

БОДАУБАЙ РОЗА

**«Коронарлық артериялардың рестенозы кезіндегі PON1, CYP2C19
гендері полиморфизмінің ассоциациясы»**

6D110100 – Медицина

Философия докторы (PhD) академиялық дәрежесін алуға арналған
диссертация

Ғылыми жетекші:

Тайжанова Дана Жумағалиевна,
медицина ғылымдарының докторы.,
профессор,

Ғылыми кеңесші:

Акильжанова Айнур Рахметуловна,
медицина ғылымдарының докторы.,
PhD, қауымдастырылған профессор
Айвазян Александр Артемович
медицина ғылымдарының
докторы., доцент

МАЗМҰНЫ

НОРМАТИВТІ СІЛТЕМЕЛЕР.....	4
ҚЫСҚАРТУЛАР ЖӘНЕ МАҒЫНАСЫ.....	5
КІРІСПЕ	7
БӨЛІМ 1. ӘДЕБИ ШОЛУ	15
1.1. Жүректің ишемиялық ауруымен науқастарға жасалған стенттеу және транслюминальды ангиопластиканың заманауи негізгі мәселесі коронарлық артериялар рестенозы	15
1.2. Коронарлық артерияларды стенттеуден кейінгі рестеноздың түзілуінің патогенетикалық механизмі және кезеңдері.....	20
1.3. Стенттің ішінде рестеноз дамуындағы клиникалық, ангиографиялық және емшаралық факторлардың әсері.....	27
1.4. Жүрек-қантамыр жүйесі ауруларында кездесетін гендердің полиморфизмі және кандидат-гендер туралы түсініктер.....	30
1.5. Жүректің ишемиялық ауруы кезіндегі липидтік алмасудың бұзылысымен ассоцирленген ген полиморфизмінің ролі.....	32
1.6. СҮР2С19 генетикалық полиморфизмі: этникалық вариабельділігі және клиникалық маңыздылығы	35
1.7. Тамырлардың өсу факторлары және коронарлы ангиопластикадан кейін рестеноз дамуының патогенезіндегі ролі.....	39
БӨЛІМ 2. НАУҚАСТАРДЫҢ КЛИНИКАЛЫҚ СИПАТТАМАСЫ ЖӘНЕ ЗЕРТТЕУ ӘДІСТЕРІ	48
2.1. Зерттеу жұмысының жалпы сипаттамасы	48
2.2. Зерттелген науқастардың жалпы сипаттамасы	49
2.3 Зерттеу материалдары және әдістері.....	50
2.3.1 Анкета жүргізу.....	51
2.3.2 Клиникалық зерттеу әдістері	51
2.3.3 Антропометриялық өлшем.....	51
2.4. Молекулярлы генетикалық зерттеу әдістері.....	53
2.4.1 Генотипирлеу.....	53
2.5. Тамырлық өсу факторларын ИФА әдісімен бағалау.....	54
2.6. Зерттеу нәтижелеріне статистикалық талдау жасау.....	55
2.7. Этикалық мақұлдау.....	56
БӨЛІМ 3. ЗЕРТТЕУ НӘТИЖЕЛЕРІ ЖӘНЕ ОЛАРДЫ ТАЛҚЫЛАУ	57
3.1. Зерттеуге қатысушы науқастардың клиникалық-функциональдық сипаттамасы.....	57
3.2. Жүректің ишемиялық ауруымен науқастардағы тамырлық өсу факторларының рестеноз дамуындағы болжамды маңыздылығы	61

БӨЛІМ 4. ЖҮРЕКТІҢ ИШЕМИЯЛЫҚ АУРУЫМЕН НАУҚАСТАРДА КОРОНАРЛЫҚ АРТЕРИЯЛАРДЫ СТЕНТТЕУДЕН КЕЙІНГІ ГЕНЕТИКАЛЫҚ ПОЛИМОРФИЗМ НӘТИЖЕЛЕРІН ТАЛДАУ.....	65
4.1. Жүректің ишемиялық ауруымен науқастарда және сау адамдардағы СҮР2С19, PON1 гендерінің полиморфизмінің кездесу жиілігі және генотиптерінің таралуы.....	65
4.1.1. Жүректің ишемиялық ауруының дамуында ген полиморфизмін салыстырмалы бағалау.....	68
4.2. Ген полиморфизмдері және коронарлық артериялардың зақымдану ауырлығының арасындағы өзара байланысы.....	68
4.3. Коронарлық артерияға стенттеу жасалған және коронарлық артерияларда рестеноз дамыған науқастардағы СҮР2С19, PON1 гендерінің полиморфизмінің кездесу жиілігі және генотиптерінің таралуы.....	69
4.3.1. Жүректің ишемиялық ауруының даму қаупінде ген полиморфизмінің әсер етуін салыстырмалы бағалау.....	70
4.3.2. Коронарлық артерияларды стенттеуден кейін науқастарда миокард инфарктінің даму қаупіндегі гендік полиморфизмдерді салыстырмалы түрде бағалау.....	72
4.3.3. Коронарлық артерияларды стенттеуден кейін рестеноз дамыған науқастарда гендік полиморфизмдерді салыстырмалы түрде бағалау.....	76
4.4. Генетикалық полиморфизмдер және жүректің ишемиялық аурумен науқастар арасындағы көрсеткіштердің корреляциялық байланысы.....	82
ҚОРЫТЫНДЫ	84
ТӘЖІРБИЕЛІК ҰСЫНЫСТАР	87
ҚОСЫМШАЛАР	88
ҚОЛДАНЫЛҒАН ӘДЕБИЕТТЕР ТІЗІМІ	91

НОРМАТИВТІ СІЛТЕМЕЛЕР

Бұл диссертациялық жұмыста келесідей стандартты сілтемелер қолданылды:

МЕМСТ 7.32-2001 - (Мемлекетаралық стандарт) Ақпарат, кітапханашылық және баспа ісі бойынша стандарттар жүйесі. Ғылыми- зерттеу жұмысы туралы есеп. Құрылымы және жобалау ережелері.

МЕМСТ 15.101-98 - (Мемлекетаралық стандарт) Жобалау жүйесі және өндіріске енгізу жүйесі. Ғылыми- зерттеу жұмысын орындау тәртібі.

МЕМСТ 7.1-84 - Ақпарат, кітапханашылық және баспа ісі бойынша стандарттар жүйесі. Құжаттың библиографиялық сипаттамасы. Жоспарлаудың жалпы талаптары мен ережелері

МЕМСТ 7.9-95 (ИСО 214-76) - Ақпарат, кітапханашылық және баспа ісі бойынша стандарттар жүйесі. Реферат және аннотация. Жалпы талаптар.

МЕМСТ 7.12-93 - Ақпарат, кітапханашылық және баспа ісі бойынша стандарттар жүйесі. Библиографиялық жазба. Орыс тіліндегі сөздердің қысқартылуы. Жалпы талаптар мен ережелер.

МЕМСТ 7.54-88 - Ақпарат, кітапханашылық және баспа ісі бойынша стандарттар жүйесі. Заттар мен материалдардың қасиеттері туралы сандық мәліметтерді ғылыми-техникалық құжаттарда ұсыну. Жалпы талаптар.

ҚЫСҚАРТУЛАР ТІЗІМІ ЖӘНЕ ОЛАРДЫҢ ШАРТТЫ БЕЛГІЛЕРІ

ЖИА – жүректің ишемиялық ауруы

АГ – артериальды гипертензия

ТаКА – теріарқылы коронарлық араласу

КА – коронарлық артерия

АКШ – аорто-коронарлы шунттау

СРА – С реактивті ақуыз

ААФ – ангиотензин айналдырушы фермент

ФК – функциональды класс

ЭХОКС – ЭХО кардиоскопия

ЭКГ – электрокардиография

ДНҚ – дезоксирибонуклеин қышқылы

ДСИ – дене салмағының индексі

OR – odds ratio (мүмкіндік қатынасы)

СҚ – салыстырмалы қауіп

САҚ – систолалық артериялық қысым

ДАҚ – диастолалық артериялық қысым

ПТИ – протромбиндік индекс

ЖКС – жедел коронарлы синдром

АСҚ – ацетилсалицил қышқылы

БА – баллонды ангиопластика

КАГ – коронарлы ангиография

КС – коронарлы стенттеу

ХҚҚ – халықаралық қалыпты қатынас

ҚД – қант диабеті

АФ – айдау фракциясы

ТЖЛП – тығыздығы жоғары липопротеид

ТТЛП – тығыздығы төмен липопротеид

ТӨТЛП – тығыздығы өте төмен липопротеид

ТСБ – тегіс салалы бұлшықет

ESC – Еуропалық кардиологтар қауымдастығы

FGF –фибробласттар өсу факторы

NO – азот оксиді

PDGF –тромбоциттер өсу факторы

CYP2C19 - P-450 цитохром изоферменті

PON 1 – параоксаназа 1

КІРІСПЕ

Тақырыптың өзектілігі: Соңғы жылдарда жүрек-қантамыр жүйесінің аурулары (ЖҚТЖ) әлем бойынша тұрғындар өлімінің себептерінің ішінде жетекші орынды иеленуде. Дүниежүзілік денсаулық сақтау ұйымының (ДДСҰ) мәліметіне сәйкес, 2015 жылы жүректің ишемиялық ауруы (ЖИА) 8,76 миллион өлімнің себебі ретінде тіркелген [1].

ДДСҰ-ның болжамы бойынша 2030 жылы 23,6 млн адам ЖҚТЖ ауруларынан қайтыс болады, соның ішінде өлім көрсеткішінің бірден бір себебі жүректің ишемиялық ауруы және инсульт болып табылады[2].

ЖИА-ның себебінен еңбекке жарамды тұрғындардың мүгедектенуі және өлім көрсеткішінің ұлғаюы коронарлық атеросклерозды ерте анықтау және алдын-алудың өзектілігін көрсетеді[3,4].

Қазақстанда да, барлық әлем елдеріндегідей жүрек-қантамыр патологиясы бойынша аурушандықтың деңгейі өсуде, бұл бір жағынан аурушандықты анықтаудың жақсаруымен және скринингтік тексерілу сапасының жоғарлауын көрсетсе, басқа жағынан – медициналық қызмет сапасының және қолжетімділігінің төмен болуымен байланысты [5,6]. Қазақстанда шамамен екі миллионға жуық ЖҚТЖ ауруымен зардап шегетіндер тіркелген. Бұл дегеніміз экономикалық белсенді тұрғындардың 12% құрайды. ДДСҰ мәліметі бойынша 2017 жылы Қазақстанда ЖИА-нан өлім көрсеткіші 100 000 тұрғынға шаққанда 182,60 құраған [7].

Бұл аталған жағдайлар ЖИА ауруын емдеудің инновациялық емдеу тәсілдерін өңдеуге жаңа бағыттың пайда болуына әкелді. Нәтижесінде коронарлы баллонды ангиопластиканы енгізу іске асырылып, алғаш рет 1977 жылы клиникалық тәжірибиеде қолдана бастады және де стенттеу әдістемесін ойлап табуға негіз болды. Алайда, коронарлы ангиопластиканың және стенттеудің негізгі мәселесінің бірі рестеноздың дамуы және оның 15-57% жағдайда анықталуы болды [8,9]. Рестеноздың дамуы негізінен стент имплантациясынан кейінгі

алғашқы үш ай ішінде дамиды деп есептелінеді, бұл жағдайда үшінші және төртінші айлар арасындағы айырмашылық 3% аспайды [10].

Тұрақсыз стенокардия, жедел миокард инфаркті, артериальды гипертензия сияқты кеңінен таралған патологиялық жағдайлар рестеноз дамуындағы сөзсіз маңызды предикторлардың бірі болып табылады және ота жасағаннан кейін жүрек-қантамыр жүйесі ауруларының жағымсыз әсерлерінің дамуындағы бейспецификалық қауіп факторларының ролін атқарады. Артериальды гипертензия, семіздік, темекі шегу сияқты қауіп факторларының салдарынан дамыған эндотелиальды дисфункция тамыр қабырғасының ТСБ-не әсер ету арқылы, олардың пролиферациясы және миграциясы, түзілу үрдістерін іске қосады, нәтижесінде – неоинтимальды гиперплазия түзіледі [11].

Қазіргі таңда, стенттеуден кейінгі рестеноз даму қаупінің жоғарлауында генетикалық факторлардың ролі туралы болжам белсенді түрде зерттелуде. Оларды ішінде, бүгінгі таңда гемостаз жүйесінің, қабыну жүйесінің, ренин-ангиотензин жүйесінің және азот оксидінің эндотелиальды синтаза жүйесінің гендерінің полиморфизмінің ролі зерттелген [12, 13, 14, 15, 16, 17, 18].

Қазіргі таңда ТаКА дан кейінгі коронарлық артериялардың рестеноздануының дамуының гендік-предикторларын анықтауға бағытталған ірі масштабты бірқатар зерттеу бағдарламалары белгілі: GENDER (Genetic Determinants of Restenosis), CAPARES (Coronary AngioPlasty Amlodipine REStenosis Study), RESEARCH, ISAR-STEREO-2 (Strut thickness effect on restenosis outcome).

Олардың ішінде ас танымал болған GENDER жобасы, бұл 1998 жылы Голландиялық кардиологиялық профессор Jukema J.W. бастамасымен ашылған рестенозбен ассоцирленген, гендер полиморфизмінің әртүрлі клиникалық маңыздылығын бағалауға арналған ірі масштабты зерттеу жобасы. Зерттеу жұмысы Нидерландияның әртүрлі кардиологиялық институттарының (Лейден қ. Лейден университетінің Медициналық орталығы, Амстердам қаласының Академиялық медициналық орталығы, Мاستрихт университеттік ауруханасы және Гронинген университетінің медициналық орталығы) қолдауымен рестеноз

туралы клиникалық және ангиографиялық зерттеу мәліметтерінің нәтижелерін қосты. Зерттеуге коронарлық артерияға стенттеу жасалған 3104 науқас қатысты. 9 айлық зерттеу барысында 346 науқаста коронарлық артерияның рестенозы диагностикаланған. Зерттеу соңында 295 жағдай рестенозбен болса, 556,099 бір нуклеотидті полиморфизмге(SNP) зерттелген, 571 науқас бақылау тобына енгізілген[19].

Қазақстан Республикасында осы мәселеге қатысты жеке қарастырылған бірен-саран зерттеулер ғана бар. Вистерничан О.А (2014ж) магистрлік диссертациясында коронарлық артерияларды стенттеуден кейінгі рестеноз дамыған науқастарда THBD генінің полиморфизмі және FGB (rs1800790) генінің полиморфизмін анықталуы, қазақ ұлтты ер адамдарда рестеноз дамуының мүмкін болатын генетикалық предикторы ретінде қарастырылған.

Кульмырзаева Н.К. (2016ж) өз зерттеуінде, ЖКС-мен науқастарда CYP2C19 генінің G681A полиморфты маркері бойынша *2(GA және AA) аллельдерінің кездесу жиілігі Ақтөбе өңірінде тұратын қазақ ұлтының арасында 27% және 2% құраса, *3 (GA және AA) аллельдерінің кездесу жиілігі – 9% және 1% құрады.

Соңғы жылдары көптеген зерттеулер өмірге қауіп төндіретін, ауыр асқынуларға әкелетін, атеросклероздың үдеуін туындататын және тамыр қабырғаларында белсенді жүрілетін зертханалық маркерлеріне аса мән берілуде. Осындай перспективті зерттеулерге жататын, алайда аз зерттелген зертханалық маркерлерге неоангиогенез маркерлері жатады. Жүректің ишемиялық ауруы кезіндегі неоангиогенез өз алдына қорғаныс реакциясымен, гемодинамикалық бұзылыспен және жергілікті тамыр қабырғасындағы қабынулық үрдістермен сипатталады.

Осы диссертациялық зерттеу жұмысында коронарлық артериялардың рестенозы дамуы қаупінде PON1, CYP2C19 ген полиморфизмінің ассоциациясы зерттелінді. Бұдан басқа, коронарлық артериялардың рестенозы дамуы қаупінде PON1, CYP2C19 ген полиморфизмінің ассоциациясы созылмалы ЖИА-мен науқастарда, стент жасалған ЖИА-мен науқастар, стент қойылғаннан кейін

рестеноз дамыған ЖИА-мен науқастарды сау тұлғалармен салыстырмалы зерттеу жүргізілді.

Мәселені қою: Коронарлық артериялардың рестенозы кезіндегі PON1, CYP2C19 гендері полиморфизмінің ассоциациясы және тамырлық өсу факторларының болжамдық маңыздылығы қазақ популяциясында аз зерттелген.

Зерттеу сұрағы: Тамырлық өсу факторларының болжамдық маңыздылығы және PON1, CYP2C19 генінің полиморфизмін тасымалдаушы науқастарда рестеноз даму мүмкіндігі қандай?

Ғылыми гипотеза:

- Қазақ популяциясында PON1, CYP2C19 генінің полиморфизмінің ассоциациясы және тамырлық өсу факторлары коронарлық артерияларды стенттеуден кейін рестеноздың ерте диагностикасының предикторы болуы мүмкін.
- Тұрғылықты халықта кездесетін ЖИА-ның тұрақсыздануының даму маркері ретінде тамырлық өсу факторларының динамикасы жатады.
- ЖИА-ның қауіп факторы және рестеноздың құрылымында генетикалық компоненттің ролі ерте предиктор болуы мүмкін.

Зерттеу мақсаты:

Қазақ популяциясында коронарлық артериялардың рестенозы дамуы қаупіндегі PON1, CYP2C19 гендер полиморфизмінің ассоциациясын бағалау.

Зерттеу тапсырмасы:

- Коронарлық артерияларда рестеноз даму қаупімен тамырлардың өсу факторларының (PDGF-AA, FGFs) өзара байланысына талдау жүргізу;
- Коронарлық артериялардың рестенозы кезінде биотрансформациялық ферменттерді кодтаушы гендердің полиморфизмін PON1 L55M (rs854560), PON1 Q192R (rs662) және CYP2C19 (CYP2C19*2 - rs4244285, CYP2C19*3 - rs4986893 және CYP2C19*17 - rs12248560) бағалау;
- Тұқымқуалаушылықтың түріне байланысты генетикалық полиморфизмнің кездесу жиілігіне талдау жүргізу;

- ЖИА-ның қауіп факторы, коронарографияның сандық көрсеткіштері және гендердің полиморфизмі арасындағы корреляциялық байланысты анықтау.

Ғылыми жаңалық:

- Жедел атеротромбоздық оқиғалар мен ЖИА кезінде коронарлық артерияларды стенттеуден кейін рестеноз және тамыр-қабыну белсенділігінің дамуының диагностикалық белгілері анықталды.

- Алғаш рет коронарлық артериялардың рестенозының даму қаупі бар PON1, CYP2C19 гендерінің полиморфизмінің ассоциациясы анықталды.

- Алғаш рет PON1, CYP2C19 гендерінің полиморфизмінің ассоциациясы және тамырлық өсу факторларының клиникалық-генетикалық көрсеткіштерін кешенді бағалау негізінде рестеноздың даму предикторлары анықталды.

Зерттеудің тәжірбиелік маңыздылығы:

- Коронарлық артериялардың рестенозы кезінде тамырлы өсу факторлары (PDGF-AA, FGFs) мәнінің артуы оларды миокард тұрақсыздануының маркерлері ретінде ұсынуға мүмкіндік береді.

- Ерте генетикалық тестілеу ЖИА-ның тұрақсыз түрінің даму қаупі және коронарлық артерия рестенозының даму қаупі бар пациенттер тобын анықтауға мүмкіндік береді.

- Гендердің полиморфизмі мен қауіп факторларының жиынтығы арасындағы корреляциялық байланысты орнату ерте молекулалық-генетикалық диагностиканың көрсеткіштерін анықтайтын критерийлерді құруға ықпал етеді.

- Зерттеу нәтижелері Қарағанды қаласының "№1 көпсалалы аурухана" КМК кардиологиялық бөлімшесінің клиникалық жұмысына, КеАҚ "ҚМУ" Ішкі аурулар кафедрасының практикалық жұмысына енгізілді.

Диссертациялық жұмыс ҚР БҒМ BR05236771-ОТ-18 "бірқатар маңызды ауруларды басқарудың дербестендірілген тәсілі" бағдарламалық-мақсатты қаржыландыру шеңберінде орындалды.

Қорғауға шығарылатын диссертацияның негізгі ережелері:

1. Бұрын анықталған стент ішінде рестенозы бар пациенттерде зертханалық талдауларда өзгерістер болады, оларда созылмалы қабыну көрсеткіштері жоғары, әйел пациенттерде жүректің ишемиялық ауруының созылмалы түрлеріне жататын диагнозбен стент ішінде рестеноз жиі кездеседі.
2. Тромбоциттік өсу факторының жай – күйі және PON1, CYP2C19 полиморфизмдерін тасымалдау-тері арқылы коронарлық араласудан кейін пациенттерде қолайсыз нәтижелердің дамуын болжаушылар.
3. Тұрақты стенокардиясы бар пациенттерде коронарлық артерияларды стенттегеннен кейін 12 айдан кейін коронарлық атеросклероздың өршуі араласудан кейін 12 айдан кейін қанда ТТЛП концентрациясымен байланысты. Қандағы ТТЛП құрамы 1,8 ммоль/л төмен пациенттер стенттеуден кейін 12 айдан кейін қанда ТТЛП құрамы жоғары пациенттермен салыстырғанда коронарлық атеросклероздың өршуін айтарлықтай сирек көрсетеді.
4. Коронарлық артерияларды стенттегеннен кейін пациенттерде генетикалық полиморфизмдерді анықтау стентті орнатқаннан кейін рестеноздың даму қаупінің перспективалық болжаушылары ретінде ұсынылады.

Практикаға енгізу

Диссертация материалдары бойынша авторлық құқық объектісіне құқықтарды тіркеу туралы KZ № 13260 2 куәлік алынды. Авторлық құқықпен қорғалатын объектілерге құқықтардың мемлекеттік тізіліміне мәліметтерді енгізу туралы куәлік. 2020 жылғы 17 қарашада "кардиологиялық пациенттерде Қос антиагрегантты терапия аясында асқыну қаупін бағалау сауалнамасы" авторлары Р. Бодаубай, Д.Ж. Тайжанова, О. А. Вистерничан, А. Б. Калимбетова (А Қосымшасы).

KZ №13249. Авторлық құқықпен қорғалатын объектілерге құқықтардың мемлекеттік тізіліміне мәліметтерді енгізу туралы куәлік. 2020 жылғы 16 қараша "жүрекше фибрилляциясы кезіндегі қауіп факторларын бағалау сауалнамасы" Тайжанова Д.Ж. Базарова Н.К., Бодаубай Р., Калимбетова а. б. (б қосымшасы).

Қарағанды облысының "№1 көпбейінді аурухана" КМК кардиологиялық бөлімшелерінің тәжірибелік қызметіне ғылыми-зерттеу жұмысының нәтижелерін енгізу актілері бар (В, Г қосымшасы).

Зерттеу нәтижелерінің дәлелділік дәрежесі және апробациясы

Жүргізілген диссертациялық жұмыстың зерттеу дизайны және тапсырмалары, автордың алдыға қойған мақсаттарымен сәйкес келеді. Алынған нәтижелердің дәлелділігі бақылау санының жеткілікті болуымен, негізгі зерттеу тобы және бақылау тобының құрастырылуымен, зерттеуге қосу және шығару критерилерінің қатаң сақталуымен, стандартты әдістемелер бойынша заманауи зертханалық және аспаптық зерттеу әдістерінің қолданылуымен анықталды. Алынған мәліметтерді статистикалық өңдеу әдістері алдыға қойылған тапсырмалармен сәйкес. Зерттеу қорытындысы және тәжірибелік ұсыныстар жүргізілген зерттеу жұмыстарының негізінде жасалынған.

Диссертациялық жұмыстың негізгі ережелері мен нәтижелері халықаралық конференцияларда баяндалды және талқыланды: Қазақстан Республикасы кардиологтарының XI Конгресі. 2019 жылғы 5-7 маусым, Алматы қаласы. Қазақстан; International Conference Modern Molecular-биохимical Markers in Clinical and Experimental Medicine-2019, 07-09 November 2019, Prague, Czech Republic; ESC Heart & Stroke 2020. Barcelona, 24-25 January 2020; Қазан қаласындағы Ресей Ұлттық кардиология конгресі, 29 қыркүйек-1 қазан 2020 ж; Санкт-Петербург қаласындағы кардиологтардың Ресей ұлттық конгресі, 2020 жылғы 21-23 қазан; Санкт-Петербург қаласындағы кардиологтардың Ресей ұлттық конгресі, 2020 жылғы 21-23 қазан.

Диссертация тақырыбы бойынша 28 ғылыми жұмыс жарияланды, оның ішінде ҚР БҒМ Білім және ғылым саласындағы бақылау комитеті ұсынған – 3 жұмыс, Scopus және Clarivates Analytics деректер базасына кіретін басылымдарда 4 жұмыс жарияланды, оның ішінде 3 мақала (1 мақала жарияланымда қабылданды), 1 тезис журналда жарияланды Clarivates Analytics мәліметтер базасы. 2 авторлық құқық туралы куәлік алынды.

Автордың жеке үлесі

Шетелдік және отандық әдебиеттерді, мақалаларды талдау негізінде автор диссертациялық жұмыстың гипотезасын, мақсатын және жұмыстың тапсырмаларын, клиникалық зерттеу дизайнын құрастырды. Зерттеудің барлық кезеңінде диссертант зерттеуге қатысатын науқастарды тікелей таңдау, науқастарды клиникалық, зертханалық, аспаптық зерттеу мәліметтерін жинауды іске асырды, өзі тікелей генетикалық зерттеуге, соның ішінде ДНҚ-ны анықтау жұмыстарын жасады, сондай-ақ зерттеу жұмысы барысында қолданылған көптеген диагностикалық зерттеу әдістерін меңгерді. Диссертациялық жұмыста қолданылған барлық материалдарды (клиникалық, зертханалық, аспаптық зерттеу мәліметтерінің есебі мен оны жинау, алынған зерттеу нәтижелері бойынша статистикалық өңдеу жасау) тікелей автордың өзі өңдеген. Орындалған жұмыстың мәліметтерін талдау негізінде және алынған нәтижелерге сипаттама жасай отырып, автор қорытынды, тәжірбиелік ұсыныстар және қорғауға кіргізілетін негізгі ережелерді құрастырды.

Диссертациялық жұмыстың құрылымы және көлемі

Диссертациялық жұмыс 112 машиналық текстпен жазылған беттен және кіріспе, әдеби шолу, зерттеу материалдары және әдістерінің сипаттамасы, екі бөлім өзінің жеке зерттеу нәтижелерінен, зерттеу жұмысының нәтижелерін талқылаудан, қорытындыдан, тәжірбиелік ұсыныстардан, қолданылған әдебиеттер тізімінен тұрады.

Жұмыста 29 кесте және 10 сурет бейнеленген. Әдебиеттер тізімі 192 библиографиялық әдебиеттерден тұрады.

I БӨЛІМ. ӘДЕБИ ШОЛУ

1.1. Жүректің ишемиялық ауруымен науқастарға жасалынған стенттеу және транслюминальды ангиопластиканың заманауи негізгі мәселесі - коронарлық артериялардың рестенозы

Жүректің ишемиялық ауруы – әлемдік және отандық денсаулық сақтау саласының өзекті және басымды мәселелердің бірі болып қалуда. ЖИА емдеу және алдын-алу әдістерінің жеткілікті екендігін дәлелдейтін көптеген зерттеу нәтижелеріне қарамастан, жүрек-қантамыр жүйесінің аурулары дамыған мемлекеттің тұрғындары арасында аурушаңдықтың және өлім-жітім көрсеткішінің алдыңғы позициясын иеленуде [20, 21].

Жүрек-қантамыр жүйесі ауруларының дамуын болжауға мүмкіндік беретін, ең маңызды тәсілдердің бірі: науқастың этникалық фонына, жасына және жынысына қарамастан болжамды маңызға ие қауіп факторларын зерттеу (темекі шегу, артериалды гипертензия, абдоминальды семіздік және т.б.) болып табылады. Миокард инфарктісі дамыған кезде май алмасуының бұзылысы, темекі шегу, артериалды гипертензия, абдоминальды семіздік, көкөніс, жеміс-жидектерді аз пайдалану және ішімдікті қолдану, физикалық белсенділік пен психо-эмоционалды факторлардың ерекше роль атқаратыны, ірі ғылыми зерттеу жұмыстарымен дәлелденген.

Статистикалық мәліметтерге сәйкес, 65 жастан асқан тұрғындардың 50% астамы жүрек-қантамыр жүйесінің ауруларымен ауырады. АҚШ-та жылына 5-6 млн адамнан ЖИА анықталса, жылына 1,5 млн американдықтар миокард инфарктісін басынан өткереді, оның 500 мың адамы қайтыс болады. Жұмысқа қабілетті тұрғындардың жүрек-қантамыр ауруларынан өлім көрсеткіші 100 мың тұрғынға шаққанда 246,7 дейін жеткен, бұл 2002 жылмен салыстырғанда 7% өскенін көрсетеді. Ресейлік авторлардың мәліметтері бойынша ЖИА жыл сайын

2,8-5,8 млн адамнан анықталса, мұндағы өлім көрсеткіші жалпы өлім көрсеткішінің 30% құрайды [22].

ДДСҰ-ның соңғы мәліметтері бойынша қанайналым жүйесінің аурулары жыл сайынғы әлемдік барлық өлім көрсеткішінің 30% астам себебі болып табылады. Статистикалық мәліметтердің нәтижелері бойынша, 2000 жылдары қанайналым жүйесінің ауруларынан 17 млн өлім көрсеткіші тіркелген, оның ішінде 7 млн жүректің коронарлы ауруымен, және 5,5 млн цереброваскулярлы аурулармен байланысты болған [23].

Қазақстанда әлемдік деңгейдегідей жүрек-қантамыр жүйесінің патологиясы бойынша аурушандық деңгейінің өсу тенденциясы байқалуда, бұл бір жағынан скринингтік тексеру сапасының жақсаруымен және аурушандықты анықтаудың жақсаруымен сипатталса, екінші жағынан медициналық қызмет сапасының және қолжетімділігінің төмендігін көрсетеді [5, 6]. Жүрек-қантамыр жүйесі ауруларының таралу деңгейі 1989 және 2008 жылдары арасында 10 есеге жоғарлады, 100 мың тұрғынға шаққанда 127,5 тен 1204,3 жағдайға дейін.

