

На правах рукописи

МУСЛИМОВА
Эльвира Фаритовна

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ РАЗВИТИЯ
ОСЛОЖНЕНИЙ ПОСЛЕ СТЕНТИРОВАНИЯ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ У
БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ИБС

14.03.03 – патологическая физиология
14.01.05 – кардиология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Томск – 2016

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научно-исследовательский институт кардиологии»

Научные руководители:

Афанасьев Сергей Александрович – доктор медицинских наук, профессор

Репин Алексей Николаевич – доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

Лифшиц Галина Израилевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая лабораторией персонализированной медицины Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН (г. Новосибирск)

Шилов Сергей Николаевич – доктор медицинских наук, доцент кафедры патологической физиологии и клинической патофизиологии ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ (г. Новосибирск)

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (г. Кемерово)

Защита диссертации состоится «___» _____ 2016 г. в ___ часов на заседании диссертационного совета Д 208.096.01 при Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 634050, г. Томск, Московский тракт, 2.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России и на сайте <http://www.ssmu.ru>

Автореферат разослан «___» _____ 2016 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета

Петрова Ирина Викторовна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы. Значительные успехи в лечении ишемической болезни сердца (ИБС) связаны, в том числе, и с внедрением в клиническую практику метода стентирования пораженных сегментов коронарных артерий [Савченко А.П., 2010]. Но для пациентов после стентирования серьезной проблемой становится профилактика тромботических осложнений [Ганюков В.И., 2014] и развития рестенозов стентов [Бокерия Л.А., 2007].

Для предупреждения тромбозов рекомендована двойная антиагрегантная терапия, включающая клопидогрел и препараты ацетилсалициловой кислоты [Levine G., 2011; Montalescot G., 2013]. Но у части пациентов даже на фоне приема антиагрегантов сохраняется высокая активность тромбоцитов, что связывают с резистентностью к проводимой терапии [Айнетдинова Д.Х., 2007; Combescure C., 2010]. Кроме того, отдаленные результаты стентирования зависят от реакции эндотелия в зоне стента и не всегда оказываются положительными [Бокерия Л.А., 2007; Березовская Г.А., 2012].

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 особое внимание уделяется поиску генетических предикторов ИБС [Puzryev V.P., 2010].

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 [Кучер А.Н., 2010].

В процессе тромбообразования участвуют рецепторы тромбоцитов к АДФ P2Y₁₂ и рецепторы к фибриногену GPIIb/IIIa [Затейщиков Д.А., 2011]. Fontana P. et al (2003) при изучении гена *P2RY12* выявили полиморфизмы, объединенные в гаплотипы H1 и H2, и показали, что гаплотип H2 сопряжен с повышенной агрегацией тромбоцитов [Fontana P., 2003]. В ряде исследований было обнаружено, что носители аллеля 1565C полиморфизма T1565C гена *ITGB3* (кодирует субъединицу GPIIa) отличаются низким порогом активации тромбоцитов и повышенным риском инфаркта миокарда

[Galasso G., 2010; Undas A., 2001]. Но отмечается и отсутствие достоверных различий в частоте развития ИБС или случаев резистентности к антиагрегантам у носителей разных аллелей генов рецепторов тромбоцитов [Lev E.I., 2007].

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 и частоты инфаркта миокарда на фоне лечения клопидогрелом [Mega J.L., 2010; Nishio R., 2012].

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 [Пархоменко А.Н., 2014].

В развитии сердечно-сосудистой патологии большую роль играет ангиотензин-превращающий фермент (АПФ). Он преобразовывает ангиотензин I в активный ангиотензин II, который реализует вазоконстрикторный, пролиферативный, провоспалительный эффекты. Уровень и активность фермента зависят от I/D полиморфизма гена *ACE*, причем при генотипе II наблюдается минимальное содержание и активность фермента, а при генотипе DD – максимальные [Camos S., 2012]. Указывается на связь носительства генотипа DD с риском прогрессирования поражения коронарных артерий [Ribichini F., 2006]. Есть данные, что аллель D ассоциирован с риском инфаркта миокарда, но степень риска не одинакова для различных популяций [Sayed-Tabatabaei F.A., 2005; Wang S., 2013].

Таким образом, в механизме прогрессирования ИБС и развития резистентности к антиагрегантам, обуславливающей высокий риск тромботических осложнений после стентирования, 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 и 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 антиагрегантной терапии в зависимости от полиморфных вариантов 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 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

коронарентрикулография. 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. 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, полимеразная цепная реакция, электрофоретическая детекция, статистическая обработка полученных данных, их анализ и описание, а также написание научных статей и самого текста диссертации.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование выполнено по типу «случай-контроль» на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт кардиологии». Протокол одобрен Комитетом по биомедицинской этике при НИИ кардиологии. В исследование включено 726 человек (336 мужчин и 390 женщин), постоянно проживающих на территории Западно-Сибирского региона. Все обследованные лица были разделены на три группы.

