ГОРБАЧ Анна Владимировна

На правах рукописи

Работа выполнена на кафедре терапии факультетской с курсом

эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой

имени Г.Ф. Ланга Государственного бюджетного образовательного

учреждения высшего профессионального образования «Первый Санкт-

Петербургский государственный медицинский университет имени

академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской

Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук.

Сергеева Елена Геннадьевна

FOKI, TAQI ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНА РЕЦЕПТОРА

ВИТАМИНА D, L162V ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНА РЕЦЕПТОРА

АКТИВАТОРА ПРОЛИФЕРАЦИИ ПЕРОКСИСОМ-АЛЬФА

У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА:

КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ СОПОСТАВЛЕНИЯ

14.01.05 – кардиология

Официальные оппоненты:

Шабров Александр Владимирович – академик РАН, заслуженный деятель науки РФ, доктор медицинских наук, профессор ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», главный научный сотрудник.

Константинов Владимир Олегович – доктор медицинских наук,

профессор кафедры госпитальной терапии и кардиологии им.

М.С. Кушаковского государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Ведущая организация: Федеральное государственное

учреждение науки Институт физиологии им. И.П. Павлова.

бюджетное

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Защита диссертации состоится «\_\_\_\_» 2016 г. в

« » часов на заседании Диссертационного совета Д 208.090.06

ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный

медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства

здравоохранения Российской Федерации (197022,Санкт-Петербург,

ул. Льва Толстого, д.6-8; тел. 8(812)338-71-04, e-mail: usovet@1spb-gmu.ru) в зале Ученого Совета.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ГБОУ

ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский

университет имени академика И.П.Павлова» Министерства

здравоохранения Российской Федерации и на сайте www.spb-gmu.ru.

Автореферат разослан « » 201\_\_\_года.

Санкт-Петербург – 2015

Ученый секретарь

диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор

Матвеев Сергей Владимирович

- 3 -

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Ишемическая болезнь сердца (ИБС) является многофакторной, полигенной патологией и занимает лидирующее место в структуре заболеваемости и смертности людей наиболее работоспособного возраста (Беркович О.А., 2002; Оганов Р.Г., 2012). Совершенствование алгоритмов ранней диагностики ИБС, выявление групп высокого риска позволяет наиболее эффективно воздействовать на модифицируемые факторы риска атеросклероза. К последним относятся артериальная гипертензия, нарушения липидного, углеводного метаболизма, медиаторы иммунного воспаления сосудистой стенки. Трансляционная активность генных сетей, ассоциированных с вышеуказанными звеньями патогенеза атеросклероза, регулируется системой ядерных рецепторов.

Рецептор витамина D (VDR) и рецептор активатора пролиферации

пероксисом-альфа (PPAR-alpha) относятся к суперсемейству ядерных

рецепторов и регулируют транскрипционную активность более

200 таргентных генов. Эти рецепторы имеют сходную доменную

структуру, механизмы активации и молекулярно-биологические эффекты

влияния на различные механизмы атерогенеза (Norman P.E., 2014).

В частности, как VDR, так и PPAR-alpha регулируют рост адипоцитов и

сотни других белков, которые участвуют в метаболизме (Vernochet, C.,

2009) и патогенезе иммунного воспаления (Delerive P., 2002;

Esposito E., 2012). В ряде исследований установлено, что активация VDR

снижает экспрессию тканевого фактора (Schmidt N. et al., 2012).

Подобным эффектом, направленным на подавление экспрессии тканевого

фактора, обладают и PPAR-alpha (Marx N., 2001). В ряде исследований

установлено, что активация VDR снижает экспрессию тканевого фактора

(Schmidt N. et al., 2012). Подобным эффектом, направленным на

подавление экспрессии тканевого фактора, обладают и PPAR-alpha (Marx

N., 2001). I. Kuipers и соавторы в 2008 году получили данные, что как

VDR, так и PPAR-alpha являются важными посредниками в регуляции

транскрипции ренина, действуют через специфические элементы в

промоторе ренина. Таким образом, PPAR-alpha и VDR обладают целым

рядом общих молекулярно-биологических механизмов действия,

имеющих отношение к патогенезу атеросклероза

Помимо генетических аспектов рассматриваются новые маркеры и медиаторы ССЗ. В последние годы дефицит витамина D рассматривается как один из новых факторов риска ишемической болезни сердца (Gouni-Berthold I. et al., 2009; Meems L.M. et al., 2011).

- 4 -

Таким образом, выявление новых молекулярных предикторов риска развития ИБС позволяет разрабатывать алгоритмы персонализированной первичной и вторичной профилактики этой многофакторной патологии.

Степень разработанности темы исследования. Данные о

взаимосвязи полиморфизма L162V гена PPAR-alpha и FokI, TaqI

полиморфизмов гена VDR с различными манифестациями атеросклероза

противоречивы. Так, по данным A. Hossein-Nezhad и соавторов (2014 год)

носительство генотипов FokI полиморфизма гена VDR не оказывало

значимого влияния на тяжесть атеросклеротического поражения

коронарных артерий. Однако в экспериментальной работе на

трансфицированных эндотелиальных клетках человека показано, что короткий белок рецептора витамина D в 1,7 раза более активен, чем длинный. В проспективном исследовании Northwick Park Heart Survey была установлена связь полиморфизма L162V гена PPAR-alpha с тенденцией к раннему развитию ишемической болезни сердца и прогрессированию коронарного атеросклероза (Flavell D.M., 2002).

Витамин D оказывает плейотропное влияние на процесс атерогенеза. В исследованиях на культурах эндотелиальных клеток установлено, что витамин D стимулирует продукцию оксида азота эндотелиоцитами (Queen L.R. et al., 2006; Molinari C. et al., 2011). Было установлено, что кальцитриол снижает экспрессию циклооксигеназы-2 и продукцию провоспалительных цитокинов эндотелиоцитами (Krishnan A.V. et al., 2010). Данные о роли витамина D в кальцификации сосудистой стенки носят противоречивый характер. С одной стороны, показано, что витамин D стимулирует поступление кальция в гладкомышечные клетки и способствует остеохондрогенезу и минерализации сосудистой стенки (Shalhoub V. et al., 2010). С другой стороны, в ряде экспериментальных исследований был установлен протективный эффект кальцитриола в отношении кальцификации сосудистой стенки (Zittermann A. et al., 2007).

Полиморфизм генов этих ядерных рецепторов и их ассоциация с

особенностями клинического течения ишемической болезни сердца в

Северо-Западном регионе Российской Федерации изучены недостаточно,

что и стало предметом настоящего исследования. Также недостаточно

изучена обеспеченность витамином D и её взаимосвязь с

распространённостью коронарного атеросклероза у больных ишемической болезнью сердца в Северо-Западном регионе Российской Федерации, поэтому изучение уровня витамина D, а также медиаторов иммунного воспаления у больных ИБС было одной из задач данной работы.