Қазақстанда созылмалы жүрек-қантамыр ауруларымен зардап шегетін 2 млн адам тіркелсе, оның 12% еліміздің жұмысқа қабілетті тұрғындары. Алайда Қазақстандық ғалымдардың мәлімдемесі бойынша арнайы статистикалық мәліметтер бойынша бұл көрсеткіштің төмендегенін расталады [24].

Қазақстан республикасының Денсаулық сақтауды дамыту жөніндегі «Саламатты Қазақстан» 2011-2015жж. [25] Мемлекеттік бағдарламасын іске асыру аясында тұрғындарға амбулаторлы, стационарлық және стационарды алмастырушы деңгейлерінде кардиологиялық, интервенционды және кардиохирургиялық көмек көрсетіледі. Қазақстан Республикасында кардиохирургиялық және кардиологиялық көмек көрсетудің үнемі дамуы және жетілдірілуіне қарамастан, жүрек-қантамыр жүйесі ауруларының көрсеткіші төмендегенімен, әлі күнге дейін көңілге қонарлықтай емес [26].

Қазақстан Республикасының барлық аумақтарында кардиохирургиялық және кардиологиялық қызметті ұйымдастыру құрылған, бұл өз кезегінде тұрғындарға жоғары мамандандырылған, арнайыландырылған медициналық

көмек көрсетудің қолжетімді болуын жақсартты. 2015 жылы республикамызда 75,0 мыңнан астам кардиохирургиялық және интервенционды оталар (2014 ж 70,0 мың) жүргізілуі 5,0 мыңға дейін артты және 7,2 % құрады [27].

XXтғасырдың 70-жылдарында коронарлы артерияларды теріарқылы емдеудің пайда болуы, жүректің ишемиялық ауруының еміндегі революциялық өзгерістерге алып келді. Теріарқылы коронарлық емдеу жүргізу қазіргі таңда коронарлы артериялардың окклюзиясы белгілері бар науқастарды емдеудің ең негізгі әдістерінің бірі болып табылады [28]. Эндovasкулярлы технологияны жетілдіру және әртүрлі дәрімен қапталған стенттерді қолдану коронарлы ангиопластиканың әсерін жоғарлатып, аурудың қайталануын азайтты, алайда бұл рестеноз даму мәселесін түбегейлі шеше алмады. Өкінішке орай, қазіргі таңда тек рестенозды жою ғана емес, сондай-ақ оның нақты бір науқаста дамуына болжам жасау мүмкін емес. Рестеноздың бар болжамды предикторлары науқастарды тек аса жоғары қауіпті асқыну тобына жатқызуға мүмкіндік береді [29,30].

«Рестеноз» термині 1950 жылдарда жүрек қақпақшаларының қайталанбалы стенозына қатысты қолданылса, кейін келе ашық артериалды реконструкция жасауда тамыр қуысының қайтадан тарылуы кезінде қолданылды [31]. XX ғасырдың 60-жылдарында Чарльз Доттердің шеткері ангиопластиканы өндіру барысында және Андреас Грюнтцигтың мықын, коронарлық және бүйрек артерияларының ангиопластикасын теріарқылы жасау тәсілін қолдануы рестеноз мәселесінде өзектілікке айналды [32].

80-жылдардан бастап теріарқылы коронарлы ангиопластиканы кеңінен қолданумен қатар, науқастардың 30-60% рестеноз анықтала бастады және отадан кейін 1-4 айда дамыған клиникалық айқын қайталанбалы симптомдары жиі көріне бастады [33].

1990-жылдары тәжірбиеге коронарлы стенттеуді енгізу, эндovasкулярлы емдеу нәтижелерінің тікелей жақсаруымен және кейінгі кезеңдерінде рестеноз даму жиілігінің төмендеуімен сипатталды. Бұл баллонды ангиопластикаға тән бірқатар асқынуларды жою негізінде іске асты; айқын диссекциялар және өмірге

қауіп төндіретін коронарлы артериялардың окклюзиясы [34, 35, 36]. Эндovasкулярлы емдеуге көрсеткіштің кеңеюі көптеген жағдайларда, стенттеуден кейін рестеноз жиілігінің 40–50% -дан 10–15% дейін төмендеу көрсеткішін берген алғашқы рандомизирленген зерттеулер BENESTENT I және BENESTENT II нәтижелеріне байланысты болды [37]. Алайда, жүргізілген зерттеуге морфологиялық критерий бойынша жергілікті тамыр зақымдануының ұзындығы шектелген (15 мм артық емес). КС –ді клиникалық тәжірбиеге кеңінен енгізу, алғашқы жүргізілген рандомизирленген зерттеулер нәтижесі бойынша оптимисттік нәтижелерге әкелмеді. КС қолдану коронарлы атеросклероздың (бифуркационды зақымдану, созылмалы окклюзия) асқынған түрлерінде, қосымша патологияларда (қант диабеті) 30–40% жағдайларда рестеноздың дамуына әкелді. Кейінгі алыс нәтижелердің болуы кардиологтардың коронарлы стенттеуге деген көзқарасын өзгертті және эндovasкулярлы емдеуге аса саралауға мүмкіндік туындатты [38]. Дәрімен қапталған стенттердің пайда болуы рестеноз даму жиілігін төмендетуде технологиялық олқылықты жойды. КС науқастарда пилоттық зерттеу жүргізу барысында (SIRIUS, E-SIRIUS, C-SIRIUS, RAVEL, DIABETES I) стандартты металды стенттер және сиролimusпен қапталған стенттің жоғары эффективтілігі салыстырмалы түрде бағаланды. Дәрімен қапталған стенттің енгізілуі рестеноз даму жиілігін азайтқанмен, оның толығымен шешілуіне әкелмеді [39].

Nagaraja V. және т.б. авторлардың бірлесуімен 150 000 мың науқастың қатысуымен жүргізілген мета-анализ нәтижесінде коронарлы артериялардың көп тамырлық зақымдануымен науқастарға жасалған теріарқылы коронарлы отаның жартысынан көбінде миокард реvascularизациясының толық болмауы, өлім-жітім, миокардтың қайталанбалы инфарктісі және басқада қолайсыз жүрек-қантaмыр жүйесі ауруларының асқынуларына алып келген [40].

Қазіргі таңда рестеноз дамуының патогенезі және рестеноз дамуындағы генетикалық факторлар туралы гипотезалар белсенді түрде зерттелінуде. Олардың ішінен қабыну жүйесі гендері полиморфизмінің ролі [41,42], гемостаз

жүйесінің [43,44,45], ренин-ангиотензин жүйесінің, сондай-ақ азот оксидының эндотелиальды синтазасы гендерінің полиморфизмі белсенді зерттелуде [46].

Бүгінгі таңдағы зерттеудің басқа бағыты ретінде генетикалық маркерлердің ролін зерттеу болып табылады. Көптеген зерттеулер ЖИА-ның дамуындағы және осы аурудың асқынуындағы ролін анықтауға бағытталған. Отандық ғалымдардың бұл бағытта жүргізген зерттеулері аз ғана. Қазақ ұлтындағы ЖИА дамыған науқастардағы ангиотензин II типі рецепторы гендік полиморфизмінің өзара байланысы зерттелген [47,48].

Соңғы уақыттарда әлемде көптеген медициналық ғылыми зерттеу орталықтарында рестеноз дамуының жоғары қаупі бар науқастарды анықтауға бағытталған генетикалық тестілеу үшін панельдер жасалынып шығарылуда. Тәжірбиелік медицинаға мұндай алдын-алу шараларының енгізілуі, коронарлы артерияларды стенттеуден кейінгі дамидын рестеноз жиілігінің төмендеуіне өз үлесін тигізеді.

Қазіргі таңда ТаКА дан кейінгі коронарлы артериялардың рестенозы дамуының гендік-предикторларын анықтауға бағытталған ірі масштабты бірқатар зерттеу бағдарламалары белгілі: GENDER (Genetic Determinants of Restenosis), CAPARES (Coronary AngioPlasty Amlodipine REStenosis Study), RESEARCH, ISAR-STEREO-2 (Strut thickness effect on restenosis outcome).

Олардың ішінде аса танымал болған GENDER жобасы, бұл 1998 жылы Голландиялық кардиологиялық профессор Jukema J.W. бастамасымен ашылған рестенозбен ассоцирленген, гендер полиморфизмінің әртүрлі клиникалық маңыздылығын бағалауға арналған ірі масштабты зерттеу жобасы. Зерттеу жұмысы Нидерландияның әртүрлі кардиологиялық институттарының (Лейден қ. Лейден университетінің Медициналық орталығы, Амстердам қаласының Академиялық медициналық орталығы, Мاستрихт университеттік ауруханасы және Гронинген университетінің медициналық орталығы) қолдауымен рестеноз туралы клиникалық және ангиографиялық зерттеу мәліметтерінің нәтижелерін қосты. Зерттеуге коронарлы артерияға стенттеу жасалған 3104 науқас қатысты. 9 айлық зерттеу барысында 346 науқаста коронарлық артерияның рестенозы

диагностикаланған. Зерттеу соңында 295 жағдай рестенозбен болса, 556,099 Бір нуклеотидті полиморфизмге (SNP) зерттелген, 571 науқас бақылау тобына енгізілген[49].

Kastrati A. және басқа авторлармен бірге стент тромбозымен GP IIIa генінің P1A 1/P1A 2 полиморфизмі, P1A 2 аллелінің ассоциациясын ($p=0,002$) және коронарлық артерияны стенттеуден кейін рестеноз дамуы қаупі есептелінген IL-LRA генінің VNTR интрон 2 полиморфизмін зерттеді, мұнда 2 аллельде стенттегі рестеноз дамуының өте төмен қаупін көрсетті (мүмкіндік қатынасы (МК) $=0,78$; 95% сенім интервалы (СИ): $0,63-0,97$) [50].

Сондай-ақ Wijpkema J.S. басқа авторлармен өз зерттеуінде ренин-ангиотензин жүйесі гендерінің коронарлық артерияларға жасалған стенттеуден кейінгі рестеноз даму қаупінің ангиотензин II рецепторы 1 типімен A1166C ген полиморфизмі арасындағы нақты ассоциацияны бағалауды көрсетті [51].

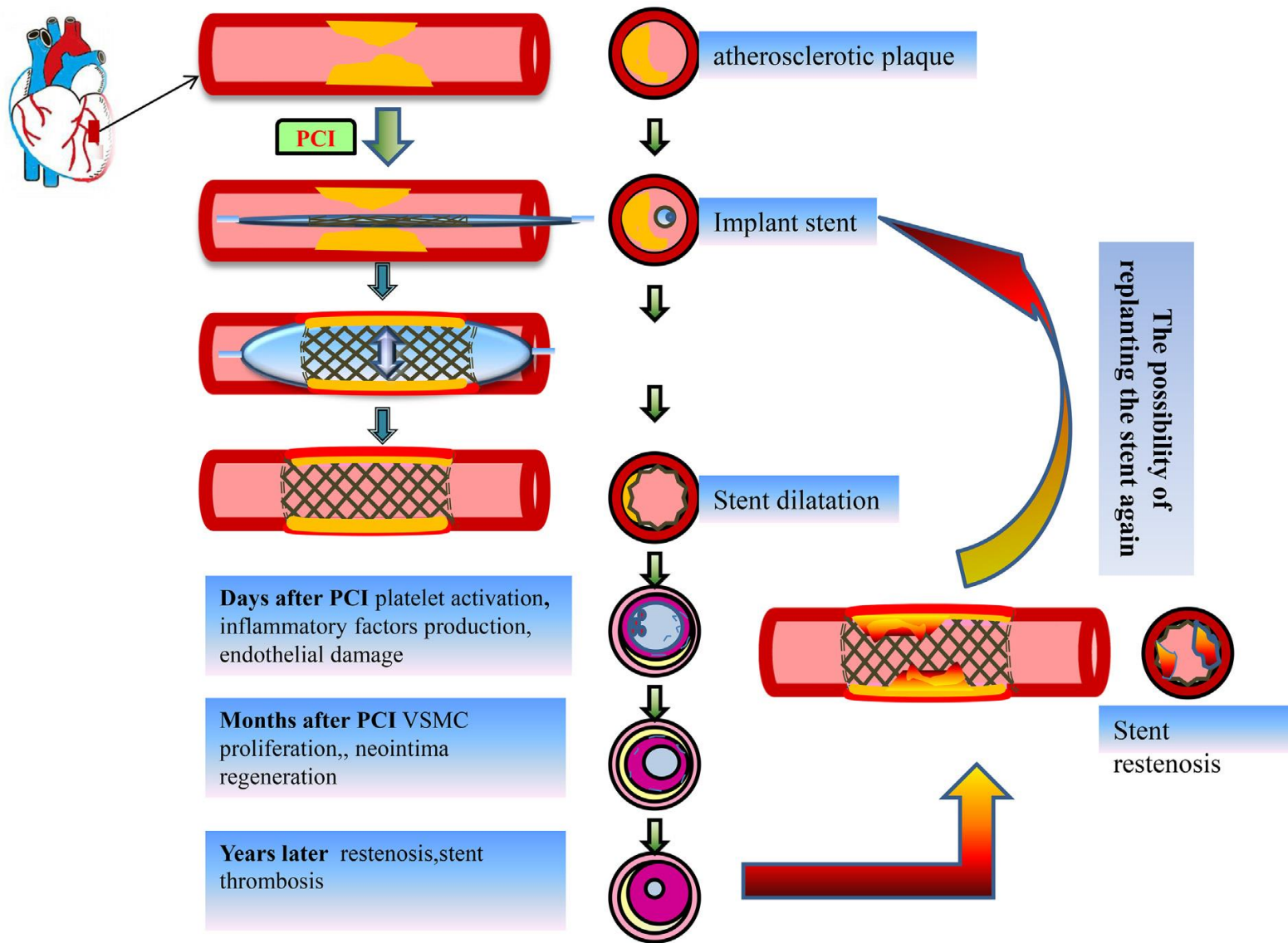
Жоғарыда айтылған әдеби шолуды түйіндейтін болсақ, медицина саласының заманауи инновационды технологиялармен толығына қарамастан, коронарлық артериялардағы рестеноз даму мәселесіде әліде өзекті болып қалуда. Бұл өз кезегінде осы зерттеу жұмысының өзектілігін нақтылай түседі және арықарай рестеноздың дамуына алып келетін қауіп факторларын жан-жақты қарастыруға мүмкіндік береді.

1.2. Коронарлық артерияларды стенттеуден кейінгі рестеноздың түзілуінің патогенетикалық механизмі және кезеңдері

Интервенционды кардиологияда қазіргі таңда неоинтиманың гиперплазиясын тудырмайтын, дәрілік заттармен қапталған стенттер қолдану белсенді дамуда. Дәрілік затпен стенттеу технологиясының интервенционды кардиологияға енуі БА және металды стенттен кейінгі үшінші революционды өзгеріске әкелді. БА-мен салыстырғанда стенттеу рестеноз дамуын анағұрлым төмендеткенімен, неоинтиманың гиперплазиясын жою негізі мәселе ретінде қалуда [52].

Рестеноз коронарлық отадан кейін (6-12 айда) және 50% тамыр қуысының азаюымен анықталады [52, 53]. Рестеноз дегеніміз артериалды тамыр қабырғасының эластикалық қасиетінің арқасында сәтті дилатация жасалғаннан кейін тарылу дәрежесінің жоғарлауы – тамыр қабырғасының медиалды қабырғасының жұқаруына және созылуы салдарынан тамырдың эластикалық қасиетінің төмендеуіне әкеледі, тегіс салалы бұлшықеттер пролиферациясы және миграциялануы, зақымданудан кейін өсу факторларының стимуляциялануымен қосарланатын, жасушалық және күрделі молекулярлық каскадтың кульминациясымен сипатталады [54,55].

Көптеген жылдар бойы рестенозды зерттеу интима гиперплазиясының жасушалық биологиясына, пролиферативті жауаптың механизмдеріне, тамыр қабырғасының ішінде жасушааралық заттар және жаңа жасушалар жиналуына мән берілді. Бұл үрдістер тамыр қабырғасының атеросклероздық өзгерістеріне және қалыпты зақымдану түрлерінің барлығына жауап береді (сурет -1). Интиманың гиперплазиясы тек шунттау жасалынған артериялар мен веналарда ғана емес, сонымен қатар интималар гиперплазиясы - «неоинтимамен» байланысты дамыған критикалық стеноз кезінде де дамиды [56]. Ота жасау кезінде тамыр қабырғасының зақымдануы, жергілікті қабыну реакциясының дамуына, тромбоциттер агрегациясына, адгезиясына, белсенуімен бірге тамыр қабырғасында тромб түзілуіне, ТСБ пролиферациясы және миграциясына, рендотелизацияға, сондай-ақ жасушадан тыс кешендердің (гиалурон қышқылы, фибронектин, остеопонтин, вибронектин) түзілуіне әкелетіні белгілі [57]. Бұл үрдістердің барлығы физиологиялық жағдай болып табылады және тамыр қабырғасының анатомиялық бүтіндігін қалыптастыру үшін қажет. Алайда кейбір жағдайларда олар патологиялық сипатқа ие болады және неоинтиманың гиперплазиясының дамуына және созылмалы вазоконстрикцияға әкеледі [58].



S. Liu et al. / Atherosclerosis 272 (2018) 153-161

Сурет – 1. Коронарлық артерияларды стенттеуден кейінгі рестеноздың дамуының патогенетикалық механизмі.

Экспериментальды зерттеулерде стенттеу жасалған аймақта неоинтиманың түзілуіне әкелетін төрт негізгі фазаны бөіп қарастырады:

1. Зақымдану аймағында тромб түзілу фазасы;
2. Қабыну фазасы;
3. ТСБ миграциясы және пролиферация фазасы;
4. Жасушадан тыс матрикс түзілу фазасы [59, 60, 61].
- 5.

Тромботикалық фаза (тромб түзілу). Стент имплантациясынан кейін алғашқы 24-48 сағатта (және келесі 2 аптада) зақымдану орнына нейтрофильдер және тромбоциттер жиналуы және белсенуі, адгезиясы мен агрегациясы болады. Фибриноген тромбоциттер агрегациясында маңызды фактор болып табылады және тромбоциттер белсендірілген кезде, белсенген тромбоциттер арасында көпір ретінде гликопротеин ІІb/ІІІa фибриногенді байланыстырады. Зақымданған жерде бірнеше сағаттың ішінде тромбтар фибринмен қанығады. Алайда фибрин-индуцирленген неоинтимальды өсу қарама-қайшы пікір тудырғанымен, фибриннің деградациялық өнімдері ТСБ миграциясын және пролиферациясын күшейтеді. 3-ші күннен бастап, тромбтар эндотелийге ұқсас жасушалармен жабылады, және зақымданған жерде айқын жасушалар инфильтрациясы байқалады, соның ішінде моноциттер және лимфоциттер. Ары қарай бұл жасушалар тамыр қабырғасының және тромбтардың тереңдеу қабатына көше бастайды [57].

Жедел қабыну фазасы. Стент имплантациясынан кейін бірден жедел қабынулық жауап дамиды, ол зақымданған тамыр қабырғасына моноциттер және нейтрофильдердің жылдам жабысуымен сипатталады [62]. Олар тромбтың ішіне еніп, стент құрылымын инфильтрациялайды және 3 күн ішінде өзінің максимальды концентрациясына жетеді. Келесі 11 күн ішінде стент имплантациясы аймағында макрофагальды жасушалар тұрақтанады, кейін олардың мөлшері 30 күнге қарай біртіндеп төмендей бастайды. Керісінше, созылмалы қабыну (макрофагтар, Т- және сирек В-лимфоциттер) стенттелген

артерияларда тамыр қабырғасының эндотелиальды құрылымының толық қалпына келу кезеңдерінің барлығында кездеседі. Стент имплантация аумағында созылмалы қабыну жасушаларының болуы 90 күннен асса, неоинтиманың қалыңдауымен байланысты және рестенозды зақымдануы аса айқын созылмалы қабынулық инфильтрациялануымен сипатталады [57]. Белсендірілген нейтрофилдер және тіндік макрофагтар цитокиндерді және өсу факторларын бөледі, олар өз кезегінде ТСБ беслендіреді және пролиферциясын күшейтеді. Босап шыққан металлопротеазалар жасуша сыртылық матрикс кешендерін бұзу арқылы, оларды қоршаған дәнекер тіндеріне және ортаңғы қабаттан ТСБ бөлінуіне әкеледі.

ТСБ миграциялануы және пролиферциялану фазасы. Бастапқы кезеңде (тамыр зақымдануынан кейін 1-4 күн) зақымдану орнында ТСБ ортаңғы қабаты жоғарыда аталған іске қосушы факторлардың әсерінен белсендіріледі. Зақымданудан кейін 24 сағатта, бұл жасушалардың 30% астамы жасушалық циклдің S-фазасына кіргенде, ТСБ жағынан митогендік стимулдардың комбинациясы пролиферативті жауапты индуцирлейді [63]. ТСБ көбеюінің бастамасында және олардың интимаға миграциялануына гендердің көптеген бөлігі қатысады. Жасушалар репликациясы ТСБ пролиферациялануының 4-ші күнінде жасушааралық заттан интерстициалды тіндерге көшіп, онда неоинтиманың түзілуіне қатысады. Неоинтиманың гиперплазиясы реплицирленген ТСБ арқылы және жасушадан тыс матрикстің түзілуінен дамиды. 4-ші аптада көптеген жасушалар тыныштық жағдайға келеді және интимадағы жасушалар саны тұрақталады, ары қарай неоинтиманың дамуы қосымша матрикстің түзілуінен дамиды. Үрдістің аяқталуы стенттеуден кейін 3-ші айда болады, бұл кезде зақымдану көлемінің 80% жасушадан тыс матрикс құрайды. Көптеген вазоконстриктерлер, тамыр қабырғасындағы атеросклероздың тұрақты болуы (немесе зақымданудан бастау алған синтез) ТСБ үшін потенциалы митоген болып табылады. Бұл жерде ең нақты мысал ретінде ангиотензин 2 болып табылады. Ангиотензин 2 –нің түзілуін тежейтін және брадикининді ыдырататын киназаларды тежейтін ферменттер ингибиторы

өнімдерінің күшеюінен, тышқандарға жасалған ұйқы артериясының зақымдануы моделінде неоинтиманың жасушааралық затынан ТСБ-тің тасымалдануын тежеу арқылы, неоинтиманың қалыңдауының азаюына әкеледі. Басқа вазоконстрикторлар, эндотелин 1, норадреналин, тромбин, тромбоксан А2 және серотонин қосқанда, ТСБ қарағанда хемотаксисттік әсер етуі және/немесе митогенді әсер ету қасиетіне ие. Матрикттік металлопротеиназалардың (ММП) бөлінуі жасушааралық заттардың қайта түзілуіне әсер етеді және ТСБ тасымалдануына ықпал жасайды. Ары қарай ортаңғы қабаттың ТСБ-і зақымданған аймақтың интимасына тасымалданады да, неоинтиманың түзілуіне дейін бірнеше қосымша жасушалардың бөліну циклін аяқтайды. Бұл үрдіс зақымданудан кейін тамырдың бүтіндігінің қалпына келуі үшін және пролиферацияны басу және белсендіру арасындағы дұрыс балансты қажет етеді. ТСБ миграциялануы жасушаның айналасындағы базальды мембрананың бұзылуына әкеледі деп есептелінеді. Зақымданудан кейін алғашқы 2 аптада матриктті-ыдыратушы протеаза деңгейі жоғарлайды [64]. Бірнеше ММП, плазмин, ММП-2 және ММП-9, тіндік типтегі (tPA) плазминоген белсендірушісін қоса осы үрдіске жауап береді және жасушалардың бөлінуінсіз интимаға ТСБ миграциясын тежейді, соның ішінде (PAI-1) плазминоген активатор ингибиторын кодтайтын, геннің экспрессиясын, протеаза ингибиторларының экспрессиясын реттейді [65, 66]. ММП белсенділігінің тежелуі фармакологиялық немесе эндогенді экспрессирлеуші ингибиторлардың векторлық көмегімен, ТСБ тасымалдануын тежеп, интиманың қалыңдауын басады [65]. Жасушалардың миграциясы ТСБ тасымалдануында таңдамалы түрде тежеу жасайтын, интегрин сияқты адгезивті молекулалардың тұқымдасындағы беткей ақуыздарды танумен басталады және неоинтиманың түзілуі азаяды. Сол себепті ТСБ-тің мидиден интимаға тасымалдануы, рестеноздың түзілуіндегі негізгі маңызға ие доминирлеуші фактор болып есптелінеді.

Жасушадан тыс матрикттің түзілу фазасы. Белсендірілген ТСБ-тер зақымданудан кейін алғашқы 6 айда фенотипикалық трансформациялық

өзгеріске ұшырайды, ол өз кезегінде олардың синтездеу қызметін белсендіреді және контрактильді қызметін төмендетеді. Біртіндеп 6-8 аптадан кейін ТСБ-тер өзінің пролиферациялық қызметін төмендете бастайды және көп мөлшерде протеогликиндардан (хондроитинсульфат, дерматансульфат) және коллагендік субтиптерден (рестеноздық құрылымның түзілуіндегі негізгі компоненттер) тұратын жасушааралық матриксті синтездей бастайды [67]. Қалыпты жасушааралық зат негізінен коллаген I және III типтерінен және эластиннен, протеогликиндар аздап кездеседі [68]. Неоинтиманың матриксінің құрамы керісінше протеогликиндар және гликозаминогликиндардан, сәйкесінше гиалурон қышқылы және версиканнан тұрады – бұлар жарақаттанған беткейдің жазылуының негізгі сигналдық молекулалары. Неоинтиманың жетілуі барысында, жаңа молекулярлы сигналдар түзіледі, олар артериалды қабырғаның тұрақты жағдайға келуінде маңызды роль атқарады. Мысалы ретінде, версикан протеині және гиалурон қышқылы неоинтиманың дамуының ерте сатысында үнемі экспрессияланады, бірақ версикан онда уақытша болады (бірнеше апта), ал гиалурон қышқылы бірнеше ай бойы анықталады [63]. Эластин керісінше, неоинтимада 1 айдан кейін болмайды. Эластин өнімінің ТСБ-дің *in vitro* бөлінуінің тоқтауымен байланыстырған жөн және эндотелия зақымданғаннан кейін азаяды. Интерстициалды коллаген полимеризациясында жасушаішілік циклин ингибиторын босату арықылы, ТСБ өсуін тежейді. Жасушааралық зат 20-25 аптаға дейін болады және уақыт өте келе, біртіндеп коллаген және эластин орынын басады. Нәтижесінде неоинтима фиброзды жасушааралық матрикстен және шамалы мөлшердегі жасушалардан тұрады. Эндотелиальды жасушалар бөлінеді де жалаңаштанған беткейді жабады және ТСБ-дің пролиферациясын тежейтін азот оксиді және гепарин сульфатын көп мөлшерде бөле бастайды.

Біртіндеп дамыған үрдістің соңғы нәтижесінде ТСБ-дің айқын пролиферациясы және миграциясы тіпті тамырдың интимасына дейін және жасушааралық заттардың жиналуы, ТаКА-дан кейін 3-6 ай ішінде тамыр қуысының айқын тарылуына, сондай-ақ 18 айдан астам ұзақтық аралығындағы интиманың тыртықтану феноменімен сипатталатын (неоинтиманың түзілуі)

тамырлардың ремодельденуіне әкеледі. Дәрілік затпен стенттеудің клиникаға дейінгі зерттеуінде 28 тәулікте тамырлардың қабырғаларының қалпына келу жылдамдығы баяулаған, сонымен қоса ол толық еме эндотелизация және қабыну белгісімен бірге, ТСБ пролиферациясының тұрақты жылдамдықта болуымен және имплантация аймағында фибриннің болуымен сипатталған [64].

Қорытындылайтын болсақ, рестеноздың түзілуінің патогенетикалық механизмі күрделі үрдістердің біріне жатады. Мұның ішінде коронарлық артерияларға жасалған стенттен кейінгі қабыну үрдістерінің қалыптасуында тамырлық өсу факторларының өзіндік ерекше мәні бар екенін айта кетуге болады. Сонымен қатар басқадай да қауіп факторлары рестеноз дамуының алғышарттары екендігін жоғарыда келтірілген әдеби мәліметтер көрсетті.

1.3. Стенттің ішінде рестеноз дамуындағы клиникалық, ангиографиялық және емшаралық факторлардың әсері

Баллонды ангиопластикамен салыстырғанда коронарлы артерияларды стенттеудің тікелей және ұзақ мерзімді нәтижелерін жақсарту жасалынып жатқан стент имплантациясының мөлшеріне әсер етпей қоймады. Қосарланған патологиялардың аясында коронарлы атеросклероздың асқынған түрлерінде коронарлы стенттеуді қолдану асқынулардың жиілігінің 30–40% жағдайда ұлғаюымен жүреді [69].

Стенттеуден кейін ұзақ мерзімді кезеңде кепілдендірілген тұрақты клиникалық әсердің болмауы және ЖИА қайталануының жоғары ықтималдылығы рестеноз даму қаупінің факторларын анықтауға айқын стимул болуы нәтижесінде, көптеген рандомизацияланбаған және рандомизацияланған зерттеулердің жүргізілуіне әкелу арқылы жағымсыз нәтижелердің және рестеноз дамуының жоғары қаупімен қосарланатын рентген-морфологиялық белгілер мен факторларға талдау жүргізу және коронарлы артериялардағы стенозды емдеудің ұзақ мерзімді нәтижелері бағаланды. Жоғарыда айтылған мәліметке сәйкес сілтемелер Кесте 1 және Кесте 2 көрсетілген.

Бұл предикторлар науқастарда рестеноз даму қаупі бойынша топтарға стратификациялап қана қоймай, сонымен қатар бұл үрдісті тереңірек түсінуге мүмкіндік береді [70, 71, 72].

Кесте 1 – Рестеноз дамуының жоғары қаупімен қосарланған клиникалық, гемтологиялық және биохимиялық көрсеткіштер.