Группа больных ИБС включила 242 пациента (200 мужчин и 42 женщины в возрасте $58,1 \pm 8,5$ лет). Подбор пациентов проводили с 2011 по 2014 год в НИИ кардиологии в соответствии с критериями включения: хроническая ИБС в форме стенокардии напряжения и перенесенного инфаркта миокарда; информированное согласие пациента; процедура стентирования коронарных артерий давностью не менее 3 месяцев; приём клопидогрела в рамках стандартной двойной антиагрегантной терапии. Критериями исключения являлись инфаркт миокарда давностью менее 6 месяцев; острый коронарный синдром в период пребывания в стационаре; IV функциональный класс (ФК) сердечной недостаточности; наличие тяжелой сопутствующей патологии; отказ больного от участия в исследовании.

Инфаркт миокарда в анамнезе перенесли 75,6% больных, стенокардия I, II, III ФК выявлена у 22,4%, 44,8% и 32,8% пациентов, соответственно. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) I, II, III ФК по NYHA

диагностирована у 27,0%, 50,7%, 22,3% лиц (фракция выброса левого желудочка (ЛЖ) во всей выборке – 62 (55; 65)%). Все пациенты перенесли стентирование коронарных артерий. Было имплантировано 314 стентов с лекарственным покрытием и 81 голометаллический стент. Контрольная коронарография проведена 144 больным, по результатам которой через 24 (8; 36) месяца после стентирования у 26 (18,1%) пациентов выявлен рестеноз внутри стента (всего 35 случаев), а у 118 (81,9%) – не отмечено клинически значимого сужения.

Среди больных ИБС у 37,6% лиц выявлено ожирение, у 88,0% – артериальная гипертензия (АГ) и у 24,9% – гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ). Наличие нарушения толерантности к глюкозе (НТГ) установлено в 13,6% случаев, а сахарный диабет 2-го типа (СД) – в 19,0% случаев. Во всей выборке пациентов уровень глюкозы составил 5,8 (5,4; 6,2) ммоль/л.

В рамках стандартной терапии 67,4% пациентам были назначены ингибиторы АПФ, β -адреноблокаторы – 91,6%. В период госпитализации 83,5% больных получали статины. Антиагрегантная терапия клопидогрелем проведена у 100% обследованных лиц и препаратами ацетилсалициловой кислоты (АСК) у 89,7% пациентов.

Группа контроля включала 162 здоровых добровольцев (30 мужчин и 132 женщины в возрасте $52,7 \pm 8,2$ лет), проживающих на территории г. Томска, не имеющих в анамнезе сердечно-сосудистой патологии и тяжелых хронических заболеваний.

Случайная выборка была сформирована для оценки распространенности полиморфных вариантов генов в популяции жителей г. Томска. Группа включала 322 добровольца (106 мужчин и 216 женщин), отобранных случайным образом с предварительной стратификацией по возрасту (от 25 до 64 лет) и месту проживания.

Оценку клинического состояния больных ИБС проводили на основании жалоб, данных анамнеза, результатов объективного осмотра, инструментального исследования и лабораторной диагностики.

Лабораторная диагностика включала *определение общего холестерина и триглицеридов* (набор реагентов ЗАО «Диакон–ДС», Россия); *липопротеинов высокой плотности (ЛПВП)* (реагент Fluitest® HDL–CHOL, Analyticon Biotechnologies AG, Германия), *уровня глюкозы* (Thermo Fisher Scientific, USA). *Тест индуцированной агрегации тромбоцитов* для оценки чувствительности к компонентам антиагрегантной терапии проводился с помощью оптического метода с АДФ (2,5 и 5,0 мкМ) и эпинефрином (0,2 мкМ) на агрегометре AggRAM™ (Helena Laboratories, Великобритания). Лабораторная резистентность диагностировалась, если степень агрегации

превышала 68%. При агрегации в пределах от 45 до 68% делали заключение о сниженной эффективности препарата. Степень агрегации менее 45% считалась показателем нормальной эффективности антиагрегантной терапии.

Генетические методы исследования включали *выделение ДНК* из образцов цельной крови (Wizard Genomic DNA Purification Kit, Promega, USA), *полимеразную цепную реакцию* со специфичными праймерами (SNP-express, НПФ ЛИТЕХ, Россия), *электрофоретическую детекцию* продуктов в 3% агарозном геле с бромистым этидием. Определены 6 полиморфизмов 5 генов.

Для анализа количественных данных использовали тест Манна-Уитни или тест Крускала-Уолиса. Для сравнения дискретных величин использовали критерий χ^2 Пирсона или двусторонний точный тест Фишера, а также Z-критерий для сравнения двух пропорций. Статистически значимыми считались различия при уровне $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ распределения генотипов и аллелей в рассматриваемых выборках

В случайной выборке, в контроле, среди больных ИБС распределение генотипов и аллелей всех исследуемых генов не отклоняется от равновесия Харди-Вайнберга (таблица 1).

Во всех группах частоты встречаемости вариантов генов *ACE* и *P2RY12* были сопоставимы. Аллель 636А гена *CYP2C19* обнаружен только в 1% случаев, вследствие чего данный полиморфизм был исключен из дальнейшего анализа.

Среди больных ИБС чаще, чем в случайной выборке и в контроле встречался генотип -786СС гена *NOS3* ($p < 0,01$) и аллель -786С ($p < 0,01$). В контроле доля генотипа 1565СС ($p = 0,047$) и аллеля 1565С гена *ITGB3* ($p = 0,030$) была меньше, чем в случайной выборке, а также носителей генотипов 1565ТС+СС гена *ITGB3*, чем среди пациентов ($p = 0,026$) (рисунок 1). Показатель OR развития ИБС для аллеля -786С гена *NOS3* составил 1,51 [95%CI: 1,12 – 2,04], для аллеля 1565С гена *ITGB3* – 1,58 [95%CI: 1,06 – 2,35]. Кроме того, мы не выявили носителей генотипа 681АА гена *CYP2C19* в контроле, но среди пациентов он обнаружен в 2,1% случаев ($p = 0,034$).

