель – профессор Соколов А. А.). Был использован ультразвуковой сканер «Philips iE33» (PHILIPS Medical Systems). Во время исследования пациент находится в положении лежа на левом боку с приподнятым головным концом кровати. Сердце визуализировали из стандартных доступов: парастернального – по длинной оси, парастернального – по короткой оси на уровне аортального клапана с получением оптимального изображения клапана легочной артерии, на уровне митрального клапана и на уровне папиллярных мышц; апикального — 4-камерная, 5-камерная, 2-камерная позиции. Исходные точки установки датчика на грудной клетке с наилучшей визуализацией

кардиальных структур, в ходе серийного УЗИ сердца воспроизводились у каждого пациента. Все измерения производили в синусовых комплексах и не менее чем в 3-х сердечных циклах, а полученные данные усреднялись. Оценивали фракцию выброса ЛЖ и наличие или отсутствие гипертрофии ЛЖ.

2.2.5. Коронаровентрикулография

Диагностическую и контрольную коронаровентрикулографию (КВГ) проводили в отделении рентгенохирургических методов диагностики и лечения (руководитель – д.м.н. Крылов А. Л.). Степень поражения КА, сегментарную сократимость ЛЖ и внутрисердечную гемодинамику оценивали на ангиографическом комплексе Cardioscop-V («Siemens», Германия). Для регистрации ЭКГ и внутрисердечной гемодинамики использовали полиграф «Sieger». Многопроекционную коронарографию проводили по методу Judkins (1967) с фиксацией изображения на CD диск.

Имплантацию стента при стенозах более 50% осуществляли по стандартной методике с применением преддилатации или методом «прямого» стентирования. Вмешательства были выполнены на ангиографических рентгенохирургических комплексах производства Philips, Siemens и General Electric. Все пациенты за 5 дней до выполнения вмешательств получали ДАТ, включавшую клопидогрел в дозировке 75 мг/сут и препараты АСК в дозировке 100 мг/сут. В отдельных случаях была использована схема с назначением нагрузочной дозы клопидогрела 300 мг непосредственно перед выполнением вмешательства. Пациенты, которым имплантировали голометаллические стенты, продолжали прием антиагрегантов в течение последующих 1 – 3 месяцев. После имплантации СЛП двойную антиагрегантную терапию назначали на срок не менее 12 месяцев, а прием АСК рекомендовали продолжить.

Контрольная КВГ была проведена через 12 – 24 месяца после стентирования КА, при рецидиве стенокардии или наличии объективных признаков ишемии миокарда по результатам нагрузочных проб.

2.2.6. Генетические методы исследования

1. *Выделение ДНК.* Для выделения ДНК использовали образцы цельной крови, а саму процедуру осуществляли с помощью набора реагентов «Wizard Genomic DNA Purification Kit» («Promega», USA) по предлагаемому фирмой протоколу (представлен ниже).

В стерильные пробирки типа «Эппендорф» 1,5 мл добавить к 900 мкл Cell Lysis Solution 300 мкл крови и перемешать переворачиванием. Инкубировать в течение 10 минут при комнатной температуре. Центрифугировать при 13,000×g в течение 20 секунд. Удалить супернатант, оставив около 20 мкл, и ресуспендировать осадок на вортексе. К

ресуспендированному осадку добавить 300 мкл Nuclei Lysis Solution, пипетировать, пока раствор не станет вязким. Добавить 1,5 мкл RNase Solution, аккуратно перемешать переворачиванием 5-6 раз. Инкубировать в течение 15 мин в термостате при 37⁰С. Добавить 100 мкл Protein Precipitation Solution. Перемешать на вортексе в течение 15 секунд. Центрифугировать при 13,000×g в течение 3 минут. Перенести супернатант (300 мкл) в новую пробирку. Добавить 300 мкл изопропанола и перемешать, осторожно переворачивая, до появления нитей ДНК. Центрифугировать при 13,000×g в течение 1 минуты. Удалить супернатант. Добавить 300 мкл 70%-ного этанола, хорошо обмыть стенки пробирки. Центрифугировать при 13,000×g в течение 1 минуты. Убрать супернатант, не задевая осадок. Перевернуть пробирки на чистую фильтровальную бумагу, подсушить в течение 10 минут. Добавить в пробирку 100 мкл DNA Rehydration Solution. Инкубировать в течение 1 часа при температуре 65⁰С. Полученный препарат ДНК готов к использованию.

2. *Полимеразная цепная реакция (ПЦР)*. Амплификацию полиморфных участков исследуемых генов выполняли методом аллель-специфичной ПЦР со специфичными праймерами производства НПФ «ЛИТЕХ» (г. Москва) в следующем порядке.

Приготовить пробирки для проведения амплификации вместимостью 0,2 мл в соответствии с количеством проб плюс отрицательный контроль. Для каждой пробы готовятся 2 пробирки – Норма и Патология, кроме определения I/D полиморфизма гена ACE – реакция осуществляется в одной пробирке для одной пробы. За 30 минут до приготовления рабочей смеси разморозить комплект реагентов для ПЦР. Пробирки с реакционной смесью и полностью размороженным раствором разбавителя встряхнуть для перемешивания содержимого.

Из компонентов комплекта приготовить рабочие смеси реагентов для амплификации из расчета на 1 пробу: 17,5 мкл разбавителя (15 мкл для гена ACE), 2,5 мкл реакционной смеси (5 мкл для гена ACE), 0,2 мкл Taq-полимеразы. После добавления Taq-полимеразы тщательно перемешать смесь пипетированием или на вортексе. Добавить по 20 мкл соответствующей рабочей смеси в пробирки, подготовленные для амплификации. Добавить в пробирки около 25 мкл минерального масла. Внести по 5 мкл образца в пробирку с рабочей смесью Норма и со смесью Патология под слой масла. В качестве отрицательного контрольного образца внести разбавитель в объеме 5 мкл в оба типа реакционной смеси. Пробирки центрифугировать в течение 3-5 секунд при 1500–3000 об/мин при температуре +18 - +25⁰С на микроцентрифуге-вортексе. Перенести пробирки в прогретый до температуры 94⁰С амплификатор и провести амплификацию по следующей программе: 1 цикл – в течение 1 минуты 93⁰С, затем 35 циклов по схеме 93⁰С в течение 10 сек, 64⁰С в течение 10 сек и 72⁰С в течение 20 сек, после 1 цикл – в течение 1 минуты 72⁰С.

3. *Электрофоретическая детекция результатов.* Детекцию продуктов ПЦР осуществляли электрофоретическим методом в 3% агарозном геле на основе однократного трис-боратного (ТБЕ) буфера с добавлением бромистого этидия. Мы использовали электрофоретические камеры и гель-документирующая система Bio-Rad Gel Doc 2000™ производства фирмы «Bio-Rad Laboratories» (USA).

Для приготовления 1-кратного ТБЕ-буфера взять 50 мл 10-кратного Tris-Borate-EDTA buffer (Sigma, USA) и довести до 500 мл дистиллированной водой. Для приготовления раствора бромистого этидия $C_{21}H_{20}N_3Br$ (10 мг/мл) (Sigma, USA) растворить 1 г реагента в 100 мл дистиллированной воды. Для приготовления геля 1,5 г агарозы поместить в колбу из термостойкого стекла, добавить 50 мл рабочего ТБЕ-буфера и плавить в микроволновой печи до полного растворения, доведя агарозу до кипения. Остудить гель до температуры 65-70°C, добавить 10 мкл раствора бромистого этидия. Установить форму для геля на горизонтальной поверхности, залить гель и установить гребенки на расстоянии 3 см друг от друга. Толщина полученного геля должна составлять не менее 0,6 см. После полного застывания геля вынуть гребенки, не повредив лунки. Поместить гель в камеру для горизонтального электрофореза. Залить в камеру готовый буфер, чтобы он покрывал гель на 1 см сверху. Отобрать из пробирок с продуктами ПЦР 10-15 мкл пробы и внести в лунки геля. Подключить камеру к источнику тока, соблюдая полярность. Электрофорез проводили при 45V в течение 40 минут. По завершении электрофореза перенести гель на столик трансиллюминатора и получить изображение геля на компьютере с помощью видеосистемы. На рисунке 4 представлен пример электрофореграммы результатов ПЦР.

2.2.7. Статистические методы исследования

Статистическую обработку результатов исследования проводили используя программы Microsoft Excel (2007) и стандартный пакет программ Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) v.13.0 (IBM Corporation, USA). Для всех видов анализа статистически значимыми считались различия при уровне значимости $p < 0,05$.

1) *Анализ количественных данных.* Для анализа количественных данных использовали тест Манна-Уитни для двух независимых групп или тест Крускала-Уолиса для нескольких независимых групп с поправкой на количество групп исследования. Результаты представляли в виде медианы и интерквартильного размаха $Me (Q_1; Q_3)$, где Me – медиана, Q_1 и Q_3 – 25-й и 75-й процентиля.

2) *Анализ качественных данных.* Для сравнения дискретных величин использовали критерий χ^2 Пирсона или двусторонний точный тест Фишера (при ожидаемых частотах менее 5 хотя бы в одной ячейке таблицы), а также Z test для сравнения двух популяционных

пропорций (онлайн-калькулятор <http://www.socscistatistics.com/tests/ztest/Default2.aspx>). В онлайн-программе Tests for deviation from Hardy-Weinberg equilibrium and tests for association (электронный ресурс <http://ihg.gsf.de/ihg/snps.html>; Institute of Human Genetics, German) оценивали риск развития патологии по показателю отношения шансов (Odds Ratio – OR) и проверяли распределение частот генотипов исследуемых полиморфизмов на соответствие равновесию Харди-Вейнберга при помощи критерия χ^2 Пирсона. Качественные данные представляли как абсолютные и относительные частоты n (%).

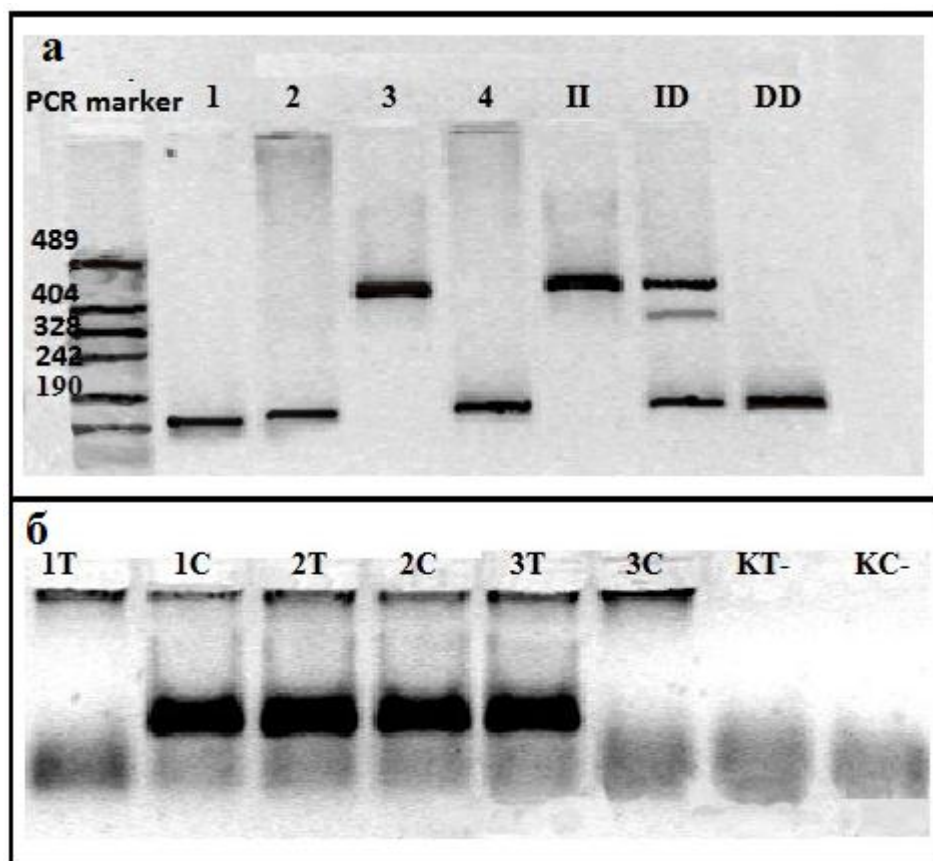


Рисунок 4 – Пример электрофореграммы с результатами амплификации:

а – ACE I/D полиморфизм: 1, 2, 4 – гомозиготы DD; 3 – гомозиготы II; пробы II, ID, DD – контрольные образцы;

б – NOS3 T-786C полиморфизм: проба 1 (1T, 1C) – гомозигота -786CC; проба 2 (2T, 2C) – гетерозигота -786TC; проба 3 (3T, 3C) – гомозигота -786TT; пробы KT- и KC- отрицательные контроли.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. АНАЛИЗ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ ГЕНОТИПОВ И АЛЛЕЛЕЙ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНОВ *ACE*, *NOS3*, *CYP2C19*, *P2RY12* И *ITGB3* В СТРАТИФИЦИРОВАННОЙ СЛУЧАЙНОЙ ВЫБОРКЕ ЖИТЕЛЕЙ ГОРОДА ТОМСКА

В исследование включены 322 добровольца, отобранные случайным образом с предварительной стратификацией по возрасту (от 25 до 64 лет) и месту проживания (Томск). Из них 106 (32,9%) мужчин и 216 (67,1%) женщин. Средний возраст в выборке составил $48,9 \pm 11,7$ лет, среди мужчин – $48,0 \pm 11,7$ лет и женщин – $49,3 \pm 11,7$ лет.

Результаты проведённого анализа распределения частот генотипов и аллелей полиморфизмов I/D гена *ACE*, T-786C гена *NOS3*, полиморфизмов G681A и G636A гена *CYP2C19*, а также H1/H2 гена *P2RY12* и T1565C гена *ITGB3* представлены в таблице 4.

В исследуемой выборке распределение генотипов всех изучаемых генов не отклоняется от равновесия Харди-Вайнберга. Частота встречаемости гомозиготного генотипа DD гена *ACE* незначительно превалировала над генотипом II, а частота гетерозиготного генотипа ID была почти в два раза выше. При этом носительство делеционного аллеля выявлено у 54,7% обследованных лиц. Для гена *NOS3* частота генотипа -786CC оказалась в 5 и 7 раз меньше, чем генотипов -786TC и -786TT, соответственно. Неоднородное распределение генотипов мы обнаружили и для гена *ITGB3*. Частота гетерозиготного генотипа 1565TC оказалась в 2 раза меньше, чем гомозиготного генотипа 1565TT, а гомозиготы 1565CC встречались почти в 9 раз реже, чем гетерозиготы 1565TC.

По нашим данным, для распределения полиморфных вариантов генов цитохрома P450 *CYP2C19* и *P2RY12* характерна еще большая неоднородность. Выявлено значительное преобладание гомозигот 681GG и H1H1, при этом частота встречаемости гетерозиготных генотипов оказалась, соответственно, в 3,3 и 4 раза меньше. Напротив, гомозиготные генотипы 681AA и H2H2 были выявлены только у 1,2% обследованных добровольцев. При анализе частот генотипов полиморфизма G636A гена *CYP2C19* обнаружено, что всего лишь 4 человека являлись носителями генотипа 636GA, при этом гомозиготы 636AA не встречались вовсе. Частота аллеля 636A составила 0,6%. На основании полученных данных

можно считать, что полиморфизм G636A в силу редкости мутантного аллеля в нашей популяции не имеет особой клинической значимости.

Таблица 4 – Распределение частот генотипов (n (%)) и аллелей (%) в обследованной популяции жителей города Томска

Генотип		Частота генотипа	Частота аллелей	Соответствие равновесию Харди-Вайнберга, p
<i>ACE</i> (I/D)	II	62 (19,2)	I / D: 45,3 / 54,7	0,345
	ID	168 (52,2)		
	DD	92 (28,6)		
<i>NOS3</i> (T-786C)	TT	175 (54,3)	T / C: 73,4 / 26,6	0,711
	TC	123 (38,2)		
	CC	24 (7,5)		
<i>CYP2C19</i> (G681A)	GG	244 (75,8)	G / A: 87,3 / 12,7	0,540
	GA	74 (23,0)		
	AA	4 (1,2)		
<i>CYP2C19</i> (G636A)	GG	318 (98,8)	G / A: 99,4 / 0,6	0,911
	GA	4 (1,2)		
	AA	0		
<i>P2RY12</i> (H1/H2)	H1H1	255 (79,2)	H1 / H2: 89,0 / 11,0	0,961
	H1H2	63 (19,6)		
	H2H2	4 (1,2)		
<i>ITGB3</i> (T1565C)	TT	215 (66,8)	T / C: 81,7 / 18,3	0,944
	TC	96 (29,8)		
	CC	11 (3,4)		

Примечание: p – уровень значимости, показывающий соответствие распределения частот генотипов равновесию Харди-Вайнберга.

Результаты, отражающие встречаемость генотипов и аллелей изучаемых полиморфизмов генов у мужчин и женщин, представлены в таблице 5. Сопоставление полученных данных позволяет считать, что в рассматриваемой выборке гендерных особенностей в распределении генотипов не обнаружено.

Таблица 5 – Распределение частот генотипов (n (%)) и аллелей (%) среди мужчин и женщин в популяции города Томска

Генотипы		Группы		p
		Мужчины (n = 106)	Женщины (n = 216)	
<i>ACE</i> (I/D)	Частота генотипов II / ID / DD	19 (17,9) 54 (50,9) 33 (31,2)	43 (19,9) 114 (52,8) 59 (27,3)	0,758
	Частота аллелей I / D	43,4 / 56,6	46,3 / 53,7	0,487
<i>NOS3</i> (T-786C)	Частота генотипов TT / TC / CC	51 (48,1) 47 (44,3) 8 (7,6)	124 (57,4) 76 (35,2) 16 (7,4)	0,260
	Частота аллелей T / C	70,3 / 29,7	75,0 / 25,0	0,203
<i>CYP2C19</i>	Частота генотипов GG / GA / AA (G681A)	81 (76,4) 23 (21,7) 2 (1,9)	163 (75,5) 51 (23,6) 2 (0,9)	0,722
	Частота аллелей G / A	87,3 / 12,7	87,3 / 12,7	0,999
	Частота генотипов GG / GA / AA (G636A)	105 (99,1) 1 (0,9) 0	213 (98,6) 3 (1,4) 0	0,734
	Частота аллелей G / A	100,0 / 0	99,3 / 0,7	1,0
<i>P2RY12</i> (H1/H2)	Частота генотипов H1H1 / H1H2 / H2H2	86 (81,2) 19 (17,9) 1 (0,9)	169 (78,2) 44 (20,4) 3 (1,4)	0,816
	Частота гаплотипов H1/H2	90,1 / 9,9	88,4 / 11,6	0,525
<i>ITGB3</i> (T1565C)	Частота генотипов TT / TC / CC	77 (72,6) 27 (25,5) 2 (1,9)	138 (63,9) 69 (31,9) 9 (4,2)	0,235
	Частота аллелей T / C	85,4 / 14,6	79,9 / 20,1	0,089

Примечание: p – уровень значимости при сравнении частот генотипов и аллелей между мужчинами и женщинами.

Мы анализировали и частоту встречаемости полиморфных вариантов генов с учетом возрастного фактора. Для генов *P2RY12*, *CYP2C19*, *NOS3* и *ACE* не выявлено зависимости

между возрастом и носительством того или иного генотипа (таблица 6 в приложении). При сравнении групп носителей разных генотипов гена *ITGB3* наблюдалась тенденция к увеличению возраста добровольцев, гомозиготных по аллелю 1565С, в сравнении с носителями генотипа 1565ТТ. Но различия не были статистически значимыми.

Согласно полученным данным, распределение генотипов и аллелей полиморфизмов I/D гена *ACE*, T-786С гена *NOS3*, G681А и G636А гена *CYP2C19*, Н1/Н2 гена *P2RY12* и Т1565С гена *ITGB3* в стратифицированной случайной выборке жителей города Томска соответствовало равновесию Харди-Вайнберга. Полиморфные варианты изучаемых генов распространены среди мужчин и женщин с одинаковыми частотами и их распределение не ассоциировано с возрастом.

3.2. ОСОБЕННОСТИ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ ЧАСТОТ ГЕНОТИПОВ И АЛЛЕЛЕЙ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНОВ *ACE*, *NOS3*, *CYP2C19*, *P2RY12* И *ITGB3* В ВЫБОРКАХ ЗДОРОВЫХ ДОБРОВОЛЬЦЕВ И БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

В исследование было включено 242 больных хронической ИБС в возрасте от 32 до 80 лет, составивших группу «пациентов», и 162 здоровых добровольца в возрасте от 38 до 74 лет без ССЗ и других тяжелых хронических заболеваний в анамнезе, составивших группу «контроля».

3.2.1. Распределения частот генотипов и аллелей полиморфизмов генов *ACE*, *NOS3*, *CYP2C19*, *P2RY12* и *ITGB3* в выборке здоровых добровольцев

Анализ распространенности полиморфизмов I/D гена *ACE*, T-786С гена *NOS3*, G681А и G636А гена *CYP2C19*, Н1/Н2 гена *P2RY12* и Т1565С гена *ITGB3* в первую очередь проведен в группе здоровых добровольцев. Распределение генотипов изучено с учетом гендерного состава выборки. Оценена ассоциация полиморфизмов рассматриваемых генов с возрастом, содержанием в крови ОХС и глюкозы. На основании данных в таблице 7 можно

говорить, что ни для одного из исследуемых генов мы не выявили достоверных различий между мужчинами и женщинами по распределению частот генотипов.

Таблица 7 – Распределение частот генотипов (n (%)) и аллелей (%) среди здоровых мужчин и женщин

Генотипы		Группы		p
		Мужчины (n = 30)	Женщины (n = 132)	
<i>ACE</i> (I/D)	Частота генотипов II / ID / DD	4 (13,3) 20 (66,7) 6 (20,0)	36 (27,3) 61 (46,2) 35 (26,5)	0,112
	Частота аллелей I / D	46,7 / 53,3	50,4 / 49,6	0,604
<i>NOS3</i> (T-786C)	Частота генотипов TT / TC / CC	17 (56,7) 12 (40,0) 1 (3,3)	59 (44,7) 63 (47,7) 10 (7,6)	0,425
	Частота аллелей T / C	76,7 / 23,3	68,6 / 31,4	0,216
<i>CYP2C19</i>	Частота генотипов GG / GA / AA (G681A)	21 (70,0) 9 (30,0) 0	98 (74,2) 34 (25,8) 0	0,635
	Частота аллелей G / A	85,0 / 15,0	87,1 / 12,9	0,662
	Частота генотипов GG / GA / AA (G636A)	30 (100,0) 0 0	130 (98,5) 2 (1,5) 0	1,0
	Частота аллелей G / A	100,0 / 0	99,2 / 0,8	1,0
<i>P2RY12</i> (H1/H2)	Частота генотипов H1H1 / H1H2 / H2H2	24 (80,0) 6 (20,0) 0	92 (69,7) 37 (28,0) 3 (2,3)	0,530
	Частота гаплотипов H1 / H2	90,0 / 10,0	83,7 / 16,3	0,220
<i>ITGB3</i> (T1565C)	Частота генотипов TT / TC / CC	21 (70,0) 9 (30,0) 0	101 (76,5) 30 (22,7) 1 (0,8)	0,576
	Частота аллелей T / C	85,0 / 15,0	87,9 / 12,1	0,545

Примечание: p – уровень значимости при сравнении частот генотипов и аллелей между мужчинами и женщинами.

Мы проанализировали возможную ассоциацию между носительством разных генотипов и возрастом, уровнем ОХС и глюкозы, при этом из-за малой частоты встречаемости гомозиготы 1565CC гена *ITGB3* и H2H2 гена *P2RY12* рассматривались вместе с гетерозиготами. Так как при анализе полиморфизма G636A гена *CYP2C19* выявлено только два носителя генотипа 636GA и ни одного с генотипом 636AA, то мы не проводили оценку влияния полиморфизма G636A на количественные показатели.

Оказалось, что, как среди здоровых мужчин, так и среди здоровых женщин, проживающих на территории города Томска, полиморфные варианты исследуемых генов не были связаны с такими метаболическими параметрами, как уровень ОХС или концентрация глюкозы. Соответствующие результаты представлены в таблицах 8 и 9 в приложении.

3.2.2. Сравнительный анализ распределения генотипов и аллелей полиморфизмов генов *ACE*, *NOS3*, *CYP2C19*, *P2RY12* и *ITGB3* в выборках здоровых добровольцев и больных ишемической болезнью сердца

Проведен сравнительный анализ группы больных ИБС (Пациенты) и группы здоровых добровольцев (Контроль) по полу, возрасту, содержанию ОХС и глюкозы. Данные, представленные в таблице 10, показывают, что группы включенных в исследование пациентов и здоровых добровольцев не были сопоставимыми по указанным показателям.

Таблица 10 – Сравнение групп пациентов и контроля по клинко-демографическим характеристикам

Показатель	Группы		p
	Пациенты (n = 242)	Контроль (n = 162)	
Мужчины / женщины, n (%)	200 (82,6) / 42 (17,4)	30 (18,5) / 132 (81,5)	< 0,001
Возраст (годы)	58 (53; 63)	52 (46; 58)	< 0,001
Уровень ОХС (ммоль/л)	5,1 (4,3; 5,7)	6,0 (5,4; 6,7)	< 0,001
Уровень глюкозы (ммоль/л)	5,8 (5,4; 6,2)	4,8 (4,3; 5,4)	< 0,001

Примечание: p – уровень значимости при сравнении групп пациентов и контроля.

Это обстоятельство побудило нас провести сравнение по возрасту, уровню ОХС и глюкозы в зависимости от пола включённых в рассматриваемые группы респондентов. Результаты соответствующего анализа представлены в таблице 11. Мужчины, больные ИБС, и мужчины контрольной группы были сопоставимы по возрасту. Концентрация ОХС у них также не отличался, но при этом в группе контроля уровень глюкозы был достоверно ниже ($p = 0,009$). В то же время женщины, больные ИБС, и женщины из группы контроля не были сопоставимы ни по возрасту, ни по уровню ОХС, ни по содержанию глюкозы.

Таблица 11 – Сравнение клинико-демографических характеристик между пациентами и контролем в зависимости от пола

Показатель	Группы				p; p1
	Мужчины		Женщины		
	Пациенты (n = 200)	Контроль (n = 30)	Пациенты (n = 42)	Контроль (n = 132)	
Возраст, годы	58 (52; 63)	55 (51; 68)	58 (54; 63)	51 (46; 58)	0,379; < 0,001
Уровень ОХС, ммоль/л	4,9 (4,2; 5,9)	5,4 (5,1; 6,4)	5,3 (4,5; 5,5)	6,0 (5,4; 6,8)	0,221; < 0,001
Уровень глюкозы, ммоль/л	5,7 (5,4; 6,2)	4,8 (4,6; 5,5)	6,0 (5,6; 6,6)	4,8 (4,3; 5,4)	0,009; < 0,001

Примечание: p – уровень значимости при сравнении групп пациентов и контроля в выборке мужчин; p1 – уровень значимости при сравнении групп пациентов и контроля в выборке женщин.

Нами проведено исследование распространенности полиморфных вариантов I/D гена *ACE*, T-786C гена *NOS3*, G681A и G636A гена *CYP2C19*, H1/H2 гена *P2RY12* и T1565C гена *ITGB3* в группах пациентов и контроля. При обработке результатов оказалось, что в рассматриваемых выборках генотипы 681AA гена *CYP2C19*, H2H2 гена *P2RY12* и 1565CC гена *ITGB3* представлены в единичных случаях, по этой причине при дальнейшем анализе они были объединены с лицами с гетерозиготным генотипом. Результаты представлены в таблице 12.

Анализ результатов показал, что распределение генотипов в исследованных выборках соответствует равновесию Харди-Вайнберга. При этом частоты аллелей и генотипов изучаемых полиморфизмов генов *ACE*, *CYP2C19*, *P2RY12*, как в группе пациентов, так и в контроле (таблица 12) не противоречили результатам, полученным для случайной выборки жителей г. Томска (таблица 4). Иное соотношение получено для генов *NOS3* и *ITGB3*.

Частоты аллелей гена *NOS3* между случайной выборкой жителей г. Томска и контролем были сопоставимыми, но в группе пациентов достоверно чаще встречался генотип -786СС (14,5% против 7,5%, $p < 0,01$) и была выше доля аллеля -786С (39,3% против 26,6%, $p < 0,01$). Напротив, при анализе результатов исследования гена *ITGB3* одинаковые значения частот аллелей получены между выборкой жителей г. Томска и пациентами, тогда как в группе контроля частота аллеля 1565С была меньше (12,7% против 18,3%, $p = 0,030$). Кроме того, как видно из данных в таблицах 4 и 12, в случайной выборке жителей г. Томска доля генотипа 1565СС оказалась выше, чем в контроле (3,4% против 0,6%, $p = 0,047$).

При сравнении распределения полиморфных вариантов исследуемых генов между группами здоровых добровольцев и больными ИБС частоты генотипов и аллелей генов *ACE* и *P2RY12* оказались сопоставимы. В то же время для гена *NOS3* частота генотипа -786СС в группе пациентов оказалась достоверно ($p = 0,017$) выше, чем в группе контроля (14,5% против 6,8%), а генотип -786ТТ встречался реже (35,5% против 46,9%, соответственно). Кроме того, среди больных ИБС была выявлена большая частота аллеля -786С по сравнению с контролем (39,3% против 29,9%, $p = 0,007$). Показатель отношения шансов (OR) для аллеля -786С составил 1,51 [95% CI: 1,12 – 2,04], в то время как для аллеля -786Т OR равно 0,661 [95% CI: 0,49 – 0,89].

Для гена *CYP2C19* обнаружены достоверные различия в частоте встречаемости генотипов полиморфизма G681A в группах больных ИБС и здоровых добровольцев. Так, в группе контроля мы не выявили носителей гомозиготного генотипа 681AA, в то время как в группе пациентов он обнаружен у 5 (2,1%) человек ($p = 0,034$).

Также были найдены различия между группами в распределении полиморфных вариантов гена *ITGB3*. Носителями генотипов 1565ТС или 1565СС среди больных ИБС являлись 35,1%, а среди здоровых добровольцев 24,7% ($p = 0,026$). При этом генотип 1565СС встречался среди больных ИБС в 3,5 раза чаще, чем среди здоровых добровольцев (таблица 12). По нашим данным, среди пациентов частота аллеля 1565С была выше, чем среди здоровых добровольцев (18,6% против 12,7%, $p = 0,025$). При этом показатель OR для аллеля 1565С составил 1,58 [95% CI: 1,06 – 2,35], тогда как для аллеля 1565Т лишь 0,63 [95% CI: 0,43 – 0,95].

Так как в нашем исследовании группы пациентов и здоровых добровольцев оказались не сопоставимыми по гендерному признаку, мы провели сравнительный анализ распределения генотипов и аллелей отдельно среди мужчин и женщин.

Таблица 12 – Распределение частот генотипов (n (%)) и аллелей (%) в исследуемых группах

Генотипы		Группы				p1
		Пациенты (n = 242)		Контроль (n = 162)		
		Частота	PXB, p	Частота	PXB, p	
Ген <i>ACE</i>	Генотипы II / ID / DD	63 (26,0) 106 (43,8) 73 (30,2)	0,06	40 (24,7) 81 (50,0) 41 (25,3)	1,0	0,431
	Аллели I / D	47,9 / 52,1		49,7 / 50,3		0,624
Ген <i>NOS3</i>	Генотипы TT / TC / CC	87 (35,9) 120 (49,6) 35 (14,5)	0,470	76 (46,9) 75 (46,3) 11 (6,8)	0,187	0,017
	Аллели T / C	60,7 / 39,3		70,1 / 29,9		0,007
Ген <i>CYP2C19</i>	Генотипы GG / GA / AA; GA+AA (G681A)	192 (79,3) 45 (18,6) 5 (2,1)	0,231	119 (73,5) 43 (26,5) 0	0,079	0,034
		50 (20,7)		43 (26,5)		0,169
	Аллели G / A	88,6 / 11,4		86,7 / 13,3		0,416
	Генотипы GG / GA / AA (G636A)	238 (98,3) 4 (1,7) 0	1,0	160 (98,8) 2 (1,2) 0	1,0	0,733
	Аллели G / A	99,2 / 0,8		99,4 / 0,6		1,0
Ген <i>P2RY12</i>	Генотипы H1H1 / H1H2 / H2H2; H1H2+H2H2	175 (72,3) 65 (26,9) 2 (0,8)	0,188	116 (71,6) 43 (26,5) 3 (1,9)	1,0	0,659
		67 (27,7)		46 (28,4%)		0,876
	Гаплотипы H1 / H2	85,7 / 14,3		84,9 / 15,1		0,810
Ген <i>ITGB3</i>	Генотипы TT / TC / CC; TC+CC	157 (64,9) 80 (33,0) 5 (2,1)	0,153	122 (75,3) 39 (24,1) 1 (0,6)	0,473	0,062
		85 (35,1)		40 (24,7)		0,026
	Аллели T / C	81,4 / 18,6		87,3 / 12,7		0,025

Примечание: PXB – равновесие Харди-Вайнберга; p – соответствие PXB; p1 – уровень значимости при сравнении частот генотипов и аллелей между пациентами и контролем.

Среди мужчин (таблица 13), больных ИБС, по сравнению с группой контроля чаще встречался генотип -786СС гена *NOS3* (16,0% против 3,3%, $p = 0,033$). При этом частота аллеля -786С была почти в 2 раза больше ($p = 0,009$), а значение OR составляло 2,260 [95% CI: 1,203 – 4,246]. Напротив, генотип -786ТТ был распространен значительно меньше (34,5% против 56,7%), а OR для аллеля -786Т составило 0,443 [95% CI: 0,236 – 0,831].

Таблица 13 – Распределение частот генотипов (n (%)) и аллелей (%) среди мужчин в исследуемых группах

Генотипы		Группы		p
		Пациенты (n = 200)	Контроль (n = 30)	
Ген <i>ACE</i>	Генотипы II / ID / DD	48 (24,0)	4 (13,3)	0,128
		94 (47,0)	20 (66,7)	
		58 (29,0)	6 (20,0)	
	Аллели I / D	47,5 / 52,5	46,7 / 53,3	0,904
Ген <i>NOS3</i>	Генотипы ТТ / ТС / СС	69 (34,5)	17 (56,7)	0,033
		99 (49,5)	12 (40,0)	
		32 (16,0)	1 (3,3)	
	Аллели Т / С	59,3 / 40,7	76,7 / 23,3	0,009
Ген <i>CYP2C19</i>	Генотипы GG / GA / AA (G681A); GA+AA	155 (77,5)	21 (70,0)	0,571
		42 (21,0)	9 (30,0)	
		3 (1,5)	0	0,366
	Аллели G / A	88,0 / 12,0	85,0 / 15,0	0,511
	Генотипы GG / GA / AA (G636A)	198 (99,0)	30 (100)	1,0
		2 (1,0)	0	
	0	0	1,0	
Аллели G / A	99,5 / 0,5	100,0 / 0	1,0	
Ген <i>P2RY12</i>	Генотипы Н1Н1 / Н1Н2 / Н2Н2, Н1Н2+Н2Н2	145 (72,5)	24 (80,0)	0,629
		53 (26,5)	6 (20,0)	
		2 (1,0)	0	
		55 (27,5)	6 (20,0)	0,386
Гаплотипы Н1 / Н2	85,7 / 14,3	90,0 / 10,0	0,372	

Продолжение таблицы 13

Генотипы		Группы		p
		Пациенты (n = 200)	Контроль (n = 30)	
Ген <i>ITGB3</i>	Генотипы ТТ / ТС / СС;	128 (64,0)	21 (70,0)	0,820
	ТС+СС	68 (34,0)	9 (30,0)	
		4 (2,0)	0	
		72 (36,0)	9 (30,0)	0,521
	Аллели Т / С	81,0 / 19,0	85,0 / 15,0	0,457

Примечание: p – уровень значимости при сравнении частот генотипов и аллелей между пациентами и контролем.

Между женщинами, больными ИБС и входящими в группу контроля, обнаружены различия в распределении только полиморфизма G681A гена *CYP2C19*. Так, в группе больных ИБС 7,1% обследованных женщин оказались носителями генотипа 681GA, и только 4,8% – носителями генотипа 681AA. Среди женщин, включенных в группу здоровых добровольцев, гомозиготы 681AA отсутствовали, однако в 25,8% случаев мы выявили носительство генотипа 681GA (таблица 14). Частота встречаемости полиморфных вариантов других генов среди женщин рассматриваемых выборок оказалась сопоставимой.

Как следует из данных в таблице 11, женщины из группы пациентов и из группы контроля относились к разным возрастным категориям. По этой причине нами был проведен отбор с целью уравнивания групп по возрасту. Для этого из выборок были исключены лица моложе 40 лет и старше 70 лет. После такого выравнивания группа больных ИБС стала включать 36 женщин в возрасте 58 (54,0; 62,0) лет, а в группу контроля вошло 75 женщин в возрасте 56,0 (52,0; 60,0) лет (p = 0,111). Проведенное выравнивание по возрасту не повлияло на соотношение таких параметров, как уровень ОХС и концентрация глюкозы. Как и в полной выборке (таблица 11) содержание ОХС было выше в группе контроля, чем в группе пациентов: 6,3 (5,7; 6,9) ммоль/л против 5,3 (4,6; 5,6) ммоль/л (p < 0,001). Концентрация глюкозы, наоборот, была выше в группе больных ИБС и составила 6,0 (5,6; 6,6) ммоль/л против 4,9 (4,4; 5,5) ммоль/л у здоровых добровольцев (p < 0,001).

После выравнивания групп по возрасту нами было вновь проведено сравнение частот генотипов и аллелей между женщинами в группах больных ИБС и здоровых добровольцев. Особенности распределения генотипов и аллелей не изменились. В контрольной группе доля гетерозигот 681GA гена *CYP2C19* была достоверно выше, чем в группе больных ИБС (таблица 15 приложения).

Таблица 14 – Распределение частот генотипов (n (%)) и аллелей (%) среди женщин в исследуемых группах

Генотипы		Группы		p
		Пациенты (n = 42)	Контроль (n = 132)	
Ген <i>ACE</i>	Генотипы	15 (35,7)	36 (27,3)	0,130
	II / ID / DD	12 (28,6)	61 (46,2)	
	Аллели I / D	50,0 / 50,0	50,4 / 49,6	
Ген <i>NOS3</i>	Генотипы	17 (40,5)	59 (44,7)	0,870
	TT / TC / CC	22 (52,4)	63 (47,7)	
	Аллели T / C	66,7 / 33,3	68,6 / 31,4	
Ген <i>CYP2C19</i>	Генотипы	37 (88,1)	98 (74,2)	0,001
	GG / GA / AA	3 (7,1)	34 (25,8)	
	(G681A); GA+AA	2 (4,8)	0	
	Аллели G / A	91,7 / 8,3	87,1 / 12,9	0,260
	Генотипы	40 (95,2)	130 (98,5)	0,246
	GG / GA / AA (G636A)	2 (4,8)	2 (1,5)	
Аллели G / A	97,6 / 2,4	99,2 / 0,8	0,413	
Ген <i>P2RY12</i>	Генотипы	29 (69,0)	92 (69,7)	0,867
	H1H1 / H1H2 / H2H2; H1H2+H2H2	13 (31,0)	37 (28,0)	
	Аллели H1 / H2	0	3 (2,3)	
Гаплотипы H1 / H2	13 (31,0)	40 (30,3)	0,937	
Ген <i>ITGB3</i>	Генотипы	30 (71,4)	101 (76,5)	0,477
	TT / TC / CC, TC+CC	11 (26,2)	30 (22,7)	
	Аллели T / C	1 (2,4)	1 (0,8)	0,506
	Аллели T / C	12 (28,6)	31 (23,5)	
Аллели T / C	84,5 / 15,5	87,9 / 12,1	0,425	

Примечание: p – уровень значимости при сравнении частот генотипов и аллелей между пациентами и контролем.

Заключение.

1) Как среди здоровых добровольцев, так и среди больных ИБС распределение генотипов и аллелей исследуемых генов не отклоняется от равновесия Харди-Вайнберга. Частоты встречаемости полиморфных вариантов генов *ACE* и *P2RY12* у больных ИБС были сопоставимы с таковым в группе контроля и в случайной выборке жителей г. Томска. Распространенность полиморфных вариантов G681A и G636A гена *CYP2C19* и у здоровых добровольцев, и среди больных ИБС также соотносилась со случайной выборкой. Напротив, частоты распределения аллелей гена *NOS3* в группе больных ИБС не соответствует значениям, полученным как для группы контроля, так и для жителей г. Томска. Частоты аллелей гена *ITGB3*, наоборот, были одинаковыми между случайной выборкой и пациентами, но не здоровыми добровольцами.

2) Для частоты встречаемости генотипов полиморфизма G681A гена *CYP2C19* обнаружены достоверные различия между группой больных ИБС и здоровых добровольцев. Различия в распределении генотипа 681AA при разбиении групп по половому признаку сохраняются у женщин, но не мужчин. Этот признак может определять риск неблагоприятного течения ИБС у женщин.

3) В группе пациентов частота генотипа -786CC и аллеля -786C гена *NOS3* была достоверно выше, чем в группе контроля. Эта зависимость сохранялась среди мужчин, но не женщин. Можно предположить, что носительство аллеля -786C гена *NOS3*, особенно в гомозиготном состоянии, является предиктором развития ИБС среди мужчин.

3.3. ОПРЕДЕЛЕНИЕ АССОЦИАЦИИ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНОВ *ACE*, *NOS3*, *CYP2C19*, *R2RY12*, *ITGB3* С ФАКТОРАМИ НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ТЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

В соответствии с поставленной задачей исследования мы провели анализ ассоциации полиморфизмов I/D гена *ACE*, T-786C гена *NOS3*, G681A гена *CYP2C19*, H1/H2 гена *P2RY12* и T1565C гена *ITGB3* с тяжестью течения ИБС и распространенностью метаболических факторов риска ИБС, в том числе с учетом гендерной принадлежности.

В наше исследование включено 242 больных ИБС, среди которых 200 мужчин и 42 женщины. В анамнезе 183 (75,6%) человека имели ИМ и 223 (92,2%) пациентов –

стенокардию напряжения. В нашей выборке у 50 (22,4%) человек выявлена стенокардия I ФК, у 100 (44,8%) пациентов – стенокардия II ФК и у 73 (32,8%) – стенокардия наиболее тяжелого III ФК. Диагноз ХСН I ФК по классификации NYHA поставлен 63 (27,0%) больным ИБС, ХСН II ФК установлена у 118 (50,7%) обследованных лиц, и ХСН III ФК – 52 (22,3%) пациентов. Фракция выброса ЛЖ составила 62 (55; 65)%.

Все пациенты были направлены на стентирование коронарных артерий с целью реваскуляризации миокарда. Всего было установлено 455 стентов, из них 392 (86,2%) имплантировано мужчинам и 63 (13,8%) женщинам. Среди установленных стентов 314 было с лекарственным покрытием, а 81 голометаллических. Тип 60 стентов выяснить не удалось. Диаметр стентов с лекарственным покрытием составлял 3,0 (3,0; 3,5) мм, длина – 24,0 (20,0; 33,0) мм. Диаметр голометаллических стентов составлял 3,0 (3,0; 3,5) мм, длина – 20,0 (17,5; 25,5) мм. Помимо стентирования КА 25 (10,3%) пациентов были направлены на процедуру коронарного шунтирования.

Через 21 (12; 36) месяцев после стентирования 144 больным была проведена контрольная коронарорентрикулография. В выборке пациентов, прошедших КВГ, было имплантировано 322 стента, из них 284 (88,2%) стента мужчинам и 38 (11,8%) стентов женщинам. По результатам КВГ у 26 (18,1%) пациентов был выявлен рестеноз внутри стента, а у 118 (81,9%) пациентов не было отмечено клинически значимого сужения стентов. Выявлено 35 (7,7% от всего числа установленных стентов и 10,9% от числа стентов, проверенных КВГ) случаев рестеноза стентированных артерий через 24 (8; 36) месяцев после ЧКВ. В 6 случаях рестенозированию подверглись голометаллические стенты, а в 12 случаях – стенты с лекарственным покрытием. Диаметр стентов, в которых развился рестеноз, составлял 3,0 (3,0; 3,5) мм, а их длина – 25 (23; 30) мм. Рестенозированию подверглись стенты, установленные в передней нисходящей артерии (16 случаев), правой коронарной артерии (15 случаев), огибающей артерии (4 случая).

Среди метаболических предикторов ИБС мы анализировали частоту встречаемости ожирения, АГ и нарушений углеводного обмена. Ожирение выявлено у 91 (37,6%) пациентов, артериальная гипертензия диагностирована у 213 (88,0%) человек, причем у 60 (24,9%) обнаружена гипертрофия ЛЖ. Наличие нарушения толерантности к глюкозе (НТГ) установлено у 33 (13,6%) обследованных лиц, а у 46 (19,0%) диагностирован сахарный диабет 2-го типа (СД 2-го типа). При этом во всей выборке пациентов концентрация глюкозы составила 5,8 (5,4; 6,2) ммоль/л.

В данном разделе представлены результаты сравнительной оценки частоты встречаемости стенокардии и ХСН I, II, III ФК, ожирения, АГ, гипертрофии ЛЖ, СД 2-го типа и НТГ между носителями различных генотипов. Кроме того, проведено измерение

фракции выброса ЛЖ и уровня глюкозы и в период стентирования («Фракция выброса ЛЖ» и «Глюкоза»), и при повторном обследовании через 12 – 24 месяца («Фракция выброса ЛЖ 2» и «Глюкоза 2»). Из дальнейшего анализа был исключен полиморфизм G636A гена *CYP2C19* вследствие того, что всего 4 (1,7%) пациента из всей выборки являлись носителями аллеля 636A в гетерозиготном варианте, а генотип 636GG обнаружен у 238 (98,3%) больных ИБС. При этом среди носителей генотипа 636GA один пациент имел стенокардию I ФК, один – ФК III и двое – ФК II. Из 4 пациентов у одного наблюдалась ХСН ФК III, а у 3 – ХСН ФК II. При генотипе 636GA фракция выброса ЛЖ составляла 64 (63; 65)% при первичной госпитализации и 66 (59,5; 69,5)% через 12-24 месяца, и все эти пациенты имели АГ, но ни у одного не было гипертрофии ЛЖ. Один больной с генотипом 636GA имел СД 2-го типа, у двоих выявлено НТГ. Уровень глюкозы у гетерозигот 636GA составил 5,8 (5,5; 6,1) и 6,0 (5,4; 6,0) ммоль/л. Один из 4 носителей аллеля 636A был с ожирением. Уровень ОХС и триглицеридов у носителей генотипа 636GG составил 4,9 (4,3; 6,0) ммоль/л и 1,60 (1,24; 2,26) ммоль/л, а у пациентов с генотипом 636GA – 4,6 (4,2; 4,9) ммоль/л и 1,13 (0,92; 1,52) ммоль/л.

Мы также сравнили распространенность полиморфных вариантов генов в группах мужчин и женщин, больных ИБС, и между пациентами с ИБС, осложненной и не осложненной нарушениями углеводного обмена.

Рассматриваемая выборка больных ИБС проанализирована на наличие различий между группами носителей разных генотипов по доле пациентов, принимавших или не принимавших статины и иАПФ. В нашем исследовании во всех случаях уровень значимости превышал 0,05, этот результат указывает на то, что сравниваемые группы были сопоставимы по терапии, направленной на предотвращение прогрессирования ИБС.

3.3.1. Клинико-генетические характеристики ишемической болезни сердца у мужчин и женщин

В рамках исследования мы провели анализ распределения частот генотипов и аллелей с учетом гендерной принадлежности. Результаты представлены в таблице 16. В нашей выборке больных ИБС между мужчинами и женщинами не было различий в распределении частот генотипов и аллелей полиморфизмов генов *ACE*, *NOS3*, *P2RY12* и *ITGB3*. Однако у

мужчин чаще, чем у женщин, встречался генотип 681GA полиморфизма G681A гена *CYP2C19* ($p = 0,032$), ассоциированный с повышенным риском тромботических осложнений на фоне приема клопидогрела.

Таблица 16 – Распределение частот генотипов (n (%)) и аллелей (%) у мужчин и женщин, больных ишемической болезнью сердца

Показатель		Группы пациентов		p
		Мужчины (n = 200)	Женщины (n = 42)	
Ген <i>ACE</i>	Частота генотипов II / ID / DD	48 (24,0)	15 (35,7)	0,080
		94 (47,0)	12 (28,6)	
		58 (29,0)	15 (35,7)	
	Частота аллелей I / D	47,5 / 52,5	50,0 / 50,0	0,677
Ген <i>NOS3</i>	Частота генотипов TT / TC / CC	70 (35,0)	17 (40,5)	0,324
		98 (49,0)	22 (52,4)	
		32 (16,0)	3 (7,1)	
	Частота аллелей T / C	59,5 / 40,5	66,7 / 33,3	0,271
Ген <i>CYP2C19</i>	Частота генотипов GG / GA / AA	155 (77,5)	37 (88,1)	0,032
		42 (21,0)	3 (7,1)	
		3 (1,5)	2 (4,8)	
	Частота аллелей G / A	88,0 / 12,0	91,7 / 8,3	0,439
Ген <i>P2RY12</i>	Частота генотипов H1H1 / H1H2 / H2H2	146 (73,0)	29 (69,0)	0,705
		52 (26,0)	13 (31,0)	
		2 (1,0)	0	
	Частота гаплотипов H1 / H2	86,0 / 14,0	84,5 / 15,5	0,857
Ген <i>ITGB3</i>	Частота генотипов TT / TC / CC	127 (63,5)	30 (71,4)	0,499
		69 (34,5)	11 (26,2)	
		4 (2,0)	1 (2,4)	
	Частота аллелей T / C	80,8 / 19,3	84,5 / 15,5	0,513

Примечание: p – уровень значимости при сравнении частот генотипов и аллелей между мужчинами и женщинами.

Согласно результатам в таблице 17 приложения, среди больных ИБС мужчины и женщины были сопоставимы по возрасту, тяжести ФК стенокардии и ХСН, фракции выброса ЛЖ в период стентирования и при повторном обследовании, а также частоте АГ,

гипертрофии ЛЖ и ожирения (таблица 18). Однако, как видно из таблицы 18, женщины чаще ($p = 0,003$), чем мужчины, имели нарушения углеводного обмена (СД 2-го типа или НТГ). Соответственно, группа женщин отличалась повышенным уровнем глюкозы, причем как при госпитализации ($p = 0,047$), в рамках которой было выполнено стентирование, так и при повторном обследовании ($p = 0,041$).

Таблица 18 – Распространенность факторов риска ишемической болезни сердца у мужчин и женщин, больных ИБС

Показатель	Группы пациентов		p
	Мужчины	Женщины	
Артериальная гипертензия, n (%)	174 (87,0)	39 (92,9)	0,433
есть / нет	26 (13,0)	3 (7,1)	
Гипертрофия ЛЖ, n (%)	49 (24,5)	11 (26,2)	0,818
есть / нет	151 (75,5)	31 (73,8)	
Ожирение, n (%)	71 (35,5)	20 (47,6)	0,141
есть / нет	129 (64,5)	22 (52,4)	
Нарушение обмена углеводов, n (%)			0,003
- сахарный диабет 2-го типа	33 (16,5)	13 (31,0)	
- НТГ	23 (11,5)	10 (23,8)	
- норма	144 (72,0)	19 (45,2)	
Глюкоза, ммоль/л	5,7 (5,4; 6,2) (n = 177)	5,9 (5,6; 6,5) (n = 33)	0,047
Глюкоза 2, ммоль/л	5,8 (5,4; 6,3) (n = 134)	6,1 (5,8; 6,5) (n = 29)	0,041

Примечание: p – уровень значимости различий между мужчинами и женщинами.

Мы также сравнили показатели липидного обмена у мужчин и женщин для определения возможного риска прогрессирования атеросклеротического поражения КА. Пациенты в обеих выборках имели соизмеримые уровни общего холестерина, ЛПВП и ЛПНП и триглицеридов, что продемонстрировано в таблице 19.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что в нашей выборке больных ИБС среди мужчин была больше доля носителей генотипа 681GA гена *CYP2C19*, а среди женщин – больных ИБС, осложненной СД 2-го типа или НТГ.

Таблица 19 – Показатели липидного обмена у мужчин и женщин

Показатель	Группы пациентов		p
	Мужчины	Женщины	
Общий холестерин, ммоль/л	4,9 (4,2; 5,9) (n = 199)	4,9 (4,4; 6,5) (n = 41)	0,327
ЛПВП, ммоль/л	1,05 (0,90; 1,24) (n = 79)	1,08 (0,99; 1,32) (n = 18)	0,164
ЛПНП, ммоль/л	2,88 (2,23; 3,92) (n = 77)	2,96 (2,28; 4,17) (n = 17)	0,630
Триглицериды, ммоль/л	1,61 (1,25; 2,21) (n = 198)	1,56 (1,12; 2,28) (n = 40)	0,570

Примечание: p – уровень значимости различий между мужчинами и женщинами.

3.3.2. Клинико-генетические характеристики больных ишемической болезнью сердца, осложненной и не осложненной сахарным диабетом 2-го типа

Мы сравнили распределение частот генотипов и аллелей изучаемых полиморфизмов между группой больных ИБС, сочетанной с СД 2-го типа или НТГ, и группой без нарушений углеводного обмена. Согласно результатам анализа, представленным в таблице 20, в выборке пациентов без гипергликемии генотип -786СС гена *NOS3* встречался почти в 3 раза чаще, чем в группе ИБС, сочетанной с СД 2-го типа или НТГ (**p = 0,036**). У пациентов без нарушений углеводного обмена также обнаружена более высокая частота аллеля 1565С гена *ITGB3* по сравнению с выборкой больных ИБС, осложненной СД 2-го типа (**p = 0,037**). Частоты генотипов и аллелей других полиморфизмов у пациентов в рассматриваемых выборках были сходны.

Далее мы провели сравнительный анализ групп пациентов с ИБС, осложненной и не осложненной СД 2-го типа или НТГ, по тяжести ФК стенокардии и ХСН. Результаты нашего исследования, представленные в таблице 21, демонстрируют, что группы пациентов с СД 2-го типа и без него не различались между собой по распространенности стенокардии и ХСН I, II, III ФК, а также значениям фракции выброса ЛЖ.

Таблица 20 – Распределение частот генотипов (n (%)) и аллелей (%) среди больных ИБС, осложненной и не осложненной сахарным диабетом 2-го типа

Показатель		Группы пациентов		p
		ИБС (n = 163)	ИБС + СД/НТГ (n = 79)	
Ген <i>ACE</i>	Частота генотипов II / ID / DD	38 (23,3)	25 (31,7)	0,364
		75 (46,0)	31 (39,2)	
		50 (30,7)	23 (29,1)	
	Частота аллелей I / D	46,3 / 53,7	51,3 / 48,7	0,307
Ген <i>NOS3</i>	Частота генотипов TT / TC / CC	58 (35,6)	29 (36,7)	0,036
		75 (46,0)	45 (57,0)	
		30 (18,4)	5 (6,3)	
	Частота аллелей T / C	58,6 / 41,4	65,2 / 34,8	0,163
Ген <i>CYP2C19</i>	Частота генотипов GG / GA / AA	134 (82,2)	58 (73,4)	0,156
		27 (16,6)	18 (22,8)	
		2 (1,2)	3 (3,8)	
	Частота аллелей G / A	90,5 / 9,5	84,8 / 15,2	0,065
Ген <i>P2RY12</i>	Частота генотипов H1H1 / H1H2 / H2H2	113 (69,3)	62 (78,5)	0,275
		48 (29,5)	17 (21,5)	
		2 (1,2)	0	
	Частота гаплотипов H1 / H2	84,0 / 16,0	89,2 / 10,8	0,126
Ген <i>ITGB3</i>	Частота генотипов TT / TC / CC	99 (60,7)	58 (73,4)	0,082
		59 (36,2)	21 (26,6)	
		5 (3,1)	0	
	Частота аллелей T / C	78,8 / 21,2	86,7 / 13,3	0,037

Примечание: p – уровень значимости при сравнении частот генотипов и аллелей между группами больных ИБС, осложненной и не осложненной СД 2-го типа или НТГ.

В то же время среди пациентов с СД 2-го типа и НТГ были более широко распространены такие компоненты метаболического синдрома, как АГ (**p = 0,021**) и ожирение (**p < 0,001**). Кроме того, как видно из таблицы 22, для группы пациентов с сочетанной патологией был значительно выше (**p = 0,019**) риск гипертрофии ЛЖ. Вместе с этим концентрация ОХС, ЛПВП, ЛПНП и триглицеридов была сопоставимой между рассматриваемыми группами (таблица 23 приложения).

Таблица 21 – Тяжесть стенокардии напряжения и ХСН у больных ИБС, осложненной и не осложненной сахарным диабетом 2-го типа

Показатель	Группы пациентов		р
	ИБС	ИБС + СД/НТГ	
Возраст, годы	56 (52; 61) (n = 163)	62 (54; 68) (n = 79)	0,001
Стенокардия напряжения, I / II / III ФК, n (%)	31 (20,8) 66 (44,3) 52 (34,9)	19 (25,7) 34 (45,9) 21 (28,4)	0,550
ХСН, I / II / III ФК, n (%)	45 (29,0) 79 (51,0) 31 (20,0)	18 (23,1) 39 (50,0) 21 (26,9)	0,406
Фракция выброса ЛЖ, %	62 (56; 65) (n = 133)	62 (55; 65) (n = 61)	0,783
Фракция выброса ЛЖ 2, %	64 (58; 68) (n = 98)	62,5 (51,5; 67) (n = 60)	0,198

Примечание: р – уровень значимости различий между группами больных ИБС, осложненной и не осложненной СД 2-го типа или НТГ.

Таблица 22 – Распространенность факторов риска неблагоприятного течения ИБС при наличии и отсутствии сахарного диабета 2-го типа

Показатель	Группы пациентов		р
	ИБС	ИБС + СД/НТГ	
Артериальная гипертензия, n (%) есть / нет	138 (84,7) 25 (15,3)	75 (94,9) 4 (5,1)	0,021
Гипертрофия ЛЖ, n (%) есть / нет	33 (20,2) 130 (79,8)	27 (34,2) 52 (65,8)	0,019
Ожирение, n (%) есть / нет	48 (29,4) 115 (70,6)	43 (54,4) 36 (45,6)	< 0,001
Глюкоза, ммоль/л	5,6 (5,3; 6,0) (n = 143)	6,3 (5,8; 7,3) (n = 67)	< 0,001
Глюкоза 2, ммоль/л	5,7 (5,3; 6,1) (n = 99)	6,3 (5,9; 7,9) (n = 64)	< 0,001

Примечание: р – уровень значимости различий между группами больных ИБС, осложненной и не осложненной СД 2-го типа или НТГ.

Мы провели оценку роли гендерного фактора в распределение генотипов и аллелей между группами больных ИБС, осложненной и не осложненной СД 2-го типа или НТГ. Согласно полученным результатам, среди мужчин без нарушений углеводного обмена частоты генотипов и аллелей изучаемых генов не отличались от частот, наблюдаемых в группе с СД 2-го типа (таблица 24 приложения).

В выборке мужчин больные с сочетанной патологией были старше пациентов без СД 2-го типа. Но тяжесть ФК стенокардии и ХСН, а также фракции выброса ЛЖ были сопоставимыми между рассматриваемыми группами (таблица 25 приложения). В то же время, согласно данным в таблице 26, группа мужчин с ИБС, сопряженной с СД 2-го типа или НТГ, характеризовалась большей частотой АГ, ожирения, гипертрофии ЛЖ и содержанием глюкозы, чем группа без нарушений углеводного обмена. В то же время мужчины без гипергликемии не отличались от пациентов с ИБС, сочетанной с СД, по уровню общего холестерина, ЛПНП и ЛПВП и триглицеридов (таблица 27 приложения).

Таблица 26 – Распространенность факторов риска неблагоприятного течения ИБС у мужчин при наличии и отсутствии сахарного диабета 2-го типа

Показатель	Группы пациентов		p
	ИБС	ИБС + СД/НТГ	
Артериальная гипертензия, n (%)	121 (84,0)	53 (94,6)	0,045
есть / нет	23 (16,0)	3 (5,4)	
Гипертрофия ЛЖ, n (%)	29 (20,1)	20 (35,7)	0,021
есть / нет	115 (79,9)	36 (64,3)	
Ожирение, n (%)	42 (29,2)	29 (51,8)	0,003
есть / нет	102 (70,8)	27 (48,2)	
Глюкоза, ммоль/л	5,6 (5,3; 6,0) (n = 127)	6,4 (5,8; 7,4) (n = 50)	< 0,001
Глюкоза 2, ммоль/л	5,7 (5,3; 6,0) (n = 89)	6,3 (5,9; 7,9) (n = 45)	< 0,001

Примечание: p – уровень значимости различий между группами больных ИБС, осложненной и не осложненной СД 2-го типа или НТГ.

