

ЗАХАРЬЯН ЕЛЕНА АРКАДЬЕВНА

**ВЗАИМОСВЯЗИ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ
И ЛИЧНОСТНЫХ ХАРАКТЕРИСТИК С КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫМИ
ПОКАЗАТЕЛЯМИ ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА**

3.1.20. Кардиология

3.3.3. Патологическая физиология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Работа выполнена в Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Крымский Федеральный университет имени В. И. Вернадского».

Научные консультанты: **Ушаков Алексей Витальевич** – доктор медицинских наук, профессор, **Кубышкин Анатолий Владимирович** – доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН.

Официальные оппоненты:

Панов Алексей Владимирович – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры факультетской терапии с клиникой института медицинского образования, заведующий научно-исследовательской лабораторией ишемической болезни сердца Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

Михин Вадим Петрович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой внутренних болезней №2 Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

Власов Тимур Дмитриевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патофизиологии с курсом клинической патофизиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону.

Защита диссертации состоится « ____ » _____ 2025 года в _____ часов на заседании диссертационного совета 24.2.318.02 ФГАОУ ВО «Крымский Федеральный университет имени В. И. Вернадского» Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института им. С. И. Георгиевского по адресу: 295051, г. Симферополь, бульвар Ленина, 5/7.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института им. С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский Федеральный университет имени В. И. Вернадского» по адресу: Российская Федерация, Республика Крым, 295051, г. Симферополь, бульвар Ленина, 5/7 и на сайте <https://cfuv.ru/>

Автореферат разослан « ____ » _____ 2025 г.

Ученый секретарь диссертационного совета 24.2.318.02
кандидат медицинских наук, доцент

Е.П. Смуглов

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Согласно современным данным, ишемическая болезнь сердца (ИБС) по распространенности и риску развития осложнений занимает лидирующее положение в списке наиболее значимых социальных проблем (Драпкина О. М. и соавт., 2022; Вайсман Д. М. и соавт., 2024). В связи с этим эффективная профилактика данной нозологии была признана важнейшей государственной задачей (Журавлева М. В. и соавт., 2024). Известно, что высокая распространенность сердечно-сосудистой патологии обусловлена как наследственными факторами, так и особенностями образа жизни (курение, нерациональное питание, низкая физическая активность, злоупотребление алкоголем и пр.) (Карамнова Н. С. и соавт., 2024). В то же время, роль нетрадиционных факторов в распространенности, развитии и прогрессировании болезней системы кровообращения (БСК) в настоящее время не подвергается сомнению (Naghedi A. et al., 2023; Гоманова Л. И. и соавт., 2024; Яхонтов Д. А. и соавт., 2024).

Психоэмоциональные воздействия, входящие в число ведущих факторов риска развития ИБС, оказывают влияние как на ее течение, так и прогноз (Гоманова Л. И. и соавт., 2024; Драпкина О. М. и соавт., 2024; Зеленина А. А. и соавт., 2024). В настоящий момент к ним относят: жизненно неблагоприятные и часто встречающиеся стрессовые ситуации, психологическое перенапряжение, ментальные проблемы, социально-экономический статус, уровень и характер связей в социуме и в межличностных отношениях, происходящие жизненные события, информированность о состоянии своего здоровья и отношение к нему. Имеются данные о том, что подверженность к стрессорному воздействию и реакция на него, в том или ином случае, могут значительно отличаться у различных индивидов (Гафаров В. В. и соавт., 2024; Журавлева М. В. и соавт., 2024). Помимо прочего, изучение взаимосвязи психосоциальных факторов риска и сердечно-сосудистой патологии связано с их широкой распространенностью, социальной значимостью, влиянием на трудоспособность и определяется результатами клинических, нейрохимических, нейрофизиологических исследований, свидетельствующих об общности некоторых их патогенетических механизмов (Гоманова Л. И. и соавт., 2024; Погосова Н. В. и соавт., 2024).

Известно несколько путей, которые потенциально связывают негативные психоэмоциональные расстройства с ИБС: косвенный механизм в виде поведенческих реакций, проявляющихся низкой физической активностью, приверженностью к нездоровому образу жизни, невыполнением рекомендаций врача и низкой комплаентностью к назначаемой терапии; прямой патофизиологический механизм в виде вегетативного дисбаланса, серотонинергического дефицита в нейронах, активации воспалительных реакций, повышенного тромбогенного потенциала крови и эндотелиальной дисфункции (Смулевич А. Б. и соавт., 2000; Сыркин А. Л. И. соавт., 2019; Гафаров В. В. и соавт., 2024; Marti C. N. et al., 2021). Их относительное значение до настоящего времени не установлено.

Однако оценка индивидуального риска ИБС не может быть адекватно осуществлена только при помощи традиционных или психосоциальных факторов. В последние годы выявлены новые механизмы, влияющие на развитие ИБС: генетический полиморфизм и

регуляторные механизмы функционирования генов, которые отвечают за ремоделирование сердца и сосудов, активность иммунного воспаления, липидный метаболизм, гомеостаз глюкозы и эндотелиальную функцию. Таким образом, для оценки индивидуального риска ИБС необходимо учитывать комплекс традиционных, психологических и генетических факторов (Максимов В. Н. и соавт., 2024; Яхонтов Д. А. и соавт., 2024).

В настоящее время одной из важнейших задач, стоящих перед клинической кардиологией, является поиск молекулярно-генетических предикторов ИБС и выявление новых кандидатных генов, связанных с неблагоприятным течением ИБС и развитием ее осложнений. Эффективность развития данного направления повышается при интегральной оценке медиаторов иммунного воспаления, атеротромбоза и генов-регуляторов их продукции (Абдурахманов З. М. и соавт., 2021; Барбараш О. Л. и соавт., 2024; Leite |A. R. et al., 2020; Medina-Leyte D. S. et al., 2021).

Поскольку в настоящее время кардиоваскулярные события оказывают серьезное влияние на клинические исходы и прогноз различных групп пациентов, идентификация индивидуального риска рассматривается как один из основных компонентов при разработке профилактических и лечебных мероприятий у пациентов с БСК. В крупных международных рандомизированных исследованиях доказана роль биологических маркеров как независимых предикторов неблагоприятного прогноза у больных острыми формами ИБС (Chow S. L. Et al., 2017; Wang X. Y. et al., 2020).

Однако, неоднозначность имеющихся результатов диктует необходимость поиска новых критериев, демонстрирующих еще более высокую предсказательную ценность в отношении риска развития фатальных и нефатальных осложнений, течения заболевания, мониторинга медикаментозной терапии у пациентов с хронической ИБС, в том числе исходя из психологических особенностей личности.

Степень разработанности темы исследования

Ишемическая болезнь сердца – многофакторная патология, которая по-прежнему определяет высокую заболеваемость, инвалидизацию и смертность людей работоспособного возраста (около 30% от всех летальных исходов в развитых странах) (Барбараш О. Л. и соавт., 2024; Драпкина О. М. и соавт., 2024; Погосова Н. В. и соавт., 2024). В связи с тем, что атеросклеротическое поражение сосудистой стенки является ведущим фактором развития ИБС, поиск дополнительных прогностических факторов течения коронарного атеросклероза представляется актуальной задачей.

В последние годы отечественная медицинская психология обращает все больше внимания на проблемы качества жизни больных (Алексанин С. С. и соавт., 2020; Щелкова О. Ю. и соавт., 2021; Гоманова Л. И. и соавт., 2024). Психологическая готовность пациентов к проведению лечебно-диагностических мероприятий является важным компонентом лечебно-реабилитационного процесса. Особенно актуальным в этой области становится изучение самосознания больного человека: уровня его самооценки, отношения к себе, внутренней картины болезни и причинно-следственных факторов, влияющих на становление и протекание болезни. Особенности поведенческих реакций больных во многом зависят от сформированной внутренней картины болезни и отношения к болезни (Арина Г. А. и соавт., 2009; Вассерман Л. И. соавт., 2019; Зябкина И. В., 2021).

В научной литературе описано большое количество как новых, так и полиморфных вариантов ранее известных генов, вовлеченных в развитие атеросклеротического процесса, число которых постоянно увеличивается, что, в свою очередь, приводит к существенному росту внимания к поиску и оценке факторов генетического риска развития атеросклероза (Горин И. О. и соавт., 2020; Понасенко А. В. и соавт., 2022; Женихов В. А. и соавт., 2023; Аверьянова И. В. и соавт., 2023). Принимая во внимание тот факт, что хотя клинические проявления сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) появляются, как правило, в среднем возрасте, однако процесс атерогенеза может начаться и в раннем детстве (Turgunova L. et al., 2020; Su C. et al., 2023). Результаты многочисленных эпидемиологических исследований свидетельствуют, что основные конституциональные факторы риска ССЗ, такие как атерогенные дислипидемии, артериальная гипертензия (АГ), избыточная масса тела, сахарный диабет (СД), отягощенный наследственный анамнез существуют или формируются в детском возрасте и имеют генетическую основу (Liberale L. et al., 2022; Naghedi A. et al., 2023). Эндотелиальная дисфункция, воспаление, нарушенный метаболизм липопротеинов и гомоцистеина, а также дисфункциональная коагуляция и фибринолиз, играющие важную роль в развитии атеросклеротических поражений, регистрируются с детского возраста (Котова Ю. А. и соавт., 2021). Показана значимая роль биомаркеров субклинического воспаления в прогрессировании атеросклероза при хронической ИБС, остром коронарном синдроме (ОКС), периферическом атеросклерозе и в развитии повторных сердечно-сосудистых событий (Самолук М. О. и соавт., 2019; Хлынова О. В. и соавт., 2020; Тимофеев Ю. С. и соавт., 2024; Attiq A. et al., 2024).

Таким образом, проведенный нами анализ литературных источников отечественных и зарубежных авторов продемонстрировал наличие единичных работ, в результате которых получены часто противоречивые данные. Более того, нами не обнаружено данных по определению ассоциативных связей между маркерами субклинического воспаления, признаками эндотелиальной дисфункции, окислительного стресса, апоптоза и психологическими особенностями пациентов при различном характере течения ИБС. Дальнейшее развитие указанного направления предусматривает необходимость оптимизации методов лабораторной диагностики, генетических исследований и психологического тестирования для улучшения оказания специализированной помощи данной категории больных.

Цель исследования:

Установить связи между клиническими, функциональными, молекулярно-генетическими и психологическими показателями у лиц, страдающих ишемической болезнью сердца, и определить их значимость для характера течения и прогноза заболевания.

Задачи исследования:

1. Изучить клинические, биохимические, молекулярно-генетические и инструментальные маркеры, ассоциированные с наличием ишемической болезни сердца и различной выраженностью атеросклеротического поражения коронарных артерий.
2. Провести анализ взаимосвязи маркеров неспецифического субклинического воспаления (фактора некроза опухоли-альфа, высокочувствительного С-реактивного белка,

нейтрофильно-лимфоцитарного соотношения) с различным течением ишемической болезни сердца.

3. Изучить взаимосвязи концентрации эндокана, эндоглина, фактора дифференцировки роста-15, нейрегулина-1, маркеров апоптоза Вах, Bcl-2, Bcl2/Bax, TRAIL, p53 в сыворотке крови с клинико-инструментальными характеристиками пациентов с ишемической болезнью сердца.

4. Изучить ассоциации молекулярно-генетических маркеров rs16944 и rs1143634 гена IL1 β , rs2070744 гена eNOS, rs5370 гена EDN1, VNTR IL1RN, отражающих состояние и функцию клеток сосудистого русла, с наличием ишемической болезни сердца.

5. Проанализировать ассоциации определенных типов отношения к болезни, преобладающих стратегий стресс-совладающего поведения, смысложизненных ориентаций, уровня жизнестойкости и толерантности к неопределенности с характером течения ишемической болезни сердца.

6. Провести анализ взаимосвязей различных личностных особенностей пациентов с ишемической болезнью сердца между собой, сравнить полученные результаты пациентов с данными группы контроля (здоровых добровольцев).

7. Определить комплекс наиболее значимых факторов, влияющих на прогрессирование коронарного атеросклероза у пациентов с ишемической болезнью сердца.

Научная новизна

В проведенном исследовании впервые у пациентов с ИБС применен мультимаркерный подход, основанный на определении значимости клинических, лабораторных и генетических показателей в течении ИБС, что позволяет эффективно использовать комплекс лабораторных показателей при скрининге пациентов за счет оценки различных патогенетических механизмов.

Определен комплекс наиболее значимых факторов в оценке выраженности коронарного атеросклероза, на основании определения которых предложен скрининговый метод ранней лабораторной диагностики, в том числе, в амбулаторных условиях для диспансерного наблюдения и назначения персонализированного лечения. По результатам регрессионного анализа с включением таких двух показателей, как фактор дифференцировки роста-15 (GDF-15) и эндокан, было предложено уравнение расчета баллов по шкале SYNTAX, которое позволяет с помощью двух лабораторных маркеров прогнозировать выраженность атеросклеротического поражения коронарных артерий (КА) у пациентов с ИБС. Впервые выявлена прямая корреляционная связь между концентрацией эндокана в сыворотке крови и факторами, усиливающими апоптоз.

Впервые показано уменьшение сывороточных значений нейрегулина-1 по мере увеличения выраженности атеросклеротического поражения КА, а также более низкие его концентрации у пациентов с фибрилляцией предсердий и аневризмой левого желудочка в сравнении с пациентами без указанной патологии.

Впервые выявлены генотипы и аллельные сочетания в генах IL1 β , eNOS, EDN1, а также частота вариабельных tandemных повторов гена IL1RN, ассоциированные с ИБС в Крымском регионе. Результаты исследования демонстрируют вовлеченность молекулярно-генетических особенностей данных генетических локусов в развитие патологического

процесса, что может быть использовано в качестве прогностического критерия развития ИБС и вероятных последующих осложнений.