- 5 -

Цель исследования

Изучить особенности клинического течения ишемической болезни сердца, ремоделирование сердца и характер атеросклеротического поражения коронарных артерий у больных ишемической болезнью сердца – носителей FF, Ff, ff и TT, Tt, tt генотипов гена рецептора витамина D (FokI, TaqI полиморфизм) и L162L, L162V, V162V генотипов гена рецептора активатора пролиферации пероксисом-альфа.

Задачи исследования:

1. Определить и сопоставить распределение FF, Ff, ff и TT, Tt, tt генотипов и встречаемость аллелей гена рецептора витамина D (FokI, TaqI полиморфизм) и L162V, L162L, V162V генотипов гена рецептора активатора пролиферации пероксисом-альфа у больных ишемической болезнью сердца и у обследованных сопоставимого возраста без заболеваний сердечно-сосудистой системы.

2. Изучить особенности клинического течения ишемической болезни сердца у носителей FF, Ff, ff и TT, Tt, tt генотипов гена рецептора витамина D (FokI , TaqI полиморфизм) и L162V, L162L, V162V генотипов гена рецептора активатора пролиферации пероксисом-альфа.

3. Оценить ремоделирование левого желудочка и характер атеросклеротического поражения коронарных артерий у больных ишемической болезнью сердца – носителей FF, Ff, ff и TT, Tt, tt генотипов гена рецептора витамина D (FokI, TaqI полиморфизм) и L162V, L162L, V162V генотипов гена рецептора активатора пролиферации пероксисом-альфа.

4. Изучить и сопоставить уровни 25-гидроксивитамина D, интерлейкина-8, интерлейкина-10 и С-реактивного белка сыворотки крови у больных ишемической болезнью сердца – носителей FF, Ff, ff и TT, Tt, tt генотипов гена рецептора витамина D (FokI, TaqI полиморфизм) и L162V, L162L, V162V генотипов гена рецептора активатора пролиферации пероксисом-альфа.

5. На основании результатов клинико-генетического исследования выявить группы повышенного риска раннего развития ишемической болезни сердца.

Научная новизна

В работе получены новые научные данные о большей

встречаемости f аллеля (FokI полиморфизм) гена рецептора витамина D у больных ишемической болезнью сердца, чем у обследованных без заболеваний сердечно-сосудистой системы. Установлено, что f аллель

- 6 -

вышеуказанного полиморфизма ассоциируется с дебютом ишемической болезни сердца в форме инфаркта миокарда и с развитием Q-инфаркта миокарда.

Выявлено, что t аллель (TaqI полиморфизм) гена рецептора витамина D у больных ишемической болезнью сердца встречался чаще, чем в группе сравнения. t аллель вышеуказанного полиморфизма ассоциирован с дебютом заболевания в возрасте до 55 лет включительно.

Установлено, что у больных ишемической болезнью сердца – носителей L162V генотипа гена рецептора активатора пролиферации пероксисом-альфа, перенесших инфаркт миокарда, развивается более выраженное ремоделирование левого желудочка, чем у носителей L162L генотипа данного гена.

В настоящей работе впервые получены данные о том, что для

больных ишемической болезнью сердца – жителей Северо-Западного

региона РФ характерен дефицит или недостаточность витамина D

сыворотки крови. Уровень 25-гидроксивитамина D у больных

ишемической болезнью сердца ниже, чем у обследованных без заболеваний сердечно-сосудистой системы. Минимальные значения 25-гидроксивитамина D в сыворотке крови регистрировались у больных ишемической болезнью сердца с трехсосудистым атеросклеротическим поражением коронарных артерий.

Практическая значимость работы

В ходе настоящего исследования установлено, что у больных ишемической болезнью сердца в Северо-Западном регионе Российской Федерации обеспеченность витамином D низкая и ассоциирована со степенью распространённости коронарного атеросклероза, что имеет практическое значение для разработки дифференцированных алгоритмов первичной и вторичной профилактики заболевания. Выявлено, что носительство f аллеля гена рецептора витамина D (FokI полиморфизм) ассоциировано с дебютом ишемической болезни сердца в форме инфаркта миокарда. У больных ишемической болезнью сердца, перенесших инфаркт миокарда, – носителей L162V генотипа гена PPAR-alpha более выражено ремоделирование левого желудочка, чем у носителей L162L генотипа данного гена.

Основные положения, выносимые на защиту

У больных ишемической болезнью сердца встречаемость f аллеля и t аллеля (FokI, TaqI полиморфизм) гена рецептора витамина D выше, чем у обследованных сопоставимого возраста без заболеваний сердечно-сосудистой системы. Однако носительство данных аллелей не повышает риск развития ишемической болезни сердца. Встречаемость L162L

- 7 -

и L162V аллелей гена рецептора активатора пролиферации пероксисом-альфа значимо не различается у больных ишемической болезнью сердца и у обследованных сопоставимого возраста без заболеваний сердечно-сосудистой системы.

Носительство f аллеля (FokI полиморфизм) гена рецептора витамина D повышает риск дебюта заболевания с инфаркта миокарда, а носительство t аллеля (TaqI полиморфизм) гена рецептора витамина D ассоциировано с развитием ишемической болезни сердца в возрасте до 55 лет включительно.

У больных ишемической болезнью сердца, перенесших инфаркт

миокарда, – носителей L162V генотипа гена рецептора активатора

пролиферации пероксисом-альфа развивается более выраженное

ремоделирование левого желудочка, чем у носителей L162L генотипа.

Обеспеченность витамином D у больных ишемической болезнью сердца существенно ниже, чем у обследованных сопоставимого возраста без заболеваний сердечно-сосудистой системы независимо от генотипа гена рецептора витамина D (FokI и TaqI полиморфизм) и максимально снижена у пациентов с трехсосудистым стенозом коронарных артерий.

Личный вклад автора в проведенное исследование

Автор принимал личное участие в комплексном клинико-

инструментальном обследовании больных, заготовке образов плазмы

крови для иммуноферментного анализа, выделял ДНК. Автор разработал

анкеты и составил базу данных, проводил статистическую обработку

результатов. Автор самостоятельно проводил анализ литературы по теме

диссертационной работы, писал главы диссертации. Результаты

настоящей работы отражены в публикациях, в которых личный вклад автора составляет 75%.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Результаты работы доложены в форме докладов на Всероссийской

научно-практической конференции «Молекулярные основы клинической

медицины – возможное и реальное» в 2012 году; на Всероссийской

научно-практической конференции с международным участием

«Трансляционные исследования в инновационном развитии здравоохра¬

нения» в 2014 году; на научно-практической конференции с

международным участием «Диагностика и лечение ишемической болезни

сердца: от В.И. Колесова до наших дней» в 2014 году; на 82-м конгрессе

Европейского общества по изучению атеросклероза (Мадрид, 2014);

на Всероссийской научно-практической конференции «Молекулярные

основы клинической медицины – возможное и реальное» в 2015 году;

- 8 -

на II научно-практической международной конференции «Современные биотехнологии для науки и техники» в 2015 году.