В группах пациентов и здоровых добровольцев проведен анализ распределения генотипов и аллелей среди мужчин и женщин. Между женщинами обнаружены различия в распределении только полиморфизма G681А гена *CYP2C19* ($p = 0,001$). Среди мужчин, больных ИБС, по

сравнению с контролем чаще встречался генотип -786CC гена *NOS3* ($p = 0,033$).

Таким образом, носительство аллеля -786С гена *NOS3* и аллеля 1565С гена *ITGB3* следует рассматривать как фактор риска ИБС.

Таблица 1 – Частоты (%) генотипов и аллелей среди больных ИБС, в группе контроля и в случайной выборке жителей Томска

Генотип	Группы	Частоты генотипов	Частоты аллелей
<i>ACE I/D:</i> II/ID/DD	Пациенты	26,0 / 43,8 / 30,2	47,9 / 52,1
	Контроль	24,7 / 50,0 / 25,3	49,7 / 50,3
	Сл. выборка	19,2 / 52,2 / 28,6	45,3 / 54,7
<i>NOS3 T-786C:</i> TT/TC/CC	Пациенты	35,9 / 49,6 / 14,5	60,7 / 39,3
	Контроль	46,9 / 46,3 / 6,8	70,1 / 29,9
	Сл. выборка	54,3 / 38,2 / 7,5	73,4 / 26,6
<i>CYP2C19</i> G681A: GG/GA/AA	Пациенты	79,3 / 18,6 / 2,1	88,6 / 11,4
	Контроль	73,5 / 26,5 / 0	86,7 / 13,3
	Сл. выборка	75,8 / 23,0 / 1,2	87,3 / 12,7
<i>CYP2C19</i> G636A: GG/GA/AA	Пациенты	98,3 / 1,7 / 0	99,2 / 0,8
	Контроль	98,8 / 1,2 / 0	99,4 / 0,6
	Сл. выборка	98,8 / 1,2 / 0	99,4 / 0,6
<i>P2RY12 H1/H2:</i> H1H1/H1H2/ H2H2	Пациенты	72,3 / 26,9 / 0,8	85,7 / 14,3
	Контроль	71,6 / 26,5 / 1,9	84,9 / 15,1
	Сл. выборка	79,2 / 19,6 / 1,2	89,0 / 11,0
<i>ITGB3 T1565C:</i> TT/TC/CC	Пациенты	64,9 / 33,0 / 2,1	81,4 / 18,6
	Контроль	75,3 / 24,1 / 0,6	87,3 / 12,7
	Сл. выборка	66,8 / 29,8 / 3,4	81,7 / 18,3

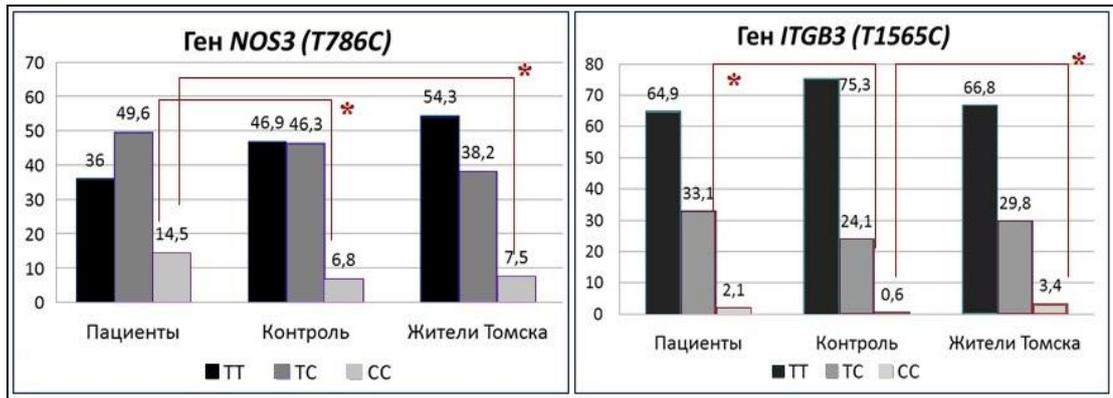


Рисунок 1 – Распределение частот (%) генотипов генов *NOS3* и *ITGB3*.

Определение ассоциации изучаемых полиморфизмов с факторами неблагоприятного течения хронической ИБС

Мы сравнили больных ИБС, сочетанной с СД или НТГ (ИБС+СД/НТГ), и пациентов без гипергликемии по тяжести течения ИБС. Выборки не различались по встречаемости I, II, III ФК стенокардии и ХСН и фракции выброса ЛЖ. Но в группе ИБС+СД/НТГ чаще встречались АГ (94,9% vs. 84,7%, $p = 0,021$), ожирение (54,4% vs. 29,4%, $p < 0,001$), ГЛЖ (34,2% vs. 20,2%, $p = 0,019$). СД и НТГ более распространены среди женщин, чем мужчин (31,0% и 23,8% vs. 16,5% и 11,5%, $p = 0,003$). Обнаружено, что в выборке без СД чаще встречался генотип -786CC гена *NOS3* ($p = 0,036$) и аллель 1565C гена *ITGB3* ($p = 0,037$), чем в группе ИБС+СД/НТГ (рисунки 2 и 3). Но отсутствовали различия в частоте полиморфных вариантов генов *ACE*, *CYP2C19*, *P2RY12*.