Как и в выборке мужчин, у женщин распределение частот генотипов и аллелей в группе без сахарного диабета и НТГ достоверно не отличалось от частоты встречаемости полиморфных вариантов изучаемых генов в группе сочетанной патологии (таблица 28 приложения). Как демонстрируют таблицы 29 (в приложении) и 30, в выборке женщин

группы ИБС + СД/НТГ и ИБС без СД были сопоставимыми не только по тяжести стенокардии, ХСН и фракции выброса ЛЖ, но и не имели различий по частоте АГ и гипертрофии ЛЖ. И хотя у женщин с патологией углеводного обмена чаще встречалось ожирение, полученная тенденция не была значимой ($p = 0,059$) (таблица 30). Кроме того, группы женщин без нарушения углеводного обмена и имеющие СД 2-го типа или НТГ были сопоставимыми по показателям липидного обмена (таблица 31 приложения).

Таблица 30 – Распространенность факторов риска неблагоприятного течения ИБС у женщин при наличии и отсутствии сахарного диабета 2-го типа

Показатель	Группы пациентов		p
	ИБС	ИБС + СД/НТГ	
Артериальная гипертензия, n (%)	17 (89,5)	22 (95,7)	0,581
есть / нет	2 (10,5)	1 (4,3)	
Гипертрофия ЛЖ, n (%)	4 (21,1)	7 (30,4)	0,491
есть / нет	15 (78,9)	16 (69,6)	
Ожирение, n (%)	6 (31,6)	14 (60,9)	0,059
есть / нет	13 (68,4)	9 (39,1)	
Глюкоза, ммоль/л	5,7 (5,5; 6,0) (n = 16)	6,2 (5,8; 7,2) (n = 17)	0,006
Глюкоза 2, ммоль/л	5,9 (5,3; 6,2) (n = 10)	6,3 (5,9; 7,5) (n = 19)	0,031

Примечание: p – уровень значимости различий между группами больных ИБС, осложненной и не осложненной СД 2-го типа или НТГ.

Таким образом, описанные выше результаты показывают, что у пациентов, имеющих сочетанное развитие ИБС и СД 2-го типа, ниже частота генотипа -786СС гена *NOS3* и менее распространен аллель 1565С гена *ITGB3*, чем в группе пациентов без СД 2-го типа. По частотам генотипов и аллелей генов *ACE*, *CYP2C19* и *P2RY12* рассматриваемые выборки были одинаковыми, причем и при разделении по гендерному признаку. Тяжесть ФК стенокардии и ХСН в тех случаях, когда ИБС сопряжена с СД 2-го типа или НТГ, была такой же, как в группе больных без нарушений углеводного обмена. Но мужчины с сочетанной патологией имели больший риск развития артериальной гипертензии, ожирения, а также осложнения в виде гипертрофии ЛЖ.

3.3.3. Ассоциация I/D полиморфизма гена ACE с факторами риска неблагоприятного течения ишемической болезни сердца

В данном разделе мы оценили частоту встречаемости стенокардии напряжения и ХСН ФК I, II, III и распространенность метаболических факторов риска ИБС у носителей генотипов II, ID, DD полиморфизма I/D гена ACE.

Согласно результатам в таблице 32, сопоставление выборок пациентов с генотипами II, ID и DD не выявило различий в частоте I, II, III ФК как стенокардии ($p = 0,164$), так и ХСН ($p = 0,193$), а также фракции выброса ЛЖ. Но при сравнении двух популяционных пропорций среди носителей генотипа DD была установлена большая распространенность стенокардии II ФК, чем среди гомозигот II (50,0% против 31,7%, $p = 0,039$). В то же время носители генотипа II чаще страдали ХСН наиболее тяжелого III ФК по сравнению с гетерозиготами ID (30,6% против 16,3%, $p = 0,031$).

Таблица 32 – Ассоциация I/D полиморфизма гена ACE с тяжестью течения ишемической болезни сердца

Показатель	Группы пациентов			p
	II	ID	DD	
Возраст, годы	58 (54; 64) (n = 63)	58 (52; 63) (n = 106)	56 (52; 63) (n = 73)	0,475
Стенокардия напряжения, I / II / III ФК, n (%)	16 (26,7) 19 (31,7)* 25 (41,6)	23 (22,8) 50 (49,5) 28 (27,7)	11 (17,7) 31 (50,0)* 20 (32,3)	0,164
ХСН, I / II / III ФК, n (%)	13 (21,0) 30 (48,4) 19 (30,6)*	34 (32,7) 53 (51,0) 17 (16,3)*	16 (23,9) 35 (52,2) 16 (23,9)	0,193
Фракция выброса ЛЖ, %	64 (56; 67) (n = 53)	61 (55; 65) (n = 81)	63 (55; 65) (n = 60)	0,310
Фракция выброса ЛЖ 2, %	63 (54,5; 66,5) (n = 47)	62 (57,5; 67) (n = 68)	66 (56,5; 69) (n = 43)	0,149

Примечание: p – уровень значимости различий между группами носителей генотипов II, ID, DD; * – $p < 0,05$ при сравнении двух пропорций (использован z тест, пояснение в тексте стр. 64).

Результаты, приведенные в таблице 33, показывают, что носители генотипов II, ID и DD достоверно не различались по частоте АГ ($p = 0,075$). Но при сравнении гетерозигот ID с гомозиготами DD обнаружено, что доля больных АГ больше среди носителей генотипа ID (91,5% против 80,8%, $p = 0,036$). В то же время у пациентов с генотипами ID и DD реже встречалась гипертрофия ЛЖ ($p = 0,035$). При этом в общей выборке больных ИБС мы не обнаружили ассоциации полиморфизма I/D гена ACE с частотой СД 2-го типа, НТГ и ожирения. Содержание глюкозы крови, а также показатели липидограммы (таблица 34 приложения) были соизмеримыми у носителей разных генотипов.

Таблица 33 – Ассоциация I/D полиморфизма гена ACE с предикторами неблагоприятного течения ишемической болезни сердца

Показатель	Группы пациентов			p
	II	ID	DD	
Артериальная гипертензия, n (%)	57 (90,5)	97 (91,5)*	59 (80,8)*	0,075
есть / нет	6 (9,5)	9 (8,5)	14 (19,2)	
Гипертрофия ЛЖ, n (%)	23 (36,5)	20 (18,9)	17 (23,3)	0,035
есть / нет	40 (63,5)	86 (81,1)	56 (76,7)	
Ожирение, n (%)	18 (28,6)	44 (41,5)	29 (39,7)	0,221
есть / нет	45 (71,4)	62 (58,5)	44 (60,3)	
Нарушение обмена углеводов, n (%)				0,428
- сахарный диабет 2 типа	12 (19,0)	20 (18,9)	14 (19,2)	
- НТГ	13 (20,6)	11 (10,4)	9 (12,3)	
- норма	38 (60,4)	75 (70,7)	50 (68,5)	
Глюкоза, ммоль/л	5,7 (5,4; 6,3) (n = 59)	5,8 (5,3; 6,1) (n = 90)	5,8 (5,5; 6,3) (n = 61)	0,329
Глюкоза 2, ммоль/л	5,9 (5,4; 6,4) (n = 49)	5,8 (5,5; 6,3) (n = 70)	6,0 (5,5; 6,7) (n = 44)	0,703

Примечание: p – уровень значимости различий между группами носителей генотипов II, ID, DD; * – $p < 0,05$ при сравнении двух пропорций (использован z тест, пояснение в тексте стр. 65).

Далее был проведен сравнительный анализ встречаемости I, II, III ФК стенокардии и ХСН и сопутствующих факторов риска ИБС между носителями разных генотипов с учетом гендерной принадлежности. Среди мужчин обнаружена схожая частота стенокардии I, II, III ФК при носительстве генотипов II, ID и DD. Мы не получили значимых различий по тяжести ФК ХСН при сравнении трех групп генотипов II, ID и DD. Но при оценке

встречаемости ХСН ФК III с использованием z-теста установлено, что частота III ФК выше у гомозигот II, чем у носителей гетерозиготного генотипа ID (31,9% против 14,1%, $p = 0,014$). Однако фракция выброса ЛЖ была сопоставимой у носителей разных полиморфных вариантов гена ACE (таблица 35).

Таблица 35 – Ассоциация I/D полиморфизма гена ACE с тяжестью течения ишемической болезни сердца у мужчин

Показатель	Группы пациентов			p
	II	ID	DD	
Возраст, годы	59 (54; 65) (n = 48)	57 (52; 63) (n = 94)	56 (51; 63) (n = 58)	0,352
Стенокардия напряжения, I / II / III ФК, n (%)	13 (28,9) 15 (33,3) 17 (37,8)	22 (24,4) 44 (48,9) 24 (26,7)	8 (16,3) 26 (53,1) 15 (30,6)	0,273
ХСН, I / II / III ФК, n (%)	9 (19,2) 23 (48,9) 15 (31,9)*	30 (32,6) 49 (53,3) 13 (14,1)*	11 (20,7) 29 (54,7) 13 (24,6)	0,089
Фракция выброса ЛЖ, %	63 (55; 66) (n = 42)	61,5 (56; 65) (n = 72)	63 (54; 65) (n = 49)	0,620
Фракция выброса ЛЖ 2, %	62 (54; 65) (n = 37)	62 (56; 67) (n = 60)	65,5 (55; 69) (n = 34)	0,154

Примечание: p – уровень значимости различий между группами носителей генотипов II, ID, DD; * – $p < 0,05$ при сравнении двух пропорций (использован z тест, пояснение в тексте стр. 66).

Данные в таблице 36 демонстрируют, что в выборке мужчин случаи АГ, ожирения и нарушений углеводного обмена встречались с равнозначной частотой среди носителей генотипов II, ID и DD. Но в группе носителей генотипа II гипертрофия ЛЖ оказалась более распространена, чем в группах генотипов ID и DD ($p = 0,008$). Вместе с этим между носителями разных генотипов I/D полиморфизма мы не обнаружили значимых различий по уровню ОХС, ЛПНП, ЛПВП и триглицеридов (таблица 37 приложения).

В то же время среди женщин носители генотипов II, ID и DD не имели статистически значимых расхождений по тяжести ФК стенокардии и ХСН и фракции выброса ЛЖ (таблица 38 приложения).

Таблица 36 – Ассоциация I/D полиморфизма гена ACE с предикторами неблагоприятного течения ИБС у мужчин

Показатель	Группы пациентов			p
	II	ID	DD	
Артериальная гипертензия, n (%) есть / нет	42 (87,5) 6 (12,5)	85 (90,4) 9 (9,6)	47 (81,0) 11 (19,0)	0,245
Гипертрофия ЛЖ, n (%) есть / нет	19 (39,6) 29 (60,4)	15 (16,0) 79 (84,0)	15 (25,9) 43 (74,1)	0,008
Ожирение, n (%) есть / нет	13 (27,1) 35 (72,9)	35 (37,2) 59 (62,8)	23 (39,7) 35 (60,3)	0,360
Нарушение обмена углеводов, n (%) - сахарный диабет 2 типа - НТГ - норма	10 (20,8) 9 (18,8) 29 (60,4)	13 (13,8) 9 (9,6) 72 (76,6)	10 (17,2) 5 (8,6) 43 (74,2)	0,278
Глюкоза, ммоль/л	5,7 (5,3; 6,3) (n = 45)	5,7 (5,3; 6,0) (n = 81)	6,0 (5,5; 6,3) (n = 51)	0,135
Глюкоза 2, ммоль/л	6,0 (5,4; 6,5) (n = 38)	5,8 (5,5; 6,2) (n = 61)	5,9 (5,4; 6,5) (n = 35)	0,629

Примечание: p – уровень значимости различий между группами носителей генотипов II, ID, DD.

Результаты в таблице 39 демонстрируют, что в выборке женщин, как и среди мужчин, носители разных вариантов гена ACE были сопоставимыми по частоте случаев АГ. Но, в отличие от мужчин, женщины с разными генотипами имели равный риск развития гипертрофии ЛЖ. В то же время у носителей генотипа ID регистрировался более высокий уровень глюкозы, чем у гомозигот II и DD при первичной госпитализации (**p = 0,043**). Согласно результатам в таблице 40, женщины, гомозиготные по аллелю I, отличались повышенным уровнем ОХС (**p = 0,032**), а у гетерозигот ID наблюдался наибольший уровень триглицеридов (**p = 0,031**).

Проведена оценка сочетанного влияния I/D полиморфизма гена ACE и нарушений углеводного обмена на тяжесть стенокардии и ХСН, а также их ассоциации с другими предикторами ИБС, как в общей выборке пациентов, так и отдельно у мужчин и женщин.

Таблица 39 – Ассоциация I/D полиморфизма гена ACE с предикторами неблагоприятного течения ИБС у женщин

Показатель	Группы пациентов			p
	II	ID	DD	
Артериальная гипертензия, n (%) есть / нет	15 (100) 0	12 (100) 0	12 (80,0) 3 (20,0)	0,098
Гипертрофия ЛЖ, n (%) есть / нет	4 (26,7) 11 (73,3)	5 (41,7) 7 (58,3)	2 (13,3) 13 (86,7)	0,258
Ожирение, n (%) есть / нет	5 (33,3) 10 (66,7)	9 (75,0) 3 (25,0)	6 (40,0) 9 (60,0)	0,075
Нарушение обмена углеводов, n (%) - сахарный диабет 2 типа - НТГ - норма	2 (13,3) 4 (26,7) 9 (60,0)	7 (58,3) 2 (16,7) 3 (25,0)	4 (26,7) 4 (26,7) 7 (46,6)	0,184
Глюкоза, ммоль/л	5,8 (5,4; 6,2) (n = 14)	6,5 (6,0; 7,2) (n = 9)	5,7 (5,5; 6,2) (n = 10)	0,043
Глюкоза 2, ммоль/л	5,9 (5,6; 6,3) (n = 11)	6,3 (5,8; 8,7) (n = 9)	6,3 (5,9; 6,9) (n = 9)	0,277

Примечание: p – уровень значимости различий между группами носителей генотипов II, ID, DD.

Таблица 40 – Показатели липидного обмена у женщин с генотипами II, ID и DD гена ACE

Показатель	Группы пациентов			p
	II	ID	DD	
Общий холестерин, ммоль/л	5,8 (4,9; 6,7) (n = 15)	5,1 (4,4; 6,3) (n = 12)	4,4 (4,0; 4,9) (n = 14)	0,032
ЛПВП, ммоль/л	1,05 (1,02; 1,20) (n = 6)	1,05 (0,99; 1,17) (n = 7)	1,53 (1,12; 1,54) (n = 5)	0,257
ЛПНП, ммоль/л	4,06 (2,37; 4,28) (n = 6)	2,96 (2,44; 3,98) (n = 7)	2,43 (2,08; 2,84) (n = 4)	0,227
Триглицериды, ммоль/л	1,40 (1,02; 1,98) (n = 15)	2,26 (1,62; 2,76) (n = 11)	1,33 (0,91; 1,92) (n = 14)	0,031

Примечание: p – уровень значимости различий между носителями генотипов II, ID, DD.

Согласно данным в таблице 41, в общей группе пациентов без СД 2-го типа между носителями генотипов II, ID, DD наблюдалась тенденция к разному распределению случаев стенокардии ФК I, II и III ($p = 0,056$). При этом гомозиготы II отличались меньшей частотой ФК II стенокардии, чем гетерозиготы ID (27,0% против 52,8%, $p = 0,011$), и большей частотой III ФК (48,6% против 25,0%, $p = 0,013$). В то же время в группе больных ИБС и СД 2-го типа распределение стенокардии I, II, III ФК было одинаковым между носителями разных генотипов ($p = 0,692$). И в группе больных ИБС без гипергликемии, и в группе с сочетанной патологией носители разных полиморфных вариантов гена ACE были сопоставимыми по частоте ФК I, II и III ХСН. Но в выборке пациентов без СД 2-го типа и НТГ, являющихся носителями генотипа DD, после стентирования отмечена более высокая фракция выброса ЛЖ по сравнению с носителями генотипов II и ID ($p = 0,037$). Вместе с этим при первичной госпитализации ни в одной из рассматриваемых групп подобные различия мы не выявили.

Как следует из результатов, приведенных в таблице 42, среди пациентов, включенных в группу ИБС, осложненную СД 2-го типа, носители генотипа DD имели меньшую встречаемость АГ, чем носители генотипов II и ID ($p = 0,006$). В то же время в группе больных ИБС без патологии углеводного обмена число случаев АГ не зависело от генотипа. Но только в выборке пациентов без СД 2-го типа гомозиготы II характеризовались достоверно ($p = 0,020$) большим риском гипертрофии ЛЖ по сравнению с носителями других генотипов.

В обеих рассматриваемых выборках пациенты с генотипами II, ID и DD имели сопоставимые частоты случаев ожирения и уровень глюкозы в период имплантации стента. Однако при обследовании через 12 – 24 месяца в группе сочетанной патологии наблюдались статистически значимые ($p = 0,042$) различия в концентрации глюкозы, причем наименьшее содержание было отмечено у гомозигот II. В то же время в выборке больных ИБС без нарушений углеводного обмена уровень глюкозы у носителей разных полиморфных вариантов гена ACE оказался сходным ($p = 0,354$).

И в группе без СД, и в группе больных ИБС + СД/НТГ носители разных генотипов имели соизмеримые значения ОХС, триглицеридов и ЛПВП. В то же время в группе без сопутствующей патологии гомозиготы II отличались наибольшим уровнем ЛПНП ($p = 0,043$), что является фактором риска прогрессирования атеросклероза (таблица 43).

Таблица 41 – Ассоциация I/D полиморфизма гена ACE с тяжестью течения ИБС при наличии и отсутствии сахарного диабета

Показатель	Группы пациентов						p; p1
	ИБС			ИБС + СД/НТГ			
	II	ID	DD	II	ID	DD	
Возраст, годы	58 (54; 62) (n = 38)	56 (52; 61) (n = 75)	55 (51; 59) (n = 50)	61 (55; 68) (n = 25)	61 (53; 66) (n = 31)	62 (55; 69) (n = 23)	0,332; 0,929
Стенокардия напряжения, I / II / III ФК, n (%)	9 (24,3) 10 (27,0)* 18 (48,7) [#]	16 (22,2) 38 (52,8)* 18 (25,0) [#]	6 (15,0) 18 (45,0) 16 (40,0)	7 (30,4) 9 (39,2) 7 (30,4)	7 (24,1) 12 (41,4) 10 (34,5)	5 (23,8) 12 (57,1) 4 (19,1)	0,056; 0,692
ХСН, I / II / III ФК, n (%)	8 (21,1) 20 (52,6) 10 (26,3)	24 (32,9) 39 (53,4) 10 (13,7)	13 (29,5) 20 (45,5) 11 (25,0)	5 (20,8) 10 (41,7) 9 (37,5)	10 (32,3) 14 (45,2) 7 (22,5)	3 (13,0) 15 (65,2) 5 (21,8)	0,363; 0,270
Фракция выброса ЛЖ, %	64 (58; 68) (n = 35)	61 (56; 65) (n = 57)	63 (55; 65) (n = 41)	62 (54; 66) (n = 18)	62 (53; 67) (n = 24)	63 (57; 65) (n = 19)	0,266; 0,888
Фракция выброса ЛЖ 2, %	63 (57; 65) (n = 26)	63 (58; 67) (n = 46)	67 (59; 69) (n = 26)	64 (52; 67) (n = 21)	62 (50; 67) (n = 22)	63 (54; 66) (n = 17)	0,037; 0,984

Примечание: p – уровень значимости различий между группами носителей генотипов II, ID, DD в выборке больных ИБС без СД и НТГ; p1 – уровень значимости различий между группами носителей генотипов II, ID, DD в выборке больных ИБС и СД/НТГ; * и [#] – p < 0,05 при сравнении двух пропорций (использован z тест, пояснение в тексте стр. 69).

Таблица 42 – Ассоциация I/D полиморфизма гена ACE с предикторами неблагоприятного течения ИБС при наличии и отсутствии сахарного диабета

Показатель	Группы пациентов						p; p1
	ИБС			ИБС + СД/НТГ			
	II	ID	DD	II	ID	DD	
Артериальная гипертензия, n (%)	32 (84,2)	66 (88,0)	40 (80,0)	25 (100)	31 (100)	19 (82,6)	0,476;
есть / нет	6 (15,8)	9 (12,0)	10 (20,0)	0	0	4 (17,4)	0,006
Гипертрофия ЛЖ, n (%)	13 (34,2)	9 (12,0)	11 (22,0)	10 (40,0)	11 (35,5)	6 (26,1)	0,020;
есть / нет	25 (65,8)	66 (88,0)	39 (78,0)	15 (60,0)	20 (64,5)	17 (73,9)	0,586
Ожирение, n (%)	7 (18,4)	26 (34,7)	15 (30,0)	11 (44,0)	18 (58,1)	14 (60,9)	0,200;
есть / нет	31 (81,6)	49 (65,3)	35 (70,0)	14 (56,0)	13 (41,9)	9 (39,1)	0,439
Глюкоза, ммоль/л	5,4 (5,3; 5,9)	5,6 (5,3; 6,0)	5,7 (5,4; 6,1)	6,5 (6,0; 8,2)	6,3 (5,8; 7,2)	6,4 (6,1; 7,1)	0,147;
	(n = 37)	(n = 64)	(n = 42)	(n = 22)	(n = 26)	(n = 19)	0,786
Глюкоза 2, ммоль/л	5,9 (5,4; 6,2)	5,6 (5,3; 5,8)	5,7 (5,2; 6,1)	5,9 (5,7; 6,6)	6,4 (6,1; 9,3)	6,6 (6,0; 7,9)	0,354;
	(n = 27)	(n = 46)	(n = 26)	(n = 22)	(n = 24)	(n = 18)	0,042

Примечание: p – уровень значимости различий между группами носителей генотипов II, ID, DD в выборке больных ИБС без СД и НТГ; p1 – уровень значимости различий между группами носителей генотипов II, ID, DD в выборке больных ИБС и СД/НТГ.

Таблица 43 – Показатели липидного обмена у носителей генотипов II, ID и DD гена ACE, больных сахарным диабетом и без него

Показатель	Группы пациентов						p; p1
	ИБС			ИБС + СД/НТГ			
	II	ID	DD	II	ID	DD	
Общий холестерин, ммоль/л	5,2 (4,4; 6,5) (n = 38)	4,8 (4,3; 6,1) (n = 74)	4,9 (4,1; 5,6) (n = 49)	4,9 (4,2; 6,4) (n = 25)	5,1 (4,4; 5,8) (n = 31)	4,4 (4,0; 5,1) (n = 23)	0,483; 0,150
ЛПВП, ммоль/л	1,08 (1,02; 1,28) (n = 16)	1,10 (0,93; 1,24) (n = 28)	0,98 (0,88; 1,23) (n = 16)	1,12 (0,91; 1,37) (n = 10)	0,99 (0,89; 1,15) (n = 14)	1,06 (0,90; 1,12) (n = 13)	0,395; 0,560
ЛПНП, ммоль/л	4,04 (2,97; 4,78) (n = 15)	2,64 (2,32; 3,25) (n = 28)	3,09 (2,37; 3,86) (n = 15)	2,55 (2,04; 3,78) (n = 10)	3,18 (2,28; 4,79) (n = 14)	2,30 (1,87; 2,81) (n = 12)	0,043; 0,108
Триглицериды, ммоль/л	1,44 (1,10; 2,07) (n = 38)	1,58 (1,24; 2,13) (n = 74)	1,54 (1,15; 2,34) (n = 49)	1,70 (1,29; 2,16) (n = 25)	1,86 (1,50; 2,34) (n = 29)	1,77 (1,14; 2,45) (n = 23)	0,656; 0,442

Примечание: p – уровень значимости различий между группами носителей генотипов II, ID, DD в выборке больных ИБС без СД и НТГ;

p1 – уровень значимости различий между группами носителей генотипов II, ID, DD в выборке больных ИБС и СД/НТГ.

Согласно результатам, продемонстрированным в таблице 44, среди мужчин, как в группе без СД 2-го типа и НТГ, так и в группе больных сочетанной патологией, мы не выявили достоверных различий по частоте стенокардии I, II и III ФК между носителями генотипов II, ID и DD (таблица 44). Также не были получены статистически значимые различия по частоте ХСН I, II и III ФК ($p = 0,070$) при сравнении всех трех групп носителей генотипов II, ID и DD. Однако при сравнении популяционных пропорций с помощью z теста в группе с сочетанной патологией обнаружено, что ФК II ХСН почти в 2 раза чаще регистрировался у носителей генотипа DD, чем у гомозигот II (73,3% против 38,9%, $p = 0,048$). Но в группе без нарушений углеводного обмена у носителей генотипа II оказалась наименьшей фракция выброса ЛЖ при повторной госпитализации ($p = 0,048$).

Результаты, представленные в таблице 45, показывают, что для мужчин с ИБС, осложненной СД 2-го типа, наименьшая частота АГ выявлена для носителей генотипа DD ($p = 0,016$). В выборке мужчин без СД 2-го типа наблюдались различия между генотипами по частоте гипертрофии ЛЖ ($p = 0,017$), при этом наибольший риск отмечен у носителей генотипа II. Кроме того, у пациентов с генотипом II зарегистрирован повышенный уровень ЛПНП ($p = 0,028$) (таблица 46).

В выборке женщин мы не выявили ассоциации I/D полиморфизма гена ACE с тяжестью стенокардии напряжения, ХСН и фракцией выброса ЛЖ у пациентов с СД 2-го типа. Однако в группе без патологии углеводного обмена, согласно данным в таблице 47, носители генотипа ID характеризовались меньшей фракцией выброса ЛЖ, чем носители других генотипов ($p = 0,024$ и $p = 0,038$). У женщин, больных ИБС, ни в случае монопатологии, ни в группе с сочетанной патологией мы не обнаружили статистически значимой ассоциации полиморфизма I/D гена ACE с такими факторами риска неблагоприятного течения ИБС, как АГ, гипертрофия ЛЖ, ожирение или повышенный уровень глюкозы (таблица 48 приложения). Но при этом в группе ИБС + СД/НТГ у гомозигот II зарегистрирована повышенная концентрация ОХС ($p = 0,030$), а у носителей генотипа ID отмечен наибольший уровень триглицеридов ($p = 0,031$) (таблица 49).

Таблица 44 – Ассоциация I/D полиморфизма гена ACE с тяжестью течения ИБС при наличии и отсутствии сахарного диабета у мужчин

Показатель	Группы пациентов						p; p1
	ИБС			ИБС + СД/НТГ			
	II	ID	DD	II	ID	DD	
Возраст, годы	58 (53; 61)	56 (52; 61)	56 (51; 60)	64 (59; 69)	61 (50; 65)	62 (55; 69)	0,684;
	(n = 29)	(n = 72)	(n = 43)	(n = 19)	(n = 22)	(n = 15)	0,466
Стенокардия напряжения, I / II / III ФК, n (%)	8 (28,6)	16 (23,2)	6 (17,6)	5 (29,4)	6 (28,6)	2 (13,3)	0,296;
	8 (28,6)	35 (50,7)	16 (47,1)	7 (41,2)	9 (42,8)	10 (66,7)	
	12 (42,8)	18 (26,1)	12 (35,3)	5 (29,4)	6 (28,6)	3 (20,0)	
ХСН, I / II / III ФК, n (%)	6 (20,7)	23 (32,9)	10 (26,3)	3 (16,7)	7 (31,8)	1 (6,7)	0,470;
	16 (55,2)	37 (52,9)	18 (47,4)	7 (38,9)*	12 (54,6)	11 (73,3)*	
	7 (24,1)	10 (14,2)	10 (26,3)	8 (44,4)	3 (13,6)	3 (20,0)	
Фракция выброса ЛЖ, %	63 (54; 66)	61 (56; 65)	61 (54; 64)	64 (59; 66)	62 (51; 66)	63 (58; 65)	0,621;
	(n = 28)	(n = 54)	(n = 35)	(n = 14)	(n = 18)	(n = 14)	0,708
Фракция выброса ЛЖ 2, %	62 (56; 64)	65 (59; 68)	67 (59; 69)	63 (53; 67)	59 (49; 65)	61 (54; 66)	0,048;
	(n = 21)	(n = 43)	(n = 24)	(n = 16)	(n = 17)	(n = 10)	0,658

Примечание: p – уровень значимости различий между группами носителей генотипов II, ID, DD в выборке больных ИБС без СД и НТГ;

p1 – уровень значимости различий между группами носителей генотипов II, ID, DD в выборке больных ИБС и СД/НТГ; * – p < 0,05 при сравнении двух пропорций (использован z тест, пояснение в тексте стр. 73).

Таблица 45 – Ассоциация I/D полиморфизма гена ACE с предикторами неблагоприятного течения ИБС при наличии и отсутствии сахарного диабета у мужчин

Показатель	Группы пациентов						p; p1
	ИБС			ИБС + СД/НТГ			
	II	ID	DD	II	ID	DD	
Артериальная гипертензия, n (%)	23 (79,3)	63 (87,5)	35 (81,4)	19 (100)	22 (100)	12 (80,0)	0,473;
есть / нет	6 (20,7)	9 (12,5)	8 (18,6)	0	0	3 (20,0)	0,016
Гипертрофия ЛЖ, n (%)	10 (34,5)	8 (11,1)	11 (25,6)	9 (47,4)	7 (31,8)	4 (26,7)	0,017;
есть / нет	19 (65,5)	64 (88,9)	32 (74,4)	10 (52,6)	15 (68,2)	11 (73,3)	0,406
Ожирение, n (%)	4 (13,8)	24 (33,3)	14 (32,6)	9 (47,4)	11 (50,0)	9 (60,0)	0,125;
есть / нет	25 (86,2)	48 (66,7)	29 (67,4)	10 (52,6)	11 (50,0)	6 (40,0)	0,793
Глюкоза, ммоль/л	5,4 (5,2; 5,9)	5,6 (5,3; 6,0)	5,7 (5,4; 6,1)	6,7 (5,9; 8,7)	6,1 (5,6; 7,1)	6,4 (6,1; 7,0)	0,131;
	(n = 29)	(n = 61)	(n = 37)	(n = 16)	(n = 20)	(n = 14)	0,338
Глюкоза 2, ммоль/л	5,9 (5,4; 6,3)	5,6 (5,3; 5,8)	5,6 (5,2; 6,1)	6,0 (5,7; 7,1)	6,4 (6,1; 9,0)	6,7 (6,1; 8,1)	0,333;
	(n = 22)	(n = 43)	(n = 24)	(n = 16)	(n = 18)	(n = 11)	0,225

Примечание: p – уровень значимости различий между группами носителей генотипов II, ID, DD в выборке больных ИБС без СД и НТГ;

p1 – уровень значимости различий между группами носителей генотипов II, ID, DD в выборке больных ИБС и СД/НТГ.

Таблица 46 – Показатели липидного обмена у мужчин с генотипами II, ID и DD гена ACE, больных сахарным диабетом и без него

Показатель	Группы пациентов						p; p1
	ИБС			ИБС + СД/НТГ			
	II	ID	DD	II	ID	DD	
Общий холестерин, ммоль/л	5,2 (4,4; 6,5) (n = 29)	4,8 (4,3; 6,2) (n = 71)	4,9 (4,2; 5,6) (n = 43)	4,8 (4,1; 6,0) (n = 19)	5,0 (4,3; 5,7) (n = 22)	4,6 (4,1; 5,3) (n = 15)	0,668; 0,655
ЛПВП, ммоль/л	1,13 (0,97; 1,28) (n = 12)	1,10 (0,91; 1,24) (n = 26)	0,95 (0,88; 1,15) (n = 15)	1,17 (0,86; 1,41) (n = 8)	0,97 (0,89; 1,05) (n = 9)	1,03 (0,87; 1,07) (n = 9)	0,277; 0,379
ЛПНП, ммоль/л	4,04 (2,97; 4,78) (n = 11)	2,53 (2,24; 3,07) (n = 26)	3,19 (2,23; 3,92) (n = 14)	2,41 (1,94; 3,32) (n = 8)	3,19 (2,54; 4,03) (n = 9)	2,31 (1,87; 3,03) (n = 9)	0,028; 0,144
Триглицериды, ммоль/л	1,44 (1,24; 1,96) (n = 29)	1,59 (1,25; 2,09) (n = 71)	1,56 (1,16; 2,41) (n = 43)	1,70 (1,28; 2,22) (n = 19)	1,72 (1,35; 2,07) (n = 21)	1,82 (1,24; 2,90) (n = 15)	0,927; 0,941

Примечание: p – уровень значимости различий между группами носителей генотипов II, ID, DD в выборке больных ИБС без СД и НТГ;

p1 – уровень значимости различий между группами носителей генотипов II, ID, DD в выборке больных ИБС и СД/НТГ.

Таблица 47 – Ассоциация I/D полиморфизма гена ACE с тяжестью течения ИБС при наличии и отсутствии сахарного диабета у женщин

Показатель	Группы пациентов						p; p1
	ИБС			ИБС + СД/НТГ			
	II	ID	DD	II	ID	DD	
Возраст, годы	58 (57; 63) (n = 9)	56 (54; 58) (n = 3)	54 (53; 57) (n = 7)	55 (50; 56) (n = 6)	61 (59; 69) (n = 9)	61 (54; 69) (n = 8)	0,151; 0,213
Стенокардия напряжения, I / II / III ФК, n (%)	1 (11,1) 2 (22,2) 6 (66,7)	0 3 (100) 0	0 2 (33,3) 4 (66,7)	2 (33,3) 2 (33,3) 2 (33,3)	1 (12,5) 3 (37,5) 4 (50,0)	3 (42,9) 3 (42,9) 1 (14,2)	0,160; 0,698
ХСН, I / II / III ФК, n (%)	2 (22,2) 4 (44,4) 3 (33,3)	1 (33,3) 2 (66,7) 0	3 (50,0) 2 (33,3) 1 (16,7)	2 (33,3) 3 (50,0) 1 (16,7)	3 (33,3) 2 (22,2) 4 (44,4)	2 (25,0) 4 (50,0) 2 (25,0)	0,821; 0,788
Фракция выброса ЛЖ, %	68 (65; 70) (n = 7)	53 (48; 56) (n = 3)	65 (64; 67) (n = 6)	57 (53; 64) (n = 4)	64 (57; 67) (n = 6)	60 (55; 61) (n = 5)	0,024; 0,568
Фракция выброса ЛЖ 2, %	64 (63; 66) (n = 5)	58 (58; 59) (n = 3)	72 (68; 75) (n = 2)	67 (47; 67) (n = 5)	69 (65; 70) (n = 5)	65 (55; 67) (n = 7)	0,038; 0,335

Примечание: p – уровень значимости различий между группами носителей генотипов II, ID, DD в выборке больных ИБС без СД и НТГ;
p1 – уровень значимости различий между группами носителей генотипов II, ID, DD в выборке больных ИБС и СД/НТГ.

Таблица 49 – Показатели липидного обмена у женщин с генотипами II, ID и DD гена ACE, больных сахарным диабетом и без него

Показатель	Группы пациентов						p; p1
	ИБС			ИБС + СД/НТГ			
	II	ID	DD	II	ID	DD	
Общий холестерин, ммоль/л	5,5 (4,8; 6,5) (n = 9)	4,8 (4,6; 4,9) (n = 3)	5,0 (4,1; 6,5) (n = 6)	6,2 (4,9; 6,9) (n = 6)	5,3 (4,4; 7,2) (n = 9)	4,3 (3,9; 4,9) (n = 8)	0,620; 0,030
ЛПВП, ммоль/л	1,05 (1,03; 1,27) (n = 4)	1,04 (0,98; 1,09) (n = 2)	1,53 (n = 1)	1,07 (0,93; 1,20) (n = 2)	1,05 (0,99; 1,24) (n = 5)	1,33 (1,01; 1,59) (n = 4)	0,300; 0,633
ЛПНП, ммоль/л	4,12 (3,11; 5,13) (n = 4)	2,86 (2,75; 2,96) (n = 2)	3,09 (n = 1)	3,27 (2,37; 4,17) (n = 2)	3,16 (2,12; 4,79) (n = 5)	2,28 (2,08; 2,43) (n = 3)	0,485; 0,580
Триглицериды, ммоль/л	1,12 (0,85; 2,07) (n = 9)	1,55 (1,28; 2,09) (n = 3)	1,44 (0,91; 1,60) (n = 6)	1,45 (1,35; 1,90) (n = 6)	2,47 (1,71; 2,93) (n = 8)	1,28 (0,99; 2,04) (n = 8)	0,790; 0,031

Примечание: p – уровень значимости различий между группами носителей генотипов II, ID, DD в выборке больных ИБС без СД и НТГ;

p1 – уровень значимости различий между группами носителей генотипов II, ID, DD в выборке больных ИБС и СД/НТГ.

В тех случаях, когда была выявлена ассоциация (в том числе при сравнении пропорций) между I/D полиморфизмом и показателями и предикторами прогрессирования ИБС, мы также рассчитали частоту встречаемости рассматриваемых генотипов среди пациентов с данными параметрами. Результаты представлены на рисунках 5 и 6.

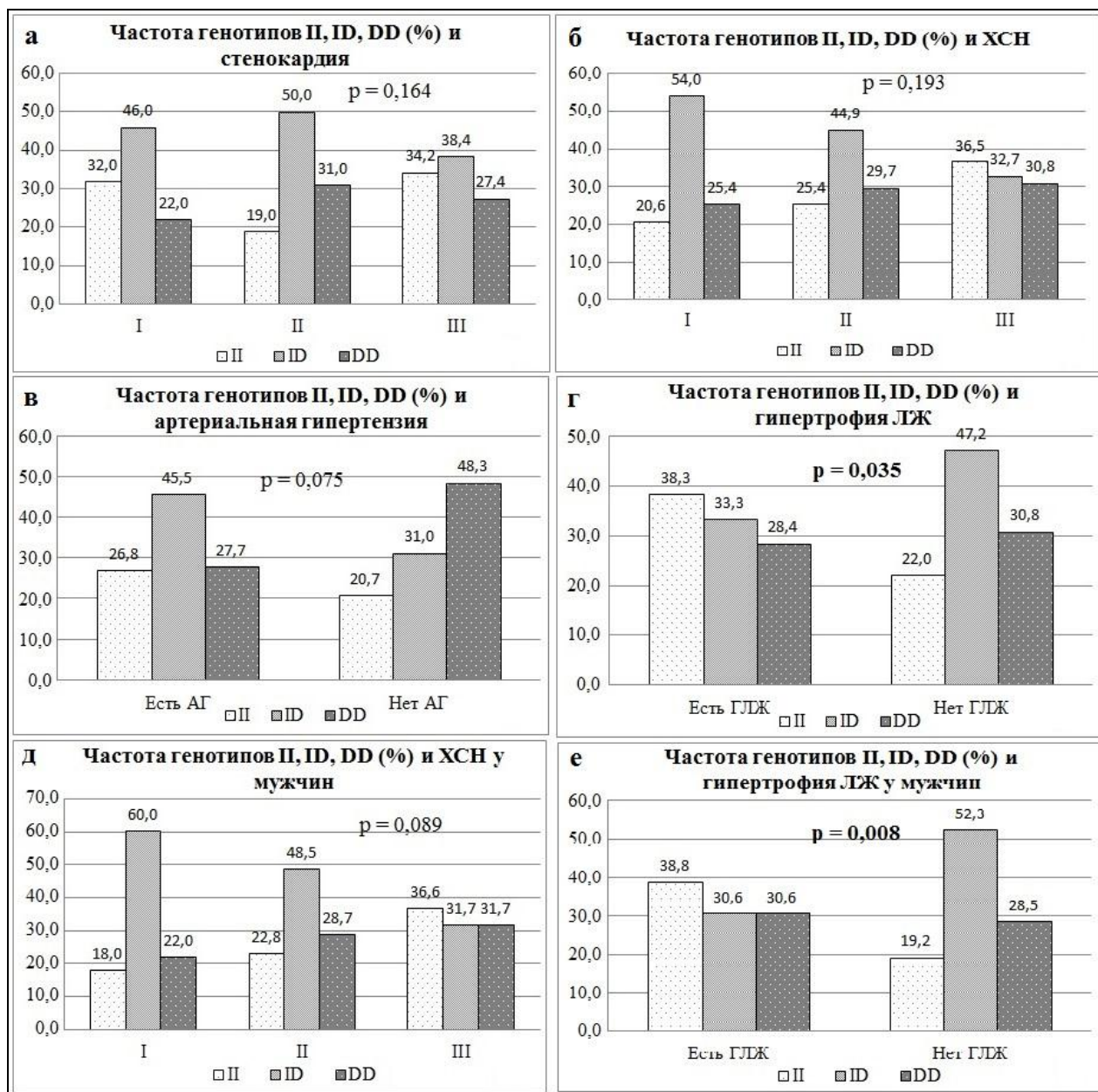


Рисунок 5 – Распределение частот (%) генотипов I/D полиморфизма гена ACE между группами пациентов: а – частота между пациентами с I, II, III ФК стенокардии; б – частота между пациентами с I, II, III ФК ХСН; в – частота между пациентами с АГ; г – частота между пациентами с гипертрофией ЛЖ; д – частота между мужчинами с I, II, III ФК ХСН; е – частота генотипов между мужчинами с гипертрофией ЛЖ.

Примечание: p – уровень значимости различий в распределении частот генотипов II, ID, DD между рассматриваемыми группами больных ИБС.

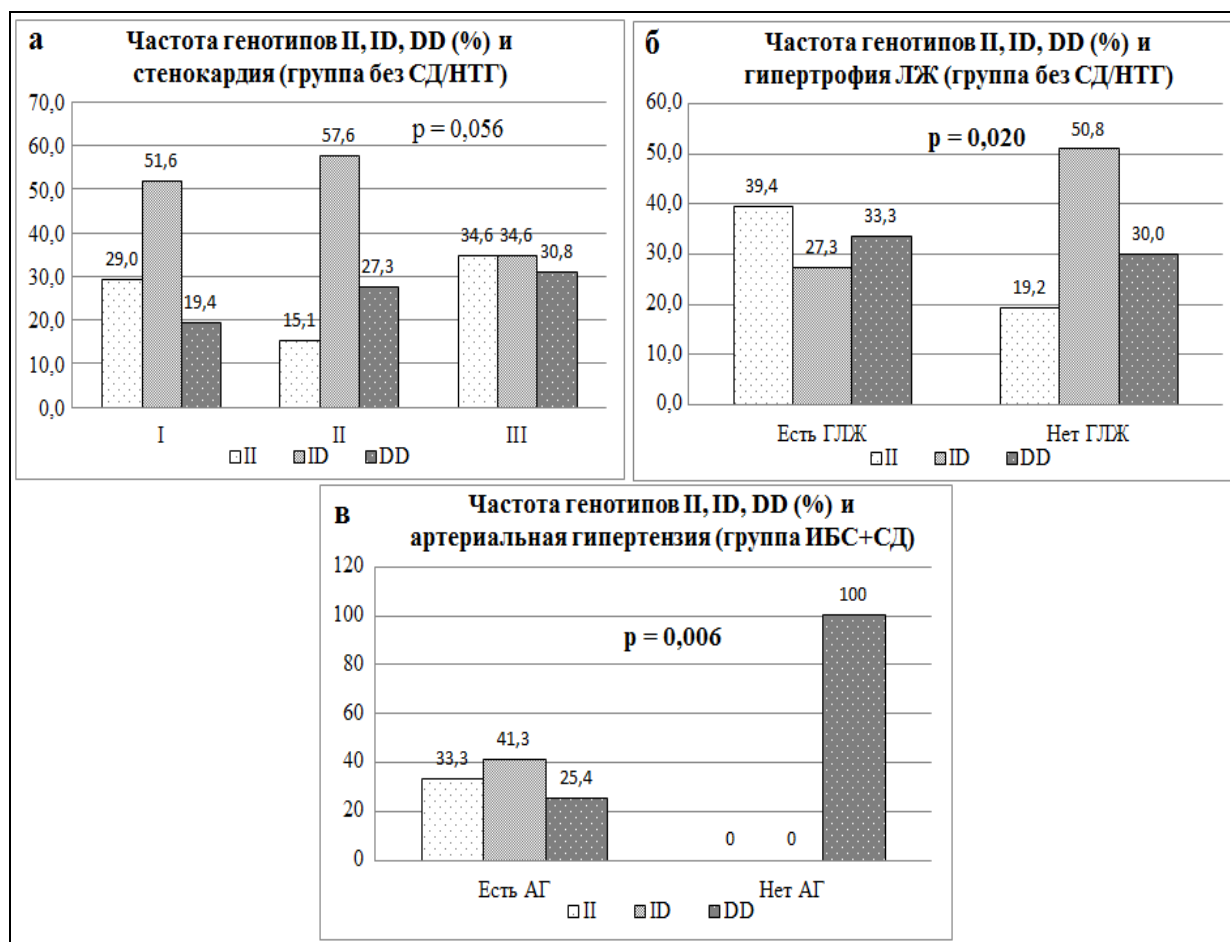


Рисунок 6 – Распределение частот (%) генотипов I/D полиморфизма гена ACE в выборках пациентов с ИБС, осложненной СД 2-го типа и без него: а – частота между пациентами с I, II, III ФК стенокардии в выборке без СД/НТГ; б – частота между пациентами с АГ; в – частота между пациентами с гипертрофией ЛЖ.

Примечание: р – уровень значимости различий в распределении частот генотипов II, ID, DD между рассматриваемыми группами больных ИБС.

По сравнению с вариантом, когда в качестве группирующего признака был выбран генотип пациента, и сравнивалась частота встречаемости патологии (реализован в таблицах), при группировке признаков, представленной в рисунках, не изменялась статистическая значимость ассоциации (отражена уровнем значимости p) между I/D полиморфизмом и рассматриваемым фактором неблагоприятного течения ИБС. Абсолютные частоты для рисунков отражены в соответствующих таблицах: для рисунков 5а и 5б это таблица 32 (стр. 64), для рисунков 5в и 5г – таблица 33 (стр. 65), для рисунка 5д – таблица 35 (стр. 66), для рисунка 5е – таблице 36 (стр. 67), для рисунка 6а – таблица 41 (стр. 70), для рисунков 6б и 6в – таблица 42 (стр. 71).

Таким образом, согласно представленным выше результатам, I/D полиморфизм гена ACE у больных ИБС ассоциирован с тяжестью стенокардии напряжения и ХСН. Оказалось,

что у носителей генотипа II чаще встречались ХСН III ФК и гипертрофия ЛЖ, а в выборке больных ИБС без СД 2-го типа – и стенокардия III ФК. В то же время в выборке больных ИБС, не осложненной СД 2-го типа и НТГ, у носителей генотипа DD отмечена наибольшая фракция выброса ЛЖ. В случае сочетанного развития ИБС и СД 2-го типа среди носителей генотипа DD в меньшей степени была распространена АГ, чем среди носителей генотипов II и ID. Кроме того, в выборке мужчин, не имеющих нарушений углеводного обмена, у гомозигот II зарегистрирован повышенный уровень ЛПНП. В выборке женщин с сочетанной патологией носители генотипа II отличались наиболее высокой концентрацией ОХС.

3.3.4. Ассоциация полиморфизма T-786C гена *NOS3* с факторами риска неблагоприятного течения ишемической болезни сердца

Мы провели сравнительный анализ встречаемости стенокардии напряжения и ХСН ФК I, II, III и факторов риска неблагоприятного течения ИБС у носителей генотипов -786TT, -786TC и -786CC полиморфизма T-786C гена *NOS3* в выборке больных хронической ИБС.

Согласно результатам, представленным в таблице 50, выявлена ассоциация полиморфизма T-786C с тяжестью ФК стенокардии ($p = 0,044$). Так, наблюдалось уменьшение частоты наиболее легкого ФК I стенокардии от 28,9% у носителей генотипа -786TT до 12,1% у носителей генотипа -786CC, преобладание больных со стенокардией II ФК среди гетерозигот -786TC по сравнению с гомозиготами -786TT и наибольшая частота ФК III у гомозигот -786CC. В то же время носители разных генотипов были сопоставимы по встречаемости ХСН I, II и III ФК. Тем не менее, больные с генотипом -786TC отличались от носителей генотипов -786TT и -786CC наименьшей фракцией выброса ЛЖ при первичной госпитализации ($p = 0,033$).

Частоты встречаемости АГ, гипертрофии ЛЖ и ожирения не различались между группами носителей генотипов -786TT, -786TC и -786CC. В то же время наблюдалась тенденция к снижению частоты случаев СД 2-го типа и НТГ у гомозигот -786CC по сравнению с носителями аллеля -786T ($p = 0,069$). При сравнении пропорций выявлено, что пациенты без нарушений углеводного обмена реже встречались и среди гомозигот -786TT

(66,7% против 85,7%, $p = 0,034$), и среди гетерозигот -786ТС (62,5% против 85,7%, $p = 0,01$) по сравнению с носителями генотипа -786СС, причем среди гетерозигот -786ТС чаще встречался СД 2-го типа (24,2% против 8,6%, $p = 0,044$). Но уровень глюкозы у носителей разных аллельных вариантов гена *NOS3* оказался сопоставимым (таблица 51). Однако при генотипе -786ТС отмечено наиболее низкое, а при генотипе -786ТТ наиболее высокое содержание антиатерогенных ЛПВП ($p = 0,023$), что отражено в таблице 52.

Таблица 50 – Ассоциация полиморфизма Т-786С гена *NOS3* с тяжестью течения ишемической болезни сердца

Показатель	Группы пациентов			p
	ТТ	ТС	СС	
Возраст, годы	59 (54; 65) (n = 87)	57 (51; 63) (n = 120)	56 (53; 61) (n = 35)	0,270
Стенокардия напряжения, I / II / III ФК, n (%)	22 (28,9) 25 (32,9) 29 (38,2)	24 (21,2) 59 (52,2) 30 (26,6)	4 (12,1) 15 (45,5) 14 (42,4)	0,044
ХСН, I / II / III ФК, n (%)	21 (25,6) 40 (48,8) 21 (25,6)	30 (25,6) 65 (55,6) 22 (18,8)	12 (35,3) 13 (38,2) 9 (26,5)	0,412
Фракция выброса ЛЖ, %	64 (57; 67) (n = 68)	61 (54; 65) (n = 98)	63 (60; 65) (n = 28)	0,033
Фракция выброса ЛЖ 2, %	64 (58; 69) (n = 59)	62 (54; 67) (n = 77)	65 (60; 67) (n = 22)	0,235

Примечание: p – уровень значимости различий между группами носителей генотипов ТТ, ТС, СС.

Таблица 51 – Ассоциация полиморфизма Т-786С гена *NOS3* с предикторами неблагоприятного течения ишемической болезни сердца

Показатель	Группы пациентов			p
	ТТ	ТС	СС	
Артериальная гипертензия, n (%)	75 (86,2)	107 (89,2)	31 (88,6)	0,806
есть / нет	12 (13,8)	13 (10,8)	4 (11,4)	
Гипертрофия ЛЖ, n (%)	17 (19,5)	37 (30,8)	6 (17,1)	0,094
есть / нет	70 (80,5)	83 (69,2)	29 (82,9)	

Продолжение таблицы 51

Показатель	Группы пациентов			p
	ТТ	ТС	СС	
Ожирение, n (%)	27 (31,0)	48 (40,0)	16 (45,7)	0,238
есть / нет	60 (69,0)	72 (60,0)	19 (54,3)	
Нарушение обмена углеводов, n (%)				0,069
- сахарный диабет 2 типа	14 (16,1)	29 (24,2)*	3 (8,6)*	
- НТГ	15 (17,2)	16 (13,3)	2 (5,7)	
- норма	58 (66,7) [#]	75 (62,5)*	30 (85,7)* [#]	
Глюкоза, ммоль/л	5,7 (5,4; 6,1) (n = 77)	5,9 (5,4; 6,4) (n = 104)	5,7 (5,4; 6,0) (n = 29)	0,125
Глюкоза 2, ммоль/л	5,9 (5,5; 6,4) (n = 61)	6,0 (5,5; 6,5) (n = 80)	5,7 (5,4; 6,0) (n = 22)	0,235

Примечание: p – уровень значимости различий между группами носителей генотипов ТТ, ТС, СС; * и # – p < 0,05 при сравнении двух пропорций (использован z тест, пояснение в тексте стр. 81).

Таблица 52 – Показатели липидного обмена у носителей генотипов -786ТТ, -786ТС, -786СС гена *NOS3*

Показатель	Группы пациентов			p
	ТТ	ТС	СС	
Общий холестерин, ммоль/л	4,9 (4,3; 5,6) (n = 86)	5,0 (4,3; 6,1) (n = 120)	5,4 (4,1; 6,1) (n = 34)	0,895
ЛПВП, ммоль/л	1,23 (1,05; 1,32) (n = 22)	0,99 (0,90; 1,18) (n = 61)	1,06 (0,90; 1,21) (n = 14)	0,023
ЛПНП, ммоль/л	3,16 (2,19; 4,56) (n = 22)	2,75 (2,28; 3,87) (n = 59)	2,92 (2,39; 3,95) (n = 13)	0,467
Триглицериды, ммоль/л	1,55 (1,25; 2,20) (n = 86)	1,60 (1,13; 2,26) (n = 118)	1,73 (1,28; 2,29) (n = 34)	0,793

Примечание: p – уровень значимости различий между группами носителей генотипов ТТ, ТС, СС.

Для дальнейшего анализа мы разделили общую выборку больных ИБС по гендерному признаку. При этом среди мужчин выявлена ассоциация рассматриваемого полиморфизма с тяжестью стенокардии (**p = 0,047**). Так, стенокардия напряжения I ФК наиболее распространена среди носителей генотипа -786ТТ и ее частота наименьшая у гомозигот

-786СС, при этом у носителей аллеля -786С чаще встречается стенокардия II ФК. Вместе с этим, как следует из данных в таблице 53, группы носителей разных генотипов гена *NOS3* были сопоставимы по тяжести течения ХСН. Но при первичной госпитализации у гомозигот -786ТТ регистрировалась наибольшая фракция выброса ЛЖ по сравнению с носителями аллеля -786С ($p = 0,035$). Однако при повторном обследовании через 12 – 24 месяцев между носителями генотипов -786ТТ, -786ТС и -786СС уже не наблюдалось значимых различий в величине фракции выброса ЛЖ ($p = 0,157$).

Таблица 53 – Ассоциация полиморфизма Т-786С гена *NOS3* с тяжестью течения ишемической болезни сердца у мужчин

Показатель	Группы пациентов			p
	ТТ	ТС	СС	
Возраст, годы	59 (54; 66) (n = 70)	57 (51; 63) (n = 98)	56 (53; 61) (n = 32)	0,176
Стенокардия напряжения, I / II / III ФК, n (%)	19 (30,6) 20 (32,3) 23 (37,1)	20 (21,7) 50 (54,4) 22 (23,9)	4 (13,3) 15 (50,0) 11 (36,7)	0,047
ХСН, I / II / III ФК, n (%)	18 (27,3) 31 (47,0) 17 (25,7)	21 (22,1) 57 (60,0) 17 (17,9)	11 (35,5) 13 (41,9) 7 (22,6)	0,300
Фракция выброса ЛЖ, %	64 (59; 67) (n = 56)	61 (53; 64) (n = 81)	63 (60; 65) (n = 26)	0,035
Фракция выброса ЛЖ 2, %	63 (57; 68) (n = 49)	62 (53; 66) (n = 61)	65 (61; 67) (n = 21)	0,157

Примечание: p – уровень значимости различий между группами носителей генотипов ТТ, ТС, СС.

В выборке мужчин среди носителей генотипов -786ТТ, -786ТС и -786СС не было статистически значимых различий по частоте АГ, ожирения, гипертрофии ЛЖ и СД 2-го типа. Уровень глюкозы также был сопоставимым у носителей генотипов полиморфизма Т-786С, как при первичной госпитализации, так и при повторном обследовании (таблица 54 приложения). В то же время мужчины с генотипом -786ТС имели наименьший уровень антиатерогенных ЛПВП, а в случае генотипа -786ТТ он был наибольшим ($p = 0,034$). Но концентрация ОХС, ЛПНП и триглицеридов были одинаковыми между носителями разных генотипов (таблица 55).

Таблица 55 – Показатели липидного обмена у мужчин с генотипами -786ТТ, -786ТС, -786СС гена *NOS3*

Показатель	Группы пациентов			p
	ТТ	ТС	СС	
Общий холестерин, ммоль/л	4,9 (4,3; 5,5) (n = 70)	4,9 (4,2; 5,9) (n = 98)	5,4 (4,0; 6,2) (n = 31)	0,858
ЛПВП, ммоль/л	1,23 (1,05; 1,32) (n = 18)	0,97 (0,87; 1,15) (n = 49)	1,02 (0,90; 1,22) (n = 12)	0,034
ЛПНП, ммоль/л	3,16 (2,13; 4,25) (n = 18)	2,76 (2,25; 3,87) (n = 48)	2,92 (2,43; 4,17) (n = 11)	0,658
Триглицериды, ммоль/л	1,57 (1,27; 2,20) (n = 70)	1,59 (1,15; 2,26) (n = 97)	1,70 (1,30; 2,18) (n = 31)	0,811

Примечание: p – уровень значимости различий между группами носителей генотипов ТТ, ТС, СС.

Результаты аналогичных исследований, выполненных для выборки женщин, показывают отсутствие ассоциации полиморфизма Т-786С гена *NOS3* с тяжестью ФК стенокардии и ХСН. Фракция выброса ЛЖ у носителей разных генотипов также оказалась сопоставимой. Кроме того, мы не нашли достоверных различий между группами -786ТТ, -786ТС и -786СС по частоте случаев АГ, гипертрофии ЛЖ, ожирения, СД 2-го типа и НТГ и концентрации ЛПВП и других показателей липидограммы. Описанные данные отражены в таблицах 56, 57, 58, размещенных в приложении.

Результаты оценки сочетанного влияния полиморфизма Т-786С гена *NOS3* и патологии углеводного обмена на тяжесть течения ИБС в общей выборке пациентов представлены в таблице 59. Согласно полученным данным, в группе больных ИБС без СД 2-го типа носители генотипа -786ТТ были старше, чем носители аллеля -786С (**p = 0,046**), но их фракция выброса ЛЖ была выше (**p = 0,002**) при первичном поступлении, чего не наблюдалось у пациентов с сочетанной патологией. Однако при сравнении групп носителей разных генотипов мы не получили значимой связи полиморфизма с тяжестью ФК стенокардии и ХСН вне зависимости от наличия или отсутствия у больных СД 2-го типа или НТГ.

Таблица 59 – Ассоциация полиморфизма T-786C гена *NOS3* с тяжестью течения ИБС при наличии и отсутствии сахарного диабета

Показатель	Группы пациентов						p; p1
	ИБС			ИБС + СД/НТГ			
	ТТ	ТС	СС	ТТ	ТС	СС	
Возраст, годы	59 (54; 63) (n = 58)	55 (51; 61) (n = 75)	55 (52; 61) (n = 30)	62 (53; 68) (n = 29)	60 (54; 66) (n = 45)	62 (61; 64) (n = 5)	0,046; 0,788
Стенокардия напряжения, I / II / III ФК, n (%)	14 (27,4) 16 (31,4) 21 (41,2)	13 (18,6) 38 (54,3) 19 (27,1)	4 (14,2) 12 (42,9) 12 (42,9)	8 (30,8) 10 (38,4) 8 (30,8)	11 (25,6) 21 (48,8) 11 (25,6)	0 3 (60,0) 2 (40,0)	0,106; 0,691
ХСН, I / II / III ФК, n (%)	12 (22,2) 30 (55,6) 12 (22,2)	22 (30,5) 38 (52,8) 12 (16,7)	11 (37,9) 11 (37,9) 7 (24,2)	9 (32,1) 10 (35,8) 9 (32,1)	8 (17,8) 27 (60,0) 10 (22,2)	1 (20,0) 2 (40,0) 2 (40,0)	0,444; 0,253
Фракция выброса ЛЖ, %	65 (60; 68) (n = 46)	60 (54; 64) (n = 63)	63 (60; 66) (n = 24)	60 (51; 65) (n = 22)	63 (55; 67) (n = 35)	64 (63; 65) (n = 4)	0,002; 0,578
Фракция выброса ЛЖ 2, %	65 (59; 69) (n = 35)	62 (57; 66) (n = 45)	65 (60; 68) (n = 18)	62 (51; 68) (n = 24)	62 (52; 67) (n = 32)	65 (58; 66) (n = 4)	0,207; 0,885

Примечание: p – уровень значимости различий между группами носителей генотипов ТТ, ТС, СС в выборке больных ИБС без СД и НТГ;

p1 – уровень значимости различий между группами носителей генотипов ТТ, ТС, СС в выборке больных ИБС и СД/НТГ.

Согласно данным, представленным в таблице 60, между носителями разных генотипов в обеих рассматриваемых группах наблюдалась близкая частота случаев АГ. Несмотря на отсутствие случаев гипертрофии ЛЖ среди гомозигот -786СС, различия между генотипами не были статистически значимыми ($p = 0,123$). Однако пациенты без патологии углеводного обмена, являющихся носителями генотипа -786СС, чаще носителей других генотипов имели ожирение ($p = 0,025$). Кроме того, мы выявили ассоциацию носительства аллеля -786С с высоким риском ожирения ($p = 0,006$). Так, для аллеля -786С показатель OR составлял 1,970 [95% CI: 1,216 – 3,191], в то время как для аллеля -786Т значение OR было лишь 0,508 [95% CI: 0,313 – 0,822]. Вместе с этим, в группе больных ИБС без СД 2-го типа и НТГ для носителей разных аллельных вариантов гена *NOS3* были получены одинаковые значения уровня глюкозы. В то же время в группе больных с сочетанной патологией при первичной госпитализации концентрация глюкозы была значительно выше у гомозигот -786СС по сравнению с носителями аллеля -786Т ($p = 0,027$).