Имеется 11 публикаций, 3 из которых в рецензируемых журналах.

Высокая достоверность исследований обеспечивается достаточным объемом фактического материала (422 обследованных), использованием комплекса современных методов исследований и статистической обработки данных в соответствии с поставленными задачами.

Внедрение результатов исследования

Результаты исследования внедрены в лекционный материал и учебный процесс кафедры факультетской терапии ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России.

Структура и объем диссертации

Текст диссертации изложен на 151 странице, содержит 48 таблиц и

10 рисунков. Структура диссертации представлена введением, обзором

литературы, 5 главами результатов собственного исследования,

заключением, выводами, практическими рекомендациями. Список

литературы насчитывает 258 публикаций, в том числе 28 отечественных и 230 иностранных.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

В исследование включены 303 больных (270 мужчин и

33 женщины) с верифицированным диагнозом ИБС, подписавших

информированное согласие. Критериями исключения были:

онкологическая патология, острые соматические и инфекционные заболевания, системные заболевания соединительной ткани, патология щитовидной железы, сердечная недостаточность IV функционального класса, клинически значимая патология печени и почек, прием препаратов витамина D, длительная инсоляция. Средний возраст больных ИБС составил 60,6±0,68 лет. Инфаркт миокарда в анамнезе был у 214 человек (70%). Контрольную группу составили 119 обследованных из общей популяции сопоставимого возраста без признаков заболеваний сердечно¬сосудистой системы. Критерии исключения: артериальная гипертензия, сахарный диабет, ишемическая болезнь сердца.

Для настоящего исследования была разработана анкета

клинического осмотра. В карте указывалось наличие или отсутствие традиционных факторов риска (наследственность, курение, возраст, пол, ожирение), возраст и характер дебюта заболевания, данные лабораторных и инструментальных методов исследований, базисная терапия.

- 9 -

Абдоминальный тип ожирения диагностировался согласно

рекомендациям Международной Федерации Диабета (International Diabetes

Federation, 2006), если окружность талии пациента была равна или

превышала 94 см (для мужчин) и 80 см (для женщин). Выполнялась

эхокардиография по стандартной методике на аппарате Vivid 7.

Показатели липидного спектра сыворотки крови определялись

стандартным ферментативным методом на аппарате UniCel D\*C 800

(США). КАГ выполнялась больным ИБС с дифференциально-

диагностической целью. Процедуру проводили по методике M. Judkins и

соавторов (1968) феморальным доступом. Использовались

диагностические катетеры 7F (USCI, Cordis). Съемка коронарных артерий шла с частотой 25 кадров/секунду. Использовалась дигитальная установка HICOR (фирма«Siemens»)

Геномная ДНК для исследования выделялась из лейкоцитов

периферической крови на колонках «К-СОРБ-100» фирмы «Синтол». Для

определения полиморфных вариантов PPAR-alpha проводилась

полимеразная цепная реакция (ПЦР) на автоматическом термоциклере

«MJ Research» (MJ Research Inc.) с использованием термостабильной

рекомбинантной Taq полимеразы фирмы «SibEnzyme», Новосибирск.

В каждом конкретном случае амплификация анализируемых участков

генов проводилась при определенных условиях. Проводили

рестрикционный анализ с применением вертикального электрофореза. Использовали синтетические олигонуклеотиды OOO Beagle. Для определения полиморфных вариантов гена рецептора витамина D использовали метод – ПЦР-ПДРФ на приборе «iCycler BioRad». Применяли реакционную смесь для амплификации объемом 10 мкл на одну пробу, которая включает: 2 мкл образца (Проба-ГС), 14 пМ каждого праймера (НПФ «Литех», Москва), 240 мМ дНТФ (AmpliSens, Москва), 2,5 ед. Taq-полимеразы (SibEnzyme, Новосибирск) в стандартном буфере (blue 5x AmpliSens, Москва).

Определение уровня 25(ОН)D в сыворотке крови проводилось при

помощи иммуноферментного метода с использованием анализатора

ImmunoChem-2100 и коммерческих реактивов (25(ОН)D, ids). Для

определения содержания интерлейкина-10, интерлейкина-8 использовался

«сэндвич» вариант твердофазного иммуноферментного анализа, реактивы

фирмы «Цитокин» (Россия). СРБ определяли методом

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

- 10 -

Статистический анализ

Проведена статистическая обработка результатов с использованием пакетов специализированных компьютерных программ SPSS 11.5 for Windows (SPSS Inc.) и Statistica 7.0 (StatSoft Inc.).

Анализ различия частот в двух и более независимых группах проводили при помощи точного критерия Фишера с поправкой Бонферрони с двусторонней доверительной вероятностью, с определением Odds-ratio и 95% доверительного интервала.

Для проверки однородности количественных признаков при разных

генотипах использовался однофакторный и двухфакторный

дисперсионный анализ (ANOVA) и критерий Краскала-Уоллиса с

множественными сравнениями. Проводился многофакторный

дисперсионный анализ для оценки влияния качественных признаков на зависимую переменную.

Количественные величины были представлены как среднее ± стандартная ошибка среднего.

Для анализа выборочных данных использовали непараметрические методы. Сравнение проводили по критерию U-критерий Манна-Уитни.

Для анализа зависимости количественных признаков выборочных данных из совокупностей применялся ранговый коэффициент корреляции Спирмана (rs). Статистически значимыми считались различия данных и корреляция между данными при p<0,05.

Результаты исследования и их обсуждение

FokI и TaqI полиморфизм гена рецептора витамина D был определен у 193 больных ИБС и 119 человек из общей популяции сопоставимого возраста без заболеваний сердечно-сосудистой системы. Распределение FF, Ff, ff генотипов FokI полиморфизма и TT, Tt, tt генотипов TaqI полиморфизма гена VDR в группе больных ИБС и в группе обследованных без заболеваний сердечно-сосудистой системы (CCC) значимо не различалось. Однако встречаемость f и t аллелей выше в группе больных ИБС. В группе больных ИБС встречаемость F аллеля была 0,55 (OR=0,79 (0,57÷1,1)), f аллеля – 0,45 (OR=1,26 (0,9÷1,75)). В группе обследованных без заболеваний сердечно-сосудистой системы встречаемость F аллеля была 0,59, f аллеля – 0,41 (p=0,027, таблица 1).

В группе больных ИБС встречаемость T аллеля – 0,62 (OR=0,78 (0,55÷1,09)), t аллеля – 0,38 (OR=1,28 (0,91÷1,8)). В группе сравнения встречаемость T аллеля была 0,68, t аллеля – 0,32 (p=0,02).