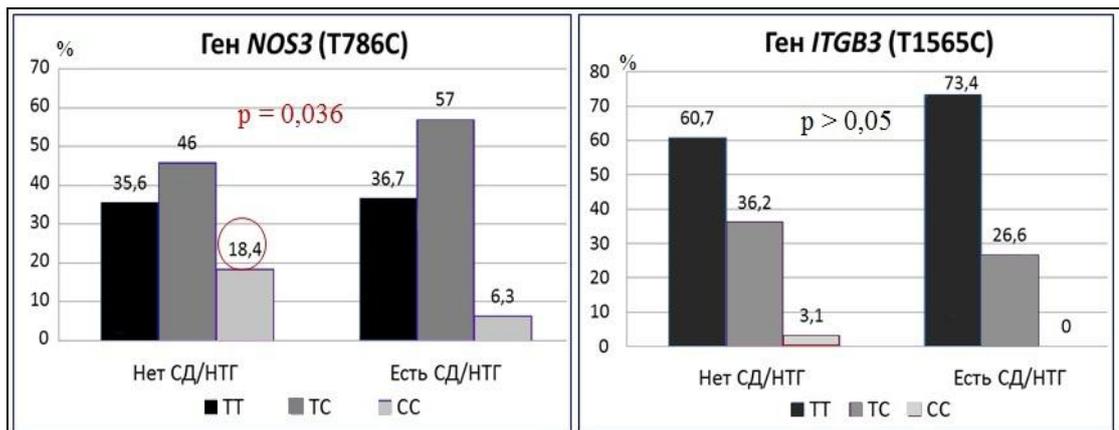


Рисунок 2 – Распределение частот (%) генотипов генов *NOS3* и *ITGB3* среди больных ИБС, сочетанной с СД и НТГ и без него.

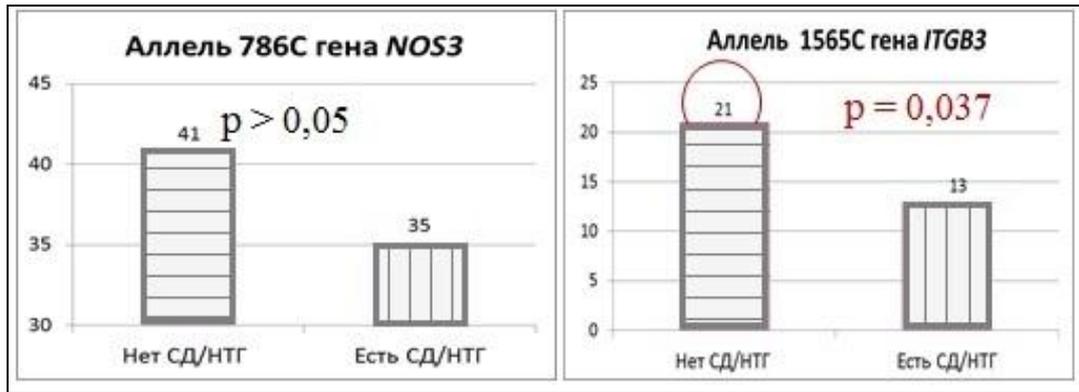


Рисунок 3 – Частота (%) аллелей среди больных ИБС, сочетанной с СД 2 и НТГ и без него.

При анализе ассоциации полиморфизмов с ФК стенокардии и ХСН оказалось, что гомозиготы II гена *ACE* чаще имели ХСН III ФК по сравнению с гетерозиготами ID (30,6% vs. 16,3%, $p = 0,031$), а в выборке без СД отличались и большей частотой ФК III стенокардии (48,6% vs. 25,0%, $p = 0,013$). У гомозигот -786CC гена *NOS3* наиболее редко встречался ФК I (12,1% vs. 28,9% (ТТ) и 21,2% (ТС)) и наиболее часто – ФК III (42,4% vs. 38,2% и 26,5%) ($p = 0,044$). При разбиении всей выборки по гендерному признаку подобная ассоциация получена у мужчин, но не у женщин

В выборке ИБС+СД/НТГ обнаружено, что среди носителей аллеля 681A гена *CYP2C19* преобладал II ФК ХСН (71,4% vs. 42,1%), а частота ХСН I ФК была меньше (4,8% vs. 29,8%), чем у гомозигот 681GG ($p = 0,027$). ГЛЖ чаще регистрировалась у гомозигот II (36,5% vs. 18,9% (ID) и 23,3% (DD), $p = 0,035$), а у гомозигот DD отмечена более высокая фракция выброса ЛЖ ($p = 0,037$) – 67 (59; 69)% vs. 63 (57; 65)% (II) и 63 (58; 67)% (ID) – после стентирования. Наибольшая фракция выброса ЛЖ отмечена у гомозигот -786ТТ гена *NOS3* по сравнению с носителями -786ТС и -786СС ($p = 0,033$) – 64 (57; 67)% vs. 61 (54; 65)% и 63 (60; 65)%.