На большой когорте пациентов с ИБС выявлены характерные типы отношения к болезни (ТОБ) в зависимости от клинических и функциональных особенностей пациентов, определены преобладающие копинг-стратегии, уровень смысловых ориентаций, толерантности к неопределенности и жизнестойкости, отражающие личностный уровень больных.

Впервые у пациентов с ИБС выявлено преобладание тревожной и паранойяльной реакций на болезнь и снижение толерантности к неопределенности. Также впервые показано, что пациенты с ИБС реже используют такие стратегии совладания со стрессом, как конфронтация, поиск социальной поддержки, планирование решения проблемы, положительная переоценка, чем представители группы контроля. Впервые показано, что пациенты с постоянной формой фибрилляции предсердий значимо реже больных с синусовым ритмом используют копинг-стратегии «конфронтация» и «планирование решения проблемы», тем самым избегая активных действий для преодоления сложных ситуаций.

Впервые у больных с ИБС накануне кардиохирургических вмешательств продемонстрирована высокая распространенность дезадаптивных ТОБ, выявлены изменения в смысловой сфере, уровне жизнестойкости, толерантности к неопределенности.

С помощью многофакторного линейного регрессионного анализа показана взаимосвязь выраженности атеросклеротического поражения КА с 11 изученными показателями, из которых 3 являлись факторами патогенеза заболевания (GDF-15, p53, эндокан), а еще 8 – психологическими характеристиками пациентов.

Сопоставление выявленных изменений молекулярных маркеров и психологических особенностей личности обосновывает необходимость разработки методических рекомендаций с целью выявления показаний для проведения своевременной психокоррекции. Проведенные исследования показали, что раннее включение в реабилитационную программу пациентов с ИБС методов когнитивно-поведенческой психотерапии и оптимизация кардиологического мониторинга будет способствовать улучшению оказания медико-социальной помощи данному контингенту населения.

Теоретическая и практическая значимость результатов исследования

Полученные в работе данные о взаимосвязи между 10 молекулярными маркерами, особенностями течения ИБС и различной выраженностью атеросклеротического поражения КА позволяет эффективно использовать данный лабораторный комплекс при скрининге пациентов с целью определения состояния различных звеньев атерогенеза.

Предложенное нами уравнение расчета выраженности коронарного атеросклероза является важным практическим инструментом, который может повысить эффективность стратификации риска прогрессирования атеросклеротического поражения КА у пациентов с ИБС. На основании этих данных разработан способ неинвазивной диагностики выраженности атеросклеротического поражения коронарных артерий, привлекательный своей невысокой стоимостью, безопасностью и простотой использования в амбулаторных условиях.

Проведение генетической диагностики дает возможность для выявления риска развития ИБС, способствует раннему началу проведения профилактических и лечебных мероприятий с целью снижения сердечно-сосудистых рисков и развития осложнений.

В настоящей работе изучена распространенность, механизмы влияния, клиническая и прогностическая значимость ТОВ, преобладающих копинг-стратегий, уровня осмысленности жизни, жизнестойкости и толерантности к неопределенности у пациентов с ИБС, в том числе перед проведением плановых ЧКВ и АКШ. Выявлены наиболее значимые паттерны психоэмоционального и функционального статуса пациентов, а также влияние субклинического воспаления, эндотелиальной дисфункции, апоптоза на течение ИБС при различных психологических особенностях личности в Крымском регионе. Полученные результаты свидетельствуют о целесообразности разработки и внедрения в деятельность практического здравоохранения специальных программ, направленных на раннее выявление показаний для проведения психокоррекции, а также разработки методов когнитивно-поведенческой терапии, что представляется важным как с терапевтической целью, так и в плане сокращения экономических затрат системы здравоохранения.

Таким образом, комплексный подход, сочетающий клинические, функциональные, молекулярно-генетические и психологические методы, позволил не только получить среднегрупповые характеристики функциональных и психосоматических показателей, но и установить статистически доказанные взаимосвязи между функционально важными генотипами, патогенетически значимыми молекулярными маркерами, выявить группы факторов, показательных с точки зрения количественной оценки риска развития и прогрессирования атеросклеротических процессов у пациентов с ИБС.

Методология и методы исследования

Методологической основой диссертационного исследования послужили труды отечественных и зарубежных авторов в области изучения процессов атерогенеза и аспектов ведения пациентов с ИБС в контексте их психологического статуса. Объектом данной работы явились лица с ИБС (n=242) и здоровые добровольцы (n=44), которым для реализации поставленных задач проводилось клиническое, лабораторное, инструментальное и психологическое обследование на базе Многопрофильного республиканского медицинского центра ГБУЗ РК «Республиканская клиническая больница им. Н.А. Семашко» и Центральной научно-исследовательской лаборатории (ЦНИЛ) Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института им. С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского». Для статистической обработки результатов использовались универсальные статистические программы.

Положения, выносимые на защиту

1. Наличие у пациентов более тяжелого течения ишемической болезни сердца ассоциируется с высокими сывороточными концентрациями фактора некроза опухоли-альфа, С-реактивного белка, фактора дифференцировки роста-15, эндокана, которые положительно коррелируют с выраженностью атеросклеротического поражения КА согласно баллам по шкале SYNTAX, функциональным классом сердечной недостаточности

и стенокардии, толщиной комплекса интима-медиа сонных артерий и возрастом пациентов. Показатели sEng положительно коррелируют с эхокардиографическими признаками гипертрофии левого желудочка, размерами левого предсердия, толщиной комплекса интима-медиа сонных артерий и степенью артериальной гипертензии.

2. Наличие у пациентов одного или нескольких инфарктов миокарда в анамнезе, стенокардии, хронической аневризмы левого желудочка и постоянной формы фибрилляции предсердий ассоциируется с более низкими сывороточными концентрациями нейрегулина-1, причем уменьшение его показателей происходит пропорционально увеличению функциональных классов сердечной недостаточности и стенокардии, увеличения объема левого желудочка и тяжести систолической дисфункции. Низкая сывороточная концентрация нейрегулина-1 отрицательно коррелирует с баллами по шкале SYNTAX, положительно – с возрастом пациентов.

3. Большая выраженность атеросклеротического поражения коронарных артерий и изменений ряда клинко-инструментальных характеристик (толщина комплекса интима-медиа, функциональные классы сердечной недостаточности и стенокардии, фракция выброса и размеры левого желудочка, количество шунтов при аортокоронарном шунтировании, возраст пациентов) ассоциируется с высокими сывороточными концентрациями Вах и p53, низкими – Bcl-2, Bcl-2/Bax и TRAIL.

4. Аллельный вариант Т и гомозиготное носительство ТТ однонуклеотидного полиморфизма rs16944 гена IL1 β являются факторами предрасположенности к развитию ишемической болезни сердца. Аллельное гомозиготное сочетание ТТ однонуклеотидного полиморфизма rs1143634 гена IL1 β ассоциируется с ишемической болезнью сердца; аллель С имеет протективный эффект. Носительство и сочетание более коротких аллелей (1 и 1/1) VNTR-маркеров IL1RN ассоциируется со снижением вероятности, а гомозиготное носительство 4-й аллели (4/4) является фактором, предрасполагающим к развитию ишемической болезни сердца. Носительство аллели Т, как и аллельные сочетания GT и TT гена EDN1, а также мутантная аллель Т и гомозиготное сочетание ТТ в гене eNOS ассоциируются с ишемической болезнью сердца. Наличие гетерозиготного генотипа СТ однонуклеотидного полиморфизма rs2070744 гена eNOS обладает протективным в отношении развития ишемической болезни сердца эффектом.

5. Анализ ключевых компонентов психологического статуса, таких как жизнестойкость, толерантность к неопределенности, копинг-стратегии, смысложизненные ориентации и типы отношения к болезни важен для выявления особенностей их влияния на течение ишемической болезни сердца и ее прогноз.

6. Углубленное изучение молекулярно-генетических особенностей совместно с основными компонентами психологического статуса пациентов с ишемической болезнью сердца играет важную роль в разработке патогенетически обоснованных терапевтических подходов и индивидуализированных стратегий психологической поддержки данной категории пациентов.

Степень достоверности и апробация результатов

Степень достоверности результатов обусловлена достаточным объемом обследуемой когорты, применением современных методов исследования, длительностью наблюдения,

использованием адекватных поставленным задачам методов статистического анализа. Диссертация апробирована и рекомендована к защите на заседании кафедр внутренней медицины №1, внутренней медицины №2, общей и клинической патофизиологии, общественного здоровья и организации здравоохранения, базовой и клинической фармакологии, инжинирингового центра «Генетические и клеточные биотехнологии» (протокол № 1 от 25 марта 2025 г.).

Результаты исследования и основные положения диссертации были доложены в докладах и сообщениях на 63 российских и международных научных научно-практических конференциях, съездах, форумах и конгрессах, основные из которых: Межрегиональной научно-практической конференции с международным участием «Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, 2021; IX съезде кардиологов сибирского федерального округа «Решение актуальных проблем кардиологии для персонализированной медицины», Новосибирск, 2021; Международном молодежном научном форуме «Ломоносов», Москва, 2021, 2022; Конгрессе европейского общества кардиологов (ESC Congress – The Digital Experience, on-line), 2021; 37-м Международном конкурсе научно-исследовательских работ для учащихся и преподавателей РосНаука, Москва, 2021 (3 место); Научно-практической конференции «Психологические, поведенческие и социальные проблемы индивида и общества: диагностика и пути решения», Смоленск, 2021; Российском национальном конгрессе кардиологов с международным участием (Казань, 2022; Москва, 2023; Санкт-Петербург, 2024); XVII Национальном конгрессе терапевтов с международным участием, Москва, 2022; XI Евразийском конгрессе кардиологов, Москва, 2023; Второй Всероссийской конференции с международным участием «Фундаментальные аспекты атеросклероза: научные исследования для совершенствования технологий персонализированной медицины», Новосибирск, 2023; Всероссийской конференции «Противоречия современной кардиологии: спорные и нерешенные вопросы», Самара, 2023, 2024; Всероссийском научно-образовательном форуме с международным участием «Кардиология XXI века: альянсы и потенциал», Томск, 2022, 2023, 2024; Евразийском Конгрессе внутренней медицины, Москва, 2023, 2024; Международном медицинском форуме «Вузовская наука. Инновации», Финале общероссийского научно-практического мероприятия «Эстафета вузовской науки – 2024», Москва, 2024 (2 место); VII Терапевтическом форуме «Мультидисциплинарный больной», Екатеринбург, 2024; 10-й Всероссийской научно-практической конференции «Фундаментальные аспекты компенсаторно-приспособительных процессов», Новосибирск, 2024; 16-м Всемирном конгрессе по воспалению (16-th World Congress on Inflammation), Квебек, 2024; 93-м Европейском конгрессе общества изучения атеросклероза (93rd European Atherosclerosis Society Congress), Глазго, 2025; XV Юбилейном международном конгрессе «Кардиология на перекрестке наук», Тюмень, 2025; XXVIII Ежегодной Сессии «НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева», Москва, 2025.

Диссертационное исследование выполнено по проблеме современной кардиологии и патофизиологии и входит в план научно-исследовательской работы ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского» кафедры внутренней медицины №1 Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института им. С. И. Георгиевского «Роль системных иммунных, эндокринно-

метаболических и нейрофизиологических механизмов в патогенезе и клинике различных вариантов сердечно-сосудистой патологии» (№ госрегистрации АМА-А19-119032090044-5, 2019-2023 гг.) и кафедры общей и клинической патофизиологии «Патогенетические механизмы развития системных и локальных воспалительных и метаболических нарушений и обоснование подходов к коррекции на основе изучения генетического полиморфизма, функциональных и структурных изменений органов и систем» (№ госрегистрации АААА-А17-117070450081-2; 2017-2022 гг.), а также проведено при финансовой поддержке государственного задания FZEG-2023-0009 №123030700011-4 от 07.03.2023, по соглашению Минобрнауки России и ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского» № 075-01400-23-00 от 29.12.22.

Публикации результатов исследования

По результатам работы опубликовано 30 научных работ, из них 19 статей в журналах, рекомендованных перечнем ВАК РФ для публикаций основных результатов диссертационных работ на соискание ученой степени (14 из которых входят в ядро РИНЦ, имеют квартиль K1 и индексируются в базах данных Scopus/Web of Science), а также 11 работ являются материалами конференций, конгрессов, съездов и форумов.

Внедрение результатов исследования

Результаты работы апробированы и внедрены в работу кафедр внутренней медицины №1, внутренней медицины №2, пропедевтики внутренней медицины Медицинского института имени С.И. Георгиевского, кафедр социальной психологии и общей психологии и психофизиологии Института «Таврическая академия» ФГАОУ ВО «Крымский Федеральный университет имени В.И. Вернадского, а также в лечебный процесс кардиологических отделений № 1-3 структурного подразделения Кардиологический диспансер.

Личный вклад автора

В большей части исследований, представленных в работе, автор выступал в качестве главного организатора и основного исполнителя. Автор лично разработал дизайн исследования; запланировал и организовал проведение клинической, инструментальной и лабораторной части исследований; провел отбор пациентов в исследование и их клиническое обследование, заполнил информационно-регистрационные карты у 286 участников исследования, провел расчет баллов по шкале SYNTAX для всех пациентов.

Лично автором проведено психологическое тестирование всех испытуемых с помощью пяти опросников. Большая часть лабораторных данных получена в Центральной научно-исследовательской лаборатории Медицинского института им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского» в рамках совместного сотрудничества.