- 11 -

- 12 -

Таблица 1 – Распределение FF, Ff и ff генотипов и встречаемость F и f аллелей гена рецептора витамина D у больных ишемической болезнью сердца и у обследованных без заболеваний сердечно-сосудистой системы

Группы обследованных Генотип гена рецептора витамина D Встреча-емость аллеля

FF Ff ff FF Ff+ff F f

Больные ИБС (n=193) 55 (28%) 96

(50%) 42

(22%) 55 (28%) 138

(72%) 206

0,55 180 0,45

Группа

сравнения

(n=119) 45

(38%) 50 (42%) 24 (20%) 45

(38%) 74 (62%) 140 0,59 98 0,41

p 0,19 0,02 0,027

Следует отметить, что распределение различных генотипов и встречаемость аллелей FokI и TaqI полиморфизма гена VDR значимо не различались у больных с наличием или отсутствием традиционных факторов риска. Распределение FF, Ff, ff генотипов FokI полиморфизма гена VDR значимо не различалось у больных ИБС с отягощенной и неотягощенной наследственностью. Тогда как, встречаемость T аллеля в подгруппе больных с неотягощенной наследственностью была 0,65; t аллеля – 0,35. В подгруппе больных с отягощенной наследственностью частота встречаемости T аллеля была 0,58, t аллеля – 0,42 (p=0,03). В подгруппе больных ИБС с абдоминальным ожирением (АО) распределение генотипов было следующим: FF – 38 из 147 (26%), Ff – 79 из 147 (54%), ff – 30 из 147 (20%). Распределение генотипов FF, Ff, ff гена VDR в подгруппе больных ИБС без АО было следующим: FF – 15 из 39 (40%), Ff – 12 из 39 (30%), ff – 12 из 39 (30%). Полученное различие значимо (p=0,035). Содержание ОХ, ТГ, ЛПНП и ЛПВП значимо не различалось у больных ИБС – носителей FF, Ff, ff генотипов и TT, Tt, tt генотипов гена VDR.

Возраст дебюта ИБС и развития инфаркта миокарда значимо не различался у больных ИБС – носителей FF, Ff, ff генотипов гена VDR. Распределение указанных генотипов гена VDR у больных ИБС, у которых заболевание дебютировало в форме инфаркта миокарда было

следующим: FF – 15 из 82 (18%) (OR=0,38 (0,19÷0,75)), Ff – 48 из 82 (59%) (OR=1,95 (1,08÷3,51)), ff – 19 из 82 (23%) (OR=1,14 (0,56÷2,28)); сумма генотипов Ff +ff у 67 из 82 (82%), (p=0,002; OR=1,29 (1,08÷1,52), p=0,005). У больных ИБС с дебютом заболевания в форме стенокардии распределение следующее: FF – 39 из 105 (37%), Ff – 44 из 105 (42%), ff – 22 из 105 (21%). Встречаемость F аллеля в подгруппе с дебютом заболевания в форме инфаркта миокарда была 0,48 , f аллеля – 0,52. В подгруппе с дебютом заболевания в форме стенокардии встречаемость F аллеля – 0,58, f аллеля – 0,42. Встречаемость аллелей в данных подгруппах различается значимо (p=0,01, таблица 2).

Таблица 2 – Распределение FF, Ff и ff генотипов и встречаемость F и f аллелей гена рецептора витамина D у больных ишемической болезнью сердца при дебюте заболевания с инфаркта миокарда или стенокардии

Группы обследо-ванных Генотип гена рецептора витамина D Встреча-емость аллеля

FF 1 Ff | ff | FF | Ff+ff F f

Дебют

ИБС с ИМ

(n=82) 15 (18%) 48

(59%) 19

(23%) 15 (18%) 67 (82%) 78 0,48 86

0,52

Дебют

ИБС со

стенокардии

(n=105) 39

(37%) 44

(42%) 22 (21%) 39

(37%) 66

(63%) 122 0,58 88 0,42

p

0,01

0,01

0,002

Таким образом, встречаемость f аллеля у больных ИБС с дебютом заболевания в форме инфаркта миокарда была выше, чем у больных ИБС с дебютом в форме стенокардии напряжения. Носительство f аллеля повышает риск дебюта заболевания в форме инфаркта миокарда в 1,3 раза.

В подгруппе больных с развитием инфаркта миокарда с зубцом Q частота встречаемости F аллеля была 0,47 (OR=0,56 (0,32÷0,96)), f аллеля – 0,53 (OR=1,78 (1,04÷3,08)), (p=0,048). А в подгруппе с развитием не-Q-ИМ встречаемость F аллеля – 0,61, f аллеля – 0,39. Данное различие значимо (p=0,012).

В подгруппе больных с развитием ИБС до 55 лет встречаемость T аллеля – 0,59 (OR= 0,74 (0,49÷1,12)), t аллеля – 0,41 (OR=1,37 (0,89÷2,04)).

- 13 -

В подгруппе больных ИБС с развитием заболевания старше 55 лет встречаемость T аллеля – 0,66, t аллеля – 0,34. Встречаемость аллелей в подгруппах больных ИБС различается значимо (p=0,03).

Не было выявлено значимых различий в распределении изучаемых генотипов FokI и TaqI полиморфизма гена VDR у больных ИБС, перенесших ИМ с I, II и III функциональным классом сердечной недостаточности (p>0,05). Не было выявлено различий в распределении различных генотипов и встречаемости аллелей данных полиморфизма гена VDR у больных ИБС с ИММ ≥ 115г/м2 и < 115г/м2 (p>0,05). Анализ показателей фракции выброса левого желудочка, индекса массы миокарда, конечно-диастолического размера задней стенки левого желудочка и межжелудочковой перегородки, конечно-систолического и конечно-диастолического размеров левого желудочка у больных ИБС – носителей FF, Ff и ff генотипов (FokI полиморфизм) и носителей TT, Tt и tt генотипов (TaqI полиморфизм) гена рецептора витамина D значимых различий не выявил (p>0,05).

Распределение FF, Ff, ff генотипов (FokI полиморфизм) и TT,Tt ,tt генотипов (TaqI полиморфизм) гена VDR у больных ИБС в подгруппах с однососудистым, двухсосудистым и трехсосудистым поражением значимо не различалось (p>0,05). Распределение указанных генотипов у больных ИБС с поражением ПКА на разном уровне значимо не различалось (p>0,05). В подгруппе больных ИБС с дистальным поражением ПМЖВ распределение генотипов было следующим: FF – 7 из 36 (19%) (OR=0,42 (0,16÷1,14)), Ff – 24 из 36 (67%) (OR=3,27 (1,37÷7,83)) (p=0,012), ff – 5 из 36 (14%) (OR=0,46 (0,15÷1,4)). Распределение генотипов в подгруппе с проксимальным поражением было следующим: FF – 21 из 58 (36%), Ff – 22 из 58 (38%), ff – 15 из 58 (26%). Различие при таком распределении значимо (p=0,042). Таким образом, носительство FF генотипа FokI полиморфизма гена VDR ассоциировано с проксимальным поражением ПМЖВ ЛКА, тогда как носительство Ff генотипа было ассоциировано с дистальным поражением ПМЖВ ЛКА и повышает риск дистального поражения в 3,2 раза.