Случаи ожирения чаще отмечали у гомозигот -786СС гена *NOS3* в выборке без СД и НТГ (46,7% vs. 19,0% (ТТ) и 30,7% (ТС), $p = 0,025$), причем OR для аллеля 786С – 1,97 [95% CI: 1,22 – 3,19] ($p = 0,006$). Большая доля пациентов с ожирением выявлена среди носителей генотипов 681GA+AA гена *CYP2C19* по сравнению с 681GG (52,0% vs. 33,9%, $p = 0,018$), а также в группе ИБС+СД/НТГ у носителей генотипов 1565ТС+СС гена *ITGB3* по сравнению с гомозиготами 1565ТТ (76,2% vs. 46,6%, $p = 0,019$).

В выборке без СД/НТГ у гомозигот II показан повышенный уровень атерогенных ЛПНП – 4,04 (2,97; 4,78) vs. 2,53 (2,24; 3,07) (ID) и 3,19 (2,23; 3,92) (DD) ммоль/л ($p = 0,028$). У носителей аллеля 681A гена *CYP2C19*

зарегистрировано высокое содержание триглицеридов – 1,99 (1,37; 2,69) vs. 1,52 (1,18; 2,13) ммоль/л (**p = 0,001**). Гомозиготы -786ТТ гена *NOS3* отличались наибольшей концентрацией антиатерогенных ЛПВП по сравнению с носителями -786СС и -786ТС – 1,23 (1,05; 1,32) vs. 1,06 (0,90; 1,21) и 0,99 (0,90; 1,18) ммоль/л, соответственно (**p = 0,023**).

Гомозиготы Н1Н1 по сравнению с носителями гаплотипа Н2 имели более высокий уровень ЛПНП (3,08 (2,31; 4,28) vs. 2,62 (2,11; 3,01) ммоль/л, **p = 0,027**) и триглицеридов (1,70 (1,27; 2,37) vs. 1,48 (1,13; 1,86) ммоль/л, **p = 0,015**). Повышенная концентрация триглицеридов выявлена и у гомозигот 1565ТТ гена *ITGB3* по сравнению с носителями аллеля 1565С – 1,70 (1,28; 2,32) vs. 1,44 (1,12; 2,13) ммоль/л (**p = 0,025**). Но в группе ИБС+СД/НТГ при носительстве генотипов 1565ТС и 1565СС наблюдался высокий уровень ЛПНП (3,18 (2,31; 4,25) vs. 2,32 (1,87; 3,03) ммоль/л, **p = 0,039**).

Таким образом, выявлена ассоциация полиморфизмов генов *ACE*, *NOS3*, *CYP2C19* с тяжестью ФК стенокардии и ХСН, фракцией выброса ЛЖ. Генотип II гена *ACE* связан с высоким риском ГЛЖ, а генотип -786СС гена *NOS3* и аллели 681А гена *CYP2C19* и 1565С гена *ITGB3* – с ожирением. Обнаружена сопряженность между рассматриваемыми полиморфизмами и показателями липидограммы.

Оценка влияния изучаемых полиморфизмов на эффективность клопидогрела и АСК у больных хронической ИБС

Чувствительность к клопидогрелу определена у 202 пациентов. Из них резистентными к препарату были 10,9% больных ИБС, сниженный ответ выявлен у 26,2% человек. Чувствительность к препаратам АСК определена у 155 больных. Резистентность обнаружена у 26,4%, а сниженный ответ – у 27,1% пациентов. При резистентности к клопидогрелу 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. Агрегация в ответ на эпинефрин при резистентности к АСК была 78,0 (73,6; 84,0)%. Степень агрегации при ожидаемом ответе 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; 41,7 (33,3; 48,9)% в ответ на эпинефрин.

Чувствительность к клопидогрелу не различалась между мужчинами и женщинами. Но среди женщин чаще (**p = 0,029**) наблюдались случаи резистентности к АСК (45,2% vs. 21,8%) и реже нормальная реакция (32,3% vs. 50,0%). Агрегация в ответ на эпинефрин у женщин составила 61,6 (48,0; 77,8)%, у мужчин – 52,3 (41,3; 67,3)% (**p = 0,023**).

В группе ИБС+СД/НТГ степень агрегации в ответ на АДФ 2,5 мкМ и 5,0 мкМ была больше ($p = 0,014$ и $p = 0,032$), чем в группе без гипергликемии, и составила 37,8 (29,5; 45,8)% vs. 32,1 (22,4; 41,3)% и 50,0 (42,3; 62,8)% vs. 47,2 (37,5; 54,5)%. Это говорит о меньшей эффективности клопидогрела при патологии углеводного обмена. Но наличие СД или НТГ не влияло на степень агрегации в ответ на эpineфрин и чувствительность к АСК.