Предикторлар	Сілтемелер
Қант диабеті	73, 74, 75
Анамнезінде рестеноздың болуы	76
Темекі шегу	63
Тұрақсыз стенокардия	63
Созылмалы бүйрек ауруы	64
Молибден және никельге аллергия	64
Ер адам	77,78
Артық дене салмағы	64
Қант диабетімен науқастарда төмен ДСИ	79
Қанда моноциттер санының жоғарлауы	80
Қан сарысуында МСР-1 деңгейінің жоғарлауы	64
Матрикті металлопротездің 3 және 9 типтерінің деңгейінің жоғарлауы	81
Қанда гомоцистеин деңгейінің жоғарлауы	64
Қанда инсулин деңгейінің жоғарлауы	64
Ангитогенез I-айналдырушы ферменті генінің полиморфизмі	64

Кесте 2 – Рестеноз дамуының ангиографиялық және перипроцедуралық предикторлары

Предикторлар	Сілтемелер
Коронарлық артериялардың сол тармағының зақымдануы	64
Алдыңғы төмендеген артерияның проксимальды стенозы	64
Веноздық шунттың стенозы	77
Бифуркационды стеноздар	82, 83
Тамырлардың созылмалы окклюзиясы	77, 84
Айқын диссекцияның болуы	77
Ұзын стенттер	85, 77
Стеноздың ауырлық дәрежесі	78, 86
Көптеген стенттер	77
Созылған зақымдану	84, 85
Көптеген зақымдану	74
Стент имплантациясынан кейін тамыр қуысының диаметрінің кіші болуы	77, 87
Тамыр диаметрінің кіші болуы	77, 74

Осы алынған мәліметтер негізінде ұзақ мерзімді бақылау кезеңінде жүректің ишемиялық ауруының симптомдарының қайталануы және рестеноз дамуы жиілігінің жоғарлауымен қосарланған қауіп факторларын 3 топқа бөліп қарастырады – клиникалық, ангиографиялық және перипроцедуралық [88,89].

Ірі масштабты клиникалық зерттеулерде ТаКА бастан өткерген науқастардың 48–58% шамасында асимптоматикалық рестеноздың дамуы анықталған.

P. Ruugrok және басқа авторлар (2001) өз зерттеулерінде асимптоматикалық рестенозбен байланысты клиникалық және ангиографиялық факторларды бағалаған. 1469 науқаспен жүргізілген зерттеуде, олардың ішінде стент қойылғандардың 16% стент ішіндегі рестеноз дамыса, мұнда олардың 58% шамасында рестеноз клиникалық белгілерінсіз дамыған. Осы топтың науқастарына жүргізілген скрининг және көпфакторлық талдау жасау нәтижесі бойынша бақылау кезінде ер адамдарда, стент диаметрінің үлкен болуында және 6 айдың ішіндегі аз ғана зақымданудың болуы симптомсыз рестеноздың предикторлары болуы мүмкін [78]. Көптеп жүргізілген клиникалық зерттеулер бойынша рестеноз даму белгілерін анықтауда, клиникалық симптомдарға қарағанда, ангиографиялық зерттеулерді негізге алу қажеттігі ұсынылған. Ауырсынусыз ишемиямен қосарланған, ангиографиялық белгілер 3-ші кестеде көрсетілген.

Кесте 3 – Асимптоматикалық рестенозбен, байланысты ангиографиялық белгілер.

Предикторлар	Сілтемелер
Коллатеральды қанайналымның болуы	64
Қарыншааралық перденің зақымдануы	64
Біртамырлық зақымдану	64
Толық реваскуляризация	64
Тамыр диаметрінің үлкен болуы	78
Азғана зақымдану ошағының болуы	78

Рестеноздың даму уақыты. БА кезеңінде, рестеноздың дамуы емшарадан кейін 3–9 айда дамиды деп есептелінген. Отадан кейін 7 және 11 жыл аралығында

науқастарды тексеру кезіндегі клиникалық және ангиографиялық мәліметтер негізінде, ТаКА-дан кейін тамырдың жауап бер реакциясы үшфазалы ағыммен жүретінің анықталған:

- бірінші фаза – ерте рестеноз (6 ай)
- екінші фаза – регрессия фазасы (6 айдан 3 жылға дейін)
- үшінші фаза – қайта тарылу, ота жасалғаннан кейін 4 жылдан соң [64].

Жоғарыда аталған мәліметтерді түйіндей келе, симптомсыз стент ішіндегі рестеноз жиілігінің жоғары болуы, постимплантациялық асқынулардың жағымсыз факторларының бірі ретінде қалуда. Осыған байланысты коронарлық стенттеуден кейін және рестеноздың түзілуіне дейінгі предикторларды іздестіру олардың даму механизмін түсіну үшін және емдеу әдістерін модификациялау үшін қажет.

Осы мәліметтер негізінде жасалынған тұжырымдамаларға негізделсек: коронарлық артерия рестенозының дамуында сыртқы және ішкі қауіп факторлардың әсер ету механизмдері айтарлықтай талқыланған. Алайда қазіргі таңда тамыр рестенозының дамуындағы жаңа қауіп факторлары ретінде әртүрлі генетикалық бағыттағы зерттеулер кеңінен қарастырылуда.

1.4. Жүрек-қантамыр жүйесі ауруларында кездесетін гендердің полиморфизмі және кандидат-гендер туралы түсініктер

"Адам геномы" атты халықаралық ғылыми-зерттеу жобасының нәтижесінде ДНҚ-ның нуклеотидті жүйелілігінің мәнін ашуға және адамда 3 миллиардқа жуық қос нуклеотидтер және шамамен сәйкесінше полипептидтерді кодтайтын 20-25 мың гендердің бар екенін анықтауға мүмкіндік берді. Сонымен қатар, әртүрлі адамдардың гендері толығымен дерлік ұқсас болғанымен, абсолютті бірдей емес, сондықтан адам геномының жүйелілігін анықтау әрбір геннің мөптеген сандық вариацияларға секвенирленуінде қосып қарастырады. Генетикалық өзгергіштіктің шектелген бір түрлері (біздің жағдайда *Homo sapiens*), генетикалық полиморфизм деген атауға ие [90]. Генетикалық полиморфизм нуклеотидті алмасулар болған кезде сапалық, немесе ДНҚ әртүрлі

ұзындықтағы нуклеотидтердің санының қайталануымен шектелсе сандық болуы мүмкін. Ген құрлымының әртүрлі болуының жиі себебі жеке нуклеотидтердің алмасуы немесе бір нуклеотидтер полиморфизмі болып табылады (SNP - single-nucleotide polymorphism) [91]. Бір нуклеотидтер алмасуының пайда болу жиілігі 1% жоғары болады, сәйкесінше адам геномында 3 миллиардқа жуық нуклеотидтердің болуын есептегенде, нақты жеке тұлғада бірнеше миллион SNP болуы мүмкін. Соңғы уақыттарда бірқатар аурулардың дамуындағы бейімделушілікте және олардың ағымының ерекшеліктерінде, сондай-ақ жеке тұлғаның қорғаныс реакцияларының даму ерекшелігі, адамдар арасындағы фенотипикалық айырмашылықтарға осы SNP-дің маңызды үлесі бар екені жөніндегі көптеген мәліметтер жиналуда [92, 93, 94]. Бүгінгі таңда мультифакторальды аурулардың, соның ішінде жүрек-қантамыр жүйесі патологияларына бейімделушілікте генетикалық механизмдердің әсері әліде болса түсініспеушілік жағдайда қалып отыр. Оларды зерттеудегі қиындықтың туындауы қоршаған орта факторларымен және бір-бірімен өзара әсерлесу арқылы, сондай-ақ өздігінен тұқымқуалаушылық бейімділіктің түзілуіне қатыса алатын гендер санының көптігімен байланысты [95]. Кандидат-гендер – бұл өмірмен үйлесімді, салыстырмалы деңгейде кодтайтын ақуыздардың қызметіне әсер ететін, алайда сыртқы ортаның қолайсыз факторларымен бірлескенде әртүрлі аурулардың себебі болып табылатын гендердің тұқымқуалаушылық варианты [96, 97, 98, 99]. Жүрек-қантамыр жүйесі ауруларының тұқымқуалаушылық бейімделушілігінің түзілуінде бір емес, көптеген кандидатты гендер, кейде олардың саны бірнеше ондаған, тіпті аурудың «гендік торын» түзіп жүздеген болуыда мүмкін [100]. Ерекшелеп айтқанда, тіпті айқын суммарлы генетикалық әсерде де, әрбір геннің ЖҚТЖА-ның даму қаупінде салыстырмалы аз болуы мүмкін [101]. ЖҚТЖА –ның ген-кандидаттарын зерттеу нақты аурудың этиологиясы және патогенезі, осы патологиялық үрдістен туындаған метаболикалық, биохимиялық және функциональды бұзылыстар жөніндегі бар мәліметтерге негізінде жүргізілуі қажет. ЖИА және СЖЖ сияқты, жүрек-қантамыр жүйесінің патологияларына бейімделушіліктің генетикалық

маркерлері ретінде, негізгі нейрогуморальды жүйені кодтайтын ақуыздар, сондай-ақ липидтік алмасудың бұзылысымен байланысты соңғы өнімдерге қатысты гендер жатады. Сонымен қатар, ренин ангиотензин-альдостерон (ACE, AGT, AGTR1, REN), симпатоадренальды (ADRB1, ADRB2), эндотелиальды (MTHFR, NOS3) жүйелер, сондай-ақ липид метаболизмінің гендері (ABCA1, APOE, APOC3, PON1, LPL) [90, 102].

Атап айтқанда, қазіргі таңда бірде-бір мультифакториальды ауруларда, тұқымқуалаушылыққа бейімділікті анықтайтын барлық гендерді анықтау мүмкін болмады. Алайда «гендік тор» құруда, онда орталық гендерді және модификаторлық гендерді идентификациялау, генаралық және гендік-тікелей байланысты зерттеу, осы кешеннің негізінде әрбір науқасқа жеке емдік және алдын-алу шараларын дайындау арқылы жаңа негізгі стратегияны құрайтын, жылдам дамып келе жатқан бағыт – предиктивті (болжамды) медицина деп аталады [97, 103].

Жоғарыда аталған мәліметтерге сәйкес қорытынды жасайтын болсақ, коронарлы артериялардың рестенозының дамуындағы қауіп факторлары ретінде генетикалық полиморфизмдерді анықтау шетелдерде қарқынды бағыт алуда. Біздің мемлекетте де осыған ұқсас генетикалық зерттеу жұмыстары бастау алуда. Алайда нақты қазақ ұлты тұрғындарының арасындағы генетикалық полиморфизмнің таралу жиілігі әлі анықталмады. Жоғарыда көрсетілген әдеби шолуларға негізделетін болсақ, ЖИА және рестеноздың қалыптасуында ең жиі кездестін гендік полиморфизмдер бұлар май алмасуы және қанның ұб көрсеткіштерінің белсенділігімен тікелей байланысты.

1.5. ЖИА кезіндегі липидтік алмасудың бұзылысымен ассоцирленген ген полиморфизмінің ролі

Дислипидемия және атеросклероз ЖИА-ның дамуында маңызды роль атқарып қана қоймай, сонымен қатар оның асқынуларының үдеуіне әсер етеді [104, 105, 106, 107].

Бүгінгі таңда атеросклероздың үдеуінде және дислипидемияның дамуында генетикалық факторлар айқын роль ойнайды [108]. Оларды зерттеу және атеросклероздың ерте диагностикасы мақсатында тәжірибеде қолдану, ЖИА және МИ сияқты жүрек-қантамыр жүйесі ауруларының алдын-алуында аса зор маңызға ие және жоғары жүрек-қантамыр жүйесі қаупі бар науқастарды өз уақытында анықтауға көмектеседі. Липопротеидтердің құрамына кіретін, липидтердің ыдырау жылдамдығы және холестериннің тасымалдануына қатысатын ақуыздардың белсенділігіне әсер ететін бірқатар гендердің, нақты ABCA1, APOE, APOC3 және PON1 полиморфизмдері анықталған [109, 110].

PON1 гені – параоксоназа-1 ферментін кодтайды, ол кең спектрлі фосфорорганикалық қосылыстардың гидролизіне жауапты [111, 112, 113]. Ағзада параоксоназа-1 тығыздығы жоғары липопротеидтер кешенімен байланысты [114]. Бұдан басқа, параоксоназа-1 ферменті липидтердің ТТЛП-ке тотығуына, моноциттердің макрофагтарға дифференциациялануына, тотыққан ТТЛП-дің макрофагтармен ұсталуына және оларды көпіршікті жасушаларға айналуын тежейтін антиатерогенді және антиоксидантты әсерге ие. "Жағдай-бақылау" негізіндегі зерттеулерде, отбасылық гиперхолестеринемиямен науқастарда, сондай-ақ басынан өткерген миокард инфарктімен науқастарда сау адамдармен салыстырғанда қан сарысуында параоксоназа-1 деңгейінің төмен болатындығы байқалған. Осыған байланысты кардиоваскулярлы патологиямен, соның ішінде ЖИА мен МИ-мен науқастарда PON1 генінің мутацияларын зерттеу өзекті болып табылады. PON1 генінің барлық полиморфты варианттарының ішінен, ең клиникалық маңызды полиморфизмдеріне L54M (rs854560) және Q192R (rs662) жатады [111, 115].

PON1 генінің L55M A>T полиморфизмі қандағы параоксоназа-1 құрамын анықтайды, нақты 55L аллелінің болуы, генотипте 55M вариантымен салыстырғанда фермент құрамының төмен болуымен байланысты [111]. Алайда 55M аллелін тасымалдаушы-тұлғаларда параоксоназа-1 құрамы жоғары және үнемі ферменттің белсенділігінің жоғарлауымен байланысты емес. Бірқатар авторлардың мәліметтері бойынша, 55M аллелінің болуы параоксоназа-1

тұрақтылығының төмендеуіне әкеледі, ол оның белсенділігін бірден төмендетеді, әсіресе сыртқы факторлардың әсерімен мысалы темекі шегу тәрізді [116, 117]. Мүмкін параоксоназаның осы қасиеті ЖКТЖА-мен науқастарда PON1 генінің L55M A>T салыстырмалы полиморфизмі туралы әдеби мәліметтерге қарама-қайшылық туындатады. Қант диабетінің 2 типімен 408 науқас қатысқан зерттеуде PON1 генінің 54L аллельдік варианты жүрек-қантaмыр қаупін 2 есеге жоғарлатқанын көрсеткен. Бұдан басқа бірқатар авторлар ишемиялық инсульт даму қаупінде 54L аллелінің байланысын анықтаған. Алайда, басқа зерттеулерде ишемиялық инсульт даму қаупімен 54L аллелі арасында байланыс анықталынбаған [118]. Бұдан басқа, ЖИА-мен 793 науқасты 10 жылдық бақылау нәтижесінде, ЖИА-нан өлім қаупі генотиптің 54L вариантымен тұлғаларда емес, 54M аллель тасымалдаушы-науқастар арасында жоғары жиілікте кездескен [119].

Сол себепті, бүгінгі таңда жүрек-қантaмыр патологиясының дамуында PON1 полиморфизмінің ролі жөнінде біржақты пікір жоқ. PON1 генінің Q192R A>G полиморфизмі қандағы параоксоназа ферментінің құрамымен байланысты емес, алайда оның каталитикалық белсенділігіне әсер етеді. Әдеби мәліметтер бойынша, PON1 генінің 192R аллелінің болуы жүрек-қантaмырлық, соның ішінде ЖИА және ишемиялық инсульт даму қаупінің жоғарлауымен байланысты [120, 121, 122, 123].

Жапондық ғалымдардың жүргізген зерттеулері бойынша, PON1 генінің 192R генотиптік аллелінің болуы, осы геннің 192Q аллелінің тасымалдаушыларымен салыстырғанда қант диабетінің 2 типімен науқастарда ЖИА даму қаупінің 9 есе жоғары екендігі анықталған.

Сонымен қатар, фермент белсенділігінің этника аралық өзгергіштігі және әртүрлі популяцияда PON1 генінің аллельдерінің және генотиптерінің кездесу жиілігі туралы мәліметтер көп. Қан сарысуында PON1 белсенділігі детерминирленген, мұнда PON1 генінде генетикалық полиморфизм бұл ферменттің белсенділігін тұлғааралық өзгергіштігінің негізгі детерминанты болып табылады [124]. Ген PON1 (Gene Database ID: 5444) 7 хромосоманың ұзын

иығында орналасқан (7q21.3–q 22.1), ол 27 мың қос нуклеотидтен тұрады және тоғыз экзоны бар[125].

Бүгінгі таңда PON1-дің 198 бір нуклеотидті алмастырғышы бар, олардың 7-сі PON1 генінің промоторлы және 5 кодтаушы аймағында орналасқан. PON1 кодтаушы аймағындағы бір нуклеотидті алмастырғыштар зерттелген, олар ферменттің өзінде аминақышқылдардың алмасуына әкеледі: Q192R (SNP Database: rs662) және L55M (SNP Database: rs854560). Қазіргі таңда көптеген зерттеулер ЖИА даму қаупі және L55M полиморфизмі арасында ассоциацияны анықтаған. Бірқатар зерттеулерге сәйкес, M-аллель тасымалдаушыларында ЖИА-ның даму қаупі жоғарырақ болған[126].

Соңғы уақытта көптеген зерттеулердің нәтижесі бойынша мәліметтерге сәйкес, ЖИА даму қаупімен параоксоназа 1 ферментінің белсенділік деңгейі арасында байланыс анықталған, ол өз кезегінде PON1 белсенділігінің жеке тұлғалық өзгергіштігінің негізгі детерминанттық генетикалық полиморфизмі болып табылады. Осыған байланысты соңғы уақытта PON1 генетикалық полиморфизмі, ЖИА даму қаупінде және PON1 белсенділігінің өзгергіштігімен байланысты потенциалды болжам факторы ретінде белсенді зерттелуде,

Көптеген ғылыми-зерттеу жұмыстарының мәліметтері бойынша, ЖИА-ның даму қаупі және PON1 полиморфизмінің Q192R аллелі арасында ассоциация анықталған. Осындай тұжырымға Srinivasan авторлармен бірге (2004), әртүрлі жыныстағы сау адамдардың коронарлық артерияның интима-медиа кешенінің қалыңдық көрсеткіштерін тексеру арқылы анықтаған, 192R аллелін тасымалдаушы әйелдерде, 192QQ генотипті тасымалдаушылармен салыстырғанда көрсеткіш мәні аз, ал ер адамдарда ондай байланыс анықталмаған [127].

Christiansen авторлармен (2004) жүргізген зерттеу мәліметтері бойынша, еуропалық тұрғындар арасынан (шамамен 2000-ға жуық адам) 192QQ генотипін тасымалдаушылармен салыстырғанда, 192RR генотипін тасымалдаушы әйелдерде өмірінің екінші жартысында ЖИА даму қаупі жоғарырақ болатыны анықталған [128]. L55M полиморфизмінің гендердің экспрессиясымен

ассоциациясы жөнінде де зерттеу мәліметтері бар. Осыған байланысты ЖИА даму қаупі мен PON1 L55M полиморфизмінің ролі жөніндегі қарама-қайшы пікірлер бар. M. Roest басқа авторлармен (Голландия популяциясында) және S.A. Oliveira және басқа авотрлар (Бразилия популяциясында), осы патологияның дамуындағы жоғары қауіпте болатын Met-аллель тасымалдаушылары анықталған [129].

Сондай-ақ әртүрлі этникалық топтар арасында да жүрек қантамыр жүйесі ауруларының даму қаупінде PON1 полиморфизмінің Gln192Arg ассоциациясы анықталған. Бұлда басқа зерттеушілер тобымен анықталған, олар ЖИА даму қаупінің Arg192 аллельмен ассоциациясын немістер, хорватиялықтар, Оңтүстік Америка тұрғындары және жапония, қытай, үнді, ресей тұрғындары арасында анықтаған [130, 131, 132, 133, 134].

1.6. CYP2C19 генетикалық полиморфизмі: этникалық вариабельділігі және клиникалық маңыздылығы

Коронарлы артерияларының рестенозы даму қаупінде CYP2C19 генінің полиморфизмдерінің аллельдерін зерттеуге ерекше назар аударылған. CYP2C19 гені құрылымы бойынша тоғыз экзон бар және жоғары полиморфты болып табылады, аллельдерінің 25 астам варианттары (олар жұлдызшамен белгіленеді*), P450 цитохром аллелінің Номенклатуралық Кеңесінде тіркелген. CYP2C19 генінің аллельдік варианттарының көбі сипатталған [135], олардың жартысы CYP2C19 цитохромның белсенділігіне әсер етеді (кесте 4).

Кесте 4 - CYP2C19 генотипі және фенотипінің жиілігі

Генотип	кавказдық (n=1356)	афроамерикандық (n=966)	азиялық (n=573)
Қалыпты метаболизаторлары *1/1	72%	67%	36%
Аралық метаболизаторлары *1/2 *1/3	26%	29%	50%
Баяу метаболизаторлары *2/2, *2/3, *3/3	2%	4%	14%
Жылдам метаболизаторлары *1/17, *17/17	40% дейін тұрғындарда		

Ең жиі CYP2C19*1 аллелі (қалыпты) варианттары, науқастардағы клопидогрельдің қалыпты метаболизмінде кездеседі, CYP2C19*2, CYP2C19*3 аллелінің баяу варианттары клопидогрель метаболизмінің төмендеген деңгейінде, CYP2C19*17 аллелінің жылдам варианты клопидогрель мтеаболизмінің жылдамдануында кездеседі.

CYP2C19 полиморфизмінің клопидогрель фармакогенетикасына әсер етуі бойынша көптеген ғылыми зерттеулер жүргізілген [136]. Ең дәлелді құндылыққа ие болған, көптеген зерттеу нәтижелері бар мета-анализдік зерттеулер болып табылады [137]. Осыған ұқсас мета-анализдер шетелдерде бірнеше рет жүргізілген [138, 139]. Осы мета-анализдердің көбісі клопидогрельдің фармакологиялық жауабы және CYP2C19 полиморфизмі арасындағы айқын байланысты дәлелдеген. Ал басқадай мета-анализдер бойынша зерттеушілердің көлемінің аздығына байланысты ғылыми зерттеу нәтижесі нақты байланысты көрсете алмаған.

Кесте 5 - Популяция арасында CYP2C19*2, CYP2C19*3 және CYP2C19 * 17 таралу жиілігі

Аллельдік вариант	Популяция, %			
	европеоидтар	азиаттық	африкалық	латиноамерикалық
CYP2C19 *2	15,1	34,5	12,6	12,6
CYP2C19*3	0,0	9,0	1,0	0,0
CYP2C19 *17	25,7	0,5	17,2	14,0

Кесте 5-те этникалық сипаттамасы бойынша ең жиі таралғаны қызметі төмендеген CYP2C19*2 аллелі, бұл аллельдің таралу жиілігі әртүрлі нәсілдерде 12% еуропалықтарда, 12% афроамерикандықтарда және 29-35% азиаттарда кездеседі.

Осымен қатар басқа зерттеулерде [140] CYP2C19 *2 генотипінің аллелінің таралуы 25 —30% шамасында еуропалықтарда және 50—60% азиаттарда анықталған.

CYP2C19 гені полиморфизмінің басқада ферментативтік белсенділігі төмендеген немесе мүлдем жоқ аллельдері де (мысалы, *3 - *8) анықталған. CYP2C19*3 аллелінің кездесу жиілігі популяция да негізінен 1% төмен, алайда бұл аллель ең жиі азиаттар да таралған (2-9%). CYP2C19 –нің ең сирек кездесетін аллельдері, ферменттік белсенділігінің төмендеуімен немесе мүлдем болмауымен байланысты CYP2C19*4 (rs28399504), *5 (rs56337013), *6 (rs72552267), *7 (rs72558186), және *8. Бұлардың популяция арасында таралу жиілігі шамамен 1%[141] кем және клиникалық маңызға ие емес.

Бірқатар зерттеушілер басқада номенклатураны қолданатынын айта кеткен жөн, олар «гомозиготтық экстенсивті метаболизаторлар» (мысалы *1/*1), кейде оларды «жылдам метаболизммен тұлғалар; сондай-ақ «гетерозиготалық экстенсивті метаболизаторлар» (мысалы *1/*2) және «баяу метаболизаторлар» (мысалы 2/*2) деп атайды. Қолданылатын номенклатураға қарамастан, CYP2C19 баяу метаболизаторларының кездеу жиілігі кавказдықтарда шамамен 2-5%, және афроамерикандықтармен азиаттар арасында сәйкесінше 15% құрайды [142].

Клиникалық фармогенетика бойынша жүргізілген әдеби шолулар бойынша, клопидогрель мөлшері бойынша және басақада CYP2C19 – метаболиздейтін дәрілер туралы нұсқаулықтарды анықтап шығаруға мүмкіндік берді [143]. Көптеген клиникалық зерттеулер, ЖКС/ТаКА –мен науқастарда тромбоциттердің жоғары реактивтілігімен емдеу кезіндегі клопидогрельдің жоғарғы мөлшерлерін бағалауға мүмкіндік берді, сондай-ақ стенттер тромбозында немесе фатальды емес МИ-нің жиілігіне, тамырлық себептерден болған өлім көрсеткішінің тек тромбоциттер қызметіне мониторинг жүргізу негізінде клопидогрель мөлшерін түзету туралы қорытынды шығарылған [144]. Фармакологиялық жауаптың әртүрлі болуы негізінде, антиагрегантқа төзімділікпен ассоцирленген CYP2C19 генінің полиморфизмінің тасымалдану жиілігі ең маңызды генетикалық фактор болып табылады [145].

Соңғы уақыттарда тиенопириндер тобынан ең жиі тағайындалатын препарат клопидогрель болып табылады (бастапқы мөлшері 300-600мг, сүйемелдеуші мөлшері 75мг/тәу) және әлемдегі ең жиі қабылданатын P2Y12-рецепторларының

блокаторлары болып қалады [146]. Көптеген зерттеу мәліметтері бойынша CYP2C19*2 (G681A) аллелінің гомозиготты мутациясымен науқастарда клопидогрельге төзімділік дамыған жағдайда, оның орынына тикагрелор тағайындаған жөн [147].

Тикагрелор алған ТаКА дан кейінгі шығыс азиаттар арасында жүргізілген зерттеу мәліметтері бойынша, клопидогрельмен салыстырғанда қан кету деңгейі жоғары болған [148]. Көптеген зерттеулер бойынша ЖКС-мен науқастарда CYP2C19*2 полиморфизмнің болуы клопидогрельге зертханалық тұрғыдан төзімділіктің жоғары болуымен байланысты [149]. Мансурова Д. А. (2018ж) мәліметтері бойынша CYP2C19*2 (G681A) полиморфизмін тасымалдау АСҚ-мен екі еселенген антиагрегантты ем қабылдаушы науқастарда госпитальде кезеңде қолайсыз ағымның дамуымен байланысы болмады [150].

1.7. Тамырлардың өсу факторлары және коронарлы ангиопластикадан кейін рестеноз дамуының патогенезіндегі олардың ролі

Әртүрлі зерттеушілердің мәліметтері бойынша ЖИА мен науқастарда ангиопластика немесе/және стенттеу жасалынған коронарлық артерияларда рестеноздың дамуының старттық механизмі болып интиманың зақымдануы және тромбогенді субэндотелийдің ашылуынан арықарай қабырғалық тромбтың түзілуі және оның реорганизациялануы, стент имплантациясына немесе зақымдануға қабынулық жауаптың дамуы және оксидативті стресс, адгезиялық рецепторларының бөлінуінің жоғарлауы және тегіссалалы бұлшықеттердің гиперплазиясы, сонымен қатар жасушаның өсуін тежейтін брадикинин белсенділігінің төмендеуі, жасушалық пролиферацияны ықпалдандыратын ангиотензин II әсер етуі жатады.

Рестеноздың даму механизмін жануарлардың тамырларының зақымдануы моделінде, сондай-ақ адамдардың коронарлық артериялардың гистологиялық тексеруі нәтижесінде рестеноздың патогенезінде тамыр қабырғасының зақымдануының ықпалымен, өсу факторларының әсер етуі арқылы тамырлық

жасушалардың пролиферациясы және миграциясының белсендендірілуі айқын роль атқарады [151].

Ангиогенездің негізгі стимуляторлары болып гипоксия, созылу және деформация сияқты бірқатар механикалық және метаболикалық ықпалдардың әсер етуінен белсенетін өсу факторлары тамыр эндотелиінің өсу факторы (FGF), тромбоцитарлық өсу факторы АВ(PDGF-AB), фибробласттар өсу факторы (FGF), трансформирлеуші өсу факторы b (TGF b) және т.б. жатады [152, 153]. Өсу факторлары жасушаның пролиферациясын және ангиогенезді ынталандыруға қабілетті [154].

Физиологиялық ангиогенез васкулогенез кезінде басталған (эндотелиальды-бастамашы жасушалардан / endothelial progenitor cells (EPCs), de novo тамырлардың түзілуі, біріншілік капиллярлық тордың ремодельденуі жүреді және микроциркуляторлы ағымның үшөлшемді тамырлар жүйесінің күрделі («жетілген») құрылымы) қанайналым жүйесіндегі байланыстардың түзілуімен аяқталады[155]. Ересек ағзада ангиогенез аурулар және басқада патологиялық жағдайларда, ісіктік өсудің үдеуімен, диабеттің ретинопатияның дамуымен, жаралардың жазылуымен байланысты компенсаторлы-бейімдеушілік үрдістердің негізінде жүреді [156]. Күрделі үшөлшемді тамырлар торының түзілуінде, микроциркуляторлы ағымның тамырларының өсуінде жіне көп сатылы үрдістердің дамуына әртүрлі жасушалық популяциялар, сондай-ақ көптеген түрлі проангиогендік және антиангиогендік молекулалар қатысады. Қазіргі уақытқа дейін қантамырлардың молекулярлы-генетикалық деңгейде даму механизмдерін түсінуге көмектесетін мәліметтер жеткілікті деңгейде жинақталды [157]. Мысалы, бастапқы жасушалардан тамырлардың дамуын реттейтін арнайы сигналдық молекулалар идентифицирленген [158, 159]. Ангиогенездік үрдістер негізінен проангиогендік цитокиндермен реттеледі. Оларға тамыр эндотелий өсу факторы /vascular endothelial growth factor (VEGF), фибробласттар өсу факторы /fibroblast growth factor (FGF), бетта трансформирлеуші өсу факторы /transforming growth factor- β (TGF- β), тромбоцитарлық өсу факторы /platelet-derived growth factor (PDGF), гепатоциттер

өсу факторы /hepatocyte growth factors (HGF) жатады [160, 161, 162]. Экспериментальды эмбриология, молекулярлы биология және даму биологиясындағы прогресс нәтижелері, бағаналы жасушалар және тіндік инженерия салаларындағы *in vitro* және *in vivo* зерттеу жұмыстарының негізінде алынған мәліметтер ишемиялық зақымданған мүшелер және тіндердің регенерациясы үшін клиникалық тұрғыда қолданатын жаңа терапевтикалық әдістерді жасауға мүмкіндік береді [163, 164, 165].