L162V полиморфизм гена PPAR-alpha определен у 303 больных ИБС. Средний возраст в данной группе составил 60,5±0,58 лет. ИМ перенесли 210 (69%) человек. Анализ распределения L162L и L162V генотипов и встречаемость L162 и V162 аллелей PPAR-alpha у больных ИБС и у обследованных без заболеваний сердечно-сосудистой системы не выявил значимого различия (p>0,05). Анализ распределения L162V и L162L генотипов и встречаемости L162 и V162 аллелей гена PPAR-alpha

- 14 -

у больных ИБС с отягощенной наследственностью и у больных с неотягощенной наследственностью значимых различий не выявил (p>0,05). Распределение L162L и L162V генотипов и встречаемость L162 и V162 аллелей гена PPAR-alpha у больных ишемической болезнью сердца с АО и без него значимо не различалось. Анализ показателей липидного спектра сыворотки крови у больных ИБС – носителей различных генотипов PPAR-alpha не выявил значимых различий (p>0,05).

Распределение генотипов в подгруппе больных с дебютом заболевания до 55 лет было следующим: L162L генотип – 127 из 149 (85%), L162V – 22 из 149 (25%) (OR=1,82 (0,88÷3,77)). А в подгруппе больных ИБС с развитием заболевания после 55 лет L162L генотип встречался у 137 из 150 (91%), а L162V встречался у 13 из 150 (9%). Различие при таком распределении значимо (p=0,037). Распределение генотипов в подгруппе больных с началом заболевания в форме инфаркта миокарда было следующим: L162V генотип у 21 из 117 (18%) (OR=2,59 (1,26÷5,33)) (p=0,013), L162L генотип у 96 больных ИБС из 117 (86%). А в подгруппе с дебютом заболевания в форме стенокардии следующим: V162L – 14 из 180 (8%) и L162L – 166 из 180 (92%). Различие при таком распределении генотипов значимо (p=0,0047). В подгруппе больных ИБС с дебютом заболевания в форме ИМ встречаемость аллелей: V162 – 0,09; L162 – 0,91 (OR=2,44 (1,21÷4,89)) (p=0,016). В подгруппе больных с дебютом в форме стенокардии встречаемость аллелей V162 – 0,04; L162 – 0,96 (p=0,0056). Таким образом, носительство L162V генотипа ассоциировано с дебютом ИБС до 55 лет включительно и с началом заболевания в форме ИМ.

Анализ показателей ЭхоКГ у больных ИБС – носителей различных генотипов PPAR-alpha, перенесших инфаркт миокарда, выявил значимые различия в следующих показателях. ИММ у больных ИБС – носителей L162V генотипа составил 147,7±7,01 г/ м2, у носителей L162L генотипа – 129,8±4,56г/ м2 (p=0,009) . У носителей L162V генотипа КДРЗС ЛЖ был значимо больше, чем у носителей L162L генотипа гена PPAR-alpha (11,6±0,38 и 10,6±0,14, соответственно, p=0,012). КСР ЛЖ также был больше у гетерозигот и составил 47,1±3,7мм3 , в то время как у гомозигот данная величина составила 37,4±0,9 мм3 (p=0,03). У больных ИБС – носителей L162L и L162V генотипов фракция выброса левого желудочка, КДРМЖП и КДР ЛЖ значимо не различались (p>0,05).

Следует отметить, что и у обследованных без заболеваний ССС и у больных ИБС содержание витамина D сыворотки крови ниже нормы. В обеих группах регистрировался дефицит витамина D. В группе больных ИБС содержание витамина D в сыворотке крови составило 35,57±1,25 нмоль/л, в группе сравнения – 48,96±3,19 нмоль/л. Таким

- 15 -

- 16 -

в

56

Text

образом, у больных ишемической болезнью сердца уровень 25(OH)D сыворотке крови ниже, чем в группе сравнения (p=0,000075, рисунок 1).

Vit D, нмоль /л

Группа

48,96±3,1 сравнения

P=0,000075 1

Больны

е ИБС

C

Рисунок 1– Содержание 25-гидроксивитамина D в сыворотке крови

больных ишемической болезнью сердца и обследованных

без заболеваний сердечно-сосудистой системы.

Содержание витамина D сыворотки крови у носителей FF, Ff и ff генотипов (FokI полиморфизм) и TT, Tt, tt генотипов (TaqI полиморфизма) гена VDR значимо не различалось в группе больных ИБС и обследованных без заболеваний ССС. Содержание витамина D у больных с АО (n=31) и без АО (n=53) значимо не различалось (p=0,88). Уровень витамина D у больных ИБС с АО составил 37,19±2,3 нмоль/л, а в подгруппе без АО – 36,71±1,65 нмоль/л. Не было выявлено корреляционных связей непараметрическим методом Спирмана между содержанием витамина D плазмы крови больных ИБС и показателями липидного спектра (ХС, ХС ЛПВП, ХС ЛПНП, ТГ) (p>0,05). Была выявлена непараметрическим методом Спирмана тесная положительная корреляционная связь между уровнем витамина D и ИЛ-10 (rs=0,22,p=0,037). Не было получено значимых корреляционных связей между содержанием витамина D и уровнем С-реактивного белка и интерлейкина-8 (p>0,05).

Содержание 25(OH)D сыворотки крови у больных ишемической

болезнью с различным функциональным классом сердечной

недостаточности значимо не различалось (p>0,05). У больных ИБС с I функциональным классом СН среднее значение содержания 25(OH)D

сыворотки крови было 35,45±2,32 нмоль/л, у больных ИБС с II функциональным классом – 36,50±1,81 нмоль/л, а у больных ИБС с III функциональным классом – 28,92±4,36 нмоль/л. Не было выявлено связи между содержанием витамина D сыворотки крови больных ИБС и показателями ремоделирования миокарда. Учитывались фракция выброса, ИММ, КДРЗС ЛЖ, КДРМЖП, КДР и КСР. Содержание витамина D в подгруппе больных ИБС с атеросклеротическим поражением одного коронарного сосуда составило 43,07±3,34 нмоль/л, двух сосудов – 35,09±2,96 нмоль/л, трех коронарных сосудов – 31,14±2,04 нмоль/л. Полученное различие значимо (p=0,013).