Как видно из таблицы 61, для носителей генотипа -786СС при сочетанном развитии ИБС и СД 2-го типа характерна наименьшая концентрация антиатерогенных ЛПВП, в то время как наибольшее содержание ЛПВП показано для генотипа -786ТТ ($p = 0,044$). В выборке без гипергликемии мы также наблюдали тенденцию к увеличению уровня ЛПВП у носителей генотипа -786ТТ по сравнению с гомозиготами -786СС, но различия не были статистически значимыми ($p = 0,144$). По уровню ОХС, ЛПНП и триглицеридов носители разных генотипов были сопоставимы как в группе больных без нарушений углеводного обмена, так и в группе пациентов с сочетанной патологией.

Таблица 60 – Ассоциация полиморфизма T-786C гена *NOS3* с предикторами неблагоприятного течения ИБС при наличии и отсутствии сахарного диабета

Показатель	Группы пациентов						p; p1
	ИБС			ИБС + СД/НТГ			
	ТТ	ТС	СС	ТТ	ТС	СС	
Артериальная гипертензия, n (%) есть / нет	48 (82,8)	64 (85,3)	26 (86,7)	27 (93,1)	43 (95,6)	5 (100)	0,881;
	10 (17,2)	11 (14,7)	4 (13,3)	2 (6,9)	2 (4,4)	0	0,726
Гипертрофия ЛЖ, n (%) есть / нет	9 (15,5)	18 (24,0)	6 (20,0)	8 (27,6)	19 (42,2)	0	0,482;
	49 (84,5)	57 (76,0)	24 (80,0)	21 (72,4)	26 (57,8)	5 (100)	0,123
Ожирение, n (%) есть / нет	11 (19,0)	23 (30,7)	14 (46,7)	16 (55,2)	25 (55,6)	2 (40,0)	0,025;
	47 (81,0)	52 (69,3)	16 (53,3)	13 (44,8)	20 (44,4)	3 (60,0)	0,874
Глюкоза, ммоль/л	5,6 (5,3; 5,9)	5,6 (5,3; 6,0)	5,5 (5,4; 5,9)	6,0 (5,6; 7,0)	6,4 (6,1; 7,3)	8,0 (7,2; 8,6)	0,882;
	(n = 53)	(n = 65)	(n = 25)	(n = 24)	(n = 39)	(n = 4)	0,027
Глюкоза 2, ммоль/л	5,7 (5,4; 6,0)	5,7 (5,2; 6,2)	5,6 (5,4; 5,9)	6,3 (5,8; 7,9)	6,3 (5,9; 7,1)	6,9 (5,6; 9,3)	0,756;
	(n = 35)	(n = 46)	(n = 18)	(n = 26)	(n = 34)	(n = 4)	0,997

Примечание: p – уровень значимости различий между группами носителей генотипов ТТ, ТС, СС в выборке больных ИБС без СД и НТГ;

p1 – уровень значимости различий между группами носителей генотипов ТТ, ТС, СС в выборке больных ИБС и СД/НТГ.

Таблица 61 – Показатели липидного обмена у носителей генотипов -786ТТ, -786ТС, -786СС гена *NOS3*, больных сахарным диабетом и без него

Показатель	Группы пациентов						p; p1
	ИБС			ИБС + СД/НТГ			
	ТТ	ТС	СС	ТТ	ТС	СС	
Общий холестерин, ммоль/л	4,8 (4,3; 5,3) (n = 57)	5,0 (4,4; 6,5) (n = 75)	5,5 (4,2; 6,2) (n = 29)	4,9 (4,5; 6,4) (n = 29)	4,9 (4,2; 5,8) (n = 45)	4,4 (3,9; 4,9) (n = 5)	0,398; 0,323
ЛПВП, ммоль/л	1,24 (1,06; 1,32) (n = 13)	1,02 (0,91; 1,23) (n = 35)	1,07 (0,93; 1,22) (n = 12)	1,21 (1,05; 1,32) (n = 9)	0,95 (0,88; 1,12) (n = 26)	0,88 (0,70; 1,05) (n = 2)	0,144; 0,044
ЛПНП, ммоль/л	3,12 (2,19; 4,56) (n = 13)	2,93 (2,46; 4,04) (n = 34)	3,80 (2,49; 4,18) (n = 11)	3,19 (2,72; 4,25) (n = 9)	2,37 (1,87; 3,61) (n = 25)	2,12 (2,11; 2,12) (n = 2)	0,839; 0,119
Триглицериды, ммоль/л	1,46 (1,23; 2,18) (n = 57)	1,55 (1,09; 2,18) (n = 75)	1,65 (1,28; 2,21) (n = 29)	1,70 (1,32; 2,30) (n = 29)	1,86 (1,30; 2,27) (n = 43)	2,15 (1,89; 2,48) (n = 5)	0,738; 0,767

Примечание: p – уровень значимости различий между группами носителей генотипов ТТ, ТС, СС в выборке больных ИБС без СД и НТГ;

p1 – уровень значимости различий между группами носителей генотипов ТТ, ТС, СС в выборке больных ИБС и СД/НТГ.

Данные, представленные в таблице 62, показывают, что среди мужчин отсутствовали статистически значимые различия в распределении частот I, II и III ФК стенокардии и ХСН между носителями генотипов -786ТТ, -786ТС, -786СС, как при наличии патологии углеводного обмена, так и при ее отсутствии. Однако в выборке пациентов без гипергликемии носители генотипа -786ТТ отличались наибольшей фракцией выброса ЛЖ ($p = 0,010$) при первичной госпитализации, чего не наблюдалось в выборке пациентов с сочетанной патологией.

Результаты статистического анализа, отраженные в таблице 63, демонстрируют, что в выборке мужчин без нарушений углеводного обмена носительство генотипа -786СС гена *NOS3* ассоциировано с ожирением ($p = 0,017$), а в случае сочетанной патологии ИБС и СД 2-го типа – с повышенным уровнем глюкозы ($p = 0,026$). По нашим данным, для пациентов без СД 2-го типа и НТГ носительство аллеля -786С является фактором риска развития ожирения ($p = 0,004$). Показатель OR для него составлял 2,139 [95% CI: 1,277 – 3,584,], а для аллеля -786Т значение OR было только 0,467 [95% CI: 0,279 – 0,783]. В то же время в рассматриваемых группах между носителями генотипов -786ТТ, -786ТС, -786СС частоты АГ и гипертрофии ЛЖ достоверно не различались.

Среди мужчин без СД 2-го типа и НТГ носители разных генотипов гена *NOS3* имели сопоставимые значения липидограммы. Напротив, как видно из таблицы 64, при сочетанной патологии носители генотипа -786ТТ отличались более высоким уровнем ЛПВП, чем носители аллеля -786С ($p = 0,034$).

В отличие от мужчин, в выборке женщин вне зависимости от наличия или отсутствия СД 2-го типа полиморфизм Т-786С гена *NOS3*, по нашим данным, не был ассоциирован с тяжестью ФК стенокардии. Однако, как видно из таблицы 65, мы обнаружили достоверные ($p = 0,020$) различия во встречаемости ХСН I, II, III ФК между рассматриваемыми генотипами в группе больных ИБС без нарушений обмена углеводов. Так, не зарегистрировано ни одного случая ХСН I ФК среди гомозигот -786ТТ и ни одного случая II ФК среди гомозигот -786СС, а наименьшую частоту ХСН III ФК мы выявили среди носителей генотипа -786ТС. При этом носители гетерозиготного генотипа отличались меньшей фракцией выброса ЛЖ по сравнению с гомозиготами -786ТТ ($p = 0,019$).

В выборке женщин ни в одной из рассматриваемых групп носители генотипов -786ТТ, -786ТС и -786СС достоверно не различались по частоте АГ, гипертрофии ЛЖ, ожирения и уровню глюкозы (таблица 66 приложения). Концентрация ОХС, ЛПНП, ЛПВП и триглицеридов у них также оказалась сопоставимой (таблица 67 приложения).

Таблица 62 – Ассоциация полиморфизма Т-786С гена *NOS3* с тяжестью течения ИБС при наличии и отсутствии сахарного диабета у мужчин

Показатель	Группы пациентов						p; p1
	ИБС			ИБС + СД/НТГ			
	ТТ	ТС	СС	ТТ	ТС	СС	
Возраст, годы	58 (54; 62)	55 (50; 62)	56 (52; 61)	63 (54; 68)	60 (51; 65)	63 (59; 72)	0,154;
	(n = 49)	(n = 67)	(n = 28)	(n = 21)	(n = 31)	(n = 4)	0,460
Стенокардия напряжения, I / II / III ФК, n (%)	14 (32,6)	12 (19,4)	4 (15,4)	5 (26,4)	8 (26,7)	0	0,107; 0,491
	13 (30,2)	34 (54,8)	12 (46,1)	7 (36,8)	16 (53,3)	3 (75,0)	
	16 (37,2)	16 (25,8)	10 (38,5)	7 (36,8)	6 (20,0)	1 (25,0)	
ХСН, I / II / III ФК, n (%)	12 (26,1)	17 (26,6)	10 (37,1)	6 (30,0)	4 (12,9)	1 (25,0)	0,710; 0,172
	24 (52,2)	36 (56,2)	11 (40,7)	7 (35,0)	21 (67,7)	2 (50,0)	
	10 (21,7)	11 (17,2)	6 (22,2)	7 (35,0)	6 (19,4)	1 (25,0)	
Фракция выброса ЛЖ, %	64 (60; 67)	60 (53; 64)	62 (60; 65)	61 (51; 65)	63 (55; 66)	63 (63; 64)	0,010;
	(n = 38)	(n = 56)	(n = 23)	(n = 18)	(n = 25)	(n = 3)	0,846
Фракция выброса ЛЖ 2, %	65 (59; 69)	62 (55; 66)	65 (61; 68)	59 (52; 66)	60 (50; 66)	65 (58; 66)	0,145;
	(n = 32)	(n = 39)	(n = 17)	(n = 17)	(n = 22)	(n = 4)	0,877

Примечание: p – уровень значимости различий между группами носителей генотипов ТТ, ТС, СС в выборке больных ИБС без СД и НТГ;

p1 – уровень значимости различий между группами носителей генотипов ТТ, ТС, СС в выборке больных ИБС и СД/НТГ.

Таблица 63 – Ассоциация полиморфизма T-786C гена *NOS3* с предикторами неблагоприятного течения ИБС при наличии и отсутствии сахарного диабета у мужчин

Показатель	Группы пациентов						p; p1
	ИБС			ИБС + СД/НТГ			
	ТТ	ТС	СС	ТТ	ТС	СС	
Артериальная гипертензия, n (%)	40 (81,6)	57 (85,1)	24 (85,7)	20 (95,2)	29 (93,5)	4 (100)	0,833;
есть / нет	9 (18,4)	10 (14,9)	4 (14,3)	1 (4,8)	2 (6,5)	0	1,0
Гипертрофия ЛЖ, n (%)	8 (16,3)	16 (23,9)	5 (17,9)	6 (28,6)	14 (45,2)	0	0,572;
есть / нет	41 (83,7)	51 (76,1)	23 (82,1)	15 (71,4)	17 (54,8)	4 (100)	0,151
Ожирение, n (%)	8 (16,3)	21 (31,3)	13 (46,4)	13 (61,9)	15 (48,4)	1 (25,0)	0,017;
есть / нет	41 (83,7)	46 (68,7)	15 (53,6)	8 (38,1)	16 (51,6)	3 (75,0)	0,336
Глюкоза, ммоль/л	5,6 (5,3; 6,0)	5,6 (5,3; 6,0)	5,5 (5,4; 6,0)	5,9 (5,5; 6,9)	6,4 (6,1; 7,3)	8,3 (7,5; 8,6)	0,931;
	(n = 45)	(n = 59)	(n = 23)	(n = 19)	(n = 28)	(n = 3)	0,026
Глюкоза 2, ммоль/л	5,7 (5,4; 6,0)	5,6 (5,2; 6,2)	5,6 (5,5; 5,9)	6,3 (5,6; 7,9)	6,3 (6,0; 6,9)	6,9 (5,6; 9,3)	0,873;
	(n = 32)	(n = 40)	(n = 17)	(n = 18)	(n = 23)	(n = 4)	0,985

Примечание: p – уровень значимости различий между группами носителей генотипов ТТ, ТС, СС в выборке больных ИБС без СД и НТГ;

p1 – уровень значимости различий между группами носителей генотипов ТТ, ТС, СС в выборке больных ИБС и СД/НТГ.

Таблица 64 – Показатели липидного обмена у мужчин с генотипами -786ТТ, -786ТС, -786СС гена *NOS3*, больных сахарным диабетом и без него

Показатель	Группы пациентов						p; p1
	ИБС			ИБС + СД/НТГ			
	ТТ	ТС	СС	ТТ	ТС	СС	
Общий холестерин, ммоль/л	4,9 (4,4; 5,3) (n = 49)	4,9 (4,3; 6,3) (n = 67)	5,5 (4,2; 6,3) (n = 27)	4,9 (4,3; 6,4) (n = 21)	4,8 (4,1; 5,7) (n = 31)	4,4 (3,9; 5,3) (n = 4)	0,619; 0,395
ЛПВП, ммоль/л	1,25 (1,06; 1,32) (n = 10)	1,00 (0,89; 1,23) (n = 32)	1,08 (0,93; 1,22) (n = 11)	1,14 (1,02; 1,34) (n = 8)	0,92 (0,87; 1,06) (n = 17)	0,70 (n = 1)	0,176; 0,034
ЛПНП, ммоль/л	3,25 (1,86; 4,56) (n = 10)	2,88 (2,42; 3,98) (n = 31)	3,36 (2,47; 4,41) (n = 10)	3,14 (2,43; 4,02) (n = 8)	2,35 (1,87; 3,61) (n = 17)	2,11 (n = 1)	0,896; 0,304
Триглицериды, ммоль/л	1,54 (1,24; 2,18) (n = 49)	1,57 (1,11; 2,23) (n = 67)	1,65 (1,30; 2,17) (n = 27)	1,72 (1,32; 2,34) (n = 21)	1,79 (1,30; 2,28) (n = 30)	2,02 (1,51; 2,32) (n = 4)	0,758; 0,919

Примечание: p – уровень значимости различий между группами носителей генотипов ТТ, ТС, СС в выборке больных ИБС без СД и НТГ;

p1 – уровень значимости различий между группами носителей генотипов ТТ, ТС, СС в выборке больных ИБС и СД/НТГ.

Таблица 65 – Ассоциация полиморфизма T-786C гена *NOS3* с тяжестью течения ИБС при наличии и отсутствии сахарного диабета у женщин

Показатель	Группы пациентов						p; p1
	ИБС			ИБС + СД/НТГ			
	ТТ	ТС	СС	ТТ	ТС	СС	
Возраст, годы	59 (57; 63)	55 (52; 58)	62 (54; 70)	57 (49; 65)	61 (56; 70)	61	0,127;
	(n = 9)	(n = 8)	(n = 2)	(n = 8)	(n = 14)	(n = 1)	0,364
Стенокардия напряжения, I / II / III ФК, n (%)	0	1 (12,5)	0	3 (42,9)	3 (23,0)	0	0,574;
	3 (37,5)	4 (50,0)	0	3 (42,9)	5 (38,5)	0	0,570
	5 (62,5)	3 (37,5)	2 (100)	1 (14,2)	5 (38,5)	1 (100)	
ХСН, I / II / III ФК, n (%)	0	5 (62,5)	1 (50,0)	3 (37,5)	4 (28,6)	0	
	6 (75,0)	2 (25,0)	0	3 (37,5)	6 (42,8)	0	0,020;
	2 (25,0)	1 (12,5)	1 (50,0)	2 (25,0)	4 (28,6)	1 (100)	0,899
Фракция выброса ЛЖ, %	68 (66; 71)	64 (59; 65)	69	58 (53; 62)	61 (54; 67)	65	0,019;
	(n = 8)	(n = 7)	(n = 1)	(n = 4)	(n = 10)	(n = 1)	0,551
Фракция выброса ЛЖ 2, %	66 (62; 68)	64 (59; 68)	59	67 (58; 70)	65 (60; 68)	---	0,769;
	(n = 3)	(n = 6)	(n = 1)	(n = 7)	(n = 10)		0,434

Примечание: p – уровень значимости различий между группами носителей генотипов ТТ, ТС, СС в выборке больных ИБС без СД и НТГ;

p1 – уровень значимости различий между группами носителей генотипов ТТ, ТС, СС в выборке больных ИБС и СД/НТГ.

В тех случаях, когда была выявлена ассоциация (в том числе при сравнении пропорций) между полиморфизмом Т-786С гена *NOS3* и параметрами и предикторами прогрессирования ИБС, мы также рассчитали частоту встречаемости рассматриваемых генотипов среди пациентов с данными признаками. Результаты представлены на рисунке 7. Абсолютные частоты отражены в соответствующих таблицах: для рисунка 7а – в таблице 50 (стр. 82), для рисунка 7б – в таблице 51 (стр. 83), для рисунка 7в – в таблице 53 (стр. 84), для рисунка 7г – в таблице 60 (стр. 88).

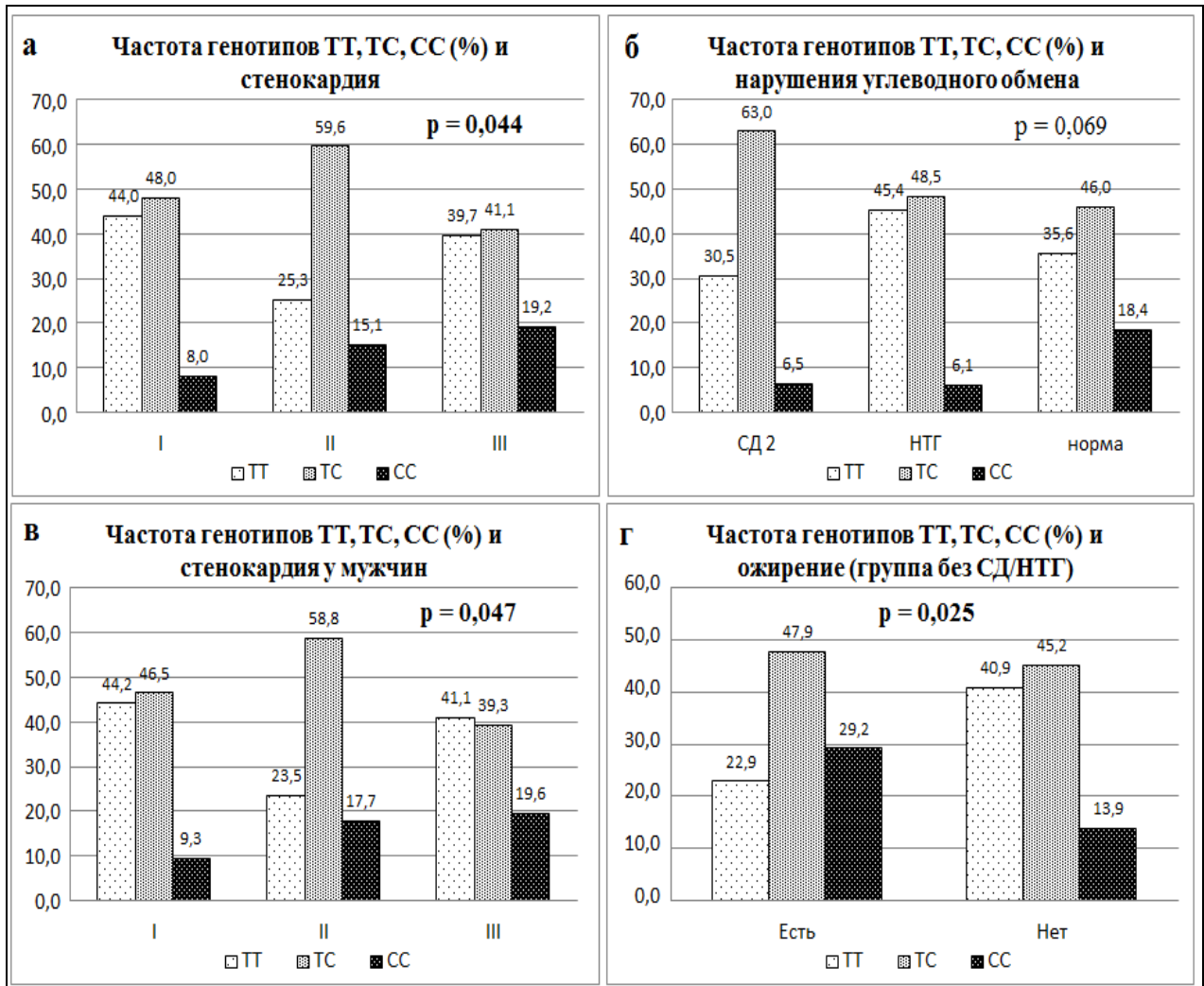


Рисунок 7 – Распределение частот (%) генотипов полиморфизма Т-786С гена *NOS3* между группами пациентов: а – частота между пациентами с I, II, III ФК стенокардии; б – частота между пациентами с СД 2-го типа и НТГ; в – частота между мужчинами с I, II, III ФК стенокардии; г – частота между пациентами с ожирением в выборке больных ИБС без СД 2-го типа и НТГ.

Примечание: p – уровень значимости различий в распределении частот генотипов между рассматриваемыми группами.

Представленные в данном разделе результаты позволяют заключить, что полиморфизм T-786C гена *NOS3* ассоциирован с тяжестью ФК стенокардии. При этом в общей выборке пациентов у носителей генотипа -786CC стенокардия I ФК встречалась наиболее редко, и преобладал III ФК. Мы установили, что для носителей генотипа -786TT была характерна наибольшая фракция выброса ЛЖ при первичной госпитализации, а также концентрация антиатерогенных ЛПВП.

Мы обнаружили, что среди мужчин носительство аллеля -786C гена *NOS3*, особенно в гомозиготном варианте -786CC, ассоциировано с высоким риском ожирения в группе без СД 2-го типа и НТГ и с повышенным уровнем глюкозы в группе с сочетанной патологией.

3.3.5. Ассоциация полиморфизма G681A гена *CYP2C19* с факторами риска неблагоприятного течения ишемической болезни сердца

В нашей работе мы анализировали частоту встречаемости стенокардии и ХСН I, II, III ФК, а также факторов, предрасполагающих к неблагоприятному течению ИБС, среди носителей разных генотипов полиморфизма G681A гена *CYP2C19*. Но поскольку генотип 681AA выявлен только у 5 пациентов, то сравнение проводилось как между генотипами 681GG, 681GA и 681AA, так и между носителями генотипа 681GG и группой носителей аллеля 681A (681GA и 681AA).

Согласно результатам, представленным в таблице 68, носители генотипа 681AA были старше, чем носители генотипов 681GG и 681GA ($p = 0,042$). Но ни при сравнении групп 681GG, 681GA, 681AA, ни при сравнении 681GG и 681GA+AA не выявлено различий по распределению частот стенокардии и ХСН I, II и III ФК. Фракция выброса ЛЖ также была соизмеримой.

Как демонстрирует таблица 69, частота АГ, гипертрофии ЛЖ, СД 2-го типа и НТГ была одинаковой у носителей разных аллельных вариантов гена *CYP2C19*. Но наблюдалась тенденция к увеличению доли пациентов с ожирением от 33,9% среди носителей генотипа 681GG до 60,0% среди носителей генотипа 681AA ($p = 0,050$). Получены статистически значимые различия между группами 681GG и 681GA+AA по частоте ожирения ($p = 0,018$). Носительство аллеля 681A оказалось сопряжено с риском ожирения ($p = 0,014$), т.к. для аллеля 681A показатель OR составил 2,012 [95% CI: 1,144 – 3,540], а для аллеля 681G он

был 0,497 [95% CI: 0,282 – 0,874]. Кроме того, мы обнаружили у пациентов с генотипом 681GA повышенную концентрацию триглицеридов ($p = 0,001$). Однако уровень ОХС, ЛПВП и ЛПНП у носителей генотипа 681GG и аллеля 681A не различался (таблица 70).

Таблица 68 – Ассоциация полиморфизма G681A гена *CYP2C19* с тяжестью течения ишемической болезни сердца

Показатель	Группы пациентов				p; p1
	GG	GA	AA	GA+AA	
Возраст, годы	58 (53; 63) (n = 192)	56 (50; 61) (n = 45)	67 (60; 72) (n = 5)	56 (50; 62) (n = 50)	0,042; 0,174
Стенокардия напряжения, I / II / III ФК, n (%)	40 (22,5) 80 (44,9) 58 (32,6)	9 (22,5) 18 (45,0) 13 (32,5)	1 (20,0) 2 (40,0) 2 (40,0)	10 (22,2) 20 (44,5) 15 (33,3)	1,0; 0,995
ХСН, I / II / III ФК, n (%)	53 (28,8) 88 (47,8) 43 (23,4)	10 (22,7) 28 (63,6) 6 (13,7)	0 2 (40,0) 3 (60,0)	10 (20,4) 30 (61,2) 9 (18,4)	0,088; 0,245
Фракция выброса ЛЖ, %	62 (55; 65) (n = 151)	63 (60; 65) (n = 40)	52 (51; 56) (n = 3)	63 (59; 65) (n = 43)	0,153; 0,752
Фракция выброса ЛЖ 2, %	62 (54; 67) (n = 127)	65 (63; 67) (n = 27)	63 (54; 69) (n = 4)	65 (60; 67) (n = 31)	0,753; 0,468

Примечание: p – уровень значимости различий между группами носителей генотипов GG, GA, AA; p1 – уровень значимости различий между группами GG и GA+AA.

Таблица 69 – Ассоциация полиморфизма G681A гена *CYP2C19* с предикторами неблагоприятного течения ишемической болезни сердца

Показатель	Группы пациентов				p; p1
	GG	GA	AA	GA+AA	
Артериальная гипертензия, n (%): есть / нет	168 (87,5) 24 (12,5)	40 (88,9) 5 (11,1)	5 (100) 0	45 (90,0) 5 (10,0)	1,0; 0,628
Гипертрофия ЛЖ, n (%) есть / нет	47 (24,5) 145 (75,5)	11 (24,4) 34 (75,6)	2 (40,0) 3 (60,0)	13 (26,0) 37 (74,0)	0,735; 0,824
Ожирение, n (%) есть / нет	65 (33,9) 127 (66,1)	23 (51,1) 22 (48,9)	3 (60,0) 2 (40,0)	26 (52,0) 24 (48,0)	0,050; 0,018

Продолжение таблицы 69

Показатель	Группы пациентов				p; p1
	GG	GA	AA	GA+AA	
Нарушение обмена углеводов, n (%) - сахарный диабет 2 типа - НТГ - норма	33 (17,2)	11 (24,4)	2 (40,0)	13 (26,0)	0,289; 0,260
	25 (13,0)	7 (15,6)	1 (20,0)	8 (16,0)	
	134 (69,8)	27 (60,0)	2 (40,0)	29 (58,0)	
Глюкоза, ммоль/л	5,7 (5,4; 6,2) (n = 164)	6,0 (5,6; 6,3) (n = 42)	6,1 (5,1; 7,0) (n = 4)	6,0 (5,5; 6,3) (n = 46)	0,258; 0,114
	5,9 (5,4; 6,3) (n = 132)	5,8 (5,7; 6,3) (n = 27)	6,7 (5,9; 6,9) (n = 4)	5,8 (5,7; 6,6) (n = 31)	

Примечание: p – уровень значимости различий между группами носителей генотипов GG, GA, AA; p1 – уровень значимости различий между группами GG и GA+AA.

Таблица 70 – Показатели липидного обмена у носителей генотипов 681GG, 681GA, 681AA гена *CYP2C19*

Показатель	Группы пациентов				p; p1
	GG	GA	AA	GA+AA	
Общий холестерин, ммоль/л	4,9 (4,2; 5,9)	5,3 (4,5; 6,6)	4,4 (3,6; 6,7)	5,3 (4,4; 6,7)	0,169; 0,103
	(n = 190)	(n = 45)	(n = 5)	(n = 50)	
ЛПВП, ммоль/л	1,06 (0,91; 1,23) (n = 72)	1,03 (0,89; 1,24) (n = 23)	1,52 (1,39; 1,64) (n = 2)	1,05 (0,90; 1,37) (n = 25)	0,114; 0,859
	2,94 (2,27; 3,92) (n = 70)	2,96 (2,20; 4,41) (n = 22)	2,17 (1,87; 2,46) (n = 2)	2,80 (2,17; 4,39) (n = 24)	
Триглицериды, ммоль/л	1,52 (1,18; 2,13) (n = 188)	2,05 (1,57; 3,01) (n = 45)	1,37 (1,23; 1,92) (n = 5)	1,99 (1,37; 2,69) (n = 50)	0,001; 0,001

Примечание: p – уровень значимости различий между группами носителей генотипов GG, GA, AA; p1 – уровень значимости различий между группами GG и GA+AA.

Далее мы провели разбиение общей выборки больных по гендерному признаку. Оказалось, что все мужчины, являющиеся носителями генотипа 681AA, имели ХСН III ФК (100%), в то время как среди гомозигот 681GG частота III ФК составила 22,3%, а у носителей генотипа 681GA только 12,2% ($p = 0,024$). В то же время носители разных аллельных вариантов гена *CYP2C19* были сопоставимы по фракции выброса ЛЖ и тяжести ФК стенокардии (таблица 71).

Таблица 71 – Ассоциация полиморфизма G681A гена *CYP2C19* с тяжестью течения ишемической болезни сердца у мужчин

Показатель	Группы пациентов				p; p1
	GG	GA	AA	GA+AA	
Возраст, годы	58 (53; 63) (n = 155)	56 (49; 62) (n = 42)	67 (64; 71) (n = 3)	56 (50; 62) (n = 45)	0,038; 0,204
Стенокардия напряжения, I / II / III ФК, n (%)	34 (23,6) 66 (45,8) 44 (30,6)	8 (21,6) 18 (48,6) 11 (29,7)	1 (33,3) 1 (33,3) 1 (33,3)	9 (22,5) 19 (47,5) 12 (30,0)	0,994; 0,981
ХСН, I / II / III ФК, n (%)	40 (27,0) 75 (50,7) 33 (22,3)	10 (24,4) 26 (63,4) 5 (12,2)	0 0 3 (100)	10 (22,7) 26 (59,1) 8 (18,2)	0,024; 0,617
Фракция выброса ЛЖ, %	62 (55; 65) (n = 123)	63 (59; 65) (n = 37)	52 (51; 56) (n = 3)	63 (58; 65) (n = 40)	0,155; 0,711
Фракция выброса ЛЖ 2, %	62 (54; 67) (n = 103)	65 (62; 67) (n = 26)	54 (49; 58) (n = 2)	65 (58; 67) (n = 28)	0,229; 0,570

Примечание: p – уровень значимости различий между группами носителей генотипов GG, GA, AA; p1 – уровень значимости различий между группами GG и GA+AA.

Как видно из таблицы 72, доля пациентов с ожирением, наблюдаемая среди мужчин с генотипом 681GG, была наименьшей по сравнению с носителями других генотипов ($p = 0,026$ и $p = 0,013$). При этом носительство аллеля 681A для мужчин можно считать фактором риска ожирения ($p = 0,011$), так как индекс OR для него равнялся 2,183 [95% CI: 1,188 – 4,011], а для аллеля 681G составлял 0,458 [95% CI: 0,249 – 0,841]. Но мы не обнаружили различий по частоте случаев АГ, гипертрофии ЛЖ, СД 2-го типа и НТГ между рассматриваемыми полиморфными вариантами гена *CYP2C19*.

В то же время, согласно таблице 73, в выборке мужчин носители генотипа 681GA отличались повышенным уровнем ОХС ($p = 0,049$) и триглицеридов ($p < 0,001$), что

является фактором риска прогрессирования атеросклероза.

В отличие от мужчин, среди женщин, больных ИБС, мы не нашли какой-либо ассоциации полиморфизма G681A с тяжестью ФК стенокардии и ХСН или с другими предикторами неблагоприятного течения ИБС, в том числе с содержанием ОХС и триглицеридов. Данные, полученные при исследовании выборки женщин, представлены в таблицах 74, 75, 76 в приложении.

Таблица 72 – Ассоциация полиморфизма G681A гена *CYP2C19* с предикторами неблагоприятного течения ИБС у мужчин

Показатель	Группы пациентов				p; p1
	GG	GA	AA	GA+AA	
Артериальная гипертензия, n (%): есть / нет	134 (86,5) 21 (13,5)	37 (88,1) 5 (11,9)	3 (100) 0	40 (88,9) 5 (11,1)	1,0; 0,669
Гипертрофия ЛЖ, n (%) есть / нет	37 (23,9) 118 (76,1)	11 (26,2) 31 (73,8)	1 (33,3) 2 (66,7)	12 (26,7) 33 (73,3)	0,799; 0,701
Ожирение, n (%) есть / нет	48 (31,0) 107 (69,0)	21 (50,0) 21 (50,0)	2 (66,7) 1 (33,3)	23 (51,1) 22 (48,9)	0,026; 0,013
Нарушение обмена углеводов, n (%): - сахарный диабет 2 типа - НТГ - норма	23 (14,8) 16 (10,3) 116 (74,9)	10 (23,8) 6 (14,3) 26 (61,9)	0 1 (33,3) 2 (66,7)	10 (22,2) 7 (15,6) 28 (62,2)	0,330; 0,252
Глюкоза, ммоль/л	5,7 (5,3; 6,1) (n = 135)	6,0 (5,6; 6,3) (n = 39)	5,3 (5,1; 6,1) (n = 3)	6,0 (5,4; 6,3) (n = 42)	0,125; 0,097
Глюкоза 2, ммоль/л	5,8 (5,4; 6,3) (n = 106)	5,8 (5,6; 6,3) (n = 26)	6,0 (5,2; 6,8) (n = 2)	5,8 (5,6; 6,5) (n = 28)	0,662; 0,382

Примечание: p – уровень значимости различий между группами носителей генотипов GG, GA, AA; p1 – уровень значимости различий между группами GG и GA+AA.

Таблица 73 – Показатели липидного обмена у мужчин с генотипами 681GG, 681GA, 681AA гена *CYP2C19*

Показатель	Группы пациентов				p; p1
	GG	GA	AA	GA+AA	
Общий холестерин, ммоль/л	4,8 (4,2; 5,7) (n = 154)	5,4 (4,6; 6,6) (n = 42)	3,6 (3,3; 5,2) (n = 3)	5,3 (4,5; 6,6) (n = 45)	0,049; 0,054
ЛПВП, ммоль/л	1,06 (0,90; 1,21) (n = 57)	0,98 (0,87; 1,23) (n = 21)	1,39 (n = 1)	1,01 (0,87; 1,25) (n = 22)	0,363; 0,865
ЛПНП, ммоль/л	2,84 (2,21; 3,81) (n = 56)	3,20 (2,26; 4,50) (n = 20)	2,46 (n = 1)	3,03 (2,31; 4,41) (n = 21)	0,482; 0,337
Триглицериды, ммоль/л	1,50 (1,22; 2,09) (n = 153)	2,04 (1,57; 3,01) (n = 42)	1,23 (0,96; 1,30) (n = 3)	1,99 (1,37; 2,69) (n = 45)	<0,001; 0,002

Примечание: p – уровень значимости различий между группами носителей генотипов GG, GA, AA; p1 – уровень значимости различий между группами GG и GA+AA.

Оценку ассоциации полиморфизма G681A гена *CYP2C19* с факторами риска ИБС, стенокардией и ХСН в случае моновариантного развития ИБС и в случае её сопряжения с СД 2-го типа или НТГ, мы начали с рассмотрения общей выборки больных ИБС, включенных в исследование. Так как генотип 681AA был обнаружен у 5 пациентов, из которых 3 человека имели СД 2-го типа, то при дальнейшем анализе сравнивались только группы носителей генотипа 681GG и носителей аллеля 681A (681GA и 681AA).

Результаты в таблице 77 демонстрируют, что в выборке больных ИБС без СД 2-го типа и НТГ носители генотипа 681GG были старше, чем носители аллеля 681A (**p = 0,030**). Однако пациенты этих групп были сопоставимыми по тяжести ФК стенокардии и ХСН. Кроме того, несмотря на старший возраст, гомозиготы 681GG имели такую же фракцию выброса ЛЖ, как и носители аллеля 681A. Иную ситуацию мы получили в группе пациентов с сочетанной патологией ИБС и СД 2-го типа или НТГ. Здесь пациенты с генотипами 681GG и 681GA+AA оказались одной возрастной категории, но они различались по тяжести ХСН (**p = 0,027**). Хотя частота ХСН III ФК у носителей разных генотипов была одинаковой, среди носителей аллеля 681A преобладал II ФК ХСН, а доля I ФК ХСН была значительно меньше, чем среди гомозигот 681GG. Но при этом мы не выявили различий между генотипами по тяжести стенокардии и фракции выброса ЛЖ.

Таблица 77 – Ассоциация полиморфизма G681A гена *CYP2C19* с тяжестью течения ИБС при наличии и отсутствии сахарного диабета

Показатель	Группы пациентов				p; p1
	ИБС		ИБС + СД/НТГ		
	GG	GA+AA	GG	GA+AA	
Возраст, годы	57 (53; 61) (n = 134)	54 (49; 58) (n = 29)	62 (52; 69) (n = 58)	60 (56; 64) (n = 21)	0,030; 0,460
Стенокардия напряжения, I / II / III ФК, n (%)	26 (20,8) 58 (46,4) 41 (32,8)	5 (20,8) 8 (33,3) 11 (45,9)	14 (26,4) 22 (41,5) 17 (32,1)	5 (23,8) 12 (57,1) 4 (19,1)	0,420; 0,419
ХСН, I / II / III ФК, n (%)	36 (28,3) 64 (50,4) 27 (21,3)	9 (32,1) 15 (53,6) 4 (14,3)	17 (29,8) 24 (42,1) 16 (28,1)	1 (4,8) 15 (71,4) 5 (23,8)	0,699; 0,027
Фракция выброса ЛЖ, %	62 (56; 65) (n = 108)	62 (57; 65) (n = 25)	62 (52; 65) (n = 43)	64 (59; 66) (n = 18)	0,640; 0,288
Фракция выброса ЛЖ 2, %	64 (58; 68) (n = 84)	66 (63; 67) (n = 14)	61 (51; 67) (n = 43)	65 (56; 66) (n = 17)	0,281; 0,761

Примечание: p – уровень значимости различий между группами GG и GA+AA в выборке больных ИБС без СД и НТГ; p1 – уровень значимости различий между группами GG и GA+AA в выборке больных ИБС и СД/НТГ.

Независимо от рассматриваемой патологии носительство генотипа 681GG и аллеля 681A не влияло на частоту АГ и гипертрофии ЛЖ. У пациентов не было выявлено различий и в содержании глюкозы (таблица 78). Однако в группе, где ИБС не была сопряжена с патологией углеводного обмена, обнаружено, что носители аллеля 681A в 1,7 раз чаще имели ожирение, чем носители генотипа 681GG (**p = 0,045**). Кроме того, в обеих выборках у пациентов с аллелем 681A наблюдался повышенный уровень триглицеридов (**p = 0,007** и **p = 0,036**), хотя концентрация ОХС, ЛПНП и ЛПВП оказалась сопоставимой (таблица 79).

В выборках мужчин и женщин вне зависимости от наличия СД 2-го типа и НТГ отсутствовали различия между носителями генотипа 681GG и аллеля 681A по возрасту, частоте I, II, III ФК стенокардии и ХСН и фракции выброса ЛЖ (таблицы 80, 83 приложения). Но среди мужчин без гипергликемии обнаружена ассоциация аллеля 681A с риском ожирения (**p = 0,025**) (таблица 81), чего не наблюдалось среди женщин (таблица 84 приложения). Согласно таблице 82, в обеих выборках мужчин у носителей аллеля 681A был повышенный уровень триглицеридов (**p = 0,027** и **p = 0,037**), но в выборках женщин

показатели липидного обмена оказались сопоставимы (таблица 85 приложения).

Таблица 78 – Ассоциация полиморфизма G681A гена *CYP2C19* с предикторами неблагоприятного течения ИБС при наличии и отсутствии сахарного диабета

Показатель	Группы пациентов				p; p1
	ИБС		ИБС + СД/НТГ		
	GG	GA+AA	GG	GA+AA	
Артериальная гипертензия, n (%): есть / нет	113 (84,3)	25 (86,2)	55 (94,8)	20 (95,2)	1,0;
	21 (15,7)	4 (13,8)	3 (5,2)	1 (4,8)	1,0
Гипертрофия ЛЖ, n (%) есть / нет	29 (21,6)	4 (13,8)	18 (31,0)	9 (42,9)	0,340;
	105 (78,4)	25 (86,2)	40 (69,0)	12 (57,1)	0,328
Ожирение, n (%) есть / нет	35 (26,1)	13 (44,8)	30 (51,7)	13 (61,9)	0,045;
	99 (73,9)	16 (55,2)	28 (48,3)	8 (38,1)	0,422
Глюкоза, ммоль/л	5,6	5,6	6,3	6,3	0,580; 0,829
	(5,3; 6,0)	(5,4; 6,0)	(5,8; 7,7)	(6,1; 6,9)	
	(n = 116)	(n = 27)	(n = 48)	(n = 19)	
Глюкоза 2, ммоль/л	5,7	5,7	6,3	6,5	0,466; 0,970
	(5,3; 6,1)	(5,2; 5,8)	(5,9; 7,9)	(5,9; 6,9)	
	(n = 85)	(n = 14)	(n = 47)	(n = 17)	

Примечание: p – уровень значимости различий между группами GG и GA+AA в выборке больных ИБС без СД и НТГ; p1 – уровень значимости различий между группами GG и GA+AA в выборке больных ИБС и СД/НТГ.

Таблица 79 – Показатели липидного обмена у носителей генотипов 681GG и 681GA+AA гена *CYP2C19*, больных сахарным диабетом и без него

Показатель	Группы пациентов				p; p1
	ИБС		ИБС + СД/НТГ		
	GG	GA+AA	GG	GA+AA	
Общий холестерин, ммоль/л	4,9 (4,3; 5,9)	5,2 (4,6; 6,7)	4,9 (4,2; 5,7)	5,3 (4,3; 6,3)	0,120;
	(n = 132)	(n = 29)	(n = 58)	(n = 21)	0,408
ЛПВП, ммоль/л	1,08	1,14	1,03	1,04	0,709; 0,802
	(0,92; 1,24)	(0,89; 1,32)	(0,90; 1,19)	(0,90; 1,37)	
	(n = 49)	(n = 11)	(n = 23)	(n = 14)	

Продолжение таблицы 79

Показатель	Группы пациентов				p; p1
	ИБС		ИБС + СД/НТГ		
	GG	GA+AA	GG	GA+AA	
ЛПНП, ммоль/л	2,97 (2,38; 3,94) (n = 48)	3,86 (2,46; 4,58) (n = 10)	2,70 (2,10; 3,78) (n = 22)	2,47 (2,12; 4,03) (n = 14)	0,365; 0,961
Триглицериды, ммоль/л	1,47 (1,12; 2,04) (n = 132)	1,79 (1,37; 2,69) (n = 29)	1,59 (1,27; 2,09) (n = 56)	1,99 (1,61; 2,68) (n = 21)	0,007; 0,036

Примечание: p – уровень значимости различий между группами GG и GA+AA в выборке больных ИБС без СД и НТГ; p1 – уровень значимости различий между группами GG и GA+AA в выборке больных ИБС и СД/НТГ.

Таблица 81 – Ассоциация полиморфизма G681A гена *CYP2C19* с предикторами неблагоприятного течения ИБС при наличии и отсутствии сахарного диабета у мужчин

Показатель	Группы пациентов				p; p1
	ИБС		ИБС + СД/НТГ		
	GG	GA+AA	GG	GA+AA	
Артериальная гипертензия, n (%): есть / нет	97 (83,6) 19 (16,4)	24 (85,7) 4 (14,3)	37 (94,9) 2 (5,1)	16 (94,1) 1 (5,9)	1,0; 1,0
Гипертрофия ЛЖ, n (%) есть / нет	25 (21,6) 91 (78,4)	4 (14,3) 24 (85,7)	12 (30,8) 27 (69,2)	8 (47,1) 9 (52,9)	0,390; 0,242
Ожирение, n (%) есть / нет	29 (25,0) 87 (75,0)	13 (46,4) 15 (53,6)	19 (48,7) 20 (51,3)	10 (58,8) 7 (41,2)	0,025; 0,487
Глюкоза, ммоль/л	5,6 (5,3; 6,0) (n = 101)	5,6 (5,4; 6,0) (n = 26)	6,4 (5,8; 8,2) (n = 34)	6,3 (6,1; 6,8) (n = 16)	0,504; 0,983
Глюкоза 2, ммоль/л	5,7 (5,3; 6,1) (n = 75)	5,7 (5,2; 5,8) (n = 14)	6,2 (5,8; 7,9) (n = 31)	6,5 (5,9; 7,4) (n = 14)	0,545; 0,825

Примечание: p – уровень значимости различий между группами GG и GA+AA в выборке больных ИБС без СД и НТГ; p1 – уровень значимости различий между группами GG и GA+AA в выборке больных ИБС и СД/НТГ.

Таблица 82 – Показатели липидного обмена у мужчин с генотипами 681GG и 681GA+AA гена *CYP2C19*, больных сахарным диабетом и без него

Показатель	Группы пациентов				p; p1
	ИБС		ИБС + СД/НТГ		
	GG	GA+AA	GG	GA+AA	
Общий холестерин, ммоль/л	4,9 (4,3; 5,9) (n = 115)	5,2 (4,6; 6,7) (n = 28)	4,7 (4,2; 5,3) (n = 39)	5,5 (4,3; 6,3) (n = 17)	0,180; 0,170
ЛПВП, ммоль/л	1,09 (0,91; 1,24) (n = 42)	1,14 (0,89; 1,32) (n = 11)	1,03 (0,85; 1,17) (n = 15)	0,92 (0,89; 1,07) (n = 11)	0,606; 0,775
ЛПНП, ммоль/л	2,92 (2,37; 3,92) (n = 41)	3,86 (2,46; 4,58) (n = 10)	2,54 (1,99; 3,40) (n = 15)	2,72 (2,22; 4,14) (n = 11)	0,319; 0,364
Триглицериды, ммоль/л	1,47 (1,18; 2,07) (n = 115)	1,79 (1,35; 2,69) (n = 28)	1,59 (1,27; 2,07) (n = 38)	2,03 (1,61; 3,01) (n = 17)	0,027; 0,037

Примечание: p – уровень значимости различий между группами GG и GA+AA в выборке больных ИБС без СД и НТГ; p1 – уровень значимости различий между группами GG и GA+AA в выборке больных ИБС и СД/НТГ.

В данном разделе в тех случаях, когда была выявлена ассоциация между полиморфизмом G681A гена *CYP2C19* и параметрами и предикторами неблагоприятного течения ИБС, мы также рассчитали частоту встречаемости рассматриваемых генотипов среди пациентов с данными признаками. Результаты представлены на рисунке 8. Абсолютные частоты отражены в следующих таблицах: для рисунка 8а – в таблице 68 (стр. 97), для 8б – в таблице 69 (стр. 97), для 8в – в таблице 71 (стр. 99), для 8г – в таблице 72 (стр. 100), для 8д – в таблице 77 (стр. 102) и для 8е – в таблице 78 (стр. 103).

Исходя из описанных выше результатов, можно заключить, что полиморфизм G681A гена *CYP2C19* не ассоциирован с тяжестью ФК стенокардии и не влияет на частоту АГ, гипертрофии ЛЖ, СД 2-го типа. В то же время носители аллеля 681A отличались более тяжелым течением ХСН, характеризовались большей распространенностью ожирения и повышенной концентрацией триглицеридов по сравнению с гомозиготами 681GG.

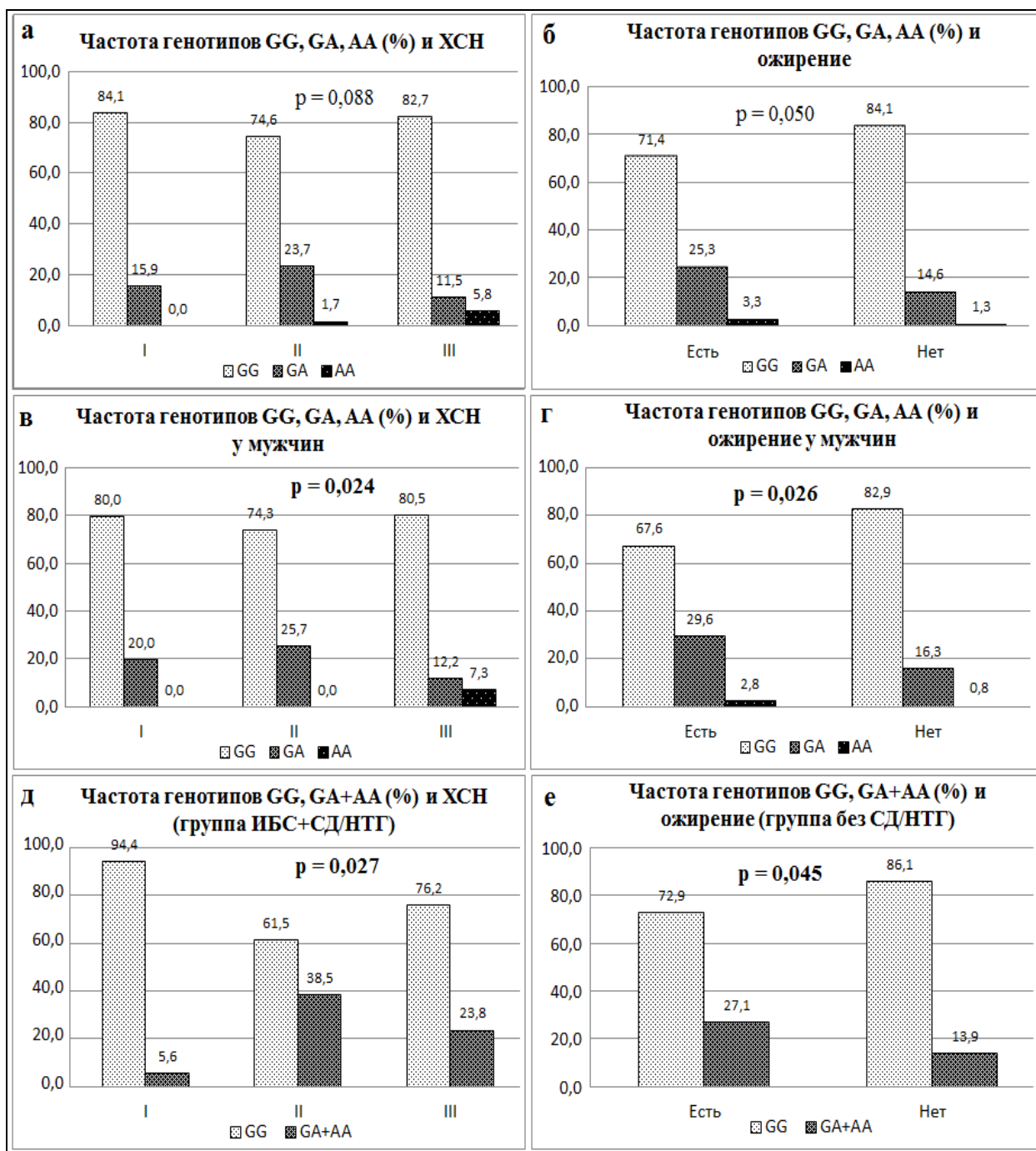


Рисунок 8 – Распределение частот (%) генотипов полиморфизма G681A гена *CYP2C19* между группами пациентов: а – частота между пациентами с I, II, III ФК ХСН в общей выборке; б – частота между пациентами с ожирением в общей выборке; в – частота между мужчинами с I, II, III ФК ХСН; г – частота между мужчинами с ожирением; д – частота между пациентами с I, II, III ФК ХСН в выборке ИБС и СД 2-го типа; е – частота между пациентам с ожирением в выборке без СД 2-го типа.

Примечание: p – уровень значимости различий в распределении частот генотипов между рассматриваемыми группами.

3.3.6. Ассоциация полиморфизма Н1/Н2 гена *P2RY12* с факторами риска неблагоприятного течения ишемической болезни сердца

При оценке взаимосвязи полиморфизма Н1/Н2 гена *P2RY12* с тяжестью стенокардии и ХСН и с факторами риска неблагоприятного течения ИБС, мы сравнивали между собой группу носителей генотипа Н1Н1 и группу носителей гаплотипа Н2, включившую в себя генотипы Н1Н2 и Н2Н2.

Согласно результатам в таблице 86 гаплотипы Н1 и Н2 гена *P2RY12* не оказывали влияния на тяжесть стенокардии и ХСН. К тому же у носителей разных генотипов оказались сопоставимые значения фракции выброса ЛЖ, а также частота АГ, ожирения, гипертрофии ЛЖ, СД 2-го типа и НТГ (таблица 87). Но, как видно из таблицы 88, пациенты с генотипом Н1Н1 имели повышенный уровень ОХС ($p = 0,032$), ЛПНП ($p = 0,027$) и триглицеридов ($p = 0,015$), что является признанным фактором риска прогрессирования атеросклероза.

Таблица 86 – Ассоциация полиморфизма Н1/Н2 гена *P2RY12* с тяжестью течения ишемической болезни сердца

Показатель	Группы пациентов				p; p1
	Н1Н1	Н1Н2	Н2Н2	Н2	
Возраст, годы	57 (53; 63) (n = 175)	59 (53; 65) (n = 65)	52 (49; 54) (n = 2)	59 (53; 65) (n = 67)	0,243; 0,445
Стенокардия напряжения, I / II / III ФК, n (%)	33 (20,1) 77 (47,0) 54 (32,9)	17 (29,3) 22 (37,9) 19 (32,8)	0 1 (100) 0	17 (28,8) 23 (39,0) 19 (32,2)	0,408; 0,353
ХСН, I / II / III ФК, n (%)	43 (25,4) 91 (53,9) 35 (20,7)	20 (32,3) 25 (40,3) 17 (27,4)	0 2 (100) 0	20 (31,2) 27 (42,2) 17 (26,6)	0,275; 0,281
Фракция выброса ЛЖ, %	62 (57; 65) (n = 143)	62 (54; 65) (n = 49)	53 (52; 54) (n = 2)	61 (54; 65) (n = 51)	0,247; 0,345
Фракция выброса ЛЖ 2, %	63 (55; 67) (n = 117)	65 (59; 67) (n = 41)	---	65 (59; 67) (n = 41)	0,561

Примечание: p – уровень значимости различий между группами носителей генотипов Н1Н1, Н1Н2, Н2Н2; p1 – уровень значимости различий между группами Н1Н1 и Н2.

Таблица 87 – Ассоциация полиморфизма Н1/Н2 гена *P2RY12* с предикторами неблагоприятного течения ИБС

Показатель	Группы пациентов		p
	Н1Н1	Н2	
Артериальная гипертензия, n (%)	151 (86,3)	62 (92,5)	0,180
есть / нет	24 (13,7)	5 (7,5)	
Гипертрофия ЛЖ, n (%)	48 (27,4)	12 (17,9)	0,125
есть / нет	127 (72,6)	55 (82,1)	
Ожирение, n (%)	69 (39,4)	22 (32,8)	0,343
есть / нет	106 (60,6)	45 (67,2)	
Нарушение обмена углеводов, n (%):			0,205
- сахарный диабет 2 типа	38 (21,7)	8 (11,9)	
- НТГ	24 (13,7)	9 (13,4)	
- норма	113 (64,6)	50 (74,7)	
Глюкоза, ммоль/л	5,8 (5,4; 6,3) (n = 152)	5,7 (5,4; 6,1) (n = 58)	0,705
Глюкоза 2, ммоль/л	5,9 (5,4; 5,6) (n = 118)	5,9 (5,6; 6,3) (n = 45)	0,737

Примечание: p – уровень значимости различий между группами Н1Н1 и Н2.

Таблица 88 – Показатели липидного обмена у носителей генотипа Н1Н1 и гаплотипа Н2 гена *P2RY12*

Показатель	Группы пациентов		p
	Н1Н1	Н1Н2+Н2Н2	
Общий холестерин, ммоль/л	5,0 (4,3; 6,4) (n = 174)	4,7 (4,1; 5,4) (n = 66)	0,032
ЛПВП, ммоль/л	1,06 (0,91; 1,26) (n = 72)	1,09 (0,90; 1,16) (n = 25)	0,704
ЛПНП, ммоль/л	3,08 (2,31; 4,28) (n = 69)	2,62 (2,11; 3,01) (n = 25)	0,027
Триглицериды, ммоль/л	1,70 (1,27; 2,37) (n = 172)	1,48 (1,13; 1,86) (n = 66)	0,015

Примечание: p – уровень значимости различий между группами Н1Н1 и Н2.

Мы выяснили, что полиморфизм Н1/Н2 гена *P2RY12*, как среди мужчин, так и среди женщин, не влиял на частоту встречаемости I, II, III ФК стенокардии и ХСН, а также фракцию выброса ЛЖ. Кроме того, в рассматриваемых выборках отсутствовала ассоциация гаплотипов Н1 и Н2 с такими предикторами неблагоприятного течения ИБС, как АГ, ожирение, патология углеводного обмена, гипертрофия ЛЖ. Результаты сравнительного анализа представлены в таблицах с 89, 90 и 92, 93 в приложении.

В то же время у мужчин с генотипом Н1Н1 наблюдалась повышенная концентрация триглицеридов ($p = 0,025$). Однако уровень ОХС, ЛПВП и ЛПНП не зависел от полиморфизма Н1/Н2 гена *P2RY12* (таблица 91). В выборке женщин носители генотипа Н1Н1, наоборот, отличались более высокими значениями ОХС ($p = 0,044$), но не имели различий по уровню триглицеридов (таблица 94).

Таблица 91 – Показатели липидного обмена у мужчин с генотипом Н1Н2 и гаплотипом Н2 гена *P2RY12*

Показатель	Группы пациентов		p
	Н1Н1	Н2	
Общий холестерин, ммоль/л	5,0 (4,3; 6,1) (n = 146)	4,9 (4,1; 5,4) (n = 53)	0,136
ЛПВП, ммоль/л	1,03 (0,90; 1,24) (n = 60)	1,10 (0,90; 1,20) (n = 19)	0,904
ЛПНП, ммоль/л	2,98 (2,28; 4,25) (n = 58)	2,62 (2,10; 3,01) (n = 19)	0,083
Триглицериды, ммоль/л	1,70 (1,27; 2,39) (n = 145)	1,47 (1,17; 1,86) (n = 53)	0,025

Примечание: p – уровень значимости различий между группами Н1Н1 и Н2.

Таблица 94 – Показатели липидного обмена у женщин с генотипом Н1Н1 и гаплотипом Н2 гена *P2RY12*

Показатель	Группы пациентов		p
	Н1Н1	Н2	
Общий холестерин, ммоль/л	5,3 (4,7; 7,0) (n = 28)	4,5 (4,2; 5,1) (n = 13)	0,044
ЛПВП, ммоль/л	1,18 (1,01; 1,50) (n = 12)	1,05 (0,98; 1,09) (n = 6)	0,160

Продолжение таблицы 94

Показатель	Группы пациентов		p
	H1H1	H2	
ЛПНП, ммоль/л	3,16 (2,48; 4,54) (n = 11)	2,51 (2,12; 2,96) (n = 6)	0,108
Триглицериды, ммоль/л	1,66 (1,20; 2,28) (n = 27)	1,55 (1,12; 1,76) (n = 13)	0,371

Примечание: p – уровень значимости различий между группами H1H1 и H2.

Результаты оценки сочетанного влияния полиморфизма H1/H2 гена *P2RY12* и патологии углеводного обмена на тяжесть ФК стенокардии и ХСН и взаимосвязи с другими факторами риска ИБС в общей выборке пациентов отражены в таблицах 95 и 96, размещенных в приложении. В обеих рассматриваемых группах между носителями генотипа H1H1 и гаплотипа H2 отсутствовали различия по частоте I, II, III ФК стенокардии и ХСН, АГ, гипертрофии ЛЖ, ожирению. Сопоставимыми оказались также фракция выброса ЛЖ и уровень глюкозы. Но согласно таблице 97, при отсутствии нарушений углеводного обмена носители генотипа H1H1 отличались более высоким уровнем как ОХС (**p = 0,033**), так и триглицеридов (**p = 0,035**).

В выборке мужчин, вне зависимости от отсутствия или наличия СД 2-го типа или НТГ, мы не наблюдали каких-либо различий между изучаемыми полиморфными вариантами гена *P2RY12* по тяжести стенокардии и ХСН (таблица 98 приложения) и частоте метаболических предикторов ИБС. Но, как видно из таблицы 99, в группе больных ИБС, осложненной СД 2-го типа, уровень глюкозы у носителей гаплотипа H2 был выше, чем у носителей генотипа H1H1 (**p = 0,044**). В то же время среди мужчин без СД 2-го типа и НТГ гомозиготы H1H1 имели повышенную концентрацию триглицеридов (**p = 0,039**) по сравнению с носителями гаплотипа H2 (таблица 100).

В выборке женщин, как больных ИБС и СД 2-го типа, так и без гипергликемии, мы не обнаружили ассоциации генотипа H1H1 и гаплотипа H2 с тяжестью стенокардии, ХСН, частотой АГ, гипертрофии ЛЖ, ожирения. Не было различий и в значениях фракции выброса ЛЖ и уровне глюкозы (таблицы 101 и 102 в приложении). Однако при генотипе H1H1 у женщин без СД 2-го типа отмечено повышенное содержание ЛПНП (**p = 0,034**), что может способствовать дальнейшему прогрессированию атеросклеротического поражения артерий (таблица 103).