Нормальная реакция на АСК у носителей генотипа II гена *ACE* встречалась реже (28,9%), чем у носителей генотипов ID (53,7%) и DD (50,0%) ($p = 0,014$ и $p = 0,047$). Резистентности к АСК чаще встречалась и у мужчин с генотипом -786СС гена *NOS3* по сравнению с гомозиготами -786ТТ (40,9% против 15,0%, $p = 0,023$), причем OR для аллеля -786С составило 2,05 [95%CI: 1,07 – 3,91] ($p = 0,029$). Также у гомозигот -786СС зафиксирована наибольшая степень агрегации в ответ на эpineфрин – 67,9 (50,5; 76,6)% vs. 51,8 (41,7; 61,4)% (ТТ) и 49,2 (36,2; 63,4)% (ТС) ($p = 0,007$). Увеличение агрегации обнаружено и у мужчин-носителей аллеля 681А гена *CYP2C19*, по сравнению с гомозиготами 681GG – 60,0 (47,4; 75,4)% vs. 49,2 (40,5; 65,4)% ($p = 0,036$) и гаплотипа Н2 гена *P2RY12* по сравнению с носителями Н1Н1 – 66,6 (56,0; 79,9)% vs. 48,9 (37,4; 60,3)% ($p = 0,044$) при СД/НТГ.

Носители аллеля 681А гена *CYP2C19* отличались повышенной по сравнению с гомозиготами 681GG степенью АДФ-индуцированной агрегацией тромбоцитов. Так, в ответ на АДФ 2,5 агрегация составила 32,1 (23,6; 41,3)% и 38,1 (30,0; 43,9)% у гомозигот 681GG и носителей аллеля 681А ($p = 0,022$), на АДФ 5,0 – 46,0 (37,5; 55,4)% и 51,3 (43,3; 59,3)% ($p = 0,021$). Помимо этого, случаи резистентности к клопидогрелу встречались чаще в выборке мужчин-гомозигот -786СС гена *NOS3*, чем при генотипе -786ТТ (22,2% против 5,4%, $p = 0,020$), а OR для аллеля -786С составил 2,23 [95%CI: 1,07 – 4,66] ($p = 0,030$).

В то же время при генотипах 681GG гена *CYP2C19*, -786ТТ гена *NOS3*, Н1Н1 гена *P2RY12*, 1565ТТ гена *ITGB3* наблюдается снижение эффективности клопидогрела у больных ИБС, осложненной СД или НТГ, по сравнению с лицами без гипергликемии (таблица 2). Для гомозигот -786ТТ генов *NOS3* и 1565ТТ гена *ITGB3* при сочетанной патологии характерно повышение агрегации в ответ на эpineфрин (таблица 3).

Таким образом, аллель 681А гена *CYP2C19* и генотип -786СС гена *NOS3* ассоциированы с риском резистентности к клопидогрелу и препаратам АСК. Генотип II гена *ACE* и гаплотип Н2 гена *P2RY12* связаны со сниженной реакцией на АСК. Наличие СД 2 типа или НТГ снижает эффективность ДАТ как во всей выборке пациентов, так и у носителей аллеля -786Т гена *NOS3*, генотипов 681GG гена *CYP2C19*, Н1Н1 гена *P2RY12*, 1565ТТ гена *ITGB3*.

Таблица 2 – АДФ-индуцированная степень агрегации тромбоцитов при сахарном диабете у носителей разных генотипов

Группы пациентов		Степень агрегации при АДФ 5,0 мкМ, %		
		ИБС	ИБС+СД/НТГ	p
Ген <i>CYP2C19</i>	GG	43,9 (35,3; 52,7) (n = 102)	47,1 (41,6; 64,9) (n = 40)	0,047
	GA+AA	51,2 (42,0; 57,4) (n = 27)	53,5 (47,6; 59,8) (n = 17)	0,500
Ген <i>P2RY12</i>	H1H1	45,9 (37,5; 52,9) (n = 93)	51,4 (42,4; 61,5) (n = 44)	0,031
	H2	49,6 (37,2; 56,7) (n = 36)	44,7 (42,3; 68,1) (n = 13)	0,428
Ген <i>ITGB3</i>	TT	47,2 (39,3; 52,4) (n = 75)	51,4 (41,9; 66,3) (n = 44)	0,027
	TC+CC	44,4 (34,7; 57,4) (n = 54)	46,3 (42,5; 55,4) (n = 13)	0,396
Ген <i>NOS3</i>	TT	43,5 (35,0; 52,4) (n = 47)	47,1 (44,0; 55,6) (n = 20)	0,037
	TC	48,6 (37,2; 55,1) (n = 58)	51,0 (42,2; 62,8) (n = 33)	0,157
	CC	48,2 (37,6; 63,3) (n = 24)	64,5 (48,4; 75,6) (n = 4)	0,264

Таблица 3 – Эпинефрин-индуцированная степень агрегации тромбоцитов при сахарном диабете у носителей разных генотипов

Группы пациентов		Степень агрегации тромбоцитов, %		
		ИБС	ИБС+СД/НТГ	p
Ген <i>ITGB3</i>	TT	51,9 (44,1; 62,8) (n = 57)	61,0 (49,2; 76,9) (n = 38)	0,025
	TC+CC	53,6 (40,7; 70,8) (n = 40)	45,2 (29,1; 58,4) (n = 10)	0,249
Ген <i>NOS3</i>	TT	48,4 (42,5; 60,8) (n = 35)	64,6 (56,0; 78,1) (n = 15)	0,019
	TC	51,6 (37,2; 64,7) (n = 40)	55,1 (40,9; 72,6) (n = 30)	0,639
	CC	62,3 (48,9; 72,2) (n = 22)	79,9 (61,5; 80,0) (n = 3)	0,452

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 T-786C гена *NOS3*, G681A 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 T-786C гена *NOS3* позволит прогнозировать неблагоприятное течение ИБС, а совместный учет с полиморфизмом G681A 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 РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи, опубликованные в журналах, рекомендованных ВАК

1. Аллель D гена ангиотензинпревращающего фермента – возможный фактор риска развития рестеноза после коронарного стентирования у больных ишемической болезнью сердца / Т. Ю. Реброва, Э. Ф. Муслимова, С. А. Афанасьев, Т. Н. Сергиенко, А. Н. Репин // Клиническая медицина. – 2012. – Т. 90, № 11. – С. 24–26.