Уровень СРБ в сыворотке крови у больных ИБС был выше, чем у обследованных без заболеваний ССС (15,8±1,64 мг/л и 8,2±1,10 мг/л, соответственно (p<0,05)). Анализ содержания СРБ, ИЛ-8 и ИЛ-10 у больных ИБС – носителей FF, Ff и ff генотипов FokI полиморфизма и TT, Tt, tt генотипов TaqI полиморфизма гена VDR не выявил значимых различий (подгруппы больных ИБС – носителей изучаемых генотипов FokI и TaqI полиморфизмов гена VDR были однородны). Содержание СРБ, ИЛ-8 и ИЛ-10 у больных ИБС – носителей L162L и L162V генотипов гена PPAR-alpha значимо не различалось. Не было выявлено корреляционных связей между содержанием ИЛ-10, ИЛ-8, СРБ и показателями липидного спектра при проведении корреляционного анализа по непараметрическому методу Спирмана. Канонический корреляционный анализ зависимости показателей ремоделирования миокарда от содержания про- и противовоспалительных факторов в сыворотке крови выявил совместное противоположное влияние СРБ и ИЛ-10 на конечно-диастолический размер задней стенки левого желудочка и межжелудочковой перегородки (p=0,004, canonicl r=0,268). Для log СРБ r=-1,5; для log ИЛ-10 r=0,99. Каноническая величина для задней стенки r=-0,92, для межжелудочковой перегородки r=-0,12. Достоверных различий по уровню изучаемых цитокинов у больных с однососудистым и многососудистым поражением коронарного русла получено не было (p>0,5).

Анализ распределения сочетаний TT/L162L, TT/L162V, Tt/L162L, Tt/L162V, tt/L162L, tt/L162V генотипов PPAR-alpha и TaqI полиморфизма гена VDR у больных ИБС и у обследованных без заболеваний ССС выявил тенденцию к значимому различию (p=0,07). Установлено, что у больных ИБС – носителей сочетания TT/L162V генотипов ишемическая болезнь сердца чаще дебютировала в форме инфаркта миокарда, чем в форме стенокардии (p=0,009; (OR=6 (1,45÷24,77), p=0,01). У больных ИБС – носителей различных комбинаций генотипов FokI и TaqI

- 17 -

полиморфизмов гена VDR возраст наступления ИМ значимо различался (p=0,0167). Следует отметить, что у больных ИБС – носителей сочетания ff/Tt генотипов гена VDR (FokI и TaqI полиморфизм) инфаркт миокарда развивался раньше, чем у носителей других сочетаний генотипов гена VDR (FokI и TaqI полиморфизм). В данной подгруппе возраст наступления инфаркта миокарда составил 49,8 лет±0,56 лет.

Таким образом, в настоящем исследовании установлено, что встречаемость f аллеля FokI полиморфизма и t аллеля TaqI полиморфизма гена VDR выше у больных ИБС, чем у обследованных без заболеваний ССС. Встречаемость f аллеля была выше в группе больных ИБС с дебютом заболевания в форме ИМ, а также в подгруппе больных ИБС с развитием Q-ИМ. Установлено, что лиганды VDR влияют на экспрессию и активность ряда протеинов, вовлеченных в коагуляцию. In vitro лиганды VDR активируют тромбомодулин (Maillard C. et al., 1993; Koyama T. et al., 1998; Ohsawa M. et al., 2000) и подавляют тканевой фактор (Koyama T. et al., 1998; Ohsawa M. et al., 2000). Более того, активация лигандами увеличивает экспрессию тканевого активатора плазминогена (Gyetko M.R. et al., 1988) и снижает экспрессию ингибитора активатора плазминогена I (Barbosa E.M. et al., 2004; Wu-Wong J.R. et al., 2006). Экспериментально было установлено, что транскрипционная активность f аллеля ниже, чем F аллеля (Arai H. et al., 1997; Colin E.M. et al., 2000). По-видимому, у носителей f аллеля повышен прокоагулянтный статус. Сцепленные BsmI, ApaI и TaqI полиморфизмы в свою очередь могут оказывать влияние на стабильность mRNA гена VDR или на его трансляционную активность. Об этом свидетельствуют работы M.J. Schaaf и соавторов (2002).

В данном исследовании не было выявлено значимых различий в распределении генотипов гена VDR, в содержании витамина D в сыворотке крови у больных ИБС с разным функциональным классом сердечной недостаточности. Данные об обеспеченности витамином D больных ИБС и развитием СН противоречивы. Так, E. Belen и соавторы (2014) отмечали, что у больных ИБС с СН стадией D уровень витамина D был минимальным. Тогда как A. Pandit и соавторы (2014) считают, что недостаточность витамина D не влияет на развитие левожелудочковой недостаточности. Не было получено значимых различий у больных ИБС – носителей различных генотипов гена VDR (FokI иTaqI полиморфизм) по основным показателям ремоделирования миокарда.

В настоящей работе анализ данных коронарографии не выявил

значимых различий в распределении генотипов FokI и TaqI

полиморфизмов у больных ИБС с однососудистым и многососудистым

- 18 -

поражением коронарных артерий; с разным уровнем поражения ПКА.

Следует отметить, что распределение FF, Ff и ff генотипов различалось у

больных ИБС с проксимальным и дистальным поражением ПМЖВ.

Носительство FF генотипа FokI полиморфизма гена VDR было

ассоциировано с проксимальным поражением ПМЖВ ЛКА, тогда как

носительство Ff генотипа было ассоциировано с дистальным поражением

ПМЖВ ЛКА и повышало вероятность дистального поражения в 3,2 раза.

Известно, что кальцификация коронарных артерий на проксимальном и

дистальном уровне обусловлена разными механизмами.

Атеросклеротическое поражение обусловлено пассивной кальцификацией.

Вышеуказанный процесс является исходом отложения кальция в

результате некроза и апоптоза на поздних стадиях развития

атеросклеротических бляшек. Оссификация сосудов (преимущественно

медиальная область), напротив, соответствует активной кальцификации

(Hofbauer L.C. et al., 2007). Как упоминалось выше, витамин D модулирует

экспрессию ряда генов, имеющих отношение к липидному обмену,

атеросклерозу и кальцификации артерий посредством активации VDR

(Wang T.T. et al., 2005; Carlberg C. et al., 2009). Остеокальцин и

остеопонтин направляют поток кальция в кости (Staal A. et al., 1996).

Матричный Gla белок и белок Клото вовлечены в активную

кальцификацию (Hausler M.R. et al., 2010; Kuro-o M., 2010). Можно

предположить, что различия в атеросклеротическом поражении

коронарных сосудов у обследованных больных ИБС обусловлены разной транскрипционной активностью VDR, кодируемого F или f аллелем. Это проявляется в различной экспрессии генов-регуляторов активной и пассивной кальцификации коронарных артерий.