Таблица 97 – Показатели липидного обмена у носителей генотипа Н1Н1 и гаплотипа Н2 гена *P2RY12*, больных сахарным диабетом и без него

Показатель	Группы пациентов				p; p1
	ИБС		ИБС + СД/НТГ		
	Н1Н1	Н2	Н1Н1	Н2	
Общий холестерин, ммоль/л	5,1 (4,3; 6,5) (n = 112)	4,7 (4,2; 5,4) (n = 49)	4,9 (4,3; 5,9) (n = 62)	4,9 (4,0; 5,1) (n = 17)	0,033; 0,259
ЛПВП, ммоль/л	1,09 (0,92; 1,30) (n = 42)	1,07 (0,90; 1,16) (n = 18)	1,01 (0,90; 1,21) (n = 30)	1,11 (0,96; 1,18) (n = 7)	0,443; 0,861
ЛПНП, ммоль/л	3,13 (2,47; 4,42) (n = 40)	2,89 (2,26; 3,36) (n = 18)	2,85 (2,28; 3,81) (n = 29)	2,11 (1,86; 2,33) (n = 7)	0,181; 0,069
Триглицериды, ммоль/л	1,60 (1,24; 2,32) (n = 112)	1,46 (1,12; 1,67) (n = 49)	1,84 (1,34; 2,54) (n = 60)	1,49 (1,26; 1,89) (n = 17)	0,035; 0,119

Примечание: p – уровень значимости различий между группами Н1Н1 и Н2 в выборке больных ИБС без СД и НТГ; p1 – уровень значимости различий между группами Н1Н1 и Н2 в выборке больных ИБС и СД/НТГ.

Таблица 99 – Ассоциация полиморфизма Н1/Н2 гена *P2RY12* с предикторами неблагоприятного течения ИБС при наличии и отсутствии сахарного диабета у мужчин

Показатель	Группы пациентов				p; p1
	ИБС		ИБС + СД/НТГ		
	Н1Н1	Н2	Н1Н1	Н2	
Артериальная гипертензия, n (%): есть / нет	82 (82,0) 18 (18,0)	39 (88,6) 5 (11,4)	43 (93,5) 3 (6,5)	10 (100) 0	0,317; 1,0
Гипертрофия ЛЖ, n (%) есть / нет	22 (22,0) 78 (78,0)	7 (15,9) 37 (84,1)	17 (37,0) 29 (63,0)	3 (30,0) 7 (70,0)	0,401; 1,0
Ожирение, n (%) есть / нет	31 (31,0) 69 (69,0)	11 (25,0) 33 (75,0)	24 (52,2) 22 (47,8)	5 (50,0) 5 (50,0)	0,466; 1,0
Глюкоза, ммоль/л	5,6 (5,3; 6,0) (n = 87)	5,6 (5,4; 6,0) (n = 40)	6,2 (5,8; 7,0) (n = 42)	7,6 (6,6; 8,6) (n = 8)	0,671; 0,044

Продолжение таблицы 99

Показатель	Группы пациентов				p; p1
	ИБС		ИБС + СД/НТГ		
	Н1Н1	Н2	Н1Н1	Н2	
Глюкоза 2, ммоль/л	5,6 (5,2; 6,0) (n = 63)	5,7 (5,6; 6,0) (n = 26)	6,1 (5,8; 6,6) (n = 35)	7,4 (5,9; 9,5) (n = 10)	0,256; 0,052

Примечание: p – уровень значимости различий между группами Н1Н1 и Н2 в выборке больных ИБС без СД и НТГ; p1 – уровень значимости различий между группами Н1Н1 и Н2 в выборке больных ИБС и СД/НТГ.

Таблица 100 – Показатели липидного обмена у мужчин с генотипом Н1Н1 и гаплотипом Н2 гена *P2RY12*, больных сахарным диабетом и без него

Показатель	Группы пациентов				p; p1
	ИБС		ИБС + СД/НТГ		
	Н1Н1	Н2	Н1Н1	Н2	
Общий холестерин, ммоль/л	5,1 (4,3; 6,5) (n = 100)	4,7 (4,3; 5,3) (n = 43)	4,8 (4,2; 5,7) (n = 46)	4,9 (3,9; 5,7) (n = 10)	0,093; 0,615
ЛПВП, ммоль/л	1,09 (0,91; 1,26) (n = 38)	1,10 (0,90; 1,20) (n = 15)	0,98 (0,87; 1,07) (n = 22)	1,13 (0,91; 1,23) (n = 4)	0,608; 0,522
ЛПНП, ммоль/л	3,02 (2,43; 4,42) (n = 36)	2,98 (2,30; 3,37) (n = 15)	2,94 (2,13; 3,81) (n = 22)	2,11 (1,61; 2,33) (n = 4)	0,414; 0,088
Триглицериды, ммоль/л	1,64 (1,25; 2,35) (n = 100)	1,46 (1,17; 1,68) (n = 43)	1,81 (1,32; 2,60) (n = 45)	1,43 (1,27; 1,89) (n = 10)	0,039; 0,194

Примечание: p – уровень значимости различий между группами Н1Н1 и Н2 в выборке больных ИБС без СД и НТГ; p1 – уровень значимости различий между группами Н1 и Н2 в выборке больных ИБС и СД/НТГ.

Таблица 103 – Показатели липидного обмена у женщин с генотипом Н1Н1 и гаплотипом Н2 гена *P2RY12*, больных сахарным диабетом и без него

Показатель	Группы пациентов				p; p1
	ИБС		ИБС + СД/НТГ		
	Н1Н1	Н2	Н1Н1	Н2	
Общий холестерин, ммоль/л	5,2 (4,7; 6,9) (n = 12)	4,6 (3,9; 5,5) (n = 6)	5,4 (4,7; 7,0) (n = 16)	4,4 (4,3; 5,0) (n = 7)	0,206; 0,132
ЛПВП, ммоль/л	1,27 (1,04; 1,50) (n = 4)	1,04 (1,01; 1,07) (n = 3)	1,18 (0,96; 1,43) (n = 8)	1,05 (0,96; 1,13) (n = 3)	0,289; 0,307
ЛПНП, ммоль/л	4,12 (3,52; 5,13) (n = 4)	2,75 (2,51; 2,86) (n = 3)	2,58 (2,33; 3,98) (n = 7)	2,12 (1,87; 3,15) (n = 3)	0,034; 0,305
Триглицериды, ммоль/л	1,44 (0,96; 2,20) (n = 12)	1,34 (0,85; 1,55) (n = 6)	1,92 (1,40; 2,28) (n = 15)	1,57 (1,20; 2,22) (n = 7)	0,673; 0,418

Примечание: p – уровень значимости различий между группами Н1Н1 и Н2 в выборке больных ИБС без СД и НТГ; p1 – уровень значимости различий между группами Н1Н1 и Н2 в выборке больных ИБС и СД/НТГ.

Согласно представленным в данном разделе результатам, у больных хронической ИБС полиморфизм Н1/Н2 гена *P2RY12* не оказывал существенного влияния на тяжесть ФК стенокардии и ХСН, а также фракцию выброса ЛЖ. Также гаплотипы Н1 и Н2 не были ассоциированы с АГ, гипертрофией ЛЖ и ожирением. Однако в выборке мужчин с ИБС и СД 2-го типа, являющихся носителями гаплотипа Н2, наблюдался повышенный уровень глюкозы по сравнению с носителями генотипа Н1Н1. Кроме того, у мужчин носительство генотипа Н1Н1 ассоциировано с повышенной концентрацией триглицеридов, в то время как у женщин – с более высоким уровнем ОХС и ЛПНП.

3.3.7. Ассоциация полиморфизма T1565C гена *ITGB3* с факторами риска неблагоприятного течения ишемической болезни сердца

Данные, полученные при анализе ассоциации полиморфизма T1565C гена *ITGB3* с клиническими характеристиками течения ИБС в рассматриваемой выборке пациентов, представлены в таблице 104 и 105. Поскольку гомозиготный генотип 1565CC был выявлен только у 5 пациентов, то мы сравнивали как генотипы 1565ТТ, 1565ТС, 1565СС, так и гомозигот 1565ТТ с носителями аллеля 1565С (ТС+СС).

В общей выборке больных ИБС носители разных аллельных вариантов гена *ITGB3* характеризовались сопоставимыми частотами I, II, III ФК стенокардии и ХСН. Фракция выброса ЛЖ варьировала в пределах от 55 до 68% и достоверно не различалась у гомозигот 1565ТТ и носителей аллеля 1565С (таблица 104).

Таблица 104 – Ассоциация полиморфизма T1565C гена *ITGB3* с тяжестью течения ишемической болезни сердца

Показатель	Группы пациентов				p; p1
	ТТ	ТС	СС	ТС+СС	
Возраст, годы	57 (52; 64) (n = 157)	58 (53; 63) (n = 80)	57 (54; 58) (n = 5)	58 (53; 63) (n = 85)	0,823; 0,555
Стенокардия напряжения, I / II / III ФК, n (%)	35 (23,6) 66 (44,6) 47 (31,8)	14 (19,7) 33 (46,5) 24 (33,8)	1 (25,0) 1 (25,0) 2 (50,0)	15 (20,0) 34 (45,3) 26 (34,7)	0,881; 0,806
ХСН, I / II / III ФК, n (%)	39 (25,7) 83 (54,6) 30 (19,7)	22 (29,0) 34 (44,7) 20 (26,3)	2 (40,0) 1 (20,0) 2 (40,0)	24 (29,6) 35 (43,2) 22 (27,2)	0,289; 0,227
Фракция выброса ЛЖ, %	62 (56; 65) (n = 123)	62 (55; 65) (n = 67)	65 (58; 68) (n = 4)	63 (55; 65) (n = 71)	0,731; 0,961
Фракция выброса ЛЖ 2, %	64 (57; 67) (n = 97)	62 (55; 67) (n = 57)	65 (61; 68) (n = 4)	63 (56; 67) (n = 61)	0,772; 0,780

Примечание: p – уровень значимости различий между группами носителей генотипов ТТ, ТС, СС; p1 – уровень значимости различий между группами ТТ и ТС+СС.

Частоты встречаемости АГ, гипертрофии ЛЖ и патологии углеводного обмена не различались между группами носителей рассматриваемых генотипов. В то же время наблюдалась тенденция к увеличению частоты ожирения в выборке носителей аллеля 1565С ($p = 0,050$) и достоверное ($p = \mathbf{0,044}$) уменьшение уровня глюкозы у гомозигот 1565СС по сравнению с гомозиготами 1565ТТ (таблица 105). Кроме того, пациенты с генотипом 1565ТТ характеризовались более высоким по сравнению с носителями аллеля 1565С уровнем триглицеридов ($p = \mathbf{0,014}$ и $p = \mathbf{0,025}$), что отражено в таблице 106.

Таблица 105 – Ассоциация полиморфизма Т1565С гена *ITGB3* с предикторами неблагоприятного течения ишемической болезни сердца

Показатель	Группы пациентов				p; p1
	ТТ	ТС	СС	ТС+СС	
Артериальная гипертензия, n (%): есть / нет	138 (87,9)	70 (87,5)	5 (100)	75 (88,2)	0,704;
	19 (12,1)	10 (12,5)	0	10 (11,8)	0,939
Гипертрофия ЛЖ, n (%) есть / нет	38 (24,2)	21 (26,2)	1 (20,0)	22 (25,9)	0,901;
	119 (75,8)	59 (73,8)	4 (80,0)	63 (74,1)	0,773
Ожирение, n (%) есть / нет	52 (33,1)	37 (46,2)	2 (40,0)	39 (45,9)	0,125;
	105 (66,9)	43 (53,8)	3 (60,0)	46 (54,1)	0,050
Нарушение обмена углеводов, n (%) - сахарный диабет 2 типа - НТГ - норма					0,369;
	34 (21,7)	12 (15,0)	0	12 (14,1)	0,152
	24 (15,3)	9 (11,3)	0	9 (10,6)	
	99 (63,0)	59 (73,7)	5 (100)	64 (75,3)	
Глюкоза, ммоль/л	5,8	5,8	5,2	5,7	0,044; 0,164
	(5,5; 6,3)	(5,4; 6,2)	(4,9; 5,6)	(5,3; 6,1)	
	(n = 134)	(n = 72)	(n = 4)	(n = 76)	
Глюкоза 2, ммоль/л	5,9	5,9	5,6	5,9	0,514; 0,820
	(5,5; 6,5)	(5,6; 6,3)	(5,3; 5,9)	(5,5; 6,3)	
	(n = 100)	(n = 59)	(n = 4)	(n = 63)	

Примечание: p – уровень значимости различий между группами носителей генотипов ТТ, ТС, СС; p1 – уровень значимости различий между группами ТТ и ТС+СС.

Таблица 106 – Показатели липидного обмена у носителей генотипов 1565ТТ, 1565ТС, 1565СС гена *ITGB3*

Показатель	Группы пациентов				p; p1
	ТТ	ТС	СС	ТС+СС	
Общий холестерин, ммоль/л	5,0 (4,3; 6,1) (n = 157)	4,8 (4,1; 5,8) (n = 78)	5,2 (3,9; 5,4) (n = 5)	4,8 (4,1; 5,7) (n = 83)	0,306; 0,124
ЛПВП, ммоль/л	1,02 (0,89; 1,24) (n = 58)	1,10 (0,95; 1,21) (n = 37)	1,32 (1,25; 1,39) (n = 2)	1,11 (0,96; 1,24) (n = 39)	0,135; 0,135
ЛПНП, ммоль/л	2,74 (2,11; 4,11) (n = 56)	2,99 (2,43; 3,99) (n = 36)	2,91 (2,46; 3,36) (n = 2)	2,99 (2,46; 3,95) (n = 38)	0,747; 0,460
Триглицериды, ммоль/л	1,70 (1,28; 2,32) (n = 156)	1,47 (1,17; 2,16) (n = 77)	1,23 (1,11; 1,24) (n = 5)	1,44 (1,12; 2,13) (n = 82)	0,014; 0,025

Примечание: p – уровень значимости различий между группами носителей генотипов ТТ, ТС, СС; p1 – уровень значимости различий между группами ТТ и ТС+СС.

При проведении анализа с учетом гендерной принадлежности пациентов мы установили, что в группе мужчин отсутствует какая-либо ассоциации между разными полиморфными вариантами гена *ITGB3* и тяжестью ФК стенокардии, ХСН, а также рассматриваемыми факторами риска неблагоприятного течения ИБС (таблицы 107 и 108 в приложении). Но среди мужчин наблюдались различия в концентрации триглицеридов между носителями генотипа 1565ТТ и аллеля 1565С ($p = 0,048$ и $p = 0,047$), что отражено в таблице 109.

Среди женщин был выявлен только один пациент с генотипом 1565СС, поэтому сравнительный анализ проводился между гомозиготами 1565ТТ и группой ТС+СС. Мы не обнаружили между носителями генотипа 1565ТТ и аллеля 1565С различий в распределении случаев стенокардии и ХСН I, II, III ФК, а также в значении фракции выброса ЛЖ (таблица 110 приложения). Кроме того, в данной группе отсутствовала ассоциация полиморфизма Т1565С с АГ, гипертрофией ЛЖ и ожирением. В то же время, согласно результатам в таблице 111, среди носителей аллеля 1565С пациентов без патологии углеводного обмена было в 1,8 раз больше, чем среди носителей генотипа 1565ТТ ($p = 0,040$). В отличие от выборки мужчин, у женщин с разными генотипами уровень триглицеридов, как и ОХС, ЛПНП, ЛПВП, был сопоставимым (таблица 112 в приложении).

Таблица 109 – Показатели липидного обмена у мужчин с генотипами 1565ТТ, 1565ТС, 1565СС гена *ITGB3*

Показатель	Группы пациентов				p; p1
	ТТ	ТС	СС	ТС+СС	
Общий холестерин, ммоль/л	5,0 (4,3; 6,1) (n = 127)	4,7 (4,1; 5,6) (n = 68)	5,3 (4,4; 6,1) (n = 4)	4,8 (4,1; 5,6) (n = 72)	0,232; 0,115
ЛПВП, ммоль/л	1,0 (0,85; 1,24) (n = 46)	1,10 (0,93; 1,21) (n = 31)	1,32 (1,25; 1,39) (n = 2)	1,11 (0,95; 1,23) (n = 33)	0,108; 0,109
ЛПНП, ммоль/л	2,72 (2,10; 4,04) (n = 45)	2,95 (2,47; 3,86) (n = 30)	2,91 (2,46; 3,36) (n = 2)	2,95 (2,47; 3,84) (n = 32)	0,918; 0,698
Триглицериды, ммоль/л	1,70 (1,28; 2,39) (n = 126)	1,48 (1,21; 2,15) (n = 68)	1,24 (1,17; 1,29) (n = 4)	1,46 (1,20; 2,10) (n = 72)	0,048; 0,047

Примечание: p – уровень значимости различий между группами носителей генотипов ТТ, ТС, СС; p1 – уровень значимости различий между группами ТТ и ТС+СС.

Таблица 111 – Ассоциация полиморфизма Т1565С гена *ITGB3* с предикторами неблагоприятного течения ИБС у женщин

Показатель	Группы пациентов		p
	ТТ	ТС+СС	
Артериальная гипертензия, n (%) есть / нет	29 (96,7) 1 (3,3)	10 (83,3) 2 (16,7)	0,192
Гипертрофия ЛЖ, n (%) есть / нет	6 (20,0) 24 (80,0)	5 (41,7) 7 (58,3)	0,243
Ожирение, n (%) есть / нет	13 (43,3) 17 (56,7)	7 (58,3) 5 (41,7)	0,379
Нарушение обмена углеводов, n (%) - сахарный диабет 2 типа - НТГ - норма	9 (30,0) 10 (33,3) 11 (36,7)	4 (33,3) 0 8 (66,7)	0,040
Глюкоза, ммоль/л	5,8 (5,6; 6,2) (n = 23)	6,2 (5,5; 7,1) (n = 10)	0,624
Глюкоза 2, ммоль/л	6,2 (5,8; 6,9) (n = 21)	5,9 (5,6; 6,4) (n = 8)	0,365

Примечание: p – уровень значимости различий между группами ТТ и ТС+СС.

Данные, полученные при исследовании сочетанного влияния полиморфизма T1565C гена *ITGB3* и СД 2-го типа на тяжесть течения ИБС во всей рассматриваемой выборке, представлены в таблицах 113 и 114. Ни в одной из групп носители генотипов 1565ТТ и 1565ТС+СС не различались по тяжести ФК стенокардии, ХСН, фракции выброса ЛЖ (таблица 113 приложения). Отсутствовала ассоциация между полиморфизмом T1565C гена *ITGB3* и частотой АГ и гипертрофии ЛЖ. Однако, как демонстрируют результаты в таблице 114, при наличии нарушений углеводного обмена носители аллеля 1565С чаще имели ожирение, чем гомозиготы 1565ТТ (**p = 0,019**).

Кроме того, у пациентов с сочетанной патологией при носительстве генотипов 1565ТС и 1565СС зарегистрированы более высокие значения атерогенных ЛПНП (**p = 0,039**). В то же время при моновариантном течении ИБС у носителей генотипа 1565ТТ наблюдалось повышенное содержание ОХС (**p = 0,004**) и триглицеридов (**p = 0,007**). Описанные результаты представлены в таблице 115.

Таблица 114 – Ассоциация полиморфизма T1565C гена *ITGB3* с предикторами неблагоприятного течения ИБС при наличии и отсутствии сахарного диабета

Показатель	Группы пациентов				p; p1
	ИБС		ИБС + СД/НТГ		
	ТТ	ТС+СС	ТТ	ТС+СС	
Артериальная гипертензия	83 (83,8)	55 (85,9)	55 (94,8)	20 (95,2)	0,716;
n (%): есть / нет	16 (16,2)	9 (14,1)	3 (5,2)	1 (4,8)	1,0
Гипертрофия ЛЖ, n (%)	21 (21,2)	12 (18,8)	17 (29,3)	10 (47,6)	0,702;
есть / нет	78 (78,8)	52 (81,2)	41 (70,7)	11 (52,4)	0,130
Ожирение, n (%)	25 (25,3)	23 (35,9)	27 (46,6)	16 (76,2)	0,144;
есть / нет	74 (74,7)	41 (64,1)	31 (53,4)	5 (23,8)	0,019
Глюкоза, ммоль/л	5,6 (5,4; 6,0) (n = 87)	5,6 (5,3; 5,9) (n = 56)	6,4 (5,8; 7,9) (n = 47)	6,3 (5,9; 7,1) (n = 20)	0,272; 0,646
Глюкоза 2, ммоль/л	5,6 (5,2; 6,1) (n = 54)	5,7 (5,4; 6,0) (n = 45)	6,3 (5,8; 7,9) (n = 46)	6,3 (6,0; 8,2) (n = 18)	0,526; 0,617

Примечание: p – уровень значимости различий между группами ТТ и ТС+СС в выборке больных ИБС без СД и НТГ; p1 – уровень значимости различий между группами ТТ и ТС+СС в выборке больных ИБС и СД/НТГ.

Таблица 115 – Показатели липидного обмена у носителей генотипов 1565ТТ и 1565ТС+СС гена *ITGB3*, больных сахарным диабетом и без него

Показатель	Группы пациентов				p; p1
	ИБС		ИБС + СД/НТГ		
	ТТ	ТС+СС	ТТ	ТС+СС	
Общий холестерин, ммоль/л	5,2 (4,4; 6,4) (n = 99)	4,7 (3,9; 5,4) (n = 62)	4,9 (4,2; 5,7) (n = 58)	5,3 (4,6; 5,9) (n = 21)	0,004; 0,119
ЛПВП, ммоль/л	1,06 (0,91; 1,25) (n = 35)	1,10 (0,95; 1,25) (n = 25)	0,97 (0,88; 1,13) (n = 23)	1,12 (0,99; 1,21) (n = 14)	0,414; 0,188
ЛПНП, ммоль/л	3,11 (2,27; 4,58) (n = 34)	2,90 (2,47; 3,83) (n = 24)	2,32 (1,87; 3,03) (n = 22)	3,18 (2,31; 4,25) (n = 14)	0,336; 0,039
Триглицериды, ммоль/л	1,65 (1,27; 2,39) (n = 99)	1,39 (1,06; 1,79) (n = 62)	1,76 (1,30; 2,16) (n = 57)	1,93 (1,30; 2,94) (n = 20)	0,007; 0,479

Примечание: p – уровень значимости различий между группами ТТ и ТС+СС в выборке больных ИБС без СД и НТГ; p1 – уровень значимости различий между группами ТТ и ТС+СС в выборке больных ИБС и СД/НТГ.

Мы также провели анализ сочетанного влияния полиморфизма Т1565С гена *ITGB3* и патологии углеводного обмена на тяжесть течения ИБС в зависимости от гендерной принадлежности. В выборке мужчин ни в одной из рассматриваемых групп мы не выявили между носителями генотипов 1565ТТ и 1565ТС+СС различий по фракции выброса ЛЖ и тяжести ФК стенокардии и ХСН (таблица 116 приложения). В отличие от общей выборки, среди мужчин, и в случае моновариантного развития ИБС, и при сопряжении ИБС с СД, отсутствовала ассоциация полиморфизма Т1565С с риском ожирения (таблица 117 приложения). Гомозиготы 1565ТТ и носители аллеля 1565С были сопоставимыми по частоте АГ, гипертрофии ЛЖ и содержанию глюкозы. Но при этом, согласно данным в таблице 118, у мужчин без нарушений углеводного обмена носительство генотипа 1565ТТ сопряжено с более высокой концентрацией ОХС (**p = 0,007**) и триглицеридов (**p = 0,017**). Напротив, при сочетанной патологии уже носители аллеля 1565С отличались повышенным уровнем ЛПНП (**p = 0,021**).

Таблица 118 – Показатели липидного обмена у мужчин с генотипами 1565ТТ и 1565ТС+СС гена *ITGB3*, больных сахарным диабетом и без него

Показатель	Группы пациентов				p; p1
	ИБС		ИБС + СД/НТГ		
	ТТ	ТС+СС	ТТ	ТС+СС	
Общий холестерин, ммоль/л	5,2 (4,4; 6,2) (n = 88)	4,7 (3,9; 5,3) (n = 55)	4,7 (4,1; 5,6) (n = 39)	5,2 (4,6; 5,8) (n = 17)	0,007 ; 0,134
ЛПВП, ммоль/л	1,02 (0,90; 1,24) (n = 31)	1,15 (0,95; 1,26) (n = 22)	0,92 (0,80; 1,04) (n = 15)	1,07 (0,95; 1,17) (n = 11)	0,226; 0,222
ЛПНП, ммоль/л	3,25 (2,20; 4,58) (n = 30)	2,88 (2,47; 3,36) (n = 21)	2,20 (1,87; 2,85) (n = 15)	3,19 (2,43; 4,14) (n = 11)	0,348; 0,021
Триглицериды, ммоль/л	1,68 (1,27; 2,40) (n = 88)	1,42 (1,14; 1,82) (n = 55)	1,75 (1,30; 2,16) (n = 38)	1,86 (1,31; 3,04) (n = 17)	0,017 ; 0,616

Примечание: p – уровень значимости различий между группами ТТ и ТС+СС в выборке больных ИБС без СД и НТГ; p1 – уровень значимости различий между группами ТТ и ТС+СС в выборке больных ИБС и СД/НТГ.

Среди женщин в обеих рассматриваемых выборках мы не обнаружили ассоциации полиморфизма Т1565С гена *ITGB3* с тяжестью ФК стенокардии и ХСН, частотой АГ, гипертрофии ЛЖ и ожирения, что отражено в таблицах 119 (в приложении) и 120. Однако в группе сочетанной патологии при первичной госпитализации у носителей аллеля 1565С был зарегистрирован повышенный уровень глюкозы (**p = 0,025**). В то же время наличие СД 2-го типа или НТГ не влияло на показатели липидограммы у носителей генотипа 1565ТТ и аллеля 1565С (таблица 121 приложения).

Таким образом, на основании рассмотренных результатов можно заключить, что полиморфизм Т1565С гена *ITGB3* не ассоциирован с тяжестью стенокардии напряжения, ХСН, частотой АГ, гипертрофии ЛЖ, и его варианты не влияли на фракцию выброса ЛЖ. Но в случае сочетанного развития ИБС и СД 2-го типа носители аллеля 1565С чаще имели ожирение, чем гомозиготы 1565ТТ. Кроме того, носительство генотипа 1565ТТ при отсутствии нарушений углеводного обмена характеризуется повышенным содержанием ОХС и триглицеридов, а при сочетанном течении ИБС и СД 2-го типа носительство аллеля 1565С сопряжено с более высоким содержанием атерогенных ЛПНП.

Таблица 120 – Ассоциация полиморфизма T1565C гена *ITGB3* с предикторами неблагоприятного течения ИБС при наличии и отсутствии сахарного диабета у женщин

Показатель	Группы пациентов				p; p1
	ИБС		ИБС + СД/НТГ		
	ТТ	ТС+СС	ТТ	ТС+СС	
Артериальная гипертензия, n (%): есть / нет	11 (100) 0	6 (75,0) 2 (25,0)	18 (94,7) 1 (5,3)	4 (100) 0	0,164; 1,0
Гипертрофия ЛЖ, n (%) есть / нет	2 (18,2) 9 (81,8)	2 (25,0) 6 (75,0)	4 (21,1) 15 (78,9)	3 (75,0) 1 (25,0)	1,0; 0,067
Ожирение, n (%) есть / нет	3 (27,3) 8 (72,7)	3 (37,5) 5 (62,5)	10 (52,6) 9 (47,4)	4 (100) 0	1,0; 0,127
Глюкоза, ммоль/л	5,7 (5,5; 6,0) (n = 10)	5,6 (5,3; 5,9) (n = 6)	6,0 (5,7; 6,4) (n = 13)	7,2 (7,0; 8,0) (n = 4)	0,549; 0,025
Глюкоза 2, ммоль/л	6,1 (5,5; 6,2) (n = 5)	5,8 (5,3; 5,9) (n = 5)	6,4 (5,8; 7,5) (n = 16)	6,3 (6,1; 7,5) (n = 3)	0,530; 0,866

Примечание: p – уровень значимости различий между группами ТТ и ТС+СС в выборке больных ИБС без СД и НТГ; p1 – уровень значимости различий между группами ТТ и ТС+СС в выборке больных ИБС и СД/НТГ.

Заключение.

1) В нашей выборке больных ИБС, прошедших КВГ, у 18,1% пациентов был выявлен рестеноз внутри стента. Всего выявлено 7,7% от всего числа установленных стентов и 10,9% от числа стентов, проверенных КВГ, случаев рестеноза стентированных артерий.

2) В общей выборке больных ИБС носители генотипа II полиморфизма I/D гена *ACE* чаще носителей аллеля D имели ХСН III ФК и гипертрофию ЛЖ. Носители аллеля 681A полиморфизма G681A гена *CYP2C19* также отличались более тяжелым течением ХСН. Помимо этого они характеризовались большей распространенностью ожирения и повышенной концентрацией триглицеридов. Выявлена ассоциация полиморфизма T-786C гена *NOS3* с тяжестью ФК стенокардии. При этом у носителей генотипа -786СС преобладал III ФК стенокардии, а у гомозигот -786ТТ обнаружена наибольшая фракция выброса ЛЖ и концентрация ЛПВП.

3) В выборке пациентов без СД 2-го типа и НТГ носители генотипа II гена *ACE*

отличались более высокой частотой ФК III стенокардии, а носители генотипа DD – наибольшей фракцией выброса ЛЖ. В этой же выборке пациентов носительство генотипа 1565TT полиморфизма T1565C гена *ITGB3* характеризуется повышенным содержанием ОХС и триглицеридов. В случае сочетанного развития ИБС и СД 2-го типа носители аллеля 1565C гена *ITGB3* отличались более высокой частотой ожирения и повышенным содержанием ЛПНП.

4) В выборке мужчин, больных ИБС, носительство генотипа H1H1 полиморфизма H1/H2 гена *P2RY12* ассоциировано с повышенной концентрацией триглицеридов, в то время как у женщин носительство этого генотипа сопровождается более высоким уровнем ОХС и ЛПНП. Среди мужчин, больных ИБС, не осложненной СД 2-го типа, носительство аллеля -786C гена *NOS3* ассоциировано с высоким риском ожирения, а у гомозигот II гена *ACE* зарегистрирован повышенный уровень ЛПНП. В выборке больных сочетанной патологией ИБС и СД 2-го типа мужчины-носители аллеля -786C гена *NOS3* и гаплотипа H2 гена *P2RY12* отличались повышенным уровнем глюкозы, а женщины с генотипом II гена *ACE* – наиболее высокой концентрацией ОХС.

3.4. ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНОВ *ACE*, *NOS3*, *CYP2C19*, *P2RY12* И *ITGB3* НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ ДВОЙНОЙ АНТИАГРЕГАНТНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

В рамках исследования проведена оценка эффективности антиагрегантной терапии в подавлении функциональной активности тромбоцитов у больных ИБС, являющихся носителями разных полиморфных вариантов генов *ACE*, *NOS3*, *CYP2C19*, *P2RY12* и *ITGB3*.

Прием клопидогрела назначался всем 242 пациентам, направляемым на эндоваскулярное вмешательство. Препараты ацетилсалициловой кислоты во время госпитализации принимали 217 (89,7%) пациентов.

Чувствительность к клопидогрелу была определена у 202 пациентов. Из них резистентными к препарату оказались 22 (10,9%) больных ИБС, сниженная эффективность в подавлении функциональной активности тромбоцитов (при суммарной дозе клопидогрела 300 мг) была зарегистрирована у 53 (26,2%) человек. Ожидаемое снижение индуцированной агрегации тромбоцитов на фоне приема антиагрегантов получено у 127 (62,9%) пациентов.

У пациентов с резистентностью к клопидогрелу АДФ-индуцированная агрегация тромбоцитов составила 60,1 (57,1; 70,8)% при АДФ 2,5 мкМ и 78,7 (71,5; 82,3)% при АДФ 5,0 мкМ. Пациенты со сниженной чувствительностью к клопидогрелу имели следующую степень агрегации тромбоцитов: при стимуляции АДФ 2,5 мкМ – 43,5 (41,3; 46,4)%, при АДФ 5,0 мкМ – 55,8 (53,0; 61,3)%.

Чувствительность к препаратам АСК была определена у 155 больных ИБС. Лабораторная резистентность к аспирину выявлена у 41 (26,4%), а сниженная чувствительность зарегистрирована у 42 (27,1%) пациентов. Ожидаемая степень агрегации тромбоцитов получена у 72 (46,5%) обследованных лиц. Агрегация тромбоцитов в ответ на стимуляцию эпинефрином у больных, резистентных к аспирину, была 78,0 (73,6; 84,0)%. У больных со сниженной чувствительностью к препаратам АСК степень агрегации тромбоцитов при индукции эпинефрином находилась в пределах 60,4 (54,9; 65,1)%.

Степень агрегации тромбоцитов у пациентов с нормальной реакцией на антиагреганты составила 28,6 (20,6; 33,6)% при АДФ 2,5 мкМ; 41,2 (33,3; 46,3)% при АДФ 5,0 мкМ и 41,7 (33,3; 48,9)% в ответ на эпинефрин.

Из всех больных, у которых мы определили эффективность антиагрегантов, 9 человек были одновременно резистентными и к клопидогрелу, и к аспирину. Степень агрегации при индукции АДФ 2,5 мкМ составляла 58,3 (57,1; 65,5)%, при АДФ 5,0 мкМ – 81,4 (71,8; 82,9)%, при индукции эпинефрином – 78,8 (73,6; 81,0)%.

У 7 обследованных больных ИБС, в среднем через 29 месяцев после стентирования, был выявлен тромбоз стентов, что составляет 2,9% от числа всех пациентов и 4,9% от числа больных, прошедших КВГ. Всего поражено 7 стентов, что составляло 2,2% от числа стентов, состояние которых было проконтролировано КВГ. Диаметр пораженных стентов находился в пределах от 3,0 до 3,5 мм, а длина – от 18 до 38 мм. В пяти случаях тромбоз был выявлен у мужчин и в двух случаях у женщин.

3.4.1. Показатели агрегации тромбоцитов на фоне приема антитромботических препаратов у мужчин и женщин, больных хронической ИБС

Проведен сравнительный анализ эффективности клопидогрела и препаратов АСК в подавлении функциональной активности тромбоцитов у мужчин и женщин. Рассматриваемые группы не различались по частоте встречаемости резистентности и

сниженной чувствительности к клопидогрелу (таблица 122). Степень агрегации тромбоцитов при стимуляции АДФ в концентрациях 2,5 мкМ и 5,0 мкМ также оказалась практически равной.

В то же время, как показано в таблице 123, при эpineфрин-индуцированной агрегации тромбоцитов у женщин степень агрегации оказалась выше, чем у мужчин ($p = 0,023$). Также среди женщин статистически значимо ($p = 0,029$) чаще наблюдались случаи резистентности к аспирину и, напротив, реже случаи нормальной реакции. Следовательно, у женщин выше вероятность развития тромботических осложнений на фоне приема препаратов АСК по сравнению с мужчинами.

Таблица 122 – Чувствительность к клопидогрелу у мужчин и женщин, больных ишемической болезнью сердца

Показатель	Группы пациентов		p
	Мужчины	Женщины	
Реакция на клопидогрел, n (%):			0,729
- резистентность	17 (10,2)	5 (14,2)	
- слабая реакция	45 (26,9)	8 (22,9)	
- норма	105 (62,9)	22 (62,9)	
Агрегация с АДФ (2,5 мкМ), %	33,9 (25,3; 42,7) (n = 135)	36,2 (28,6; 42,5) (n = 31)	0,592
Агрегация с АДФ (5,0 мкМ), %	47,3 (39,2; 55,6) (n = 151)	48,0 (39,7; 62,1) (n = 35)	0,653

Примечание: p – уровень значимости различий между мужчинами и женщинами.

Таблица 123 – Чувствительность к ацетилсалициловой кислоте у мужчин и женщин, больных ишемической болезнью сердца

Показатель	Группы пациентов		p
	Мужчины	Женщины	
Реакция на АСК, n (%):			0,029
- резистентность	27 (21,8)	14 (45,2)	
- слабая реакция	35 (28,2)	7 (22,6)	
- норма	62 (50,0)	10 (32,2)	
Агрегация с эpineфрином, %	52,3 (41,3; 67,3) (n = 115)	61,6 (48,0; 77,8) (n = 30)	0,023

Примечание: p – уровень значимости различий между мужчинами и женщинами.

3.4.2. Эффективность клопидогрела и ацетилсалициловой кислоты у больных ИБС, осложненной и не осложненной сахарным диабетом 2-го типа

Мы оценили влияние сопутствующего нарушения углеводного обмена на эффективность подавления активности тромбоцитов антиагрегантными препаратами.

Данные в таблице 124 демонстрируют, что между рассматриваемыми выборками мы не наблюдали статистически значимых различий в частоте случаев резистентности или слабой чувствительности к клопидогрелу. В то же время в группе с сочетанной патологией степень агрегации при стимуляции АДФ в обеих концентрации превышала значения, установленные для группы без СД 2-го типа ($p = 0,014$ и $p = 0,032$). Это свидетельствует о меньшей эффективности клопидогрела у больных ИБС, осложненной нарушениями углеводного обмена.

Вместе с этим при анализе влияния СД 2-го типа на чувствительность к препаратам АСК (таблица 125 в приложении) не обнаружено значимых различий между группами ни в частоте случаев резистентности или слабой чувствительности к АСК, ни в реакции тромбоцитов на стимуляцию эпинефрином *in vitro*.

Таблица 124 – Чувствительность к клопидогрелу у больных ИБС, осложненной и не осложненной сахарным диабетом

Показатель	Группы пациентов		p
	ИБС	ИБС + СД/НТГ	
Реакция на клопидогрел, n (%):			
- резистентность	13 (9,4)	9 (14,3)	0,204
- слабая реакция	33 (23,7)	20 (31,7)	
- норма	93 (66,9)	34 (54,0)	
Агрегация с АДФ (2,5 мкМ), %	32,1 (22,4; 41,3) (n = 116)	37,8 (29,5; 45,8) (n = 50)	0,014
Агрегация с АДФ (5,0 мкМ), %	47,2 (37,5; 54,5) (n = 129)	50,0 (42,3; 62,8) (n = 57)	0,032

Примечание: p – уровень значимости различий между больными ИБС, осложненной и не осложненной СД 2-го типа и НТГ.

Мы оценили влияние сочетанной патологии ИБС и СД 2-го типа на чувствительность

к антиагрегантам отдельно у мужчин и женщин. В выборке мужчин количество обследованных лиц с резистентностью или слабой чувствительностью к клопидогрелу оказалось сопоставимым в группах с СД 2-го типа и без него. Однако, как следует из данных в таблице 126, у больных с СД 2-го типа или НТГ степень АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов оказалась повышенной по сравнению с другой группой ($p = 0,007$ и $p = 0,041$), следовательно, и риск развития тромботических осложнений у них больше.

В то же время мы не обнаружили различий в чувствительности к препаратам АСК между группами мужчин, имеющих и не имеющих СД 2-го типа, а степень эпинефрин-индуцированной агрегации тромбоцитов оказалась сопоставимой (таблица 127 в приложении).

Таблица 126 – Чувствительность к клопидогрелу у мужчин с ИБС, осложненной и не осложненной сахарным диабетом

Показатель	Группы пациентов		p
	ИБС	ИБС + СД/НТГ	
Реакция на клопидогрел, n (%):			
- резистентность	11 (9,0)	6 (13,3)	0,450
- слабая реакция	31 (25,4)	14 (31,1)	
- норма	80 (65,6)	25 (55,6)	
Агрегация с АДФ (2,5 мкМ), %	32,1 (22,4; 41,3) (n = 100)	37,9 (31,5; 46,4) (n = 35)	0,007
Агрегация с АДФ (5,0 мкМ), %	47,2 (37,7; 54,0) (n = 112)	51,0 (42,5; 60,2) (n = 39)	0,041

Примечание: p – уровень значимости различий между больными ИБС, осложненной и не осложненной СД 2-го типа и НТГ.

Согласно отображенным в таблице 128 результатам, женщины в исследуемых группах не отличались по возрасту и были сопоставимы по частоте случаев резистентности и сниженной реакции на клопидогрел. Тем не менее, у женщин с СД 2-го типа или НТГ степень агрегации тромбоцитов при стимуляции АДФ в концентрации 5,0 мкМ была выше, чем у женщин без патологии углеводного обмена ($p = 0,046$). В то же время индукция эпинефрином оказывала сопоставимый эффект на тромбоциты. Частота случаев резистентности, сниженной чувствительности и нормальной реакции на АСК между двумя рассматриваемыми выборками женщин с ИБС была одинаковой (таблица 129 приложения).

Таблица 128 – Чувствительность к клопидогрелу у женщин с ИБС, осложненной и не осложненной сахарным диабетом

Показатель	Группы пациентов		p
	ИБС	ИБС + СД/НТГ	
Реакция на клопидогрел, n (%):			
- резистентность	2 (11,8)	3 (16,7)	0,272
- слабая реакция	2 (11,8)	6 (33,3)	
- норма	13 (76,5)	9 (50,0)	
Агрегация с АДФ (2,5 мкМ), %	32,1 (22,1; 36,8) (n = 16)	37,8 (30,1; 42,5) (n = 15)	0,130
Агрегация с АДФ (5,0 мкМ), %	42,2 (34,1; 50,5) (n = 17)	53,0 (44,0; 66,6) (n = 18)	0,046

Примечание: p – уровень значимости различий между больными ИБС, осложненной и не осложненной СД 2-го типа и НТГ.

Сопоставление данных, представленных в таблицах с 124 по 129, демонстрирует, что наличие нарушений углеводного обмена негативно влияет на эффективность клопидогрела, но не ацетилсалициловой кислоты у больных хронической ИБС. Наибольший риск характерен для мужчин, у которых при наличии СД 2-го типа или НТГ на фоне приема антиагрегантов отмечена повышенная функциональная активность тромбоцитов в ответ на АДФ как в концентрации 2,5 мкМ, так и в концентрации 5,0 мкМ. Для женщин, имеющих ИБС, осложненную патологией углеводного обмена, повышение степени агрегации тромбоцитов наблюдалось в ответ только на АДФ в концентрации 5,0 мкМ.

3.4.3. Связь I/D полиморфизма гена ACE с эффективностью клопидогрела и ацетилсалициловой кислоты у больных ИБС

Результаты оценки эффективности антиагрегантных препаратов в общей выборке больных ИБС, являющихся носителями разных вариантов I/D полиморфизма гена ACE, представлены в таблицах 130 и 131. В нашей выборке носители генотипов II, ID и DD не отличались по частотам случаев резистентности и слабой реакции на клопидогрел, а также

имели одинаковую степень АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов (таблица 130). Кроме того, не выявлено достоверных различий и по случаям разной чувствительности к препаратам АСК ($p = 0,090$). Но при сопоставлении пропорций обнаружено, что нормальная реакция на аспирин у носителей генотипа II встречалась реже, чем у гетерозигот ID ($p = 0,014$) и гомозигот DD ($p = 0,047$). В то же время эпинефрин-индуцированная агрегация тромбоцитов в разных группах была одинаковой (таблица 131).

Таблица 130 – Чувствительность к клопидогрелу у носителей разных генотипов I/D полиморфизма гена ACE

Показатель	Группы пациентов			p
	II	ID	DD	
Реакция на клопидогрел, n (%):				
- резистентность	5 (9,6)	9 (10,0)	8 (13,3)	0,819
- слабая реакция	16 (30,8)	21 (23,3)	16 (26,7)	
- норма	31 (59,6)	60 (66,7)	36 (60,0)	
Агрегация с АДФ (2,5 мкМ), %	34,3 (21,2; 41,7) (n = 47)	33,9 (26,9; 43,6) (n = 75)	35,9 (26,8; 40,9) (n = 44)	0,931
Агрегация с АДФ (5,0 мкМ), %	47,6 (37,7; 58,1) (n = 51)	46,2 (37,6; 55,8) (n = 83)	50,5 (41,7; 58,5) (n = 52)	0,502

Примечание: p – уровень значимости различий между группами носителей генотипов II, ID, DD.

Таблица 131 – Чувствительность к АСК у носителей разных генотипов I/D полиморфизма гена ACE

Показатель	Группы пациентов			p
	II	ID	DD	
Реакция на АСК, n (%):				
- резистентность	13 (34,2)	13 (19,4)	15 (30,0)	0,090
- слабая реакция	14 (36,8)	18 (26,9)	10 (20,0)	
- норма	11 (28,9)*#	36 (53,7)*	25 (50,0)#	
Агрегация с эпинефрином, %	58,4 (45,9; 70,2) (n = 35)	51,8 (38,4; 67,1) (n = 63)	58,4 (43,0; 72,5) (n = 47)	0,353

Примечание: p – уровень значимости различий между группами носителей генотипов II, ID, DD;

* и # – $p < 0,05$ при сравнении двух пропорций (использован z тест, пояснение в тексте стр. 128).

В выборке мужчин между носителями генотипов II, ID, DD мы не обнаружили различий в степени агрегации тромбоцитов при стимуляции АДФ, а также в частоте встречаемости случаев резистентности и слабой чувствительности к клопидогрелу (таблица 132 в приложении).

В то же время, как демонстрируют результаты в таблице 133, выявлены статистически значимые ($p = 0,048$) различия между группами носителей генотипов II, ID и DD в реакции к препаратам АСК. Так, нами отмечена тенденция к увеличению частоты случаев резистентности от 15,4% у гомозигот по аллелю I до 30,8% у носителей генотипа DD. При этом слабая чувствительность к аспирину достоверно ($p = 0,003$) преобладала у пациентов с генотипом II (46,2%) по сравнению с гомозиготами DD (12,8%).

Таблица 133 – Чувствительность к АСК у мужчин с разными генотипами I/D полиморфизма гена ACE

Показатель	Группы пациентов			p
	II	ID	DD	
Реакция на АСК, n (%):				0,048
- резистентность	4 (15,4)	11 (18,6)	12 (30,8)	
- слабая реакция	12 (46,2)*	18 (30,5)	5 (12,8)*	
- норма	10 (38,5)	30 (50,8)	22 (56,4)	
Агрегация с эпинефрином, %	54,3 (44,1; 62,3) (n = 24)	51,8 (38,4; 67,1) (n = 55)	53,7 (40,5; 72,5) (n = 36)	0,830

Примечание: p – уровень значимости различий между группами носителей генотипов II, ID, DD; * – $p < 0,05$ при сравнении двух пропорций (использован z тест, пояснение в тексте стр. 129).

Согласно данным в таблице 134, среди женщин доля пациентов со слабой чувствительностью к клопидогрелу больше среди гомозигот II, чем у носителей аллеля D, а нормальная реакция чаще наблюдалась у носителей генотипа DD. Но данные различия не были статистически значимыми ($p = 0,069$). К тому же, между группами мы не выявили и достоверных изменений в степени агрегации тромбоцитов в ответ на АДФ. Тем не менее, аллель I в выборке женщин оказался ассоциирован ($p = 0,022$) с риском резистентности и сниженного ответа на клопидогрел, так как OR для него составил 3,250 [95% CI: 1,164 – 9,076]. Для аллеля D показатель OR был равен 0,308 [95% CI: 0,110 – 0,859].

В выборке женщин с ИБС мы обнаружили статистически значимую ($p = 0,006$) связь I/D полиморфизма с реакцией на прием препаратов АСК (таблица 135). Так, частота случаев резистентности к аспирину была выше среди женщин с генотипом II, чем среди носителей

аллеля D, а для гетерозиготных женщин характерна более частая встречаемость нормальной реакции на препараты АСК. Но отсутствовали различия между носителями генотипов II, ID и DD в степени агрегации тромбоцитов при стимуляции эpineфрином.

Таблица 134 – Чувствительность к клопидогрелу у женщин с разными генотипами I/D полиморфизма гена ACE

Показатель	Группы пациентов			p
	II	ID	DD	
Реакция на клопидогрел, n(%)				0,069
- резистентность	1 (7,7)	2 (20,0)	2 (16,7)	
- слабая реакция	6 (46,2)	2 (20,0)	0	
- норма	6 (46,2)	6 (60,0)	10 (83,3)	
Агрегация с АДФ (2,5 мкМ), %	41,3 (32,1; 43,3) (n = 13)	37,2 (30,7; 49,7) (n = 9)	31,3 (27,5; 35,7) (n = 9)	0,168
Агрегация с АДФ (5,0 мкМ), %	55,1 (40,0; 66,0) (n = 13)	49,8 (39,3; 59,8) (n = 10)	43,3 (32,8; 50,5) (n = 12)	0,437

Примечание: p – уровень значимости различий между группами носителей генотипов II, ID, DD.

Таблица 135 – Чувствительность к АСК у женщин с разными генотипами I/D полиморфизма гена ACE

Показатель	Группы пациентов			p
	II	ID	DD	
Реакция на АСК, n (%):				0,006
- резистентность	9 (75,0)	2 (25,0)	3 (27,3)	
- слабая реакция	2 (16,7)	0	5 (45,5)	
- норма	1 (8,3)	6 (75,0)	3 (27,3)	
Агрегация с эpineфрином, %	76,5 (60,6; 77,5) (n = 11)	50,5 (37,8; 71,8) (n = 8)	58,8 (50,0; 71,2) (n = 11)	0,340

Примечание: p – уровень значимости различий между группами носителей генотипов II, ID, DD.

Результаты оценки совместного воздействия I/D полиморфизма и патологии углеводного обмена на эффективность клопидогрела в общей выборке пациентов представлены в таблице 136 в приложении. Больные ИБС с генотипами II, ID, DD гена ACE,

как в группе без СД 2-го типа и НТГ, так и в группе с сочетанной патологией, показали сопоставимую реакцию на клопидогрел, а также практически одинаковую степень АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов.

В то же время, согласно таблице 137, в группе больных ИБС без нарушений углеводного обмена носители генотипов II, ID и DD показали разную чувствительность к препаратам АСК ($p = 0,024$). Так, хотя частота случаев резистентности у носителей генотипов II, ID, DD была сопоставимой, у гомозигот DD сниженная эффективность аспирина наблюдалась реже, чем у пациентов с генотипами II и ID. Вместе с этим, среди носителей генотипа II доля пациентов с нормальной реакцией была меньше, чем среди носителей аллеля D. Кроме того, в группе больных ИБС без нарушений углеводного обмена выявлена значимая ($p = 0,012$) ассоциация аллеля I с низкой чувствительностью к препаратам АСК, так как показатель OR для аллеля I составил 2,026 [95% CI: 1,163 – 3,529], а для аллеля D был равен 0,494 [95% CI: 0,283 – 0,860].

Таблица 137 – Чувствительность к АСК у носителей разных генотипов I/D полиморфизма гена ACE при наличии и отсутствии сахарного диабета

Показатель	Группы пациентов						p; p1
	ИБС			ИБС + СД/НТГ			
	II	ID	DD	II	ID	DD	
Реакция на АСК, n (%):							
резистентность	5 (21,8)	9 (18,7)	9 (27,3)	8 (53,3)	4 (21,0)	6 (35,3)	0,024;
слабая реакция	11 (47,8)	15 (31,3)	3 (9,1)	3 (20,0)	3 (15,8)	7 (41,2)	0,066
норма	7 (30,4)	24 (50,0)	21 (63,6)	4 (26,7)	12 (63,2)	4 (23,5)	
Агрегация с эпинефрином, %	58,4 (46,0; 63,7) (n = 21)	51,9 (37,8; 67,5) (n = 45)	48,2 (41,3; 69,7) (n = 31)	58,5 (45,9; 76,9) (n = 14)	49,1 (39,0; 66,6) (n = 18)	62,1 (54,4; 74,0) (n = 16)	0,748; 0,332

Примечание: p – уровень значимости различий между группами носителей генотипов II, ID, DD в выборке больных ИБС без СД и НТГ; p1 – уровень значимости различий между группами носителей генотипов II, ID, DD в выборке больных ИБС и СД/НТГ.

Иные результаты мы получили для группы пациентов, у которых ИБС сочеталась с гипергликемией. Как видно из данных, представленных в таблице 137, различия в частоте резистентности, слабой реакции и нормального ответа на препараты АСК между

носителями генотипов II, ID и DD не показали статистической значимости ($p = 0,066$). При этом и в группе пациентов без нарушений углеводного обмена, и в группе больных с сочетанным развитием ИБС и СД или НТГ степень эпинефрин-индуцированной агрегации тромбоцитов была сопоставимой между носителями разных генотипов.

Дальнейший статистический анализ проводился с учетом гендерной принадлежности больных хронической ИБС. Данные в таблице 138 показывают, что среди мужчин с ИБС, не осложненной СД 2-го типа, отсутствовали различия по чувствительности к клопидогрелу у носителей генотипов II, ID и DD ($p = 0,292$). Но у гомозигот DD наблюдалась более высокая степень агрегации тромбоцитов в ответ на АДФ в концентрации 5,0 мкМ по сравнению с носителями аллеля I ($p = 0,048$). В то же время среди мужчин с сочетанной патологией носители разных генотипов были сопоставимы как по частоте случаев резистентности и слабой реакции на клопидогрел, так и по степени АДФ-индуцированной агрегации.

Таблица 138 – Чувствительность к клопидогрелу у мужчин с разными генотипами I/D полиморфизма гена ACE при наличии и отсутствии сахарного диабета

Показатель	Группы пациентов						p; p1
	ИБС			ИБС + СД/НТГ			
	II	ID	DD	II	ID	DD	
Реакция на клопидогрел, n (%)							0,292; 1,0
резистентность	2 (8,4)	4 (6,6)	5 (13,5)	2 (13,3)	3 (15,8)	1 (9,1)	
слабая реакция	5 (20,8)	13 (21,3)	13 (35,1)	5 (33,3)	6 (31,6)	3 (27,3)	
норма	17 (70,8)	44 (72,1)	19 (51,4)	8 (53,4)	10 (52,6)	7 (63,6)	
Агрегация с АДФ (2,5 мкМ), %	31,8 (20,6; 36,7) (n = 22)	31,1 (25,2; 41,2) (n = 50)	34,8 (23,4; 42,8) (n = 28)	35,3 (23,9; 49,8) (n = 12)	36,9 (29,8; 46,2) (n = 16)	37,9 (37,0; 43,2) (n = 7)	0,615; 0,726
Агрегация с АДФ (5,0 мкМ), %	45,2 (31,5; 51,4) (n = 23)	42,4 (36,4; 51,9) (n = 55)	51,9 (41,3; 58,5) (n = 34)	47,0 (39,9; 56,0) (n = 15)	49,9 (42,3; 62,8) (n = 18)	54,0 (51,0; 59,3) (n = 6)	0,048; 0,521

Примечание: p – уровень значимости различий между группами носителей генотипов II, ID, DD в выборке больных ИБС без СД и НТГ; p1 – уровень значимости различий между группами носителей генотипов II, ID, DD в выборке больных ИБС и СД/НТГ.

Таблица 139 показывает, что среди мужчин с ИБС, осложненной СД 2-го типа или НТГ, частота случаев резистентности, слабой и нормальной реакции на АСК не различалась между выборками генотипов II, ID, DD. Эпинефрин-индуцированная агрегация также оказалась сопоставимой.

В противоположность, для пациентов без патологии углеводного обмена выявлена статистически значимая ($p = 0,018$) ассоциация I/D полиморфизма гена ACE с чувствительностью к препаратам АСК. Так, у гомозигот DD чаще наблюдалась нормальная реакция на аспирин и реже встречались случаи сниженной реакции, чем у гомозигот II, но при этом доля резистентных больных преобладала как раз среди носителей генотипа DD. Однако расчет OR показал, что повышенный риск сниженного ответа или резистентности к АСК характерен для аллеля I ($p = 0,045$) – 1,829 [95% CI: 1,013 – 3,305]. Для аллеля D установлен более благоприятный прогноз, потому что показатель OR для него равен 0,547 [95% CI: 0,303 – 0,988].

Таблица 139 – Чувствительность к АСК у мужчин с разными генотипами I/D полиморфизма гена ACE при наличии и отсутствии сахарного диабета

Показатель	Группы пациентов						p; p1
	ИБС			ИБС + СД/НТГ			
	II	ID	DD	II	ID	DD	
Реакция на АСК, n (%):							0,018; 0,898
резистентность	2 (11,8)	8 (17,0)	7 (25,9)	2 (22,2)	3 (25,0)	5 (41,7)	
слабая реакция	9 (52,9)	15 (31,9)	2 (7,4)	3 (33,3)	3 (25,0)	3 (25,0)	
норма	6 (35,3)	24 (51,1)	18 (66,7)	4 (44,5)	6 (50,0)	4 (33,3)	
Агрегация эпинефрином, %	56,3 (45,5; 63,7) (n = 15)	51,9 (36,1; 66,6) (n = 44)	48,2 (40,8; 68,7) (n = 25)	51,2 (42,9; 56,0) (n = 9)	49,2 (40,4; 73,3) (n = 11)	65,9 (47,1; 74,0) (n = 11)	0,879; 0,448

Примечание: p – уровень значимости различий между группами носителей генотипов II, ID, DD в выборке больных ИБС без СД и НТГ; p1 – уровень значимости различий между группами носителей генотипов II, ID, DD в выборке больных ИБС и СД/НТГ.

В выборке женщин, больных хронической ИБС, в обеих рассматриваемых группах при сравнении генотипов II, ID и DD мы не получили статистически значимых различий по частоте случаев резистентности, сниженной чувствительности и нормальной реакции на

клопидогрел, а также по АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов (таблица 140 приложения).

Среди женщин, больных сочетанной патологией ИБС и СД 2-го типа, выявлена достоверная ассоциация I/D полиморфизма с чувствительностью к АСК ($p < 0,001$). Как следует из результатов в таблице 141, нормальная реакция на прием аспирина характерна для гетерозигот ID, а гомозиготы II были резистентными к АСК. Также у носителей генотипа II зарегистрирована наибольшая степень агрегации тромбоцитов, индуцированной эпинефрином ($p = 0,037$).

Таблица 141 – Чувствительность к АСК у женщин с разными генотипами I/D полиморфизма гена ACE при наличии и отсутствии сахарного диабета

Показатель	Группы пациентов						p; p1
	ИБС			ИБС + СД/НТГ			
	II	ID	DD	II	ID	DD	
Реакция на АСК, n (%): резистентность слабая реакция норма	3 (50,0)	1 (100)	2 (33,3)	6 (100)	1 (14,3)	1 (20,0)	0,820; < 0,001
	2 (33,3)	0	1 (16,7)	0	0	4 (80,0)	
	1 (16,7)	0	3 (50,0)	0	6 (85,7)	0	
Агрегация с эпинефрином, %	60,6 (56,2; 73,6) (n = 6)	94,4 (n = 1)	55,0 (47,6; 77,8) (n = 6)	76,9 (76,7; 78,1) (n = 5)	43,1 (37,8; 61,3) (n = 7)	57,8 (54,4; 61,7) (n = 5)	0,399; 0,037

Примечание: p – уровень значимости различий между группами носителей генотипов II, ID, DD в выборке больных ИБС без СД и НТГ; p1 – уровень значимости различий между группами носителей генотипов II, ID, DD в выборке больных ИБС и СД/НТГ.

Данные, представленные в таблице 142, отражают результаты анализа влияния нарушений углеводного обмена на агрегацию тромбоцитов у носителей разных генотипов I/D полиморфизма гена ACE в общей выборке больных ИБС. Оказалось, что во всех трех группах генотипов II, ID и DD степень индуцированной агрегации тромбоцитов в ответ и на АДФ в обеих концентрациях, и на эпинефрин были сопоставимыми между пациентами с СД 2-го типа и НТГ и больными ИБС без патологий углеводного обмена.

Таблица 142 – Ассоциация сахарного диабета со степенью агрегации тромбоцитов (%) у носителей разных генотипов I/D полиморфизма гена ACE

Группы пациентов		Степень агрегации тромбоцитов		
		Агрегация с эpineфрином	Агрегация с АДФ (2,5 мкМ)	Агрегация с АДФ (5,0 мкМ)
II	ИБС	58,4 (46,0; 63,7) (n = 21)	32,0 (19,4; 41,3) (n = 31)	45,9 (34,8; 52,6) (n = 31)
	ИБС + СД/НТГ	58,5 (45,9; 76,9) (n = 14)	41,3 (31,6; 43,3) (n = 17)	48,6 (43,3; 64,6) (n = 20)
p		0,567	0,082	0,228
ID	ИБС	51,9 (37,8; 67,5) (n = 45)	31,5 (25,3; 41,3) (n = 52)	46,0 (37,5; 53,0) (n = 57)
	ИБС + СД/НТГ	49,1 (39,0; 66,6) (n = 18)	37,2 (29,6; 46,2) (n = 23)	48,2 (41,1; 59,9) (n = 26)
p		0,749	0,129	0,180
DD	ИБС	48,2 (41,3; 69,7) (n = 31)	33,1 (24,3; 40,1) (n = 34)	50,2 (40,6; 55,4) (n = 41)
	ИБС + СД/НТГ	62,1 (54,4; 74,0) (n = 16)	37,7 (29,5; 41,7) (n = 10)	53,0 (45,8; 63,7) (n = 11)
p		0,167	0,363	0,202

Примечание: p – уровень значимости различий между больными ИБС, осложненной и не осложненной СД 2-го типа и НТГ.