Автор лично провел интерпретацию клинических, психологических, инструментальных и ангиографических показателей, а также данных, полученных в результате иммуноферментного анализа специфических антител и определения молекулярно-генетических особенностей генов; провел систематизацию и аналитическую работу с базой данных в формате Excel, статистическую обработку данных, в том числе с применением специализированных статистических программ; подготовил основные

публикации по теме диссертации в журналах, рекомендованных Перечнем ВАК, а также доклады на конференциях, в которых отражены научные результаты диссертации.

Объем и структура работы

Диссертация изложена на 330 страницах компьютерного текста, текст иллюстрирован 57 таблицами и 36 рисунками. Работа состоит из введения, четырех глав (аналитический обзор литературы, материал и методы исследования, главы с результатами собственных исследований и их обсуждением), содержит заключение, выводы, практические рекомендации и список литературы, включающий 540 источников (из них 179 – работы отечественных авторов, 361 – иностранных авторов), и 5 приложений (А-Д).

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Основные выводы настоящей работы основывались на результатах анализа собственных исследований, проведенных на базе Многопрофильного республиканского медицинского центра ГБУЗ РК «Республиканская клиническая больница им. Н.А. Семашко» в период 2021-2023 гг. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского» (протокол №5 от 19.05.2022).

Для достижения поставленной в диссертационной работе цели и решения задач, согласно критериям включения и исключения, общее число вошедших в исследование составило 286 человек (242 пациента с ИБС и 44 здоровых добровольца). Возраст испытуемых варьировал в пределах от 38 до 85 лет, медиана и квартили составили 65 [59; 69] лет. Каждый обследуемый подписывал информированное согласие на обработку персональных данных в целях настоящего исследования

Критерием включения больных в исследование явилось наличие верифицированной (клинически и инструментально) ИБС. Диагноз ИБС устанавливался на основе данных жалоб, анамнеза, подтверждался результатами функциональных нагрузочных проб в соответствии с рекомендациями Российского кардиологического общества и с Международной классификацией болезней 10 пересмотра (МКБ-10). Верификация атеросклеротического поражения КА осуществлялась по данным селективной коронароангиографии с использованием шкалы SYNTAX.

Критериями не включения были: перенесенные менее 6 недель назад инфаркт миокарда (ИМ) либо острое нарушение мозгового кровообращения; любые острые и хронические воспалительные заболевания стадии обострения; хроническая болезнь почек $\geq$ III стадии (скорость клубочковой фильтрации <60 мл/мин/1,73 м²); СД обоих типов при уровне гликированного гемоглобина $>11\%$ или уровне глюкозы в течение суток $\geq 11,0$ ммоль/л; первичные и вторичные кардиомиопатии, воспалительные заболевания сердца; онкологические заболевания, заболевания крови и иммунной системы; беременность или

период лактации, психические расстройства, препятствующие контакту с больным в период наблюдения; нарушение протокола и отказ пациента от участия в исследовании.

Всем испытуемым проводилось общеклиническое исследование, рутинное лабораторное обследование, определение молекулярно-генетических особенностей генов (T-511C (rs16944) и C3953T (rs1143634) в гене IL-1 β , C-786T (rs 2070744) в гене NOS3, Lys198Asn (rs5370) в гене EDN1, число вариабельных tandemных повторов (VNTR) гена IL1RN), инструментальные исследования, включающие электрокардиографию, эхокардиографию (ЭхоКГ), цветное дуплексное сканирование экстракраниальных артерий, коронароангиографию.

Согласно поставленной цели и задачам исследования, в соответствии с разработанным дизайном, в 1 этап исследования были включены 264 человека (220 пациентов с ИБС и 44 здоровых добровольца).

Все включенные в 1 этап исследования лица были разделены на 3 группы: 1 группа – с умеренным атеросклеротическим поражением КА со значением по шкале SYNTAX менее или равным 22 баллам (124 человека); 2 группа – с выраженным атеросклерозом КА - с показателем 23-32 балла (53 человека); 3 группа – с крайне тяжелым поражением КА - с количеством баллов по шкале более 33 (43 человека) (Рисунок 1, Таблица 1).

Испытуемым 1 этапа был проведен иммуноферментный анализ для определения значений GDF-15, фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α), эндотелина (ESM-1), эндотелина (sEng), нейрегулина 1 (NRG-1), маркеров апоптоза (p53, BAX, TRAIL, Bcl-2), С-реактивного белка (СРБ).

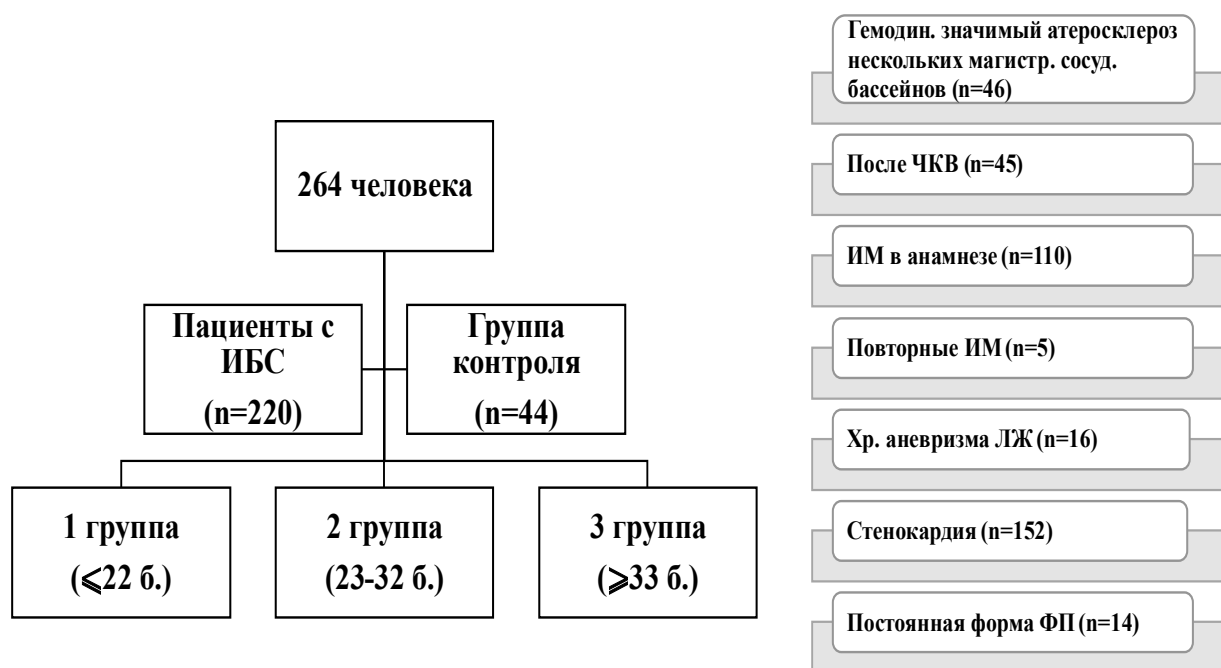


Рисунок 1. Разделение пациентов на группы согласно SYNTAX на 1 этапе исследования

Таблица 1 – Клинико-анамнестическая и лабораторно-инструментальная характеристики пациентов 1 этапа исследования

Показатели	Группа 1 (n=124)	Группа 2 (n=53)	Группа 3 (n=43)	p
Возраст (годы), (Me [Q25; Q75])	64,0 [58,0; 69,0]	66,0 [60,0; 70,0]	66,0 [60,0; 70,0]	>0,05
Мужчины/женщины, n (%)	62,0/62,0 (50/50)	42,0/11,0 (79,3/20,7)	33,0/10,0 (76,7/23,3)	<0,000 1
SYNTAX, (баллы) (Me [Q25; Q75])	12,25 [5,0; 17,0]	27,5 [24,0; 29,5]	36,25 [34,0; 40,5]	<0,000 1
Гемодин. знач. атероскл. поражение неск. магистр. сосудистых бассейнов, n (%)	20 (16,1)	11 (20,8)	15 (34,9)	<0,05
ФВ ЛЖ, % (Me [Q25; Q75])	57,0 [49,0; 62,0]	54,0 [47,0; 59,0]	52,0 [44,0; 59,0]	>0,05
Стенокардия, n (%)	72 (58,1)	41 (77,4)	35 (81,4)	<0,01
ФК 2 стенокардии, n (%)	25 (20,2)	12 (22,6)	6 (14)	>0,05
ФК 3 стенокардии, n (%)	49 (39,5)	29 (54,7)	27 (62,8)	<0,05
ФК 4 стенокардии, n (%)	-	-	4 (9,3)	<0,001
ФК 2 СН по NYHA, n (%)	44 (35,5)	14 (26,4)	6 (14,0)	>0,05
ФК 3 СН по NYHA, n (%)	80 (64,5)	39 (73,6)	31 (72,0)	>0,05
ФК 4 СН по NYHA, n (%)	-	-	6 (14,0)	<0,000 1
ИМ в анамнезе, n (%)	45 (36,3)	41 (77,4)	25 (58,1)	<0,000 1
МЖП, см (Me [Q25; Q75])	1,2 [1,1; 1,3]	1,2 [1,0; 1,3]	1,2 [1,1; 1,3]	>0,05
ЗСЛЖ, см (Me [Q25; Q75])	1,1 [1,0; 1,2]	1,0 [1,0; 1,2]	1,1 [1,0; 1,2]	>0,05
ЛП, см (Me [Q25; Q75])	4,3 [3,9; 4,8]	4,2 [3,8; 4,6]	4,2 [3,9; 4,8]	>0,05
ММЛЖ, г (Me [Q25; Q75])	217,27 [184,85; 285,49]	229,08 [195,76; 256,12]	234,45 [203,45; 265,29]	>0,05
АГ I степени, n (%)	12 (9,7)	10 (18,9)	4 (9,3)	>0,05
АГ II степени, n (%)	83 (66,9)	34 (64,2)	32 (74,4)	<0,05
АГ III степени, n (%)	18 (14,5)	5 (9,4)	3 (7)	>0,05
Постоянная форма ФП, n (%)	11 (8,9)	3 (5,7)	1 (2,3)	>0,05
ТИМ сонных артерий, см (Me [Q25; Q75])	0,8 [0,8; 0,9]	1,05 [0,9; 1,1]	0,9 [0,8; 1,0]	<0,05
Ожирение, n (%)	8 (6,5)	5 (9,4)	1 (2,3)	>0,05
Уровень глюкозы сыворотки крови, ммоль/л (Me [Q25; Q75])	5,55 [4,66; 6,52]	5,7 [5,2; 6,5]	5,8 [5,29; 6,79]	>0,05

Примечание: p отражает статистическую значимость различий при сравнении трех групп с использованием критерия Краскела-Уоллиса

Исследовательская выборка 2 этапа включала 242 пациентов с верифицированной ИБС и 44 представителя группы контроля (здоровые добровольцы). В рамках 2 этапа исследования всем пациентам и здоровым добровольцам проводили психологическое тестирование, включающее оценку ТОБ с помощью Личностного Опросника Бехтеревского

Института (ЛОБИ), стресс-совладающего поведения с помощью опросника «Способы совладающего поведения» Р. Лазаруса, С. Фолкман в адаптации и стандартизации НИПНИ им. Бехтерева (2009), определение смысложизненных ориентаций с помощью тест-опросника «Смысложизненные ориентации» Дж. Крамбо и Л. Махолик в адаптации Д. А. Леонтьева, жизнестойкости с помощью краткого теста жизнестойкости С. Мадди (Personal Views Survey, PVS III-R) в адаптации Д. А. Леонтьева, Е. И. Рассказовой и толерантности к неопределенности с помощью «Шкалы общей толерантности к неопределенности» Д. Маклейна (MSTAT-1) в адаптации Д. А. Леонтьева, Е. Н. Осина, Е. Г. Луковицкой (Рисунок 2, Таблица 2).