В данной работе установлено, что подгруппе больных с дебютом заболевания до 55 лет L162V генотип встречался чаще, чем в подгруппе пациентов с дебютом заболевания после 55лет. Указанный генотип был ассоциирован с дебютом заболевания в форме инфаркта миокарда. Таким образом, носительство L162V генотипа увеличивало риск дебюта заболевания в форме инфаркта миокарда в 2,6 раза. У больных ИБС – носителей V162 аллеля T. Arias и соавторы отмечали пониженную транскрипционную активность PPAR alpha и снижение продукции АТФ в кардиомиоцитах. У больных ишемической болезнью сердца, включенных в данное исследование, носительство L162V генотипа гена PPAR-alpha ассоциировано с ремоделированием миокарда левого желудочка. У больных ИБС – носителей L162V генотипа индекс массы миокарда, конечно-диастолический размер задней стенки левого желудочка,

- 19 -

конечно-систолический размер левого желудочка были больше, чем у носителей L162L генотипа.

В настоящем исследовании впервые проанализированы

особенности распределения комбинаций генотипов FokI и TaqI полиморфизмов гена VDR и PPAR-alpha. Следует отметить, что у больных ИБС – носителей сочетания TT/L162V генотипов заболевание чаще дебютировало в форме инфаркта миокарда (p=0,009; OR=6 (1,45÷24,77)). В настоящей работе были получены данные об ассоциации L162V генотипа PPAR-alpha с дебютом заболевания в форме ИМ. Тогда как встречаемость T аллеля гена VDR была выше в группе больных ИБС с дебютом заболевания после 55 лет. Возможно, в данной комбинации доминирующим влиянием обладает L162V генотип.

Следует отметить, что у больных ИБС – носителей сочетания ff/Tt генотипов инфаркт миокарда развивался раньше, чем у носителей других сочетаний генотипов гена VDR (FokI и TaqI полиморфизм). В данной подгруппе возраст наступления инфаркта миокарда составил 49,8±0,56 лет, что значимо отличалось от возраста наступления ИМ у больных ИБС – носителей других аллельных вариантов FokI и TaqI полиморфизмов.

По данным настоящего исследования у больных ИБС уровень витамина D был ниже, чем у обследованных без заболеваний ССС. Уровень витамина D не зависел от генотипа FokI и TaqI полиморфизма гена VDR, как у больных ИБС, так и в группе сравнения. Эти результаты соответствуют данным, полученным в клинических исследованиях в других этнических группах (Eroĝlu S. et al., 2013; Warren J. et al., 2013). Следует отметить, что содержание 25(OH)D в сыворотке крови и у больных ИБС, и в группе контроля было ниже нормы. Среднее значение в обеих группах можно расценивать, как дефицит. Это соответствует результатам ряда работ, проведенных на территории России (Козлов А.И. и др., 2013; Каронова Т.Л. и др., 2014). У больных ИБС с трехсосудистым поражением коронарного русла уровень 25(OH) был значимо ниже, чем у больных с однососудистым поражением (Eroĝlu S. et al., 2013; Warren J. et al., 2013; Hossein-Nezhad A. et al., 2014).

В некоторых исследованиях уже была подтверждена

противовоспалительная роль холекальциферола (Talmor Y et al., 2008;

Giulietti A., 2007). Об этом свидетельствует положительная

корреляционная связь между содержанием ИЛ-10 и витамина D.

В настоящей работе уровень СРБ был выше у больных ИБС, чем в группе

сравнения. Многие авторы отмечают, что повышенное содержание СРБ

прямо или косвенно связано с увеличением риска развития сердечно¬

сосудистых заболеваний. Именно СРБ п оддерживает системное

- 20 -

воспаление, тем самым способствует прогрессированию атеросклероза

(Oxenkrug G. et al., 2011; Grufman H. et al., 2014; Odden M.C. et al., 2014).

Содержание СРБ ассоциировано с риском ремоделирования миокарда и

развития систолической дисфункции (Barrett T. D., 2002; Morishima I. et al.,

2002; Takahashi T. et al., 2010). В настоящей работе была получена тесная

положительная корреляционная связь СРБ и КДРЛЖ, что может косвенно

свидетельствовать о ремоделировании миокарда. Также было выявлено

взаимное противоположное влияние СРБ и ИЛ-10 на конечно-

диастолический размер задней стенки левого желудочка и

межжелудочковой перегородки. Чем выше были значения СРБ и ниже

значения ИЛ-10, тем толще были КДРЗС ЛЖ и КДРМЖП.

Заключение: Таким образом, особенности клинического течения

ИБС ассоциированы с FokI полиморфизмом, TaqI полиморфизмом гена

рецептора витамина D, ремоделирование миокарда левого желудочка с

L162V полиморфизмом гена PPAR-alpha, а характер атеросклеро-

тического поражения коронарных артерий – с выраженностью дефицита витамина D в сыворотке крови.

ВЫВОДЫ

1. Встречаемость f и t аллелей (FokI и TaqI полиморфизм) гена

рецептора витамина D у больных ишемической болезнью сердца выше,

чем у обследованных сопоставимого возраста без заболеваний сердечно¬

сосудистой системы, но не ассоциируется с увеличением риска развития

ишемической болезни сердца. Встречаемость L162V генотипа гена

рецептора активатора пролиферации пероксисом-альфа у больных

ишемической болезнью сердца и у обследованных сопоставимого возраста

без заболеваний сердечно-сосудистой системы значимо не различается.

2. У носителей f аллеля (FokI полиморфизм) гена рецептора витамина

D риск дебюта ишемической болезни сердца в виде инфаркта миокарда в

1,3 раза выше, чем у носителей FF генотипа. У больных ишемической

болезнью сердца с дебютом заболевания в возрасте до 55 лет

включительно встречаемость t аллеля (TaqI полиморфизм) гена рецептора

витамина D выше, чем с дебютом заболевания в более старшем возрасте.

3. У больных ишемической болезнью сердца – носителей L162V

генотипа гена рецептора активатора пролиферации пероксисом-альфа,

перенесших инфаркт миокарда, индекс массы миокарда, конечно-

диастолическая толщина задней стенки левого желудочка, конечно-

систолический размер левого желудочка больше, чем у носителей L162L

генотипа данного гена.

- 21 -

4. У больных ишемической болезнью сердца носительство Ff генотипа

(FokI полиморфизм) гена рецептора витамина D ассоциировано с

дистальным поражением передней межжелудочковой ветви левой

коронарной артерии и повышает риск дистального поражения данного

коронарного сосуда в 3,2 раза. У больных ишемической болезнью сердца с

однососудистым, двухсосудистым и трехсосудистым атеросклеротическим

поражением коронарных артерий распределение FF, Ff, ff и TT, Tt, tt

генотипов гена рецептора витамина D (FokI, TaqI полиморфизм) и L162V,

L162L генотипов гена рецептора активатора пролиферации пероксисом-

альфа значимо не различается.