Из представленных выше данных следует, что носительство генотипа II полиморфизма I/D гена ACE сопряжено с риском резистентности и слабого ответа тромбоцитов на препараты АСК, причем как среди мужчин, больных ИБС, так и среди женщин.

В выборке женщин аллель I гена ACE также сопряжен с риском резистентности и сниженного ответа на клопидогрел. В то же время среди мужчин, наоборот, генотип DD связан с большей вероятностью сниженного ответа на клопидогрел, но только в группе пациентов без гипергликемии.

3.4.4. Связь полиморфизма Т-786С гена *NOS3* с эффективностью клопидогрела и ацетилсалициловой кислоты у больных ИБС

Мы оценили связь полиморфизма Т-786С в промоторе гена *NOS3* с чувствительностью больных ИБС к клопидогрелу и препаратам АСК. Согласно результатам в таблицах 143 и 144, между носителями генотипов -786ТТ, -786ТС и -786СС отсутствовали значимые различия по частоте случаев резистентности к клопидогрелу и АСК, а также степени АДФ- и эпинефрин-индуцированной агрегации тромбоцитов.

Таблица 143 – Чувствительность к клопидогрелу у носителей разных генотипов полиморфизма Т-786С гена *NOS3*

Показатель	Группы пациентов			p
	ТТ	ТС	СС	
Реакция на клопидогрел, n (%):				0,416
- резистентность	5 (7,0)	11 (10,9)	6 (20,0)	
- слабая реакция	18 (25,4)	28 (27,7)	7 (23,3)	
- норма	48 (67,6)	62 (61,4)	17 (56,7)	
Агрегация с АДФ (2,5 мкМ), %	32,9 (22,8; 41,2) (n = 58)	35,3 (25,8; 43,3) (n = 82)	36,3 (28,6; 49,7) (n = 26)	0,269
Агрегация с АДФ (5,0 мкМ), %	45,2 (39,2; 54,2) (n = 67)	50,0 (39,8; 58,0) (n = 91)	48,8 (37,6; 66,6) (n = 28)	0,263

Примечание: p – уровень значимости различий между группами носителей ТТ, ТС, СС.

Таблица 144 – Чувствительность к АСК у носителей разных генотипов полиморфизма Т-786С гена *NOS3*

Показатель	Группы пациентов			p
	ТТ	ТС	СС	
Реакция на АСК, n (%):				0,563
- резистентность	12 (23,1)	20 (25,6)	9 (36,0)	
- слабая реакция	15 (28,8)	19 (24,4)	8 (32,0)	
- норма	25 (48,1)	39 (50,0)	8 (32,0)	

Продолжение таблицы 144

Показатель	Группы пациентов			p
	ТТ	ТС	СС	
Агрегация с эpineфринoм, %	54,9 (45,9; 69,0) (n = 50)	52,0 (38,5; 66,6) (n = 70)	63,6 (48,9; 75,5) (n = 25)	0,134

Примечание: p – уровень значимости различий между группами носителей ТТ, ТС, СС.

При разделении выборки по гендерному признаку, мы обнаружили, что среди мужчин между группами генотипов -786ТТ, -786ТС и -786СС не было различий в распределении частот случаев сниженной чувствительности и нормальной реакции на клопидогрел, а также в степени АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов (таблица 145). Но при сравнении популяционных пропорций оказалось, что среди гомозигот -786СС чаще встречались случаи резистентности к клопидогрелу, чем среди гомозигот -786ТТ (22,2% против 5,4%, **p = 0,020**). Кроме того, показатель OR при расчете риска резистентности для аллеля -786С составил 2,230 [95% CI: 1,067 – 4,660], в то время как для аллеля -786Т он был равен только 0,448 [95% CI: 0,215 – 0,937] (**p = 0,030**).

Таблица 145 – Чувствительность к клопидогрелу у мужчин с разными генотипами полиморфизма Т-786С гена *NOS3*

Показатель	Группы пациентов			p
	ТТ	ТС	СС	
Реакция на клопидогрел, n (%):				0,204
- резистентность	3 (5,3)*	8 (9,5)	6 (22,2)*	
- слабая реакция	15 (26,8)	24 (28,6)	6 (22,2)	
- норма	38 (67,9)	52 (61,9)	15 (55,6)	
Агрегация с АДФ (2,5 мкМ), %	31,8 (22,3; 40,1) (n = 46)	35,3 (25,3; 43,3) (n = 66)	36,4 (28,8; 49,8) (n = 23)	0,181
Агрегация с АДФ (5,0 мкМ), %	45,6 (39,5; 53,4) (n = 52)	50,2 (37,6; 58,5) (n = 74)	49,3 (37,6; 67,9) (n = 25)	0,396

Примечание: p – уровень значимости различий между группами носителей генотипов ТТ, ТС, СС; * – p < 0,05 при сравнении двух пропорций (использован z тест, пояснение в тексте стр. 137).

Результаты в таблице 146 демонстрируют, что среди мужчин присутствовала тенденция к росту частоты случаев резистентности к АСК у носителей аллеля -786С и нормальной реакции у гомозигот -786ТТ, хотя различия не были статистически значимыми ($p = 0,082$). Но доля резистентных больных оказалась достоверно большей среди носителей генотипа -786СС, чем гомозигот -786ТТ (40,9% против 15,0%, $p = 0,023$). Также у носителей генотипа -786СС зафиксирована наибольшая степень агрегации тромбоцитов, индуцированная эпинефрином ($p = 0,007$). По нашим данным, показатель OR для аллелей -786С и -786Т составил 2,048 [95% CI: 1,071 – 3,914] и 0,488 [95% CI: 0,255 – 0,933], соответственно ($p = 0,029$). Такой результат свидетельствует о большем риске тромботических осложнений у носителей аллеля -786С на фоне прием аспирина.

У женщин, в отличие от мужчин, носительство аллеля -786С не ассоциировано с чувствительностью пациентов к антиагрегантам, что продемонстрировано в таблицах 147 и 148 в приложении. В группах носителей генотипов -786ТТ, -786ТС и -786СС мы получили сопоставимые частоты случаев резистентности, сниженного ответа и нормальной реакции как на клопидогрел, так и препараты АСК. Степень агрегации тромбоцитов в ответ на АДФ и эпинефрин не зависела от рассматриваемого генотипа.

Таблица 146 – Чувствительность к АСК у мужчин с разными генотипами полиморфизма Т-786С гена *NOS3*

Показатель	Группы пациентов			p
	ТТ	ТС	СС	
Реакция на АСК, n (%):				
- резистентность	6 (15,0)*	12 (19,3)	9 (40,9)*	0,082
- слабая реакция	13 (32,5)	15 (24,2)	7 (31,8)	
- норма	21 (52,5)	35 (56,5)	6 (27,3)	
Агрегация с эпинефрином, %	51,8 (41,7; 61,4) (n = 38)	49,2 (36,2; 63,4) (n = 55)	67,9 (50,5; 76,6) (n = 22)	0,007

Примечание: p – уровень значимости различий между группами носителей генотипов ТТ, ТС, СС; * – $p < 0,05$ при сравнении двух пропорций (использован z тест, пояснение в тексте стр. 138).

Мы исследовали сочетанное влияние полиморфизма Т-786С гена *NOS3* и нарушений углеводного обмена на эффективность клопидогрела и АСК. Оказалось, что и среди больных без СД и НТГ, и в группе пациентов с сочетанной патологией полиморфизм Т-786С не связан с различиями в чувствительности к клопидогрелу и АСК. У носителей разных генотипов частота случаев резистентности, сниженного и нормального ответа, а

также степень АДФ и эпинефрин-индуцированной агрегации тромбоцитов были сопоставимы. Результаты анализа представлены в приложении в таблицах 149 и 150.

В выборке мужчин, как и в общей выборке больных ИБС, отсутствовала ассоциация полиморфизма T-786C с различиями в чувствительности к клопидогрелу (таблица 151 приложения). Однако в группе мужчин без гипергликемии аллель -786C был ассоциирован с резистентностью к АСК ($p = 0,014$), так как показатель OR для него превышал единицу и равнялся 2,692 [95% CI: 1,203 – 6,026], а для аллеля -786T показатель OR составлял только 0,371 [95% CI: 0,166 – 0,831]. Кроме того, как показывают данные в таблице 152, в выборке носителей генотипа -786CC отмечена наибольшая степень эпинефрин-индуцированной агрегации тромбоцитов ($p = 0,013$).

В выборке женщин, больных ИБС, носители генотипов -786ТТ, -786ТС, -786СС не имели статистически достоверных отличий в эффективности действия клопидогрела и АСК, причем как в случае монопатологии ИБС, так и в случае сочетанного течения ИБС и СД 2-го типа. Эти данные представлены в приложении в таблицах 153 и 154.

Таблица 152 – Чувствительность к АСК у мужчин с разными генотипами полиморфизма T-786C гена *NOS3* при наличии и отсутствии сахарного диабета

Показатель	Группы пациентов						p; p1
	ИБС			ИБС + СД/НТГ			
	ТТ	ТС	СС	ТТ	ТС	СС	
Реакция на АСК, n (%):							0,074; 0,340
резистентность	3 (9,4)	7 (18,0)	7 (35,0)	3 (37,5)	5 (21,8)	2 (100)	
слабая реакция	11 (34,4)	8 (20,5)	7 (35,0)	2 (25,0)	7 (30,4)	0	
норма	18 (56,2)	24 (61,5)	6 (30,0)	3 (37,5)	11 (47,8)	0	
Агрегация с эпинефрином, %	48,3 (40,8; 60,2) (n = 30)	49,0 (34,4; 63,1) (n = 34)	65,6 (49,7; 73,9) (n = 20)	56,9 (48,6; 77,7) (n = 8)	49,2 (39,0; 65,9) (n = 21)	80,0 (79,9; 80,0) (n = 2)	0,013; 0,166

Примечание: p – уровень значимости различий между группами носителей генотипов ТТ, ТС, СС в выборке больных ИБС без СД и НТГ; p1 – уровень значимости различий между группами носителей генотипов ТТ, ТС, СС в выборке больных ИБС и СД/НТГ.

Далее мы сравнили степень агрегации тромбоцитов на фоне приема антитромботических препаратов у больных ИБС, осложненной и не осложненной СД 2-го

типа или НТГ, в выборках носителей генотипов -786ТТ, -786ТС и -786СС. Результаты сравнительного анализа представлены в таблице 155. Согласно этим данным, в выборке носителей генотипа -786ТТ у пациентов с ИБС, осложненной СД 2-го типа и НТГ, наблюдалась более высокая степень агрегации тромбоцитов и в ответ на АДФ в обеих концентрациях ($p = 0,040$ и $p = 0,037$), и в ответ на эpineфрин ($p = 0,019$). Кроме этого, у пациентов с сочетанной патологией повышение агрегации тромбоцитов в ответ на АДФ в концентрации 2,5 мкМ выявлено и в группе носителей генотипа -786ТС ($p = 0,037$). Таким образом, развитие нарушений углеводного обмена в сочетании с ИБС статистически значимо снижает эффективность клопидогрела и АСК в подавлении функциональной активности тромбоцитов среди больных, являющихся носителями генотипов -786ТТ или -786ТС гена *NOS3*.

Таблица 155 – Ассоциация сахарного диабета со степенью агрегации тромбоцитов (%) у носителей разных генотипов полиморфизма Т-786С гена *NOS3*

Группы пациентов		Степень агрегации тромбоцитов		
		Агрегация с эpineфрином	Агрегация с АДФ (2,5 мкМ)	Агрегация с АДФ (5,0 мкМ)
ТТ	ИБС	48,4 (42,5; 60,8) (n = 35)	30,7 (21,6; 36,8) (n = 40)	43,5 (35,0; 52,4) (n = 47)
	ИБС + СД/НТГ	64,6 (56,0; 78,1) (n = 15)	36,9 (31,1; 41,7) (n = 18)	47,1 (44,0; 55,6) (n = 20)
p		0,019	0,040	0,037
ТС	ИБС	51,6 (37,2; 64,7) (n = 40)	32,4 (25,2; 41,1) (n = 53)	48,6 (37,2; 55,1) (n = 58)
	ИБС + СД/НТГ	55,1 (40,9; 72,6) (n = 30)	38,2 (29,4; 46,5) (n = 29)	51,0 (42,2; 62,8) (n = 33)
p		0,639	0,037	0,157
СС	ИБС	62,3 (48,9; 72,2) (n = 22)	36,2 (28,8; 46,1) (n = 23)	48,2 (37,6; 63,3) (n = 24)
	ИБС + СД/НТГ	79,9 (61,5; 80,0) (n = 3)	49,7 (37,1; 53,3) (n = 3)	64,5 (48,4; 75,6) (n = 4)
p		0,452	0,602	0,264

Примечание: p – уровень значимости различий между больными ИБС, осложненной и не осложненной СД 2-го типа и НТГ.

Согласно результатам в выше представленных таблицах, мужчины, больные ИБС и являющиеся носителями генотипа -786СС полиморфизма T-786C гена *NOS3*, отличались большим риском резистентности к препаратам АСК. Кроме того, в выборке мужчин при носительстве аллеля -786СС выявлен и повышенный риск резистентности к клопидогрелу. У женщин, напротив, мы не обнаружили какой-либо ассоциации исследуемых генотипов гена *NOS3* с чувствительностью как к АСК, так и клопидогрелу. В то же время в общей выборке мужчин и женщин наличие нарушений углеводного обмена снижало эффективность клопидогрела и АСК в подавлении функциональной активности тромбоцитов среди носителей генотипов -786ТТ и -786ТС, но не -786СС.

3.4.5. Связь полиморфизмов G681A и G636A гена *CYP2C19* с эффективностью клопидогрела и ацетилсалициловой кислоты у больных ИБС

Мы оценили роль полиморфизмов G681A и G636A гена *CYP2C19* в формировании недостаточного ответа тромбоцитов на прием клопидогрела и препаратов АСК.

Частота аллеля 636A полиморфизма G636A в нашей выборке составила 0,8%, его носительство выявлено у 4 пациентов только в гетерозиготном варианте. У носителей аллеля 636A степень агрегации тромбоцитов в ответ на АДФ в концентрации 2,5 и 5,0 мкМ составила 37,7 (37,6; 37,8)% и 44,0 (34,0; 48,5)%, соответственно, а в ответ на эпинефрин – 53,4 (48,0; 58,8)%. Степень агрегации не выходила за пределы установленной нормы. Ни один из носителей аллеля 636A не обладал резистентностью к клопидогрелу или АСК. В связи с редкостью аллеля 636A дальнейший анализ ассоциации данного полиморфизма с эффективностью антиагрегантов не проводился.

В выборке больных ИБС носительство генотипа 681AA полиморфизма G681A выявлено у 5 человек, поэтому оценка эффективности антиагрегантных препаратов проводилась как между генотипами 681GG, 681GA, 681AA, так и между гомозиготами 681GG и носителями аллеля 681A (группа GA+AA).

Данные в таблице 156 показывают, что степень АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов у гомозигот 681GG была меньше, чем у носителей аллеля 681A при стимуляции АДФ как в концентрации 2,5 мкМ ($p = 0,047$ и $p = 0,022$), так и в концентрации 5,0 мкМ ($p = 0,037$ и $p = 0,021$). Это свидетельствует о том, что при генотипах 681GA и

681AA клопидогрел менее эффективно подавлял агрегационную активность тромбоцитов, что, в свою очередь, повышает риск развития тромбозов после стентирования КА.

Однако наши данные, представленные в таблице 157, демонстрируют в общей выборке пациентов сопоставимую эпинефрин-индуцированную агрегацию тромбоцитов и частоту случаев резистентности и слабого ответа на препараты АСК у носителей разных полиморфных вариантов гена *CYP2C19*.

Мы оценили эффективность антиагрегантов у носителей генотипа 681GG и аллеля 681A гена *CYP2C19* в зависимости от гендерной принадлежности. Согласно результатам в таблице 158, в выборке мужчин, больных ИБС, мы получили такую же, как и в общей выборке пациентов, зависимость между носительством аллеля 681A и повышенной степенью АДФ-индуцированной агрегацией (**p < 0,05**).

Среди мужчин, больных ИБС, при индукции эпинефрином наблюдалось увеличение степени агрегации тромбоцитов у носителей аллеля 681A по сравнению с гомозиготами 681GG (**p = 0,036**), что отражено в таблице 159. Кроме того, OR для аллеля 681A было 2,707 [95% CI: 1,159 – 6,322], в то время как для аллеля 681G OR равнялось 0,369 [95% CI: 0,158 – 0,863] (**p = 0,018**), что свидетельствует о сопряженности аллеля 681A с риском резистентности к препаратам АСК.

Таблица 156 – Чувствительность к клопидогрелу у носителей разных генотипов полиморфизма G681A гена *CYP2C19*

Показатель	Группы пациентов				p; p1
	GG	GA	AA	GA+AA	
Реакция на клопидогрел, n (%):					
- резистентность	16 (10,2)	6 (14,6)	0	6 (13,0)	0,544; 0,394
- слабая реакция	38 (24,4)	13 (31,7)	2 (40,0)	15 (32,6)	
- норма	102 (65,4)	22 (53,7)	3 (60,0)	25 (54,4)	
Агрегация с АДФ (2,5 мкМ), %	32,1 (23,6; 41,3) (n = 127)	38,0 (30,1; 46,3) (n = 34)	38,5 (20,9; 40,0) (n = 5)	38,1 (30,0; 43,9) (n = 39)	0,047; 0,022
Агрегация с АДФ (5,0 мкМ), %	46,0 (37,5; 55,4) (n = 142)	51,3 (44,4; 59,3) (n = 39)	55,9 (47,6; 57,4) (n = 5)	51,3 (43,3; 59,3) (n = 44)	0,037; 0,021

Примечание: p – уровень значимости различий между группами носителей генотипов GG, GA, AA; p1 – уровень значимости различий между группами GG и GA+AA.

Таблица 157 – Чувствительность к АСК у носителей разных генотипов полиморфизма G681A гена *CYP2C19*

Показатель	Группы пациентов				p; p1
	GG	GA	AA	GA+AA	
Реакция на АСК, n (%):					
- резистентность	29 (24,2)	9 (29,0)	3 (75,0)	12 (34,3)	0,221;
- слабая реакция	33 (27,5)	8 (25,8)	1 (25,0)	9 (25,7)	0,476
- норма	58 (48,3)	14 (45,2)	0	14 (40,0)	
Агрегация с эпинефрином, %	56,1 (41,6; 68,5) (n = 112)	55,2 (44,3; 72,6) (n = 30)	72,8 (63,1; 75,9) (n = 3)	58,4 (44,9; 72,8) (n = 33)	0,385; 0,456

Примечание: p – уровень значимости различий между группами носителей генотипов GG, GA, AA; p1 – уровень значимости различий между группами GG и GA+AA.

Таблица 158 – Чувствительность к клопидогрелу у мужчин с разными генотипами полиморфизма G681A гена *CYP2C19*

Показатель	Группы пациентов				p; p1
	GG	GA	AA	GA+AA	
Реакция на клопидогрел, n (%):					
- резистентность	11 (8,7)	6 (15,8)	0	6 (14,6)	0,467
- слабая реакция	32 (25,4)	12 (31,6)	1 (33,3)	13 (31,7)	0,325
- норма	83 (65,9)	20 (52,6)	2 (66,7)	22 (53,7)	
Агрегация с АДФ (2,5 мкМ), %	31,7 (22,4; 41,3) (n = 101)	38,1 (31,8; 45,1) (n = 31)	38,5 (29,7; 39,3) (n = 3)	38,3 (31,6; 43,9) (n = 34)	0,039 0,014
Агрегация с АДФ (5,0 мкМ), %	45,4 (37,5; 53,4) (n = 112)	51,3 (45,3; 59,3) (n = 36)	55,9 (45,9; 56,7) (n = 3)	51,3 (45,3; 58,3) (n = 39)	0,034 0,010

Примечание: p – уровень значимости различий между группами носителей генотипов GG, GA, AA; p1 – уровень значимости различий между группами GG и GA+AA.

Таблица 159 – Чувствительность к АСК у мужчин с разными генотипами полиморфизма G681A гена *CYP2C19*

Показатель	Группы пациентов				p; p1
	GG	GA	AA	GA+AA	
Реакция на АСК, n (%):					
- резистентность	16 (17,4)	9 (31,0)	2 (66,7)	11 (34,4)	0,118
- слабая реакция	27 (29,3)	7 (24,1)	1 (33,3)	8 (25,0)	0,131
- норма	49 (53,3)	13 (44,8)	0	13 (40,6)	
Агрегация с эпинефрином, %	49,2 (40,5; 65,4) (n = 84)	59,0 (44,6; 74,0) (n = 28)	72,8 (63,1; 75,9) (n = 3)	60,0 (47,4; 75,4) (n = 31)	0,132 0,036

Примечание: p – уровень значимости различий между группами носителей генотипов GG, GA, AA; p1 – уровень значимости различий между группами GG и GA+AA.

Согласно полученным нами результатам, представленным в таблицах 160 и 161 приложения, среди женщин носители генотипа 681GG и аллеля 681A были сопоставимыми по степени агрегации тромбоцитов в ответ на АДФ и эпинефрин. При этом они достоверно не различались и по частоте случаев резистентности, сниженной и нормальной чувствительности к клопидогрелу и препаратам АСК.

На следующем этапе мы рассмотрели особенности действия антиагрегантов в общей выборке больных ИБС в зависимости от вариантов полиморфизма G681A гена *CYP2C19* и наличия патологии углеводного обмена. Обнаружено, что среди пациентов без СД 2-го типа и НТГ носителями генотипа 681AA были только 2 человека, а среди больных сочетанной патологией носителями генотипа 681AA было 3 человека. В группе без нарушений углеводного обмена у гомозигот 681AA степень АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов составляла 39,3 (38,5; 40,0)% и 56,7 (55,9; 57,4)% при 2,5 и 5,0 мкМ, соответственно. Степень эпинефрин-индуцированной агрегации тромбоцитов у этих пациентов равнялась 75,9 (72,8; 79,0)%. У больных сочетанной патологией, являющихся носителями генотипа 681AA, агрегация тромбоцитов после стимуляции АДФ составила 20,9 (20,4; 31,1)% и 47,6 (41,8; 56,8)% при 2,5 мкМ 5,0 мкМ. Тест индуцированной агрегации тромбоцитов с эпинефрином у данных пациентов не проводился.

Вследствие того, что в каждой группе (ИБС и ИБС + СД/НТГ) было менее 5 носителей генотипа 681AA, мы объединили всех носителей аллеля 681A в общую подгруппу GA+AA и сравнили её с носителями генотипа 681GG. Результаты, представленные в таблице 162, показывают, что в группе больных ИБС, не имеющих СД 2-го типа и НТГ, носителей

аллеля 681А отличала повышенная степень агрегации тромбоцитов, индуцированной АДФ и в концентрации 2,5 мкМ ($p = 0,041$), и в концентрации 5,0 мкМ ($p = 0,041$). Напротив, в группе пациентов, у которых ИБС сочеталась с гипергликемией, носители генотипа 681GG и аллеля 681А демонстрировали одинаковую АДФ-индуцированную степень агрегации.

В обеих рассматриваемых группах больных ИБС носители генотипа 681GG и аллеля 681А полиморфизма G681А показали одинаковую чувствительность к препаратам АСК. Также у них не было различий в степени эpineфрин-индуцированной агрегации тромбоцитов (таблица 163 приложения).

Таблица 162 – Чувствительность к клопидогрелу у носителей разных генотипов полиморфизма G681А гена *CYP2C19* при наличии и отсутствии сахарного диабета

Показатель	Группы пациентов				p; p1
	ИБС		ИБС + СД/НТГ		
	GG	GA+AA	GG	GA+AA	
Реакция на клопидогрел, n (%):					
- резистентность	9 (8,2)	4 (14,3)	7 (15,5)	2 (11,8)	0,377; 0,728
- слабая реакция	25 (22,7)	8 (28,6)	13 (28,9)	7 (41,2)	
- норма	76 (69,1)	16 (57,1)	25 (55,6)	8 (47,0)	
Агрегация с АДФ (2,5 мкМ), %	31,1 (22,3; 39,6) (n = 90)	38,1 (30,1; 43,8) (n = 25)	37,7 (29,6; 45,9) (n = 36)	38,4 (31,6; 43,9) (n = 13)	0,041; 0,700
Агрегация с АДФ (5,0 мкМ), %	44,0 (35,3; 53,0) (n = 101)	51,2 (42,0; 57,4) (n = 27)	47,1 (41,6; 64,9) (n = 40)	54,2 (46,0; 60,0) (n = 16)	0,041; 0,446

Примечание: p – уровень значимости различий между группами GG и GA+AA в выборке больных ИБС без СД и НТГ; p1 – уровень значимости различий между группами GG и GA+AA в выборке больных ИБС и СД/НТГ.

Далее мы провели оценку сочетанного влияния полиморфизма G681А и СД 2-го типа на эффективность клопидогрела и препаратов АСК с учетом гендерной принадлежности больных ИБС. Данные, представленные в таблице 164, показывают, что среди мужчин без СД 2-го типа и НТГ у носителей аллеля 681А агрегация тромбоцитов при АДФ в концентрациях 2,5 и 5,0 мкМ статистически значимо ($p = 0,010$ и $p = 0,028$) превышала значения, полученные у гомозигот 681GG. При этом в группе пациентов с сочетанной

патологией носители разных аллельных вариантов гена *CYP2C19* были сопоставимы по показателям АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов.

Таблица 164 – Чувствительность к клопидогрелу у мужчин с разными генотипами полиморфизма G681A гена *CYP2C19* при наличии и отсутствии сахарного диабета

Показатель	Группы пациентов				p; p1
	ИБС		ИБС + СД/НТГ		
	GG	GA+AA	GG	GA+AA	
Реакция на клопидогрел, n (%)					
- резистентность	7 (7,4)	4 (14,8)	4 (12,9)	2 (14,3)	0,293; 0,903
- слабая реакция	23 (24,2)	8 (29,6)	9 (29,0)	5 (35,7)	
- норма	65 (68,4)	15 (55,6)	18 (58,1)	7 (50,0)	
Агрегация с АДФ (2,5 мкМ), %	29,1 (21,8; 38,8) (n = 76)	38,3 (31,1; 45,1) (n = 24)	36,8 (28,5; 46,4) (n = 25)	38,2 (31,6; 43,9) (n = 10)	0,010; 0,742
Агрегация с АДФ (5,0 мкМ), %	44,4 (37,2; 53,0) (n = 86)	51,3 (42,1; 57,4) (n = 26)	46,5 (41,1; 62,8) (n = 26)	53,5 (47,6; 59,3) (n = 13)	0,028; 0,311

Примечание: p – уровень значимости различий между группами GG и GA+AA в выборке больных ИБС без СД и НТГ; p1 – уровень значимости различий между группами GG и GA+AA в выборке больных ИБС и СД/НТГ.

При анализе эффективности препаратов АСК мы обнаружили значительное повышение степени агрегации тромбоцитов в ответ на эпинефрин у носителей аллеля 681A (**p = 0,032**) в выборке мужчин с ИБС и СД 2-го типа. В то же время в группе мужчин с монопатологией ИБС степень эпинефрин-индуцированной агрегации тромбоцитов была сопоставима между носителями генотипа 681GG и аллеля 681A, что отражено в таблице 165. Но и в той, и в другой выборках различия в распределении случаев резистентности, сниженного ответа и нормы между носителями генотипа 681GG и аллеля 681A не были статистически значимыми.

Согласно результатам анализа, полученным в выборке женщин (таблицы 166 и 167 в приложении), в случае сочетанной патологии не было достоверных различий между носителями генотипа 681GG и аллеля 681A в распределении случаев резистентности, слабого и нормального ответа на клопидогрел и АСК, а также по степени агрегации при

стимуляции АДФ и эпинефрином. В нашем исследовании среди женщин с ИБС без СД 2-го типа и НТГ выявлен только один случай носительства аллеля 681A, поэтому внутри данной группы мы не проводили оценку эффективности клопидогрела и АСК.

Таблица 165 – Чувствительность к АСК у мужчин с разными генотипами полиморфизма G681A гена *CYP2C19* при наличии и отсутствии сахарного диабета

Показатель	Группы пациентов				p; p1
	ИБС		ИБС + СД/НТГ		
	GG	GA+AA	GG	GA+AA	
Реакция на АСК, n(%):					
- резистентность	11 (15,5)	6 (30,0)	5 (23,8)	5 (41,7)	0,293;
- слабая реакция	22 (31,0)	4 (20,0)	5 (23,8)	4 (33,3)	0,311
- норма	38 (53,5)	10 (50,0)	11 (52,4)	3 (25,0)	
Агрегация эпинефрином, %	51,4 (41,3; 65,4) (n = 64)	51,9 (42,6; 71,3) (n = 20)	47,4 (37,4; 66,3) (n = 20)	61,0 (55,9; 79,2) (n = 11)	0,709; 0,032

Примечание: p – уровень значимости различий между группами GG и GA+AA в выборке больных ИБС без СД и НТГ; p1 – уровень значимости различий между группами GG и GA+AA в выборке больных ИБС и СД/НТГ.

Далее мы сравнили показатели агрегации тромбоцитов между группой лиц, не имеющих СД 2-го типа и НТГ, и пациентами с нарушениями углеводного обмена в выборках носителей генотипов 681GG и 681GA+AA (таблица 168). Оказалось, что наличие у больных ИБС гипергликемии приводит к снижению эффективности клопидогрела в подавлении активности тромбоцитов, но только если эти пациенты являются носителями генотипа 681GG. У таких пациентов наблюдалась повышенная степень АДФ-индуцированной агрегации по сравнению с лицами без сопутствующей патологии с тем же генотипом ($p = 0,008$ и $p = 0,047$). В то же время в выборке носителей аллеля 681A сравниваемые группы не различались по агрегации тромбоцитов, вызванной АДФ. Вместе с этим эпинефрин-индуцированная агрегация оказалась сопоставимой между группами ИБС без СД и ИБС + СД/НТГ и среди гомозигот 681GG, и среди носителей аллеля 681A гена *CYP2C19*.

Таким образом, представленные выше данные показывают, что среди больных ИБС носительство аллеля 681A полиморфизма G681A гена *CYP2C19* связано с повышенной степенью АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов и, следовательно, сниженной

эффективностью клопидогрела. В выборке мужчин выявлена сопряженность аллеля 681A с риском резистентности к препаратам АСК и обнаружена повышенная агрегация тромбоцитов в ответ на эпинефрин. Кроме того, мы установили, что наличие патологии углеводного обмена снижает эффективность клопидогрела в подавлении функциональной активности тромбоцитов, но только в выборке носителей генотипа 681GG, а не аллеля 681A, и не влияет на чувствительность к препаратам АСК.

Таблица 168 – Ассоциация сахарного диабета со степенью агрегации тромбоцитов (%) у носителей разных генотипов полиморфизма G681A гена *CYP2C19*

Группы пациентов		Степень агрегации тромбоцитов		
		Агрегация с эпинефрином	Агрегация с АДФ (2,5 мкМ)	Агрегация с АДФ (5,0 мкМ)
GG	ИБС	54,8 (43,2; 67,0) (n = 77)	30,8 (22,2; 38,8) (n = 91)	43,9 (35,3; 52,7) (n = 102)
	ИБС + СД/НТГ	57,7 (41,2; 76,6) (n = 35)	37,7 (29,6; 45,9) (n = 36)	47,1 (41,6; 64,9) (n = 40)
p		0,631	0,008	0,047
GA+AA	ИБС	51,9 (42,6; 71,3) (n = 20)	38,1 (30,1; 43,8) (n = 25)	51,2 (42,0; 57,4) (n = 27)
	ИБС + СД/НТГ	59,6 (52,0; 75,4) (n = 13)	38,2 (29,5; 43,9) (n = 14)	53,5 (47,6; 59,8) (n = 17)
p		0,231	0,977	0,500

Примечание: p – уровень значимости различий между больными ИБС, осложненной и не осложненной СД 2-го типа и НТГ.

3.4.6. Связь полиморфизма Н1/Н2 гена *P2RY12* с эффективностью клопидогрела и ацетилсалициловой кислоты у больных ИБС

Мы провели оценку взаимосвязи полиморфизма Н1/Н2 гена *P2RY12* с эффективностью клопидогрела и препаратов АСК у больных хронической ИБС. Результаты отображены в таблицах 169 и 170. Носители генотипа Н1Н1 и гаплотипа Н2 не различались по распределению случаев резистентности, сниженной или нормальной реакции как на

клопидогрел, так и на АСК. Результаты теста индуцированной агрегации тромбоцитов с АДФ и эпинефрином также были сопоставимыми.

Таблица 169 – Чувствительность к клопидогрелу у носителей разных генотипов полиморфизма Н1/Н2 гена *P2RY12*

Показатель	Группы пациентов				p; p1
	Н1Н1	Н1Н2	Н2Н2	Н2	
Реакция на клопидогрел, n (%):					
- резистентность	15 (10,0)	6 (12,2)	1 (50,0)	7 (13,7)	0,443; 0,698
- слабая реакция	39 (25,8)	14 (28,6)	0	14 (27,5)	
- норма	97 (64,2)	29 (59,2)	1 (50,0)	30 (58,8)	
Агрегация с АДФ (2,5 мкМ), %	35,1 (27,2; 43,1) (n = 125)	31,6 (22,2; 42,6) (n = 40)	7,7 (n = 1)	31,5 (22,0; 41,4) (n = 41)	0,233; 0,709
Агрегация с АДФ (5,0 мкМ), %	47,6 (39,1; 55,7) (n = 137)	48,0 (40,9; 57,9) (n = 47)	48,4 (16,7; 80,0) (n = 2)	48,0 (40,6; 58,4) (n = 49)	0,859; 0,596

Примечание: p – уровень значимости различий между группами носителей генотипов Н1Н1, Н1Н2, Н2Н2; p1 – уровень значимости различий между группами Н1Н1 и Н2.

Таблица 170 – Чувствительность к АСК у носителей разных генотипов полиморфизма Н1/Н2 гена *P2RY12*

Показатель	Группы пациентов				p; p1
	Н1Н1	Н1Н2	Н2Н2	Н2	
Реакция на АСК, n (%):					
- резистентность	33 (27,5)	8 (23,6)	0	8 (22,9)	0,389; 0,315
- слабая реакция	29 (24,2)	13 (38,2)	0	13 (37,1)	
- норма	58 (48,3)	13 (38,2)	1 (100)	14 (40,0)	
Агрегация с эпинефрином, %	54,9 (42,3; 69,4) (n = 111)	57,2 (43,1; 69,3) (n = 33)	48,2 (n = 1)	57,0 (43,1; 69,3) (n = 34)	0,804; 0,666

Примечание: p – уровень значимости различий между группами носителей генотипов Н1Н1, Н1Н2, Н2Н2; p1 – уровень значимости различий между группами Н1Н1 и Н2.

Мы оценили агрегацию тромбоцитов у носителей разных генотипов полиморфизма Н1/Н2 гена *P2RY12* с учетом гендерной принадлежности. По нашим данным, и в выборке мужчин, больных ИБС (таблицы 171 и 172 в приложении), и в выборке женщин (таблицы 173 и 174 в приложении) носительство как генотипа Н1Н1, так и гаплотипа Н2 гена *P2RY12* не было ассоциировано с чувствительностью пациентов к клопидогрелу и АСК и степенью агрегации тромбоцитов в ответ на АДФ и эпинефрином.

Следующий этап работы представлен оценкой действия антиагрегантов у носителей разных генотипов гена *P2RY12* в зависимости от наличия и отсутствия нарушений углеводного обмена. Рассматриваемые полиморфные варианты гена *P2RY12* ни в группе пациентов без СД 2-го типа и НТГ, ни в группе с сочетанной патологией не влияли на частоту разной реакции на прием клопидогрела и АСК или на степень агрегации. Результаты отображены в таблицах 175 и 176, размещенных в приложении.

Среди мужчин без СД 2-го типа и НТГ мы не выявили ассоциации полиморфизма Н1/Н2 гена *P2RY12* с разной чувствительностью к клопидогрелу и АСК. Но, как видно из таблицы 177, в группе с сочетанной патологией у носителей гаплотипа Н2 были меньшие, чем у носителей Н1Н1, значения агрегации тромбоцитов в ответ на АДФ в концентрации 2,5 мкМ (**p = 0,018**). В то же время, согласно результатам в таблице 178, у носителей гаплотипа Н2 степень эпинефрин-индуцированной агрегации была повышенной по сравнению с носителями генотипа Н1Н1 (**p = 0,044**).

В то же время, согласно результатам в таблицах 179 и 180 приложения, в выборке женщин ни в одной из рассматриваемых групп между носителями генотипа Н1Н1 и гаплотипа Н2 не было статистически значимых различий по чувствительности к клопидогрелу и АСК.

Далее мы сравнили между собой группы пациентов с СД 2-го типа и без него по степени агрегации тромбоцитов в выборках носителей генотипов Н1Н1 и Н1Н2+Н2Н2. Результаты анализа, представленные в таблице 181, показывают, что среди носителей генотипа Н1Н1 больные сочетанной патологией отличались повышенной степенью агрегации тромбоцитов в ответ на стимуляцию АДФ (**p = 0,007** и **p = 0,031**). В противоположность, носители гаплотипа Н2, имеющие ИБС, осложненную и не осложненную СД, не отличались друг от друга по АДФ- и эпинефрин-индуцированной агрегации тромбоцитов.

Таблица 177 – Чувствительность к клопидогрелу у мужчин с разными генотипами полиморфизма N1/N2 гена *P2RY12* при наличии и отсутствии сахарного диабета

Показатель	Группы пациентов				p; p1
	ИБС		ИБС + СД/НТГ		
	N1N1	N2	N1N1	N2	
Реакция на клопидогрел, n (%)					
- резистентность	9 (10,2)	2 (5,9)	4 (10,8)	2 (25,0)	0,288;
- слабая реакция	19 (21,6)	12 (35,3)	13 (35,1)	1 (12,5)	0,243
- норма	60 (68,2)	20 (58,8)	20 (54,1)	5 (62,5)	
Агрегация с АДФ (2,5 мкМ), %	32,1 (25,2; 40,0) (n = 73)	30,1 (21,6; 41,4) (n = 27)	38,4 (33,8; 46,4) (n = 29)	27,2 (24,4; 31,5) (n = 6)	0,913; 0,018
Агрегация с АДФ (5,0 мкМ), %	46,1 (37,7; 53,0) (n = 80)	50,0 (37,2; 56,7) (n = 32)	51,7 (43,2; 60,1) (n = 31)	43,4 (39,1; 59,3) (n = 8)	0,545; 0,404

Примечание: p – уровень значимости различий между группами N1N1 и N2 в выборке больных ИБС без СД и НТГ; p1 – уровень значимости различий между группами N1N1 и N2 в выборке больных ИБС и СД/НТГ.

Таблица 178 – Чувствительность к АСК у мужчин с разными генотипами полиморфизма N1/N2 гена *P2RY12* при наличии и отсутствии сахарного диабета

Показатель	Группы пациентов				p; p1
	ИБС		ИБС + СД/НТГ		
	N1N1	N2	N1N1	N2	
Реакция на АСК, n (%):					
- резистентность	15 (21,1)	2 (10,0)	8 (28,6)	2 (40,0)	0,524;
- слабая реакция	19 (26,8)	7 (35,0)	6 (21,4)	3 (60,0)	0,059
- норма	37 (52,1)	11 (55,0)	14 (50,0)	0	
Агрегация с эпинефрином, %	53,6 (44,0; 65,6) (n = 65)	47,4 (39,7; 64,2) (n = 19)	48,9 (37,4; 60,3) (n = 26)	66,6 (56,0; 79,9) (n = 5)	0,497; 0,044

Примечание: p – уровень значимости различий между группами N1N1 и N2 в выборке больных ИБС без СД и НТГ; p1 – уровень значимости различий между группами N1N1 и N2 в выборке больных ИБС и СД/НТГ.

Таблица 181 – Ассоциация сахарного диабета со степенью агрегации тромбоцитов (%) у носителей разных генотипов полиморфизма Н1/Н2 гена *P2RY12*

Группы пациентов		Степень агрегации тромбоцитов		
		Агрегация с эpineфрином	Агрегация с АДФ (2,5 мкМ)	Агрегация с АДФ (5,0 мкМ)
Н1Н1	ИБС	54,8 (44,2; 66,9) (n = 75)	32,1 (25,2; 40,0) (n = 85)	45,9 (37,5; 52,9) (n = 93)
	ИБС + СД/НТГ	58,1 (41,2; 76,1) (n = 36)	38,2 (30,9; 45,3) (n = 40)	51,4 (42,4; 61,5) (n = 44)
p		0,584	0,007	0,031
Н1Н2 + Н2Н2	ИБС	50,1 (40,8; 67,5) (n = 22)	30,8 (21,6; 41,4) (n = 31)	49,6 (37,2; 56,7) (n = 36)
	ИБС + СД/НТГ	58,4 (54,7; 77,7) (n = 12)	31,6 (27,2; 49,7) (n = 10)	44,7 (42,3; 68,1) (n = 13)
p		0,249	0,595	0,428

Примечание: p – уровень значимости различий между больными ИБС, осложненной и не осложненной СД 2-го типа и НТГ.

Согласно вышеописанным данным, в выборке мужчин, больных ИБС, осложненной СД 2-го типа и НТГ, у носителей гаплотипа Н2 выявлена недостаточная эффективность подавления функциональной активности тромбоцитов препаратами АСК, а у носителей генотипа Н1Н1 – клопидогрелом. В то же время в общей выборке больных ИБС только у носителей генотипа Н1Н1 наличие СД 2-го типа привело к повышению степени АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов.

3.4.7. Связь полиморфизма Т1565С гена *ITGB3* с эффективностью клопидогрела и ацетилсалициловой кислоты у больных ИБС

В этом разделе представлены результаты оценки ассоциации полиморфизма Т1565С гена *ITGB3* с эффективностью клопидогрела и АСК. Согласно результатам в таблицах 182 и 183, степень агрегации тромбоцитов в ответ на стимуляцию АДФ и эpineфрином оказалась

сопоставимой. Кроме того, отсутствовала ассоциация рассматриваемого полиморфизма с реакцией на клопидогрел и препараты АСК.

Таблица 182 – Чувствительность к клопидогрелу у носителей разных генотипов полиморфизма T1565C гена *ITGB3*

Показатель	Группы пациентов				p
	ТТ	ТС	СС	ТС+СС	
Реакция на клопидогрел, n (%):					
- резистентность	14 (10,8)	8 (11,8)	0	8 (11,1)	0,962; 0,818
- слабая реакция	36 (27,7)	16 (23,5)	1 (25,0)	17 (23,6)	
- норма	80 (61,5)	44 (64,7)	3 (75,0)	47 (65,3)	
Агрегация с АДФ (2,5 мкМ), %	34,8 (26,4; 42,7) (n = 108)	33,4 (22,0; 43,3) (n = 54)	36,8 (25,1; 44,9) (n = 4)	33,8 (22,0; 43,3) (n = 58)	0,857; 0,655
Агрегация с АДФ (5,0 мкМ), %	47,6 (39,8; 56,7) (n = 119)	46,2 (36,2; 55,4) (n = 63)	49,7 (37,7; 60,5) (n = 4)	46,2 (36,2; 56,4) (n = 67)	0,711; 0,443

Примечание: p – уровень значимости различий между группами носителей генотипов ТТ, ТС, СС; p1 – уровень значимости различий между группами ТТ и ТС+СС.

Таблица 183 – Чувствительность к АСК у носителей разных генотипов полиморфизма T1565C гена *ITGB3*

Показатель	Группы пациентов				p
	ТТ	ТС	СС	ТС+СС	
Реакция на АСК, n (%):					
- резистентность	29 (28,4)	11 (21,2)	1 (100)	12 (22,6)	0,503;
- слабая реакция	27 (26,5)	15 (28,8)	0	15 (28,3)	0,740
- норма	46 (45,1)	26 (50,0)	0	26 (49,1)	
Агрегация с эпинефрином, %	57,2 (45,1; 69,4) (n = 95)	50,5 (38,5; 68,7) (n = 49)	72,8 (n = 1)	51,4 (38,5; 69,3) (n = 50)	0,283; 0,278

Примечание: p – уровень значимости различий между группами носителей генотипов ТТ, ТС, СС; p1 – уровень значимости различий между группами ТТ и ТС+СС.

Мы оценили особенности агрегации тромбоцитов у носителей разных генотипов полиморфизма T1565C гена *ITGB3* в зависимости от гендерного фактора. Как среди мужчин, больных ИБС (таблицы 184 и 185 приложения), так и среди женщин (таблицы 186 и 187 приложения) отсутствовала ассоциация полиморфизма T1565C гена *ITGB3* с чувствительностью к клопидогрелу и АСК.

В общей выборке больных ИБС, включенных в наше исследование, носителями генотипа 1565CC гена *ITGB3* оказалось 5 человек (4 мужчин и 1 женщина). Ни у одного из них не было нарушений углеводного обмена. В связи с малой частотой встречаемости, при дальнейшем анализе мы объединили гомозигот 1565CC с носителями генотипа 1565TC.

Результаты, представленные в приложении в таблицах 188 и 189, показывают, что в выборке пациентов с ИБС, не осложненной СД 2-го типа, полиморфизм T1565C не сопряжен с чувствительностью к клопидогрелу и АСК. Степень индуцированной агрегации тромбоцитов с АДФ и эpineфрин-индуцированной агрегации также оказалась соизмеримой. Но в случае сочетанного течения ИБС и СД 2-го типа носители аллеля 1565C отличались меньшей степенью эpineфрин-индуцированной агрегации, чем гомозиготы 1565TT ($p = 0,038$), хотя частота случаев резистентности, сниженной реакции и нормального ответа на АСК между ними была одинаковой ($p = 0,431$).

Результаты, полученные нами при оценке роли нарушений углеводного обмена и полиморфизма T1565C в реализации эффектов антиагрегантов в разных гендерных выборках, представлены в таблицах 190, 191, а также 192 и 193. По нашим данным, у мужчин с разными генотипами, вне зависимости от наличия или отсутствия СД 2-го типа и НТГ, реакция на клопидогрел, АСК и степень индуцированной агрегации тромбоцитов оказались одинаковыми (таблицы 190 и 191 в приложении).

В выборке женщин частота случаев резистентности, слабого и нормального ответа на клопидогрел между носителями генотипа 1565TT и аллеля 1565C статистически значимо не различалась. Степень агрегации в ответ на АДФ тоже была сопоставимой (таблица 192 приложения). Однако, как видно из таблицы 193, в группе сочетанной патологии женщины-носители генотипа 1565TT отличались повышенной степенью эpineфрин-индуцированной агрегации тромбоцитов по сравнению с носителями аллеля 1565C ($p = 0,037$). В то же время в выборке женщин, не имеющих нарушений углеводного обмена, для носителей разных генотипов полиморфизма T1565C гена *ITGB3* выявлена одинаковая чувствительность к препаратам АСК и степень агрегации тромбоцитов в ответ на эpineфрин.

Таблица 193 – Чувствительность к АСК у женщин с разными генотипами полиморфизма T1565C гена *ITGB3* при наличии и отсутствии сахарного диабета

Показатель	Группы пациентов				p; p1
	ИБС		ИБС + СД/НТГ		
	ТТ	ТС+СС	ТТ	ТС+СС	
Реакция на АСК, n (%)					
- резистентность	3 (42,8)	3 (50,0)	8 (50,0)	0	1,0;
- слабая реакция	2 (28,6)	1 (16,7)	4 (25,0)	0	0,137
- норма	2 (28,6)	2 (33,3)	4 (25,0)	2 (100)	
Агрегация с эpineфрином, %	60,1 (52,1; 72,6) (n = 7)	67,8 (40,5; 77,8) (n = 6)	64,7 (57,4; 77,5) (n = 15)	35,3 (29,1; 41,5) (n = 2)	1,0; 0,037

Примечание: p – уровень значимости различий между группами ТТ и ТС+СС в выборке больных ИБС без СД и НТГ; p1 – уровень значимости различий между группами ТТ и ТС+СС в выборке больных ИБС и СД/НТГ.

На следующем этапе работы мы сравнили больных ИБС с одинаковыми генотипами, но с СД 2-го типа или НТГ и без патологии углеводного обмена. Результаты, представленные в таблице 194, демонстрируют, что для носителей генотипа 1565ТТ при сочетанном развитии ИБС и СД характерно повышение степени агрегации тромбоцитов и при стимуляции АДФ в обеих концентрациях (**p = 0,025** и **p = 0,021**), и эpineфрином (**p = 0,027**). Эти данные свидетельствуют о том, что у больных ИБС, являющихся носителями генотипа 1565ТТ гена *ITGB3*, СД 2-го типа снижает эффективность подавления агрегационной активности тромбоцитов не только клопидогрелом, но и препаратами АСК.

Представленные выше данные показывают, что в изучаемой выборке больных ИБС полиморфизм T1565C гена *ITGB3* не сопряжен с реакцией пациентов на прием клопидогрела. Однако мы обнаружили, что женщины с сочетанным течением ИБС и СД 2-го типа, являющиеся носителями аллеля 1565С, отличались меньшей степенью эpineфрин-индуцированной агрегации тромбоцитов, чем носители генотипа 1565ТТ. Вместе с этим, в общей выборке носителей генотипа 1565ТТ наличие СД 2-го типа или НТГ снижало эффективность подавления функциональной активности тромбоцитов как АСК, так и клопидогрелом.

Таблица 194 – Ассоциация сахарного диабета со степенью агрегации тромбоцитов (%) у носителей разных генотипов полиморфизма T1565C гена *ITGB3*

Группы пациентов		Степень агрегации тромбоцитов		
		Агрегация с эpineфрином	Агрегация с АДФ (2,5 мкМ)	Агрегация с АДФ (5,0 мкМ)
ТТ	ИБС	51,9 (44,1; 62,8) (n = 57)	32,1 (25,2; 41,2) (n = 70)	47,2 (39,3; 52,4) (n = 75)
	ИБС + СД/НТГ	61,0 (49,2; 76,9) (n = 38)	39,6 (29,5; 46,4) (n = 38)	51,4 (41,9; 66,3) (n = 44)
p		0,025	0,021	0,027
ТС+СС	ИБС	53,6 (40,7; 70,8) (n = 40)	32,5 (21,2; 43,3) (n = 46)	44,4 (34,7; 57,4) (n = 54)
	ИБС + СД/НТГ	45,2 (29,1; 58,4) (n = 10)	35,7 (29,8; 41,2) (n = 12)	46,3 (42,5; 55,4) (n = 13)
p		0,249	0,352	0,396

Примечание: p – уровень значимости различий между больными ИБС, осложненной и не осложненной СД 2-го типа и НТГ.

Заклучение.

1) В общей выборке больных, являющихся носителями генотипов -786ТТ гена *NOS3*, 681GG гена *CYP2C19*, Н1Н1 гена *P2RY12* и 1565ТТ гена *ITGB3*, сочетанное развитие ИБС и СД 2-го типа снижает антиагрегантный эффект клопидогрела. В этих же условиях носительство генотипа -786ТТ гена *NOS3* и 1565ТТ гена *ITGB3* сопряжено с меньшей антитромботической эффективностью препаратов АСК.

2) У пациентов мужского пола носительство аллеля -786С гена *NOS3* и аллеля 681А гена *CYP2C19* сопряжено с резистентностью к клопидогрелу, в выборке женщин аналогичный эффект наблюдается у носителей аллеля I гена *ACE*.

3) В выборке мужчин, больных ИБС, носительство генотипа -786СС гена *NOS3*, аллеля 681А гена *CYP2C19* или гаплотипа Н2 гена *P2RY12* ассоциировано с риском резистентности к препаратам АСК. В выборке женщин, больных ИБС, сниженная эффективность препаратов АСК наблюдалась у носителей генотипа II гена *ACE* или генотипа 1565ТТ гена *ITGB3*.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Ишемическая болезнь сердца, являющаяся наиболее социально значимым сердечно-сосудистым заболеванием, имеет мультифакторную природу, т.е. риск ее развития определяется взаимодействием метаболических, поведенческих и генетических факторов [9; 16].

Известно, что генетически обусловленные особенности ферментов и рецепторов в сочетании со специфическими средовыми воздействиями формируют широкую клиническую вариабельность патологических состояний [19; 135]. Значимость проявления генетического полиморфизма и его вклад в патогенез мультифакторных заболеваний, в том числе и ИБС, во многом определяется и своеобразием различных популяций, особенностями образа жизни различных когорт населения. [43].

В рамках исследования мы оценили встречаемость полиморфных вариантов I/D гена *ACE*, T-786C гена *NOS3*, T1565C гена *ITGB3*, H1/H2 гена *P2RY12*, G681A и G636A гена *CYP2C19* в популяции жителей города Томска в возрасте от 25 до 64 лет. Мы выяснили, что в нашей выборке частота встречаемости генотипа DD гена *ACE* составляла 19,3% и существенно не отличалась от частоты генотипа II (28,6%), а носителями делеционного аллеля являлись 54,7% обследованных лиц. В отношении полиморфизма T-786C гена *NOS3* мы обнаружили, что в популяции жителей города Томска генотип -786TT был наиболее распространен (54,3%), генотип -786TC встречался в 1,4 раза реже (38,2%), а генотипа -786CC – в 7 раз реже (7,5%). При этом аллель -786C выявлен у 26,6% обследованных лиц.

Близкими к нашей популяции по распределению генотипов и аллелей генов *ACE* и *NOS3* оказались и некоторые российские (представлены русскими) и европейские выборки [12; 13; 36; 44; 63; 116]. В то же время среди представителей монголоидной расы, например, коренных жителей Бурятии и Якутии, аллель D выявлялся примерно у 35-38% обследованных [36; 43], а аллель -786C – у 1% респондентов или не встречался вовсе [19]. Из вышесказанного следует, что аллель D гена *ACE* и аллель -786C гена *NOS3* более распространены среди представителей европеоидной расы, в число которых попадает и наша выборка жителей города Томска.

При определении полиморфизма G681A гена *CYP2C19* мы показали, что в исследуемой выборке генотип 681GG наиболее распространен (75,8%), носителей генотипа 681GA в 3 раза меньше (23%), а гомозиготы 681AA практически не встречаются (1,2%). Частота аллеля 681A составила 12,7%. В случае полиморфизма G636A гена *CYP2C19*

минорный аллель встречается еще реже. Носителями генотипа 636GA были 1,2% респондентов, гомозигот 636AA в нашей выборке не выявлено, а частота аллеля 636A составила лишь 0,6%. Эти результаты близки к данным, полученным для европеоидной расы [86], тогда как в азиатских популяциях частота встречаемости аллелей 681A и 636A составляет 26-35% и 4-8%, соответственно [88; 89].

Кроме того, в выборке жителей города Томска мы оценили частоту генотипов и аллелей генов, кодирующих рецепторы тромбоцитов. Оказалось, что частота гаплотипа H2 гена *P2RY12* составила 11,0%, а генотипа H2H2 – 1,2%. Подобное распределение получено в некоторых других европейских выборках [100]. Частота генотипа 1565TT гена *ITGB3* составила 66,8%, генотип 1565TC встречался в 2 раза реже, а генотип 1565CC обнаружен только у 3,4% респондентов. Частота аллеля 1565C в рассматриваемой популяции составила 18,3%. С нашими данными оказались сопоставимы результаты, полученные другой группой исследователей [46] для выборки из 858 респондентов, проживающих на территории Сибирского региона, хотя аллель 1565C в ней встречался реже (14,7%). Похожее распределение генотипов обнаружено и в других европейских популяциях [131]. В то же время среди народностей Африки частота аллеля 1565C варьирует от 2 до 12%, а у народов Восточной Азии он практически не встречается [113]. Таким образом, на основании представленных данных можно говорить, что распределение полиморфных вариантов генов *ACE*, *NOS3*, *CYP2C19*, *P2RY12* и *ITGB3* среди жителей города Томска соответствует европейским популяциям.

В обзоре литературы мы привели данные многих исследователей, согласно которым все перечисленные полиморфизмы изучаемых нами генов могут выступать в качестве предрасполагающих факторов риска развития ИБС. В нашем же собственном исследовании обнаружено, что гомозиготный генотип 1565CC гена *ITGB3* встречался среди больных ИБС в 3,5 раза чаще, чем среди здоровых добровольцев. У больных ИБС преобладало и носительство аллеля 1565C, а отношение шансов и доверительный интервал, отражающее риск развития ИБС, для аллеля 1565C превышало единицу – 1,58 [95% CI: 1,06 – 2,35]. Эти данные согласуются с результатами работ Павловой Т. В. и др. (2009) и Galasso G. et al. (2010) [45; 143].

Известно, что взаимодействие АДФ-рецепторов P2Y₁₂ и P2Y₁ со своим агонистом приводит к конформационным изменениям тромбоцита и активации рецептора фибриногена GPIIb/IIIa. Гликопротеиновые рецепторы IIb/IIIa на поверхности активированных тромбоцитов связывают фибриноген, что приводит к образованию фибриногеновых мостиков и агрегации клеток [30; 49]. При мутации T1565C в гене *ITGB3* происходит замена лейцина на пролин в 33-м положении белка GPIIb, что обуславливает

конформационное изменение N-терминальной дисульфидной петли, относящейся к сайту связывания фибриногена [112]. При этом отмечается повышенная АДФ-индуцированная агрегация тромбоцитов *in vitro* и наблюдается усиление сигнальных функций комплекса Пб/Ша и перестройки цитоскелета тромбоцитов [49]. Кроме того, для носителей аллеля 1565С характерны более высокие значения максимальной нормы тромбина, комплекса тромбин-антитромбин III, потребления фибриногена, протромбина, а также активации V и XIII факторов. В случае носительства аллеля 1565С отмечены увеличение адгезии клеток и лучшее их распластывание, усиление полимеризации актина и ретракции сгустка фибрина [132]. Более высокая агрегационная активность тромбоцитов у носителей аллеля 1565С и может лежать в основе прогрессирования поражения коронарных артерий и, в конечном счете, приводить к развитию ИБС. В частности, некоторыми исследователями [11; 143] показано, что носительство аллеля 1565С сопряжено с высоким риском развития ИМ, агрессивным протеканием атеротромботической болезни и более высокой смертностью.

Помимо ассоциации полиморфизма гена *ITGB3* с риском ИБС, мы установили, что в группе пациентов частота генотипа -786СС гена *NOS3* в 2 раза выше, чем в группе здоровых добровольцев. Больные ИБС имели большую частоту аллеля -786С, а показатель отношения шансов риска развития ИБС для этого аллеля составил 1,51 [95% CI: 1,12 – 2,04]. Полученные результаты не противоречат данным, представленным в работах других исследователей [38; 149]. Согласно исследованию Nakayama et al. (1999), аллель -786С связан с уменьшением активности фермента eNOS, что, в свою очередь, приводит к снижению продукции NO эндотелиальными клетками и предрасполагает к более длительному коронарному спазму [140]. Кроме того, NO ингибирует агрегацию тромбоцитов, адгезию лейкоцитов, пролиферацию ГМК, окисление ЛПНП, следовательно, формирование недостатка NO будет служить базой для развития ИБС [134; 149].

Несмотря на активный анализ генетической предрасположенности к ССЗ, изучение метаболических факторов риска по-прежнему остается актуальным. Среди этих факторов сахарный диабет 2-го типа рассматривают в качестве одного из ключевых предикторов ИБС и её осложнений [9]. При этом в настоящее время в развитых странах отмечается увеличение случаев гипергликемии и сахарного диабета [47]. Известно, что инсулинорезистентность взаимосвязана с артериальной гипертензией, нарушением функций микроциркуляции, сочетается с ожирением и хроническим слабовыраженным воспалением [9; 18; 25; 139]. Действительно, в нашем исследовании среди пациентов с сочетанной патологией ИБС и сахарного диабета 2-го типа (или нарушения толерантности к глюкозе) доля больных с ожирением, артериальной гипертензией, а также гипертрофией ЛЖ преобладала по сравнению с группой без нарушений углеводного обмена.

Сообщается, что при сахарном диабете 2-го типа риск развития сосудистой патологии, в том числе поражений коронарных артерий, возрастает в 2 – 4 раз. В свою очередь, сочетание сахарного диабета 2-го типа и коронарной недостаточности более чем в 4 раза повышает риск летального исхода [123; 148]. Продемонстрировано неблагоприятное влияние сахарного диабета на отдаленные результаты коронарного шунтирования, что проявляется большим числом госпитализаций, ИМ и сердечно-сосудистых осложнений. К тому же, у больных с сочетанием ИБС и сахарного диабета отмечается более выраженное прогрессирование атеросклероза по сравнению с больными без нарушений углеводного обмена [35].

Однако результаты нашего исследования показали, что между группой пациентов с ИБС, осложненной сахарным диабетом 2-го типа или НТГ, и группой больных без нарушений углеводного обмена отсутствовали различия по тяжести течения стенокардии напряжения и ХСН. Полученные данные могут быть рассмотрены с точки зрения особенностей течения разных стадий коморбидных заболеваний, в том числе таких, как ИБС и сахарный диабет 2-го типа. Так, известно, что при сочетании нескольких патологий в результате неспецифической стресс-реакции, обусловленной перекрестной адаптацией и включением альтернативных механизмов кардиопротекции, может происходить повышение устойчивости миокарда [50; 56; 108]. В экспериментах на крысах показано, что для животных с ИМ и стрептозотоцин-индуцированным сахарным диабетом характерны менее выраженные структурные нарушения миокарда и изменения энергетического метаболизма кардиомиоцитов, а также экспрессии Ca^{2+} -АТФазы саркоплазматического ретикулума [50]. Кроме того, гипергликемия приводила к улучшению систолической функции сердца у животных с сахарным диабетом, уменьшению области поражения при ИМ, снижению уровня провоспалительных цитокинов и увеличению факторов клеточной выживаемости через 15 дней после ИМ [108]. У пациентов с ИБС и сахарным диабетом 2-го типа также была обнаружена лучшая функциональная активность саркоплазматического ретикулума, чем у больных ИБС, не сопряженной с сахарным диабетом [56].