Рисунок 2. Дизайн 2 этапа исследования

Таблица 2 – Клинико-anamнестическая и лабораторно-инструментальная характеристики пациентов 2 этапа исследования

Показатели	Пациенты с ИБС (n=242)
Возраст (годы), (Me [Q25; Q75])	65,0 [59,0; 69,0]
Мужчины/женщины, n (%)	150,0/92,0 (62,0/38,0)
Госпитализированные на консервативное лечение, n (%)	151 (62,4)
Госпитализированные для проведения стентирования КА, n (%)	40 (16,5)
Госпитализированные для проведения АКШ, n (%)	51 (21,1)
SYNTAX, (баллы) (Me [Q25; Q75])	19,0 [12,0; 29,0]
Гемодинамически значимое атеросклеротическое поражение нескольких магистральных сосудистых бассейнов, n (%)	50 (20,7)
ФВ ЛЖ, % (Me [Q25; Q75])	55,0 [48,0; 62,0]
Стенокардия, n (%)	161 (66,5)
ИМ в анамнезе, n (%)	116 (47,9)
Давность перенесенного ИМ, мес. (Me [Q25; Q75])	24,0 [6,0; 96,0;]
Повторный ИМ в анамнезе, n (%)	5 (2,1)
Хроническая аневризма ЛЖ, n (%)	16 (6,6)
Постоянная форма ФП, n (%)	15 (6,2)
Пароксизмальная форма ФП, n (%)	24 (9,9)
ТИМ сонных артерий, см (Me [Q25; Q75])	0,9 [0,8; 1,0]
Ранее перенесенное ЧКВ, n (%)	45 (18,6)
Рестенозы после реваскуляризации, n (%)	16,0 (6,6)

Для статистической обработки данных, выраженных в дихотомической шкале, в качестве описательных статистик использовали абсолютные и относительные частоты. Для данных, представленных в порядковой или количественной шкалах, в качестве описательных статистик использовали медиану (Me) и интерквартильный размах [Q25; Q75]. Для оценки статистической значимости различий между двумя независимыми группами использовали критерий Манна-Уитни, а для оценки сдвига уровня признака в двух зависимых выборках – критерий Вилкоксона. Для оценки статистической связи между двумя признаками использовали коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Для множественных сравнений центральных тенденций в независимых выборках в случаях количественных или порядковых данных использовали критерий Краскела-Уоллиса; в качестве апостериорного критерия для последующих попарных сравнений использовали критерий Данна. Статистические сравнения долей номинальных признаков проводили с помощью критерия «хи-квадрат» Пирсона. В случае таблиц 2x2 использовали поправку Йейтса. Множественные сравнения долей номинальных признаков в независимых выборках проводили с помощью критерия «хи-квадрат» Пирсона, в качестве апостериорного критерия для попарных сравнений использовали критерий Мараскуило. Критическую область во всех случаях полагали двусторонней, а критическим уровнем статистической значимости полагали $p=0,05$. Для расчета критериев Краскела-Уоллиса и Данна использовали статистический пакет “Past”, для всех остальных расчетов, в том числе для построения модели множественной линейной регрессии – статистический пакет “Statistica Statsoft”.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Взаимосвязь концентрации фактора дифференцировки роста 15, С-реактивного белка и фактора некроза опухоли альфа с лабораторными и клинико-функциональными показателями пациентов с ишемической болезнью сердца

В результате проведенного исследования выявлена значимо большая концентрация GDF-15, СРБ и ФНО- α в группе пациентов с ИБС (723 пг/мл [579; 912]); 7,73 мг/л [6,29; 9,21] и 4,6 пг/мл [3,6; 5,8]) в сравнении с группой контроля (405 пг/мл [291; 591], 3,22 мг/л [2,15; 3,76] и 1,4 пг/мл [1,1; 2,7] соответственно, $p<0,0001$) (Рисунок 3 а-в).

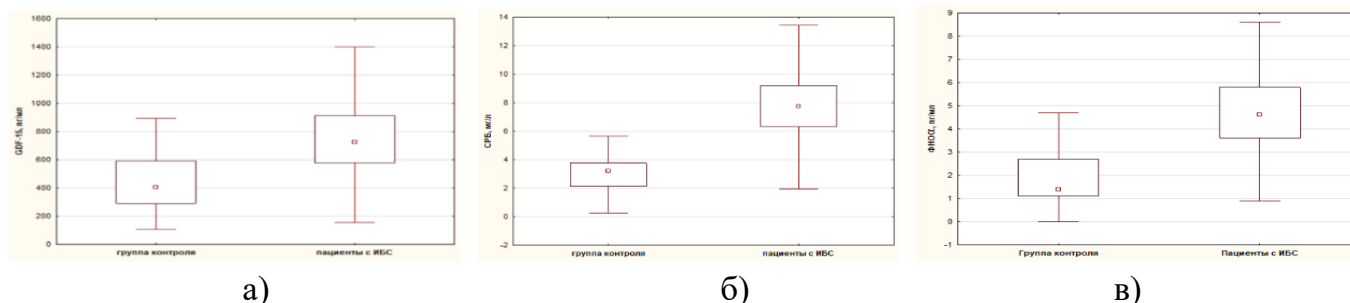


Рисунок 3 (а-в). Концентрация GDF-15 (а), СРБ (б) и ФНО- α (в) в сыворотке крови в группах контроля и пациентов с ишемической болезнью сердца

При изучении концентрации GDF-15, СРБ и ФНО- α в сыворотке крови у пациентов трех групп согласно баллам по шкале SYNTAX, обнаружена статистически значимая прямая корреляционная связь между их значениями и выраженностью поражения КА ($p<0,0001$).

При этом в группе 1 медиана уровня GDF-15 составила 613,0 пг/мл [422,5; 695,5], СРБ – 7,23 мг/л [5,64; 7,86], ФНО- α – 4,0 пг/мл [3,2; 4,8]; в группе 2 – 891,0 пг/мл [800; 944], 8,49 мг/л [7,99; 9,15] и 5,5 пг/мл [4,7; 5,9], а в группе 3 – 1245,0 пг/мл [1100; 1400], 9,99 мг/л [9,32; 11,63] и 7,05 пг/мл [5,2; 7,8] соответственно ($p < 0,0001$) (Рисунок 4 а-в).

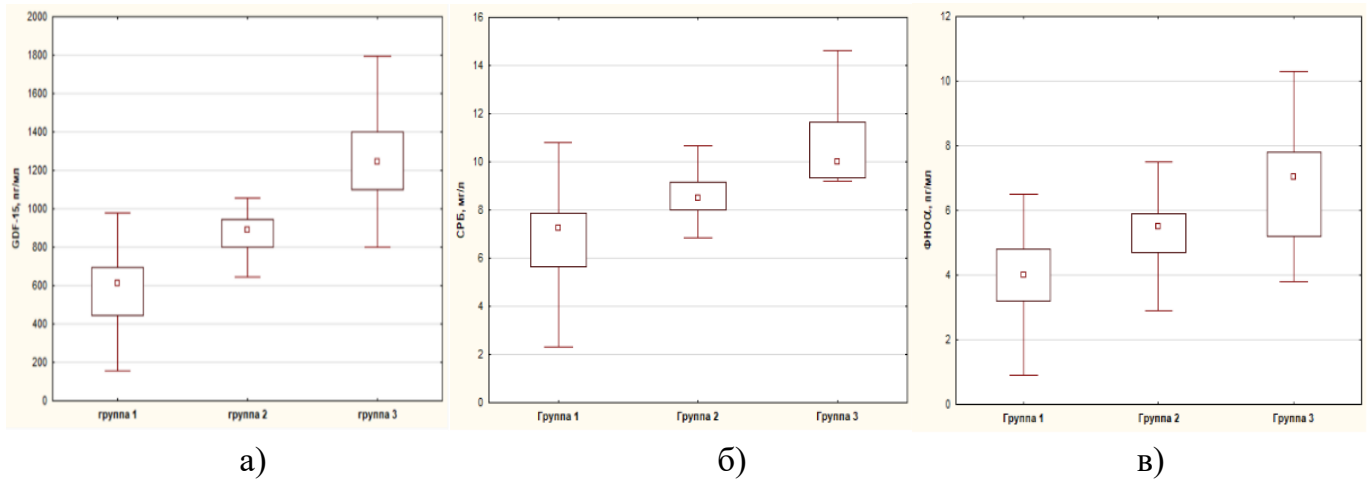


Рисунок 4 (а-в). Концентрация GDF-15 (а), СРБ (б) и ФНО- α (в) в сыворотке крови в группах согласно шкале SYNTAX

Отмечено нарастание показателей GDF-15, СРБ и ФНО- α по мере увеличения возраста ($p < 0,01$).

При обследовании пациентов с ИБС, отмечена обратная корреляционная связь между значениями фракции выброса (ФВ) ЛЖ и концентрацией GDF-15 в сыворотке крови ($r = -0,210$; $p < 0,01$) (Рисунок 5).

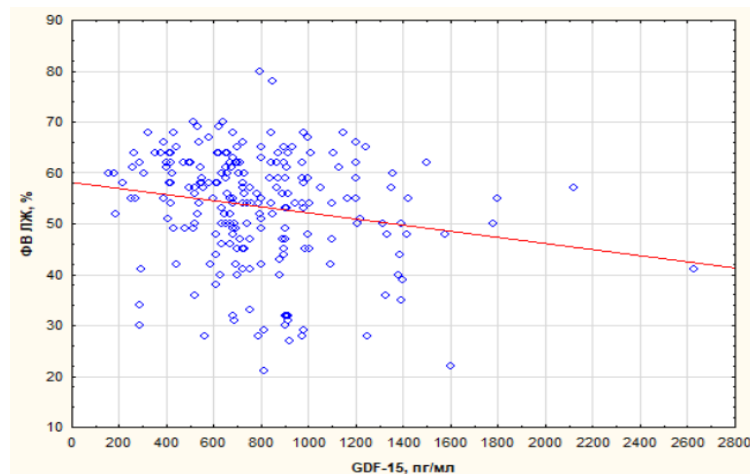


Рисунок 5. Концентрация GDF-15 в сыворотке крови в зависимости от значений фракции выброса левого желудочка

Также обращает на себя внимание обнаруженные связи между концентрацией GDF-15, СРБ и ФНО- α в сыворотке крови и рядом клинично-инструментальных и лабораторных показателей (Таблица 3).

Таблица 3 – Оценка статистической связи между клинико-инструментальными и лабораторными показателями и значениями GDF-15, СРБ и ФНО- α с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена

Показатель	GDF-15 r	p ₁	СРБ r	p ₂	ФНО- α r	p ₃
Баллы по SYNTAX	0,830	<0,0001	0,487	<0,0001	0,573	<0,0001
ТИМ	0,499	<0,001	0,179	>0,05	0,288	<0,05
ФВ ЛЖ	-0,210	<0,01	-0,092	>0,05	-0,1250	>0,05
ФК стенокардии	0,434	<0,0001	0,236	<0,001	0,233	<0,001
ФК СН по NYHA	0,307	<0,0001	0,153	<0,05	0,220	<0,01

Примечание: уровень статистической значимости корреляционной связи по коэффициенту ранговой корреляции Спирмена между показателями пациентов и значениями: p₁ - GDF-15, p₂ - СРБ, p₃ - ФНО- α

Наряду с этим, обнаружены более высокие значения показателей GDF-15, СРБ и ФНО- α у пациентов с ангинозными приступами, гемодинамически значимым поражением нескольких сосудистых бассейнов, хронической аневризмой ЛЖ, одним и несколькими ИМ, а также рестенозами (на уровне тенденции) в сравнении с исследуемыми без указанных событий в анамнезе.

При анализе нейтрофильно-лимфоцитарного соотношения с рядом клинико-инструментальных показателей, была выявлена обратная слабая высоко значимая корреляционная связь только с показателем ФВ ЛЖ ($r=-0,2347$; $p=0,0011$).

Взаимосвязь уровня нейрегулина-1 с лабораторными и клинико-функциональными показателями пациентов с ишемической болезнью сердца

В результате проведенного исследования было выявлено, что уровень NRG-1 был значительно выше в группе контроля 3,10 нг/мл [2,90; 3,80] в сравнении с показателями пациентов с ИБС (2,70 нг/мл [2,30; 3,0], $p<0,001$).

Обнаружена обратная умеренная корреляционная связь концентрации NRG-1 в сыворотке крови с выраженностью поражения КА согласно баллам по шкале SYNTAX ($r=-0,47$, $p<0,001$). При этом в группе 1 медиана уровня NRG-1 составила 2,91 нг/мл [2,50; 3,20], в группе 2 – 2,60 нг/мл [2,22; 2,80], а в группе 3 – 2,30 нг/мл [2,10; 2,54] (Рисунок 6 а-б).

Также выявлена корреляционная связь разной силы и значимости между концентрацией NRG-1 в сыворотке крови и рядом клинико-инструментальных характеристик пациентов. Отмечено, что уменьшение его показателей происходит пропорционально нарастанию ФК сердечной недостаточности ($p<0,01$), стенокардии ($p<0,001$), увеличению объема ЛЖ ($p<0,01$). Наличие у пациентов более тяжелого течения ИБС ассоциируется с низкими сывороточными концентрациями нейрегулина-1, которые отрицательно коррелируют с баллами по шкале SYNTAX ($r=-0,47$; $p<0,0001$), положительно – с возрастом пациентов ($r=0,26$; $p<0,05$).

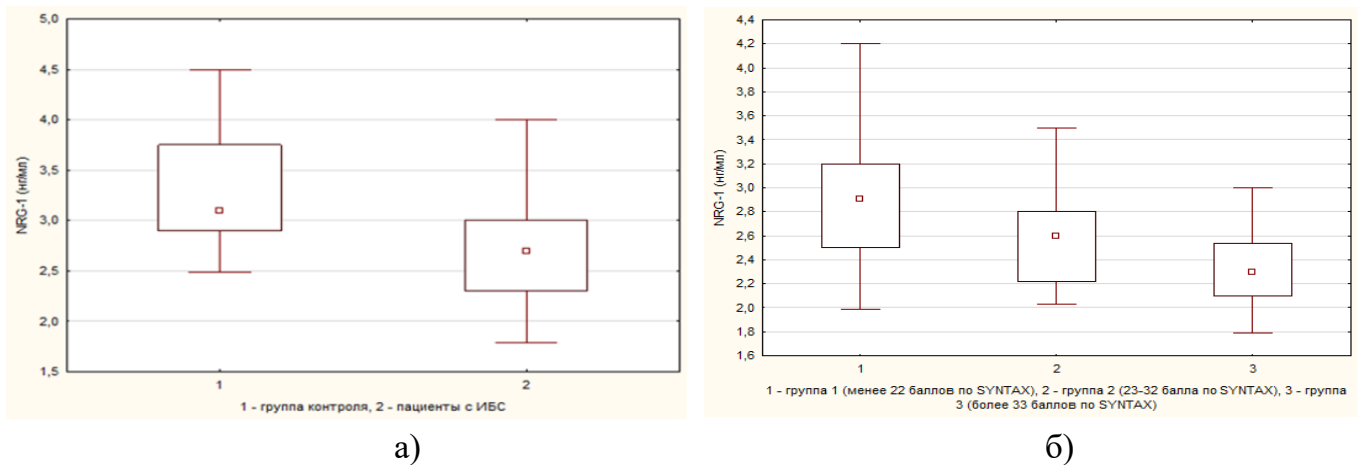


Рисунок 6 (а-б). Концентрация нейрегулина-1 в сыворотке крови пациентов с ишемической болезнью сердца и в группе контроля (а) и согласно баллам шкалы SYNTAX (б)

Обнаружена очень высоко значимая прямая умеренная корреляционная связь между значениями ФВ ЛЖ и концентрацией NRG-1 в сыворотке крови ($p < 0,001$, $r = 0,649$). Показано, что концентрации NRG-1 ниже в группе пациентов с 3 и 4 ФК сердечной недостаточности согласно классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (New York Heart Association – NYHA) в сравнении с 2 ФК ($p < 0,01$). Отмечена статистическая значимость различий между показателями NRG-1 в группах с низкой (СНнФВ) (2,10 [2,03; 2,15]), умеренно сниженной (СНунФВ) (2,30 [2,20; 2,41]) и сохраненной фракцией выброса (СНсФВ) ЛЖ (2,90 [2,70; 3,10]) ($p < 0,001$) (Рисунок 7 а-б).