5. Уровень 25-гидроксивитамина D в сыворотке крови у больных

ишемической болезнью сердца ниже, чем у обследованных сопоставимого

возраста без заболеваний сердечно-сосудистой системы. У пациентов с

трехсосудистым поражением коронарных артерий уровень

25-гидроксивитамина D значительно ниже, чем у пациентов с

однососудистым поражением.

6. Содержание 25-гидроксивитамина D, интерлейкина-10,

интерлейкина-8 и С-реактивного белка в сыворотке крови больных

ишемической болезнью сердца не зависело от носительства FF, Ff, ff и TT,

Tt, tt генотипа гена рецептора витамина D (FokI, TaqI полиморфизм) и

L162V, L162L генотипа гена рецептора активатора пролиферации

пероксисом-альфа.

7. Возраст развития ишемической болезни сердца значимо не зависел от носительства сочетаний изучаемых генотипов генов рецептора витамина D (FokI, TaqI полиморфизм) и рецептора активатора пролиферации пероксисом-альфа (L162V полиморфизм).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У больных ишемической болезнью сердца показано

определение уровня витамина D в сыворотке крови и решение вопроса о

необходимости медикаментозной коррекции в случае его дефицита.

2. При проведении комплексных генетических исследований

показано выявление носителей f аллеля гена рецептора витамина D (FokI

полиморфизм), ассоциированного с дебютом ишемической болезни

сердца в форме инфаркта миокарда; носителей t аллеля гена рецептора

витамина D (TaqI полиморфизм), ассоциированного с развитием

заболевания до 55 лет включительно.

- 22 -

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Красильникова, Е.И. Клинико-патогенетическая роль рецепторов пролиферации пероксисом-альфа в атерогенезе / Е.И. Красильникова, А.А. Костарева, Д. Саха, С. Саха, Е.Г. Сергеева, О.А. Беркович, Т.В. Антонова, А.В. Горбач, М.А. Романова, Ж.И. Ионова, А.А. Быстрова, Е.В. Шляхто //Артериальная гипертензия – 2011. – Т. 18, № 1. – С. 18-24.

2. Красильникова, Е.И. Патогенетическая роль тканевого фактора в атеротромбозе и эндотелиальной дисфункции / Е.И. Красильникова, Е.Г. Сергеева, Ж.И. Ионова, Д. Саха, C. Саха, А.В. Горбач // Артериальная гипертензия. – 2012. – № 3. – С. 213-221.

3. Саха, Д. А603G полиморфизм гена тканевого фактора и медиаторы иммунного воспаления у больных гипертонической болезнью, ассоциированной с ишемической болезнью сердца / Д. Саха, Е.Г. Сергеева, А.А. Костарева, О.В. Галкина, Ж.И. Ионова, С.Саха, Е.О. Богданова, А.В. Горбач //Артериальная гипертензия. – 2012. – Т. 18, № 3. – С. 244-249.

4. Саха, С. L162V полиморфизм гена рецепторов пролиферации пероксисом типа альфа и факторы иммунного воспаления у больных ишемической болезнью сердца / C. Саха, Д. Саха, А.В. Горбач, [и др.] // Молекулярные основы клинической медицины – возможное и реальное. – 2012. – С. 116-117

5. Горбач, А.В. FokI полиморфизм гена рецептора витамина D у больных ишемической болезнью сердца / А.В. Горбач, Е.Г. Сергеева, Ж.И. Ионова, О.В. Галкина, Е.О. Богданова// Трансляционная медицина. –

2014. – приложение №1. SSN 2311 – 4495. – С. 12.

6. Горбач, А.В. FokI и TaqI полиморфизмы гена рецептора витамина D,

содержание витамина D у больных ишемической болезнью сердца /

А.В. Горбач, М.И. Зарайский, О.В. Галкина, Ж.И. Ионова, Е.О. Богданова,

Е.Г. Сергеева // II международный симпозиум, посвященный дню ДНК. –

2015. – С. 17-18.

7. Сергеева, Е.Г. Дефицит витамина D, иммунное воспаление и риск развития сердечно-сосудистых заболеваний / Е.Г. Сергеева, О.А. Беркович, Т.Л. Каронова, А.В. Горбач [и др.] // Трансляционная медицина. – СПб., 2015. – С. 416-422.

8. Сергеева, Е.Г. Полиморфизмы FokI и TaqI гена рецептора витамина D и дефицит витамина D у больных ишемической болезнью сердца / Е.Г. Сергеева, Ж.И. Ионова, А.В. Горбач // «Молекулярные основы клинической медицины – возможное и реальное»: сборник материалов III Российского конгресса. – СПб.: Изд. СПб государственного экономического университета, 2015. – С. 138-140.

- 23 -

9. Sergeeva, E.G. Association between the PPARalpha – L162V polymorphism and clinical features of coronary heart disease in Russia / E.G. Sergeeva, A.A. Kostyreva, V.I. Larionova, O.A. Bercovich, A.V. Gorbach, J.I. Ionova, E.V. Schlyakhto // Coronary artery disease: 2011 update. – Proceedings of the 9th International Congress on coronary artery disease. – 2011. – P. 519-523.

10. Sergeeva, E.G. L162V polymorphism of PPAR-alpha gene, coronary arteries and cardiac remodeling in patients with coronary heart disaese / E.G. Sergeeva, A.A. Kostareva, Z.I. Ionova, A.V. Gorbach, M.A. Carpenko, G.V. Alekseeva // Atherosclerosis. – 2014. – Vol. 235, № 2. – Р. e134-135.

11. Saha, D. Tissue factor and atherothrombosis / D. Saha, S. Saha, E.G. Sergeeva, Z.I. Ionova, A.V. Gorbach // J. Current Pharmaceutical Design. – 2015. – Vol. 21, № 9. – P. 1152-1157.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АО – абдоминальное ожирение

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИЛ-8 - интерлейкин-8

ИЛ-10 - интерлейкин-10

ИМ – инфаркт миокарда

ИММ – индекс массы миокарда

ИМТ – индекс массы тела

КДРЗС ЛЖ – конечно-диастолический размер задней стенки левого

желудочка

КДР ЛЖ – конечно-диастолический размер левого желудочка

КДРМЖП – конечно-диастолический размер межжелудочковой

перегородки

КСР ЛЖ – конечно-систолический размер левого желудочка

ЛПВП – липопротеины высокой плотности

ЛПНП – липопротеины низкой плотности

ОХ – общий холестерин

ПКА – правая коронарная артерия

ПМЖВ – передняя межжелудочковая ветвь

СРБ – С-реактивный белок

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

ССС – сердечно-сосудистая система

ТГ - триглицериды

PPAR alpha – рецептор активатора пролиферации пероксисом-альфа

RELP – полиморфизмы длин фрагментов рестрикции

VDR – рецептор витамина D