Фибробласттар өсу факторы. Фибробласттар өсу факторы/ FGF алғаш рет 1973 жылы ірі қара малдың гипофиз тінінен бөлініп алынған. FGF-дың эмбриогенез үрдісіндегі негізгі регуляторлардың бірі екендігі дәлелденген, басқада ағзаның құрылымдарына және қантамырларының, жүйке жүйесінің, қаңқалық тіндердің түзілуіне қатысады [166]. Қазіргі таңда FGF-ның 1-ден 23-ке дейін қатарымен нөмерленген 23 подтипі анықталған [167]. Олардың ішінде ең зерттелгені алғашқы екі түрі – қышқыл FGF (acid FGF/FGF1) және негізгі FGF (basic FGF/FGF2) [168]. Көптеген зерттеу мәліметтері бойынша FGF1 және FGF2 әртүрлі жасушалық популяциялард түзіледі, соның ішінде эндотелиоциттерде. FGF1 және FGF2 жасушалық дифференцирленуге және жасушаның пролиферациясына, миграциясына жауап беретін, оның функциональды белсенділігін реттеуші механизмдердің есебінен тамыр ағымының түзілуіне, дамуына әсер етеді [169, 170]. FGF2 – терапевтикалық ангиогенезде белсенді қолданылатын, ең жиі зерттелген цитокин [171]. FGF2 иммуногистохимиялық әдістің көмегімен әртүрлі тіндерде және мүшелердегі, тіпті бас миында, бүйрек, бүйрекүсті безі, сарғыш дене, миометрия, миокард және асқазан-ішек жолдарының шырышты қабатының барлық калибрлы жасушаларының субэндотелиальды мембраналарында анықталуы мүмкін. FGF2-ні эндотелиальды жасушаның дақылына қосқан кезде эндотелиоциттердің митотикалық белсенділігін күшейтеді; гельдік негізде дақылдандыру кезінде эндотелиальды жасушалардың коллагенді гельге жайылуы және еніп кетуі (инвазия) болады. Эндотелиоциттердің механикалық зақымдануы FGF2-нің биологиялық потенциалының белсенділенуіне әкеледі. Тышқандарға

жүргізілген эксперименттерде, құрамында FGF2 бар коллагенді гельдің негізіндегі теріастылық 3D-конструкциялық имплантациялауы кезінде, осы конструкцияда алғашқы 4-тәуліктің ішінде алғашқы («жетілмеген») тамырлық тор түзілген. Иттердегі миокард инфаркті негізіндегі экспериментальды модельдерде FGF2-ны интракоронарлы енгізу кезінде, зақымдану аймағында микроциркуляторлы ағымның тамырларының түзілуін күшейтіп, арықарай систоалық қызметтің жақсаруына әкелген. Емдеудің алғашқы 7 күнінде коллатеральды қанайналымның айқын ұлғаюына әкелген.

Жануарларға жүргізілген эксперименттер ишемиялық зақымдануды FGF2-мен емдеудің терапевтикалық эффективтілігін және қауіпсіздігін дәлелдеді. Алынған мәліметтер, аортокоронарлы шунттау немесе транслюминальды баллонды коронарлы ангиопластика жасауға қарсы көрсеткіш болған жағдайда, миокардтың ауыр ишемиялық зақымдануымен зардап шегетін науқастарды емдеу үшін FGF2-ні қолдану арқылы клиникалық сынаманың бірінші кезеңін жүргізуге негіз болды. Клиникалық зерттеулер бойынша коронарлық артериялардың зақымдануынан дамыған миокардтың ишемияларын емдеуде FGF2 қолданудың қауіпсіздігін және эффективтілігін дәлелдеді. FGF2 қолдану кезінде, бірен-саран жағдайда шамалы қан қысымының төмендеуі және айтылған өсу факторының жоғары мөлшерін қолданған кезде жүрек қағысының жиілеуінен басқа, айтарлықтай айқын жағымсыз әсерлері анықталмады. Алайда, FGF2-ні қолданудың терапевтикалық әсері қысқа уақытты болуы FGF2-нің адам ағзасында жылдам белсенділігінің тоқтауымен байланысты [172]. Үміттендіретін нәтижелердің пайда болуы, аяқтың ишемиясымен науқастарға FGF2 қолдану нәтижесінде алынған [173]. Рандомизирленген зерттеу TRAFFIC (Therapeutic angiogenesis with recombinant fibroblast growth factor-2 for intermittent claudication) нәтижесі бойынша, клиникалық тұрғыдан кезектеспелі ақсақтықпен (claudicatio intermittens) сипатталатын, аяқтардың ишемиясының ерте сатысындағы науқастарға FGF2 рекомбинантты түрін артерияға енгізу клиникалық эффективтілігін көрсетті. Емдеуден кейінгі 90 тәулікте науқастарға бақылаулық тексеру жүргізу нәтижесінде, шынтақ-иықтық индекстің (ankle-

brachial indeks) және ауырсынусыз жүрудің максимальды уақытының (peak walking time) көрсеткішінің айқын ұлғайғаны анықталған. FGF2 биологиялық қасиеттері туралы экспериментальды мәліметтер, тіндік инженериялық технологияның көмегімен зертханалық жағдайда өсірілген, васкуляризацияланған тіндерді терапевтикалық мақсатта қолдану үшін, ишемиялық зақымдануды емдеудің жаңа әдістерін жасауда қолданылады [174]. Қазіргі таңда аяқтың критикалық ишемиясын емдеу үшін FGF2 құрамды және синтетикалық биодеградирленген үшөлшемді (3D) матриктің негізінде жасалынған, жүйелерді қолдануға талпыныс жасалынууда. Бұл тәсіл матрицалық-тасымалдаушыдан терапевтикалық агенттің баяу босап шығуы нәтижесінде ұзақ және тұрақты эффект алуға мүмкіндік берді [175, 176].

Тері қабатының регенерациясында эндотелиальды және эпителиальды жасушалар, фибробласттар сияқты жасушалық популяцияның әртүрлі өсу факторларымен өзара үрдістері аса маңызға ие. FGF2 сырттай қолдану кезінде дислипидемиямен және диабетпен, семіздікпен индуцирленген тышқандарда тері қабатының ақауының жазылуын жылдамдатады (db/db mouse model). Клиникалық тәжірибеде ұзақ уақыт терінің ойылуымен асқынған қант диабетімен науқастарға FGF2 сырттай аппликациясын қолдану кезінде айқын терапевттік эффект болған [177]. Сонымен қатар, құрамында FGF2 бар коллагенді және желатиндік ысқыштарды терінің созылмалы жаралық ақауымен ауруды емдеу мақсатында клиникалық сынамаларды жүргізу басталған [178]. Комбустиологияда - күйіктерді емдеу үшін FGF2 негізіндегі препараттарды қолдану айқын келлоидты тыртықтардың түзілу жиілігін төмендеткен [179, 180, 181]. FGF2 қолдану терінің термиялық зақымдануында жазылу үрдістерін айқын жылдамдатады, күйіктік жараларды тазалау қажеттілігін азайтады, науқастар жағынан дискомфорттық сезімді төмендетеді [182, 183, 184]. Экспериментте ишемиялық инсульт кезінде FGF2 көктамырға енгізу зақымдану аймағының қысқаруына әкеледі, жаңа синапстардың түзілуін стимуляциялау арқылы функциональды синаптикалық байланыстарды қалпына келтіреді [185]. Алынған экспериментальды мәліметтер ми қанайналымының жедел ишемиялық

бұзылысымен көптеген науқастардың (286 адам) қатысуымен рандомизирленген клиникалық зерттеулермен дәлелденген. Осы зерттеуге қатысқан науқастарға адамның рекомбинантты FGF2 (fiblast / trafermin) түрін 24-сағаттық көктамырға енгізген. Қорытынды нәтижелер ишемиялық инсульттің даму кезеңінен бастап алғашқы 5 сағатта FGF2 қолдану қауіпсіз және эффективті екенін куәландырған. Бұдан басқа, FGF2-ның адамның бас-миының тініне гипоксиялық зақымдану жағдайында – тура нейропротективті әсер етуі, регенеративті үрдістерді жылдамдауына әсер ету механизмдерінің болуы жөнінде болжамдарда жазылған. FGF2-нің нейропротективті қасиеті N-methyl-d-aspartate рецепторымен (NMDA-рецепторы – N-метил-D-аспартат селективті байланыстыратын глутаматтың ионотропты рецепторы) өзара байланысына (экспрессиясын белсендіреді) тәуелді. NMDA-рецепторлары нейротрансмиттерлерді қоздыратын негізгі реттеушілер болып табылады және трансмембрандық потенциалдардың (синаптикалық пластикалығы) өзгеруін бақылайды. FGF2 антиапоптотикалық бағдарламасын белсендіру жолымен бағдарланған жасушаның өлуі (апоптоз) механизмін тежейді. Бас-миы тінінің жасушалық деңгейінде FGF2 аксондардың өсуін, нейрондардың дифференцировкасын және миграциялануын, пролиферациясын күшейтеді [186]. FGF2 нейроглиальды жасушаларға (астроциттер) қарағанда митогенді әсерге ие болады. Ишемиялық инсульт кезінде зақымдану аймағының шекараларында байқалатын астроциттердің реактивті пролиферациясы (астроглиоз) – астроглилердің жасушаларының рецепторларымен FGF2 тікелей өзара байланысының нәтижесі. 1991 жылы FGF2-ні гастродуоденальды жаралардың емдеуінде қолдану мүмкіндігін зерттеу басталған. Онекі елі ішектің қабырғасының жаралық ақауы бар тышқандарға жасалынған, экспериментальды жұмыстардың нәтижесі бойынша алынған мәліметтер назар аударуға тұрарлық. FGF2-нің қышқылды-тұрақты түрін пероральды қабылдау жара аймағындағы ангиогенезді күшейткен, препаратты қабылдаудың 21-ші тәулігінде жаралық ақаулардың жазылуының бастапқы белгілері байқалған. Алынған мәліметтер, қабынуға қарсы стероидты емес препараттарды ұзақ қабылдаумен ассоцирленген асқазан жарасын емдеуде

FGF2-нің қышқылды-тұрақты түріне сынамалы клиникалық зерттеуді жүргізуге стимул болған. Зерттеу жұмысы классикалық емдеу әдістеріне жазылмаған және қайталанатын, аталған этиологиямен асқазан ойық жарасымен 5 ерікті науқастарға жүргізілді. 4 апта бойы препаратты пероральды қолдану ешқандай жағымсыз әсер тудырмады, сондай-ақ бір жаралардың толығымен жазылуы байқалса, басқадай жаралардың ақауы аймағы едәуір азайған.

Тромбоцитарлы өсу факторы. Тромбоцитарлы өсу факторы / PDGF 1974 жылы бөлініп алынған және глиа жасушалары, тегіс салалы бұлшықеттер, өсу фибробласттарына әсер ететін сарысулық ақуыз ретінде сипатталған. Жүргізілген зерттеу нәтижелері бойынша PDGF-ды әртүрлі жасушалар синтездей алатынын көрсеткен. PDGF строманың жасушаларының миграциялануын және пролиферациясын реттейді; PDGF-ның эмбриогенезде де ролі (жүйке жүйесінің, өкпенің, ішектер, тері қабаты, қанқалық тіндердің және т.б. дамуы), зақымданған тіндердің регенерациялануы және репарациялану үрдістеріне қатысуы анықталған. PDGF EPCs-ның дифференциялануын және өсуін күшейтеді де, оның арықарай миграциялануы және адгезиясына әсер ету арқылы микроциркуляциялық тамырлар торының кеңеюіне бағытталған әрекеттердегі ангиогендік өсу факторларының оркестрінде ең маңызды роль атқаратын компонентке кіруіне әкеледі [187, 188]. Сонымен қатар, PDGF жүректің ишемиялық ауруының патогенезіне қатысатыны жөнінде де куәлендіретін мәліметтер алынған. PDGF кардиомиоциттермен және эндотелиоциттер арасындағы жасушааралық өзара қарым қатынастың қамтамасыз етілуіне қатысады. Миокардтың микроциркуляторлық ағымындағы тамырлардың эндотелиальды жасушаларының гемостатикалық және ангиогендік белсенділігі жасушааралық матриктің компоненттерімен PDGF-рецепторларының байланысуы арқылы реттелетіні анықталған. Қартайған тышқандарға жүргізілген *in vivo* зерттеулері көрсеткендей, PDGF кодталған ген негізіндегі препаратты интрамиокардиальды енгізу неоангиогенезді күшейтеді және сол арқылы коронарлық артерияның байлануы арқылы шақырылған миокард инфарктісі кезіндегі зақымдану аймағын азайтқан. EPCs жасушалық

мембранасында орналасқан PDGF-ның белсенділігін кодтайтын PDGF β -рецепторларының (PDGFR- β) генін қолдану арқылы ишемиялық жағдайларды емдеудің жаңа әдістерін өңдеп шығаруды бастау ұсынылған [189]. Экспериментальды неврология саласындағы зерттеулер көрсеткендей, химиялық әсерлер болғанда PDGF қолдану олигодендроциттердің өлуінің алдын алады, жүйке талшықтарының миелиндік қабаттарын қалпына келтіреді. Эксперимент жағдайында ишемиялық инсульт кезінде PDGF енгізу нейропротективті әсер көрсеткен, мидың ісінуін тежеп, зақымдану сондай-ақ сау тінмен шекарасындағы аймақтардағы ангиогенезді күшейтеді [190].

Қант диабетіне ықпалдандырылған тышқандарға жүргізілген экспериментальды жұмыстарға сәйкес PDGF-ны қолдану ишемиямен зақымданған тіндердегі ангиогенезді күшейтеді [191]. Клиникалық тәжірибеде адамның PDGF (PDGF-BB/ bescarlermin) гелі негізіндегі рекомбинанттық түрін диабеттік нейропатияның салдарынан дамыған, аяқтың созылмалы жараларын локальді түрде емдеу үшін ұсынылған. Сонымен қатар айтылған препарат ұзақ уақыт жазылмайтын терінің созылмалы жараларын және терінің ойылуын емдеуде сәтті қолданылуда. PDGF-ның биологиялық потенциалын регенеративты медицинада және тіндік инженерия технологияларында, соның ішінде биотрансплантаттар өндірісінде пайдалану мүмкіндігі бар. Адамның PDGF (rhPDGF-BB) рекомбинанттық түрін, β -трикальцийфосфат (beta tricalcium phosphate/ β -TCP) негізінде жасалған 3D-матрикті синтетикалық биодеградирленген комбинациясымен бірге травматология және ортопедия, жақ-бет хирургия саласында сүйек тінін қалпына келтіру мақсатында комбинацияланған түрде қолданудың эффективтілігі дәлелденген [192].

Қорытындылай айта кететін болсақ, басынан өткерген миокарл инфарктімен науқастарда өмір сүру ұзақтығын анықтауға мүмкіндік беретін қауіп факторларын зерттеу, сондай-ақ медикаментозды емдеу жүргізуді талдауға байланысты ерекше назарға алатын науқастар тобын жеке бөліп қарастырудың маңыздылығы аса зор екенін тағы бір рет айта кету керек. Жоғарыда аталған барлық әдеби мәліметтерге сүйене отырып, рестеноздың дамуының тағы бір

себебі ретінде әрбір жеке адамның генетикалық ерекшелігін айтуға болады. Генетикалық полиморфизм ағзадағы патологиялық өзгерістердің айқындылығына, сондай-ақ фармакотерапияның эффективтілігіне де әсер етеді. Науқастардың генетикалық ерекшелігін есептей отыра, миокард инфаркті кезіндегі патогенетикалық үрдістерді түзетуді қамтамасыз ететін, миокард инфарктінен кейінгі болжамды жақсартуға бағытталған дәрілік заттарды персоналифицирленген бағытта жоспарлауды қарастыратын зерттеулерді тереңінен жүргізу қажеттігі айқындалады. Науқастардың жеке ерекшелігіне байланысты емдік және алдын-алу шараларының кешенін құрастыру персонализирленген медицинаның негізін құрайды – бұл өз алдына медицинаның сәтті дамып келе жатқан салыстырмалы жаңа бағытының бірі.

Бұл бағытта зерттеулер шетелдік авторлардың зерттеулерінде жиі кездескенімен, миокард инфарктінен кейінгі болжамды жақсартуға бағытталған кешендендірілген бағыттағы зерттеулер әдеби мәліметтерде кездеспеді.

Ал, Қазақстан Республикасында миокард инфарктінен кейінгі болжамды жақсартуға бағытталған генетикалық полиморфизммен байланысты зерттеулер бірен саран кездескенімен, онда да кешенді бағытта зерттеулер бойынша әдеби мәліметтердің жоқ болуы осы диссертациялық жұмыстың негізгі тақырыбы ретінде алынды.

БӨЛІМ 2. НАУҚАСТАРДЫҢ КЛИНИКАЛЫҚ СИПАТТАМАСЫ ЖӘНЕ ЗЕРТТЕУ ӘДІСТЕРІ

2.1 Зерттеу жұмысының жалпы сипаттамасы

Бұл зерттеу кездейсоқ-бақылау бағытындағы зерттеу жұмысы болып табылады (сурет-2). Зерттеу жұмысы жартылай КеАҚ “ҚМУ” ғылыми-зерттеу жұмысының аясында жүргізілген регистрациялық нөмері BR05236771-ОТ-18 «Бірқатар маңызды ауруларды басқарудың персонифицирленген тәсілі» бағдарламалы-жүйелі қаржыландыру бойынша орындалды.

Сурет – 2. Зерттеу дизайнының сызбасы.



2.2. Зерттелген науқастардың жалпы сипаттамасы

Клиникалық материалды жинау, анкета жүргізуге байланысты алдымен зерттеу картасы құрылды. Зерттеу картасына сәйкес науқас және сау тұлғалар зерттеуден бас тартуға құқылы болды. Арнайы жазбаша түрдегі ақпараттандырылған келісімсіз науқастар зерттеуге қатыстырылмады.

Біріктірілген Халықаралық Кеңестің (JCI) талаптарына сәйкес, науқастардың қауіпсіздігін қамтамасыз ету шаралары қатаң сақталды. Әрбір науқас зерттеу

жұмысымен таныстырылды. Анкета және клиникалық материалды жинаудан бұрын, зерттеуші – дәрігер зерттелушілерге зерттеудің мақсаты және тапсырмаларымен толықтай таныстырып, бұл зерттеудің артықшылығы және қауіп жөнінде танымдық жұмыстар жүргізді, сонымен қатар зерттелушілер зерттеуден бас тартуға болатындығынан да хабардар болды. Оң шешім қабылдаған науқастар осы зерттеу бойынша ақпараттық келісімшартқа қол қойды. Зерттеуге қатысқан науқастарды таңдау зерттеу жұмысының критерийлеріне сәйкес жүзеге асырылды.

Жалпы зерттеуге қатысушылар саны: Қарағанды облысында тұратын жергілікті қазақ ұлтты тұрғындар – 257 адам.

Кесте 6 - Зерттеуге қатысшыларды таңдауда зерттеуге қосу және шығару критерийлері

Зерттеуге қосу критерийлері «кездейсоқ» топ:	Зерттеуге қосу критерийлері «бақылау» тобы:	Зерттеуден шығару критерийлері:
<ul style="list-style-type: none"> - 45-65 жас аралығындағы ұлтты қазақ тұрғындар; - Жынысы бойынша –ер-әйел адамдар - ЖИА диагнозы мен ем қабылдаушы науқастар - Медициналық құжаты бойынша стенттеу жасалған ЖИА диагнозымен науқастар - Коронарграфиялық мәлімет бойынша стенттеуден кейін рестеноз анықталған ЖИА диагнозымен науқастар - Зерттеуге қатысуға науқастардың келісімі 	<ul style="list-style-type: none"> - 45-65 жас аралығындағы ұлтты қазақ тұрғындар; - Жынысы бойынша ер-әйел адамдар - Дені сау тұлғалар 	<ul style="list-style-type: none"> - Созылмалы жүрек жеткіліксіздігі декомпенсация сатысы(Стражеско-Василенко жіктемесі бойынша ІІБ сатысы және NУНА бойынша ІV ФК); - Өмірге қауіп төндіретін жүрек ырғағының бұзылысы; - Жүректің созылмалы ревматикалық ауруы ; - Миқанайналымының жедел бұзылысы; - Бронхиальды демікпе; - Созылмалы обструктивті өкпе ауруының 2-3 сатысы; - Бауыр циррозының декомпенсациялық сатысы; - Бүйрек қызметінің айқын бұзылысы (ШФЖ - 30 мл/мин аз) - Қатерлі ісік; - Морбидті семіздік;

		<ul style="list-style-type: none"> - Подагра - Ауыр дәрежелі анемия; - Созылмалы эрозивті-жара ауруы, асқину кезеңі; - Геморрагиялық диатездер және гемобластоздар.
--	--	---

Ұлты (этникалық тиесілігі): Зерттеу жұмысына әкелік және анасы жағынан ұлты және биологиялық тұрғыдан қазақ ұлтты жергілікті тұрғындар алынды.

Осал топтар: Бұл зерттеуге осал топтағы науқастар қатысқан жоқ.

2.3. Зерттеу материалдары және әдістері

Науқастарды тексеру Қарағанды қаласының емханаларында және №1 Қалалық ауруханасының базасында жүргізілсе, молекулярлы-генетикалық зерттеулер КеАҚ “ҚМУ” ұжымдық қолдану зертханасының базасында (PON1 Q192R (rs662) және CYP2C19 (CYP2C19*2 - rs4244285, CYP2C19*3 - rs4986893 және CYP2C19*17 - rs12248560)), Назарбаев Университеті, Нұр-сұлтан қ, «National Laboratory Astana» ЖМ, геномды және персонализирленген медицина зертханасында (PON1 L54M (rs854560)) жүргізілді.

Зерттеуге қатысқан әрбір науқасқа жеке карта құрастырылып, онда анамнездік мәліметтер және қосымша зерттеу нәтижелері тіркелінді.

Барлық науқастарға ЖИА-ның ауырлығын бағалау мақсатында ауру тарихы бойынша шығару эпикриздерінен клинио-зертханалық- аспаптық зерттеу қорытындыларына талдама жүргізілді.

Зерттеудің келесі кезеңінде зерттеуге қатысушы пациенттерден молекулярлы-генетикалық зерттеуге қан алынды. Зерттеу материалы ретінде барлық үш топтың науқастарынан, сондай-ақ бақылаушы топтағылардан да көктамырдан қан алынды. Алынған қаннан центрифугалау әдісі арқылы жасушалық массалр бөлініп алынды (ол материалдар микропробиркаларда жинақталынып сақталынды).

2.3.1. Анкета жүргізу.

Рестеноздың дамуына алып келетін қауіп факторларын анықтау мақсатында анкетада келесідей ақпараттар толтырылды: жасы, салмағы, бойы, ДСИ, БӨ, темекі шегу, жүрек-қантамыр аурулары бойынша тұқымқуалаушылыққа бейімділік, қосымша патологиялардың болуы, қандайда бір дәрілік заттарды қабылдауы, артериальдық қан қысымының деңгейі. Сондай-ақ анкета жүргізу барысында науқастың ауру тарихындағы шығару эпикриздерінің мәліметтері, амбулаторлық жеке медициналық картадағы мәліметтерде пайдаланылды.

2.3.2. Клиникалық зерттеу әдістері

АҚ өлшеу. Қан қысымын өлшеу кезінде науқас минимум бір сағаттан кем емес кофе немесе шай ішпеуі керек. Қан қысымын өлшеу Короткова Н.С. бойынша стандартты әдіспен тонометр арқылы жүргізілді. Қан қысымын өлшеу науқастың отырған қалпында сол жақ иықтың жүрек тұсына иық шұңқырынан 2 см жоғары манжетканы қойып өлшейді. Қан қысымын өлшеу 3-5 минут аралығында үш рет жүргізіледі. АҚ-ның орташа көрсеткіші алынады. Артериальды гипертензияның дәрежесі 2013 жылғы Еуропалық кардиологтар қауымдастығының ұсыныстарына сәйкес анықталады:

- 1 – дәреже: СҚҚ 140 - 159 мм.с.б және ДҚҚ 90 - 99 мм.с.б.
- 2 – дәреже: СҚҚ 160 - 179 мм.с.б және ДҚҚ 100 - 109 мм.с.б.
- 3 – дәреже: СҚҚ 180 мм.с.б жоғары және ДҚҚ 110 мм.с.б. жоғары

2.3.3. Антропометриялық өлшем.

Дене салмағының индексін анықтау. Барлық антропометриялық көрсеткіштер таңертеңгі уақытта ашқарында тексерілді. Дене салмағының массасын анықтау арнайы медициналық таразыда өлшенді. Семіздік диагнозы және оның дәрежелері Кетле формауласының көмегімен есептелінді. ДСИ дене салмағының (килограммда) бойының квадратына қатынасымен есептелді: **$BMI=m/h^2$**

BMI – ДСИ, **m** – дене салмағы килограммен, **h** – бой өлшемі метрмен.

ҚР ДСМ медициналық қызметтерінің сапасы бойынша біріккен комитетпен мақұлданған №26 хаттама. 18.08.2017ж. ДСИ (кг/м²) (кесте - 7).

Кесте -7. ДСИ бойынша семіздіктің жіктелуі

ҚР ДСМ медициналық қызметтерінің сапасы бойынша біріккен комитетпен мақұлданған №26 хаттама. 18.08.2017ж. ДСИ (кг/м²)	
Еуропалықтарда	Азиаттарда
I – дәрежелі семіздік: ДСИ 30-34,9	I – дәрежелі семіздік: ДСИ 25-28,94
II – дәрежелі семіздік: ДСИ 35-39,9	II – дәрежелі семіздік: ДСИ 29-32,9
III – дәрежелі семіздік: ДСИ 40-тан жоғары	III – дәрежелі семіздік: ДСИ 33-тан жоғары

Зерттеуге қатысқан барлық науқастардың стационардан шығару эпикризінің мәліметтері бойынша, науқасты кешенді зерттеу қорытындыларына талдама жасалынды. Мұнда аурулардың клиникалық мәліметтері, зертханалық көрсеткіштер (ЖҚА, коагулограмма, қанның биохимиялық анализі, липидограмма), сондай-ақ аспаптық зерттеу әдісі коронароангиографиялық (КАГ) мәліметтер нәтижелеріне де зерттеу жүргізілді.

Жүргізілген КАГ-ның нәтижелері бойынша жүрек қанайналымының анатомиялық түрі, коронарлы ағымның өзгерістері бағаланды: оң жақтық, сол жақтық, балансталған қанайналым; негізгі тармақтар бойынша зақымданудың орналасуы: сол жақ коронарлық артерияның, алдыңғы қарыншааралық тармақшалары, айналмалы артерия, оң жақ коронарлық артерияның тармақтары; зақымданудың жайылуы бойынша: жергілікті (проксимальды, орташа және дистальды) және диффузды зақымдану түрі; Коронарлық артериялар қуысының стеноздану деңгейіне байланысты дәрежелері: I — 50%, II - 75%, III - 75% жоғары; окклюзия: IV — тарылу дәрежесі.

2.4. Молекулярлы генетикалық зерттеу әдістері

Рестеноздың дамуындағы бірқатар гендер-кандидатының полиморфты маркерлерінің ассоциациясын анықтау үшін Gene JET Genomic DNA Purification Kit (Thermo Fisher Scientific) коммерциялық жиынтықтың нұсқаулығына сәйкес шеткері қаннан ДНҚ бөлініп алды. Генотипирлеу Quant Studio 12K Flex Real-Time PCR (Thermo Fisher Scientific) құрылғысында жүргізілді.

2.4.1. Генотипирлеу

Молекулярлы-генетикалық зерттеулер КеАҚ “ҚМУ” ұжымдық қолдану зертханасының базасында (PON1 Q192R (rs662) және CYP2C19 (CYP2C19*2 -

rs4244285, CYP2C19*3 - rs4986893 және CYP2C19*17 - rs12248560)), Назарбаев Университеті, Нұр-сұлтан қ, «National Laboratory Astana» ЖМ, геномды және персонализирленген медицина зертханасында (PON1 L54M (rs854560)) жүргізілді.

Нақты уақыт режимінде (realtime PCR) "ЛИТЕХ" (Мәскеу) өндірушісінің хаттамасы бойынша "SNP - экспресс-РВ" диагностикалық жиынтығын пайдалана отырып, BioRad (АҚШ) аппаратында полимеразды тізбекті реакция (ПТР) әдісімен анықталды [<http://www.lytech.ru/articles>]. 2000 мкл қан алу шынтақ тамырынан 200 мкл вакуумдық түтіктерге жасалды этилендиаминтетраацетат антикоагулянтты ерітіндісі (ЭДТА).

Генотипирлеу жұмысы екі тәсілмен жүргізілді: тікелей секвенирлеу әдісі және шынайы уақыттық режимдегі ПТР (real-time polymerase chain reaction, RT-PCR). *Шынай уақыттық режимдегі ПТР әдісімен генотипирлеу.* RT-PCR генотипирлеу TaqMan сынамасымен жүргізілді. ПТР қосындысының құрамы келесідей болды: буфер (65 mM Tris-HCl (pH 8,9); 0.05% Tween 20; 16 mM (NH₄)₂SO₄; 3,5 mM MgCl₂), 0,1-0,2 мкМ Taqman FAM сынамасымен, 0,1-0,2 мкМ Taqman R6G сынамасымен, 0,2 mM дНТФ, 0,3 мкМ праймерлер және 0,5 бірлігі термостабильді Taq полимеразалары. Реакционды қосындының құрамы 25,5 мкл болды. Бұдан басқа, әр реакционды қосынды тең мөлшердегі минеральды маймен жабылды. ПТР реакциясының температуралық режимі 96°C-та денатурациялау 2 минут; 96°C - қосылатын 30 секундта, 58-60°C - 40 секундта, және арықарай 25°C - 10 секундта 45 цикл жасалды. Амплификация iCycler iQ5 PCR (Bio-Rad, АҚШ) термоциклдерін пайдалану арқылы іске асырылды.