2. Ассоциация полиморфизмов генов *ACE*, *NOS3*, *ITGB3* и *P2RY12* с уровнем общего холестерина и глюкозы у женщин трудоспособного возраста Западно-Сибирского региона / Э. Ф. Муслимова, Т. Ю. Реброва, В. Н. Серебрякова, С. А. Афанасьев, И. А. Трубачева // Дальневосточный медицинский журнал. – 2015. – № 2. – С. 78–84.

3. Влияние полиморфизма G681A гена *CYP2C19* на эффективность клопидогреля при эндоваскулярном лечении ишемической болезни сердца в сочетании с сахарным диабетом 2 типа / А. Н. Репин, Т. Н. Сергиенко, Э. Ф. Муслимова, С. А. Афанасьев // Российский кардиологический журнал. – 2015. – Т. 126, № 10. – С. 81–85.

4. Разработка фундаментальных аспектов формирования морфофункциональных изменений миокарда при сердечной недостаточности / С. А. Афанасьев, М. В. Егорова, Д. С. Кондратьева, А. Ф. Канев, Т. Ю. Реброва, В. А. Луговский, Э. Ф. Муслимова // Сибирский медицинский журнал (г. Томск). – 2015. – Т. 30, № 2. – С. 44–49.

5. Резистентность к клопидогрелу и полиморфизмы генов *P2RY12* и *GP3IIA* у больных хронической ишемической болезнью сердца / Т. Ю. Реброва, Э. Ф. Муслимова, С. А. Афанасьев, Т. Н. Сергиенко, А. Н. Репин // Клиническая медицина. – 2013. – Т. 91, № 8. – С. 29–31.

6. I/D полиморфизм гена ангиотензинпревращающего фермента у больных ИБС разного пола и возраста / Т. Ю. Реброва, Э. Ф. Муслимова, Н. В. Панова, В. Н. Серебрякова, Е. Е. Комарова, С. А. Афанасьев, А. А. Гарганеева, И. А. Трубачева // Российский кардиологический журнал. – 2014. – Т. 114, № 10. – С. 77–81.

Публикации в материалах научных мероприятий

1. Ассоциация полиморфизма генов ACE, ITGB3 и P2Y12 с риском развития тромбозов и рестенозов после коронарного стентирования / Э. Ф. Муслимова, С. А. Афанасьев, Т. Ю. Реброва, Т. Н. Сергиенко, А. Н. Репин // Материалы Отчетной научной сессии НИИ кардиологии. – Томск, 2012. – С. 67–68.

2. Влияние курения на взаимосвязь полиморфизмов генов ITGB3 и CYP2C19 с факторами риска ишемической болезни сердца у мужчин / Э. Ф. Муслимова, Т. Ю. Реброва, Т. Н. Сергиенко, С. А. Афанасьев, А. Н. Репин // Материалы всероссийской науч-практ. конф. / Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2014. – № 3. – С. 66.

3. Влияние полиморфизма генов рецепторов тромбоцитов и цитохрома P450 на эффективность антиагрегантов у пациентов с хронической ИБС / А. Н. Репин, Э. Ф. Муслимова, Т. Н. Сергиенко, Т. Ю. Реброва, Афанасьев С.А. // Материалы всероссийской конф. – Москва, 2015.

4. Муслимова, Э. Ф. Взаимосвязь полиморфных вариантов генов ITGB3, P2RY12, CYP2C19 с факторами риска неблагоприятного течения ишемической болезни сердца / Э. Ф. Муслимова // Сборник тезисов семинара молодых ученых. – Томск, 2014. – С. 20–22.

5. Муслимова, Э. Ф. Генотип DD гена ACE как фактор риска инфаркта миокарда / Э. Ф. Муслимова // Материалы всероссийской конф. молодых учёных. – Томск, 2013. – С. 80–81.

6. Муслимова, Э. Ф. Инсерционно-делеционный полиморфизм гена ангиотензин-превращающего фермента и риск развития рестеноза после коронарного стентирования у больных ИБС / Э. Ф. Муслимова // Сборник статей 13 ежегодного семинара молодых ученых – Томск, 2012. – С. 30–31.

7. Муслимова, Э. Ф. Роль инсерционно-делеционного полиморфизма гена ангиотензин-превращающего фермента в развитии рестенозов у больных ишемической болезнью сердца после коронарного стентирования / Э. Ф. Муслимова, Т. Н. Сергиенко // Материалы II-й Всероссийской интернет-конф. – Казань, 2011. – С. 147–148.