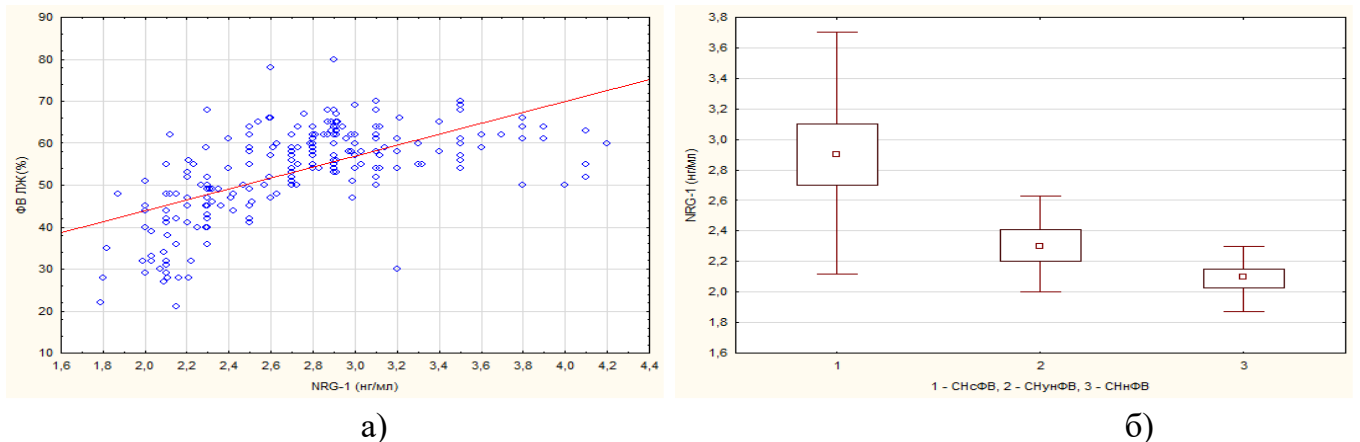


Рисунок 7 (а-б). Концентрация нейрегулина-1 в сыворотке крови в зависимости от фракции выброса левого желудочка

Необходимо отметить статистически значимо меньшую концентрацию NRG-1 в сыворотке крови в группах пациентов с наличием постоянной формы ФП ($p < 0,01$), хронической аневризмы ЛЖ ($p < 0,01$), стенокардии ($p < 0,01$), ИМ в анамнезе ($p < 0,001$), наличием нескольких острых коронарных событий в прошлом ($p < 0,05$).

Взаимосвязь концентрации факторов апоптоза с лабораторными и клиничко-функциональными показателями пациентов с ишемической болезнью сердца

При изучении концентрации маркеров апоптоза у пациентов с различной выраженностью атеросклеротического поражения КА, в том числе, в рамках клинических

особенностей течения ИБС, обнаружен ряд статистически значимых различий между группами. В результате проведенного исследования отмечена средняя корреляционная связь очень высокой значимости между показателями Bcl-2 ($r=-0,587$; $p<0,0001$), Вах ($r=0,602$; $p<0,0001$), Bcl-2/Вах ($r=-0,611$; $p<0,0001$), p53 ($r=0,656$; $p<0,0001$), TRAIL ($r=-0,637$; $p<0,0001$) и выраженностью атеросклеротического поражения КА в группах 1-3 (Таблица 4).

Таблица 4 – Значения маркеров апоптоза в сыворотке крови в зависимости от выраженности атеросклеротического поражения коронарных артерий

Показатель Me [Q25; Q75]	Группа 1 (n=124)	Группа 2 (n=53)	Группа 3 (n=43)	Группа контроля (n=44)	p
Bcl-2, нг/мл	4,0 [2,9; 4,7]	2,9 [2,4; 3,5]	2,3 [2,0; 2,6]	5,0 [4,7; 5,5]	<0,0001
Вах, нг/мл	25,25 [20,3; 32,9]	34,0 [29,0; 35,7]	36,0 [35,1; 37,0]	15,50 [15,0; 16,1]	<0,0001
p53, нг/мл	6,195 [5,38; 7,785]	8,1 [6,91; 8,81]	9,2 [8,91; 9,94]	2,79 [2,46; 3,24]	<0,0001
TRAIL, пг/мл	605,4 [417,1; 840,3]	389,2 [291,2; 512,7]	279,1 [199,8; 310,6]	1765,4 [1188,2; 1987,2]	<0,0001
Bcl-2/Вах	0,15 [0,08; 0,22]	0,09 [0,07; 0,12]	0,06 [0,06; 0,08]	0,32 [0,29; 0,36]	<0,0001

Примечание: p отражает статистическую значимость различий при сравнении трех групп с использованием критерия Краскела-Уоллиса

Выявлена ассоциативная связь выраженности атеросклеротического поражения коронарных артерий, наличия гемодинамически значимого атеросклеротического поражения нескольких сосудистых бассейнов, наличие стенокардии и ИМ в анамнезе с высокими сывороточными концентрациями Вах и p53, низкими – Bcl-2, Bcl-2/Вах и TRAIL, которые, в свою очередь, коррелировали с рядом клинко-инструментальных характеристик: отмечена положительная корреляционная связь уровня Вах и p53 с баллами по шкале SYNTAX, ФК сердечной недостаточности и стенокардии, ТИМ, количеством шунтов при АКШ и возрастом пациентов, отрицательная – с величиной ФВ ЛЖ. В свою очередь, продемонстрирована отрицательная корреляционная связь Bcl-2, Bcl-2/Вах, TRAIL с указанными клинко-инструментальными показателями, положительная – с величиной ФВ ЛЖ.

Взаимосвязь уровня специфической молекулы эндотелиальных клеток-1 и растворимого эндоглина с лабораторными и клинко-функциональными показателями пациентов с ишемической болезнью сердца

Выявлен более высокий уровень ESM-1 в группе пациентов с ИБС (18,95 нг/мл [11,51; 26,13]) в сравнении с группой контроля (5,97 нг/мл [4,38; 8,25], $p<0,0001$).

При изучении концентрации ESM-1 в сыворотке крови у пациентов трех групп согласно баллам по шкале SYNTAX, обнаружена статистически значимая умеренная

корреляционная связь между его значениями и выраженностью поражения КА ($r=0,474$; $p<0,0001$).

При этом в группе 1 медиана уровня эндокана составила 14,40 нг/мл [10,19; 19,91], в группе 2 – 20,31 нг/мл [12,75; 24,12], а в группе 3 – 32,10 нг/мл [22,12; 38,21] ($p<0,0001$) (Рисунок 8 а-в).

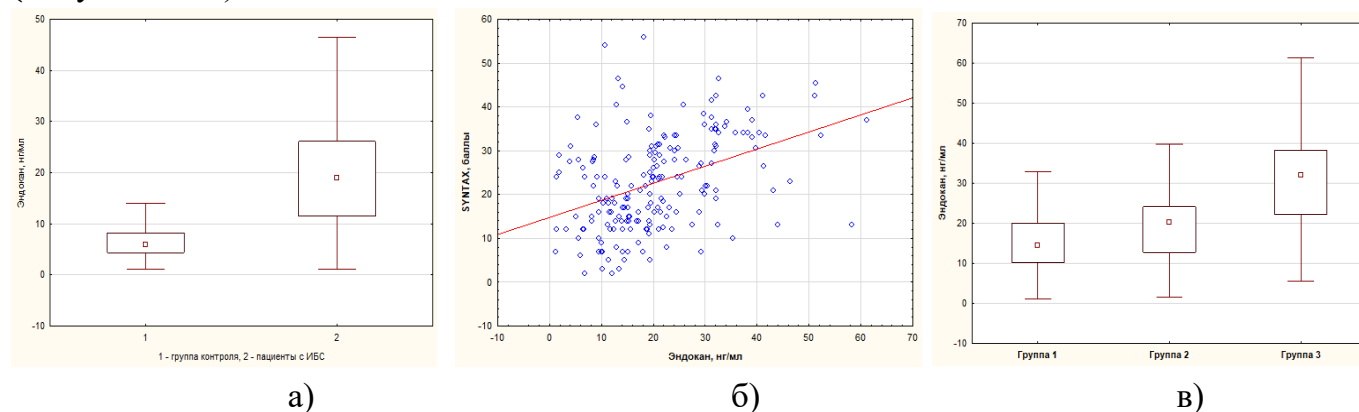


Рисунок 8 (а-в). Концентрация эндокана в сыворотке крови в группах контроля и пациентов с ишемической болезнью сердца (а), в зависимости от количества баллов по шкале SYNTAX (б) и в группах 1-3 (в)

Обнаружены взаимосвязи ряда лабораторных показателей с концентрацией ESM-1 в сыворотке крови. При этом не обнаружено статистически значимых связей между концентрацией сывороточного эндоглина и другими лабораторными маркерами (Таблица 5).

Таблица 5 – Оценка статистической связи между лабораторными показателями и значениями ESM-1 и эндоглина с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена

Показатель	r ESM-1	p_1	r sEng-1	p_2
NRG-1	-0,3957	<0,00001	0,0583	>0,05
p53	0,5602	<0,00001	-0,0281	>0,05
TRAIL	-0,5236	<0,00001	0,0403	>0,05
Bax	0,5714	<0,00001	-0,0488	>0,05
Bcl2	-0,5582	<0,00001	0,0641	>0,05
Bcl2/Bax	-0,5995	<0,00001	-0,0280	>0,05
СРБ	0,4283	<0,00001	-0,0344	>0,05
ФНО- α	0,3344	<0,00001	0,0277	>0,05
GDF-15	0,5309	<0,00001	-0,0379	>0,05
Глюкоза	0,173	<0,05	0,068	>0,05
НЛС	0,1320	>0,05	-0,0045	>0,05

Примечание: уровень статистической значимости корреляционной связи по коэффициенту ранговой корреляции Спирмена между лабораторными показателями пациентов и значениями: p_1 - ESM-1, p_2 - sEng-1

При изучении концентрации сывороточного sEng не выявлено статистически значимой корреляционной связи между его значениями и баллами по шкале SYNTAX ($p>0,05$). Отличия его концентрации между группами 1-3 также не показали статистической значимости ($p>0,05$).

Выявлена корреляционная связь разной силы и значимости между показателями ESM-1 и sEng – и рядом клинико-инструментальных характеристик (возраст, баллы SYNTAX, ТИМ, ФК стенокардии, ФВ ЛЖ, размеры полостей сердца, степень АГ), а также статистическая значимость различий их концентраций между некоторыми группами пациентов с ИБС (значимое атеросклеротическое поражение нескольких сосудистых бассейнов, ИМ в анамнезе, стенокардия, фибрилляция предсердий, ожирение).

Зависимость выраженности атеросклеротического поражения коронарных артерий от показателей низкоинтенсивного воспаления

Для оценки зависимости атеросклеротического поражения КА согласно баллам по шкале SYNTAX от лабораторных показателей субклинического воспаления был выполнен линейный многофакторный регрессионный анализ. Данная модель является приемлемой для прогнозирования.

Следует отметить, что из оцениваемых лабораторных маркеров статистически значимая связь баллов по шкале SYNTAX была выявлена только с GDF-15 ($p<0,00001$) и, в меньшей степени, с ESM-1 ($p<0,01$), в отличие от СРБ и ФНО- α ($p>0,05$).

В дальнейшем, при пересчете модели с включением только этих двух показателей (GDF-15 и ESM-1), она оставалась приемлемой для прогнозирования (Таблица 6).

Таблица 6 – Результаты многофакторного линейного регрессионного анализа связи показателей GDF-15 и эндокана с баллами по шкале SYNTAX

Показатели	β	Стандартная ошибка β	b	Стандартная ошибка b	p
Свободный коэффициент	-	-	-2,35452	1,546611	0,129391
GDF-15, пг/мл	0,652809	0,051894	0,02430	0,001932	0,000000
Эндокан, нг/мл	0,154705	0,051894	0,17061	0,057228	0,003204

Примечание: p отражает уровень статистической значимости вклада коэффициентов регрессионного уравнения

По результатам регрессионного анализа с включением указанных двух показателей также было получено уравнение расчета баллов по шкале SYNTAX: $2F = -2,355 + 0,024 \cdot \text{GDF-15, пг/мл} + 0,171 \cdot \text{ESM-1, нг/мл}$.

Исследование полиморфизма генов факторов воспаления и функционирования эндотелия у пациентов с ишемической болезнью сердца

При изучении однонуклеотидного полиморфизма промоторной области гена IL1 β C(-511)T, выявлены достоверные различия в частоте встречаемости мутантного варианта аллели в промоторной области гена IL1 β между группой контроля и у пациентов с ишемической болезнью сердца (Таблица 7).