Бұдан басқа, генотипирлеу шынай уақыттағы полимеразды тізбектік реакциясы әдісін (Real time — PCR) OpenArray жоғары тығыздықта типирлеу технологиясын қолданумен жүргізілді. Амплификацияны Quant Studio 12K Flex (Life technologies, USA) амплификаторында фармакогеномды PGx слайдтарымен және осы зерттеуге арналған конфигурацияланған тапсырыспен жасалынған слайдтармен жүргізілді. ПТР қосындысының құрамы келесідей

болды: OpenArray Genotyping Master Mix (2,5 мкл/үлгі) және ДНҚ үлгісі 50 нг/мкл (2,5 мкл/үлгі). Реакциондық мөлшері 5 мкл. Әр реакцияны қосынды иммерсионды маймен жабылды. Температуралық режим: 93°C-та 10 минутта; циклдеу: 93°C-та 45 сек; 94, 2°C-та 13 сек, 53,5°C – та 14 минутта 50 цикл; инкубациялау 25°C-та 2 минут. Мәліметтерді өңдеу «TaqMan Genotyper Software v. 1.3» бағдарламасының көмегімен жүргізілді.

2.5. Тамырлық өсу факторларын ИФА әдісімен бағалау

Қан сарысуындағы тамырлық өсу факторларының деңгейін анықтауды иммуноферментті қатты фазалы анализ ELISA (*cTnI ELISA, Biomerica, АҚШ*) жүргізілді.

Иммуноферментті қатты фазалы әдісінің (ELISA) принциптері:

Арнайы моноклональды антидене анықталатын агенттің микротитрацияланған планшеттің ұяшықтарының ішкі қабырғасы жағынан бекітілген. Бірінші иммунореакцияда бос сарысулық антиген анықталатын агентпен өзара қатынасады және қабырғалық моноклональды антиденемен кешен түзіледі. Кейін тест-жүйедегі сарысудың компоненттері микротитрациялық микропланшетте жуылу арқылы жойылады. Антигенде тұрақты антигендік детерминант болғандықтан, анықталатын агентке нысаналы пероксидазалық антидененің қосылуы (екінші иммундық реакцияға) сэндвич-кешеннің түзілуіне әкеледі, бұл жерде анықтаушы агент екі жағынанда ант иденемен жабылған болады. Нысаналы пероксидаза антиденелерінің саны, анықтаушы агенттің мөлшеріне зерттеу материалның құрамына пропорциональды келеді.

Индикаторлық реакция (детекция) - о-фенилдиамин/H₂O₂ (O.P.D./H₂O₂) субстратының қосылуы арқылы басталады, бұл антидене-антиген-антидене қосылысының ішкі қабырғасында бекітілген пероксидазамен ыдырайды да, фотометрияда анықталатын (иммуноферментті фотометрде, толқынның ұзындығы 492нм) хромогенді (бояйтын затты) бөліп шығарады.

Қолданылатын материал: қан сарысуы.

Үлгіні дайындау: зерттеудің алдында сарысудың бір бөлігі наборды өндірушінің нұсақаулығына және тест-жүйенің түріне байланысты 30-50 рет трис-буфермен араластырылады.

Анықтау жолы:

- 1) микротитрациялық стриптерді дайындау;
- 2) буфермен араластырылған материалды микротитрациондық стриптің ұяшығына қосу және бөлме температурасында 1 сағатқа инкубациялау;
- 3) жуу;
- 4) микротитрациондық стриптің ұяшығына иммуноконъюгатты қосу және бөлме температурасында 1 сағатқа инкубациялау;
- 5) жуу;
- 6) о-фенилдиамин/H₂O₂ субстратының ертіндісін қосу;
- 7) 3 минуттан кейін тұз қышқылын қосу (1 моль/л);
- 8) 10-120 минуттан кейін ИФА-анализаторында нәтижелерді оқу.

Кесте 8- Тромбоциттермен байытылмаған сарысудағы тромбоциттердің өсу факторының деңгейі.

Көрсеткіш	PDGF –AA pg/ ml МГ/	FGF pg/ml МГ}σ
Референтті аралығы ▼	84–179,2	0–23,4

Ескерту: ▼ – «Bio-Ocean LLC» (АҚШ) диагностикалық наборларды өндірушілердің ұсынған қалыпты көлемі.

* – қалыптымен салыстырғандағы статистикалық айырмашылығы ($p > 0,05$).

2.6. Зерттеу нәтижелеріне статистикалық талдау жасау

Зерттеу нәтижелерін статистикалық өңдеу STATISTICA 8 және IBM SPSS Statistics 20 бағдарламаларын қолдану арқылы жүргізілді. Үлестірудің қалыптшылығын тексеру кезінде сипаттамалық статистика әдістері, сандық диаграммалар, гистограммалар және Лиллиефорс пен Шапиро-Уилк критерийіне түзетілген Колмогоров-Смирнов өлшемдері қолданылды. Есептелген критерийлердің статистикалық маңыздылығының мәндері 0,01

($p > 0,01$) асып кеткен жағдайда, нақты бөлу ресми түрде қалыптыдан өзгеше болып саналмады. Орташа тенденциялар орташа және стандартты ауытқумен сипатталды. Қалыптыдан өзгеше үлестірімі бар деректер үшін топтардағы айырмашылықтардың статистикалық маңыздылығы бояу-Уоллес критерийі және Манн-Уитни критерийі арқылы анықталды. Айырмашылықтар $p < 0,01$ кезінде статистикалық маңызды болып саналды. Сапалы деректерді талдау Йетс түзетуімен χ^2 Пирсон көмегімен жүргізілді. Корреляциялық талдау жүргізу үшін Спирманның дәрежелік корреляция әдісі қолданылды.

2.7. Этикалық мақұлдау

КеАҚ «Қарағанды Медицина Университеті»-нің Биоэтика Комитетінің 06.02.2019 жылғы №12 отырысындағы шешімі бойынша зерттеу жұмысы этикалық тұрғыдан мақұлданды. Хаттама №12, берілген саны – 19.

Зерттеуге қатысушылардың барлығы зерттеу жұмысының мақстаымен таныстырылды және жазбаша ақпараттық келісімге қол қойды.

Зерттеуге қатысушылар туралы барлық мәліметтер электронды базаға енгізілді, және әрбір қатысушының идентификаторлары кодталған.

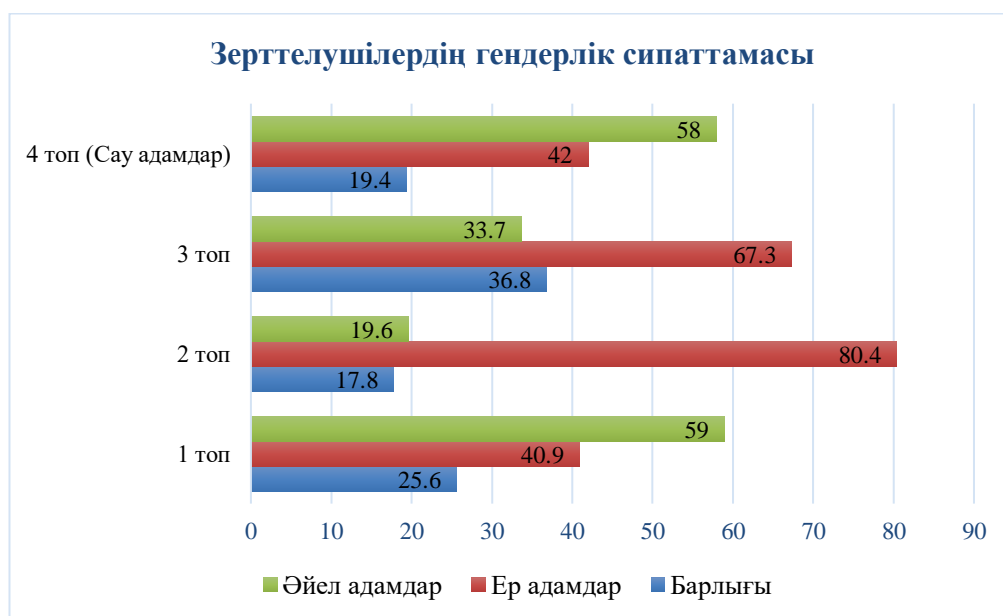
БӨЛІМ 3. ЗЕРТТЕУ НӘТИЖЕЛЕРІ ЖӘНЕ ОЛАРДЫ ТАЛҚЫЛАУ

3.1. Зерттеуге қатысушы науқастардың клиникалық-функциональдық сипаттамасы

Бұл зерттеу жұмысының аясында ЖИА-мен науқастарға коронарлық артерияларды стенттеу арқылы жүргізілген коронарлы ревазуляризациялық емнің нәтижесінде оның асқынуы ретінде жиі кездесетін ангиографиялық рестеноз дамуының алғы шарттарын, дені сау тұлғалармен, ЖИА-мен науқастармен салыстырмалы түрде молекулярлы-генетикалық зерттеу әдісі жүргізілді.

Жалпы зерттеу жұмысына ЖИА-мен және стент жасалынған 207 науқас (оның 128 ер адам, 79 әйел адам) орташа жасы $68 \pm 9,8$, және бақылау тобында ЖИА дамуының қауіп факторлары жоқ 50 сау тұлғалар (оның 21 ер адам, 29 әйел адам) орташа жасы 51 ± 8 қатысты.

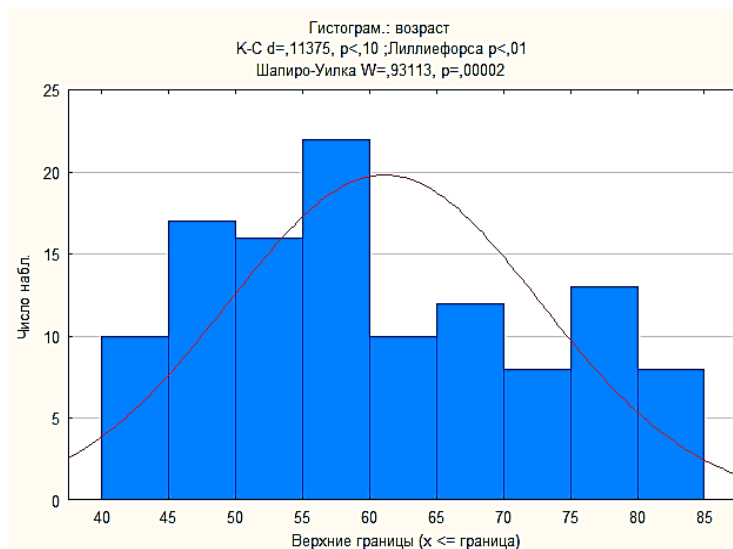
Сурет – 3. Зерттеуге қатысушылардың әр топтағы жынысы бойынша таралымы



Бұл суретке сипаттама беретін болсақ, негізгі топта соның ішінде коронарлық артерияда стент жасалған және рестеноз дамыған топта басым көпшілігі ер адамдар (67,3% және 80,4%) екендігі байқалады.

Зерттеуге қатысушы 257 науқастың ішінде 141 науқасқа коронарлық артерияларды стенттеу отасы жасалған.

Науқастардың орташа жасы- 62, ең жасы – 45 болса, ең үлкені – 84 жасты құрады
Сурет – 4.



Науқастардың топтарын клиникалық-анамнестикалық сипаттамасы бойынша бақылау тобымен өзара салыстырмалы түрде талдау жасалынды: жасы, дене салмағы, қауіп факторларының болуына байланысты (темекі шегу, анамнезінде тұқымқуалаушылықтың болуы, коронарлық анамнездің болуы және т.б.), қосымша жүрек-қантамыр жүйесінің аурулары, артериальды гипертензия, асқазан ойық жара ауруы және қант диабетінің болуы. Бұл көрсеткіштердің барлығы Кесте 9-да көрсетілген.

Негізгі топтағы стенттеу жасалынған және рестеноз дамыған науқастар арасында артық дене салмағының болуы және орташа дәрежелі семіздік жиі кездесті (47,8 сәйкесінше 25,2%), бұл көрсеткіштер сау тұлғалармен салыстырғанда статистикалық айқын ерешелікке ие болды ($p > 0,009$).

Зерттеуге қатысушылардың мәліметтерін клиникалық сипаттамасына сәйкес (күштемелі стенокардияның ФК-ын Канадалық жүрек-қантамыр қауымдастығының классификациясы бойынша, СЖЖ ФК-ын NYHA классификациясы бойынша) жіктелінді, аурудың ұзақтығы, қосымша аурулардың болуы (қант диабеті, артериальды гипертензия, асқазан ойық жара

ауруы), сондай-ақ анамнезінде тері арқылы коронарлық отаның болуында өзара салыстырмалы түрде қарастырылды.

Кесте 9 - Зерттелуші топтардың клинико-анамнестикалық сипаттамасы.

Көрсеткіштер	Негізгі топ			(Бақылау тобы) (n=50)	p < 0.05*
	I (n=66)	II (n=46)	III (n=95)		
Жасы	68,31±9,8 (65,8- 70,7)	63,6 ±6,0 (60,6- 6,5)	62,3±8,0 (60,6-63,9)	51,6 ± 5,2 (50,10-53,0)	0,540
Артық дене салмағы	20 (30,3%)	22 (47,8%)	35 (36,8%)	25 (50%)	0,386
Семіздік	6 (9,1%)	10 (21,7%)	24 (25,2%)	9 (18%)	0,009*
Темекі шегу стажы	14 (21,2%)	14 (30,4%)	48 (50,5%)	13 (26%)	0,024*
ЖИА-ға бейімділіктің болуы	10 (15,1%)	12 (26,1%)	49 (51,6%)	18 (36%)	0,004*
Артериальды гипертензия				-	0,052*
1- дәрежесі	4 (6,1%)	-	18 (18,9%)		
2- дәрежесі	12 (18,2%)	7 (15,2%)	25 (26,3%)		
3- с дәрежесі	41 (62,1%)	38 (82,6%)	35 (36,8%)		
Күштемелі стенокардия				-	0,000*
ФК-1	2 (3,0%)	5 (10,9%)	56 (58,9%)		
ФК-2	3 (4,5%)	14(30,4%)	16 (16,8%)		
ФК-3	13 (19,7%)	13 (28,2%)	7 (7,4%)		
ФК-4	21 (31,8%)	5(10,9%)	3 (3,1%)		
Қант диабеті	19 (28,8%)	14(30,4%)	25	-	0,000*
Асқазан ойық жара ауруы	2 (3,0%)	2 (4,3%)	3 (3,1%)	-	0,726
Анамнезінде миокард инфарктінің болуы	19 (28,8%)	46 (100)	95 (100%)	-	0,042*
Анамнезінде тері арқылы коронарлық ота жасалуы	1(1,5%)	41 (89,1%)	93 (97,9%)	-	0,489
Коронарлық артериялардың зақымдану түрлері, абс. (%)				-	0,004*
біртамырлық	2 (3,0%)	9 (19,5%)	35 (36,8%)		
екітамырлық	-	9 (19,5%)	27 (28,4%)		
үштамырлық	1(1,5%)	28 (60,8%)	33 (34,7%)		
НУНА бойынша СЖЖ ФК, %:				-	0,131
I	20 (30,3%) 10 (15,1%)	7 (15,2%) 32 (69,5%)	46 (48,4%) 23 (24,2%)		

II III-IV	35 (53,0%)	7 (15,2%)	10 (10,5%)		
*– Манна-Уитни параметрлік емсе критерий бойынша статистикалық айырмашылығы, көрсеткіштердің өзгеру растығы кезінде $p < 0.05$					

Негізгі топтың көрсеткіштері бойынша өзара талдама бойынша стенттеуден кейінгі науқастар және рестеноз дамыған науқастарда артериальды гипертензияның 2,3- дәрежелері 82,6%, 36,8% сәйкесінше тіркелді. Алайда ЖИА-мен науқастар арасында артық айырмашылық жоқ. Қосымша аурулар әр топта тең дәлелде таралған. Коронароангиографиялық зерттеу тек коронарлық артерияға стент қойылған және рестеноз белгілер бар науқастар арасында жүргізілген. Мұнда жиі екі-, үш тамырлық зақымдану жиі тіркелген 60,8% және 34,7% сәйкесінше.

10-кестеде зерттелушілердің жалпы клиникалық қан анализі және май алмасуы, қан ұю көрсеткіштерінің жалпы топтар арасындағы айырмашылықтары берілген.

Кесте 10 - Зерттелуші топтардың жалпы клиникалық және май алмасу көрсеткіштері

Көрсеткіштер	Негізгі топ			(Бақылау тобы) (n=50)	p < 0.05*
	I (n=66)	II (n=46)	III (n=95)		
<i>Гемограмма</i>					
Эритроциттер, $\times 10^{12}$	4,485(4,335: 4,636)	4,813 (4,419: 5,206)	4,724 (4,621: 4,827)	4,215(4,15:4 ,511)	0,567
Гемоглобин, г/л	131,7(127,0: 136,4)	142,3(134,3:150, 3)	138,6 (135,3: 142,0)	122,7 (120,0 : 126,1)	0,322
Лейкоциттер, $\times 10^9$	8,072 (7,179; 8,964)	8,083 (7,100: 9,067)	8,30 (7,810: 8,79)	5,072 (4,143; 7,145)	0,659
Тромбоциттер, $\times 10^9$	246,742 (228,177 ; 265,308)	252,478 (230,725: 274,231)	252,916 (239,36: 266,47)	223,742 (216,100 ; 289,458)	0,971
Түстік көрсеткіш	0,837 (0,799 ;0,876)	0,888 (0,86: 0,909)	0,88 (0,87: 0,89)	0,885 (0,809 ;0,896)	0,541
ЭТЖ	19,136 (15,962; 22,311)	11,435 (8,235: 14,635)	13,72 (11,65: 15,79)	10,155(10,9 62; 15,311)	0,220
<i>Липидограмма</i>					
Жалпы холестерин, ммоль/л	4,868 (4,534: 5,203)	4,649 (4,218: 5,080)	4,74 (4,49: 4,99)	4,268 (3,534: 4,503)	0,181
Триглицеридтер, ммоль/л	1,42 (1,24: 1,600)	1,631 (1,316: 1,945)	1,374 (1,24: 1,50)	1,21 (1,15: 1,411)	0,074

1	2	3	4	5	6
ТТЛП, ммоль/л	2,602 (2,324: 2,88)	1,246 (1,037: 1,454)	1,84 (1,59: 2,08)	1,860 (1,324: 2,34)	0,002
ТЖЛП, ммоль/л	1,039 (0,965: 1,112)	1,621 (1,361: 1,880)	1,99 (1,097: 4,08)	0,954 (0,915: 1,002)	0,805
Коагулограмма					
Фибриноген, г/л	4,334 (3,867:4,80)	3,516 (2,971: 4,061)	3,378 (3,09: 3,65)	4,041(3,617: 4,20)	0,617
Протромбиндік индекс	110,167(105,095: 115,238)	95,104 (90,98: 99,22)	91,61 (88,27: 94,94)	106,58(99,0 95:110,23)	0,217
ХҚҚ (МНО)	1,047 (1,020: 1,075)	1,077 (1,04: 1,11)	1,17 (1,04: 1,31)	1,012 (1,001: 1,055)	0,313
Белсендірілген жартылай тромбопластиндік уақыт (АЧТВ)	33,288 (30,856: 35,719)	34,27 (32,07: 36,47)	35,96 (33,24: 33,24)	32,278 (29,812: 34,769)	0,426
Протромбиндік уақыт	11,944 (11,405: 12,483)	15,08 (14,03: 16,12)	16,09 (14,48: 17,70)	11,112 (10,956: 11,483)	0,408
*– Манна-Уитни параметрлік емес критерий бойынша статистикалық айырмашылығы, көрсеткіштердің өзгеру растығы кезінде $p < 0.05$					

Бұл кестедегі мәліметтер бойынша бақылау тобымен салыстырғанда, негізгі топтың зерттелушілерінде тек май алмасуының көрсеткіштері соның ішінде ТТЛП деңгейі қалыптыдан жоғарырақ, бұл өз кезегінде рестеноз дамуының алғышарттарының бірі болып табылады. Ал басқа клиникалық жалпы көрсеткіштер бойынш әр топта да айырмашылық жоқ, сатитсикалық айырмашылықтар байқалмады.

3.2. Жүректің ишемиялық ауруымен науқастардағы тамырлық өсу факторларының рестеноз дамуындағы болжамды маңыздылығы

Біздің зерттеуде тамырдың зақымдануынан кейін тамыр эндотелиінің қалпына келуіне және неоангиогенез үрдісіне қатысатын негізгі маңызды факторлардың бірі ретінде қан сарысуынан тамырлардың өсу факторлары FGF, PDGF –AA деңгейлері анықталды.

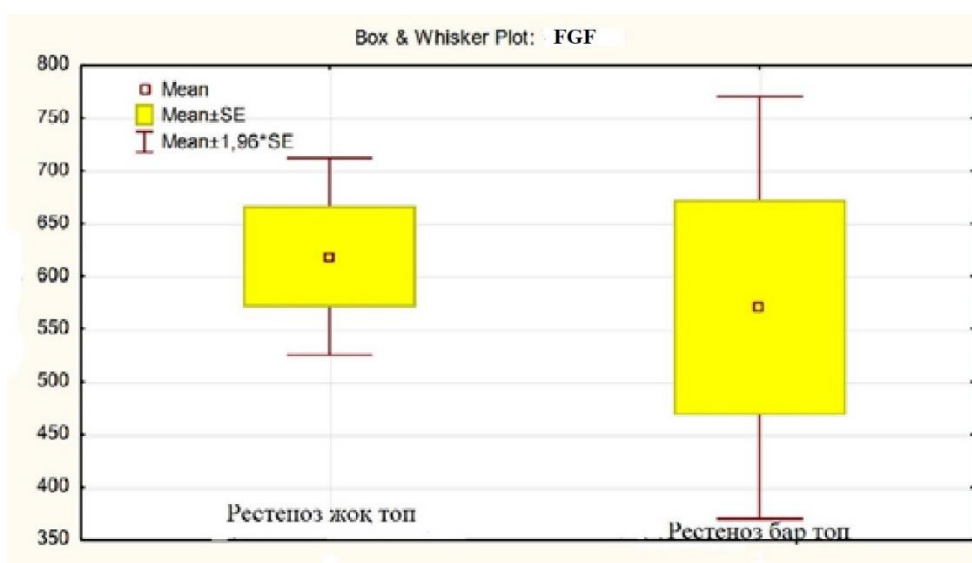
Зерттеу қорытындысы бойынша топтардағы науқастардың арасында қалыпты деңгейден асқан айырмашылық FGF бойынша анықталмады. Ал керісінше PDGF –AA деңгейі негізгі топтағы науқастардың арасында айқын дәрежеде жоғарлаған (кесте -7).

Кесте 11 - Зерттелуші топтардағы өсу факторларының таралу жиілігі

Көрсеткіштер	Негізгі топ			(Бақылау тобы) (n=50)	p < 0.05*
	I (n=66)	II (n=46)	III (n=95)		
FGF <i>Me (Q25;Q75)</i>	6,1 [4,3;7,8]	6,5 [4,7;8,4]	8,7[4,8;12,9]	4	
PDGF –AA <i>Me (Q25;Q75)</i>	5188,6 [3676,1: 6701,1]	6665,7 [4577,9 :8753,5]	3951,0 [2768,4 : 5133,5]	4	

*– Манна-Уитни параметрлік емес критерий бойынша статистикалық айырмашылығы, көрсеткіштердің өзгеру растығы кезінде p < 0.05

Біздің зерттеуде қан сарысуындағы FGF деңгейін анықтау жүргізілді. Себебі зақымдану үрдісінен кейін тамырды эндотелиясының репарациясында және ангиогенез үрдісіне қатысатын негізгі маңызды факторлардың бірі болып табылады. Жоғарыда әдеби шолуларда айтылғандай жануарларға жүргізілген экспериментальды зерттеу моделінде коронарлық артерияға стенттеуден кейін векторлы енгізу неоинтиманың гиперплазиясын стимулдеу арқылы рестеноз даму үрдісін жылдамдатқан. Ал, біздің зерттеуде керісінше бақылау топтарымен салыстырғанда FGF деігейінің рестеноз дамыған науқастар арасында айтарлықтай айырмашылық анықталмады (сурет 5).

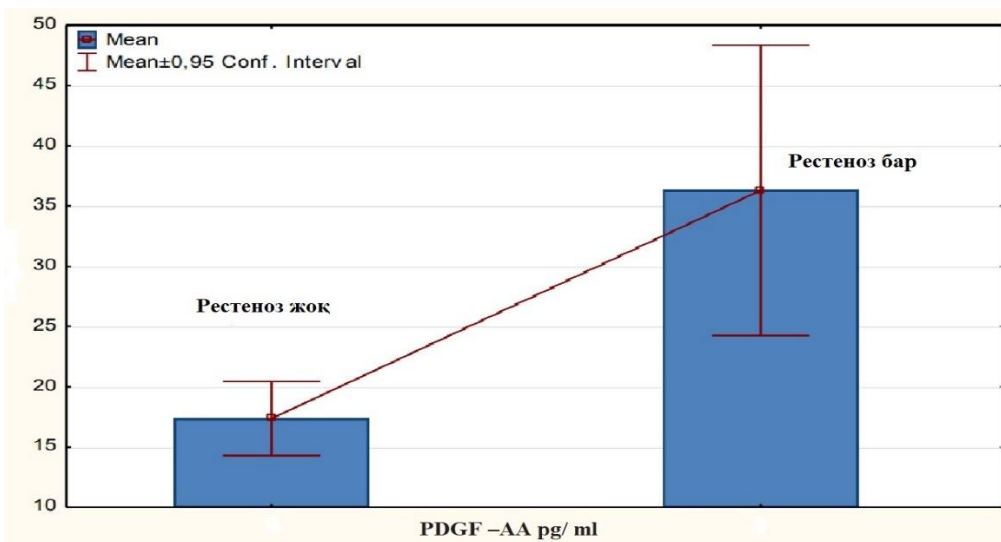


Сурет -5. Рестенозы бар және рестеноз анықталмаған топтар арасындағы қан сарысуындағы FGF деңгейі.

Біздің болжам бойынша қан сарысуындағы FGF деңгейінің жоғарлауы бір жағынан коронарлық артерияға стент имплантациясы жасалғаннан кейін тамыр эндотелиясының ангиопротекциясын қамтамасыз етеді және коронарлық ағымының атеросклероздық зақымдануы кезінде жоғары компенсаторлық адаптацияны қамтамасыз ету арықылы ЖИА-ның тұрақты ағымында ангиогенездің жоғары потенциалын көрсетеді. Екінші жағынан қан сарысуындағы FGF деңгейінің жоғары болмауы және де ТаКАмен стенттеуден кейінгі уақытта жоғарлауы рестеноздың дамуындағы ең негізгі маркерлердің бірі екендігін көрсетеді. Ондай науқастарды рестеноздың дамуы бойынша жоғары қауіп тобына жатқызу керек және КАГ жүргізілгеннен кейінгі уақытта стресстест қолдану арқылы ерте клиникалық және дианмикалық бақылауға алуды қажет етеді.

Біздің зерттеуде анықталған екінші көрсеткіш тромбоциттердің өсу факторын (PDGF –AA) анықтау болды. Осы зерттеуде тромбоциттердің өсу факторы мен көрсеткіштер арасында оң корреляциялық байланыс анықталды ($r=0,62$, $p=0,001$).

Ангиографиялық зерттеу нәтижесінде рестеноз анықталған науқастар арасында PDGF –AA қан сарысуындағы деңгейінің айқын жоғарлауы анықталды. Коронарлық стенттеу рестенозбен топтарда PDGF –AA деңгейінің жоғарлауы байқалса, керісінше бақылау топтарында оның деңгейінің төмендеуі байқалды (сурет -6).



Сурет – 6. Рестенозы бар және рестеноз анықталмаған топтар арасындағы қан сарысуындағы PDGF –AA қан сарысуындағы деңгейі

Стентте рестеноздың ангиографиялық зерттеу бойынша анықталуы және PDGF –AA деңгейінің стент имплантациясынан кейін жоғарлауы арасында шамалы тура корреляциялық байланыс анықталды ($r=0,43$, $p=0,001$).

Тұжырымдап айтатын болсақ, тромбоциттердің өсу факторын (PDGF –AA) миокард ревазуляризациясындағы стентті қолдану әдісінен кейінгі стент ішінде рестеноздың дамуындағы болжамды маркерлердің бірі ретінде қарастыруға болады.

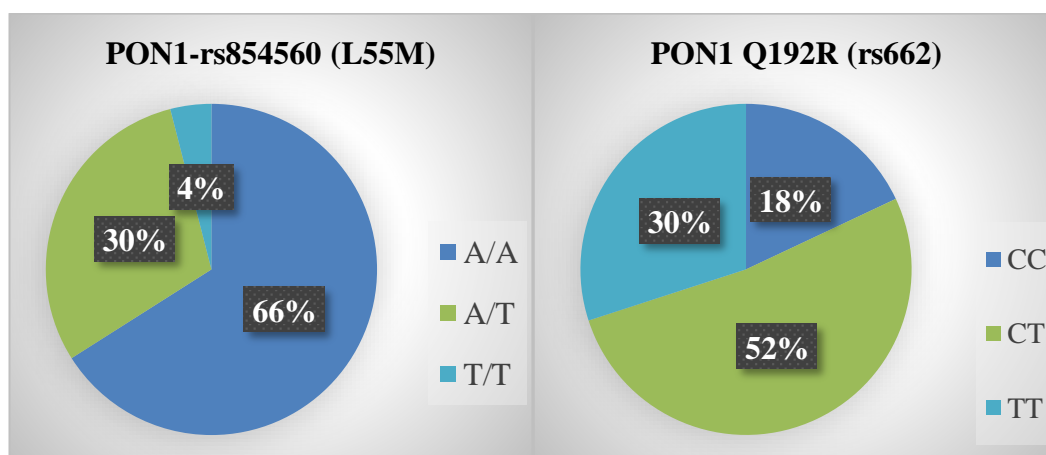
БӨЛІМ 4. ЖҮРЕКТІҢ ИШЕМИЯЛЫҚ АУРУЫМЕН НАУҚАСТАРДА КОРОНАРЛЫҚ АРТЕРИЯНЫҢ СТЕНТТЕУІНЕН КЕЙІНГІ ГЕНЕТИКАЛЫҚ ПОЛИМОРФИЗМ НӘТИЖЕЛЕРІН ТАЛДАУ

4.1. ЖИА науқастары және сау адамдардағы CYP2C19, PON1 гендерінің полиморфизмінің кездесу жиілігі және генотиптерінің таралуы

Бұл зерттеу жұмысында әртүрлі молекулярлы-генетикалық факторлардың стенттеуден кейінгі рестеноздың дамуымен, жүректің ишемиялық ауруы және сау тұлғалар арасындағы өзара байланысы зерттелді. Сондай-ақ жақсы зерттелінген қауіп факторларыменде, олардың ішінде ең негізгісі темекі шегу, семіздік, артериальды гипертензия және гиперхолестеринемиямен байланысы да бағаланды.