8. Муслимова, Э. Ф. I/D полиморфизм гена ACE и рестенозы стентов коронарных артерий у больных хронической ИБС / Э. Ф. Муслимова //

Тезисы IV Ежегодной науч.-практ. конф. молодых ученых и специалистов / Бюллетень ФЦСКЭ им. В. А. Алмазова.– 2012. – Приложение 1. – С. 24.

9. Особенности эффективности антиагрегантной терапии у больных ИБС в сочетании с тревожно-депрессивными расстройствами / Т. Н. Сергиенко, Е. В. Лебедева, Э. Ф. Муслимова, А. Н. Репин, Т. Г. Нонка // Тезисы Российского национального конгресса кардиологов. – Москва, 2015. – С. 571–572.

10. Полиморфизм гена ACE и риск развития инфаркта миокарда и рестеноза стентированных артерий / Э. Ф. Муслимова, Т. Ю. Реброва, Т. Н. Сергиенко, В. Н. Серебрякова, С. А. Афанасьев, А. Н. Репин, И. А. Трубачева // Материалы всероссийской науч.-практ. конф. – Кемерово, 2012. – С. 74–75.

11. Полиморфизмы генов ACE, HPA1 и P2RY12 и факторы риска осложнений после стентирования коронарных артерий / Э. Ф. Муслимова, Т. Ю. Реброва, Т. Н. Сергиенко, С. А. Афанасьев, А. Н. Репин // Материалы Российского национального конгресса кардиологов. – Санкт-Петербург, 2013. – С. 388.

12. Полиморфизмы генов ITGB3 и P2Y12 рецепторов тромбоцитов и резистентность больных хронической ИБС к клопидогрелу / Э. Ф. Муслимова, Т. Ю. Реброва, Т. Н. Сергиенко, С. А. Афанасьев, А. Н. Репин // Материалы Российского нац. конгресса кардиологов. – Москва, 2012. – С. 321.

13. Полиморфизм G681A гена CYP2C19 и факторы риска осложнений у больных ИБС / Э. Ф. Муслимова, Т. Ю. Реброва, Т. Н. Сергиенко, С. А. Афанасьев, А. Н. Репин // Материалы международной конф. – Москва, 2014. – С. 18.

14. Полиморфизм T-786C гена eNOS3 как фактор риска развития ишемической болезни сердца / Э. Ф. Муслимова, Т. Ю. Реброва, Т. Н. Сергиенко, В. Н. Серебрякова, А. Н. Репин, И. А. Трубачева, С. А. Афанасьев // Материалы V Съезда кардиологов СФО. – Барнаул, 2013. – С. 166–167.

15. Распределение полиморфных вариантов гена P2RY12 среди больных ИБС с различной агрегационной активностью тромбоцитов на фоне клопидогрела / Э. Ф. Муслимова, Т. Ю. Реброва, Т. Н. Сергиенко, С. А. Афанасьев, А. Н. Репин // Материалы I Всерос. науч.-практ. конф. молодых ученых. – Барнаул: Изд-во ГБОУ ВПО АГМУ Минздравсоцразвития России, 2012. – С. 47–48.

16. Роль инсерционно-делеционного полиморфизма гена ангиотензинпревращающего фермента в развитии рестенозов у больных ишемической болезнью сердца после коронарного стентирования / Э. Ф.

Муслимова, Т. Н. Сергиенко // Тезисы II Евразийского конгресса кардиологов / Кардиология в Беларуси. – 2011. – № 5. – С. 269–270.

17. Связь полиморфизмов генов ACE, GrIIIa и P2RY12 с факторами риска ишемической болезни сердца и рестенозами стентированных артерий / Э. Ф. Муслимова, Т. Ю. Реброва, Т. Н. Сергиенко, С. А. Афанасьев, А. Н. Репин // Материалы отчетной научной сессии. – Томск, 2014. – С. 100–102.

18. The impact of the polymorphism of platelet receptor genes on the outcomes of stenting of coronary artery in patients with anxiety-depressive disorders / A. N. Repin, T. N. Sergienko, E. V. Lebedeva, E. F. Muslimova // EuroPREvent 2013 / European Journal of Preventive Cardiology. – 2013. – Vol. 20, Supplement 1. – P. 63.

19. The relation between the ACE I/D polymorphism and the risk of stent restenosis in the long term after a percutaneous coronary intervention / E. F. Muslimova, T. Yu. Rebrova, T. N. Sergienko, S. A. Afanasiev, A. N. Repin // European Heart Journal. – 2013. – № 34 (Abstract Supplement). – P. 565.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АГ – артериальная гипертензия
- АПФ – ангиотензин-превращающий фермент (АСЕ)
- АСК – ацетилсалициловая кислота
- ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка
- ИБС – ишемическая болезнь сердца
- ЛПВП – липопротеины высокой плотности
- ЛПНП – липопротеины низкой плотности
- НТГ – нарушение толерантности к глюкозе
- СД – сахарный диабет 2-го типа
- ФК – функциональный класс
- ХСН – хроническая сердечная недостаточность
- CI – confidence interval (доверительный интервал)
- CYP2C19 – cytochrome P450, subfamily IIС, polypeptide 19
- ITGB3 – integrin, beta-3
- NO – оксид азота
- NOS3 – nitric oxide synthase 3
- OR – odds ratio (отношение шансов)
- P2RY12 – purinergic receptor P2Y, G protein-coupled, 12