Выявленные особенности течения ИБС при наличии сахарного диабета могут определяться и эффектами, обусловленными полиморфизмами генов. Так, нами были обнаружены различия в распределении частот генотипов и аллелей у больных ИБС, осложненной и не осложненной сахарным диабетом 2-го типа или НТГ. При этом генотип -786CC гена *NOS3* и аллель 1565C гена *ITGB3* чаще встречались среди пациентов без нарушений углеводного обмена, чем в группе с сочетанной патологией. Возможно, наблюдаемое перераспределение частот обусловлено более тяжелым течением ИБС и развитием осложнений у пациентов с гипергликемией с последующей элиминацией их из

выборки ещё до начала исследования. Вероятность такого предположения подтверждается тем, что в нашей общей выборке больных ИБС для носителей аллеля -786С гена *NOS3* характерно более тяжелое течение стенокардии и меньшая фракция выброса ЛЖ, чем для носителей генотипа -786ТТ. Также в группе больных ИБС без нарушений углеводного обмена среди пациентов с генотипами -786ТС и -786СС чаще регистрировались случаи ожирения, а в группе сочетанной патологии гомозиготы -786СС отличались наиболее высокой гипергликемией и сниженным уровнем антиатерогенных ЛПВП.

Известно, что NO эндотелиального происхождения усиливает захват глюкозы мышечными клетками. Ингибирование всех изоформ NOS снижает захват глюкозы скелетными мышцами и другими периферическими, чувствительными к инсулину тканями. Вследствие нарушения сигнального пути инсулина и эндотелиальной дисфункции, сопряженной со снижением синтеза NO, возможно ухудшение транспорта глюкозы [26; 139], что, в свою очередь, может способствовать развитию более тяжелой гипергликемии у носителей аллеля -786С при сахарном диабете. Кроме того, в исследовании Vecoli C. et al (2012) было показано, что пациенты с систолической дисфункцией ЛЖ, являющиеся носителями генотипа -786СС полиморфизма T-786С гена *NOS3*, отличались большим уровнем глюкозы и инсулина в крови. При этом носительство данного генотипа являлось независимым предиктором инсулинорезистентности [141]. В свою очередь, гипергликемия и сниженный уровень ЛПВП способствуют более быстрому прогрессированию атеросклероза [22].

Что касается полиморфизма T1565С гена *ITGB3*, то есть сведения, что носительство аллеля 1565С ассоциировано с повышенным уровнем гликозилированного гемоглобина HbA_{1c} у больных сахарным диабетом и более высоким риском смерти в выборке пациентов без диабета при уровне HbA_{1c} от 5,5% до 6,5% [131]. Кроме того, опубликованы данные о наличии ассоциации аллеля 1565С гена *ITGB3* с более высоким уровнем ЛПНП при динамическом исследовании [8].

В нашей работе у носителей аллеля 1565С гена *ITGB3*, имеющих сахарный диабет 2-го типа или нарушение толерантности к глюкозе, тоже наблюдалась более высокая концентрация атерогенных ЛПНП. Также в данной выборке пациентов в 1,6 раза чаще, чем у гомозигот 1565ТТ, мы регистрировали случаи ожирения. Одновременно с этим, в выборке больных ИБС без патологии углеводного обмена уровень триглицеридов преобладал у носителей генотипа 1565ТТ по сравнению с носителями аллеля 1565С. Другие исследователи также сообщали о наличии в некоторых популяциях зависимости уровня триглицеридов от полиморфизма T1565С гена *ITGB3* [105]. Однако природа данной сопряженности еще пока недостаточно изучена. Возможно, в ее основе лежит широкий

спектр действия, которым обладают многие биологически активные вещества, продуцируемые тромбоцитами [6].

Анализируя полиморфизм гена другого рецептора тромбоцитов – *P2RY12*, мы также обнаружили его сопряженность с показателями липидного обмена. Так, у носителей генотипа *Н1Н1* наблюдались более высокие значения общего холестерина, ЛПНП и триглицеридов. Высокий уровень триглицеридов, в свою очередь, оказывает влияние на свертывающую систему крови, активирует фактор VII и коррелирует с повышенным уровнем ингибитора активатора плазминогена. Атерогенные классы липопротеинов, в числе которых и ЛПНП, являются потенциально провоспалительными факторами [6; 27]. Показано, что окисленные формы ЛПНП повышают продукцию супероксидного анион-радикала и образование эндотелина, что приводит к активации свободнорадикальных процессов, вазоконстрикции и угнетению образования NO. Дефицит NO приводит к повышению синтеза провоспалительных цитокинов и хемокинов, пролиферации ГМК, усилению рестриктивных процессов [6].

Немалую роль в развитии ССЗ играет ренин-ангиотензин-альдостероновая система, особенно АПФ и его продукт – ангиотензин II. Концентрация и активность АПФ генетически детерминированы *I/D* полиморфизмом гена *ACE*, при этом у носителей генотипа *DD* отмечается наиболее высокая концентрация АПФ и продукция ангиотензина II [74; 101]. Это является фактором риска прогрессирования атеросклероза и возникновения неблагоприятных коронарных событий [80] за счет реализации вазоконстрикторного, пролиферативного и провоспалительного эффектов ангиотензина II [28; 59; 60].

В нашем исследовании при анализе *I/D* полиморфизма гена *ACE* было установлено, что носительство генотипа *II* характеризуется наименьшей частотой стенокардии ФК II по сравнению с носительством аллеля *D*, что в целом не противоречит данным литературы о протективной роли аллеля *I* этого гена [7; 147]. Однако у пациентов с генотипом *II* регистрировался повышенный риск гипертрофии ЛЖ, тогда как фракция выброса ЛЖ через 12-24 месяца после стентирования была достоверно выше у больных с генотипом *DD*. Такой результат может быть обусловлен большей чувствительностью пациентов с аллелем *D* к лекарственной терапии. Более значимый эффект ингибиторов АПФ у пациентов с *DD* генотипом отмечали как в эксперименте на эндотелиальных клетках человека [106], так и в клинических наблюдениях [17; 55].

Немало исследований посвящено изучению сопряженности носительства аллеля *D* гена *ACE* с риском развития артериальной гипертензии [36; 37; 52]. Согласно нашим результатам, среди гомозигот *DD* имела место меньшая частота гипертензии, что может быть также обусловлено большей эффективностью ингибиторов АПФ. Вместе с этим

носители генотипа DD в группе пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и НТГ отличались повышенным уровнем глюкозы. Согласно существующим представлениям, диабетогенная роль РААС определяется тем, что, во-первых, ангиотензин II блокирует секрецию инсулина β -клетками островков поджелудочной железы, а во-вторых, блокирует инсулинопосредованный транспорт глюкозы в ткани и стимулирует митогенное и пролиферативное действие инсулина [60; 139]. У носителей генотипа DD наблюдается большая активность АПФ и синтеза ангиотензина II [101], что также может способствовать поддержанию гипергликемии.

Мы обнаружили ассоциацию носительства аллеля 681A полиморфизма G681A гена *CYP2C19* с повышенным риском ожирения и уровнем триглицеридов. Кроме того, выявлена зависимость между носительством минорного аллеля и более высоким ФК ХСН. Такой результат может быть обусловлен тем, что аллель 681A определяет меньшую эффективность клопидогрела в подавлении функциональной активности тромбоцитов [91; 103]. Есть сведения и о противовоспалительном действии клопидогрела за счет ингибирования продукции тромбоцитарных цитокинов и молекул клеточной адгезии [24]. Следовательно, у лиц со сниженным метаболизмом клопидогрела за счет действия провоспалительных факторов и прогрессирования атеросклеротического поражения сердца возможно более тяжелое течение ХСН.

В обзоре литературы нами представлены данные, показывающие роль полиморфизма G681A гена *CYP2C19* в метаболизме клопидогрела. Существует немало исследований, подтверждающих ассоциацию аллеля 681A с повышенной агрегацией тромбоцитов, риском повторных ишемических осложнений и тромбозов стентов после ЧКВ на фоне приема антиагреганта [92; 97; 136]. Полученные нами результаты соответствуют данным мировой литературы. Так, АДФ-индуцированная агрегация тромбоцитов после суммарной дозы клопидогрела 300 мг оказалась наиболее высокой именно у носителей аллеля 681A, что свидетельствует о недостаточной эффективности клопидогрела у этих пациентов. Кроме того, у носителей аллеля 681A мы обнаружили увеличение степени агрегации тромбоцитов при индукции эпинефрином. Это может быть обусловлено неспособностью препаратов ацетилсалициловой кислоты в полной мере подавить агрегационную активность тромбоцитов в условиях сниженной эффективности клопидогрела.

Однако по результатам некоторых исследований не только аллель 681A гена *CYP2C19*, но также сахарный диабет 2-го типа являлся независимым предиктором риска резистентности к клопидогрелу [109]. Известно, что при сахарном диабете у пациентов возникают гемокоагуляционные и реологические нарушения, характеризующиеся повышением агрегационной активности тромбоцитов [2; 54]. В частности, выявлена прямая

зависимость между уровнем HbA_{1c} и скоростью коллаген-индуцированной и тромбин-индуцированной агрегации тромбоцитов [54]. Очевидно, что подобное изменение может сказываться на эффективности антиагрегантных препаратов. Действительно, мы обнаружили, что в целом, без учета полиморфных вариантов, АДФ-индуцированная агрегация тромбоцитов на фоне приема клопидогрела была более высокой именно у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и НТГ. Кроме того, мы отметили тот факт, что при разделении выборки больных ИБС в зависимости от наличия и отсутствия гипергликемии, снижение чувствительности к клопидогрелу у носителей аллеля 681А гена *CYP2C19* проявлялось только у пациентов, не имеющих нарушений углеводного обмена. В тех случаях, когда ИБС была осложнена патологией углеводного обмена, степень агрегации тромбоцитов при генотипе 681GG оказалась такой же высокой, как и у носителей аллеля 681А. Эти результаты позволяют нам сделать предположение, что при сахарном диабете носительство аллеля 681G уже не является протективным фактором в плане резистентности к клопидогрелу.

Такой же эффект мы обнаружили и при анализе сочетанного влияния сахарного диабета 2-го типа и полиморфизмов генов *P2RY12* и *ITGB3* на эффективность клопидогрела. По нашим данным наличие патологии углеводного обмена приводило к снижению чувствительности к клопидогрелу у пациентов, являющихся носителями генотипов Н1Н1 и 1565ТТ полиморфизмов Н1/Н2 и Т1565С этих генов.

Вместе с клопидогрелом в рамках двойной антиагрегантной терапии больным ИБС назначают и препараты ацетилсалициловой кислоты [117]. Известно, что эффективность применения аспирина может зависеть от полиморфизмов генов и в частности от гена *ITGB3* [3; 132]. Мы установили, что полиморфизм Т1565С этого гена может определять чувствительность к аспирину у пациентов. Однако эта зависимость нами была выявлена только в случае сочетанной патологии ИБС и сахарного диабета 2-го типа или НТГ, причем наибольшая эпинефрин-индуцированная агрегация тромбоцитов зарегистрирована у носителей генотипа 1565ТТ. Стоит отметить, что есть сведения, что у лиц, перенесших ИМ, инсульт или транзиторные нарушения мозгового кровообращения, прием аспирина достоверно снижал частоту повторных сердечно-сосудистых нарушений, при этом эффект был более заметен у больных сахарным диабетом [83]. Кроме того, сообщается, что эффект аспирина наиболее выражен, когда тромбоциты имеют повышенную склонность к агрегации [4], что наблюдается как при сахарном диабете, так и у здоровых носителей аллеля 1565С полиморфизма Т1565С гена *ITGB3*. Согласно этим данным у больных ИБС, сопряженной с сахарным диабетом или нарушением толерантности к глюкозе, при носительстве аллеля 1565С терапия препаратами АСК может быть наиболее эффективной.

В нашем исследовании в выборке больных ИБС, осложненной СД 2-го типа, у носителей гаплотипа H2 гена *P2RY12* была обнаружена более высокая, чем у носителей генотипа H1H1, степень эпинефрин-индуцированной агрегации тромбоцитов, что свидетельствует о меньшей эффективности препаратов АСК. В некоторых исследованиях [66; 125] приводятся данные о сопряженности гаплотипа H2 гена *P2RY12* с повышенной функциональной активностью тромбоцитов, однако молекулярный механизм, объясняющий эту ассоциацию, в настоящий момент не найден [49]. С прогрессированием атеросклеротического поражения артерий, как периферических [127], так и коронарных [118], также связывают гаплотип H2. Кроме того, полиморфизмы рецептора P2Y₁₂ могут выступать в качестве фактора риска развития рестенозов стентированных артерий. В основе этого процесса лежит тот факт, что непосредственно после размещения коронарного стента тонкий слой тромбоцитов быстро охватывает его поверхность и служит матриксом для ГМК. Кроме того, тромбоциты секретируют цитокины, которые стимулируют ГМК и усиливают рост неоинтимы [138].

Известно, что NO является мощным антитромботическим фактором, синтезируемым эндотелиальными клетками. Среди эффектов NO – ингибирование агрегации тромбоцитов и замедление образования тромбов в артериях. Эндотелий может менять свой антитромботический потенциал на тромбогенный в результате снижения синтеза NO и при его повреждении экзо- и эндотоксинами, антителами, медиаторами воспаления и при ряде метаболических нарушений, в том числе при сахарном диабете [53]. Результаты нашего исследования согласуются с данным утверждением. Мы обнаружили в выборке мужчин, являющихся носителями генотипа -786CC гена *NOS3*, более высокую частоту случаев резистентности к клопидогрелу и повышенную агрегацию тромбоцитов в ответ на эпинефрин. Помимо этого, анализ групп пациентов с гипергликемией и без нарушений углеводного обмена показал, что при СД 2-го типа или НТГ у носителей генотипа -786TT гена *NOS3* повышается агрегационная активность тромбоцитов в ответ на стимуляцию АДФ и эпинефрином, что является фактором риска тромботических осложнений после стентирования коронарных артерий.

Хорошо известно, что существуют гендерные различия, влияющие на тяжесть течения ИБС. Так, мужчины характеризуются большим риском неблагоприятного течения ИБС и возникновения ИМ, в то время как для женщин свойственны стабильное течение этих патологий и более высокая выживаемость [7; 39]. Относительная устойчивость женщин к атеросклерозу и ИБС становится менее выраженной после менопаузы. Нарушение статуса половых гормонов у женщин в период пременопаузы рассматривают как самостоятельный фактор риска быстрого ремоделирования сосудистой стенки с развитием артериосклероза и

дисфункции эндотелия [21; 57]. Сообщается, что в возрасте от 60 лет гендерные различия в заболеваемости нивелируются [39].

Мы также попытались выявить особенности течения ИБС в зависимости от гендерного фактора. Согласно полученным результатам, в выборке больных ИБС возраст мужчин составлял 58 (52; 63) лет и возраст женщин – 58 (54; 63) лет. Между ними отсутствовали статистически значимые различия по ФК стенокардии и ХСН, фракции выброса и гипертрофии ЛЖ, частоте артериальной гипертензии, ожирения и реакции на клопидогрел, а также показателям липидного обмена. Однако у женщин в большем числе случаев, чем у мужчин, была зарегистрирована гипергликемия и повышенная агрегация тромбоцитов на фоне приема препаратов ацетилсалициловой кислоты.

Вместе с этим, в общей популяции жителей города Томска и в выборке здоровых добровольцев между мужчинами и женщинами не было различий по распределению генотипов и аллелей рассматриваемых полиморфизмов генов. В выборке больных ИБС различия наблюдались только по частоте встречаемости генотипов полиморфизма G681A гена *CYP2C19*. При этом среди мужчин генотип 681GA встречался в 3 раза чаще, чем среди женщин (таблица 16, стр. 57). Тем не менее, в большинстве случаев при анализе влияния гендерного фактора на характер ассоциации полиморфизмов с тяжестью течения ИБС какая-либо зависимость была выявлена только в группе мужчин. Однако подобные результаты могут быть обусловлены не только гендерными особенностями, но и небольшим объемом выборки женщин (42 человека) по сравнению с группой мужчин (200 человек). Данный факт послужил основным ограничением в нашем исследовании при оценке роли гендерного фактора в прогрессировании ИБС.

Таким образом, в нашем исследовании мы выявили, что в пришлой (русской) популяции Западно-Сибирского региона полиморфизмы генов *ACE*, *NOS3*, *CYP2C19*, *ITGB3*, *P2RY12* являются факторами риска неблагоприятного течения ИБС и влияют на эффективность лекарственной терапии, в частности клопидогрела и препаратов ацетилсалициловой кислоты. Установленные нами факты существенно дополняют известные представления о роли рассматриваемых генетических полиморфизмов в патогенезе прогрессирования поражения коронарных артерий и формирования резистентности к антиагрегантам. Обобщенные схемы этих процессов, в том числе с нашими собственными данными, представлены на рисунках 9 и 10.

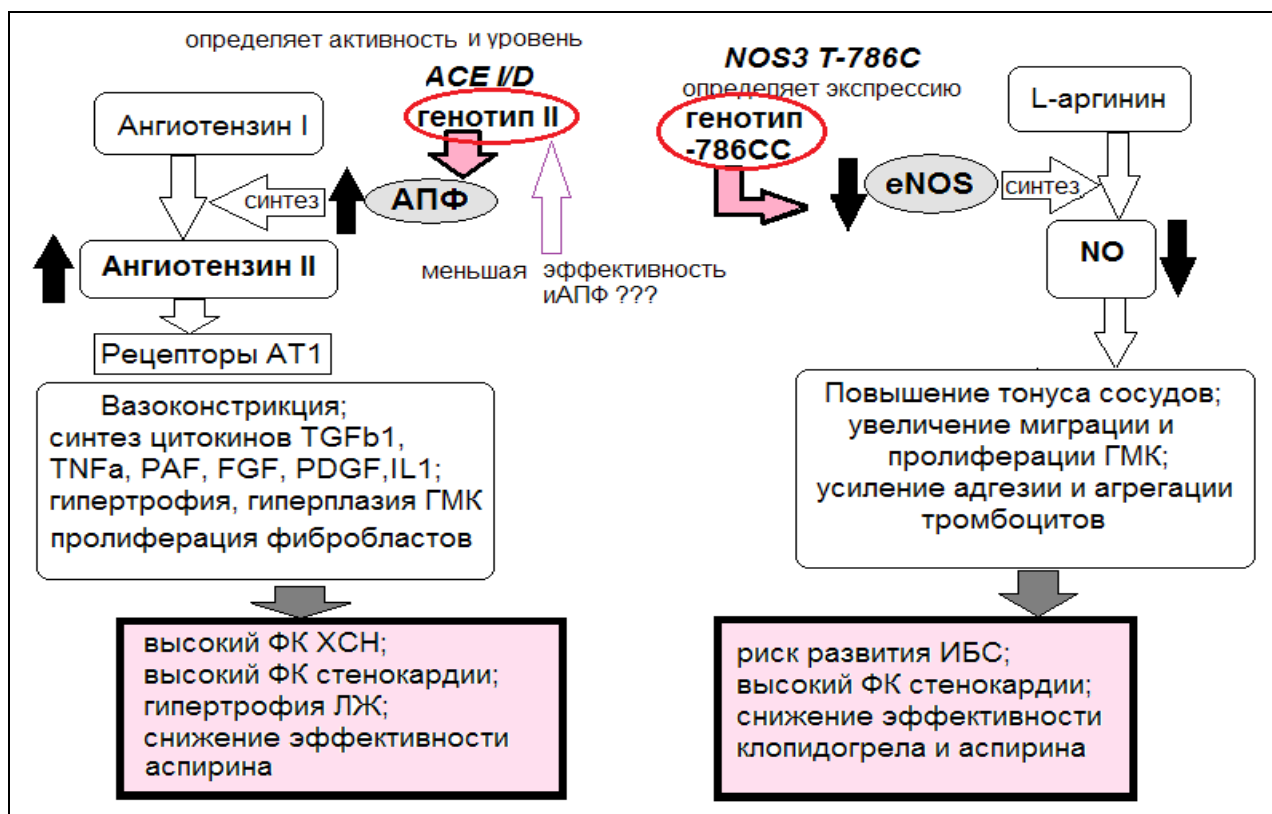


Рисунок 9 – Схема, показывающая роль полиморфизмов I/D гена *ACE* и T-786C гена *NOS3* в патогенезе прогрессировании поражения коронарных артерий и неблагоприятного течения ИБС.

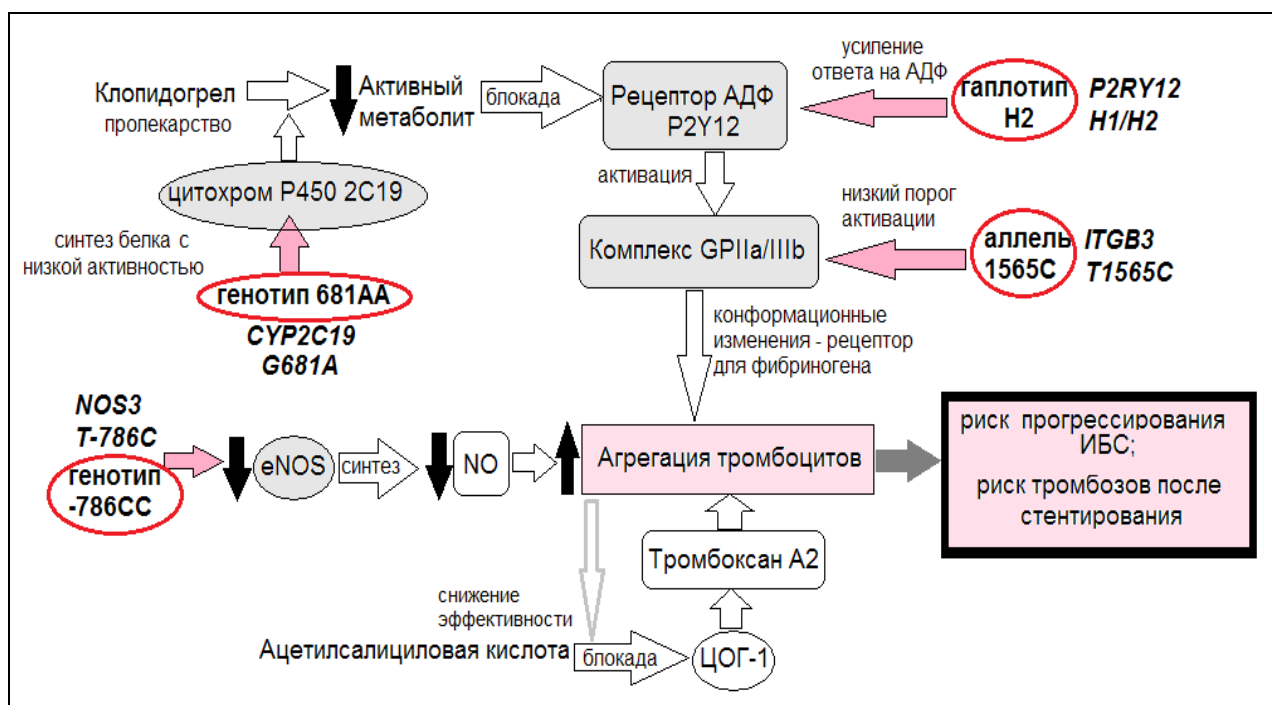


Рисунок 10 – Схема, показывающая роль полиморфизмов T-786C гена *NOS3*, G681A гена *CYP2C19*, H1/H2 гена *P2RY12*, T1565C гена *ITGB3* в патогенезе формирования резистентности к антиагрегантным препаратам.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В нашем исследовании на основании анализа случайной выборки жителей г. Томска, группы здоровых добровольцев и больных хронической ИБС, постоянно проживающих на территории Западно-Сибирского региона, были идентифицированы генетические предикторы неблагоприятного течения ИБС и резистентности к клопидогрелу и АСК.

Мы обнаружили, что полиморфизмы T-786C гена *NOS3* и T1565C гена *ITGB3* являются предикторами ИБС. Так, в выборке больных ИБС генотип -786CC гена *NOS3* встречался чаще по сравнению с группой контроля и случайной выборкой жителей г. Томска. В то же время в выборке здоровых добровольцев частота аллеля 1565C гена *ITGB3* была меньше по сравнению с выборкой жителей г. Томска и больными ИБС.

Выявлена ассоциация полиморфизмов I/D гена *ACE*, T-786C гена *NOS3*, G681A гена *CYP2C19* с тяжестью ФК ХСН и стенокардии. При этом среди носителей генотипа II гена *ACE* была более распространена ХСН наиболее тяжелого III ФК, и у них чаще встречалась гипертрофия ЛЖ. Кроме того, гомозиготы II отличались большей частотой III ФК стенокардии в выборке пациентов без гипергликемии, а носители генотипа DD характеризовались более высокой фракцией выброса ЛЖ после стентирования. Среди гомозигот -786CC гена *NOS3* реже встречался наиболее легкий ФК I стенокардии и чаще ФК III, в то время как у носителей генотипа -786TT регистрировалась наибольшая фракция выброса ЛЖ. Обнаружено, что среди больных сочетанной патологией II ФК ХСН преобладал у носителей аллеля 681A гена *CYP2C19*.

В нашем исследовании была установлена ассоциация рассматриваемых полиморфизмов с метаболическими предикторами неблагоприятного течения ИБС. Обнаружено наиболее высокое содержание антиатерогенных ЛПВП при носительстве генотипа -786TT гена *NOS3*. В выборке пациентов без гипергликемии мы выявили сопряженность между аллелем -786C гена *NOS3* и частотой ожирения, а также наибольшим уровнем ЛПНП у носителей генотипа II гена *ACE*. Носительство аллеля 681A гена *CYP2C19* также ассоциировано с риском ожирения и повышенным уровнем ОХС и триглицеридов. Высокая концентрация ОХС и триглицеридов зарегистрирована у пациентов с генотипом H1H1 гена *P2RY12* и аллеля 1565T гена *ITGB3*.

Мы подтвердили, что для жителей Западно-Сибирского региона, больных хронической ИБС, существует взаимосвязь полиморфизма G681A гена *CYP2C19* с риском резистентности к клопидогрелу. Так, степень АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов

на фоне приема клопидогрела у гомозигот 681GG была меньше, чем у носителей аллеля 681A. Кроме того, среди мужчин наблюдалось увеличение степени агрегации у носителей аллеля 681A по сравнению с гомозиготами 681GG и при индукции эpineффрином, что свидетельствует о сниженной эффективности препаратов АСК.

Мы впервые выявили ассоциацию полиморфизма T-786C гена *NOS3* с риском сниженного ответа на препараты АСК и резистентности к клопидогрелу в выборке мужчин, больных ИБС. Показатель OR для аллеля -786C при расчете риска резистентности к клопидогрелу составил 2,23 [95% CI: 1,07 – 4,66], а при расчете риска резистентности к препаратам АСК – 2,05 [95% CI: 1,07 – 3,91]. Помимо этого, у носителей генотипа -786CC зафиксирована наибольшая степень агрегации тромбоцитов, индуцированная эpineффрином.

Кроме того, установлено, что полиморфизмы I/D гена *ACE* и H1/H2 гена *P2RY12* также сопряжены со сниженной чувствительностью к АСК. Нормальная реакция на препараты АСК у носителей генотипа II гена *ACE* встречалась реже, чем у носителей аллеля D. Показатель OR для аллеля I при расчете риска низкой чувствительности к препаратам АСК составил 2,03 [95% CI: 1,16 – 3,53]. У носителей гаплотипа H2 степень эpineфрин-индуцированной агрегации тромбоцитов была повышенной по сравнению с носителями генотипа H1H1 в группе с сочетанным течением ИБС и СД 2-го типа.

Мы выявили, что наличие гипергликемии снижает эффективность клопидогрела как в общей выборке больных ИБС без учета полиморфизмов, так и у носителей аллеля -786T гена *NOS3*, генотипов 681GG гена *CYP2C19*, H1H1 гена *P2RY12* и 1565TT гена *ITGB3*. Помимо этого у носителей генотипа -786TT гена *NOS3* и 1565TT гена *ITGB3* на фоне патологии углеводного обмена снижается эффективность препаратов АСК.

Кроме того, мы установили, что случаи резистентности к аспирину и повышенная эpineфрин-индуцированной агрегации тромбоцитов чаще имели место в выборке женщины, больных ИБС, а не в выборке мужчины. Кроме того, среди женщин были более распространены СД 2-го типа и НТГ.

Таким образом, результаты проведенного нами исследования свидетельствуют о том, что полиморфизмы I/D гена *ACE*, T-786C гена *NOS3*, T1565C гена *ITGB3*, H1/H2 гена *P2RY12*, G681A гена *CYP2C19* участвуют в патогенезе ишемической болезни сердца и предрасполагают к неблагоприятному течению заболевания, а также оказывают влияние на действие лекарственных препаратов. В то же время мы установили, что сахарный диабет 2-го типа и НТГ модифицируют эффекты полиморфизмов и в некоторых случаях нивелирует протективную роль ряда полиморфных вариантов.

ВЫВОДЫ

1. В стратифицированной случайной выборке жителей г. Томска распределение генотипов и аллелей полиморфизмов I/D гена *ACE*, T-786C гена *NOS3*, H1/H2 гена *P2RY12*, T1565C гена *ITGB3*, G681A и G636A гена *CYP2C19* не зависит от половой принадлежности, не ассоциировано с возрастом и соответствует встречаемости в европейских популяциях.

2. Для больных ИБС характерно преобладание генотипа -786CC гена *NOS3*, аллеля 1565C гена *ITGB3* и генотипа 681AA гена *CYP2C19* по сравнению со здоровыми добровольцами. Напротив, распространенность генотипов и аллелей генов *ACE* и *P2RY12* сопоставима среди больных ИБС и здоровых добровольцев.

3. Для носителей генотипа II гена *ACE* характерна высокая частота ХСН ФК III по NYHA и гипертрофии левого желудочка, а генотип -786CC гена *NOS3* ассоциирован с более тяжелым ФК стенокардии и повышенным риском ожирения. Полиморфизмы генов *ACE*, *NOS3*, *CYP2C19*, *ITGB3*, *P2RY12* сопряжены с показателями липидограммы.

4. У больных ИБС носительство аллеля 681A гена цитохрома P450 *CYP2C19* и генотипа -786CC гена NO-синтазы *NOS3* ассоциировано с риском резистентности к клопидогрелу. Носительство аллеля I гена *ACE*, генотипа -786CC гена *NOS3*, аллеля 681A гена *CYP2C19* и гаплотипа H2 гена рецептора АДФ *P2RY12* сопряжено с риском резистентности к препаратам ацетилсалициловой кислоты.

5. При отсутствии нарушений углеводного обмена генотипы -786TT гена *NOS3* и 681GG гена *CYP2C19* ассоциированы с более благоприятным течением ИБС. Наличие у больных ИБС патологии углеводного обмена снижает эффективность клопидогрела вне зависимости от полиморфизмов генов *NOS3*, *CYP2C19*, *P2RY12* и *ITGB3* и уменьшает эффективность препаратов ацетилсалициловой кислоты у носителей генотипа -786TT гена *NOS3* и 1565TT гена *ITGB3*.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Среди больных ИБС, планируемых к эндоваскулярному вмешательству, целесообразно генетическое тестирование для выявления полиморфных вариантов Т-786С гена *NOS3*, G681А гена *CYP2C19* и I/D гена *ACE*, что позволит своевременно определить лиц с возможным неблагоприятным результатом лечения. Для таких пациентов необходимо дополнительное наблюдение с анализом эффективности проводимой терапии.

2. Определение полиморфизма Т-786С гена *NOS3* позволит прогнозировать неблагоприятное течение ИБС, а совместный учет с полиморфизмом G681А гена *CYP2C19* – риск резистентности к клопидогрелу.

3. Определение полиморфизма I/D гена *ACE* целесообразно для оценки риска неблагоприятного течения ХСН, развития гипертрофии левого желудочка и снижения чувствительности к препаратам ацетилсалициловой кислоты.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АГ – артериальная гипертензия
АД – артериальное давление
АДФ – аденозиндифосфат
АПФ – ангиотензин-превращающий фермент
АСК – ацетилсалициловая кислота
БТП – бедная тромбоцитами плазма
ГМК – гладкомышечные клетки
ДАТ – двойная антиагрегантная терапия
иАПФ – ингибиторы АПФ
ИБС – ишемическая болезнь сердца
ИМ – инфаркт миокарда
ИМТ – индекс массы тела
КА – коронарные артерии
КВГ – коронаровентрикулография
ЛЖ – левый желудочек
ЛПВП – липопротеины высокой плотности
ЛПНП – липопротеины низкой плотности
НТГ – нарушение толерантности к глюкозе
ОКС – острый коронарный синдром
ОТП – обогащенная тромбоцитами плазма
ОХС – общий холестерин
п.н. – пары нуклеотидов
ПЦР – полимеразная цепная реакция
РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система
СД 2-го типа – сахарный диабет 2-го типа
СЛП – стенты с лекарственным покрытием
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
УЗИ – ультразвуковое исследование
ФК – функциональный класс
ХСН – хроническая сердечная недостаточность
ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство
ЭКГ – электрокардиограмма

ACE – angiotensin I-converting enzyme

CI – confidence interval (доверительный интервал)

CYP – cytochrome P450 (цитохром P450)

CYP2C19 – cytochrome P450, subfamily 11C, polypeptide 19

eNOS – эндотелиальная NO-синтаза

GP – platelet glycoprotein

ITGB3 – integrin, beta-3

M – mean (среднее)

Me – median (медиана)

NO – оксид азота

NOS3 – nitric oxide synthase 3

NYHA – The New York Heart Association

OR – odds ratio (отношение шансов)

P2RY12 – purinergic receptor P2Y, G protein-coupled, 12

Q (1; 3) – quartile (квартиль)

SD – standard deviation (стандартное отклонение)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Айнетдинова, Д. Х. Резистентность к антитромбоцитарным препаратам у больных ишемической болезнью сердца / Д. Х. Айнетдинова, А. Е. Удовиченко, В. А. Сулимов // РФК. – 2007. – № 3. – С. 52 – 59.
2. Агрегационная активность форменных элементов крови у больных сахарным диабетом 1 и 2 типа / Б. И. Кузник, Ю. А. Витковский, М. Ю. Захарова и др. // Сахарный диабет. – 2012. – № 2. – С. 49 – 53.
3. Агрегация тромбоцитов при приеме ацетилсалициловой кислоты и клопидогрела и содержание гликопротеина Пб/Ша у больных с острым коронарным синдромом / С. Г. Хаспекова, И. Т. Зюряев, В. В. Якушкин и др. // Кардиология. – 2011. – Т. 7. – С. 4 – 7.
4. Александров, А. А. Аспирин и сахарный диабет: реалии профилактики сердечно-сосудистых осложнений [Электронный ресурс] / А. А. Александров // Фарматека. – 2005. – № 3. – Режим доступа: <http://www.pharmateca.ru/ru/archive/article/5894> (дата обращения: 03.09.2015).
5. Алтарев, С. С. Ацетилсалициловая кислота у пациентов с плановыми вмешательствами на коронарных артериях. Риск и польза / С. С. Алтарев, О. Л. Барбараш // Кардиология. – 2012. – № 4. – С. 60 – 67.
6. Березовская, Г. А. Рестеноз и тромбоз внутри стента: патогенетические механизмы развития и прогностические маркеры / Г. А. Березовская, В. И. Ганюков, М. А. Карпенко // Российский кардиологический журнал. – 2012. – Т. 98, № 6. – С. 91 – 95.
7. Боева, О. И. Клинико-генетическая модель двухлетнего прогноза у больных, перенёсших эпизод обострения ишемической болезни сердца / О. И. Боева // Вестник новых медицинских технологий. – 2008. – Т. 15, № 2 – С. 68 – 70.
8. Влияние полиморфизма гена ITGB3 на частоту развития артериальной гипертензии у больных с острым коронарным синдромом / Т. Ю. Зотова, Г. И. Мяндина, В. А. Фролов и др. // Клиническая медицина. – 2013. – № 8. – С. 22 – 24.
9. Всемирный атлас профилактики сердечно-сосудистых заболеваний и борьбы с ними / под ред. S. Mendis, P. Puska, V. Norrving. – Женева : ВОЗ, 2013. – 156 с.
10. Гарднер, Р. С. Сердечная недостаточность / Р. С. Гарднер, Т. А. МакДонаг, Н. Л. Уолкер; под ред. проф. С. Н. Терещенко // М. : МЕД пресс-информ, 2014. – 360 с.

11. Генетические факторы риска развития инфаркта миокарда у мужчин молодого возраста, проживающих в северо-западном регионе России / С. Н. Пчелина, О. В. Сироткина, А. М. Шейдина и др. // Кардиология. – 2007. – № 7. – С. 29 – 34.
12. Гончарова, Л. Н. Инсерционно-делеционный полиморфизм гена ангиотензин-превращающего фермента у лиц с эссенциальной артериальной гипертензией / Л. Н. Гончарова, В. А. Снеговской, О. Н. Кузовенкова // Казанский медицинский журнал. – 2009. – Т. 90, № 4. – С. 564 – 566.
13. Грацианский, Н. А. Антитромбоцитарная терапия при коронарной болезни сердца. Некоторые проблемы и достижения / Н. А. Грацианский // Атеротромбоз. – 2010. – Т. 4, № 1. – С. 2 – 54.
14. Данковцева, Е. Н. Современные аспекты применения клопидогрела / Е. Н. Данковцева, Д. А. Затейщиков // РФК. – 2010. – Т. 6, № 2. – С. 185 – 191.
15. Диагностика и лечение больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST ЭКГ / С. П. Голицын, Н. А. Грацианский, А. Л. Комаров и др. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2007. – Т. 6, № 8, приложение 1. – С. 415 – 500.
16. Диагностика и лечение хронической ишемической болезни сердца. Клинические рекомендации // Москва, 2013. – 69 с.
17. Зависимость терапевтического эффекта симвагексала от генотипов гена ангиотензин-превращающего фермента (АСЕ) [Электронный ресурс] / М. Ю. Котловский, О. С. Котловская, Д. А. Кириченко, Ю. В. Котловский // Медицина и образование в Сибири. – 2012. – № 3. – Режим доступа: http://www.ngmu.ru/cozo/mos/article/text_full.php?id=742 (дата обращения: 26.06.2015).
18. Ивашкин, В. Т. Клинические варианты метаболического синдрома / В. Т. Ивашкин, О. М. Драпкина, О. Н. Корнеева // М. : ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2012. – 216 с.
19. Изменчивость полиморфных вариантов генов-кандидатов заболеваний сердечно-сосудистой системы у представителей четырёх этнических групп Сибирского региона / А. Н. Кучер, Н. П. Бабушкина, В. В. Маркова и др. // Медицинская генетика. – 2010. – № 5. – С. 24 – 34.
20. Интервенционная кардиология. Коронарная ангиография и стентирование: руководство / А. П. Савченко, О. В. Черкавская, Б. А. Руденко, П. А. Болотов // М. : ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 448 с.
21. Карпов, Р. С. Атеросклероз: патогенез, клиника, функциональная диагностика, лечение / Р. С. Карпов, В. А. Дудко // Томск : STT, 1998. – 656 с.

22. Клинико-метаболические и молекулярно-генетические механизмы формирования кардиоваскулярных осложнений при ожирении / О. А. Олейник, Ю. Г. Самойлова, И. Н. Ворожцова и др. // Сибирский медицинский журнал. – 2011. – Т. 26, № 4, выпуск 2. – С. 16 – 21.
23. Клинико-прогностическое значение полиморфизма гена эндотелиальной NO-синтазы у больных с острыми коронарными синдромами / А. Н. Пархоменко, Я. М. Лутай, О. И. Иркин и др. // Медицина неотложных состояний. – 2014. – Т. 58, № 3. – С. 45 – 54.
24. Комаров, А. Л. Роль воспаления в развитии атеротромбоза: «противовоспалительные» эффекты клопидогрела / А. Л. Комаров, Е. П. Панченко // Фарматека. – 2007. – № 8 – 9. – С. 23 – 29.
25. Корчина, Т. Я. Ишемическая болезнь сердца при сахарном диабете. Вопросы патогенеза, диагностики и хирургического лечения / Корчина, Т. Я. – Томск : СТТ, 2002. – 352 с.
26. Кравченко, Н. А. Регуляция экспрессии эндотелиальной NO-синтазы и дисфункция сосудистого эндотелия при сердечно-сосудистой патологии / Н. А. Кравченко, Н. В. Ярмыш // Цитология и генетика. – 2008. – № 4. – С. 69 – 81.
27. Лутай, М. И. Атеросклероз: современный взгляд на патогенез / М. И. Лутай // Украинский кардиологический журнал. – 2004. – № 1. – С. 22 – 34.
28. Медведева, Н. А. Фармакология эндотелий-зависимых сосудистых реакций / Н. А. Медведева, О. С. Медведев // Фармакология и токсикология. – 1988. – № 5. – С. 92 – 101.
29. Медикаментозное сопровождение чрескожного коронарного вмешательства / под ред. В. И. Ганюкова, А. В. Протопопова. – Новосибирск : Издательство «АРЕАЛ», 2014. – 252 с.
30. Мембранные рецепторы тромбоцитов: функции и полиморфизм / Е. Н. Воронина, М. Л. Филипенко, Д. С. Сергеевичев, И. В. Пикалов // Вестник ВОГиС. – 2006. – Т. 10, № 3. – С. 553 – 564.
31. Мешков, А. Н. Фармакогенетика клопидогрела / А. Н. Мешков // РФК. – 2010. – Т. 4, № 6. – С. 569 – 572.
32. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН / В. Ю. Мареев, Ф. Т. Агеев, Г. П. Арутюнов и др. // Сердечная Недостаточность. – 2013. – Т. 14, № 7. – С. 379 – 472.
33. Национальные рекомендации по диагностике и лечению стабильной стенокардии [Электронный ресурс] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2008. – Т. 7, № 6, приложение 4. – Режим доступа: http://www.scardio.ru/rekomendacii/rekomendacii_rko/

nacionalnye_rekomendacii_po_diagnostike_i_lecheniyu_stabilnoy_stenokardii/ (дата обращения: 19.05.2015).

34. Организация проведения диспансеризации определенных групп взрослого населения. Методические рекомендации по практической реализации приказа Минздрава России от 3 февраля 2015 г. № 36ан «Об утверждении порядка проведения диспансеризации определенных групп взрослого населения» / С. А. Бойцов, П. В. Ипатов, А. М. Калинина и др. – Москва, 2015. – 111 с.

35. Периферический атеросклероз, сахарный диабет и отдаленные результаты коронарного шунтирования / А. Н. Сумин, Н. А. Безденежных, А. В. Безденежных и др. // Креативная кардиология. – 2014. – № 4. – С. 5 – 17.

36. Полиморфизм гена ангиотензин-превращающего фермента и его роль в реализации эссенциальной и симптоматической артериальной гипертензии / Т. А. Баирова, Л. И. Колесникова, В. В. Долгих и др. // Педиатрия. – 2009. – Т. 88, № 5. – С. 37 – 42.

37. Полиморфизм гена ангиотензин-превращающего фермента у людей с гипертонической болезнью и хронической формой ИБС / М. Ю. Котловский, О. С. Котловская, О. Я. Оседко и др. // Фундаментальные исследования. – 2011. – № 11. – С. 49 – 52.

38. Полиморфизм T-786C промотора гена эндотелиальной NO-синтазы: связь с эффективностью тромболитической терапии у пациентов с острым инфарктом миокарда / А. Н. Пархоменко, С. Н. Кожухов, Я. М. Лутай и др. // Украинский медицинский журнал. – 2008. – Т. 66, № 4. – С. 20 – 23.

39. Популяционные особенности острого коронарного синдрома среди населения среднеурбанизированного города Западной Сибири / С. А. Округин, А. А. Гарганеева, Ю. И. Зяблов, К. Н. Борель // Сибирский медицинский журнал. – 2012. – Т. 27, № 3. – С. 147 – 151.

40. Постоялко, А. С. Современное состояние проблемы инвазивного лечения стенозов коронарных артерий у больных ишемической болезнью сердца // А. С. Постоялко, Ю. П. Тараканов // Медицинские новости. – 2006. – Т. 2, № 8. – С. 18 – 26.

41. Применение стентов с лекарственным анти пролиферативным покрытием в лечении больных ишемической болезнью сердца / Л. А. Бокерия, Б. Г. Алесян, Е. З. Голухова и др. // Креативная кардиология. – 2007. – № 1 – 2. – С. 183 – 199.

42. Причины рестеноза в стенке после интервенционного лечения пациентов с острым коронарным синдромом с элевацией сегмента ST / С. А. Бернс, Е. А. Шмидт, О. Л. Барбараш и др. // Патология кровообращения и кардиохирургии. – 2011. – № 3. – С. 29 – 34.

43. Пузырев, В. П. Генетическое разнообразие народонаселения и болезни человека / В. П. Пузырев, М. Б. Фрейдин, А. Н. Кучер // Томск : Изд-во «Печатная мануфактура», 2007. – 320 с.
44. Радьков, О. В. Ассоциация инсерционно-делеционного полиморфизма гена ACE с факторами циркулирующего отдела ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и функцией эндотелия микрососудов кожи при формировании гестоза / О. В. Радьков, М. Н. Калинин, В. В. Заварин // Бюллетень сибирской медицины. – 2011. – Т. 10, № 4. – С. 32 – 36.
45. Распределение полиморфизмов генов некоторых компонентов системы гемостаза у больных ишемической болезнью сердца / Т. В. Павлова, В. П. Поляков, Д. В. Дупляков и др. // Кардиология. – 2009. – Т. 4. – С. 9 – 13.
46. Распространенность аллелей полиморфных вариантов Leu33Pro и Leu66Arg гена *ITGB3* у жителей Сибирского региона / И. А. Гончарова, Н. П. Бабушкина, Л. И. Минайчева и др. // Генетика. – 2013. – № 8. – С. 877 – 880.
47. Рекомендации по диабету, предиабету и сердечно-сосудистым заболеваниям. EASD/ESC / L. Rydén, P. J. Grant, S. D. Anker et al. // РКЖ. – 2014. – Т. 107, № 3. – С. 7 – 61.
48. Роль генетических факторов в прогнозировании осложнений на протяжении года после инфаркта миокарда / О. А. Макеева, М. В. Зыков, М. В. Голубенко и др. // Кардиология. – 2013. – № 10. – С. 16 – 23.
49. Сироткина, О. В. Молекулярно-генетические механизмы активации тромбоцитов и чувствительности к антиагрегантным препаратам у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями / О. В. Сироткина // Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. – 2010. – № 4 – 1. – С. 69 – 76.
50. Сравнительное исследование изменений энергетического метаболизма в кардиомиоцитах крыс при постинфарктном кардиосклерозе и сахарном диабете / С. А. Афанасьев, Д. С. Кондратьева, М. В. Егорова, С. В. Попов // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2013. – Т. 156, № 8. – С. 149 – 152.
51. Стентирование коронарных артерий: медицинская технология / А. Г. Осиев, Д. С. Гранкин, А. В. Бирюков, Д. А. Редькин // ФГУ «ННИИПК Росмедтехнологий», Новосибирск, 2008. – 29 с.
52. Терапия артериальной гипертензии в прогнозе развития острой ишемии миокарда. Клинико-генетический анализ / Р. Т. Сайгитов, М. Г. Глезер, Д. П. Семенов и др. // Артериальная гипертензия. – 2006. – Т. 12, № 3. – С. 222 – 226.
53. Тромбозы и антиромботическая терапия при аритмиях / Д. А. Затейщиков, И. В. Зотова, Е. Н. Данковцева, Б. А. Сидоренко // М. : «Практика», 2011. – 264 с.

54. Тромбоцитарный гемостаз и показатели углеводного метаболизма у больных с сочетанием сахарного диабета 2-го типа и артериальной гипертензии / О. В. Груздева, С. В. Кремено, Т. Е. Сулова, Е. А. Левашкина // Сибирский медицинский журнал. – 2008. – Т. 23, № 4, выпуск 2. – С. 28 – 30.

55. Фармакогенетический контроль полиморфизма I/D гена ангиотензинпревращающего фермента – доминирующего фактора риска развития хронической сердечной недостаточности и мишени для лечения эналаприлом / А. Т. Тепляков, С. Н. Шилов, Е. Н. Березикова и др. // Кардиология. – 2013. – № 3. – С. 9 – 14.

56. Функциональная недостаточность саркоплазматического ретикулаума кардиомиоцитов при хронических патологиях сердца / Д. С. Кондратьева, С. А. Афанасьев, Б. Н. Козлов, С. В. Попов // Бюллетень Федерального центра сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова. – 2012. – Т. 13, № 2. – С. 61 – 65.

57. Хабибулина, М. М. Влияние ингибитора ангиотензинпревращающего фермента лизиноприла на состояние сосудистого русла у женщин с артериальной гипертензией в период менопаузы / М. М. Хабибулина // Кардиология. – 2013. – № 2. – С. 38 – 42.

58. Черняк, Ю. И. Цитохром P450: основные представления, методы исследования, значение для практической медицины : учеб.метод. пособие / Ю. И. Черняк, С. И. Колесников, Е. В. Черняк // Иркутск : Изд-во ИГУ, 2014. – 47 с.

59. Шварц, Г. Я. Ингибиторы дипептидил-карбоксипептидазы – новый класс антигипертензивных средств / Г. Я. Шварц // Фармакология и токсикология. – 1984. – Т. 47, № 2. – С. 105 – 115.

60. Шестакова, М. В. Роль тканевой ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в развитии метаболического синдрома, сахарного диабета и его сосудистых осложнений (пленарная лекция) / М. В. Шестакова // Сахарный диабет. – 2010. – № 3. – С. 14 – 19.

61. Эффективность повторных эндоваскулярных вмешательств при развитии рестеноза различных типов стентов / А. М. Герасимов, О. В. Черкавская, Ф. Т. Агеев, А. П. Савченко // Consilium Medicum. – 2012. – Т. 14, № 1. – С. 40 – 44.

62. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. The Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology // European Heart Journal. – 2013. – Vol. 34. – P. 2949 – 3003.

63. ACE gene insertion/deletion polymorphism has a mild influence on the acute development of left ventricular dysfunction in patients with ST elevation myocardial infarction treated with primary PCI / J. Parenica, M. Pavkova Goldbergova, P. Kala et al. // BMC Cardiovascular Disorders. – 2010. – Vol. 10. – P. 60.

64. ACE gene variant and its levels risk factors for MI in South Indian / B. Pulla Reddy, B. Srikanth, K. Venkata Karunakar et al. // *Singapore Med J.* – 2010. – Vol. 51, № 7. – P. 576.
65. ACE, MIM ID 106180 [Электронный ресурс]. – Johns Hopkins University, OMIM, 1966 – 2015. – Режим доступа: <http://omim.org/entry/106180> (дата обращения: 29.07.2015).
66. Adenosine diphosphate-induced platelet aggregation is associated with P2Y12 gene sequence variations in healthy subjects / P. Fontana, A. Dupont, S. Gandrille et al. // *Circulation.* – 2003. – Vol. 108. – P. 989 – 995.
67. A Navigator for Human Genome Epidemiology: ACE [Электронный ресурс] / W. Yu, M. Gwinn, M. Clyne et al. // *Nat Genet.* – 2008. – Vol. 40, № 2. – Режим доступа: <http://64.29.163.162:8080/HuGENavigator/huGEPedia.do?firstQuery=ACE&geneID=1636&typeSubmit=GO&check=y&typeOption=gene&which=2&pubOrderType=pubD> (дата обращения: 29.07.2015).
68. Angiotensin converting enzyme DD genotype is associated with acute coronary syndrome severity and sudden cardiac death in Taiwan: a case-control emergency room study / Y-H. Chen, J-M. Liu, R-J. Hsu et al. // *BMC Cardiovascular Disorders.* – 2012. – Vol. 12. – P. 6.
69. Angiotensin-converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism in Egyptian patients with myocardial infarction / A. Settin, R. ElBaz, A. Abbas et al. // *Journal of Renin-Angiotensin-Aldosterone System.* – 2009. – № 10. – P. 96 – 100.
70. Angiotensin converting enzyme gene polymorphism and cardiovascular morbidity and mortality: the Rotterdam Study / F. A. Sayed-Tabatabaei, A. F. C. Schut, A. Arias Vasquez et al. // *J Med Genet.* – 2005. – Vol. 42. – P. 26 – 30.
71. Angiotensin-converting enzyme insertion/deletion gene polymorphic variant as a marker of coronary artery disease: A Meta-analysis / E. Zintzaras, G. Raman, G. Kitsios, J. Lau // *Arch Intern Med.* – 2008. – Vol. 168, № 10. – P. 1077 – 1089.
72. Angiotensin converting enzyme insertion or deletion polymorphism and coronary restenosis: meta-analysis of 16 studies / F. Bonnici, B. Keavney, R. Collins, J. Danesh // *BMJ.* – 2002. – Vol. 325, № 7363. – P. 517 – 520.
73. Angiotensin I-converting enzyme (ACE) inhibitors and restenosis after coronary artery stenting in patients with the DD genotype of the ACE gene / W. Koch, J. Mehilli, N. von Beckerath et al. // *JACC.* – 2003. – Vol. 41, № 11. – P. 1957 – 1961.
74. An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels / B. Rigat, C. Hubert, F. Alhenc-Gelas et al. // *J. Clin. Invest.* – 1990. – Vol. 86. – P. 1343 – 1346.

75. A prospective, blinded determination of the natural history of aspirin resistance among stable patients with cardiovascular disease / P. A. Gum, K. Kottke-Marchant, P. A. Welsh et al. // *JACC*. – 2003. – Vol. 41 – P. 961 – 965.

76. A randomised, blinded trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischemic events (CAPRIE) // *Lancet*. – 1996. – Vol. 348 (9038). – P. 1329 – 1339.

77. Association between -T786C NOS3 polymorphism and resistant hypertension: a prospective cohort study / I. Cruz-González, E. Corra, M. Sánchez-Ledesma et al. // *BMC Cardiovascular Disorders*. – 2009. – № 9. – P. 35.

78. Association between the NOS3 (-786 T/C) and the ACE (I/D) DNA genotypes and early coronary artery disease / R. Alvarez, P. González, A. Batalla et al. // *Nitric Oxide*. – 2001. – № 4. – P. 343 – 348.

79. Cattaneo, M. The platelet P2Y12 receptor for adenosine diphosphate: congenital and drug-induced defects / M. Cattaneo // *Blood*. – 2011. – Vol. 117, № 7. – P. 2102 – 2112.

80. Cellular immunostaining of angiotensin-converting enzyme in human coronary atherosclerotic plaques / F. Ribichini, F. Pugno, V. Ferrero et al. // *JACC*. – 2006. – Vol. 47, № 6. – P. 1143 – 1149.

81. Clinical implications of clopidogrel non-response in cardiovascular patients: a systematic review and meta-analysis / C. Combescure, P. Fontana, N. Mallouk et al. // *J Thromb Haemost*. – 2010. – Vol. 8, № 5. – P. 923 – 933.

82. Clopidogrel for the reduction of events during observation: early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial / S. R. Steinhubl, P. B. Berger, J. T. Mann et al. // *JAMA*. – 2002. – Vol. 288, № 19. – P. 2411 – 2420.

83. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy-I: Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. Antiplatelet Trialists' Collaboration. // *BMJ*. – 1994. – Vol. 308 (6921), № 8. – P. 81 – 106.

84. Contribution of deletion in angiotensin-converting enzyme but not A1166C angiotensin II type-1 receptor gene polymorphisms to clinical outcomes in atherothrombotic disease / C. Le Hello, S. Fradin, R. Morello et al. // *Archives of Medical Research*. – 2011. – Vol. 42, № 3. – P. 202 – 210.

85. CYP2C19*2 and other genetic variants affecting platelet response to clopidogrel in patients undergoing percutaneous coronary intervention / G. Kassimis, P. Davlouros, I. Xanthopoulou et al. // *Thromb Res*. – 2012. – Vol. 129, № 4. – P. 441 – 446.

86. CYP2C19 and ABCB1 gene polymorphisms are differently distributed according to ethnicity in the Brazilian general population / P. C. J. L. Santos, R. A. G. Soares, D. B. G. Santos et al. // *BMC Medical Genetics*. – 2011. – Vol. 12. – P. 13.

87. CYP2C19, MIM ID 124020 [Электронный ресурс]. – Johns Hopkins University, OMIM, 1966 – 2015. – Режим доступа: <http://omim.org/entry/124020> (дата обращения: 24.07.2015).

88. CYP2C19, rs4986893 [Электронный ресурс]. – WTSI / EBI, Ensembl Project, release 81. – 2015. – Режим доступа: http://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Variation/Explore?r=10:94780153-94781153;toggle_HGVS_names=open;v=rs4986893;vdb=variation;vf=3013177 (дата обращения: 27.08.2015).

89. CYP2C19, rs4244285 [Электронный ресурс]. – WTSI / EBI, Ensembl Project, release 81. – 2015. – Режим доступа: http://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Variation/Explore?r=10:94781359-94782359;toggle_HGVS_names=open;v=rs4244285;vdb=variation;vf=2476117 (дата обращения: 27.08.2015).

90. Cytochrome P450 2C19 loss-of-function polymorphism and stent thrombosis following percutaneous coronary intervention / D. Sibbing, J. Stegherr, W. Latz et al. // *Eur Heart J*. – 2009. – Vol. 30. – P. 916 – 922.

91. Cytochrome P450 2C19*2 polymorphism in patients with stable coronary heart disease and risk for secondary cardiovascular disease events: results of a long-term follow-up study in routine clinical care / D. Rothenbacher, M. M Hoffmann, L. P. Breitling et al. // *BMC Cardiovascular Disorders*. – 2013. – Vol. 13. – P. 61.

92. Cytochrome P-450 polymorphisms and response to clopidogrel / J. L. Mega, S. L. Close, S. D. Wiviott et al. // *N Engl J Med*. – 2009. – Vol. 360. – P. 354 – 62.

93. D allele of the angiotensin I-converting enzyme is a major risk factor for restenosis after coronary stenting / C. Amant, C. Bauters, J.-C. Bodart et al. // *Circulation*. – 1997. – Vol. 96. – P. 56 – 60.

94. Deanfield, J. E. Endothelial function and dysfunction: testing and clinical relevance / J. E. Deanfield, J. P. Halcox, T. J. Rabelink // *Circulation*. – 2007. – Vol. 115. – P. 1285 – 1295.

95. Effect of ACE inhibitors on angiographic restenosis after coronary stenting (PARIS): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial / T. Meurice, C. Bauters, X. Hermant et al. // *Lancet*. – 2001. – Vol. 357. – P. 1321 – 1324.

96. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation / S. Yusuf, F. Zhao, S. R. Mehta et al. // *N Engl J Med*. – 2001. – Vol. 345, № 7. – P. 494 – 502.

97. Effect of cytochrome P450 2C19 polymorphism on target lesion outcome after drug-eluting stent implantation in Japanese patients receiving clopidogrel / R. Nishio, T. Shinke, H. Otake et al. // *Circ J.* – 2012. – Vol. 76. – P. 2348 – 2355.
98. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study / S. R. Mehta, S. Yusuf, R. J. Peters et al. // *Lancet.* – 2001. – Vol. 358 (9281). – P. 527 – 533.
99. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation / P. G. Steg, S. K. James, D. Atar et al. // *Eur Heart J.* – 2012. – Vol. 33, № 20. – P. 2569 – 2619.
100. Gene sequence variations of the platelet P2Y₁₂ receptor are associated with coronary artery disease / U. Cavallari, E. Trabetti, G. Malerba et al. // *BMC Medical Genetics.* – 2007. – № 8. – P. 59.
101. Genetic-based reference values for angiotensin-converting enzyme (ACE) according to I/D polymorphism in a Spanish population sample / S. Camos, M. J. Cruz, F. Morell, E. Sole // *Clin Chem Lab Med.* – 2012. – Vol. 50, № 10. – P. 1749 – 1753.
102. Genetic polymorphism of angiotensin converting enzyme and risk of coronary restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasties: Evidence from 33 cohort studies / S. Wang, Y. Dai, L. Chen et al. // *PLoS ONE.* – 2013. – Vol. 8, № 9. – P. e75285.
103. Genetic determinants of response to clopidogrel and cardiovascular events / T. Simon, C. Verstuyft, M. Mary-Krause et al. // *N Engl J Med.* – 2009. – Vol. 360. – P. 363 – 375.
104. Genetic polymorphisms of the platelet receptors P2Y₁₂, P2Y₁ and GP IIIa and response to aspirin and clopidogrel. / E. I. Lev, R. T. Patel, S. Guthikonda et al. // *Thromb Res.* – 2007. – Vol. 119, № 3. – P. 355 – 360.
105. Genetic variants associated with fasting blood lipids in the U.S. population: Third National Health and Nutrition Examination Survey / M. Chang, A. Yesupriya, R. M. Ned et al. // *BMC Medical Genetics.* – 2010. – Vol. 11. – P. 62.
106. Hamdi, H. K. A genetic variant of ACE increases cell survival: a new paradigm for biology and disease / H. K. Hamdi, R. Castellon // *Biochem Biophys Res Commun.* – 2004. – Vol. 318, № 1. – P. 187 – 191.
107. Heterogeneous distribution of angiotensin I-converting enzyme (CD143) in the human and rat vascular systems: Vessel, organ and species specificity / R. Metzger, F. E. Franke, R. M. Bohle et al. // *Microvascular Research.* – Vol. 81, № 2. – 2011. – P. 206 – 215.
108. Hyperglycaemia protects the heart after myocardial infarction: aspects of programmed cell survival and cell death / C. Malfitano, T. C. Alba Loureiro, B. Rodrigues et al. // *European Journal of Heart Failure.* – 2010. – № 12. – P. 659 – 667.