Молекулярлы генетикалық факторлар ретінде ферменттердің биотрансформациясын кодтайтын гендердің полиморфизмі алынды: PON1 L54M (rs854560), PON1 Q192R (rs662) және CYP2C19 (CYP2C19*2 - rs4244285, CYP2C19*3 - rs4986893 и CYP2C19*17 - rs12248560).

Молекулярлы-генетикалық зерттеу барлық зерттеуге қатысушыларға 257 адамға жүргізілді. Генотипирлеу нәтижесі бойынша алынған генетикалық полиморфизмнің жалпы зерттелушілер арасындағы таралу жиілігі төмендегі суретте -7 көрсетілген.

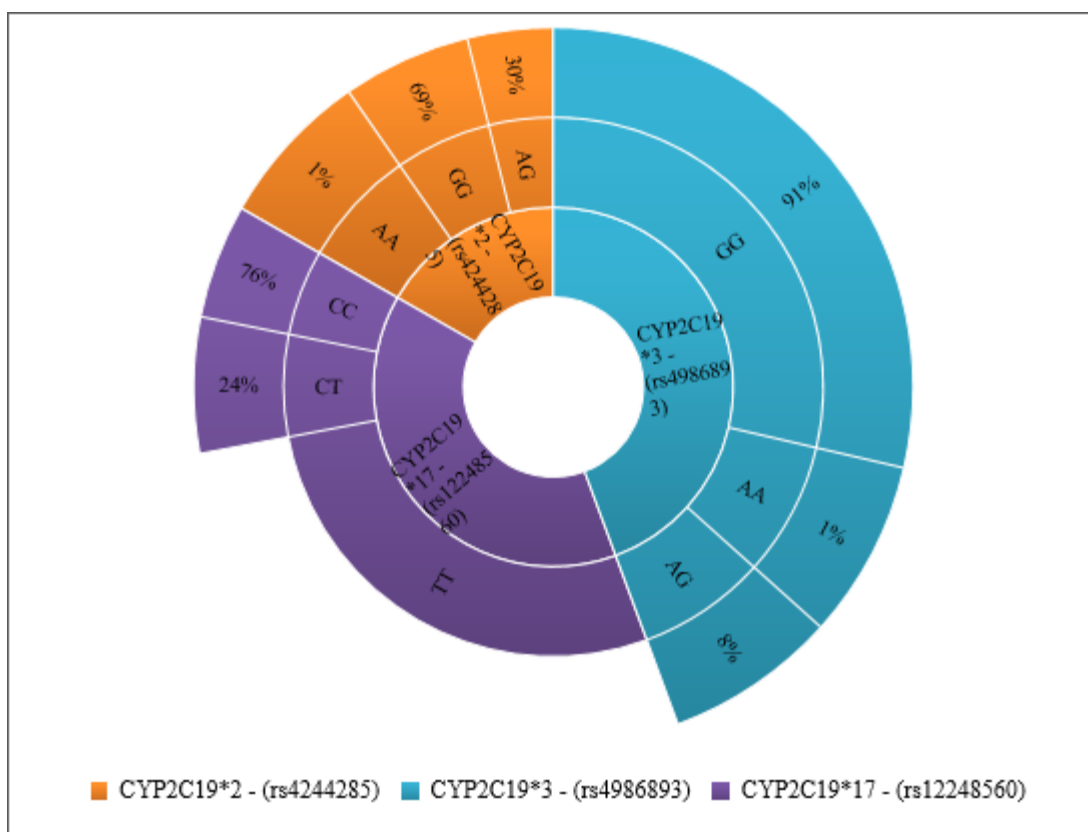


Сурет – 7. PON1 генінің полиморфты варианттарының кездесу жиілігі

Жалпы зерттелушілер арасындағы PON1 генетикалық полиморфизміне тоқталатын болсақ, PON1 L54M (rs854560) – негізінен гомозиготалық аллель AA- 66% жиі кездеседі.

Керісінше PON1 Q192R (rs662) гетерозиготалық аллель СТ- 52% жиі кездесті. CYP2C19 генінің полиморфты варианттарының тексеру нәтижесі бойынша зерттелушілер арасында ең жиі CYP2C19*3 генотиптері жиі кездесті. Оның ішінде GG генотипі - 91%, AA – 1% және AG – гетерозиготты аллель - 8% жиілікте таралған.

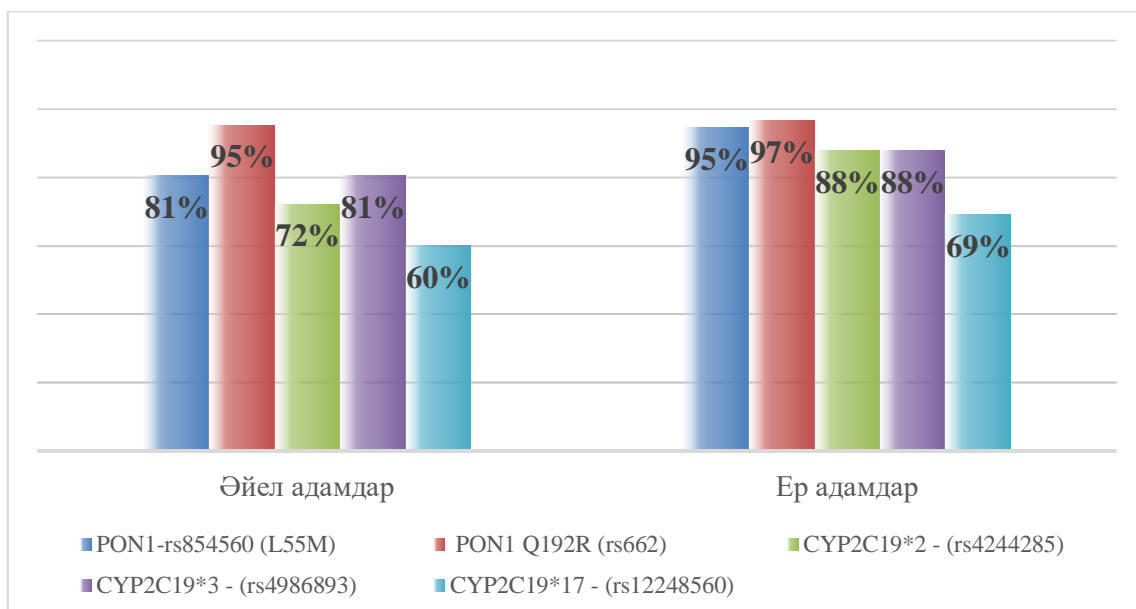
Зерттелушілер арасында CYP2C19*17 полиморфизмінің ТТ- генотипі мүлдем кездеспеді, сәйкесінше СС- гомозиготты аллель 76%, СТ - 24%. CYP2C19*2 полиморфизмінде керісінше гомозиготты аллель 69% және гетерозиготты аллель 30% жиілікте кездесті (сурет -8).



Сурет – 8. CYP2C19 генінің полиморфты варианттарының кездесу жиілігі

Гендер полиморфизмінің жынысы бойынша таралу жиілігіне тоқталатын болсақ, әйел адамдар арасында негізінен PON1 Q192R (rs662) - 95% жиі

кездесе, PON1 L54M (rs854560) - 81% және CYP2C19*3 - 81% сәйкесінше таралған. Ал ер адамдар арасында гендік полиморфизмнің таралу жиілігі әйел адамдармен салыстырғанда барлық түрлері жиі кездесті. Мұнда PON1 L54M (rs854560) - 95% PON1 Q192R (rs662) - 97% жиілікте кездесе, CYP2C19*3 - 88%, CYP2C19*2 - 88%, CYP2C19*17 - 69% жиілікте таралған (сурет-9).



Сурет – 9. Генетикалық полиморфизмнің зерттелушілердің жынысы бойынша таралу жиілігі

Қысқаша қортыныдылайтын болсақ, біздің зерттелушілердің арасындағы генетикалық полиморфизмнің таралу басқада әдеби мәліметтерге сәйкес келеді. Бұл зерттеуде ерекше назар аударатын генотип бұл PON1 Q192R (rs662) гетерозиготалық аллель СТ- 52% басқаларға қарағанда жиі кездесуі. Себебі басқада авторлардың ғылыми зерттеу жұмыстарының нәтижелеріне сүйенетін болсақ, коронарлық артериялардың рестенозының дамуында осы гетерозиготалық аллельдер жиі кездескен. Және де басқада генетикалық полиморфизмнің гетерозиготалық аллельдерінің де біздің зерттеуде нәтижесінде анықталуы, рестеноз дамуындағы генетикалық полиморфизмді анықтаудың маңызды аспектілердің бірі болып табылатындығын көрсетеді.

5.1.1. Жүректің ишемиялық ауруының даму ген полиморфизмін салыстырмалы бағалау

Генетикалық зерттеу қорытындысы бойынша, жүректің ишемиялық ауруының даму қаупіндегі генетикалық полиморфизмнің әсер етуін бағалау үшін сенімділік аралығы 95%-бен мүмкіндік қатынасы (OR) анықталды., бұл Харди-Вайнберг теңдігімен сәйкес келді. Егер OR 95%-бен сенімділік аралығынан 1-ге жоғарласа, онда $p < 0,05$ полиморфты аллельдердің тасымалдануы ЖИА дамуында өзіндік үлес қосады деп есептелінеді. Ал керісінше, 1-ден төмен болса альтернативті аллельдің тасымалдаушылары патологиялық жағдайдың дамуында жиілігінің төмен болуымен ассоцирленеді деп есептейді.

Бірнуклеотидті полиморфизмге жүргізілген гентипирлеу қорытындысы бойынша, барлық SNP Харди-Вайнберг заңына сәйкес келді. Мәліметтер 12 – ші кестеде көрсетілген.

Кесте 12 - Зерттелушілер арасындағы SNP таралу жиілігі.

Бірнуклеотидті полиморфизмнің атауы (SNP ID)	Жиілігі	Медиана (Q25; Q75)	Мода	Сенімділік аралығы (CI)	$p < 0.05$
(rs854560)	41	1,0 (1;3)	1	1,879 (1,582; 2,176)	0,148
(rs662)	34	3,0 (2;3)	3	2,394 (2,192;2,596)	0,101
rs4244285	29	3,0 (2;4)	2	2,833 (2,615; 3,051)	0,109
rs4986893	49	2,0 (2;3)	2	2,439 (2,246; 2,633)	0,096
rs12248560	30	2,0 (1;4)	1	2,303 (1,964; 2,642)	0,170

** $p < 0.05$ кезінде бақылау тобымен салыстырғандағы көрсеткіштердің өзгеру растығы*

4.2. Геннің полиморфизмдері және коронарлық артериялардың зақымдану ауырлығының арасындағы өзара байланысы.

Миокард инфаркті қойылған барлық науқастарға ТаКА жүргізілді. ТаКА жүргізу стратегиясы ҚР-ның ДСМ-нің жедел коронарлы синдромды жүргізу туралы клиникалық хаттамасына сәйкес жүргізілді. ТаКА жүргізу уақыты ауруханаға түскен уақыттан 1-2 тәулік ішінде жүргізілді. Барлық науқастарға тамырлардың зақымдану санына байланыссыз стенттеумен ангиопластика жасалынды. Ангиографиялық жетістіктің бір көрінісі ретінде - науқастарда стенокардия ұстамаларының жоғалуы немесе сиреуі, немесе жедел миокарди инфарктінің аз

уақытта оң нәтиже беруін айтуға болады. Алайда тамырлардың зақымдану санына қарайтын болсақ, негізінен науқастар арасында үштамырлық коронарлық артериясының зақымдануы жиі кездесті (43%), сәйкесінше екітамырлық зақымдану 25%, біртамырлық зақымдану 32% кездесті. Тамырлардың зақымдану санына байланысты генетикалық полиморфизмнің таралу жиілігіне талдама жасайтын болсақ, үштамырлық зақымданумен зерттелушілер арасында PON1 (L55M) полиморфизмінің AA аллелі, PON1 Q192R полиморфизмінің CT аллелі, CYP2C19 *2 және *3, *17 полиморфизмдерінің GG, CC аллельдері негізінен жиі кездесті(13 -кесте).

Кесте 13 - Бірнуклеотидті полиморфизмнің коронарлық артериялардың зақымдану санына байланысты таралу жиілігі

Бірнуклеотидті полиморфизмнің атауы (SNP ID)	Тамырлардың зақымдануы			p < 0.05
	Бір тамырлық n=46	Екітамырлық n=36	Үштамырлық n=62	
rs854560	AA	24	17	31
	AT	8	13	18
	TT	2	-	1
rs662	CC	7	4	12
	CT	19	19	36
	TT	19	12	11
rs4244285	AA	2	-	-
	AG	9	10	18
	GG	28	21	40
rs4986893	AA	-	-	-
	AG	4	1	3
	GG	38	30	52
rs12248560	CC	29	16	30
	CT	3	7	11
	TT	-	-	-

* p < 0.05 кезінде бақылау тобымен салыстырғандағы көрсеткіштердің өзгеру растығы

4.3. Коронарлық артерияларға стенттеу жасалған және коронарлық артерияның рестенозы дамыған науқастардағы CYP2C19, PON1 гендерінің полиморфизмінің кездесу жиілігі және генотиптерінің таралуы Генотипирлеу барлығы 257 зерттелушілердің арасында жүргізілді. Олардың ішінде барлық 4-топтың зерттелушілері қатысты.

4.3.1. ЖИА-ның даму қаупінде ген полиморфизмінің әсер етуін салыстырмалы бағалау

ЖИА мен науқастар арасында PON1 генінің полиморфизмінің кездесу жиілігі 10 – суретте көрсетілген. Негізінен PON1 Q192R полиморфизмінің аллельдері зерттелушілер арасында жиі таралған. Оның ішінде PON1 Q192R полиморфизмінің СТ аллелі 53,1% кездесе сәйкесінше ТТ, СС аллельдері 28,1% және 18,8% тіркелді. Ал PON1 L55M полиморфизмінің таралуы аз кездесті, оның ішінде АА аллелі 74,5% жиілікте кездесе, АТ, ТТ аллельдері 20% және 5,5% сәйкесінше басқа көрсеткіштермен салыстырғанда сирек кездесті.

Кесте 14 - ЖИА-мен науқастар арасында PON1 генінің полиморфты түрлерінің таралуы.

PON1 (L55M) n=55	
АА	41 (74,5%)
АТ	11 (20%)
ТТ	3 (5,45%)
PON1 Q192R n=64	
СС	12 (18,8%)
СТ	34 (53,1%)
ТТ	18 (28,1%)

CYP2C19 *2 және *3, *17 полиморфизмдерінің ЖИА науқастарда кездесу жиілігі 11 – суретте көрсетілген. CYP2C19*3 полиморфизмі басқаларына қарағанда жиі кездесті. Бұл CYP2C19*3 полиморфизмінің GG аллелі зерттелушілердің 90% кездесе, АА аллелі зерттелушілер арасында тіркелмеді. Патологиялық үрдістің дамуына әкелетін гетерозиготалық аллель AG – 9,3% жиілікте кездесті.

Кесте 15 - ЖИА-мен науқастар арасында CYP2C19 генінің полиморфты түрлерінің таралуы.

CYP2C19*17 n=41	
СС	30 (73,2%)
СТ	11 (26,8%)
ТТ	-

CYP2C19*3 n=54	
AA	-
AG	5 (9,3%)
GG	49 (90,7%)
CYP2C19*2 n=46	
AA	1 (2,2%)
AG	16(34,8%)
GG	29 (63%)

Генетикалық талдау қорытындысы бойынша, жүректің ишемиялық ауруының даму қаупіндегі генетикалық полиморфизмнің әсер етуін бағалау мақсатында Харди-Вайнберг тепе-теңдігіне сәйкес келетін мүмкіндік қатынасы (OR) 95% анықталды. Егер OR көрсеткіші 95% СИ 1-ден жоғарласа, онда $p < 0,05$ ЖИА ауруының дамуында полиморфты аллельдердің тасымалдануы өзіндік үлес қосады деп есептелінді. Ал керісінше 1-ден төмен болған жағдайда патологиялық үрдістің дамуында альтернативті аллельдердің тасымалдануы өте төмен жиілікте байланысады.

Сондай-ақ генетикалық полиморфизмнің әсер етуін бағалау тұқымқуалаушылықтың 5 – моделі бойынша (кодминантты, доминантты, рецессивті, жоғары доминантты және лог-аддитивті) талданды. Әрбір модель генотиптерді салыстыруда әртүрлі варианттары көрсетеді: мұнда гомозиготты көрсеткішпен гетерозиготты және гомозиготты түрлерін жеке жеке салыстырылады.

Бірнуклеотидті генотипирлеу нәтижесінде, барлық SNP Харди-Вайнбергтің заңына сәйкес келді. Мәліметтер 14 – шы кестеде көрестейлген. Кесте 16 - Харди-Вайнберг заңы бойынша сау адамдар және ЖИА мен науқастар тобындағы бірнуклеотидті полиморфизмнің таралуы.

Бір нуклеотидті полиморфизмнің	Гендер	Хромо сомада ғы орналасуы	Хромосомдық позициясы	Мин орлы аллель	Негізгі топ (MAF)	Бақылау тобы (MAF)	Харди-Вайнберг заңы HWE (p-value)
--------------------------------	--------	---------------------------	-----------------------	-----------------	-------------------	--------------------	-----------------------------------

атауы (SNP ID)							Негізгі топ	Бақылау тобы
rs12248560	CYP2C19*17	10	96521657	T	0,134	0,147	0,672	0,664
rs4986893	CYP2C19*3	10	96540410	A	0,046	0,09	0,255	0,631
rs4244285	CYP2C19*2	10	96541616	A	0,196	0,132	0,736	0,734
rs662	PON1	7	94937446	C	0,453	0,436	0,695	0,839

Минорлы аллель бойынша гендердің полиморфизмнің айқын статистикалық ассоциациясы есептелінді. rs4986893 генотипі ($p=0,255$) ЖИА даму қаупін шамалы ұлғайтады, ал басқа генетикалық полиморфизм бойынша айтарлықтай өзара байланыс анықталмады.

Кесте – 17. ЖИА даму қаупіндегі ген полиморфизмімен байланысуы

Бір нуклеотидті полиморфизмнің атауы (SNP ID)	Гендер	Нуклеотидті ауысым	Мүмкіндік қатынас (OR) 95% СИ	p-value (Chi-square)
rs12248560	CYP2C19*17	C 58 71 T 10 11	0.899 [0.321-2.545]	1,000
rs4986893	CYP2C19*3	G 71 103 A 7 5	0.494 [0.119-1.891]	0,375
rs4244285	CYP2C19*2	G 66 74 A 10 18	1.601 [0.647-4.176]	0,367
rs662	PON1	T 53 70 C 41 58	1.071 [0.606-1.898]	0,909

Ген полиморфизмінің жүректің ишемиялық ауруының даму қаупіндегі ассоциациясы мүмкіндік қатынасы арқылы есептелінді. Біздің зерттеудің нәтижесіне қарасақ, CYP2C19*2, PON1(Q192R) полиморфты гендермен тура айқын корреляциялық байланыс ($r=1.602$; $r=1.071$) анықталса, CYP2C19*17 арасында тура орташа корреляциялық байланыс анықталды ($r=0.899$).

4.3.2. Коронарлық артерияларды стенттеуден кейін науқастарда миокард инфарктінің даму қаупіндегі гендік полиморфизмдерді салыстырмалы түрде бағалау.

Миокард инфарктісінен кейін коронарлық артерияларға стенттеу жасалынған науқастар арасындағы ген полиморфизмдерінің кездесу жиілігі 16 – кестеде көрсетілген. Мұндағы зерттеу талдамасы бойынша, CYP2C19 *2 және *3,

полиморфизмі жиі кездессе, сәйкесінше PON1 генінің полиморфизмі сирек кездесті.

Кесте 18 - Миокард инфарктімен стенттеу жүргізілген науқастар арасындағы гендік полиморфизмнің таралу жиілігі.

Бірнуклеотидті полиморфизмнің атауы (SNP ID)	Жиілігі	Медиана (Q25; Q75)	Мода	Сенімділік аралығы (CI)	p < 0.05
(rs854560)	50	1,0 (1;3)	1	2,095(1,846; 2,343)	0,1253
(rs662)	41	2,0 (2;3)	3	2,295 (2,127; 2,462)	0,0845
rs4244285	60	2,0 (2;3)	2	2,463 (2,318; 2,608)	0,0730
rs4986893	80	2,0 (2;2)	2	2,253 (2,127; 2,379)	0,0634
rs12248560	50	1,0 (1;4)	1	2,168 (1,887; 2,450)	0,1417

* p < 0.05 кезінде бақылау тобымен салыстырғандағы көрсеткіштердің өзгеру растығы

Зерттеу талдамасының нәтижелері бойынша әрбір гендік полиморфизмнің аллельдерінің кездесу жиілігі жеке қарастырылды. PON1 генінің полиморфизмдері (Q192R, L55M) бірдей жиілікте кездесті. Оның ішінде аллель бойынша қарастырсақ, rs854560 - нің гомозиготалық аллелі AA 63,3% жиілікте таралса, керісінше rs662 генотипінің гетерозиготалық аллелі СТ 44,6% кездесті. Бұл мәлімдеме бойынша қорытындылайтын болсақ, патологиялық үрдістің дамуына алып келетін гетерозиготалық аллельдердің зерттелушілер арасында жиі таралуы рестеноз даму қаупінің болжамды маркерлері екенін көрсетеді. Осыған сәйкес мәліметтер Кесте 19-да көрсетілген.

Кесте 19 - Миокард инфарктінен кейін коронарлық артерияларға стент қойылған науқастар арасында PON1генінің полиморфты түрлерінің таралуы.

PON1 (L55M)	n=79
AA	50 (63,3%)
AT	27(34,2%)
TT	2 (2,5%)
PON1 Q192R	n=92
CC	19 (20,6%)
CT	41 (44,6%)
TT	32 (34,8%)

CYP2C19 *2 және *3, *17 полиморфизмдерінің коронарлық артерияға стент қойылған науқастар арасында кездесу жиілігі кесте-20 көрсетілген. CYP2C19*2

полиморфизмі басқаларына қарағанда жиі кездесті. Бұл CYP2C19*2 генотипінің гомозиготалық GG аллелі зерттелушілердің 71,4% кездесе, AG гетерозиготалық аллелі 27,4% кездесті. Ал басқа CYP2C19 *3, және *17 полиморфты варианттардың арасында гомозиготалық аллельдер зерттелушілер арасында мүлдем кездеспеді (CYP2C19 *3 – AA, CYP2C19 *17 – TT). Ерекше айта кететін болсақ, керісінше бұл полиморфты варианттардың гетерозиготалық аллельдері миокард инфарктінен кейін стент қойылғандар арасында басқа зерттеу топтарымен салыстырғанда жиірек таралған. CYP2C19 *3 – AG -7%, CYP2C19 *17 – CT-19,4% сәйкесінше кездесті.

Кесте 20 - Миокард инфарктінен кейін коронарлық артерияларға стент қойылған науқастар арасында CYP2C19 генінің полиморфты түрлерінің таралуы.

CYP2C19*17	n=62
CC	50 (80,6%)
CT	12 (19,4%)
TT	-
CYP2C19*3	n=86
AA	-
AG	6 (7%)
GG	80 (93%)
CYP2C19*2	n=84
AA	1 (1,2%)
AG	23 (27,4%)
GG	60 (71,4%)

Генетикалық зерттеу талдамасында, миокарди инфарктінен кейін коронарлық артерияларға стенттеу жасалынған науқастардағы, рестеноздың даму қаупіндегі генетикалық полиморфизмнің әсер етуін бағалау үшін сенімділік аралығы 95%-бен мүмкіндік қатынасы (OR) анықталды., бұл Харди-Вайнберг теңдігімен сәйкес келді. Егер OR 95%-бен сенімділік аралығынан 1-ге жоғарласа, онда $p < 0,05$ полиморфты аллельдердің тасымалдануы рестеноздың дамуында өзіндік үлес қосады деп есептелінеді. Ал керісінше, 1-ден төмен болса альтернативті аллельдің тасымалдаушылары патологиялық жағдайдың дамуында жиілігінің төмен болуымен ассоцирленеді деп есептейді.

Бірнуклеотидті полиморфизмге жүргізілген гентипирлеу қорытындысы бойынша, барлық SNP Харди-Вайнберг заңына сәйкес келді. 21 – ші кестеде көрсетілген.

Кесте 21 - . Харди-Вайнберг заңы бойынша сау тұлғалар және коронарлық артерияларға стенттеу жасалынған зерттелушілер арасындағы бірнуклеотидті гендік полиморфизмнің таралу жиілігі.

Бір нуклеотидті полиморфизмнің атауы (SNP ID)	Гендер	Хромосомадағы орналасуы	Хромосомдық позициясы	Минорлы аллель	Негізгі топ (MAF)	Бақылау тобы (MAF)	Харди-Вайнберг заңы HWE (p-value)	
							Негізгі топ	Бақылау тобы
rs12248560	CYP2C19*17	10	96521657	T	0,097	0,147	0,820	0,664
rs4986893	CYP2C19*3	10	96540410	C	0,035	0,090	0,219	0,631
rs4244285	CYP2C19*2	10	96541616	G	0,149	0,132	0,706	0,734
rs662	PON1	7	94937446	G	0,429	0,436	0,477	0,839

Минорлы аллель бойынша гендердің полиморфизмнің айқын статистикалық ассоциациясы есептелінді. rs12248560 генотипі ($p=0,097$), rs4986893 ($p=0,035$). Миокард инфарктінің даму қаупін ұлғайтады, ал басқа генетикалық полиморфизм бойынша айтарлықтай өзара байланыс анықталмады.

Кесте 22 - Миокард инфарктының даму қаупіндегі ген полиморфизмімен ассоциациясы

Бір нуклеотидті полиморфизмнің атауы (SNP ID)	Гендер	Нуклеотидті ауысым	Мүмкіндік қатынас (OR) 95% СИ	p-value (Chi-square)
rs12248560	CYP2C19*17	C 58 112 T 10 12	0.623 [0.231-1.714]	0,418
rs4986893	CYP2C19*3	G 71 166 A 7 6	0.368 [0.098-1.33]	0,133
rs4244285	CYP2C19*2	G 66 143 A 10 25	1.153 [0.5-2.852]	0,874
rs662	PON1	T 53 105 C 41 79	0.973 [0.572-1.659]	1,000

Гендік полиморфизмнің коронарлық артерияларға стенттеу жасалғаннан кейінгі рестеноздың даму қаупіндегі ассоциациясы мүмкіндік қатынасы арқылы

есептелінді. Біздің зерттеудің нәтижесіне қарасақ, CYP2C19*2, PON1(Q192R) полиморфты гендермен тура айқын корреляциялық байланыс ($r=1.153$; $r=0,973$) анықталды.

4.3.3. Коронарлық артерияларға стенттеуден кейін рестеноз дамыған науқастарда гендік полиморфизмдерді салыстырмалы түрде бағалау.

Коронарлы артериясына стент қойылған науқастарда қайта тексеру барысында коронароангиографиялық зерттеу әдісі бойынша рестеноз анықталған науқастар арасындағы ген полиморфизмдерінің кездесу жиілігі 23 – кестеде көрестелген. Мұндағы зерттеу талдамасы бойынша CYP2C19*3, PON1 (Q192R) гендерінің полиморфизмі жиі таралған.

Кесте – 23. Коронарлық артерияларда рестеноз дамыған науқастар арасындағы гендік полиморфизмнің таралу жиілігі.

Бірнуклеотидті полиморфизмнің атауы (SNP ID)	Жиілігі	Медиана (Q25; Q75)	Мода	Сенімділік аралығы (CI)	$p < 0.05$
rs854560	21	3,0 (1;4)	1	2,326 (1,940; 2,712)	0,192
rs662	30	3,0 (2;3)	3	2,652 (2,442; 2,862)	0,104
rs4244285	27	2,0 (2;3)	2	2,522 (2,317; 2,727)	0,102
rs4986893	38	2,0 (2;2)	2	2,326 (2,109; 2,543)	0,108
rs12248560	23	1,5 (1;4)	1	2,152 (1,751; 2,553)	0,199

* $p < 0.05$ кезінде бақылау тобымен салыстырғандағы көрсеткіштердің өзгеру растығы

Рестеноз дамыған науқастардың генетикалық полиморфизмдерінің нәтижелерін талдау нәтижесі бойынша әрбір аллельдің таралу жиілігі жеке қарастырылды. PON1 генінің полиморфизмдерінің ішінде негізінен ең жиі кездескені (Q192R). Оның ішінде аллель бойынша қарастырсақ, rs662 - нің гетерозиготалық аллелі СТ 68,2% жиілікте таралса, керісінше rs662 генотипінің гомозиготалық аллелі ТТ 22,7% кездесті. Ал, rs12248560 -нің гомозиготалық аллелі АА- 61,8% құраса, гетерозиготалық аллель АТ – 35,3% сирек кездесті. Бұл мәлімдеме бойынша қорытындылайтын болсақ, коронарлық артерияда рестеноздың дамуында негізінен гетерозиготалық аллельдің ролі маңызды екені көруге болады (сурет – 14).

Кесте – 24. Коронарлық артерияларда рестеноз дамыған науқастар арасында PON1 генінің полиморфты түрлерінің таралуы.