Таблица 7 – Частоты аллельных вариантов однонуклеотидного полиморфизма C(-511)T гена IL1 β в группе пациентов с ишемической болезнью сердца и в группе контроля

Аллель	Пациенты		Группа контроля		χ^2 пациенты/группа контроля	p
	Случаи	Частота аллели	Случаи	Частота аллели		
C	200	0,4348	48	0,6000	0,0455	<0,05
T	260	0,5652	32	0,4000	0,0682	<0,05
Всего	460	1,0000	80	1,0000	0,1137	-

Примечание: p отражает статистическую значимость различий при сравнении групп с помощью критерия «хи-квадрат» Пирсона

В группе контроля основным вариантом является аллельный вариант C, в то время как в группе пациентов более чем в половине случаев – аллель T.

Анализ встречаемости аллельных сочетаний гомо- и гетерозигот в группах контроля и у пациентов с ИБС, приведенные в таблице 8, также демонстрирует, что носительство аллели T, особенно в случае гомозиготного сочетания TT, является фактором, ассоциированным с ИБС.

Таблица 8 – Частоты аллельных сочетаний однонуклеотидного полиморфизма C(-511)T гена IL1 β в группе пациентов с ишемической болезнью сердца и в группе контроля

Аллель- ное сочетание	Пациенты (n=230)				Группа контроля (n=40)				χ^2 пациенты/ группа контроля	Отн. риск (RR)
	Частота			χ^2 набл./ ожд.	Частота			χ^2 набл./ ожд.		
	Наблюдаем.		Ожи- даем.		Наблюдаем.		Ожи- даем.			
	Абс.	Доля			Абс.	Доля				
СС	56	0,2435	0,1891	0,0156	14	0,3500	0,3600	0,0003	0,0324	0,81
СТ	88	0,3826	0,4914	0,0241	20	0,5000	0,4800	0,0008	0,0276	0,76
ТТ	86	0,3739	0,3195	0,0093	6	0,1500	0,1600	0,0006	0,3342**	2,90
Всего	230	1,0000	1,0000	0,0490	40	1,0000	1,0000	0,0017	0,3942	-

Примечание: различия статистически значимы при **p<0,01

В отличие от полиморфизма промоторной зоны гена IL1 β со значительными различиями в частотах исходной и мутантной форм гена, частоты аллелей C и T в

кодирующей части гена C(+3953)T (rs 1143634) в экзоне 5 в группах контроля и пациентов с ИБС достоверно не различались ($p>0,05$) (Таблица 9).

Таблица 9 – Частоты аллельных сочетаний однонуклеотидного полиморфизма C(3953)T гена IL1 β в группе пациентов с ишемической болезнью сердца и в группе контроля

Аллель- ное сочетание	Пациенты (n=230)				Группа контроля (n=40)				χ^2 пациенты/ группа контроля	Отн. риск (RR)
	Частота			χ^2 набл./ ожд.	Частота		χ^2 набл./ ожд.			
	Наблюдаем.		Ожи- даем.		Наблюдаем.					
	Абс.	Доля			Абс.	Доля				
СС	94	0,4123	0,3691	0,0051	13	0,3250	0,4225	0,0225	0,0235	1,1946
СТ	89	0,3904	0,4769	0,0157	26	0,6500	0,4550	0,0836*	0,1037**	0,5931
ТТ	45	0,1973	0,1540	0,0122	1	0,0250	0,1225	0,0776*	1,1875**	1,5039
Всего	228	1,0000	1,0000	0,0329	40	1,0000	1,0000	0,1837	1,3147	-

Примечание: различия статистически значимы при * $p<0,05$, ** $p<0,01$

Однако в группе пациентов чаще встречалось аллельное гомозиготное сочетание ТТ, которое крайне редко выявлялось в группе контроля. Частота гетерозиготного носительства СТ при этом в группе пациентов была статистически значимо ниже в сравнении с группой контроля (Таблица 9).

При изучении однонуклеотидного полиморфизма в гене EDN1 (rs5370) в группе пациентов с ИБС более, чем в половине случаев (57,0%) регистрировалась мутантная аллель Т, в то время как в группе контроля этот показатель встречался в 32,1% ($p<0,01$). Еще более значительные различия регистрировались в частотах аллельных сочетаний: гомозиготный вариант ТТ в группе пациентов встречался наиболее часто (44,8%), значимо превышая результаты в группе контроля (2,6%) ($p<0,01$).

При исследовании встречаемости мутации C(-786)T (rs 2070744) промоторной зоны гена eNOS обнаружены статистически значимые различия в частотах дикой (С) и мутантной (Т) аллелей. В группе пациентов с атеросклерозом мутантная аллель Т составляла 61,9% при ее встречаемости в группе контроля 32,5% ($p<0,01$). Анализ частот аллельных сочетаний для данной мутации в группах контроля и пациентов также выявил значительное увеличение частоты гомозиготного сочетания ТТ у пациентов с ИБС (19,7% против 2,5% в группе контроля, $p<0,01$) и гетерозиготного СТ в группе контроля (39,0% у пациентов и 65,0% в группе контроля, $p<0,01$).

При исследовании частот встречаемости полиморфных аллелей VNTR-маркеров гена антагониста рецептора интерлейкина 1 (IL1RN) в группе пациентов с ишемической болезнью сердца при сравнении с группой контроля было показано, что 1-я аллель встречалась в группе пациентов значимо реже, чем в группе контроля (32,4% против 56,1%, $p<0,01$), а 4-я, напротив, значимо чаще (35,4% против 23,2%, $p<0,05$). Носительство и

сочетание более коротких аллелей (1 и 1/1) VNTR-маркеров IL1RN ассоциируется со снижением вероятности, а гомозиготное носительство 4-й аллели (4/4) – фактором, предрасполагающим к развитию ишемической болезни сердца.

Личностные характеристики пациентов с ишемической болезнью сердца

Отношение к болезни у пациентов с ишемической болезнью сердца

Продemonстрирована статистическая значимость различий в частоте встречаемости гармоничного, эйфорического и анозогнозического ТОБ, преобладавших среди здоровых добровольцев ($p < 0,0001$), в то время как у пациентов с ИБС преобладали паранойяльный ($p < 0,05$) и тревожный ТОБ, последний из которых выявлен на уровне тенденции ($p = 0,0628$).

Также продемонстрирована прямая корреляционная зависимость между возрастом пациентов и выявляемостью ипохондрического ($r = 0,150$; $p < 0,05$), апатического ($r = 0,20$; $p < 0,01$) и паранойяльного ($r = 0,171$; $p < 0,05$) типов, а также обратная корреляционная связь с эйфорическим ($r = -0,151$; $p < 0,05$) и анозогнозическим ($r = -0,155$; $p < 0,05$) ТОБ.

Выявлена прямая корреляционная связь между баллами SYNTAX и баллами паранойяльной реакции на болезнь ($r = 0,231$; $p < 0,001$).

Также показана обратная корреляционная связь между значением ФВ ЛЖ и баллами по шкалам обсессивно-фобического ($r = -0,1412$; $p < 0,05$), сенситивного ($r = -0,1921$; $p < 0,01$) и эгоцентрического ($r = -0,1294$; $p < 0,05$) реагирования на болезнь. Отмечена положительная корреляционная связь между количеством баллов по эргопатической шкале и давностью перенесенного ОКС ($r = 0,1359$; $p < 0,05$).

Обращают на себя внимание более высокие баллы, набранные пациентами, госпитализированными для проведения АКШ, по тревожному ($p < 0,001$), неврастеническому ($p < 0,05$), сенситивному ($p < 0,05$) и паранойяльному ($p < 0,01$) ТОБ в сравнении с группой больных, госпитализированных для консервативного лечения.

Также необходимо отметить, что у пациентов с наличием ангинозных приступов значимо реже встречался гармоничный ТОБ (3,13% против 11%, $p < 0,05$), однако чаще имел место паранойяльный ТОБ (28,75% против 15,85%, $p < 0,05$).

У пациентов со сформировавшейся хронической аневризмой ЛЖ после перенесенного ИМ чаще встречался эгоцентрический ($p < 0,01$) и реже – эйфорический ($p < 0,05$) ТОБ. При этом при наличии нескольких ИМ в анамнезе у пациентов чаще обнаруживался неврастенический ТОБ ($p < 0,05$). Выявлена большая встречаемость эгоцентрического ТОБ у пациентов с наличием пароксизмов ФП ($p < 0,05$).

Изучение стратегий совладающего поведения у пациентов с ишемической болезнью сердца

При анализе результатов опросника «Способы совладающего поведения» реже всего пациенты с ИБС, в сравнении с группой контроля, выбирали утверждения, характерные для конфронтационного копинга ($p < 0,05$), поиск социальной поддержки ($p < 0,05$), планирование решения проблемы ($p < 0,05$) и положительная переоценка ($p < 0,05$).

Отмечена обратная корреляционная связь между ФК сердечной недостаточности и баллами по шкале принятия ответственности ($r = -0,156$; $p < 0,05$), а также прямая корреляционная связь между давностью перенесенного ИМ и баллами по шкале положительная переоценка ($r = 0,270$; $p < 0,05$).

Выявлена статистическая значимость различий в частоте встречаемости копинг-стратегий между некоторыми группами пациентов (пациенты с ФП и значимым атеросклеротическим поражением нескольких сосудистых бассейнов и без указанных признаков).

При анализе взаимосвязей между количеством шунтов при проведении АКШ и преобладающими копинг-стратегиями, обнаружена обратная умеренная корреляционная связь со стратегиями конфронтации ($r=-0,4766$; $p<0,001$), дистанцирования ($r=-0,3464$; $p<0,05$), самоконтроля ($r=-0,3073$; $p<0,05$) и бегства-избегания ($r=-0,3916$; $p<0,01$), обратная очень слабая – со стратегией поиск социальной поддержки ($r=-0,1896$; $p<0,05$).

Изучение смысловых ориентаций у пациентов с ишемической болезнью сердца

Согласно данным, полученным в результате использования теста СЖО, не было обнаружено статистически значимых различий между группами пациентов с ИБС и здоровыми представителями группы контроля ($p>0,05$).

Однако отмечены более низкие значения общего показателя осмысленности жизни ($p<0,05$) и баллов по шкалам «цели в жизни» ($p<0,05$) и «локус контроля – жизнь» ($p<0,05$) у пациентов, госпитализированных с целью проведения планового хирургического вмешательства (стентирования КА либо АКШ) в сравнении с больными, поступившими для консервативного лечения.

Отмечена обратная корреляционная связь между возрастом испытуемых и большинством показателей СЖО.

При анализе баллов по шкалам опросника осмысленности жизни, отмечены различия между пациентами с постоянной и пароксизмальной формой ФП ($p<0,05$) в сравнении с больными без нарушений ритма.

Так, у пациентов с постоянной формой ФП отмечены меньшие значения общего показателя осмысленности жизни, баллов по шкалам «цели в жизни» и «процесс жизни», в то время как у пациентов с пароксизмальной формой ФП продемонстрированы меньшие значения по шкалам «локус контроля – я» и «локус контроля – жизнь» в сравнении с пациентами с синусовым ритмом.

При наличии у пациентов хронической аневризмы ЛЖ также отмечены меньшие значения общего показателя осмысленности жизни ($84,0 [79,0; 98,0]$), чем в группе больных без указанного осложнения ($98,5 [84,0; 113,0]$, $p<0,05$).

Изучение жизнестойкости у пациентов с ишемической болезнью сердца

В ходе исследования не было обнаружено статистически значимых различий между группами пациентов с ИБС и здоровыми представителями группы контроля ($p>0,05$).

Однако, обнаружена обратная корреляционная связь общего балла, характеризующего уровень жизнестойкости ($r=-0,161$, $p=0,020$), и балла по шкале «вовлеченность» ($r=-0,203$, $p=0,003$) с возрастом испытуемых.

Изучение толерантности к неопределенности у пациентов с ишемической болезнью сердца

При анализе результатов тестирования по шкале толерантности к неопределенности в группе больных с ИБС выявлены статистически более низкие баллы по шкале «отношение к сложным задачам» в сравнении с группой контроля ($p < 0,01$).

Отмечена обратная корреляционная связь между возрастом испытуемых и большинством показателей толерантности к неопределенности со статистической значимостью различий по шкале «отношение к сложным задачам».

Продемонстрирована обратная корреляционная связь толерантности к неопределенности с выраженностью коронарного атеросклероза у пациентов с ИБС ($r = -0,158917$; $p = 0,03213$) (Рисунок 10).

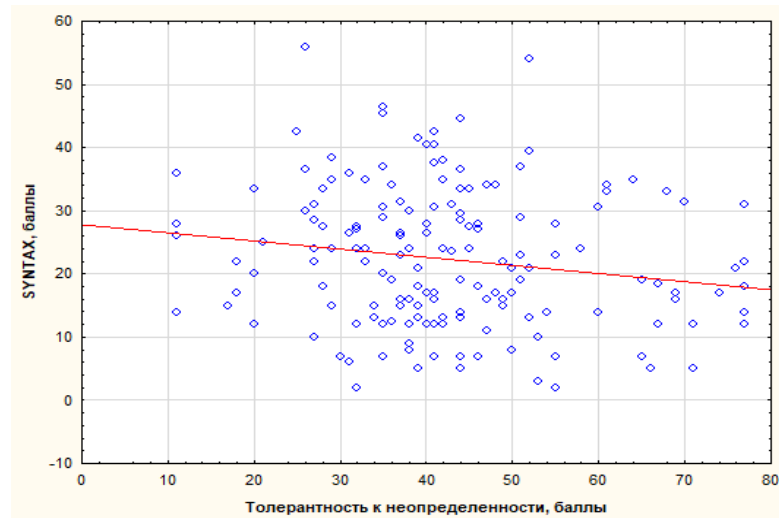


Рисунок 10. Значение толерантности к неопределенности у пациентов в зависимости от выраженности коронарного атеросклероза согласно шкале SYNTAX

Выявлено снижение общего показателя толерантности к неопределенности ($p < 0,05$) и баллов по шкале «отношение к новизне» ($p < 0,05$) среди пациентов с рестенозами после перенесенного ранее ЧКВ.