109. Impact of cytochrome P450 2C19 loss-of-function polymorphism and of major demographic characteristics on residual platelet function after loading and maintenance treatment with clopidogrel in patients undergoing elective coronary stent placement / W. Hochholzer, D. Trenk, M. F. Fromm et al. // *JACC*. – 2010. – Vol. 55, № 22. – P. 2427 – 2434.

110. Impact of P2Y12-ADP receptor polymorphism on the efficacy of clopidogrel dose-adjustment according to platelet reactivity monitoring in coronary artery disease patients / L. Bonello, N. Bonello-Palot, S. Armero et al. // *Thromb Res*. – 2010. – Vol. 125, № 4. – P. 167 – 170.

111. Insertion/deletion polymorphism of the angiotensin I-converting enzyme gene is not associated with restenosis after coronary stent placement / W. Koch, A. Kastrati, J. Mehilli et al. // *Circulation*. – 2000. – Vol. 102. – P. 197 – 202.

112. ITGB3, MIM ID 173470 [Электронный ресурс]. – Johns Hopkins University, OMIM, 1966 – 2015. – Режим доступа: <http://omim.org/entry/173470> (дата обращения: 25.07.2015).

113. ITGB3, rs5918 [Электронный ресурс]. – WTSI / EBI, Ensembl Project, release 81. – 2015. – Режим доступа: http://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Variation/Population?db=core;r=17:47282864-47283864;v=rs5918;vdb=variation;vf=111355980 (дата обращения: 27.08.2015).

114. Jager, A. Выявление ранних признаков высокого риска сердечно-сосудистых осложнений у больных при наличии и отсутствии сахарного диабета / A. Jager, C. D. A. Srehouwer // *Сердце и Метаболизм*. – 2000. – № 5. – С. 3 – 11.

115. Jain, K. K. Personalized Medicine / K. K. Jain // *Current Opinion in Molecular Therapeutics*. – Basel : Current Drugs. – 2002. – Vol. 4, № 6. – P. 548 – 558.

116. Kuzmina, L. Allelic gene's polymorphism of the gene of endothelial NO-synthase (ENOS) of the sportsmen, engaged in finswimming / L. Kuzmina // *Young sports science of Ukraine*. – 2009. – Vol. 3. – P. 93 – 98.

117. Levine, G. N. ACCF / AHA / SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention // G. N. Levine, E. R. Bates, J. C. Blankenship // *JACC*. – 2011. – Vol. 58, № 24. – P. 44 – 122.

118. Li, X. J. Association between clopidogrel resistance and polymorphism of platelet adenosine diphosphate receptor in patients with coronary atherosclerotic disease / X. J. Li, X. M. Chen // *Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. – 2014. – Vol. 43, № 3. – P. 333 – 338.

119. Morphological predictors of restenosis after coronary stenting in humans / A. Farb, D. K. Weber, F. D. Kolodgie, A. P. Burke, R. Virmani // *Circulation*. – 2002. – Vol. 105. – P. 2974 – 2980.

120. No association found between the insertion/deletion of a 287-bp Alu repeat sequence within intron 16 of the angiotensin-I-converting enzyme (ACE) gene in Mexican patients and

binary restenosis after coronary stenting / M. A. Martínez-Ríos, M. A. Peña-Duque, J. M. Frago et al. // *Clinica Chimica Acta*. – 2008. – Vol. 397, № 1 – 2. – P. 65 – 67.

121. NOS3, MIM ID 163729 [Электронный ресурс]. – Johns Hopkins University, OMIM, 1966 – 2015. – Режим доступа: <http://omim.org/entry/163729> (дата обращения: 30.07.2015).

122. NOS3, rs2070744 [Электронный ресурс]. – WTSI / EBI, Ensembl Project, release 81. – 2015. – Режим доступа: http://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Variation/Population?db=core;r=7:150992491-150993491;v=rs2070744;vdb=variation;vf=1373047#population_freq_AFR (дата обращения: 30.07.2015).

123. Nwaneri, C. Mortality in type 2 diabetes mellitus: magnitude of the evidence from a systematic review and meta-analysis / C. Nwaneri, H. Cooper, D. Bowen-Jones // *British Journal of Diabetes & Vascular Disease*. – 2013. – Vol. 13, № 4. – P. 192 – 207.

124. P2RY12, MIM ID 600515 [Электронный ресурс]. – Johns Hopkins University, OMIM, 1966 – 2015. – Режим доступа: <http://omim.org/entry/600515> (дата обращения: 25.07.2015).

125. P2RY12 gene polymorphisms and effect of clopidogrel on platelet aggregation / E. Galić, L. Vrbanić, S. Kapitanović et al. // *Coll Antropol*. – 2013. – Vol. 37, № 2. – P. 491 – 498.

126. P2Y12 gene H2 haplotype is not associated with increased adenosine diphosphate-induced platelet aggregation after initiation of clopidogrel therapy with a high loading dose / N. von Beckerath, O. von Beckerath, W. Koch et al. // *Blood Coagul Fibrinolysis*. – 2005. – Vol. 16, № 3. – P. 199 – 204.

127. P2Y12 H2 haplotype is associated with peripheral arterial disease : A case-control study / P. Fontana, P. Gaussem, M. Aiach et al. // *Circulation*. – 2003. – Vol. 108. – P. 2971 – 2973.

128. Pathology of drug-eluting stents in humans delayed healing and late thrombotic risk / M. Joner, A. V. Finn, A. Farb et al. // *JACC*. – 2006. – Vol. 48, № 1. – P. 193 – 202.

129. PCR detection of the insertion/deletion polymorphism of the human angiotensin converting enzyme gene (DCP1) (dipeptidyl carboxypeptidase 1) / B. Rigat, C. Hubert, P. Corvol, F. Soubrier // *Nucleic Acids Res*. – 1992. – Vol. 20, № 6. – P. 1433.

130. Personal omics profiling reveals dynamic molecular and medical phenotypes / R. Chen, G. I. Mias, J. Li-Pook-Than et al. // *Cell*. – 2012. – Vol. 148. – P. 1293 – 1307.

131. PLA1A2 platelet polymorphism predicts mortality in prediabetic subjects of the population based KORA S4-Cohort / B. Stratmann, T. Xu, C. Meisinger et al. // *Cardiovascular Diabetology*. – 2014. – № 13. – P. 90.

132. P1A2 polymorphism of β_3 integrins is associated with enhanced thrombin generation and impaired antithrombotic action of aspirin at the site of microvascular injury / A. Undas, K. Brummel, J. Musial et al. // *Circulation*. – 2001. – Vol. 104. – P. 2666 – 2672.

133. Platelet receptor P2RY12 haplotypes predict restenosis after percutaneous coronary interventions / G. Rudez, D. Pons, F. Leebeek et al. // *Hum Mutat.* – 2008. – Vol. 29, № 3. – P. 375 – 380.
134. Promoter but not exon 7 polymorphism of endothelial nitric oxide synthase affects training-induced correction of endothelial dysfunction / S. Erbs, Y. Baither, A. Linke et al. // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* – 2003. – Vol. 23. – P. 1814 – 1819.
135. Puzyrev, V. P. Syntropy, genetic testing and personalized medicine / V. P. Puzyrev, O. A Makeeva, M. B. Freidin // *Personalized Medicine.* – 2010. – № 7. – P. 399 – 405.
136. Reduced-function CYP2C19 genotype and risk of adverse clinical outcomes among patients treated with clopidogrel predominantly for PCI: a meta-analysis / J. L. Mega, T. Simon, J. Collet et al. // *JAMA.* – 2010. – Vol. 304, № 16. – P. 1821 – 1830.
137. Renin–angiotensin system gene polymorphisms among Saudi patients with coronary artery disease / A. Al-Hazzani, M. S. Daoud, F. S. Ataya et al. // *Journal of Biological Research.* – 2014. – № 21. – P. 8.
138. Rudež, G. Role of P2RY12 gene variants and biological variation in arterial thrombosis / G. Rudež // *Erasmus University Rotterdam : AstraZeneca, 2009.* – 224 p.
139. Serne, E. H. Нарушение функций микроциркуляторного русла – связующее звено между инсулинорезистентностью и артериальной гипертензией: роль хронического воспаления / E. H. Serne, C. D. A. Stehouwer // *Микроциркуляция и сердечно-сосудистые заболевания.* – 2006. – № 9. – С. 4 – 11.
140. T-786C mutation in the 5c-flanking region of the endothelial nitric oxide synthase gene is associated with coronary spasm / M. Nakayama, H. Yasue, M. Yoshimura et al. // *Circulation.* – 1999. – Vol. 99. – P. 2864 – 2870.
141. T-786→C polymorphism of the endothelial nitric oxide synthase gene is associated with insulin resistance in patients with ischemic or non-ischemic cardiomyopathy / C. Vecoli, M. G. Andreassi, R. Liga et al. // *BMC Medical Genetics.* – 2012. – № 13. – P. 92.
142. The endothelial nitric oxide synthase (Glu298Asp and -786T>C) gene polymorphisms are associated with coronary in-stent restenosis / A. H. Gomma, M. A. Elrayess, C. J. Knight et al. // *Eur Heart J.* – 2002. – Vol. 23, № 24. – P. 1955 – 1962.
143. The GPIIIA P1A2 polymorphism is associated with an increased risk of cardiovascular adverse events / G. Galasso, G. Santulli, F. Piscione et al. // *BMC Cardiovascular Disorders.* – 2010. – Vol. 10. – P. 41.
144. The impact of genetic polymorphisms of P2Y12, CYP3A5 and CYP2C19 on clopidogrel response variability in Iranian patients / S. Namazi, J. Kojuri, A. Khalili, N. Azarpira // *Biochem Pharmacol.* – 2012. – Vol. 83, № 7. – P. 903 – 908.

145. The insertion/deletion polymorphism of the angiotensin-converting enzyme gene determines coronary vascular tone and nitric oxide activity / A. Prasad, S. Narayanan, M. A. Waclawiw et al. // *JACC*. – 2000. – Vol. 36, № 5. – P. 1579 – 1586.
146. The T-7863C mutation in endothelial nitric oxide synthase is associated with hypertension / M. E. Hyndman, H. G. Parsons, S. Verma et al. // *Hypertension*. – 2002. – Vol. 39. – P. 919 – 922.
147. Thompson, W. R. Measures of physical performance association of genetic factors with selected / W. R. Thompson, S. A. Binder-Macleod // *Phys ther*. – 2006. – Vol. 86. – P. 585 – 591.
148. Type 2 diabetes as a “Coronary heart disease equivalent”: An 18-year prospective population-based study in Finnish subjects / A. Juutilainen, S. Lehto, T. Ronnema et al. // *Diabetes Care*. – 2005. – Vol. 28. – P. 2901 – 2907.
149. Yaghoubi, A. R. T-786C single-nucleotide polymorphism (SNP) of endothelial nitric oxide synthase gene and serum level of vascular endothelial relaxant factor (VERF) in nondiabetic patients with coronary artery disease / A. R. Yaghoubi, F. Khaki-Khatibi // *African Journal of Biotechnology*. – 2012. – Vol. 93, № 11. – P. 15945 – 15949.

СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА

Рисунок 1 – Схема метаболизма и реализации действия клопидогрела. Размещен на странице 17.

Рисунок 2 – Схема, отражающая роль полиморфизмов ангиотензин-превращающего фермента и эндотелиальной NO-синтазы 3 типа в прогрессировании поражения коронарных артерий. Размещен на странице 21.

Рисунок 3 – Дизайн исследования. Размещен на странице 34.

Рисунок 4 – Пример электрофореграммы с результатами амплификации. Размещен на странице 41.

Рисунок 5 – Распределение частот (%) генотипов I/D полиморфизма гена *ACE* между группами пациентов. Размещен на странице 79.

Рисунок 6 – Распределение частот (%) генотипов I/D полиморфизма гена *ACE* в выборках пациентов с ИБС, осложненной СД 2-го типа и без него. Размещен на странице 80.

Рисунок 7 – Распределение частот (%) генотипов полиморфизма T-786C гена *NOS3* между группами пациентов. Размещен на странице 95.

Рисунок 8 – Распределение частот (%) генотипов полиморфизма G681A гена *CYP2C19* между группами пациентов. Размещен на странице 106.

Рисунок 9 – Схема, показывающая роль полиморфизмов I/D гена *ACE* и T-786C гена *NOS3* в патогенезе прогрессировании поражения коронарных артерий и неблагоприятного течения ИБС. Размещен на странице 167.

Рисунок 10 – Схема, показывающая роль полиморфизмов T-786C гена *NOS3*, G681A гена *CYP2C19*, H1/H2 гена *P2RY12*, T1565C гена *ITGB3* в патогенезе формирования резистентности к антиагрегантным препаратам. Размещен на странице 167.

ПРИЛОЖЕНИЕ

(Таблицы)

Таблица 6 – Ассоциация генотипов с возрастом в обследованной популяции жителей города Томска

Генотипы		Количество человек	Возраст, года Me (Q1; Q3)	p
<i>ACE</i> (I/D)	II	62	52 (39; 60)	0,990
	ID	168	52 (40; 59)	
	DD	92	52 (39; 59)	
<i>NOS3</i> (T-786C)	TT	175	52 (39; 59)	0,301
	TC	123	52 (38; 59)	
	CC	24	54 (48; 60)	
<i>CYP2C19</i> (G681A)	GG	244	52 (39; 59)	0,766
	GA	74	52 (40; 58)	
	AA	4	53 (36; 62)	
<i>CYP2C19</i> (G636A)	GG	318	52 (39; 59)	0,572
	GA	4	53 (48; 59)	
<i>P2RY12</i> (H1/H2)	H1H1	255	52 (41; 59)	0,911
	H1H2	63	54 (36; 61)	
	H2H2	4	54 (46; 57)	
<i>ITGB3</i> (T1565C)	TT	215	51 (39; 58)	0,114
	TC	96	53 (43; 60)	
	CC	11	57 (51; 60)	

Приложение: p – уровень значимости различий между носителями разных генотипов; Me – медиана; Q1, Q3 – квантили или 25-й и 75-й процентиля.

Таблица 8 – Ассоциация полиморфизмов с возрастом и уровнем общего холестерина и глюкозы среди здоровых мужчин

Генотипы		Показатель			p; p1; p2
		Возраст, годы	ОХС, ммоль/л	Глюкоза, ммоль/л	
Ген <i>ACE</i>	II	64 (49; 73) (n = 4)	5,2 (3,7; 6,6) (n = 2)	5,5 (4,3; 6,7) (n = 2)	0,899; 0,938; 0,836
	ID	55 (48; 63) (n = 20)	5,5 (5,2; 6,3) (n = 7)	4,9 (4,6; 5,5) (n = 6)	
	DD	56 (51; 57) (n = 6)	5,2 (n = 1)	4,6 (n = 1)	
Ген <i>NOS3</i>	TT	55 (45; 57) (n = 17)	6,1 (5,5; 6,6) (n = 5)	4,9 (4,8; 6,7) (n = 5)	0,746; 0,400; 0,264
	TC	56 (53; 68) (n = 12)	5,2 (4,5; 5,8) (n = 4)	4,6 (4,5; 5,1) (n = 4)	
	CC	51 (n = 1)	5,12 (n = 1)	---	
Ген <i>CYP2C19</i>	GG	55 (45; 68) (n = 21)	5,2 (4,4; 6,5) (n = 8)	4,6 (4,5; 6,1) (n = 7)	0,873; 0,598; 0,767
	GA	55 (54; 57) (n = 9)	5,8 (4,5; 6,1) (n = 2)	4,9 (4,8; 4,9) (n = 2)	
Ген <i>P2RY12</i>	H1H1	57 (51; 68) (n = 24)	5,4 (4,5; 6,3) (n = 8)	4,7 (4,5; 5,8) (n = 8)	0,151; 1,000; ---
	H1H2+ H2H2	51 (51; 54) (n = 6)	5,8 (5,1; 6,4) (n = 2)	5,5 (n = 1)	
Ген <i>ITGB3</i>	TT	55 (51; 57) (n = 21)	6,1 (5,3; 6,5) (n = 7)	4,9 (4,7; 6,1) (n = 7)	0,855; 0,084; 0,138
	TC+CC	54 (51; 68) (n = 9)	5,1 (4,4; 5,2) (n = 3)	4,5 (4,3; 4,6) (n = 2)	

Приложение: p – уровень значимости различий по возрасту между носителями разных генотипов; p1 – уровень значимости различий по уровню общего холестерина между носителями разных генотипов; p2 – уровень значимости различий по уровню глюкозы между носителями разных генотипов.

Таблица 9 – Ассоциация полиморфизмов с возрастом и уровнем общего холестерина и глюкозы среди здоровых женщин

Генотипы		Показатель			p; p1; p2
		Возраст, годы	ОХС, ммоль/л	Глюкоза, ммоль/л	
Ген <i>ACE</i>	II (n = 36)	50 (46; 57)	5,95 (5,2; 7,0)	4,9 (4,5; 5,6)	0,568; 0,651; 0,782
	ID (n = 61)	51 (44; 56)	6,0 (5,5; 6,8)	4,8 (4,3; 5,3)	
	DD (n = 35)	53 (48; 58)	5,9 (5,4; 6,4)	4,8 (4,3; 5,5)	
Ген <i>NOS3</i>	TT (n = 59)	51 (44; 56)	5,9 (5,1; 6,6)	4,9 (4,3; 5,5)	0,332; 0,386; 0,357
	TC (n = 63)	51 (46; 57)	6,2 (5,5; 7,0)	4,7 (4,3; 5,3)	
	CC (n = 10)	58 (45; 61)	6,0 (5,5; 7,3)	5,1 (4,6; 5,9)	
Ген <i>CYP2C19</i>	GG (n = 98)	52 (46; 58)	6,0 (5,4; 6,9)	4,8 (4,3; 5,5)	0,870; 0,821; 0,946
	GA (n = 34)	51 (45; 56)	6,0 (5,6; 6,6)	4,9 (4,3; 5,3)	
Ген <i>P2RY12</i>	H1H1 (n = 92)	51 (46; 56)	6,0 (5,3; 6,8)	4,8 (4,4; 5,4)	0,299; 0,494; 0,972
	H1H2+H2H2 (n = 40)	54 (46; 60)	6,0 (5,6; 6,7)	4,9 (4,3; 5,6)	
Ген <i>ITGB3</i>	TT (n= 101)	52 (45; 58)	6,0 (5,5; 6,7)	4,8 (4,3; 5,4)	0,521; 0,268; 0,927
	TC+CC (n = 31)	50 (46; 54)	6,1 (5,0; 7,5)	4,8 (4,3; 5,6)	

Приложение: p – уровень значимости различий по возрасту между носителями разных генотипов; p1 – уровень значимости различий по уровню общего холестерина между носителями разных генотипов; p2 – уровень значимости различий по уровню глюкозы между носителями разных генотипов.

Таблица 15 – Распределение частот генотипов (n (%)) и аллелей (%) среди женщины после выравнивания по возрасту

Генотипы		Группы		p
		Пациенты (n = 36)	Контроль (n = 75)	
Ген <i>ACE</i>	Генотипы II / ID / DD	13 (36,1) 11 (30,6) 12 (33,3)	18 (24,0) 34 (45,3) 23 (30,7)	0,267
	Аллели I / D	51,4 / 48,6	46,7 / 53,3	0,510
Ген <i>NOS3</i>	Генотипы TT / TC / CC	14 (38,9) 19 (52,8) 3 (8,3)	31 (41,3) 37 (49,3) 7 (9,4)	0,942
	Аллели T / C	65,3 / 34,7	66,0 / 34,0	0,915
Ген <i>CYP2C19</i>	Генотипы GG / GA / AA (G681A)	32 (88,9) 3 (8,3) 1 (2,8)	56 (74,7) 19 (25,3) 0	0,029
	Аллели G / A	93,1 / 6,9	87,3 / 12,7	0,104
Ген <i>CYP2C19</i>	Генотипы GG / GA / AA (G636A)	35 (97,2) 1 (2,8) 0	74 (98,7) 1 (1,3) 0	0,545
	Аллели G / A	98,6 / 1,4	99,3 / 0,7	1,0
Ген <i>P2RY12</i>	Генотипы H1H1 / H1H2 / H2H2	23 (63,9) 13 (36,1) 0	50 (66,7) 23 (30,7) 2 (2,6)	0,700
	Гаплотипы H1 / H2	81,9 / 18,1	82,0 / 18,0	1,0
Ген <i>ITGB3</i>	Генотипы TT / TC / CC	25 (69,4) 10 (27,8) 1 (2,8)	59 (78,7) 15 (20,0) 1 (1,3)	0,407
	Аллели T / C	83,3 / 16,7	88,7 / 11,3	0,270

Приложение: p – уровень значимости при сравнении частот генотипов и аллелей между пациентами и контролем.

Таблица 17 – Тяжесть стенокардии напряжения и хронической сердечной недостаточности у мужчин и женщин, больных ИБС

Показатель	Группы пациентов		p
	Мужчины	Женщины	
Возраст, годы	58 (52; 63) (n = 200)	58 (54; 63) (n = 42)	0,367
Стенокардия напряжения, I / II / III ФК, n (%)	43 (23,4) 85 (46,2) 56 (30,4)	7 (17,9) 15 (38,5) 17 (43,6)	0,279
ХСН, I / II / III ФК, n (%)	50 (26,0) 101 (52,6) 41 (21,4)	13 (31,7) 17 (41,5) 11 (26,8)	0,431
Фракция выброса ЛЖ, %	62 (55; 65) (n = 163)	64 (58; 67) (n = 31)	0,259
Фракция выброса ЛЖ 2, %	63 (55; 67) (n = 131)	65 (59; 69) (n = 27)	0,267

Приложение: p – уровень значимости различий между мужчинами и женщинами.

Таблица 23 – Показатели липидного обмена у больных ИБС, осложненной и не осложненной сахарным диабетом

Показатель	Группы пациентов		p
	ИБС	ИБС + СД/НТГ	
Общий холестерин, ммоль/л	4,9 (4,2; 5,9) (n = 161)	4,9 (4,4; 6,5) (n = 79)	0,511
ЛПВП, ммоль/л	1,05 (0,90; 1,24) (n = 60)	1,08 (0,99; 1,32) (n = 37)	0,403
ЛПНП, ммоль/л	2,88 (2,23; 3,92) (n = 58)	2,96 (2,28; 4,17) (n = 36)	0,148
Триглицериды, ммоль/л	1,61 (1,25; 2,21) (n = 161)	1,56 (1,12; 2,28) (n = 79)	0,063

Приложение: p – уровень значимости различий между больными ИБС, осложненной и не осложненной СД 2-го типа и НТГ.

Таблица 24 – Распределение частот генотипов (n (%)) и аллелей (%) у мужчин с ИБС, осложненной и не осложненной сахарным диабетом 2-го типа

Показатель		Группы пациентов		p
		ИБС (n = 144)	ИБС + СД/НТГ (n = 56)	
Ген <i>ACE</i>	Частота генотипов II / ID / DD	29 (20,1) 72 (50,0) 43 (29,9)	19 (33,9) 22 (39,3) 15 (26,8)	0,116
	Частота аллелей I / D	45,1 / 54,9	53,6 / 46,4	
Ген <i>NOS3</i>	Частота генотипов TT / TC / CC	49 (34,0) 67 (46,5) 28 (19,5)	21 (37,5) 31 (55,4) 4 (7,1)	0,101
	Частота аллелей T / C	57,3 / 42,7	65,2 / 34,8	
Ген <i>CYP2C19</i>	Частота генотипов GG / GA / AA	116 (80,6) 26 (18,0) 2 (1,4)	39 (69,6) 16 (28,6) 1 (1,8)	0,195
	Частота аллелей G / A	89,6 / 10,4	83,9 / 16,1	
Ген <i>P2RY12</i>	Частота генотипов H1H1 / H1H2 / H2H2	100 (69,4) 42 (29,2) 2 (1,4)	46 (82,1) 10 (17,9) 0	0,193
	Частота гаплотипов H1 / H2	84,0 / 16,0	91,1 / 8,9	
Ген <i>ITGB3</i>	Частота генотипов TT / TC / CC	88 (61,1) 52 (36,1) 4 (2,8)	39 (69,6) 17 (30,4) 0	0,353
	Частота аллелей T / C	79,2 / 20,8	84,8 / 15,2	

Приложение: p – уровень значимости при сравнении частот генотипов и аллелей между больными ИБС, осложненной и не осложненной СД 2-го типа и НТГ.

Таблица 25 – Тяжесть стенокардии напряжения и ХСН у мужчин с ИБС, осложненной и не осложненной сахарным диабетом 2-го типа

Показатель	Группы пациентов		p
	ИБС	ИБС + СД/НТГ	
Возраст, годы	56 (52; 61) (n = 144)	62 (54; 68) (n = 56)	0,003
Стенокардия напряжения, I / II / III ФК, n (%)	30 (22,9) 59 (45,0) 42 (32,1)	13 (24,5) 26 (49,1) 14 (26,4)	0,752
ХСН, I / II / III ФК, n (%)	39 (28,5) 71 (51,8) 27 (19,7)	11 (20,0) 30 (54,5) 14 (25,5)	0,418
Фракция выброса ЛЖ, %	62 (55; 65) (n = 117)	63 (55; 65) (n = 46)	0,691
Фракция выброса ЛЖ 2, %	64 (58; 67,5) (n = 88)	61 (51,5; 66) (n = 43)	0,068

Приложение: p – уровень значимости различий между больными ИБС, осложненной и не осложненной СД 2-го типа и НТГ.

Таблица 27 – Показатели липидного обмена у мужчин с ИБС, осложненной и не осложненной сахарным диабетом

Показатель	Группы пациентов		p
	ИБС	ИБС + СД/НТГ	
Общий холестерин, ммоль/л	5,0 (4,3; 6,0) (n = 143)	4,9 (4,2; 5,7) (n = 56)	0,293
ЛПВП, ммоль/л	1,09 (0,91; 1,25) (n = 53)	1,01 (0,87; 1,15) (n = 26)	0,220
ЛПНП, ммоль/л	2,98 (2,38; 4,20) (n = 51)	2,63 (2,10; 3,78) (n = 26)	0,217
Триглицериды, ммоль/л	1,57 (1,24; 2,20) (n = 143)	1,77 (1,31; 2,31) (n = 55)	0,162

Приложение: p – уровень значимости различий между больными ИБС, осложненной и не осложненной СД 2-го типа и НТГ.

Таблица 28 – Распределение частот генотипов (n (%)) и аллелей (%) у женщин с ИБС, осложненной и не осложненной сахарным диабетом 2-го типа

Показатель		Группы пациентов		p
		ИБС (n = 19)	ИБС + СД/НТГ (n = 23)	
Ген <i>ACE</i>	Частота генотипов II / ID / DD	9 (47,4) 3 (15,8) 7 (36,8)	6 (26,1) 9 (39,1) 8 (34,8)	0,191
	Частота аллелей I / D	55,3 / 44,7	45,7 / 54,3	0,511
Ген <i>NOS3</i>	Частота генотипов TT / TC / CC	9 (47,4) 8 (42,1) 2 (10,5)	8 (34,8) 14 (60,9) 1 (4,3)	0,435
	Частота аллелей T / C	68,4 / 31,6	65,2 / 34,8	0,938
Ген <i>CYP2C19</i>	Частота генотипов GG / GA / AA	18 (94,7) 1 (5,3) 0	19 (82,6) 2 (8,7) 2 (8,7)	0,613
	Частота аллелей G / A	97,4 / 2,6	87,0 / 13,0	0,186
Ген <i>P2RY12</i>	Частота генотипов H1H1 / H1H2 / H2H2	13 (68,4) 6 (31,6) 0	16 (69,6) 7 (30,4) 0	0,936
	Частота гаплотипов H1 / H2	84,2 / 15,8	84,8 / 15,2	0,817
Ген <i>ITGB3</i>	Частота генотипов TT / TC / CC	11 (57,9) 7 (36,8) 1 (5,3)	19 (82,6) 4 (17,4) 0	0,116
	Частота аллелей T / C	76,3 / 23,7	91,3 / 8,7	0,112

Приложение: p – уровень значимости при сравнении частот генотипов и аллелей между больными ИБС, осложненной и не осложненной СД 2-го типа и НТГ.

Таблица 29 – Тяжесть стенокардии напряжения и ХСН у женщин с ИБС, осложненной и не осложненной сахарным диабетом 2-го типа

Показатель	Группы пациентов		p
	ИБС	ИБС + СД/НТГ	
Возраст, годы	57 (54; 60) (n = 19)	59 (55; 69) (n = 23)	0,396
Стенокардия напряжения, I / II / III ФК, n (%)	1 (5,6) 7 (38,8) 10 (55,6)	6 (28,6) 8 (38,1) 7 (33,3)	0,177
ХСН, I / II / III ФК, n (%)	6 (33,3) 8 (44,5) 4 (22,2)	7 (30,4) 9 (39,2) 7 (30,4)	0,840
Фракция выброса ЛЖ, %	65 (61,5; 68,5) (n = 16)	60 (54,5; 65) (n = 15)	0,085
Фракция выброса ЛЖ 2, %	63,5 (59; 68) (n = 10)	66 (60; 69) (n = 17)	0,725

Приложение: p – уровень значимости различий между больными ИБС, осложненной и не осложненной СД 2-го типа и НТГ.

Таблица 31 – Показатели липидного обмена у женщин с ИБС, осложненной и не осложненной сахарным диабетом

Показатель	Группы пациентов		p
	ИБС	ИБС + СД/НТГ	
Общий холестерин, ммоль/л	5,0 (4,5; 6,5) (n = 18)	4,9 (4,4; 6,6) (n = 23)	0,948
ЛПВП, ммоль/л	1,06 (1,03; 1,28) (n = 7)	1,12 (0,96; 1,28) (n = 11)	0,964
ЛПНП, ммоль/л	3,09 (2,86; 4,12) (n = 7)	2,48 (2,12; 4,17) (n = 10)	0,329
Триглицериды, ммоль/л	1,44 (0,91; 2,07) (n = 18)	1,83 (1,29; 2,30) (n = 22)	0,103

Приложение: p – уровень значимости различий между больными ИБС, осложненной и не осложненной СД 2-го типа и НТГ.

Таблица 34 – Показатели липидного обмена у носителей генотипов II, ID и DD гена ACE

Показатель	Группы пациентов			p
	II	ID	DD	
Общий холестерин, ммоль/л	5,0 (4,4; 6,5) (n = 63)	4,9 (4,3; 6,0) (n = 105)	4,9 (4,1; 5,5) (n = 72)	0,259
ЛПВП, ммоль/л	1,08 (0,93; 1,31) (n = 26)	1,05 (0,90; 1,23) (n = 42)	1,03 (0,90; 1,18) (n = 29)	0,359
ЛПНП, ммоль/л	3,78 (2,37; 4,28) (n = 25)	2,82 (2,28; 4,03) (n = 42)	2,58 (2,0; 3,75) (n = 27)	0,219
Триглицериды, ммоль/л	1,45 (1,23; 2,13) (n = 63)	1,65 (1,29; 2,17) (n = 103)	1,55 (1,13; 2,41) (n = 72)	0,575

Приложение: p – уровень значимости различий между группами носителей генотипов II, ID, DD.

Таблица 37 – Показатели липидного обмена у мужчин с генотипами II, ID и DD гена ACE

Показатель	Группы пациентов			p
	II	ID	DD	
Общий холестерин, ммоль/л	5,0 (4,2; 6,4) (n = 48)	4,9 (4,3; 6,0) (n = 93)	4,9 (4,1; 5,5) (n = 58)	0,778
ЛПВП, ммоль/л	1,13 (0,91; 1,34) (n = 20)	1,05 (0,90; 1,22) (n = 35)	0,98 (0,86; 1,10) (n = 24)	0,155
ЛПНП, ммоль/л	3,12 (2,33; 4,34) (n = 19)	2,69 (2,33; 3,82) (n = 35)	2,92 (2,0; 3,81) (n = 23)	0,510
Триглицериды, ммоль/л	1,52 (1,25; 2,22) (n = 48)	1,62 (1,28; 2,10) (n = 92)	1,64 (1,17; 2,59) (n = 58)	0,947

Приложение: p – уровень значимости различий между группами носителей генотипов II, ID, DD.

Таблица 38 – Ассоциация I/D полиморфизма гена ACE с тяжестью течения ишемической болезни сердца у женщин

Показатель	Группы пациентов			p
	II	ID	DD	
Возраст, годы	57 (55; 62) (n = 15)	61 (56; 67) (n = 12)	57 (53; 66) (n = 15)	0,482
Стенокардия напряжения, I / II / III ФК, n (%)	3 (20,0) 4 (26,7) 8 (53,3)	1 (9,1) 6 (54,5) 4 (36,4)	3 (23,0) 5 (38,5) 5 (38,5)	0,640
ХСН, I / II / III ФК, n (%)	4 (26,7) 7 (46,6) 4 (26,7)	4 (33,3) 4 (33,3) 4 (33,3)	5 (35,7) 6 (42,9) 3 (21,4)	0,959
Фракция выброса ЛЖ, %	65 (62; 69) (n = 11)	58 (53; 65) (n = 9)	64 (60; 65) (n = 11)	0,274
Фракция выброса ЛЖ 2, %	65 (59; 67) (n = 10)	63 (59; 70) (n = 8)	66 (60; 68) (n = 9)	0,869

Приложение: p – уровень значимости различий между группами носителей генотипов II, ID, DD.

Таблица 48 – Ассоциация I/D полиморфизма гена ACE с предикторами неблагоприятного течения ИБС при наличии и отсутствии сахарного диабета у женщин

Показатель	Группы пациентов						p; p1
	ИБС			ИБС + СД/НТГ			
	II	ID	DD	II	ID	DD	
Артериальная гипертензия, n (%): есть / нет	9 (100)	3 (100)	5 (71,4)	6 (100)	9 (100)	7 (87,5)	0,263;
	0	0	2 (28,6)	0	0	1 (12,5)	0,609
Гипертрофия ЛЖ, n (%) есть / нет	3 (33,3)	1 (33,3)	0	1 (16,7)	4 (44,4)	2 (25,0)	0,231;
	6 (66,7)	2 (66,7)	7 (100)	5 (93,3)	5 (55,6)	6 (75,0)	0,618
Ожирение, n (%) есть / нет	3 (33,3)	2 (66,7)	1 (14,3)	2 (33,3)	7 (77,8)	5 (62,5)	0,279;
	6 (66,7)	1 (33,3)	6 (85,7)	4 (66,7)	2 (22,2)	3 (37,5)	0,275
Глюкоза, ммоль/л	5,6 (5,4; 5,8)	6,0 (5,9; 6,3)	5,6 (5,5; 5,7)	6,1 (6,0; 6,6)	7,1 (6,1; 7,7)	5,8 (5,6; 7,1)	0,130;
	(n = 8)	(n = 3)	(n = 5)	(n = 6)	(n = 6)	(n = 5)	0,370
Глюкоза 2, ммоль/л	5,9 (5,3; 6,1)	5,5 (5,4; 6,0)	6,1 (5,8; 6,3)	6,1 (5,8; 6,5)	7,5 (6,1; 9,5)	6,5 (6,0; 7,0)	0,708;
	(n = 5)	(n = 3)	(n = 2)	(n = 6)	(n = 6)	(n = 7)	0,360

Примечание: p – уровень значимости различий между группами носителей генотипов II, ID, DD в выборке ИБС без СД; p1 – уровень значимости различий между группами носителей генотипов II, ID, DD в выборке ИБС и СД/НТГ.

Таблица 54 – Ассоциация полиморфизма T-786C гена *NOS3* с предикторами неблагоприятного течения ИБС у мужчин

Показатель	Группы пациентов			p
	ТТ	ТС	СС	
Артериальная гипертензия, n (%)	60 (85,7)	86 (87,8)	28 (87,5)	0,959
есть / нет	10 (14,3)	12 (12,2)	4 (12,5)	
Гипертрофия ЛЖ, n (%)	14 (20,0)	30 (30,6)	5 (15,6)	0,128
есть / нет	56 (80,0)	68 (69,4)	27 (84,4)	
Ожирение, n (%)	21 (30,0)	36 (36,7)	14 (43,8)	0,379
есть / нет	49 (70,0)	62 (63,3)	18 (56,2)	
Нарушение обмена углеводов, n (%)	11 (15,7)	20 (20,4)	2 (6,3)	0,256
- сахарный диабет 2 типа	10 (14,3)	11 (11,2)	2 (6,3)	
- НТГ / -норма	49 (70,0)	67 (68,4)	28 (87,4)	
Глюкоза, ммоль/л	5,7 (5,3; 6,1) (n = 64)	5,9 (5,4; 6,3) (n = 87)	5,7 (5,4; 6,0) (n = 26)	0,239
Глюкоза 2, ммоль/л	5,8 (5,4; 6,4) (n = 50)	6,0 (5,4; 6,3) (n = 63)	5,7 (5,5; 6,0) (n = 21)	0,603

Приложение: p – уровень значимости различий между группами носителей ТТ, ТС, СС.

Таблица 56 – Ассоциация полиморфизма T-786C гена *NOS3* с тяжестью течения ишемической болезни сердца у женщин

Показатель	Группы пациентов			p
	ТТ	ТС	СС	
Возраст, годы	59 (54; 63) (n = 17)	57 (54; 65) (n = 22)	61 (58; 66) (n = 3)	0,812
Стенокардия напряжения, I / II / III ФК, n (%)	3 (20,0) 6 (40,0) 6 (40,0)	4 (19,0) 9 (42,9) 8 (38,1)	0 0 3 (100)	0,548
ХСН, I / II / III ФК, n (%)	3 (18,8) 9 (56,2) 4 (25,0)	9 (40,9) 8 (36,4) 5 (22,7)	1 (33,3) 0 2 (66,7)	0,225
Фракция выброса ЛЖ, %	65 (58; 69) (n = 12)	61 (57; 65) (n = 17)	67 (65; 69) (n = 2)	0,254
Фракция выброса ЛЖ 2, %	67 (58; 69) (n = 10)	65 (60; 68) (n = 16)	59 (n = 1)	0,585

Приложение: p – уровень значимости различий между группами носителей ТТ, ТС, СС.

Таблица 57 – Ассоциация полиморфизма T-786C гена *NOS3* с предикторами неблагоприятного течения ИБС у женщин

Показатель	Группы пациентов			p
	ТТ	ТС	СС	
Артериальная гипертензия, n (%)	15 (88,2)	21 (95,5)	3 (100)	0,658
есть / нет	2 (11,8)	1 (4,5)	0	
Гипертрофия ЛЖ, n (%)	3 (17,6)	7 (31,8)	1 (33,3)	0,559
есть / нет	14 (82,4)	15 (68,2)	2 (66,7)	
Ожирение, n (%)	6 (35,3)	12 (54,5)	2 (66,7)	0,436
есть / нет	11 (64,7)	10 (45,5)	1 (33,3)	
Нарушение обмена углеводов, n (%)				0,502
- сахарный диабет 2 типа	3 (17,6)	9 (40,9)	1 (33,3)	
- НТГ	5 (29,4)	5 (22,7)	0	
- норма	9 (53,0)	8 (36,4)	2 (66,7)	
Глюкоза, ммоль/л	5,7 (5,5; 6,0) (n = 13)	6,1 (5,7; 6,9) (n = 17)	5,9 (5,7; 6,8) (n = 3)	0,443
Глюкоза 2, ммоль/л	6,2 (5,9; 6,4) (n = 11)	6,1 (5,8; 6,9) (n = 17)	4,9 (n = 1)	0,266

Приложение: p – уровень значимости различий между группами носителей ТТ, ТС, СС.

Таблица 58 – Показатели липидного обмена у женщин с генотипами -786ТТ, -786ТС, -786СС гена *NOS3*

Показатель	Группы пациентов			p
	ТТ	ТС	СС	
Общий холестерин, ммоль/л	4,9 (4,0; 6,3) (n = 16)	5,2 (4,4; 6,5) (n = 22)	4,9 (4,7; 5,2) (n = 3)	0,718
ЛПВП, ммоль/л	1,21 (1,07; 1,40) (n = 4)	1,07 (0,96; 1,39) (n = 12)	1,06 (1,05; 1,06) (n = 2)	0,692
ЛПНП, ммоль/л	4,47 (2,61; 5,98) (n = 4)	2,75 (2,33; 3,67) (n = 11)	3,04 (2,12; 3,95) (n = 2)	0,514
Триглицериды, ммоль/л	1,41 (1,12; 2,10) (n = 16)	1,60 (1,13; 2,15) (n = 21)	2,63 (1,74; 2,66) (n = 3)	0,619

Приложение: p – уровень значимости различий между группами носителей ТТ, ТС, СС.

Таблица 66 – Ассоциация полиморфизма T-786C гена *NOS3* с предикторами неблагоприятного течения ИБС при наличии и отсутствии сахарного диабета у женщин

Показатель	Группы пациентов						p; p1
	ИБС			ИБС + СД/НТГ			
	ТТ	ТС	СС	ТТ	ТС	СС	
Артериальная гипертензия, n (%)	8 (88,9)	7 (87,5)	2 (100)	7 (87,5)	14 (100)	1 (100)	1,0;
есть / нет	1 (11,1)	1 (12,5)	0	1 (12,5)	0	0	0,391
Гипертрофия ЛЖ, n (%)	1 (11,1)	2 (25,0)	1 (50,0)	2 (25,0)	5 (35,7)	0	0,418;
есть / нет	8 (88,9)	6 (75,0)	1 (50,0)	6 (75,0)	9 (64,3)	1 (100)	1,0
Ожирение, n (%)	3 (33,3)	2 (25,0)	1 (50,0)	3 (37,5)	10 (71,4)	1 (100)	1,0;
есть / нет	6 (66,7)	6 (75,0)	1 (50,0)	5 (62,5)	4 (28,6)	0	0,179
Глюкоза, ммоль/л	5,7 (5,5; 5,8)	5,9 (5,5; 6,2)	5,7 (5,4; 5,9)	6,0 (6,0; 6,6)	6,2 (5,8; 7,2)	7,7	0,684;
	(n = 8)	(n = 6)	(n = 2)	(n = 5)	(n = 11)	(n = 1)	0,417
Глюкоза 2, ммоль/л	5,9 (5,6; 6,1)	6,0 (5,5; 6,3)	4,9	6,3 (5,9; 8,0)	6,5 (5,9; 7,5)	---	0,273;
	(n = 3)	(n = 6)	(n = 1)	(n = 8)	(n = 11)		0,901

Примечание: p – уровень значимости различий между группами носителей генотипов ТТ, ТС, СС в выборке ИБС без СД; p1 – уровень значимости различий между группами носителей генотипов ТТ, ТС, СС в выборке ИБС и СД/НТГ.

Таблица 67 – Показатели липидного обмена у женщин с генотипами -786ТТ, -786ТС, -786СС гена *NOS3*, больных сахарным диабетом и без него

Показатель	Группы пациентов						p; p1
	ИБС			ИБС + СД/НТГ			
	ТТ	ТС	СС	ТТ	ТС	СС	
Общий холестерин, ммоль/л	4,4 (3,9; 6,1) (n = 8)	5,6 (4,8; 6,5) (n = 8)	5,2 (4,9; 5,5) (n = 2)	5,2 (4,9; 6,3) (n = 8)	5,0 (4,3; 6,9) (n = 14)	4,4 (n = 1)	0,270; 0,717
ЛПВП, ммоль/л	1,09 (1,07; 1,28) (n = 3)	1,02 (1,0; 1,28) (n = 3)	1,06 (n = 1)	1,32 (n = 1)	1,12 (0,93; 1,24) (n = 9)	1,05 (n = 1)	0,751; 0,622
ЛПНП, ммоль/л	2,96 (2,61; 4,47) (n = 3)	3,09 (2,92; 3,69) (n = 3)	3,95 (n = 1)	5,70 (n = 1)	2,48 (2,08; 3,67) (n = 8)	2,12 (n = 1)	0,867; 0,229
Триглицериды, ммоль/л	1,25 (0,84; 1,94) (n = 8)	1,53 (1,02; 1,84) (n = 8)	1,74 (0,85; 2,63) (n = 2)	1,56 (1,31; 2,26) (n = 8)	1,92 (1,29; 2,26) (n = 13)	2,68 (n = 1)	0,776; 0,497

Примечание: p – уровень значимости различий между группами носителей генотипов ТТ, ТС, СС в выборке ИБС без СД; p1 – уровень значимости различий между группами носителей генотипов ТТ, ТС, СС в выборке ИБС и СД/НТГ.

Таблица 74 – Ассоциация полиморфизма G681A гена *CYP2C19* с тяжестью течения ишемической болезни сердца у женщин

Показатель	Группы пациентов				p; p1
	GG	GA	AA	GA+AA	
Возраст, годы	58 (54; 63)	57 (56; 59)	62 (51; 72)	57 (54; 61)	0,956;
	(n = 37)	(n = 3)	(n = 2)	(n = 5)	0,907
Стенокардия напряжения, I / II / III ФК, n (%)	6 (17,6)	1 (33,3)	0	1 (20,0)	0,792; 0,826
	14 (41,2)	0	1 (50,0)	1 (20,0)	
	14 (41,2)	2 (66,7)	1 (50,0)	3 (60,0)	
ХСН, I / II / III ФК, n (%)	13 (36,1)	0	0	0	0,402; 0,154
	13 (36,1)	2 (66,7)	2 (100)	4 (80,0)	
	10 (27,8)	1 (33,3)	0	1 (20,0)	
Фракция выброса ЛЖ, %	64 (56; 67) (n = 28)	65 (63; 66) (n = 3)	---	65 (63; 66) (n = 3)	0,615
Фракция выброса ЛЖ 2, %	65 (59; 69) (n = 24)	65 (n = 1)	69 (68; 69) (n = 2)	68 (67; 69) (n = 3)	0,457; 0,315

Приложение: p – уровень значимости различий между группами носителей генотипов GG, GA, AA; p1 – уровень значимости различий между группами GG и GA+AA.

Таблица 75 – Ассоциация полиморфизма G681A гена *CYP2C19* с предикторами неблагоприятного течения ишемической болезни сердца у женщин

Показатель	Группы пациентов				p; p1
	GG	GA	AA	GA+AA	
Артериальная гипертензия, n (%): есть / нет	34 (91,9)	3 (100)	2 (100)	5 (100)	1,0;
	3 (8,1)	0	0	0	1,0
Гипертрофия ЛЖ, n (%) есть / нет	10 (27,0)	0	1 (50,0)	1 (20,0)	0,382;
	27 (73,0)	3 (100)	1 (50,0)	4 (80,0)	1,0
Ожирение, n (%) есть / нет	17 (45,9)	2 (66,7)	1 (50,0)	3 (60,0)	0,794;
	20 (54,1)	1 (33,3)	1 (50,0)	2 (40,0)	0,656
Нарушение обмена углеводов, n (%): - сахарный диабет 2 типа - НТГ - норма	10 (27,0)	1 (33,3)	2 (100)	3 (60,0)	0,292; 0,410
	9 (24,3)	1 (33,3)	0	1 (20,0)	
	18 (48,7)	1 (33,3)	0	1 (20,0)	

Продолжение таблицы 75

Показатель	Группы пациентов				p; p1
	GG	GA	AA	GA+AA	
Глюкоза, ммоль/л	5,9 (5,5; 6,3) (n = 29)	5,7 (5,7; 6,7) (n = 3)	7,2 (n = 1)	6,5 (5,7; 7,5) (n = 4)	0,415; 0,439
Глюкоза 2, ммоль/л	6,1 (5,8; 6,5) (n = 26)	5,7 (n = 1)	6,7 (6,5; 6,9) (n = 2)	6,5 (6,1; 6,7) (n = 3)	0,287; 0,720

Приложение: p – уровень значимости различий между группами носителей генотипов GG, GA, AA; p1 – уровень значимости различий между группами GG и GA+AA.

Таблица 76 – Показатели липидного обмена у женщин с генотипами 681GG, 681GA, 681AA гена *CYP2C19*

Показатель	Группы пациентов				p; p1
	GG	GA	AA	GA+AA	
Общий холестерин, ммоль/л	5,0 (4,4; 6,5) (n = 36)	4,4 (4,4; 6,1) (n = 3)	6,2 (4,4; 7,9) (n = 2)	4,4 (4,4; 7,7) (n = 5)	0,885; 0,905
ЛПВП, ммоль/л	1,06 (0,99; 1,22) (n = 15)	1,30 (1,05; 1,54) (n = 2)	1,67 (n = 1)	1,54 (1,30; 1,59) (n = 3)	0,161; 0,086
ЛПНП, ммоль/л	3,13 (2,37; 4,28) (n = 14)	2,35 (2,12; 2,58) (n = 2)	1,87 (n = 1)	2,12 (2,0; 2,35) (n = 3)	0,149; 0,059
Триглицериды, ммоль/л	1,55 (1,12; 2,21) (n = 35)	2,68 (1,77; 3,58) (n = 3)	1,95 (1,92; 1,98) (n = 2)	1,98 (1,92; 2,68) (n = 5)	0,459; 0,212

Приложение: p – уровень значимости различий между группами носителей генотипов GG, GA, AA; p1 – уровень значимости различий между группами GG и GA+AA.

Таблица 80 – Ассоциация полиморфизма G681A гена *CYP2C19* с тяжестью течения ИБС при наличии и отсутствии сахарного диабета у мужчин

Показатель	Группы пациентов				p; p1
	ИБС		ИБС + СД/НТГ		
	GG	GA+AA	GG	GA+AA	
Возраст, годы	56 (53; 62)	54 (49; 59)	62 (52; 69)	60 (56; 64)	0,051; 0,363
	(n = 116)	(n = 28)	(n = 39)	(n = 17)	
Стенокардия напряжения, I / II / III ФК, n (%)	25 (23,2)	5 (21,7)	9 (25,0)	4 (23,5)	0,406; 0,205
	51 (47,2)	8 (34,8)	15 (41,7)	11 (64,7)	
	32 (29,6)	10 (43,5)	12 (33,3)	2 (11,8)	
ХСН, I / II / III ФК, n (%)	30 (27,3)	9 (33,3)	10 (26,3)	1 (5,9)	0,709; 0,163
	57 (51,8)	14 (51,9)	18 (47,4)	12 (70,6)	
	23 (20,9)	4 (14,8)	10 (26,3)	4 (23,5)	
Фракция выброса ЛЖ, %	61 (55; 65)	62 (55; 65)	62 (51; 65)	64 (59; 67)	0,784; 0,392
	(n = 93)	(n = 24)	(n = 30)	(n = 16)	
Фракция выброса ЛЖ 2, %	64 (56; 68)	66 (63; 67)	59 (51; 66)	64 (52; 66)	0,270; 0,836
	(n = 74)	(n = 14)	(n = 29)	(n = 14)	

Примечание: p – уровень значимости различий между группами GG и GA+AA в выборке ИБС без СД; p1 – уровень значимости различий между группами GG и GA+AA в выборке ИБС и СД/НТГ.

Таблица 83 – Ассоциация полиморфизма G681A гена *CYP2C19* с тяжестью течения ИБС при наличии и отсутствии сахарного диабета у женщин

Показатель	Группы пациентов				p; p1
	ИБС		ИБС + СД/НТГ		
	GG	GA+AA	GG	GA+AA	
Возраст, годы	58 (54; 60)	54	59 (55; 69)	59 (54; 67)	0,463; 0,903
	(n = 18)	(n = 1)	(n = 19)	(n = 4)	
Стенокардия напряжения, I / II / III ФК, n (%)	1 (5,9)	0	5 (29,4)	1 (25,0)	1,0; 0,804
	7 (41,2)	0	7 (41,2)	1 (25,0)	
	9 (52,9)	1 (100)	5 (29,4)	2 (50,0)	
ХСН, I / II / III ФК, n (%)	6 (35,3)	0	7 (36,8)	0	1,0; 0,331
	7 (41,2)	1 (100)	6 (31,6)	3 (75,0)	
	4 (23,5)	0	6 (31,6)	1 (25,0)	

Продолжение таблицы 83

Показатель	Группы пациентов				p; p1
	ИБС		ИБС + СД/НТГ		
	GG	GA+AA	GG	GA+AA	
Фракция выброса ЛЖ, %	65 (62; 69) (n = 15)	67 (n = 1)	60 (54; 65) (n = 13)	63 (60; 65) (n = 2)	0,585; 0,609
Фракция выброса ЛЖ 2, %	64 (59; 68) (n = 10)	---	66 (50; 69) (n = 14)	68 (67; 69) (n = 3)	--- 0,449

Примечание: p – уровень значимости различий между группами GG и GA+AA в выборке ИБС без СД; p1 – уровень значимости различий между группами GG и GA+AA в выборке ИБС и СД/НТГ.

Таблица 84 – Ассоциация полиморфизма G681A гена *CYP2C19* с предикторами неблагоприятного течения ИБС при наличии и отсутствии сахарного диабета у женщин

Показатель	Группы пациентов				p; p1
	ИБС		ИБС + СД/НТГ		
	GG	GA+AA	GG	GA+AA	
Артериальная гипертензия, n (%)	16 (88,9)	1 (100)	18 (94,7)	4 (100)	1,0;
есть / нет	2 (11,1)	0	1 (5,3)	0	1,0
Гипертрофия ЛЖ, n (%)	4 (22,2)	0	6 (31,6)	1 (25,0)	1,0;
есть / нет	12 (77,8)	1 (100)	13 (68,4)	3 (75,0)	1,0
Ожирение, n (%)	6 (33,3)	0	11 (57,9)	3 (75,0)	1,0;
есть / нет	10 (66,7)	1 (100)	8 (42,1)	1 (25,0)	1,0
Глюкоза, ммоль/л	5,7 (5,5; 6,0) (n = 15)	5,7 (n = 1)	6,2 (5,8; 7,1) (n = 14)	7,2 (6,4; 7,5) (n = 3)	0,913; 0,570
Глюкоза 2, ммоль/л	5,9 (5,3; 6,2) (n = 10)	---	6,3 (5,9; 8,3) (n = 16)	6,5 (6,1; 6,7) (n = 3)	--- 0,695

Примечание: p – уровень значимости различий между группами GG и GA+AA в выборке ИБС без СД; p1 – уровень значимости различий между группами GG и GA+AA в выборке ИБС и СД/НТГ.

Таблица 85 – Показатели липидного обмена у женщин с генотипами 681GG и 681GA+AA гена *CYP2C19*, больных сахарным диабетом и без него

Показатель	Группы пациентов			p
	ИБС*	ИБС + СД/НТГ		
	GG	GG	GA+AA	
Общий холестерин, ммоль/л	4,9 (4,5; 5,8) (n = 17)	5,1 (4,7; 6,6) (n = 19)	4,4 (4,3; 6,2) (n = 4)	0,542
ЛПВП, ммоль/л	1,06 (1,03; 1,28) (n = 7)	1,06 (0,92; 1,22) (n = 8)	1,54 (1,30; 1,59) (n = 3)	0,102
ЛПНП, ммоль/л	3,09 (2,86; 4,12) (n = 7)	3,16 (2,33; 4,48) (n = 7)	2,12 (2,0; 2,35) (n = 3)	0,210
Триглицериды, ммоль/л	1,37 (0,91; 1,60) (n = 17)	1,71 (1,29; 2,30) (n = 18)	1,95 (1,39; 2,33) (n = 4)	0,932

Примечание: p – уровень значимости различий между группами GG и GA+AA в выборке ИБС и СД/НТГ; * в группе ИБС без СД отсутствовали носители аллеля А.

Таблица 89 – Ассоциация полиморфизма Н1/Н2 гена *P2RY12* с тяжестью течения ишемической болезни сердца у мужчин

Показатель	Группы пациентов		p
	Н1Н1	Н1Н2+Н2Н2	
Возраст, годы	57 (53; 63) (n = 146)	59 (51; 65) (n = 54)	0,628
Стенокардия напряжения, I / II / III ФК, n (%)	28 (20,4) 67 (48,9) 42 (30,7)	15 (31,9) 18 (38,3) 14 (29,8)	0,243
ХСН, I / II / III ФК, n (%)	36 (25,5) 77 (54,6) 28 (19,9)	14 (27,4) 24 (47,1) 13 (25,5)	0,602
Фракция выброса ЛЖ, %	62 (56; 65) (n = 121)	61 (54; 65) (n = 42)	0,419
Фракция выброса ЛЖ 2, %	63 (54; 67) (n = 98)	65 (61; 67) (n = 33)	0,284

Приложение: p – уровень значимости различий между группами Н1Н1 и Н1Н2+Н2Н2.

Таблица 90 – Ассоциация полиморфизма N1/N2 гена *P2RY12* с предикторами неблагоприятного течения ИБС у мужчин

Показатель	Группы пациентов		p
	N1N1	N1N2+N2N2	
Артериальная гипертензия, n (%)	125 (85,6)	49 (90,7)	0,339
есть / нет	21 (14,4)	5 (9,3)	
Гипертрофия ЛЖ, n (%)	39 (26,7)	10 (18,5)	0,232
есть / нет	107 (73,3)	44 (81,5)	
Ожирение, n (%)	55 (37,7)	16 (29,6)	0,291
есть / нет	91 (62,3)	38 (70,4)	
Нарушение обмена углеводов, n (%)			0,192
- сахарный диабет 2 типа	27 (18,5)	6 (11,1)	
- НТГ	19 (13,0)	4 (7,4)	
- норма	100 (68,5)	44 (81,5)	
Глюкоза, ммоль/л	5,8 (5,4; 6,2) (n = 129)	5,7 (5,4; 6,3) (n = 48)	0,907
Глюкоза 2, ммоль/л	5,8 (5,4; 6,3) (n = 98)	5,9 (5,6; 6,4) (n = 36)	0,396

Приложение: p – уровень значимости различий между группами N1N1 и N1N2+N2N2.

Таблица 92 – Ассоциация полиморфизма N1/N2 гена *P2RY12* с тяжестью течения ишемической болезни сердца у женщин

Показатель	Группы пациентов		p
	N1N1	N1N2+N2N2	
Стенокардия напряжения, I / II / III ФК, n (%)	5 (18,5) 10 (37,0) 12 (44,5)	2 (16,6) 5 (41,7) 5 (41,7)	1,0
ХСН, I / II / III ФК, n (%)	7 (25,0) 14 (50,0) 7 (25,0)	6 (46,1) 3 (23,1) 4 (30,8)	0,252
Фракция выброса ЛЖ, %	64 (59; 67) (n = 22)	64 (53; 67) (n = 9)	0,541
Фракция выброса ЛЖ 2, %	67 (60; 69) (n = 19)	64 (59; 66) (n = 8)	0,193

Приложение: p – уровень значимости различий между группами N1N1 и N1N2+N2N2.

Таблица 93 – Ассоциация полиморфизма Н1/Н2 гена *P2RY12* с предикторами неблагоприятного течения ИБС у женщин

Показатель	Группы пациентов		p
	Н1Н1	Н1Н2+Н2Н2	
Артериальная гипертензия, n (%)	26 (89,7)	13 (100)	0,540
есть / нет	3 (10,3)	0	
Гипертрофия ЛЖ, n (%)	9 (31,0)	2 (15,4)	0,453
есть / нет	20 (69,0)	11 (84,6)	
Ожирение, n (%)	14 (48,3)	6 (46,2)	0,899
есть / нет	15 (51,7)	7 (53,8)	
Нарушение обмена углеводов, n (%)			0,201
- сахарный диабет 2 типа	11 (37,9)	2 (15,4)	
- НТГ	5 (17,2)	5 (38,5)	
- норма	13 (44,9)	6 (46,1)	
Глюкоза, ммоль/л	6,0 (5,6; 6,8)	5,8 (5,4; 6,0)	0,182
	(n = 23)	(n = 10)	
Глюкоза 2, ммоль/л	6,3 (5,8; 6,7)	6,0 (5,5; 6,1)	0,357
	(n = 20)	(n = 9)	

Приложение: p – уровень значимости различий между группами Н1Н1 и Н1Н2+Н2Н2.