PON1 (L55M)	n=34
AA	21 (61,8%)
AT	12 (35,3%)
TT	1(2,9%)
PON1 Q192R	n=44
CC	4 (9,1%)
CT	30 (68,2%)
TT	10 (22,7%)

Ал CYP2C19 *2 және *3, *17 полиморфизмдерінің коронарлық артерияда рестеноз дамыған науқастар арасында кездесу жиілігі 15 – суретте көрсетілген. CYP2C19*3 полиморфизмі басқаларына қарағанда жиі кездесті. Бұл CYP2C19*3 генотипінің гомозиготалық GG аллелі зерттелушілердің 97,4% кездесе, AG гетерозиготалық аллелі 2,6% кездесті. Ал CYP2C19*2, және *3, *17 полиморфты варианттардың арасында гомозиготалық аллельдер зерттелушілер арасында мүлдем кездеспеді (CYP2C19*2 – AA, CYP2C19*3 – AA, CYP2C19 *17 – TT). CYP2C19 *17 полиморфты варианттың гетерозиготалық аллелі СТ – 25,8%, кездесе, CYP2C19*2 полиморфты варианттың гетерозиготалық аллелі AG – 34,1% шамасында таралған.

Кесте – 25. Коронарлық артериялардың рестенозымен науқастар арасында CYP2C19 генінің полиморфты түрлерінің таралуы.

CYP2C19*17	n=31
CC	23 (74,2%)
CT	8 (25,8%)
TT	-
CYP2C19*3	n=39
AA	-
AG	1 (2,6%)
GG	38 (97,4%)
CYP2C19*2	n=41
AA	-
AG	14 (34,1%)
GG	27 (65,9%)

Генетикалық зерттеу талдамасында, коронарлық артерияларда рестеноз дамыған науқастардағы генетикалық полиморфизмнің әсерін бағалау мақсатында сенімділік аралығы 95%-бен мүмкіндік қатынасы (OR) анықталды., бұл Харди-Вайнберг теңдігімен сәйкес келді. Егер OR 95%-бен сенімділік аралығынан 1-ге жоғарласа, онда $p < 0,05$ полиморфты аллельдердің тасымалдануы рестеноздың дамуында өзіндік үлес қосады деп есептелінеді. Ал керісінше, 1-ден төмен болса альтернативті аллельдің тасымалдаушылары патологиялық жағдайдың дамуында жиілігінің төмен болуымен ассоцирленеді деп есептейді.

Бірнуклеотидті полиморфизмге жүргізілген гентипирлеу қорытындысы бойынша, барлық SNP Харди-Вайнберг заңына сәйкес келді. 26 – шы кестеде көрсетілген.

Кесте – 26 Харди-Вайнберг заңы бойынша коронарлық артерияларға стент жасалған және коронарлық артерияларда рестеноз дамыған зерттелушілер арасындағы бірнуклеотидті гендік полиморфизмнің таралу жиілігі.

Бір нуклеотидті полиморфизмнің атауы (SNP ID)	Гендер	Хромосома орналасуы	Хромосомадағы позициясы	Минор аллель	Негізгі топ (MAF)	Бақылау тобы (MAF)	Харди-Вайнберг заңы HWE (p-value)	
							Негізгі топ (рестеноз)	Бақылау тобы (коронарлық артерияларға стент қойылған науқастар)
rs12248560	CYP2C19*17	10	96521657	T	0,097	0,129	0,820	0,839
rs4986893	CYP2C19*3	10	96540410	A	0,035	0,013	0,219	0
rs4244285	CYP2C19*2	10	96541616	A	0,149	0,171	0,706	0,393
rs662	PON1	7	94937446	C	0,429	0,432	0,477	0,018

Кестедегі мәліметтерге қарайтын болсақ, коронарлық артерияның рестенозымен науқастарда SNP (rs4986893) статистикалық мәні бар болса $p=0,03$, стент қойылған науқастарда SNP (rs662) статистикалық мәні $p=0,01$ тең екені анықталды.

Кесте – 27 Коронарлық артерияларда рестеноз дамыған науқастармен гендік полиморфизмнің ассоциациясы.

Бір нуклеотидті полиморфизмнің атауы (SNP ID)	Гендер	Нуклеотидті ауысым	Мүмкіндік қатынас (OR) 95% СИ	p-value (Ch-square)
rs12248560	CYP2C19*17	C 112 54 T 12 8	0.724 [0.255-2.171]	0,676
rs4986893	CYP2C19*3	G 166 77 A 6 1	2.774 [0.328-129.584]	0,571
rs4244285	CYP2C19*2	G 143 68 A 25 14	0.85 [0.396-1.887]	0,793
rs662	PON1	T 105 50 C 79 38	0.99 [0.575-1.712]	1,000

Коронарлық артерияларда рестеноз дамыған науқастармен гендік полиморфизмнің өзара байланысын анықтағанда CYP2C19*3 генінің полиморфты түрімен тура күшті байланыс анықталды ($r=2.774$). Ал басқа гендік полиморфизмнің арасында да тура орташа байланыстар анықталды.

Арықарай осы анықталған полиморфизмдер тұқымқуалаушылықтың 3 моделі негізінде – доминантты, рецессивті және лог-аддитивті түрлері бойынша бағаланды. 28 – кестеде генотипирлеу анализінің нәтижелері көрсетілген.

Кесте 28 - Бірнеше тұқымқуалаушылық модель негізінде генетикалық полиморфизм және коронарлық артерияның стенттену жасалған, рестеноз дамыған зерттеушілердің өзара байланысы.

Rs	Тұқымқуалаушылық модель	Стентте у	Рестеноз	OR 95% СИ	р - мәні	OR 95% СИ жынысы және жасы бойынша	р - мәні
rs122485 60	Доминантты						
	T/T	30 (35.3%)	20 (51.3%)	1	0.0934	1	0.095
	T/C-C/C	55 (64.7%)	19 (48.7%)	0.52 [0.24-1.12]		5	
	Рецессивті						
	T/T-C/T	72 (84.7%)	37 (94.9%)	1	0.0845	1	0.087
	C/C	13 (15.3%)	2 (5.1%)	0.3 [0.06-1.4]		6	
	Лог-аддитивті						
	0,1,2	85 (68.5%)	39 (31.5%)	0.54 [0.29-0.99]	0.0391	3	0.46 [0.21-1.01]
rs498689 3	Доминантты						
	G/G	23 (31.1%)	17 (44.7%)	1	0.1559	1	0.409
	A/G-A/A	51 (68.9%)	21 (55.3%)	0.56 [0.25-1.25]		1	
	Рецессивті						
G/G-A/G	58 (78.4%)	35 (92.1%)	1	0.0533	3	1	0.328

	A/A	16 (21.6%)	3 (7.9%)	0.31 [0.08- 1.14]		0.43 [0.08-2.47]	
	Кестенің жалғасы - 22						
	Лог-аддитивті						
	0,1,2	74 (66.1%)	38 (33.9%)	0.56 [0.31- 1.01]	0.0475 2	0.65 [0.3-1.42]	0.278
rs424428 5	Доминантты						
	G/G	27 (29.7%)	19 (43.2%)	1	0.12357	1	0.508
	A/G-A/A	64 (70.3%)	25 (56.8%)	0.56 [0.26- 1.17]		0.73 [0.29-1.85]	
	Рецессивті						
	G/G-A/G	74 (81.3%)	41 (93.2%)	1	0.05406	1	0.347
	A/A	17 (18.7%)	3 (6.8%)	0.32 [0.09- 1.15]		0.52 [0.12-2.15]	
	Лог-аддитивті						
	0,1,2	91 (67.4%)	44 (32.6%)	0.56 [0.32- 0.98]	0.03746	0.72 [0.36-1.43]	0.342
rs662	Доминантты						
	T/T	59 (71.1%)	33 (84.6%)	1	0.09536	1	0.447
	C/T-C/C	24 (28.9%)	6 (15.4%)	0.45 [0.17- 1.2]		0.65 [0.21-2.02]	
	Рецессивті						
	T/T - C/T	83 (100%)	38 (97.4%)	1	0.31967	1	0.250
	C/C	0 (0%)	1 (2.6%)	NA [0-NA]		NA [0-NA]	
Лог-аддитивті							

	0,1,2	83 (68%)	39 (32%)	0.56 [0.22- 1.41]	0.03663	0.79 [0.28-2.22]	0.657
--	-------	-------------	-------------	----------------------	---------	------------------	-------

4.4. Генетикалық полиморфизмдер және жүректің ишемиялық аурумен науқастар арасындағы көрсеткіштердің корреляциялық байланысы

Зерттелінген көрсеткіштердің өзара байланысын және осы байланыстардың корреляциялық байланысу күшін анықтау параметрліңк емес Спирменнің рангылық корреляциялық коэффициенті есептелінді. Бұл рангылық корреляциялық коэффициентті қолданған кезде зерттелуші көрсеткіштердің өзара байланысының шартты тығыздығы бағаланды:

Коэффициент мәні тең:

$r > 0,01 \leq 0,29$ – әлсіз оң байланыс

$r > 0,30 \leq 0,69$ – орташа оң байланыс

$r > 0,70 \leq 1,00$ – күшті оң байланыс

$r > -0,01 \leq -0,29$ – әлсіз теріс байланыс

$r > -0,30 \leq -0,69$ – орташа теріс байланыс

$r > -0,70 \leq -1,00$ – күшті теріс байланыс

Генетикалық полиморфизм және зерттелушілердің клиникалық-зертханалық көрсеткіштерінің арасындағы корреляциялық байланыс есептелінді. Бұл талдама бойынша рестеноздың дамуына алып келетін қауіп факторларының және зертханалық көрсеткіштерінің өзара байланысы әлсіз оң және әлсіз теріс байланыстар анықталды. Нақтылап айтатын болсақ, PON1-генінің полиморфты түрлерінің арасында қауіп факторларымен жиі коореляциялық байланыс бар екенін байқауға болады. PON1(L55M) полиморфты түрімен науқастың анамнезінде ЖИА бейімділіктің болуы $r=0,14$, жүрекше жыбырымен науқастарда $r=0,16$ әлсіз корреляциялық байланыс бары анықталды. Ал керісінше, PON1(Q192R) науқастарда аталған қауіп факторларымен теріс корреляциялық байланыс анықталды (атеросклероздық кардиосклероз $r=0,18$, Жүрекше жыбыры $r=-0,13$, Қант диабеті $r=-0,15$).

CYP2C19 генетикалық полиморфизмнің түрлерінің ішінен қауіп факторларымен кері әлсіз байланыс CYP2C19*17 арасында темекі шегу $r=-0,2$,

ішімдікпен $r=-0,14$, ЖИА бейімділікпен $r=-0,14$ анықталды. Мәліметтер Кесте 29-да көрсетілген.

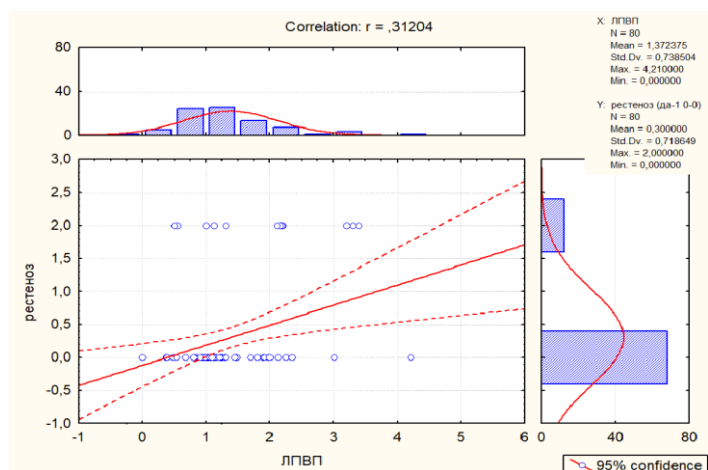
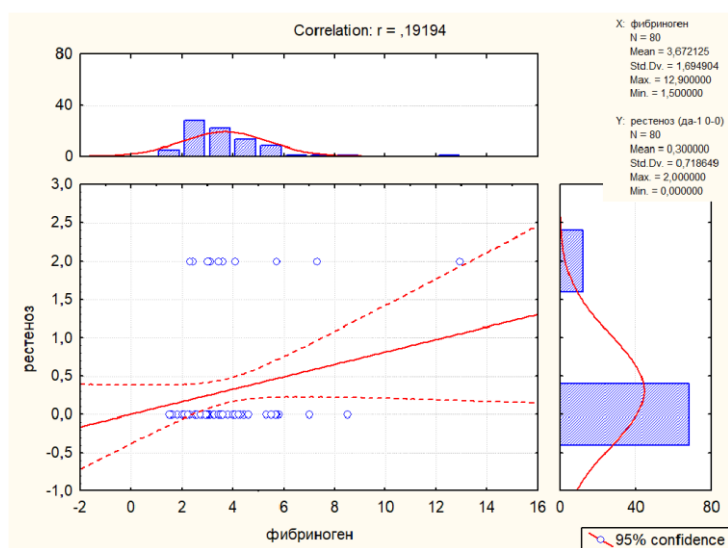
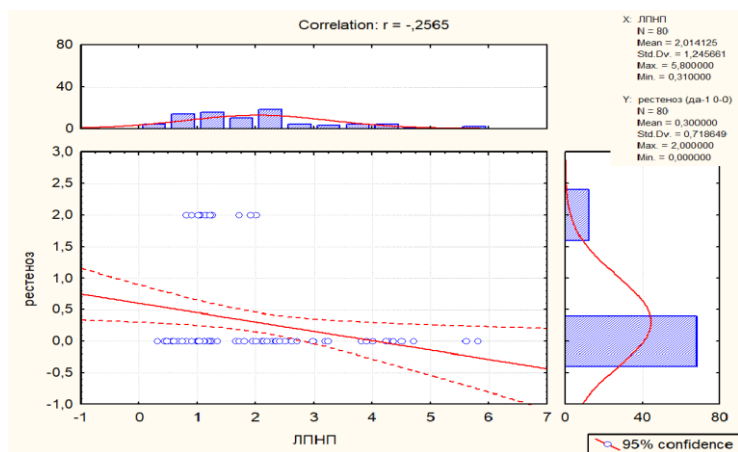
Кесте 29 - Зерттелушілер арасындағы генетикалық полиморфизм және клинико-зертханалық қауіп факторларының арасындағы Спирменнің рангылық корреляция бойынша нәтижелері

Көрсеткіштер	PON1- rs854560 (L55M)	PON1 Q192R (rs662)	CYP2C19*17 - (rs12248560)	CYP2C19*3 - (rs4986893)	CYP2C19*2 - (rs4244285)
Темекі шегу	0,012	0,012	-0,175	-0,016	0,064
Ішімдік қабылдау	0,142	-0,113	-0,140	-0,135	0,001
ЖИА бейімділік	0,144	-0,040	-0,147	-0,029	-0,040
Атеросклероздық кардиосклероз	0,097	0,180	-0,016	0,013	0,040
Жүрекше жыбыры	0,157	-0,129	-0,033	0,012	0,033
Қант диабеті	0,001	-0,146	-0,027	0,001	0,045
Холестерин ммоль/л	-0,008	-0,145	0,046	-0,115	-0,006
ТТЛП	-0,131	-0,083	0,143	0,053	0,088
триглицеридтер	0,085	0,026	-0,079	-0,108	-0,009
тромбоциттер	0,113	0,022	0,183	0,147	0,046
лейкоциттер	0,253	0,175	-0,036	-0,011	-0,101
фибриноген	-0,117	-0,003	0,078	-0,0195	0,009
ПТИ	-0,037	0,125	-0,054	0,176	0,123
ПУ	0,150	-0,134	0,010	-0,007	-0,079
ХҚҚ	0,118	-0,202	0,050	-0,072	-0,084
* – $p < 0.05$ кезіндегі сенімді маңызды корреляциялық байланыс					

Зертханалық көрсеткіштердің ішінен липидограммалық және қан ұю көрсеткіштермен генетикалық полиморфизм арасында әлсіз кері байланыс анықталды. PON1(L55M)-мен ТТЛП $r=0,13$; тромбоциттер - $r=0,11$; фибриноген - $r=-0,12$; ПУ - $r=0,15$; ХҚҚ- $r=0,11$.

PON1(Q192R) -мен қауіп факторлары арасында да Холестерин - $r=-0,14$; ПТИ - $r=0,12$; ПУ- $r=-0,13$; ХҚҚ - $r=-0,20$ әлсіз кері байланыс бар.

CYP2C19*17 мен ТТЛП- $r=0,14$; CYP2C19*3 мен триглицеридтер арасында - $r=0,14$; ПТИ - $r=0,17$; CYP2C19*2 мен ПТИ - $r=0,12$ барлығында әлсіз оң корреляциялық байланыс бар.



Сурет – 10. Коронарлық артерияның рестенозымен қан ұю және липидограмма көрсеткіштернің өзара корреляциялық байланысы.

ТТЛП деңгейі жоғарылаған сайын кері корреляциялық байланыс күшейеді: $r = -0,25$. Кері корреляциялық байланыстың күшеюі семіздік дәрежесінің жоғарылауымен тікелей байланысты: семіздіктің I дәрежесінде $r = -0,36$; $p = 0,03$; III дәрежеде $r = -0,76$; $p = 0,006$. Фибриноген деңгейінің төмендеуімен тура корреляциялық байланыстың жоғарлауы, рестеноз даму қаупін арттырады $r = 0,19$; $p = 0,006$.

ҚОРЫТЫНДЫ

Коронарлық артерияларда стент қоюға көрсеткіштердің кеңеюі әлемдік тәжірбиеде де және біздің елімізде де тәжірбиелік медицинада стентпен коронарлық имплантацияның үдемелі өсуіне әкелді. Алайда, бұл көрсеткішпен қатар рестеноздың да дамуы соңғы уақыттарда жиі 10-нан 30% дейін өсуі байқалуда. Бұл өз кезегінде коронарлық имплантациялау әдісінің дамуын шектеуге және оны арықарай жетілдіруге, сондай-ақ басқада емдеудің жаңа жолдарын қарастыруға әкеледі.

Рестеноздың салдарынан аурушандықтың қайталануы денсаулық сақтау саласында көп жағдайда қаржылық шығынның ұлғаюына да әкеліп соқтырады. Коронарлық артерияларға стент қойылғаннан кейін тағайындалған дәстүрлі медикаментозды емдеулерге (антиагреганттар, антикоагулянттар, статиндер және басқа) қарамастан, науқаста анықталған бірқатар қауіп факторларының болуы стент ішінде рестеноз үрдісінің басталуына әкеледі, ол өз кезегінде коронарлық жағдайдың қолайсыз қауіптерін күшейтеді; миокардтың қайта ревазуляризациясының болжамының нашарлауына да әкеледі.

Коронарлық артерияның рестенозының дамуындағы қауіп факторларының, соның ішінде генетикалық полиморизмдердің әсерін бағалауға арналған диссертациялық жұмыс бойынша жоспарланған зерттеу жұмысының мақсаты және тапсырмалары толығымен орындалды.

Осы зерттеудің бірінші кезеңінде рестеноз дамуының предикторларын іздеуде «қарапаймнан күрделіге қарай» вариантты мақсат ете отырып, тәжірбиелік кардиологтар және басқада мамандарға белгілі және қол жетімді факторларды анықтау болды.

Бұрын анықталған маркерлерді нақтылай дәлелдеу, сонымен қатар рестеноздың дамуындағы жаңа маркерлерді олардың миокард ревазуляризациясынан кейінгі кезеңінде асқынуға бейімділігін науқастарда ерте кезеңде анықтауға бағытталды.

Бұл зерттеу жұмысында әртүрлі молекулярлы-генетикалық факторлардың стенттеуден кейінгі рестеноздың дамуымен, жүректің ишемиялық ауруы және сау тұлғалар арасындағы өзара байланысы зерттелді. Сондай-ақ жақсы зерттелінген қауіп факторларыменде, олардың ішінде ең негізгісі темекі шегу, семіздік, артериальды гипертензия және гиперхолестеринемиямен байланысы да бағаланды.

Молекулярлы генетикалық факторлар ретінде ферменттердің биотрансформациясын кодтайтын гендердің полиморфизмі алынды: PON1 L54M (rs854560), PON1 Q192R (rs662) және CYP2C19 (CYP2C19*2 - rs4244285, CYP2C19*3 - rs4986893 и CYP2C19*17 - rs12248560).

Молекулярлы-генетикалық зерттеу барлық зерттеуге қатысушыларға 257 адамға жүргізілді.

Негізгі топтың көрсеткіштері бойынша өзара талдама бойынша стенттеуден кейінгі науқастар және рестеноз дамыған науқастарда артериальды гипертензияның 2,3- дәрежелері 82,6%, 36,8% сәйкесінше тіркелді. Алайда ЖИА-мен науқастар арасында артық айырмашылық жоқ.

Екі-, үш тамырлық зақымдану жиі тіркелген 60,8% және 34,7% сәйкесінше.

Зерттелушілер арасындағы PON1 генетикалық полиморфизміне тоқталатын болсақ, PON1 L54M (rs854560) – негізінен гомозиготалық аллель AA- 66% жиі кездеседі.

Керісінше PON1 Q192R (rs662) гетерозиготалық аллель СТ- 52% жиі кездесті.

CYP2C19 генінің полиморфты варианттарының тексеру нәтижесі бойынша зерттелушілер арасында ең жиі CYP2C19*3 генотиптері жиі кездесті. Оның ішінде GG генотипі - 91%, AA – 1% және AG – гетерозиготты аллель - 8% жиілікте таралған.

Зерттелушілер арасында CYP2C19*17 полиморфизмінің TT- генотипі мүлдем кездеспеді, сәйкесінше CC- гомозиготты аллель 76%, CT - 24%. CYP2C19*2 полиморфизмінде керісінше гомозиготты аллель 69% және гетерозиготты аллель 30% жиілікте кездесті.

ТҮЖЫРЫМДАМА

1. Тамырлы өсу факторының деңгейі - PDGF-АА коронарлық артериялардың рестенозымен емделушілерде артты: I – топта 5188,6 [3676,1: 6701,1], II – топта - 6665,7 [4577,9:8753,5], III - топта - 3951,0 [2768,4: 5133,5]. Коронарлық артерия рестенозы мен стент имплантациясынан кейін PDGF –АА деңгейінің жоғарылауы арасындағы әлсіз тікелей корреляциялық байланыс анықталды ($r=0,43$, $p=0,001$).

2. Гендер полиморфизмін жынысы бойынша бағалау әйелдер арасында негізінен мынадай полиморфизмдер анықталатынын көрсетті: PON1 Q192R (rs662) - 95%, PON1 L54M (rs854560) - 81%, CYP2C19*3 - 81%. Гендер полиморфизмінің ерлер арасында таралу жиілігі әйелдерге қарағанда жиі кездеседі: PON1 L54M (rs854560) - 95%, PON1 Q192R (rs662) - 97%, CYP2C19*3 - 88%, CYP2C19*2 - 88%, CYP2C19*17 - 69%.

3. Коронарлық артерия рестенозының даму қаупінде генетикалық полиморфизмнің мұрагерліктің үш моделі (доминантты, рецессивті және лог-аддитивті) анықталды:

- генотип бойынша доминантты модель T/C-C / C (rs12248560) OR 95% ДИ - 0.52 [0.24-1.12], $p \leq 0.09$;

-лог - генотип бойынша аддитивті модель үш генотиппен (rs12248560) OR 95% ДИ-0.54 [0.29-0.99], $p \leq 0.03$;

- A/A генотипі бойынша рецессивті модель (rs4986893) OR 95% ДИ - 0.31 [0.08-1.14], $P \leq 0.05$;

- генотип бойынша рецессивті модель G/G-A / G (rs4244285) OR 95% ДИ - 0.32 [0.09-1.15], $P \leq 0.05$;

- генотип бойынша басым модель C/T-C / C (rs662) OR 95% ДИ - 0.45 [0.17-1.2] $p \leq 0.09$;

4. Корреляциялық талдау жүректің ишемиялық ауруының қауіп факторлары мен коронарлық артериялардың рестенозын дамыту қаупін арттыратын генетикалық полиморфизмдер арасындағы келесі қатынастарды анықтады:

- CYP2C19*2, PON1 (Q192R) полиморфты гендерімен тікелей корреляциялық байланыс ($r=1,153$; $r=0,973$).

- кері байланыс қауіп факторларымен және CYP2C19 * 17: темекі шегу $r=-0,2$, ішімдік $r=-0,14$, ЖИА-ға бейімділік $r=-0,14$;

- CYP2C19 * 3 генінің полиморфты түрі бар коронарлық артерия рестенозымен тікелей күшті байланыс ($r=2.774$);

- зертханалық көрсеткіштерді бағалау кезінде липидограмма, қанның ұю көрсеткіштері және генетикалық полиморфизм арасында әлсіз кері байланыс анықталды: ТТЛП мен PON1(L55M) $r=0,13$; тромбоциттер- $r=0,11$; фибриноген - $r=-0,12$; ПВ - $r=0,15$; МНО - $r=0,11$.

тәуекел факторлары арасында PON1(Q192R); әлсіз кері байланыс - $r=-0,14$; ПТИ- $r=0,12$; ПВ- $r=-0,13$;

- CYP2C19*17 және LDL арасында - $r=0,14$; CYP2C19*3 және триглицеридтер арасында - $r=0,14$; ПТИ - $r=0,17$; CYP2C19 * 2 және ПТИ - $r=0,12$ -әлсіз оң корреляциялық байланыс.

Диссертациялық жұмыстың нәтижелерінің негізінде келесідей практикалық ұсыныстар жасауға болады:

- 1) Ұсынылған гипотеза бойынша коронарлық артерияларда рестеноздың даму қаупінде генетикалық полиморфизммен өзара байланысын анықтау, ЖИА кезіндегі асқынулардың даму механизмдерін тереңінен зерттеуге мүмкіндік береді;
- 2) Қазақ популяциясында PON1, CYP2C19 генінің полиморфизмінің ассоциациясы және тамырлық өсу факторларын ерте анықтау коронарлық артерияларды стенттеуден кейін рестеноздың дамуын анықтаудағы ерте диагностикасының предикторы ретінде қарастыруға болады.
- 3) Коронарлық артерияның рестенозы дамыған науқастарда генетикалық полиморфизмнің таралу жиілігін анықтау қазіргі таңдағы медицина саласындағы жаңа бағыттардың бірі персонифицирленген медицинаның қарқынды дамуында өз үлесін қосады.

Анкета для оценки риска развития осложнения на фоне двойной антиагрегантной терапии у кардиологических пациентов

Карта № _____ Дата поступления _____

Дата забора крови _____

1. ФИО _____
2. Дата рождения _____, возраст _____
3. Вес _____ кг, рост _____ см,
4. Место рождения _____
5. Место жительства _____
6. Национальность _____
7. Место работы _____
8. Профессиональные вредности- _____
9. Курение _____
10. Если да, то сколько сигарет в день _____
11. Сколько лет курите _____
12. Алкоголь _____
13. Если да, то подчеркните как (каждый день, 1 раз в неделю по выходным, 1-2 раза в месяц по праздникам)
14. Характер питания: избыточное питание животными жирами да _____, нет _____
15. Перенесенные заболевания _____
16. Операции _____ (год)
17. Проводили стентирование или АКШ (подчеркнуть), дата _____
18. Развился ли рестеноз после стентирования (подчеркнуть) _____
19. Кровотечение после стентирования (подчеркнуть) _____
20. Какие препараты принимали после установления стента _____
21. Болели ли родственники сердечно-сосудистыми заболеваниями: да _____, у кого _____, нет _____
22. Если _____ да, _____ то _____ в _____ каком _____ возрасте?

1. ИМТ (Вес (кг/Рост (м²)) _____
2. Окружность живота (на уровне пупка) _____ см
3. Индекс курильщика _____
4. Артериальное давление _____
5. Общий показатель холестерина _____

Кардиологиялық науқастардағы қосарланған антиагреганттық емдеу аясында асқынулардың даму қаупін бағалау сауалнамасы

Карта № _____ Түсу күні _____

Қан алу күні _____

1. ТАЖ _____
2. Туылған күні, айы, жылы _____, жасы _____
3. Салмағы _____ кг, бойы _____ см,
4. Туылған жері _____
5. Тұрғылықты мекені _____
6. Ұлты _____
7. Жұмыс орыны _____
8. Кәсіби зияндылығы _____
9. Темекі шегу _____
10. Егер болса, күніне неше рет _____
11. Неше жыл темекі шегеді _____
12. Ішімдік _____
13. Егер болса, астын сызыңыз (күн сайын, аптасына 1 рет демалыс кезінде, айына 1-2 рет мереке кезінде)
14. Тамақтан сипаты: малдың майларын шектен тыс қабылдау иа _____, жоқ _____
15. Басынан өткізген аурулары _____
16. Оталар _____ (жылы)
17. Стент немесе АКШ жүргізілдіме (сызыңыз), уақыты _____
18. Стент қойылғаннан кейін рестеноз дамыды ма? (сызыңыз) _____
19. Стент қойылғаннан кейін қан кету болдыма? (сызыңыз) _____
20. Стент қойылғаннан кейін қандай дәрілік заттар қабылдадыңыз? _____
21. Туысөтуғандар арасында жүрек-қантамыр жүйесінің ауруларымен ауырғандар болдыма: иа _____, кімде _____, жоқ _____
22. Егер болса, қай жасында _____

1. ДСИ (дене салмағы (кг/Бойы (м²)) _____
2. Белдің өлшемі (кіндік деңгейінде) _____ см
3. Темекі шегу индексі _____
4. Артериальды қан қысымы _____
5. Жалпы
холестерин _____
6. ТТЛП көрсеткіштері _____ ,
ТЖЛП _____
7. Жалпы қан анализі (6 параметр бойынша: Hb, WBC, RBC, PLT, ESR, ЦП)

8. Коагулограмма (Фибриноген, ЖТПУ, ХНҚ, ЕФМК, ПУ)

ҚОЛДАНЫЛҒАН ӘДЕБИЕТТЕР ТІЗІМІ

1. The top 10 causes of death: Fact sheet № 310 / World Health Organization. – Geneva: World Health Organization, 2015. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/index2.html>.
2. Trenk D., Hocholzer W., Fromm M.F. et al. Cytochrome P450 2C19 681G>A polymorphism and high on-clopidogrel platelet reactivity associated with adverse 1-year clinical outcome of elective percutaneous coronary intervention with drug-eluting or bare-metal stents //J. Am. Coll. Cardiol. – 2008. – Vol. 51, № 20. – P. 1925–1934.
3. Оганов Р.Г, Масленникова Г.Я. Эпидемию сердечно-сосудистых заболеваний можно остановить усилением профилактики. //Профилактическая медицина. – 2009. – № 6. – С. 3-7.
4. R. Beaglehole R. Bonita G. Alleyne et al. UN high-level meeting on non-communicable diseases: addressing four questions. // The Lancet. – 2011. – Vol. 378, № 9789. – P. 449-455.
5. Мусаханова А.К., Байбусинова А.Ж., Елемесова Н.М. и др. Распространенность и структура ССЗ в г. Семей. //Наука и здравоохранение. 2014. №5. С.7-9.
6. Огиу Т., Кобаяси С., Кусуми С. и др. Эпидемиологическое исследование влияния радиации на здоровье жителей Семипалатинского региона. //Центрально-Азиатский науч.- практ. журн. по общественному здравоохранению. 2008. №1. С. 11-18.
7. World Health Organization. About cardiovascular diseases (сайт). 2020. URL: https://www.who.int/cardiovascular_diseases/about_cvd/en/
8. Винтизенко С.И., Огородова Л.М., Рукин К.Ю., Петрова И.В. Роль генетических факторов в механизмах развития ремоделирования коронарных артерий после имплантирования стентов //Бюллетень сибирской медицины. 2015. №1. С. 102-109.
9. Nabara M., Terashima M., Nasu K. et al. Morphological differences of tissue characteristics between early, late, and very late restenosis lesions after first generation

drug-eluting stent implantation: an optical coherence tomography study // *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*. 2013. Volume 14, №3. P. 276-284.