Отмечены меньшие значения толерантности к неопределенности у пациентов, поступивших для проведения планового хирургического вмешательства (стентирования КА либо АКШ) в сравнении с больными, госпитализированными с целью консервативного лечения ($p < 0,01$).

Изучение взаимосвязей между различными психологическими характеристиками у пациентов с ишемической болезнью сердца

При анализе соотношения значений шкал в профиле ТОБ и копинг-механизмов продемонстрирована обратная корреляционная связь между ипохондрическим ТОБ и копинг-стратегией «поиск социальной поддержки», прямая корреляционная связь между obsессивно-фобическим и эргопатическим ТОБ и стратегией «бегство/избегание»; эйфорическим и анозогнозическим – и стратегией «положительная переоценка» ($p < 0,05$).

При анализе соотношения ТОБ и показателей шкал смысловых ориентаций, обнаружена статистически значимая прямая корреляционная связь эйфорического, гармоничного, анозогнозического и обратная связь ипохондрического, меланхолического,

апатического, неврастенического, обсессивно-фобического и эгоцентрического ТОВ с большинством шкал опросников СОЖ и жизнестойкости ($p < 0,05$).

Рассматривая соотношение ТОВ и показателей толерантности к неопределенности, восемь из тринадцати ТОВ имели корреляционные связи со шкалой «отношение к новизне»: тревожный, ипохондрический, меланхолический, апатический, неврастенический, сенситивный и эгоцентрический – отрицательную, эйфорический ТОВ – положительную корреляционную связь ($p < 0,05$).

При изучении стратегий стресс-совладающего поведения, обнаружена прямая корреляционная связь таких стратегий, как «поиск социальной поддержки», «планирование решения проблемы» и «положительная переоценка» с баллами по всем шкалам опросника СЖО ($p < 0,05$). Стратегии «конфронтация» и «бегство/избегание» имели обратную корреляционную связь, а «планирование решения проблемы» и «положительная переоценка» – прямую корреляционную связь с большинством шкал опросника жизнестойкости ($p < 0,05$).

При анализе взаимосвязей стресс-совладающего поведения с показателями толерантности к неопределенности, обнаружена прямая корреляционная связь копинг-стратегий «планирование решения проблемы» и «положительная переоценка» с большинством шкал опросника толерантности к неопределенности ($p < 0,05$).

Продemonстрирована прямая очень высоко значимая корреляционная связь между всеми шкалами осмысленности жизни и всеми показателями жизнестойкости ($p < 0,0001$).

С помощью многофакторного линейного регрессионного анализа показана взаимосвязь выраженности атеросклеротического поражения КА с 11 изученными показателями, из которых 3 являлись факторами патогенеза заболевания (GDF-15, p53, эндокан), а еще 8 – психологическими характеристиками пациентов. Показано, что паранойяльный, обсессивно-фобический типы отношения к болезни и стратегии стресс-совладающего поведения «самоконтроль» и «конфронтация» напрямую зависели от степени выраженности атеросклеротического поражения коронарных артерий. Все выше сказанное демонстрирует, что помимо патогенетических молекулярных механизмов, лежащих в основе развития и прогрессирования атеросклероза, крайне значима роль психологических факторов, которые оказывают влияние на течение ИБС опосредованно, в основном через эмоциональную реакцию личности (чувства, переживания, настроение), отрицательно сказываются на течении заболевания и, возможно, могут оказывать влияние на результаты лечения больных с ИБС.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ факторов, ассоциированных с наличием ИБС, показал значимость одновременного количественного определения ряда биомаркеров, характеризующих различные этапы атерогенеза, как и выявления личностных характеристик пациентов. В проведенном исследовании подтверждена тесная взаимосвязь активации процессов апоптоза и воспаления в процессах формирования атеросклероза и развития ИБС. Показано, что ключевыми триггерами взаимосвязи этих процессов могут быть GDF-15 и эндокан. Так,

Проведенное исследование позволило определить наиболее значимые лабораторные показатели в оценке выраженности коронарного атеросклероза, в результате чего нами было выведено уравнение расчета, которое может быть использовано в качестве скринингового метода ранней неинвазивной лабораторной диагностики, в том числе, в амбулаторных условиях. Также в результате генетического исследования были выявлены генотипы и аллельные сочетания в генах IL1 β , eNOS, EDN1, а также частота вариабельных tandemных повторов гена IL1RN, ассоциированные с ИБС. Представленные данные позволяют оценивать вовлеченность генетических особенностей в развитие патологического процесса в сосудистой стенке и могут лечь в основу разработки методов превентивной медицины.

Анализируя психологические особенности личности пациентов с ИБС, нами продемонстрирована необходимость индивидуального подхода к построению реабилитации и психологического сопровождения данной категории больных. При проведении психологического тестирования с помощью пяти тест-опросников у пациентов с ИБС выявлена значимость субъективного переживания симптомов заболевания. Показано, что нарушения ритма, клинические проявления сердечной недостаточности, факт предстоящего оперативного вмешательства, наличие постинфарктных осложнений приводят к истощению личностных ресурсов по преодолению болезни, что может стать безусловным препятствием на пути к выздоровлению, отразиться на приверженности к лечению, что в результате приведет к негативным последствиям, более тяжелому течению заболевания и отягощенному прогнозу.

Полученные в результате данные позволяют эффективно использовать описанный комплекс молекулярно-генетических и психологических методик с целью персонафицированного скрининга пациентов с ИБС для выявления показаний как для своевременного клинического обследования, так и проведения психокоррекционных мероприятий, что будет способствовать оптимизации оказания медико-социальной помощи данному контингенту населения и сократит экономические затраты системы здравоохранения.

Выводы

1. У пациентов с ишемической болезнью сердца в сравнении со здоровыми добровольцами выявлены большие концентрации фактора дифференцировки роста 15, эндокана, фактора некроза опухоли альфа и С-реактивного белка ($p < 0,0001$). Высокие концентрации данных маркеров ассоциируются с большей выраженностью атеросклеротического поражения коронарных артерий по шкале SYNTAX ($p < 0,0001$). Отмечается нарастание показателей по мере прогрессирования сердечной дисфункции ($p < 0,05$), увеличения функционального класса стенокардии ($p < 0,01$), толщины комплекса интима-медиа ($p < 0,05$), возраста пациентов ($p < 0,01$). Наличие у пациентов гемодинамически значимого атеросклеротического поражения нескольких магистральных сосудистых бассейнов ($p < 0,05$), инфаркта миокарда в анамнезе ($p < 0,05$), стенокардии ($p < 0,01$) хронической аневризмы левого желудочка ($p < 0,05$ для фактора дифференцировки

роста 15) и ожирения ($p < 0,05$ для эндокана) ассоциируется с более высокими сывороточными концентрациями данных лабораторных маркеров.

2. В группе контроля обнаружена большая концентрация нейрегулина-1 в сравнении с пациентами с ишемической болезнью сердца ($p < 0,001$). Низкие концентрации нейрегулина-1 ассоциируются с большей выраженностью атеросклеротического поражения коронарных артерий по шкале SYNTAX ($p < 0,001$). Наличие у пациентов инфаркта миокарда в анамнезе ($p < 0,0001$), стенокардии ($p < 0,01$), хронической аневризмы левого желудочка ($p < 0,05$) и постоянной формы фибрилляции предсердий ($p < 0,05$) ассоциируется с более низкими сывороточными концентрациями нейрегулина-1, причем уменьшение его показателей происходит пропорционально увеличению функционального класса стенокардии ($p < 0,001$), увеличения объема левого желудочка ($p < 0,01$) и тяжести сердечной дисфункции ($p < 0,01$).

3. При наличии ишемической болезнью сердца большая выраженность атеросклеротического поражения коронарных артерий согласно шкале SYNTAX ассоциируется со снижением концентрации Bcl-2 ($p < 0,0001$), Bcl-2/Bax ($p < 0,0001$) и TRAIL ($p < 0,0001$) и повышением – Bax ($p < 0,0001$) и p53 ($p < 0,0001$). Выявлено, что большая толщина комплекса интима-медиа ($p < 0,001$), высокие функциональные классы стенокардии ($p < 0,0001$) и сердечной недостаточности ($p < 0,01$), а также наличие гемодинамически значимого атеросклеротического поражения нескольких магистральных сосудистых бассейнов ($p < 0,001$) и постинфарктного кардиосклероза ($p < 0,0001$) ассоциируются с увеличением в крови апоптотических факторов и снижением антиапоптотических, что свидетельствует о состоянии внутриклеточного метаболизма в клетках, участвующих в патологическом процессе.

4. Наличие у пациентов гемодинамически значимого атеросклеротического поражения нескольких магистральных сосудистых бассейнов ($p < 0,0001$) и постоянной формы фибрилляции предсердий ($p < 0,05$) ассоциируется с более высокими сывороточными концентрациями эндоглина. Отмечается увеличение показателей данного маркера по мере нарастания гипертрофии левого желудочка ($p < 0,05$), размеров левого предсердия ($p < 0,05$), толщины комплекса интима-медиа ($p < 0,01$) и степени артериальной гипертензии ($p < 0,0001$).

5. При оценке предиктивной значимости сывороточных концентраций маркеров низкоинтенсивного воспаления с помощью линейного регрессионного анализа у пациентов с ишемической болезнью сердца, только уровни фактора дифференцировки роста 15 ($\beta = 0,651$; $b = 0,026$; $p < 0,0001$) и эндокана ($\beta = 0,155$; $b = 0,171$; $p < 0,01$) были независимо связаны с выраженностью атеросклеротических процессов коронарного русла, что легло в основу разработанного метода малоинвазивной диагностики выраженности коронарного атеросклероза.

6. Наличие аллельного варианта T ($p < 0,05$) и гомозиготное носительство TT ($p < 0,01$) однонуклеотидного полиморфизма rs16944 гена IL1 β , а также гомозиготное сочетание TT ($p < 0,01$) нуклеотидного полиморфизма rs1143634 в 5-м экзоне гена IL1 β ассоциируются с ишемической болезнью сердца. Носительство и сочетание более коротких аллелей (1 и 1/1) VNTR-маркеров гена IL1RN ассоциируется со снижением вероятности ($p < 0,01$), а гомозиготное носительство и сочетание более длинных аллелей (4 и 4/4) – фактором,

предрасполагающим к развитию ишемической болезни сердца ($p < 0,01$). Наличие аллельного варианта Т ($p < 0,01$) и носительство генотипов GT ($p < 0,01$) и TT ($p < 0,01$) гена EDN1 в положении +5665 (rs5370), а также мутантная аллель Т и гомозиготное сочетание TT в гене eNOS ($p < 0,01$) ассоциированы с ИБС. Наличие гетерозиготного генотипа СТ однонуклеотидного полиморфизма rs2070744 гена eNOS обладает протективным эффектом в отношении развития ИБС (39,0% у пациентов и 65,0% в группе контроля, $p < 0,01$).

7. У пациентов с ишемической болезнью сердца чаще встречаются дезадаптивные типы отношения к болезни ($p < 0,05$) в сравнении с группой контроля, в которой преобладают гармоничная, эйфорическая и анозогнозическая реакции на болезнь ($p < 0,0001$). Пациенты с ишемической болезнью сердца редко используют такие стратегии совладания со стрессом, как конфронтация, поиск социальной поддержки, планирование решения проблемы и положительная переоценка ($p < 0,05$). Паранойяльный и обсессивно-фобический типы отношения к болезни, снижение интереса и эмоциональной насыщенности жизни, пессимистичный настрой и склонность к рефлексии были прямо связаны с выраженностью атеросклеротического поражения коронарных артерий ($p < 0,05$). Нарушения ритма, клинические проявления сердечной недостаточности, факт предстоящего оперативного вмешательства, наличие постинфарктных осложнений приводят к истощению личностных ресурсов по преодолению болезни.

8. Определение патогенетически значимых биомаркеров, выявление генотипов и аллельных сочетаний генов, а также оценка личностных характеристик пациентов позволило расширить понимание роли ряда молекулярных и психологических факторов в формировании и выраженности клинических проявлений ишемической болезни сердца. Установленные в работе патогенетические звенья и психологические особенности пациентов при данной нозологии являются основой для совершенствования лечебных подходов в рамках развития персонализированной медицины.

Практические рекомендации

1. С целью повышения объективности и информативности оценки выраженности коронарного атеросклероза, рекомендуется определение биомаркеров, отражающих такие различные звенья атерогенеза, как низкоинтенсивное воспаление (ФНО- α , СРБ, GDF-15), эндотелиальная дисфункция (ESM-1, sEng, NRG-1), апоптоз (Bcl2, Bax, p53, TRAIL).

2. Для стратификации риска развития ИБС рекомендуется определение генетических факторов (однонуклеотидных полиморфизмов rs16944 и rs1143634 гена IL1 β ; rs5370 гена EDN1; rs2070744 гена eNOS; VNTR-маркеров гена IL1RN). Гомозиготное носительство TT однонуклеотидных полиморфизмов rs16944 и rs1143634 гена IL1 β , а также наличие аллельного варианта Т и носительство генотипов GT и TT в гене EDN1 (rs5370) и аллельное сочетание TT в гене eNOS ассоциированы с ИБС. Наличие гетерозиготного генотипа СТ однонуклеотидного полиморфизма rs2070744 гена eNOS, а также носительство и сочетание более коротких аллелей (1 и 1/1) VNTR-маркеров гена IL1RN обладают протективным эффектом в отношении развития ИБС.