Таблица 95 – Ассоциация полиморфизма Н1/Н2 гена *P2RY12* с тяжестью течения ИБС при наличии и отсутствии сахарного диабета

Показатель	Группы пациентов				p; p1
	ИБС		ИБС + СД/НТГ		
	Н1Н1	Н2	Н1Н1	Н2	
Возраст, годы	56 (53; 61)	58 (51; 63)	62 (53; 66)	62 (58; 69)	0,589;
	(n = 113)	(n = 50)	(n = 62)	(n = 17)	0,249
Стенокардия напряжения, I / II / III ФК, n (%)	18 (17,0)	13 (30,2)	15 (25,9)	4 (25,0)	0,195;
	49 (46,2)	17 (39,6)	28 (48,2)	6 (37,5)	0,673
	39 (36,8)	13 (30,2)	15 (25,9)	6 (37,5)	
ХСН, I / II / III ФК, n (%)	29 (26,9)	16 (34,0)	14 (23,0)	4 (23,5)	0,560;
	58 (53,7)	21 (44,7)	33 (54,0)	6 (35,3)	0,283
	21 (19,4)	10 (21,3)	14 (23,0)	7 (41,2)	

Продолжение таблицы 95

Показатель	Группы пациентов				p; p1
	ИБС		ИБС + СД/НТГ		
	Н1Н1	Н2	Н1Н1	Н2	
Фракция выброса ЛЖ, %	63 (58; 65) (n = 94)	61 (53; 65) (n = 39)	62 (54; 65) (n = 49)	63 (56; 66) (n = 12)	0,260; 1,0
Фракция выброса ЛЖ 2, %	64 (57; 68) (n = 71)	65 (62; 68) (n = 27)	63 (52; 67) (n = 46)	63 (51; 66) (n = 14)	0,263; 0,643

Примечание: p – уровень значимости различий между группами Н1Н1 и Н2 в выборке ИБС без СД; p1 – уровень значимости различий между группами Н1Н1 и Н2 в выборке ИБС и СД/НТГ.

Таблица 96 – Ассоциация полиморфизма Н1/Н2 гена *P2RY12* с предикторами неблагоприятного течения ИБС при наличии и отсутствии сахарного диабета

Показатель	Группы пациентов				p; p1
	ИБС		ИБС + СД/НТГ		
	Н1Н1	Н2	Н1Н1	Н2	
Артериальная гипертензия, n (%): есть / нет	93 (82,3) 20 (17,7)	45 (90,0) 5 (10,0)	58 (93,5) 4 (6,5)	17 (100) 0	0,208; 0,572
Гипертрофия ЛЖ, n (%) есть / нет	25 (22,1) 88 (77,9)	8 (16,0) 42 (84,0)	23 (37,1) 39 (62,9)	4 (23,5) 13 (76,5)	0,370; 0,296
Ожирение, n (%) есть / нет	34 (30,1) 79 (69,9)	14 (28,0) 36 (72,0)	35 (56,5) 27 (43,5)	8 (47,1) 9 (52,9)	0,787; 0,491
Глюкоза, ммоль/л	5,6 (5,3; 6,0) (n = 98)	5,6 (5,4; 6,0) (n = 45)	6,3 (5,8; 7,2) (n = 54)	6,8 (6,0; 8,0) (n = 13)	0,824; 0,405
Глюкоза 2, ммоль/л	5,6 (5,2; 6,1) (n = 69)	5,7 (5,5; 6,0) (n = 30)	6,3 (5,8; 7,4) (n = 49)	6,9 (6,0; 8,9) (n = 15)	0,346; 0,329

Примечание: p – уровень значимости различий между группами Н1Н1 и Н2 в выборке ИБС без СД; p1 – уровень значимости различий между группами Н1Н1 и Н2 в выборке ИБС и СД/НТГ.

Таблица 98 – Ассоциация полиморфизма Н1/Н2 гена *P2RY12* с тяжестью течения ИБС при наличии и отсутствии сахарного диабета у мужчин

Показатель	Группы пациентов				p; p1
	ИБС		ИБС + СД/НТГ		
	Н1Н1	Н2	Н1Н1	Н2	
Возраст, годы	56 (53; 61) (n = 100)	58 (50; 64) (n = 44)	62 (53; 66) (n = 46)	63 (58; 70) (n = 10)	0,704; 0,299
Стенокардия напряжения, I / II / III ФК, n (%)	18 (19,1) 45 (47,9) 31 (33,0)	12 (32,4) 14 (37,9) 11 (29,7)	10 (23,2) 22 (51,2) 11 (25,6)	3 (30,0) 4 (40,0) 3 (30,0)	0,256; 0,733
ХСН, I / II / III ФК, n (%)	26 (27,1) 52 (54,2) 18 (18,7)	13 (31,7) 19 (46,3) 9 (22,0)	10 (22,2) 25 (55,6) 10 (22,2)	1 (10,0) 5 (50,0) 4 (40,0)	0,703; 0,520
Фракция выброса ЛЖ, %	62 (56; 65) (n = 82)	61 (54; 65) (n = 35)	63 (54; 66) (n = 39)	62 (57; 63) (n = 7)	0,559; 0,519
Фракция выброса ЛЖ 2, %	63 (56; 67) (n = 65)	65 (62; 69) (n = 23)	62 (52; 66) (n = 33)	58 (51; 66) (n = 10)	0,132; 0,807

Примечание: p – уровень значимости различий между группами Н1Н1 и Н2 в выборке ИБС без СД; p1 – уровень значимости различий между группами Н1Н1 и Н2 в выборке ИБС и СД/НТГ.

Таблица 101 – Ассоциация полиморфизма Н1/Н2 гена *P2RY12* с тяжестью течения ИБС при наличии и отсутствии сахарного диабета у женщин

Показатель	Группы пациентов				p; p1
	ИБС		ИБС + СД/НТГ		
	Н1Н1	Н2	Н1Н1	Н2	
Возраст, годы	57 (53; 60) (n = 13)	58 (56; 60) (n = 6)	58 (53; 67) (n = 16)	61 (57; 69) (n = 7)	0,597; 0,592
Стенокардия напряжения, I / II / III ФК, n (%)	0 4 (33,3) 8 (66,7)	1 (16,7) 3 (50,0) 2 (33,3)	5 (33,3) 6 (40,0) 4 (26,7)	1 (16,7) 2 (33,3) 3 (50,0)	0,305; 0,707
ХСН, I / II / III ФК, n (%)	3 (25,0) 6 (50,0) 3 (25,0)	3 (50,0) 2 (33,3) 1 (16,7)	4 (25,0) 8 (50,0) 4 (25,0)	3 (42,9) 1 (14,2) 3 (42,9)	0,683; 0,314

Продолжение таблицы 101

Показатель	Группы пациентов				p; p1
	ИБС		ИБС + СД/НТГ		
	Н1Н1	Н2	Н1Н1	Н2	
Фракция выброса ЛЖ, %	65 (64; 69) (n = 12)	59 (48; 67) (n = 4)	60 (54; 63) (n = 10)	65 (57; 67) (n = 5)	0,180; 0,425
Фракция выброса ЛЖ 2, %	66 (59; 69) (n = 6)	61 (59; 65) (n = 4)	67 (60; 69) (n = 13)	66 (54; 67) (n = 4)	0,336; 0,364

Примечание: p – уровень значимости различий между группами Н1Н1 и Н2 в выборке ИБС без СД; p1 – уровень значимости различий между группами Н1Н1 и Н2 в выборке ИБС и СД/НТГ.

Таблица 102 – Ассоциация полиморфизма Н1/Н2 гена *P2RY12* с предикторами неблагоприятного течения ИБС при наличии и отсутствии сахарного диабета у женщин

Показатель	Группы пациентов				p; p1
	ИБС		ИБС + СД/НТГ		
	Н1Н1	Н2	Н1Н1	Н2	
Артериальная гипертензия, n (%): есть / нет	11 (84,6) 2 (15,4)	6 (100) 0	15 (93,8) 1 (6,2)	7 (100) 0	1,0; 1,0
Гипертрофия ЛЖ, n(%) есть / нет	3 (23,1) 10 (76,9)	1 (16,7) 5 (83,3)	6 (37,5) 10 (62,5)	1 (14,3) 6 (85,7)	1,0; 0,366
Ожирение, n (%) есть / нет	3 (23,1) 10 (76,9)	3 (50,0) 3 (50,0)	11 (68,8) 5 (31,2)	3 (42,9) 4 (57,1)	0,320; 0,363
Глюкоза, ммоль/л	5,7 (5,5; 6,1) (n = 11)	5,7 (5,4; 5,8) (n = 5)	6,8 (6,0; 7,2) (n = 12)	5,8 (5,8; 6,1) (n = 5)	0,608; 0,205
Глюкоза 2, ммоль/л	6,0 (5,3; 6,3) (n = 6)	5,7 (5,4; 6,0) (n = 4)	6,4 (5,8; 7,9) (n = 14)	6,1 (6,0; 7,1) (n = 5)	0,593; 0,853

Примечание: p – уровень значимости различий между группами Н1Н1 и Н2 в выборке ИБС без СД; p1 – уровень значимости различий между группами Н1Н1 и Н2 в выборке ИБС и СД/НТГ.

Таблица 107 – Ассоциация полиморфизма T1565C гена *ITGB3* с тяжестью течения ишемической болезни сердца у мужчин

Показатель	Группы пациентов				p; p1
	ТТ	ТС	СС	ТС+СС	
Возраст, годы	57 (52; 64) (n = 127)	58 (53; 62) (n = 69)	56 (52; 63) (n = 4)	58 (53; 62) (n = 73)	0,707; 0,407
Стенокардия напряжения, I / II / III ФК, n (%)	28 (23,3) 57 (47,5) 35 (29,2)	14 (22,9) 27 (44,3) 20 (32,8)	1 (33,3) 1 (33,3) 1 (33,3)	15 (23,4) 28 (43,8) 21 (32,8)	0,964; 0,857
ХСН, I / II / III ФК, n (%)	28 (22,9) 71 (58,2) 23 (18,9)	20 (30,3) 29 (43,9) 17 (25,8)	2 (50,0) 1 (25,0) 1 (25,0)	22 (31,4) 30 (42,9) 18 (25,7)	0,200; 0,123
Фракция выброса ЛЖ, %	62 (56; 65) (n = 103)	62 (54; 65) (n = 57)	65 (59; 68) (n = 3)	62 (54; 65) (n = 60)	0,672; 0,669
Фракция выброса ЛЖ 2, %	64 (56; 67) (n = 78)	62 (54; 67) (n = 49)	65 (61; 68) (n = 4)	62 (54; 67) (n = 53)	0,625; 0,622

Приложение: p – уровень значимости различий между группами носителей генотипов ТТ, ТС, СС; p1 – уровень значимости различий между группами ТТ и ТС+СС.

Таблица 108 – Ассоциация полиморфизма T1565C гена *ITGB3* с предикторами неблагоприятного течения ИБС у мужчин

Показатель	Генотипы				p; p1
	ТТ	ТС	СС	ТС+СС	
Артериальная гипертензия, n (%): есть / нет	109 (85,8) 18 (14,2)	61 (88,4) 8 (11,6)	4 (100) 0	65 (89,0) 8 (11,0)	0,809; 0,515
Гипертрофия ЛЖ, n (%) есть / нет	32 (25,2) 95 (74,8)	16 (23,2) 53 (76,8)	1 (25,0) 3 (75,0)	17 (23,3) 56 (76,7)	0,941; 0,762
Ожирение, n (%) есть / нет	39 (30,7) 88 (69,3)	30 (43,5) 39 (56,5)	2 (50,0) 2 (50,0)	32 (43,8) 41 (56,2)	0,124; 0,062
Нарушение обмена углеводов, n (%) - сахарный диабет 2 типа - НТГ - норма	25 (19,7) 14 (11,0) 88 (69,3)	8 (11,6) 9 (13,0) 52 (75,4)	0 0 4 (100)	8 (11,0) 9 (12,3) 56 (76,7)	0,441; 0,278

Продолжение таблицы 108

Показатель	Генотипы				p; p1
	ТТ	ТС	СС	ТС+СС	
Глюкоза, ммоль/л	5,7 (5,4; 6,3) (n = 111)	5,7 (5,3; 6,1) (n = 63)	5,0 (4,9; 5,5) (n = 3)	5,7 (5,3; 6,0) (n = 66)	0,107; 0,113
Глюкоза 2, ммоль/л	5,8 (5,4; 6,4) (n = 79)	5,9 (5,6; 6,3) (n = 51)	5,6 (5,3; 5,9) (n = 4)	5,9 (5,5; 6,3) (n = 55)	0,491; 0,649

Приложение: p – уровень значимости различий между группами носителей генотипов ТТ, ТС, СС; p1 – уровень значимости различий между группами ТТ и ТС+СС.

Таблица 110 – Ассоциация полиморфизма T1565C гена *ITGB3* с тяжестью течения ишемической болезни сердца у женщин

Показатель	Группы пациентов		p
	ТТ	ТС+СС	
Возраст, годы	58 (54; 63) (n = 30)	60 (55; 64) (n = 12)	0,530
Стенокардия напряжения, I / II / III ФК, n (%)	7 (25,0) 9 (32,1) 12 (42,9)	0 6 (54,5) 5 (45,5)	0,170
ХСН, I / II / III ФК, n (%)	11 (36,7) 12 (40,0) 7 (23,3)	2 (18,2) 5 (45,4) 4 (36,4)	0,505
Фракция выброса ЛЖ, %	64 (55; 68) (n = 20)	63 (51; 67) (n = 11)	0,858
Фракция выброса ЛЖ 2, %	65 (59; 68) (n = 19)	65 (60; 71) (n = 8)	0,523

Приложение: p – уровень значимости различий между группами ТТ и ТС+СС.

Таблица 112 – Показатели липидного обмена у женщин с генотипами 1565ТТ и 1565ТС+СС гена *ITGB3*

Показатель	Группы пациентов		p
	ТТ	ТС+СС	
Общий холестерин, ммоль/л	4,9 (4,4; 6,5) (n = 30)	5,0 (4,3; 6,1) (n = 11)	0,941
ЛПВП, ммоль/л	1,07 (0,96; 1,50) (n = 12)	1,09 (1,04; 1,24) (n = 6)	0,779
ЛПНП, ммоль/л	2,75 (2,25; 3,63) (n = 11)	3,56 (2,28; 4,28) (n = 6)	0,366
Триглицериды, ммоль/л	1,63 (1,26; 2,30) (n = 30)	1,21 (1,01; 2,26) (n = 10)	0,274

Приложение: p – уровень значимости различий между группами ТТ и ТС+СС.

Таблица 113 – Ассоциация полиморфизма Т1565С гена *ITGB3* с тяжестью течения ИБС при наличии и отсутствии сахарного диабета

Показатель	Группы пациентов				p; p1
	ИБС		ИБС + СД/НТГ		
	ТТ	ТС+СС	ТТ	ТС+СС	
Возраст, годы	56 (52; 61) (n = 99)	57 (53; 61) (n = 64)	62 (55; 69) (n = 58)	61 (53; 67) (n = 21)	0,650; 0,440
Стенокардия напряжения, I / II / III ФК, n (%)	18 (19,2) 44 (46,8) 32 (34,0)	13 (23,6) 22 (40,0) 20 (36,4)	17 (31,5) 22 (40,7) 15 (27,8)	2 (10,0) 12 (60,0) 6 (30,0)	0,686; 0,148
ХСН, I / II / III ФК, n (%)	25 (26,3) 55 (57,9) 15 (15,8)	20 (33,3) 24 (40,0) 16 (26,7)	14 (24,6) 28 (49,1) 15 (26,3)	4 (19,0) 11 (52,4) 6 (28,6)	0,078; 0,893
Фракция выброса ЛЖ, %	62 (56; 65) (n = 82)	63 (56; 65) (n = 51)	62 (55; 65) (n = 41)	62 (53; 66) (n = 20)	0,871; 0,735
Фракция выброса ЛЖ 2, %	65 (58; 67) (n = 54)	64 (58; 68) (n = 44)	64 (52; 67) (n = 43)	60 (54; 65) (n = 17)	0,900; 0,560

Примечание: p – уровень значимости различий между группами ТТ и ТС+СС в выборке ИБС без СД; p1 – уровень значимости различий между группами ТТ и ТС+СС в выборке ИБС и СД/НТГ.

Таблица 116 – Ассоциация полиморфизма T1565C гена *ITGB3* с тяжестью течения ИБС при наличии и отсутствии сахарного диабета у мужчин

Показатель	Группы пациентов				p; p1
	ИБС		ИБС + СД/НТГ		
	ТТ	ТС+СС	ТТ	ТС+СС	
Возраст, годы	56 (51; 61) (n = 88)	57 (53; 61) (n = 56)	62 (57; 67) (n = 39)	59 (49; 67) (n = 17)	0,717; 0,205
Стенокардия напряжения, I / II / III ФК, n (%)	17 (20,5) 40 (48,2) 26 (31,3)	13 (27,1) 19 (39,6) 16 (33,3)	11 (29,7) 17 (46,0) 9 (24,3)	2 (12,5) 9 (56,2) 5 (31,3)	0,572; 0,431
ХСН, I / II / III ФК, n (%)	21 (25,0) 50 (59,5) 13 (15,5)	18 (34,0) 21 (39,6) 14 (26,4)	7 (18,4) 21 (55,3) 10 (26,3)	4 (23,5) 9 (53,0) 4 (23,5)	0,068; 0,927
Фракция выброса ЛЖ, %	62 (56; 65) (n = 73)	62 (54; 65) (n = 44)	63 (59; 65) (n = 30)	62 (53; 66) (n = 16)	0,901; 0,627
Фракция выброса ЛЖ 2, %	65 (58; 67) (n = 49)	63 (57; 68) (n = 39)	62 (52; 66) (n = 29)	57 (49; 65) (n = 14)	0,890; 0,392

Примечание: p – уровень значимости различий между группами ТТ и ТС+СС в выборке ИБС без СД; p1 – уровень значимости различий между группами ТТ и ТС+СС в выборке ИБС и СД.

Таблица 117 – Ассоциация полиморфизма T1565C гена *ITGB3* с предикторами неблагоприятного течения ИБС при наличии и отсутствии сахарного диабета у мужчин

Показатель	Группы пациентов				p; p1
	ИБС		ИБС + СД/НТГ		
	ТТ	ТС+СС	ТТ	ТС+СС	
Артериальная гипертензия, n (%): есть / нет	72 (81,8) 16 (18,2)	49 (87,5) 7 (12,5)	37 (94,9) 2 (5,1)	16 (94,1) 1 (5,9)	0,364; 1,0
Гипертрофия ЛЖ, n (%): есть / нет	19 (21,6) 69 (78,4)	10 (17,9) 46 (82,1)	13 (33,3) 26 (66,7)	7 (41,2) 10 (58,8)	0,586; 0,573
Ожирение, n (%) есть / нет	22 (25,0) 66 (75,0)	20 (35,7) 36 (64,3)	17 (43,6) 22 (56,4)	12 (70,6) 5 (29,4)	0,168; 0,063
Глюкоза, ммоль/л	5,6 (5,4; 6,0) (n = 77)	5,6 (5,2; 5,9) (n = 50)	6,5 (6,0; 8,3) (n = 34)	6,1 (5,8; 6,7) (n = 16)	0,331; 0,111
Глюкоза 2, ммоль/л	5,6 (5,2; 6,0) (n = 49)	5,7 (5,4; 6,1) (n = 40)	6,3 (5,7; 7,9) (n = 30)	6,3 (6,1; 7,6) (n = 15)	0,376; 0,588

Примечание: p – уровень значимости различий между группами ТТ и ТС+СС в выборке ИБС без СД; p1 – уровень значимости различий между группами ТТ и ТС+СС в выборке ИБС и СД.

Таблица 119 – Ассоциация полиморфизма T1565C гена *ITGB3* с тяжестью течения ИБС при наличии и отсутствии сахарного диабета у женщин

Показатель	Группы пациентов				p; p1
	ИБС		ИБС + СД/НТГ		
	ТТ	ТС+СС	ТТ	ТС+СС	
Возраст, годы	57 (54; 59) (n = 11)	58 (53; 62) (n = 8)	59 (53; 69) (n = 19)	63 (59; 68) (n = 4)	0,836; 0,371
Стенокардия напряжения, I / II / III ФК, n (%)	1 (9,1) 4 (36,4) 6 (54,5)	0 3 (42,9) 4 (57,1)	6 (35,3) 5 (29,4) 6 (35,3)	0 3 (75,0) 1 (25,0)	1,0; 0,326
ХСН, I / II / III ФК, n (%)	4 (36,4) 5 (45,4) 2 (18,2)	2 (28,6) 3 (42,8) 2 (28,6)	7 (36,9) 7 (36,9) 5 (26,2)	0 2 (50,0) 2 (50,0)	1,0; 0,502
Фракция выброса ЛЖ, %	65 (59; 68) (n = 9)	65 (64; 67) (n = 7)	60 (55; 65) (n = 11)	62 (51; 68) (n = 4)	0,958; 0,695
Фракция выброса ЛЖ 2, %	63 (59; 68) (n = 5)	64 (59; 66) (n = 5)	66 (50; 68) (n = 14)	69 (65; 71) (n = 3)	1,0; 0,283

Примечание: p – уровень значимости различий между группами ТТ и ТС+СС в выборке ИБС без СД; p1 – уровень значимости различий между группами ТТ и ТС+СС в выборке ИБС и СД/НТГ.

Таблица 121 – Показатели липидного обмена у женщин с генотипами 1565ТТ и 1565ТС+СС гена *ITGB3*, больных сахарным диабетом и без него

Показатель	Группы пациентов				p; p1
	ИБС		ИБС + СД/НТГ		
	ТТ	ТС+СС	ТТ	ТС+СС	
ОХС, ммоль/л	5,4 (4,6; 6,9) (n = 11)	4,9 (4,3; 5,4) (n = 7)	4,9 (4,4; 6,2) (n = 19)	6,5 (4,7; 8,1) (n = 4)	0,415; 0,290
ЛПВП, ммоль/л	1,28 (1,04; 1,50) (n = 4)	1,04 (1,03; 1,05) (n = 3)	1,02 (0,92; 1,37) (n = 8)	1,24 (1,18; 1,28) (n = 3)	0,289; 0,307
ЛПНП, ммоль/л	3,03 (2,86; 4,53) (n = 4)	3,95 (3,11; 4,12) (n = 3)	2,37 (2,0; 3,38) (n = 7)	3,16 (2,72; 4,57) (n = 3)	1,0; 0,305
Триглицериды, ммоль/л	1,55 (1,11; 2,20) (n = 11)	1,02 (0,96; 1,31) (n = 7)	1,76 (1,31; 2,23) (n = 19)	2,26 (1,78; 2,55) (n = 3)	0,297; 0,534

Примечание: p – уровень значимости различий между группами ТТ и ТС+СС в выборке ИБС без СД; p1 – уровень значимости различий между группами ТТ и ТС+СС в выборке ИБС и СД/НТГ.

Таблица 125 – Чувствительность к АСК у больных ИБС, осложненной и не осложненной сахарным диабетом

Показатель	Группы пациентов		p
	ИБС	ИБС + СД/НТГ	
Реакция на АСК, n (%):			
- резистентность	23 (22,1)	18 (35,3)	0,204
- слабая реакция	29 (27,9)	13 (25,5)	
- норма	52 (50,0)	20 (39,2)	
Агрегация с эпинефрином, %	53,6 (43,2; 67,5) (n = 97)	58,2 (42,3; 76,6) (n = 48)	0,278

Приложение: p – уровень значимости различий между больными ИБС, осложненной и не осложненной СД 2-го типа и НТГ.

Таблица 127 – Чувствительность к АСК у мужчин с ИБС, осложненной и не осложненной сахарным диабетом

Показатель	Группы пациентов		p
	ИБС	ИБС + СД/НТГ	
Реакция на АСК, n (%):			
- резистентность	17 (18,7)	10 (30,3)	0,362
- слабая реакция	26 (28,6)	9 (27,3)	
- норма	48 (52,7)	14 (42,4)	
Агрегация с эпинефрином, %	51,9 (41,3; 66,3) (n = 84)	56,0 (41,3; 72,5) (n = 31)	0,545

Приложение: p – уровень значимости различий между больными ИБС, осложненной и не осложненной СД 2-го типа и НТГ.

Таблица 129 – Чувствительность к АСК у женщин с ИБС, осложненной и не осложненной сахарным диабетом

Показатель	Группы пациентов		p
	ИБС	ИБС + СД/НТГ	
Реакция на АСК, n (%):			
- резистентность	6 (46,1)	8 (44,5)	1,0
- слабая реакция	3 (23,1)	4 (22,2)	
- норма	4 (30,8)	6 (33,3)	
Агрегация с эпинефрином, %	61,1 (48,0; 77,8) (n = 13)	64,5 (52,0; 76,9) (n = 17)	0,917

Приложение: p – уровень значимости различий между больными ИБС, осложненной и не осложненной СД 2-го типа и НТГ.

Таблица 132 – Чувствительность к клопидогрелу у мужчин с разными генотипами I/D полиморфизма гена ACE

Показатель	Группы пациентов			p
	II	ID	DD	
Реакция на клопидогрел, n (%):				
- резистентность	4 (10,3)	7 (8,7)	6 (12,5)	0,675
- слабая реакция	10 (25,6)	19 (23,8)	16 (33,3)	
- норма	25 (64,1)	54 (67,5)	26 (54,2)	
Агрегация с АДФ (2,5 мкМ), %	32,8 (20,9; 41,4) (n = 34)	33,2 (25,8; 43,3) (n = 66)	37,8 (27,4; 42,8) (n = 35)	0,599
Агрегация с АДФ (5,0 мкМ), %	46,8 (37,6; 51,8) (n = 38)	46,0 (37,5; 55,4) (n = 73)	52,5 (42,6; 58,9) (n = 40)	0,117

Приложение: p – уровень значимости различий между группами носителей II, ID, DD.

Таблица 136 – Чувствительность к клопидогрелу у носителей разных генотипов I/D полиморфизма гена ACE при наличии и отсутствии сахарного диабета

Показатель	Группы пациентов						p; p1
	ИБС			ИБС + СД/НТГ			
	II	ID	DD	II	ID	DD	
Реакция на клопидогрел, n (%)							
- резистентность	3 (9,3)	5 (8,0)	5 (11,4)	2 (10,0)	4 (14,8)	3 (18,8)	0,759 0,560
- слабая реакция	7 (21,9)	13 (20,6)	13 (29,5)	9 (45,0)	8 (29,6)	3 (18,8)	
- норма	22 (68,8)	45 (71,4)	26 (59,1)	9 (45,0)	15 (55,6)	10 (62,4)	
Агрегация с АДФ (2,5 мкМ), %	32,0 (19,4; 41,3) (n = 30)	31,5 (25,3; 41,3) (n = 52)	33,1 (24,3; 40,1) (n = 34)	41,3 (31,6; 43,3) (n = 17)	37,2 (29,6; 46,2) (n = 23)	37,7 (29,5; 41,7) (n = 10)	0,773 0,956
Агрегация с АДФ (5,0 мкМ), %	45,9 (34,8; 52,6) (n = 31)	46,0 (37,5; 53,0) (n = 57)	50,2 (40,6; 55,4) (n = 41)	48,6 (43,3; 64,6) (n = 20)	48,2 (41,1; 59,9) (n = 26)	53,0 (45,8; 63,7) (n = 11)	0,525 0,707

Приложение: p – уровень значимости различий между группами носителей генотипов II, ID, DD в выборке ИБС без СД; p1 – уровень значимости различий между группами носителей генотипов II, ID, DD в выборке ИБС и СД/НТГ.

Таблица 140 – Чувствительность к клопидогрелу у женщин с разными генотипами I/D полиморфизма гена ACE при наличии и отсутствии сахарного диабета

Показатель	Группы пациентов						p; p1
	ИБС			ИБС + СД/НТГ			
	II	ID	DD	II	ID	DD	
Реакция на клопидогрел, n (%)							
- резистентность	1 (12,5)	1 (50,0)	0	0	1 (12,5)	2 (40,0)	0,182; 0,095
- слабая реакция	2 (25,0)	0	0	4 (80,0)	2 (25,0)	0	
- норма	5 (62,5)	1 (50,0)	7 (100)	1 (20,0)	5 (62,5)	3 (60,0)	
Агрегация с АДФ (2,5 мкМ), %	34,2 (15,6; 42,3) (n = 8)	50,8 (30,8; 70,8) (n = 2)	32,1 (27,5; 35,7) (n = 6)	41,7 (41,3; 41,7) (n = 5)	37,2 (29,2; 47,8) (n = 7)	29,5 (24,7; 33,6) (n = 3)	0,627; 0,220
Агрегация с АДФ (5,0 мкМ), %	44,0 (34,8; 59,7) (n = 8)	66,2 (49,5; 82,9) (n = 2)	41,8 (24,0; 46,4) (n = 7)	66,0 (55,9; 66,6) (n = 5)	47,4 (37,3; 58,6) (n = 8)	47,6 (44,0; 68,1) (n = 5)	0,188; 0,400

Приложение: p – уровень значимости различий между носителями II, ID, DD в выборке ИБС без СД; p1 – уровень значимости различий между носителями II, ID, DD в выборке ИБС и СД/НТГ.

Таблица 147 – Чувствительность к клопидогрелу у женщин с разными генотипами полиморфизма T-786C гена NOS3

Показатель	Группы пациентов			p
	ТТ	ТС	СС	
Реакция на клопидогрел, n (%):				
- резистентность	2 (13,3)	3 (17,7)	0	1,0
- слабая реакция	3 (20,0)	4 (23,5)	1 (33,3)	
- норма	10 (66,7)	10 (58,8)	2 (66,7)	
Агрегация с АДФ (2,5 мкМ), %	36,7 (31,0; 41,7) (n = 12)	35,0 (27,6; 44,2) (n = 16)	36,2 (25,3; 43,0) (n = 3)	0,990
Агрегация с АДФ (5,0 мкМ), %	44,0 (32,0; 65,5) (n = 15)	50,0 (42,5; 57,3) (n = 17)	48,0 (41,4; 53,9) (n = 3)	0,470

Приложение: p – уровень значимости различий между группами носителей генотипов ТТ, ТС, СС.

Таблица 148 – Чувствительность к АСК у женщин с разными генотипами полиморфизма T-786C гена *NOS3*

Показатель	Группы пациентов			p
	ТТ	ТС	СС	
Реакция на АСК, n (%):				0,522
- резистентность	6 (50,0)	8 (50,0)	0	
- слабая реакция	2 (16,7)	4 (25,0)	1 (33,3)	
- норма	4 (33,3)	4 (25,0)	2 (66,7)	
Агрегация с эпинефрином, %	64,6 (52,1; 77,3) (n = 12)	62,0 (54,4; 81,5) (n = 15)	43,1 (37,6; 51,6) (n = 3)	0,212

Приложение: p – уровень значимости различий между группами носителей генотипов ТТ, ТС, СС.

Таблица 149 – Чувствительность к клопидогрелу у носителей разных генотипов полиморфизма T-786C гена *NOS3* при наличии и отсутствии сахарного диабета

Показатель	Группы пациентов						p; p1
	ИБС			ИБС + СД/НТГ			
	ТТ	ТС	СС	ТТ	ТС	СС	
Реакция на клопидогрел, n (%)							0,702; 0,413
-резистентность	3 (6,0)	6 (9,7)	4 (15,4)	2 (9,5)	5 (13,5)	2 (50,0)	
-слабая реакция	11 (22,0)	16 (25,8)	6 (23,1)	7 (33,3)	12 (32,4)	1 (25,0)	
-норма	36 (72,0)	40 (64,5)	16 (61,5)	12 (57,2)	20 (54,1)	1 (25,0)	
Агрегация с АДФ (2,5 мкМ), %	30,7 (21,6; 36,8) (n = 40)	32,6 (25,3; 41,2) (n = 52)	36,2 (28,8; 46,1) (n = 23)	36,9 (31,1; 41,7) (n = 18)	38,2 (29,4; 49,5) (n = 28)	49,7 (37,1; 53,3) (n = 3)	0,205; 0,486
Агрегация с АДФ (5,0 мкМ), %	43,7 (36,4; 52,9) (n = 47)	49,5 (39,5; 55,1) (n = 57)	48,2 (37,6; 63,3) (n = 24)	46,9 (43,2; 55,6) (n = 20)	52,0 (41,9; 63,0) (n = 32)	64,5 (48,4; 75,6) (n = 4)	0,369; 0,416

Приложение: p – уровень значимости различий между носителями ТТ, ТС, СС в выборке ИБС без СД; p1 – уровень значимости различий между носителями ТТ, ТС, СС в выборке ИБС и СД/НТГ.

Таблица 150 – Чувствительность к АСК у носителей разных генотипов полиморфизма T-786C гена *NOS3* при наличии и отсутствии сахарного диабета

Показатель	Группы пациентов						p; p1
	ИБС			ИБС + СД/НТГ			
	ТТ	ТС	СС	ТТ	ТС	СС	
Реакция на АСК, n (%): резистентность слабая реакция норма	6 (16,2)	10 (22,2)	7 (31,8)	6 (40,0)	10 (30,3)	2 (66,7)	0,342; 0,839
	11 (29,7)	10 (22,2)	8 (36,4)	4 (26,7)	9 (27,3)	0	
	20 (54,1)	25 (55,6)	7 (31,8)	5 (33,3)	14 (42,4)	1 (33,3)	
Агрегация с эpineфрином, %	48,4 (42,5; 60,8) (n = 35)	51,6 (37,2; 64,7) (n = 40)	62,3 (48,9; 72,2) (n = 22)	64,5 (53,6; 77,4) (n = 15)	55,1 (40,9; 72,6) (n = 30)	79,9 (61,5; 80,0) (n = 3)	0,105; 0,300

Приложение: p – уровень значимости различий между носителями ТТ, ТС, СС в выборке ИБС без СД; p1 – уровень значимости различий между носителями ТТ, ТС, СС в выборке ИБС и СД/НТГ.

Таблица 151 – Чувствительность к клопидогрелу у мужчин с разными генотипами полиморфизма T-786C гена *NOS3* при наличии и отсутствии сахарного диабета

Показатель	Группы пациентов						p; p1
	ИБС			ИБС + СД/НТГ			
	ТТ	ТС	СС	ТТ	ТС	СС	
Реакция на клопидогрел, n (%) - резистентность - слабая реакция - норма	2 (4,8)	5 (8,9)	4 (16,7)	1 (7,1)	3 (10,7)	2 (66,7)	0,589; 0,222
	10 (23,8)	15 (26,8)	6 (25,0)	5 (35,7)	9 (32,1)	0	
	30 (71,4)	36 (64,3)	14 (58,3)	8 (57,2)	16 (57,2)	1 (33,3)	
Агрегация с АДФ (2,5 мкМ), %	29,2 (21,7; 36,7) (n = 33)	32,3 (22,4; 41,1) (n = 46)	36,4 (28,9; 46,3) (n = 21)	35,3 (31,1; 41,7) (n = 13)	38,2 (30,4; 53,1) (n = 20)	40,7 (24,4; 56,9) (n = 2)	0,119; 0,545
Агрегация с АДФ (5,0 мкМ), %	44,2 (38,7; 52,9) (n = 39)	47,6 (36,4; 55,2) (n = 51)	48,8 (37,6; 65,3) (n = 22)	46,6 (43,9; 54,9) (n = 13)	51,0 (41,7; 61,5) (n = 23)	69,2 (53,1; 75,6) (n = 3)	0,528; 0,545

Приложение: p – уровень значимости различий между носителями ТТ, ТС, СС в выборке ИБС без СД; p1 – уровень значимости различий между носителями ТТ, ТС, СС в выборке ИБС и СД/НТГ.

Таблица 153 – Чувствительность к клопидогрелу у женщин с разными генотипами полиморфизма T-786C гена *NOS3* при наличии и отсутствии сахарного диабета

Показатель	Группы пациентов						p; p1
	ИБС			ИБС + СД/НТГ			
	ТТ	ТС	СС	ТТ	ТС	СС	
Реакция на клопидогрел, n (%)							
- резистентность	1 (12,5)	1 (16,7)	0	1 (14,3)	2 (22,2)	0	1,0; 0,914
- слабая реакция	1 (12,5)	1 (16,7)	0	2 (28,6)	3 (33,3)	1 (100)	
- норма	6 (75,0)	4 (66,6)	2 (100)	4 (57,1)	4 (44,5)	0	
Агрегация с АДФ (2,5 мкМ), %	32,1 (24,0; 40,6) (n = 7)	35,1 (30,8; 45,1) (n = 6)	25,3 (14,4; 36,2) (n = 2)	37,8 (37,6; 41,7) (n = 5)	39,3 (28,6; 44,6) (n = 8)	49,7 (n=1)	0,646; 0,392
Агрегация с АДФ (5,0 мкМ), %	36,7 (24,0; 57,5) (n = 8)	49,9 (42,5; 55,1) (n = 6)	41,4 (34,7; 48,0) (n = 2)	47,1 (41,7; 66,6) (n = 7)	55,9 (44,7; 66,0) (n = 9)	59,8 (n=1)	0,316; 0,876

Приложение: p – уровень значимости различий между носителями ТТ, ТС, СС в выборке ИБС без СД; p1 – уровень значимости различий между носителями ТТ, ТС, СС в выборке ИБС и СД/НТГ.

Таблица 154 – Чувствительность к АСК у женщин с разными генотипами полиморфизма T-786C гена *NOS3* при наличии и отсутствии сахарного диабета

Показатель	Группы пациентов						p; p1
	ИБС			ИБС + СД/НТГ			
	ТТ	ТС	СС	ТТ	ТС	СС	
Реакция на АСК, n (%)							
- резистентность	3 (60,0)	3 (50,0)	0	3 (42,8)	5 (50,0)	0	0,486; 0,864
- слабая реакция	0	2 (33,3)	1 (50,0)	2 (28,6)	2 (20,0)	0	
- норма	2 (40,0)	1 (16,7)	1 (50,0)	2 (28,6)	3 (30,0)	1 (100)	
Агрегация с эпинефрином, %	56,2 (48,0; 73,6) (n = 5)	73,1 (61,1; 94,4) (n = 6)	46,1 (32,1; 60,1) (n = 2)	64,7 (61,7; 77,4) (n = 7)	57,9 (52,0; 76,9) (n = 9)	43,1 (n=1)	0,206; 0,552

Приложение: p – уровень значимости различий между носителями ТТ, ТС, СС в выборке ИБС без СД; p1 – уровень значимости различий между носителями ТТ, ТС, СС в выборке ИБС и СД/НТГ.

Таблица 160 – Чувствительность к клопидогрелу у женщин с разными генотипами полиморфизма G681A гена *CYP2C19*

Показатель	Группы пациентов				p; p1
	GG	GA	AA	GA+AA	
Реакция на клопидогрел, n (%):					
- резистентность	5 (16,7)	0	0	0	0,811
- слабая реакция	6 (20,0)	1 (33,3)	1 (50,0)	2 (40,0)	0,630
- норма	19 (63,3)	2 (66,7)	1 (50,0)	3 (60,0)	
Агрегация с АДФ (2,5 мкМ), %	36,7 (30,7; 43,3) (n = 26)	29,5 (21,5; 39,6) (n = 3)	30,6 (19,8; 41,3) (n = 2)	29,5 (19,8; 41,3) (n = 5)	0,719 0,420
Агрегация с АДФ (5,0 мкМ), %	48,8 (39,3; 64,3) (n = 30)	41,6 (32,8; 50,7) (n = 3)	56,8 (47,6; 66,0) (n = 2)	47,6 (41,6; 59,8) (n = 5)	0,602 0,814

Приложение: p – уровень значимости различий между группами носителей генотипов GG, GA, AA; p – уровень значимости различий между группами GG и GA+AA.

Таблица 161 – Чувствительность к АСК у женщин с разными генотипами полиморфизма G681A гена *CYP2C19*

Показатель	Группы пациентов				p; p1
	GG	GA	AA	GA+AA	
Реакция на АСК, n (%):					
- резистентность	13 (46,4)	0	1 (100)	1 (33,3)	0,596;
- слабая реакция	6 (21,4)	1 (50,0)	0	1 (33,3)	1,0
- норма	9 (32,2)	1 (50,0)	0	1 (33,3)	
Агрегация с эпинефрином, %	63,3 (52,1; 78,0) (n = 28)	47,6 (43,1; 52,0) (n = 2)	---	47,6 (43,1; 52,0) (n = 2)	0,183

Приложение: p – уровень значимости различий между группами носителей генотипов GG, GA, AA; p1 – уровень значимости различий между группами GG и GA+AA.

Таблица 163 – Чувствительность к АСК у носителей разных генотипов полиморфизма G681A гена *CYP2C19* при наличии и отсутствии сахарного диабета

Показатель	Группы пациентов				p; p1
	ИБС		ИБС + СД/НТГ		
	GG	GA+AA	GG	GA+AA	
Реакция на АСК, n (%)					
- резистентность	17 (20,2)	6 (30,0)	12 (33,3)	6 (40,0)	0,518; 0,472
- слабая реакция	25 (29,8)	4 (20,0)	8 (22,2)	5 (33,3)	
- норма	42 (50,0)	10 (50,0)	16 (44,5)	4 (26,7)	
Агрегация с эpineфринoм, %	54,8 (43,2; 67,0) (n = 77)	51,9 (42,6; 71,3) (n = 20)	57,7 (41,2; 76,6) (n = 35)	59,6 (52,0; 75,4) (n = 13)	0,996; 0,302

Приложение: p – уровень значимости различий между группами GG и GA+AA в выборке ИБС без СД; p1 – уровень значимости различий между группами GG и GA+AA в выборке ИБС и СД/НТГ.

Таблица 166 – Чувствительность к клопидогрелу у женщин с разными генотипами полиморфизма G681A гена *CYP2C19* при наличии и отсутствии сахарного диабета

Показатель	Группы пациентов			p
	ИБС*	ИБС + СД/НТГ		
	GG	GG	GA+AA	
Реакция на клопидогрел, n (%):				
- резистентность	2 (13,3)	3 (21,4)	0	0,541
- слабая реакция	2 (13,3)	4 (28,6)	2 (66,7)	
- норма	11 (73,3)	7 (50,0)	1 (33,3)	
Агрегация с АДФ (2,5 мкМ), %	34,3 (30,8; 45,1) (n = 14)	37,8 (34,0; 42,5) (n = 11)	41,3 (35,4; 45,5) (n = 3)	0,815
Агрегация с АДФ (5,0 мкМ), %	48,0 (37,4; 52,9) (n = 15)	53,0 (44,0; 66,6) (n = 14)	59,8 (50,7; 62,9) (n = 3)	1,0

Приложение: p – уровень значимости различий между группами GG и GA+AA в выборке ИБС и СД/НТГ; * в группе ИБС без СД отсутствовали носители аллеля А.

Таблица 167 – Чувствительность к АСК у женщин с разными генотипами полиморфизма G681A гена *CYP2C19* при наличии и отсутствии сахарного диабета

Показатель	Группы пациентов			p
	ИБС*	ИБС + СД/НТГ		
	GG	GG	GA+AA	
Реакция на АСК, n (%):				1,0
- резистентность	6 (46,1)	7 (46,7)	1 (33,3)	
- слабая реакция	3 (23,1)	3 (20,0)	1 (33,3)	
- норма	4 (30,8)	5 (33,3)	1 (33,3)	
Агрегация с эpineфрином, %	61,1 (48,0; 77,8) (n = 13)	64,7 (57,4; 77,5) (n = 15)	47,6 (43,1; 52,0) (n = 2)	0,179

Приложение: p – уровень значимости различий между группами GG и GA+AA в выборке ИБС и СД/НТГ; * в группе ИБС без СД отсутствовали носители аллеля А.

Таблица 171 – Чувствительность к клопидогрелу у мужчин с разными генотипами полиморфизма H1/H2 гена *P2RY12*

Показатель	Группы пациентов		p
	H1H1	H1H2+H2H2	
Реакция на клопидогрел, n (%):			0,795
- резистентность	13 (10,4)	4 (9,5)	
- слабая реакция	32 (25,6)	13 (31,0)	
- норма	80 (64,0)	25 (59,5)	
Агрегация с АДФ (2,5 мкМ), %	34,8 (26,9; 43,3) (n = 102)	30,1 (21,7; 41,3) (n = 33)	0,414
Агрегация с АДФ (5,0 мкМ), %	47,6 (39,2; 55,4) (n = 111)	47,1 (38,3; 56,7) (n = 40)	0,993

Приложение: p – уровень значимости различий между группами H1H1 и H1H2+H2H2.

Таблица 172 – Чувствительность к АСК у мужчин с разными генотипами полиморфизма H1/H2 гена *P2RY12*

Показатель	Группы пациентов		p
	H1H1	H1H2+H2H2	
Реакция на АСК, n (%):			0,326
- резистентность	23 (23,2)	4 (16,0)	
- слабая реакция	25 (25,3)	10 (40,0)	
- норма	51 (51,5)	11 (44,0)	
Агрегация с эпинефрином, %	52,3 (41,3; 67,1) (n = 91)	52,7 (41,3; 67,3) (n = 24)	0,901

Приложение: p – уровень значимости различий между группами H1H1 и H1H2+H2H2.

Таблица 173 – Чувствительность к клопидогрелу у женщин с разными генотипами полиморфизма H1/H2 гена *P2RY12*

Показатель	Группы пациентов		p
	H1H1	H1H2+H2H2	
Реакция на клопидогрел, n (%):			0,205
- резистентность	2 (7,7)	3 (33,3)	
- слабая реакция	7 (26,9)	1 (11,1)	
- норма	17 (65,4)	5 (55,6)	
Агрегация с АДФ (2,5 мкМ), %	35,7 (28,5; 41,7) (n = 23)	36,9 (29,3; 53,4) (n = 8)	0,443
Агрегация с АДФ (5,0 мкМ), %	47,4 (35,3; 57,3) (n = 26)	49,5 (44,7; 68,1) (n = 9)	0,199

Приложение: p – уровень значимости различий между группами H1H1 и H1H2+H2H2.

Таблица 174 – Чувствительность к АСК у женщин с разными генотипами полиморфизма Н1/Н2 гена *P2RY12*

Показатель	Группы пациентов		p
	Н1Н1	Н1Н2+Н2Н2	
Реакция на АСК, n (%):			
- резистентность	10 (47,6)	4 (40,0)	0,787
- слабая реакция	4 (19,1)	3 (30,0)	
- норма	7 (33,3)	3 (30,0)	
Агрегация с эпинефрином, %	63,3 (47,8; 78,0) (n = 20)	59,5 (56,8; 76,5) (n = 10)	0,965

Приложение: p – уровень значимости различий между группами Н1Н1 и Н1Н2+Н2Н2.

Таблица 175 – Чувствительность к клопидогрелу у носителей разных генотипов полиморфизма Н1/Н2 гена *P2RY12* при наличии и отсутствии сахарного диабета

Показатель	Группы пациентов				p; p1
	ИБС		ИБС + СД/НТГ		
	Н1Н1	Н2	Н1Н1	Н2	
Реакция на клопидогрел, n (%)					
- резистентность	10 (9,9)	3 (7,9)	5 (10,0)	4 (30,8)	0,409; 0,102
- слабая реакция	21 (20,8)	12 (31,6)	18 (36,0)	2 (15,4)	
- норма	70 (69,3)	23 (60,5)	27 (54,0)	7 (53,8)	
Агрегация с АДФ (2,5 мкМ), %	32,1 (25,2; 40,0) (n = 85)	30,8 (21,6; 41,4) (n = 31)	38,2 (30,9; 42,3) (n = 40)	31,6 (27,2; 49,7) (n = 10)	0,847; 0,438
Агрегация с АДФ (5,0 мкМ), %	45,9 (37,5; 52,9) (n = 93)	49,6 (37,2; 56,7) (n = 36)	51,4 (42,4; 61,5) (n = 44)	44,7 (42,3; 68,1) (n = 13)	0,395; 0,985

Примечание: p – уровень значимости различий между группами Н1Н1 и Н2 в выборке ИБС без СД; p1 – уровень значимости различий между группами Н1Н1 и Н2 в выборке ИБС и СД/НТГ.

Таблица 176 – Чувствительность к АСК у носителей разных генотипов полиморфизма Н1/Н2 гена *P2RY12* при наличии и отсутствии сахарного диабета

Показатель	Группы пациентов				p; p1
	ИБС		ИБС + СД/НТГ		
	Н1Н1	Н2	Н1Н1	Н2	
Реакция на АСК, n (%):					
- резистентность	19 (23,5)	4 (17,4)	14 (35,9)	4 (33,3)	0,660;
- слабая реакция	21 (25,9)	8 (34,8)	8 (20,5)	5 (41,7)	0,346
- норма	41 (50,6)	11 (47,8)	17 (43,6)	3 (25,0)	
Агрегация с эпинефрином, %	54,8 (44,2; 66,9) (n = 75)	50,1 (40,8; 67,5) (n = 22)	58,1 (41,2; 76,1) (n = 36)	58,4 (54,7; 77,7) (n = 12)	0,880; 0,432

Примечание: p – уровень значимости различий между группами Н1Н1 и Н2 в выборке ИБС без СД; p1 – уровень значимости различий между группами Н1Н1 и Н2 в выборке ИБС и СД/НТГ.

Таблица 179 – Чувствительность к клопидогрелу у женщин с разными генотипами полиморфизма Н1/Н2 гена *P2RY12* при наличии и отсутствии сахарного диабета

Показатель	Группы пациентов				p; p1
	ИБС		ИБС + СД/НТГ		
	Н1Н1	Н2	Н1Н1	Н2	
Реакция на клопидогрел, n (%)					
- резистентность	1 (7,7)	1 (25,0)	1 (7,7)	2 (40,0)	0,700;
- слабая реакция	2 (15,4)	0	5 (38,5)	1 (20,0)	0,315
- норма	10 (76,9)	3 (75,0)	7 (53,8)	2 (40,0)	
Агрегация с АДФ (2,5 мкМ), %	32,5 (21,0; 41,3) (n = 12)	33,5 (23,7; 46,7) (n = 4)	37,8 (30,1; 41,7) (n = 11)	43,7 (32,7; 54,2) (n = 4)	0,808; 0,360
Агрегация с АДФ (5,0 мкМ), %	41,8 (34,7; 50,7) (n = 13)	48,8 (40,7; 60,7) (n = 4)	50,0 (41,6; 66,0) (n = 13)	59,8 (44,7; 68,1) (n = 5)	0,571; 0,349

Примечание: p – уровень значимости различий между группами Н1Н1 и Н2 в выборке ИБС без СД; p1 – уровень значимости различий между группами Н1Н1 и Н2 в выборке ИБС и СД/НТГ.

Таблица 180 – Чувствительность к АСК у женщин с разными генотипами полиморфизма Н1/Н2 гена *P2RY12* при наличии и отсутствии сахарного диабета

Показатель	Группы пациентов				p; p1
	ИБС		ИБС + СД/НТГ		
	Н1Н1	Н2	Н1Н1	Н2	
Реакция на АСК, n (%)					
- резистентность	4 (40,0)	2 (66,7)	6 (54,5)	2 (28,6)	0,538;
- слабая реакция	2 (20,0)	1 (33,3)	2 (18,2)	2 (28,6)	0,569
- норма	4 (40,0)	0	3 (27,3)	3 (42,8)	
Агрегация с эpineфрином, %	58,7 (47,6; 77,8) (n = 10)	73,6 (66,9; 85,0) (n = 3)	70,7 (52,0; 78,1) (n = 10)	57,9 (50,0; 67,7) (n = 7)	0,237; 0,379

Примечание: p – уровень значимости различий между группами Н1Н1 и Н2 в выборке ИБС без СД; p1 – уровень значимости различий между группами Н1Н1 и Н2 в выборке ИБС и СД/НТГ.

Таблица 184 – Чувствительность к клопидогрелу у мужчин с разными генотипами полиморфизма Т1565С гена *ITGB3*

Показатель	Группы пациентов				p; p1
	ТТ	ТС	СС	ТС+СС	
Реакция на клопидогрел, n (%):					
- резистентность	11 (10,4)	6 (10,3)	0	6 (9,9)	0,990;
- слабая реакция	29 (27,4)	15 (25,9)	1 (33,3)	16 (26,2)	0,977
- норма	66 (62,3)	37 (63,8)	2 (66,7)	39 (63,9)	
Агрегация с АДФ (2,5 мкМ), %	34,3 (25,3; 42,7) (n = 87)	32,1 (22,0; 41,1) (n = 45)	40,0 (36,8; 44,9) (n = 3)	33,8 (23,9; 42,2) (n = 48)	0,482; 0,748
Агрегация с АДФ (5,0 мкМ), %	47,6 (39,4; 55,4) (n = 95)	46,2 (37,7; 55,4) (n = 53)	57,4 (49,7; 60,5) (n = 3)	46,3 (38,4; 56,4) (n = 56)	0,600; 0,799

Приложение: p – уровень значимости различий между группами носителей генотипов ТТ, ТС, СС; p1 – уровень значимости различий между группами ТТ и ТС+СС.

Таблица 185 – Чувствительность к АСК у мужчин с разными генотипами полиморфизма T1565C гена *ITGB3*

Показатель	Группы пациентов				p; p1
	ТТ	ТС	СС	ТС+СС	
Реакция на АСК, n (%):					
- резистентность	18 (22,8)	8 (18,2)	1 (100)	9 (20,0)	0,505;
- слабая реакция	21 (26,6)	14 (31,8)	0	14 (31,1)	0,849
- норма	40 (50,6)	22 (50,0)	0	22 (48,9)	
Агрегация с эпинефрином, %	53,4 (41,7; 66,6) (n = 73)	50,5 (38,5; 68,2) (n = 41)	72,8 (n = 1)	51,4 (38,5; 68,7) (n = 42)	0,427; 0,730

Приложение: p – уровень значимости различий между группами носителей генотипов ТТ, ТС, СС; p1 – уровень значимости различий между группами ТТ и ТС+СС.

Таблица 186 – Чувствительность к клопидогрелу у женщин с разными генотипами полиморфизма T1565C гена *ITGB3*

Показатель	Группы пациентов				p; p1
	ТТ	ТС	СС	ТС+СС	
Реакция на клопидогрел, n (%):					
- резистентность	3 (12,5)	2 (20,0)	0	2 (18,2)	0,722;
- слабая реакция	7 (29,2)	1 (10,0)	0	1 (9,1)	0,501
- норма	14 (58,3)	7 (70,0)	1 (100)	8 (72,7)	
Агрегация с АДФ (2,5 мкМ), %	36,2 (29,5; 41,7) (n = 21)	37,2 (31,3; 45,8) (n = 9)	16,6 (n = 1)	35,0 (16,6; 45,8) (n = 10)	0,395; 0,899
Агрегация с АДФ (5,0 мкМ), %	48,8 (41,7; 65,2) (n = 24)	46,3 (34,7; 57,3) (n = 10)	33,4 (n = 1)	42,5 (34,1; 53,8) (n = 11)	0,335; 0,303

Приложение: p – уровень значимости различий между группами носителей генотипов ТТ, ТС, СС; p1 – уровень значимости различий между группами ТТ и ТС+СС.

Таблица 187 – Чувствительность к АСК у женщин с разными генотипами полиморфизма T1565C гена *ITGB3*

Показатель	Группы пациентов				p
	ТТ	ТС	СС	ТС+СС	
Реакция на АСК, n (%):					
- резистентность	11 (47,8)	3 (37,5)	---	3 (37,5)	0,505
- слабая реакция	6 (26,1)	1 (12,5)		1 (12,5)	
- норма	6 (26,1)	4 (50,0)		4 (50,0)	
Агрегация с эпинефрином, %	62,8 (56,2; 78,1) (n = 22)	51,8 (36,3; 75,7) (n = 8)	---	51,8 (36,3; 75,7) (n = 8)	0,241

Приложение: p – уровень значимости различий между группами ТТ и ТС+СС.

Таблица 188 – Чувствительность к клопидогрелу у носителей разных генотипов полиморфизма T1565C гена *ITGB3* при наличии и отсутствии сахарного диабета

Показатель	Группы пациентов				p; p1
	ИБС		ИБС + СД/НТГ		
	ТТ	ТС+СС	ТТ	ТС+СС	
Реакция на клопидогрел, n (%)					
- резистентность	6 (7,2)	7 (12,5)	8 (17,0)	1 (6,2)	0,577; 0,408
- слабая реакция	20 (24,1)	13 (23,2)	16 (34,0)	4 (25,0)	
- норма	57 (68,7)	36 (64,3)	23 (49,0)	11 (68,8)	
Агрегация с АДФ (2,5 мкМ), %	32,1 (25,2; 41,2) (n = 70)	32,5 (21,2; 43,3) (n = 46)	39,6 (29,5; 46,4) (n = 38)	35,7 (29,8; 41,2) (n = 12)	0,964; 0,510
Агрегация с АДФ (5,0 мкМ), %	47,2 (39,4; 53,0) (n = 75)	44,4 (34,7; 57,4) (n = 54)	51,4 (41,9; 66,3) (n = 44)	46,3 (42,5; 55,4) (n = 13)	0,839; 0,447

Приложение: p – уровень значимости различий между группами ТТ и ТС+СС в выборке ИБС без СД; p1 – уровень значимости различий между группами ТТ и ТС+СС в выборке ИБС и СД/НТГ.

Таблица 189 – Чувствительность к АСК у носителей разных генотипов полиморфизма T1565C гена *ITGB3* при наличии и отсутствии сахарного диабета

Показатель	Группы пациентов				p; p1
	ИБС		ИБС + СД/НТГ		
	ТТ	ТС+СС	ТТ	ТС+СС	
Реакция на АСК, n (%)					
- резистентность	13 (21,0)	10 (23,8)	16 (40,0)	2 (18,2)	0,912;
- слабая реакция	17 (27,4)	12 (28,6)	10 (25,0)	3 (27,3)	0,431
- норма	32 (51,6)	20 (47,6)	14 (35,0)	6 (54,5)	
Агрегация с эpineфрином, %	53,6 (44,9; 63,7) (n = 57)	53,6 (40,7; 70,8) (n = 40)	61,0 (49,2; 76,9) (n = 38)	45,2 (29,1; 58,4) (n = 10)	0,820; 0,038

Приложение: p – уровень значимости различий между группами ТТ и ТС+СС в выборке ИБС без СД; p1 – уровень значимости различий между группами ТТ и ТС+СС в выборке ИБС и СД/НТГ.

Таблица 190 – Чувствительность к клопидогрелу у мужчин с разными генотипами полиморфизма T1565C гена *ITGB3* при наличии и отсутствии сахарного диабета

Показатель	Группы пациентов				p; p1
	ИБС		ИБС + СД/НТГ		
	ТТ	ТС+СС	ТТ	ТС+СС	
Реакция на клопидогрел, n (%)					
- резистентность	6 (8,1)	5 (10,4)	5 (15,6)	1 (7,7)	0,806;
- слабая реакция	18 (24,3)	13 (27,1)	11 (34,4)	3 (23,1)	0,579
- норма	50 (67,6)	30 (62,5)	16 (50,0)	9 (69,2)	
Агрегация с АДФ (2,5 мкМ), %	32,0 (24,3; 41,2) (n = 62)	32,9 (21,5; 43,3) (n = 38)	41,5 (31,5; 47,1) (n = 25)	34,6 (28,5; 38,4) (n = 10)	0,854; 0,342
Агрегация с АДФ (5,0 мкМ), %	47,2 (39,3; 53,0) (n = 66)	47,0 (34,7; 57,4) (n = 46)	51,0 (41,1; 62,8) (n = 29)	45,8 (42,5; 55,4) (n = 10)	0,941; 0,797

Приложение: p – уровень значимости различий между группами ТТ и ТС+СС в выборке ИБС без СД; p1 – уровень значимости различий между группами ТТ и ТС+СС в выборке ИБС и СД/НТГ.

Таблица 191 – Чувствительность к АСК у мужчин с разными генотипами полиморфизма T1565C гена *ITGB3* при наличии и отсутствии сахарного диабета

Показатель	Группы пациентов				p; p1
	ИБС		ИБС + СД/НТГ		
	ТТ	ТС+СС	ТТ	ТС+СС	
Реакция на АСК, n (%):					
- резистентность	10 (18,2)	7 (19,4)	8 (33,3)	2 (22,2)	0,911;
- слабая реакция	15 (27,3)	11 (30,6)	6 (25,0)	3 (33,3)	0,888
- норма	30 (54,5)	18 (50,0)	10 (41,7)	4 (44,5)	
Агрегация с эpineффрином, %	51,9 (41,7; 63,7) (n = 50)	51,4 (40,8; 68,7) (n = 34)	56,0 (42,3; 74,0) (n = 23)	53,3 (28,3; 65,4) (n = 8)	0,830; 0,367

Приложение: p – уровень значимости различий между группами ТТ и ТС+СС в выборке ИБС без СД; p1 – уровень значимости различий между группами ТТ и ТС+СС в выборке ИБС и СД/НТГ.

Таблица 192 – Чувствительность к клопидогрелу у женщин с разными генотипами полиморфизма T1565C гена *ITGB3* при наличии и отсутствии сахарного диабета

Показатель	Группы пациентов				p; p1
	ИБС		ИБС + СД/НТГ		
	ТТ	ТС+СС	ТТ	ТС+СС	
Реакция на клопидогрел, n (%)					
- резистентность	0	2 (25,0)	3 (20,0)	0	0,224;
- слабая реакция	2 (22,2)	0	5 (33,3)	1 (33,3)	1,0
- норма	7 (77,8)	6 (75,0)	7 (46,7)	2 (66,7)	
Агрегация с АДФ (2,5 мкМ), %	33,9 (29,2; 40,7) (n = 8)	32,1 (15,6; 47,3) (n = 8)	37,8 (29,5; 41,7) (n = 13)	41,5 (37,2; 45,8) (n = 2)	1,0; 0,610
Агрегация с АДФ (5,0 мкМ), %	48,0 (40,0; 50,7) (n = 9)	38,7 (34,1; 61,0) (n = 8)	55,9 (44,4; 66,6) (n = 15)	50,0 (40,3; 53,7) (n = 3)	0,847; 0,374

Приложение: p – уровень значимости различий между группами ТТ и ТС+СС в выборке ИБС без СД; p1 – уровень значимости различий между группами ТТ и ТС+СС в выборке ИБС и СД/НТГ.