3. Рекомендован к использованию «Способ неинвазивной диагностики выраженности атеросклеротического поражения коронарных артерий» с уравнением расчета как метод

ранней лабораторной диагностики выраженности атеросклеротического поражения коронарных артерий, в том числе, в амбулаторных условиях. Способ включает расчет по уравнению, выведенному на основании регрессионного анализа с включением в него показателей фактора дифференцировки роста 15 и эндотоксина ($2F = -2,355 + 0,024 * GDF-15$, пг/мл + $0,171 * ESM-1$, нг/мл), что позволяет оценить выраженность атеросклероза КА у пациентов с ИБС в рамках диспансерного наблюдения и назначения персонализированного лечения.

4. Учитывая ассоциацию конвенционных и неконвенционных факторов риска в развитии ИБС, обосновано проведение психометрического тестирования с использованием валидизированных тест-опросников с количественной оценкой результатов в качестве скрининга с целью выявления показаний для проведения своевременной психокоррекции и методов когнитивно-поведенческой психотерапии. Работа психолога с пациентами ИБС должна включать в себя диагностику внутренней картины болезни, личностных реакций на ситуацию заболевания, особенностей переживания симптомов, связанных с заболеванием.

5. Психологическое консультирование и сопровождение пациентов с ИБС, которое подразумевает тесное партнерство психолога и врача, рекомендовано для снижения уровня тревожности и нивелирования чувства беспомощности в предоперационном периоде.

6. В программы непрерывного медицинского образования для врачей терапевтических специальностей рекомендуется включение изучения особенностей личностных характеристик пациентов с ИБС для оптимизации оказания медико-социальной помощи данному контингенту населения.

Перспективы дальнейшей разработки темы исследования

Результаты проведенного исследования, продемонстрировавшего роль биомаркеров, характеризующих различные этапы атеросклеротического процесса, генотипов и аллельных сочетаний в генах, ассоциированных с ИБС, а также выявление личностных характеристик больных могут рассматриваться как фундамент для разработки и оптимизации диагностических и терапевтических подходов к пациентам с ИБС в рамках персонализированной медицины.

В частности, с целью совершенствования диагностики и прогнозирования развития атеросклеротического процесса на основе созданной модели целесообразно продолжить разработку программного приложения автоматизированной системы с использованием моделей машинного обучения и искусственного интеллекта для раннего прогнозирования атеросклеротического поражения коронарных артерий, доступное для практического здравоохранения.

Основой для совершенствования лечебных стратегий должны стать поиск и создание новых таргетных препаратов, оказывающих воздействие на показанные в проведенном исследовании ключевые точки патогенеза атеросклероза с последующей оценкой эффективности их применения. Кроме того, новым направлением для улучшения лечебных стратегий может стать разработка подходов к коррекции психологического статуса с последующей оценкой эффективности проводимого лечения в зависимости от методик психологической коррекции.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи, опубликованные в журналах, рекомендованных ВАК

1. Захарьян, Е. А. Современные представления о диагностической роли биомаркеров эндотелиальной дисфункции и возможностях ее коррекции / Е. А. Захарьян, Е. С. Агеева, Ю. И. Шрамко [и др.] // **Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний**. – 2022. – Т. 11, № S4. – С. 194-207.
2. Захарьян, Е. А. Показатели матриксной металлопротеиназы-9 и интерлейкина-1 бета у пациентов с ишемической болезнью сердца при различной выраженности коронарного атеросклероза / Е. А. Захарьян, Ю. И. Шрамко, Е. С. Агеева [и др.] // **Таврический медико-биологический вестник**. – 2022. – Т. 25, № 4. – С. 16-21.
3. Захарьян, Е. А. Влияние однонуклеотидных полиморфизмов генов IL1 β , EDN1 и NOS3 на индивидуальный генетический профиль пациентов с ишемической болезнью сердца в Республике Крым / Е. А. Захарьян, О. Ю. Грицкевич // **Вестник современной клинической медицины**. – 2023. – Т. 16, № 6. – С. 31-36.
4. Захарьян, Е. А. Копинг-стратегии и отношение к здоровью у пациентов кардиологического профиля / Е. А. Захарьян, Р. Э. Ибрагимова // **Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний**. – 2022. – Т. 11, № 4. – С. 7-12.
5. Ибрагимова, Р. Э. Современный взгляд на роль фактора роста и дифференцировки 15 в генезе, течении и исходах патологии сердечно-сосудистой системы / Р. Э. Ибрагимова, Е. А. Захарьян // **Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний**. – 2023. – Т. 12, № 3. – С. 211-219.
6. Захарьян, Е. А. Взаимосвязь фактора дифференцировки роста 15 с лабораторными и клинико-функциональными показателями пациентов с ишемической болезнью сердца / Е. А. Захарьян, Р. Э. Ибрагимова // **Атеросклероз**. – 2023. – Т. 19, № 3. – С. 283-286.
7. Захарьян, Е. А. Диагностическая значимость эндокана и эндоглина как маркеров эндотелиальной дисфункции при патологии сердечно-сосудистой системы / Е. А. Захарьян, Е. С. Агеева, Ю. И. Шрамко [и др.] // **Вестник современной клинической медицины**. – 2023. – Т. 16, № 1. – С. 89-94.
8. Захарьян, Е. А. Нейтрофильно-лимфоцитарное соотношение у больных с ишемической болезнью сердца / Е. А. Захарьян, Р. Э. Ибрагимова // **Уральский медицинский журнал**. – 2023. – Т. 22, № 1. – С. 51-56.
9. Захарьян, Е. А. Взаимосвязь маркеров апоптоза с выраженностью атеросклеротического поражения коронарных артерий и клинико-инструментальными характеристиками пациентов с ишемической болезнью сердца / Е. А. Захарьян, И. И. Фомочкина // **Российский кардиологический журнал**. – 2023. – Т. 28, № 11. – С. 74-81.
10. Захарьян, Е. А. Взаимосвязь уровня ростового фактора дифференцировки 15 с лабораторными и клинико-функциональными показателями пациентов с ишемической болезнью сердца / Е. А. Захарьян // **Кардиоваскулярная терапия и профилактика**. – 2023. – Т. 22, № 5. – С. 25-32.

11. Захарьян, Е. А. Отношение пациента к болезни как предиктор ее течения и исхода / Е. А. Захарьян, Е. В. Черный // **Клиническая медицина**. – 2023. – Т. 101, № 11. – С. 538-548.
12. Захарьян, Е. А. Связь уровня эндокана сыворотки крови с показателями апоптоза и выраженностью атеросклеротического поражения коронарных артерий у пациентов с ишемической болезнью сердца / Е. А. Захарьян, О. Ю. Грицкевич, Р. Э. Ибрагимова, П. Е. Григорьев // **Кардиология**. – 2023. – Т. 63, № 11. – С. 12-20.
13. Захарьян, Е. А. Определение типов реагирования на заболевание у пациентов с ишемической болезнью сердца / Е. А. Захарьян, А. В. Ушаков, И. В. Зябкина [и др.] // **Казанский медицинский журнал**. – 2023. – Т. 104, № 2. – С. 302-310.
14. Захарьян, Е. А. Взаимосвязь фактора некроза опухоли альфа с клинико-функциональными показателями пациентов с ишемической болезнью сердца / А. В. Ушаков, Е. А. Захарьян, П. Е. Григорьев, И. Г. Коросташовец // **Таврический медико-биологический вестник**. – 2024. – Т. 27, № 2. – С. 43-48.
15. Захарьян, Е. А. Апоптоз кардиомиоцитов как фактор развития ишемической болезни сердца / Е. А. Захарьян, Ю. И. Шрамко, А. М. Арзуманян, Е. Р. Головина // **Вестник современной клинической медицины**. – 2024. – Т. 17, № 2. – С. 98-103.
16. Захарьян, Е. А. Уровень нейрегулина-1 в сыворотке крови у пациентов с ишемической болезнью сердца: клинико-патогенетические аспекты / Е. А. Захарьян, А. В. Ушаков // **Кардиоваскулярная терапия и профилактика**. – 2024. – Т. 23, № 1. – С. 34-40.
17. Захарьян, Е. А. Применение искусственных нейронных сетей для изучения роли комплекса биомаркеров в течении атеросклеротического процесса коронарных артерий у пациентов с ишемической болезнью сердца / Е. А. Захарьян, М. А. Руденко, М. С. Радковская, В. А. Радковский // **Таврический медико-биологический вестник**. – 2025. – Т. 28, № 1. – С. 14-24.
18. Захарьян, Е. А. Анализ взаимосвязи маркеров низкоинтенсивного воспаления с выраженностью атеросклеротического поражения коронарного русла / Е. А. Захарьян, А. В. Ушаков, П. Е. Григорьев, К. Д. Малый // **Бюллетень сибирской медицины**. – 2025. – Т. 24, № 1. – С. 96-104.
19. Захарьян, Е. А. Смыслжизненные ориентации пациентов с ишемической болезнью сердца / Е. А. Захарьян, И. В. Зябкина // **Кардиоваскулярная терапия и профилактика**. – 2025. – Т. 24, № 3. – С. 45-41.

Тезисы, опубликованные по материалам конференций

1. Захарьян, Е. А. Роль фактора дифференцировки роста-15 при ишемической болезни сердца / Е. А. Захарьян, Р. Э. Ибрагимова // **Российский кардиологический журнал**. – 2023. – Т. 28, № S8. – С. 67-68.
2. Захарьян, Е. А. Определение однонуклеотидного полиморфизма гена END-1 у пациентов с ишемической болезнью сердца / Е. А. Захарьян, К. Д. Малый // **Терапия**. – 2024. – Т. 10, № S3(75). – С. 60.
3. Захарьян, Е. А. Оценка стратегий совладающего поведения у пациентов после имплантации искусственного водителя ритма / Е. А. Захарьян, Р. Э. Ибрагимова // **Терапия**. – 2022. – Т. 8, № S7(59). – С. 35.

4. Захарьян, Е. А. Отношения к здоровью и копинг-стратегии у пациентов кардиологического профиля / Е. А. Захарьян, Р. Э. Ибрагимова // **Атеросклероз**. – 2021. – Т. 17, № 3. – С. 14-15.
5. Захарьян, Е. А. Основные копинг-стратегии у пациентов после имплантации искусственного водителя ритма / Е. А. Захарьян, Р. Э. Ибрагимова // **Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний**. – 2021. – Т. 10, № S2. – С. 141.
6. Захарьян, Е. А. Корреляция между формированием копинг-стратегией и отношением к здоровью у пациентов с сердечно-сосудистой патологией / Е. А. Захарьян, Р. Э. Ибрагимова // **Смоленский медицинский альманах**. – 2021. – № 4. – С. 180-182.
7. Захарьян, Е. А. Ассоциации полиморфных вариантов генов IL1B, EDN1 и NOS3 с риском развития ишемической болезни сердца / Е. А. Захарьян, О. Ю. Грицкевич // Российский национальный конгресс кардиологов : материалы конгресса, Москва, 21–23 сентября 2023 года. – Москва, 2023. – С. 721.
8. Захарьян, Е. А. Уровень эндокана и эндоглина у пациентов с ишемической болезнью сердца / Е. А. Захарьян // **Российский кардиологический журнал**. – 2024. – Т. 29, № S8. – С. 159.
9. Захарьян, Е. А. Сывороточная концентрация растворимого эндоглина у пациентов с ишемической болезнью сердца / Е. А. Захарьян // **Российский кардиологический журнал**. – 2024. – Т. 29, № S9. – С. 17.
10. Zakharyan, E. A. Relationship of serum levels of inflammatory marker endocan with apoptosis and severity of atherosclerotic coronary artery lesions / A. V. Kubyshkin, E. A. Zakharyan // 16th World Congress on Inflammation (WCI2024): Final Program & Abstract Book, Quebec, 21-24 July, 2024. – Quebec, 2024. – P. 54.
11. Zakharyan, E. A. Growth differentiation factor 15 (GDF-15) is independently associated with the severity of atherosclerotic processes in the coronary arteries / E. A. Zakharyan, A. V. Kubyshkin // 93rd European Atherosclerosis Society Congress, Glasgow, 4-7 May, 2025. – Glasgow, 2025. – P. 663.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия
АКШ – аортокоронарное шунтирование
БСК – болезни системы кровообращения
ИБС – ишемическая болезнь сердца
ИМ – инфаркт миокарда
КА – коронарные артерии
КДР – конечно-диастолический размер
ЛЖ – левый желудочек
ЛОБИ – личностный опросник Бехтеревского Института
ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка
ОКС – острый коронарный синдром
ПЦР – полимеразная цепная реакция
СД – сахарный диабет
СЖО – смысловые ориентации
СНнФВ – сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса
СНсФВ – сердечная недостаточность сохраненной фракцией выброса
СНунФВ – сердечная недостаточность с умеренно сниженной фракцией выброса
СРБ – С-реактивный белок
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
ТЗСд – толщина задней стенки ЛЖ в диастолу
ТИМ – толщина комплекса интима-медиа
ТМЖПд – толщина межжелудочковой перегородки в диастолу
ТОБ – тип отношения к болезни
ФВ – фракция выброса
ФК – функциональный класс
ФНО- α – фактор некроза опухоли альфа
ФП – фибрилляция предсердий
ЧКВ – чрескожные коронарные вмешательства
ЭхоКГ – эхокардиография
ESM-1 – специфическая молекула эндотелиальных клеток-1
GDF-15 – фактор дифференцировки роста 15
NRG-1 – нейрегулин 1
sEng – растворимая форма эндоглина