10. Алимов Д.А., Жалалов Б.З., Ганиев У.Ш. Рестеноз стента с точки зрения эндотелиальной дисфункции // *Вестник экстренной медицины*. 2017. №3. С. 109-112.

11. Майлян Д.Э., Афанасьев Ю.И., Гагарина Д.О., Майлян Э.А. Современное состояние проблемы in-stent рестенозов // *Научные ведомости БелГУ. Серия: Медицина. Фармация*. 2015. Т. 30, №10 (207). С. 12-15.

12. Verschuren Jeffrey J. W., Trompet S. Postmus I. Systematic Testing of Literature Reported Genetic Variation Associated with Coronary Restenosis: Results of the GENDER Study // *PLoS One*. 2012. Volume 7, №8. e42401.

13. Wang B.J., Liu J., Geng J., Zhang Q., Hu T.T., Xu B. Association between three interleukin-10 gene polymorphisms and coronary artery disease risk: a meta-analysis // *International journal of clinical and experimental medicine*. 2015. Volume 8, №10. P. 17842-17855.

14. Wang S., Dai Y., Chen L., Dong Z. et al. Genetic polymorphism of angiotensin converting enzyme and risk of coronary restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasties: evidence from 33 cohort studies // *PLoS One*. 2013. Volume 8. e75285.

15. Yue Peng J., Zhao X., Zhao Y., Li L. Gene polymorphism associated with TNF- α (G308A) IL-6 (C174G) and susceptibility to coronary atherosclerotic heart disease: A meta-analysis // *Medicine (Baltimore)*. 2019. Volume 98, №23. P. e13813-1-9.

16. Zhang M.M., Zheng Y.Y., Gao Y. et al. Heme oxygenase-1 gene promoter polymorphisms are associated with coronary heart disease and restenosis after percutaneous coronary intervention: a meta-analysis // *Oncotarget*. 2016. Volume 7, №50. P. 83437-83450.

17. Zhou S., Mu G., Wei Sh. et. al. Associations Between Polymorphisms of Endothelial Nitric Oxide Synthase, Matrix Metalloproteinase 3, Angiotensinogen, and Angiotensin II Type 1 Receptor and Risk of Restenosis After Percutaneous Coronary

Intervention: A Meta-analysis //Clinical Therapeutics. 2020. Volume 42, №3. P. 458-474.

18. Zhu M., Yang M., Lin J., Zhu H., Lu Y., Wang B., Xue Y., Fang C., Tang L., Xu B., Jiang J., Chen X. Association of seven renin angiotensin system gene polymorphisms with restenosis in patients following coronary stenting //Journal of the renin-angiotensin-aldosterone system. 2017. Volume 18, №1.

19. M.L. Sampietro, D. Pons, P. de Knijff, P.E. Slagboom et all. A genome wide association analysis in the GENDER study. Neth Heart J. 2009;17(6):262–264.

20. Бокерия Л.А., Алекян Б.Г. Руководство по рентгеноэндоваскулярной хирургии заболеваний сердца и сосудов. Под редакцией: Л.А. Бокерия, Б. Г. Алекяна. Том 3., издание второе., Москва, 2013, //Издательство НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН.

21. Бокерия, Л.А. Сердечно-сосудистая хирургия. 2007. Болезни и врожденные аномалии системы кровообращения. //М., изд-во НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. 2008. С-144.

22. Бокерия Л.А., Гудков Р, Г., Болезни системы кровообращения и сердечно-сосудистая хирургия в Российской Федерации. Состояние и проблемы. //Аналитический Вестник 2015. №44. (597). С.9-18.

23. Mintz G.S, Weissman N.J. Intravascular ultrasound in the drug-eluting stent era. J.Am. Coll.Cardiol. 2006; 48:421-429.

24. Тауболдинова Н. А. К вопросу о заболеваниях сердечно-сосудистой системы среди населения РК. //Вестник КАЗНМУ. 2013. №1. С. 80.

25. Абсеитова С.Р. Современное состояние проблемы сердечно-сосудистых заболеваний в Южно-Казахстанской области. Областной кардиологический центр, г. Шымкент, Казахстан //http://www.cardiocenter.kz.

26. Ногаева М.Г., Тулеутаев С.А. Распространенность болезней системы кровообращения в Республике Казахстан. //Медицина. 2014. №10. С.13-16.

27. Министерство здравоохранения Республики Казахстан. Стратегический план Министерства здравоохранения Республики Казахстан на 2017-2021 годы. <http://mz.gov.kz/ru/pages/>.

28. S. Windecker, S. Stortecky, G.G. Stefanini [et al.]. Revascularization versus medical treatment in patients with stable coronary artery disease: Network meta-analysis //BMJ. – 2014. – Vol. 348. – P. 3859.
29. А.Н. Самко, Е.В. Меркулов, В.М. Власов, Д.Н. Филатов. Рестеноз: причины и механизмы развития при различных видах эндоваскулярного лечения //Атеросклероз и дислипидемии. – 2014. – №1. – С.5-8.
30. Чазов Е.И. Как уменьшить смертность от сердечно-сосудистых заболеваний. //Терапевт. арх. – 2008. – Т. 80, № 8. – С. 11-16.
31. D. Cossman, A.D Callow, A. Stein [et al.]. Early restenosis after carotid endarterectomy. //Arch. Surg. – Vol. 113, № 3. – P. 275-278.
32. A.R. Gruntzig, A. Senning A, W.E. Siegenthaler. Nonoperative dilatation of coronary-artery stenosis: percutaneous transluminal coronary angioplasty. //N.Engl. J.Med. – 1979. – Vol. 301, № 2. – P. 61-68.
33. D.J. Moliterno, E.J. Topol. Restenosis: epidemiology and treatment. //Textbook of cardiovascular medicine. – 2nd ed. /ed. E.J. Topol. – Philadelphia: Lippincott-Raven, 2002. – P. 1715-1750.
34. D.E. Cutlip, A.G. Chhabra, D.S. Baim [et al.]. Beyond restenosis: five-year clinical outcomes from second generation coronary stent trials. //Circulation. – 2004. – Vol. 110, №10. P.1226-1230.
35. N.Fuji, R. Asano, M.Nagayama [et al.]. Long-term outcome of first-generation metallic coronary stent implantation in patients with coronary artery disease: observational study over a decade. // Circ. J. – 2007. – Vol. 71, № 9. – P. 1360-1365.
36. Kern, M.J. Basic coronary balloon angioplasty and stenting. //The interventional cardiac catheterization handbook / ed. by M.J. Kern. – 2-nd ed. –St. Louis. – 2004. – P. 11-72.
37. M.Rothman, P. Serruys, G. Grollier [et al.]. Angiographic and clinical one-year follow-up of the Cordis tantalum coil stent in a multicenter international study demonstrating improved restenosis rates when compared to pooled PTCA and BENESTENT-I data: the European Antiplatelet Stent Investigation (EASI). //Catheter. Cardiovasc. Interv. – 2001. – Vol. 52, №2. – P. 249-259.

38. X. Ma, T. Wu, M.P. Robich [et al.]. Drug-eluting stents. // *Int. J.Clin. Exp. Med.* – 2010. – Vol. 3, № 3. – P. 192-201.
39. B.L. Van der Hoeven, M.J. Schalij, E.E. Van der Wall. Percutaneous coronary intervention with stent placement versus bypass operation in symptomatic multiple-vessel disease; lessons from an observational study. // *Ned. Tijdschr. Geneeskd.* – 2005. – Vol. 149, №51. – P. 2837-2840.
40. Nagaraja V., Ooi S-Y., Nolan J., Large A., De Belder M., Ludman P. et al. Impact of incomplete percutaneous revascularization in patients with multivessel coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis. *J.Am.Heart.Assoc.* 2016; 5:(12).1–22.
41. Trompet S., Jukema J.W., Sampietro M.L. et al. Systematic Testing of Literature Reported Genetic Variation Associated with Coronary Restenosis: Results of the GENDER Study. *Plos One.* 2012;7(8).
42. Yu G.I., Cho H.C., Cho Y.K., Park H.S. et al. Association of promoter region single nucleotide polymorphisms at positions -819C/T and -592C/A of interleukin 10 gene with ischemic heart disease. // *J.Inflamm. Res.* 2012;61(8):899–905.
43. Дашкова А.А., Чумакова Г.А. Роль полиморфизма некоторых генов системы гемостаза и фолатного цикла в возникновении рестеноза у пациентов с хронической ишемической болезнью сердца после коронарного стентирования. // *Вестн. Рос.Гос.Мед.Ун-та.* 2012. Спец.вып. 1. С. 115–116.
44. Van Tiel C.M., Bonta P.I., Rittersma S.Z., Beijk M.A. et al. P27KIP1– 838C>A Single Nucleotide Polymorphism Is Associated with Restenosis Risk After Coronary Stenting and Modulates p27kip1 Promoter Activity. // *Circulation.* 2009;120(8):669–676.
45. Verschuren J.J., Trompet S., Postmus I., Sampietro M.L. et al. Systematic testing of literature reported genetic variation associated with coronary restenosis: Results of the GENDER Study. // *PLoS One.* 2012;8:1–8.
46. Шувалова Ю.А., Каминный А.И., Мешков А.Н. Полиморфизмы генов ENOS и GPX-1 ассоциированы с риском развития рестеноза после стентирования

- коронарных артерий непокрытыми стентами. //Междунар. журн. интервенционной кардиологии. 2011. Вып. 25. С. 47–50.
47. Куттыбаева Б.С., Байтасова Н.Б., Имантаева Г.М., Мусагалиева А.Т. Взаимосвязь полиморфизма гена-рецептора ангиотензина II типа 1 с развитием ишемической болезни сердца у лиц казахской национальности. //Медицина. 2005. №1. С. 12-13.
48. Тохтасунова С.В., Байтасова Н.Б., Мусагалиева А.Т. Роль генотипов и аллелей гена NO-синтетазы в развитии ишемической болезни сердца у лиц казахской национальности. //Медицина. 2005. №10. С. 20-21.
49. M.L. Sampietro, D. Pons, P. de Knijff, P.E. Slagboom et all. A genome wide association analysis in the GENDER study. //Neth Heart J. 2009;17(6):262–264.
50. Kastrati, A. Sirolimus-eluting stents vs paclitaxel-eluting stents in patients with coronary artery disease: meta-analysis of randomized trials Text./A. Kastrati, A. Dibra, S. Eberle et al //JAMA. -2005. -Vol. 294. -P. 819-25.
51. J.S Wijpkema, P.L Van Haelst, P.S Monraats, M. Bruinenberg et al. Restenosis after percutaneous coronary intervention is associated with the angiotensin-II type-1 receptor 1166A/C polymorphism but not with polymorphisms of angiotensin-converting enzyme, angiotensin-II receptor, angiotensinogen or heme oxygenase-1. //Pharmacogenet Genomics. 2006; 16(5): P-331-337.
52. Козлов, К.Л. Интервенционная кардиология. Нейроиммуно-эндокринные механизмы реваскуляризации миокарда /К.Л. Козлов. – СПб.: Наука, 2012. – 140 с.
53. G.D. Dangas, B.E. Claessen, A. Caixeta [et al.]. In-stent restenosis in the drug-eluting stent era //J. Am. Coll. Cardiol. – 2010. – Vol. 56, № 23. – P. 1897-1907.
54. Kern, M.J. Basic coronary balloon angioplasty and stenting / M.J. Kern // The interventional cardiac catheterization handbook / ed. by M.J. Kern. – 2-nd ed. – St. Louis. – 2004. – P. 11-72.
55. Nakatani, M. Mechanisms of restenosis after coronary intervention: difference between plain old balloon angioplasty and stenting / M. Nakatani, Y. Takeyama, M. Shibata [et al.] // Cardiovasc. Pathol. – 2003. – Vol. 12, № 1. – P. 40-48.

56. Ducke H.J. Duckers, E.G. Nabel, P.W. Essentials of restenosis. For the interventional cardiologist /J.Serruys. – Totowa, NJ: Humana Press, 2007. –P. 458.
57. A. Farb, F.D. Kolodgie, J.Y. Hwang [et al.]. Extracellular matrix changes in stented human coronary arteries //Circulation. – 2004. – Vol. 110, № 8. – P. 940-947.
58. F. Pelliccia, C. Cianfrocca, G. Rosano [et al.]. Role of endothelial progenitor cells in restenosis and progression of coronary atherosclerosis after percutaneous coronary intervention: a prospective study. //JACC Cardiovasc. Interv. – 2010.– Vol. 3, № 1.– P. 78-86.
59. A.V. Finn, F.D. Kolofgie, J. Harnek. Differential response of delayed healing and persistent inflammation at sites of overlapping sirolimus- or paclitaxel-eluting stents. //Circulation. – 2005. – Vol. 112, № 2. – P. 270-278.
60. M. Joner, A.V. Finn, A. Farb [et al.]. Pathology of drug-eluting stents in humans : delayed healing and late thrombotic risk. //J. Am. Coll. Cardiol. – 2006. – Vol. 48, № 1. – P. 193-202.
61. J.R. Nebecker, R. Virmani, C.L. Bennet [et al.]. Hypersensitivity cases associated with drug-eluting coronary stents : a rev. of the available cases from the Research on Adverse Drug Events and Reports (RADAR) project. // J. Am. Coll. Cardiol. – 2006. – Vol. 47, № 1. – P. 175-181.
62. C. Chaabane, F. Otsuka, R. Virmani [et al.]. Biological responses in stented arteries. //Cardiovasc. Res. – 2013. – Vol. 99, № 2. – P. 353-363.
63. В.В. Тишко, А.Н. Бельских, В.В. Тыренко [и др.]. Влияние программного применения каскадной плазмофильтрации на метаболизм липидов у пациентов с липопротеид (а)-гиперлипидемией после коронарного стентирования. //Вестн. Рос. воен.-мед. акад. – 2014. – № 3. – С. 7-11.
64. В.В. Тишко, А.Н. Бельских, В.В. Тыренко [и др.]. Влияние эфферентной терапии на вязкость крови у пациентов со стабильной стенокардией напряжения после коронарной ангиопластики и стентирования. // Вестн. Рос. воен.-мед. акад. – 2014. – № 4. – С. 7-11.
65. Hasenstab, D. Local plasminogen activator inhibitor type 1 overexpression in rat carotid artery enhances thrombosis and endothelial regeneration while inhibiting

intimal thickening / D. Hasenstab, H. Lea, A.W. Clowes //Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2000. – Vol. 20, № 3. – P. 853-859.

66. J.J. Verschuren, M.L. Sampietro, D Pons [et al.]. Matrix metalloproteinases 2 and 3 gene polymorphisms and the risk of target vessel revascularization after percutaneous coronary intervention: Is there still room for determining genetic variation of MMPs for assessment of an increased risk of restenosis? //Dis. Markers. – 2010. – Vol. 29, № 5. – P. 265-273.

67. T.N. Wight, M.J. Merrilees. Proteoglycans in atherosclerosis and restenosis: key roles for versican. // Circ. Res. – 2004. – Vol. 94, № 9. – P. 1158- 1167.

68. Raines E.W. The extracellular matrix can regulate vascular cell migration, proliferation, and survival relationships to vascular disease. //Int. J. Exp.Pathol. – 2000. –Vol. 81, №3. – P. 173-182.

69. X. Ma, T. Wu, M.P. Robich [et al.]. Drug-eluting stents. //Int. J.Clin. Exp. Med. – 2010. – Vol. 3, № 3. – P. 192-201.

70. J.W. Jukema, J.J. Verschuren, T.A. Ahmed [et al.]. Restenosis after PCI. Part 1: pathophysiology and risk factors. //Nat. Rev.Cardiol. – 2012. –Vol. 9, № 1. – P. 53-62.

71. J.W. Jukema, T.A. Ahmed, J.J. Verschuren [et al.]. Restenosis after PCI. Part 2: prevention and therapy. //Nat. Rev. Cardiol. – 2012. –Vol. 9, № 2. – P. 79-90.

72. D.W. Park, Y.H. Kim, S.C. Yun [et al.]. Association of body mass index with major cardiovascular events and with mortality after percutaneous coronary intervention. //J.Circ. Cardiovasc. Interv. – 2013. – Vol. 6, № 2. – P. 146-153.

73. V. Mathew, B.J. Gersh, B.A. Williams [et al.]. Outcomes in patients with diabetes mellitus undergoing percutaneous coronary intervention in the current era: a report from the prevention of restenosis with ranilast and its outcomes (PRESTO) trial. //Circulation. – 2004. – Vol. 109, № 4. – P. 476-480.

74. B.L. Van der Hoeven, M.J. Schalij, E.E. Van der Wall. Percutaneous coronary intervention with stent placement versus bypass operation in symptomatic multiple-vessel disease; lessons from an observational study. // Ned. Tijdschr. Geneesk. – 2005. – Vol. 149, № 51. – P. 2837-2840.

75. R.T. Van Domburg, J. Daemen, M.C. Morice [et al.]. Short- and long-term health related quality-of-life and anginal status of the Arterial Revascularization Therapies Study part II, ARTS-II; sirolimus-eluting stents for the treatment of patients with multivessel coronary artery disease. //Euro.Intervention. – 2010. – Vol. 5, № 8. – P. 962-967.
76. A. Latib, M. Mussardo, A. Ielasi [et al.]. Long-term outcomes after the percutaneous treatment of drug eluting stent restenosis. //JACC Cardiovasc.Interv. – 2011. – Vol. 4, № 2. – P. 155-164.
77. H.C. Lowe, S.N. Oesterle, L.M. Khachigian. Coronary in-stent restenosis: current status and future strategies. //J.Am.Coll.Cardiol. – 2002. – Vol. 39, № 2. – P. 183-193.
78. P.N. Ruygrok, M.W.I. Webster, V.de Valk [et al.]. Clinical and angiographic factors associated with asymptomatic restenosis after percutaneous coronary intervention. //Circulation. – 2001. – Vol. 104, № 19. – P. 2289-2294.
79. N.E. West, P.N. Ruygrok, C.M.C. Disco [et al.]. Clinical and angiographic predictors of restenosis after stent deployment in diabetic patients. //Circulation. – 2004. – Vol. 109, № 7. – P. 867-873.
80. D. Fukuda, K. Shimada, A. Tanaka [et al.]. Circulating monocytes and in-stent neointima after coronary stent implantation. //J.Am. Coll.Cardiol. – 2004. – Vol. 43, № 1. – P. 18-23.
81. G.T. Jones, G.P. Tarr, L.V. Phillips [et al.]. Active-matrix metalloproteinases 3 and 9 are independently associated with coronary artery in-stent restenosis. //Atherosclerosis. – 2009. – Vol. 207, № 2. – P. 603-607.
82. А.М. Герасимов, О.В. Черкавская, М.А. Масленников [и др.]. Клеточные механизмы, клинические и морфологические факторы риска развития рестеноза. //Вестн. рентгенол. радиол. – 2011. – № 4. – С. 58-65.
83. Черкавская О.В. Отдаленные результаты эндоваскулярного лечения при использовании различных типов стентов у больных ишемической болезнью сердца: дис.... д-ра мед. наук: 14.01.13., 14.01.05 /Черкавская Ольга Владимировна. – М., 2012. – 236 с.

84. A.E. Rodriguez, A.O. Maree, J. Mieres [et al.]. Late loss of early benefit from drug-eluting stents when compared with bare-metal stents and coronary artery bypass surgery: 3 years follow-up of the ERACI III registry. //Eur. Heart J. – 2007. – Vol. 28, № 17. – P.2118-2125.
85. Федорченко А.Н. Рестеноз как основная проблема после чрескожных коронарных вмешательств: дис... д-ра мед. наук: 14.00.44 /Федорченко Алексей Николаевич. – Новосибирск, 2009.– 267С.
86. D.H. Steinberg, G.S. Mintz, L. Mandinov [et al.]. Long-term impact of routinely detected early and late incomplete stent apposition: an integrated intravascular ultrasound analysis of the TAXUS IV, V, and VI and TAXUS ATLAS workhorse, long lesion, and direct stent studies. //JACC Cardiovasc. Interv. – 2010. – Vol. 3, № 5. – P. 486-494.
87. C.B. Park, H.K. Park. Predictors of diffuse-type in-stent restenosis following drug eluting stent implantation. //Exp. Ther. Med. – 2013. – Vol. 5, № 5. – P. 1486-1490.
88. Козлов, К.Л. Интервенционная кардиология. Нейроиммуно-эндокринные механизмы реваскуляризации миокарда / К.Л. Козлов. – СПб.: Наука, 2012. – 140 с.
89. S.C. Smith, Jr., J. Allen, S.N. Blair [et al.]. AHA/ACC guidelines for secondary prevention for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2006 update: endorsed by the National Heart, Lung, and Blood Institute. //J.Circulation. – 2006. – Vol.113, №19. –P.2363-2372.
90. В.С. Баранов, Т.Э. Иващенко, Е.В. Баранова. Генетический паспорт - основа индивидуальной и предиктивной медицины /СПб.: Изд-во Н-Л, 2009. – 528 с.
91. Wang Z. SNP's, protein structure and disease //J.Hum. Mutat. 2001. Vol. 17. P. 263-270.
92. Геном человека и гены «предрасположенности»: введение в предиктивную медицину / В. С. Баранов, Е. В. Баранова, Т. Э. Иващенко, М. В. Асеев. – СПб.: Интермедика, 2000. – 263 С.

93. Пузырев В.П. Геномная медицина – настоящее и будущее. //Молекулярно-биологические технологии в медицинской практике. Вып. 3. – Новосибирск: Альфа Виста, 2003. – С. 3-26.
94. Симбирцев А.С., Громова А.Ю. Функциональный полиморфизм генов регуляторных молекул воспаления // Цитокины и воспаление. 2005. Т. 4. № 1.С. 3-10.
95. Бочков, Н. П. Медицинская генетика / Н. П. Бочков. – М.: Академия, 2003. – 192 с.
96. В.С. Баранов, Е.В. Баранова, Т.Э. Иващенко. Геном человека как научная основа предиктивной медицины. // Геномика – медицине /ред. В. И. Иванов, Л. Л. Киселев. – М.: Академкнига, 2005. – С. 361-379.
97. Баранова, Е. В. ДНК: знакомство с собой, или как продлить молодость /Е. В. Баранова. – М.: АСТ, 2006. – 222 с.
98. Пузырев В. П. Генетика мультифакториальных заболеваний: между прошлым и будущим //Медицинская генетика. 2003. Т. 2. № 2. С. 498-508.
99. Стрекалов Д.Л. Молекулярные основы патогенеза сердечно-сосудистых заболеваний: учеб. пособие /Д.Л. Стрекалов. – Санкт-Петербург.: СПбГПМА, 2004. – 21С.
100. Н. А. Колчанов, О. А. Подколодная, Е. В. Игнатьева [и др.]. Интеграция генных сетей, контролирующих физиологические функции организма. //Вестник ВОГИС. 2005. Т. 9. № 2. С. 179-199.
101. Горбунова В.Н. Генетика и эпигенетика синтропных заболеваний. //Экологическая генетика. 2010. Т. 8 № 4. С. 39-43.
102. Горбунова, В.Н. Медицинская генетика. Учебник для студентов медицинских вузов и слушателей последипломного образования /В.Н. Горбунова. – СПб.: СПбГПУ, 2009. –357С.
103. J. Caput, R. L. Rodriguez. Nutritional Genomics. Discovering the path to personalized nutrition – N. Y.: Wiley-Interscience, 2006. – P. 467.

104. Ю.А. Васюк, Е.Л. Школьник, М.К. Серова [и др.]. Возможности статинов в патогенетической терапии хронической сердечной недостаточности. //Русский медицинский журнал. 2008. № 4. С. 205-210.
105. В.Ю. Мареев, Ф.Т. Агеев, Г.П. Арутюнов [и др.]. Национальные рекомендации ВНОК И ОССН по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр). //Сердечная Недостаточность. 2013. Т.14. №7(81). С. 379-472.
106. Clyde W. Yancy, Mariell Jessup, Biykem Bozkurt [et al.]. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure. //J.Circulation. 2013. Vol. 128. P. e240-e327.
107. Gilles Montalescot, Udo Sechtem, Stephan Achenbach [et al.]. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. //European Heart Journal. 2013. Vol. 34. P. 2949-3003.
108. Е.Ю. Диткина, Е.С. Вашукова, А.С. Глотов, Т.Э. Иващенко. Методы диагностики полиморфизма генов метаболизма липидов человека. //Известия Санкт-Петербургского Государственного технологического института (технического университета). 2012. № 15. С. 68-74.
109. Боринская С.А., Козлов А.И., Янковский Н.К. Гены и традиции питания. //Этнографическое обозрение. 2009. № 3. С. 117-137.
110. Воевода М.И., Скурихина Ю.В., Шишкин С.В. Ассоциация полиморфизма гена аполипопротеина Е и липидного спектра с различными типами инсульта в Сибири. //Бюллетень сибирской медицины. 2011. № 2. С. 104-110.
111. Курдюков И.Д. Параоксоназа-1: генетические, биохимические и токсикологические аспекты. //Токсикологический вестник. 2011. №1. С.48-55.
112. Aviram M., Rosenblat M. Paraoxonases and cardiovascular disease: pharmacological and nutritional influences. //Curr. Opin. Lipidol. 2005. Vol. 16. N 4. P. 393-399.
113. M. Aydin, M. Gencer, Y. Cetinkaya [et al.]. PON1 55/192 polymorphism, oxidative stress, type, prognosis and severity of stroke. //IUBMB Life. 2006. Vol. 58. N 3. P. 165-172.

114. R.P. Dullaart, J.D. Otvos, R.W. James [et al.]. Serum paraoxonase-1 activity is more closely related to the HDL particle concentration and large HDL particles than to HDL cholesterol in Type 2 diabetic and non-diabetic subjects. //Clin. Biochem. 2009. Vol. 49. N 3. P. 532-538.
115. E. Boes, S. Coassin, B. Kollerits [et al.]. Genetic-epidemiological evidence on genes associated with HDL cholesterol levels: a systematic in-depth review. //Exp Gerontol. 2009. Vol. 44. N 3. P. 136-160.
116. Mary A. Woo, Rajesh Kumar, Paul M. Macey [et al.]. Brain Injury in Autonomic, Emotional, and Cognitive Regulatory Areas in Patients with Heart Failure. //Journal of cardiac failure. 2009. Vol.15. N 3. P. 214-223.
117. H.D. Mouhamed, A. Ezzaher, A. Mechri [et al.]. Effect of cigarette smoking on paraoxonase 1 activity according to PON1 L55M and PON1 Q192R gene polymorphisms. //J.Environ.Health Prev. Med. 2012. Vol. 17. N 4. P. 316-321.
118. I.J Dahabreh, G.D Kitsios, D.M Kent [et al.]. Paraoxonase 1 polymorphisms and ischemic stroke risk: A systematic review and meta-analysis. //J.Genet Med. 2010. Vol.12. N10. P.606-615.
119. J.J. Regieli, J.W. Jukema, P.A. Doevendans [et al.]. Paraoxonase variants relate to 10-year risk in coronary artery disease: impact of a high-density lipoprotein-bound antioxidant in secondary prevention. // J. Am. Coll. Cardiol. 2009. Vol. 54. N14. P.1238-1245.
120. S. Shenhar-Tsarfaty, N. Waiskopf, K. Ofek, L. Shopin. Atherosclerosis and arteriosclerosis parameters in stroke patients associate with paraoxonase polymorphism and esterase activities. //Eur. J. Neurol. 2013. Vol.20. N6. P.891-898.
121. L. Baum, H.K. Ng, K.S. Woo [et al.]. Paraoxonase 1 gene Q192R polymorphism affects stroke and myocardial infarction risk. //J.Clin. Biochem. 2006. Vol.39. N3. P.191-195.
122. H. Liu, P. Xia, M. Liu [et al.]. PON gene polymorphisms and ischaemic stroke: a systematic review and meta-analysis. //Int. J. Stroke. 2013. Vol.8. N 2. P.111-123.

123. A. Solomon, I. Kareholt, T. Ngandu [et al.]. Serum cholesterol changes after midlife and late-life cognition: twenty-one-year follow-up study. //Neurology. 2007. Vol.68. P.751-756.
124. Cherki M, Berrougui H, Isabelle M, Cloutier M, Koumbadinga G.A, Khalil A. Effect of PON1 polymorphism on HDL antioxidant potential is blunted with aging. //Exp Gerontol. 2007;42(8):815–24.
125. Gene Database SNPs: <http://pga.gs.washington.edu>
126. Roest M, Van Himbergen T.M, Barendrecht A.B, Peeters P.H, Vander Schouw Y.T, Voorbij H.A. Genetic and environmental determinants of the PON–1 phenotype. //Eur.J.Clin.Invest. 2007;37(3):187–96.
127. Srinivasan S.R, Li S, Chen W, Tang R, Bond M.G, Boerwinkle E, et al. Q192R polymorphism of the paraoxanase 1 gene and its association with serum lipoprotein variables and carotid artery intima-media thickness in young adults from a biracial community. The Bogalusa Heart Study. //Atherosclerosis. 2004 Nov;177(1):167–74.
128. Christiansen L, Bathum L, Frederiksen H, Christensen K. Paraoxonase 1 polymorphisms and survival. //Eur J Hum Genet. 2004 Oct;12(10):843–7.
129. Roest M., Van Himbergen T.M., Barendrecht A.B., Peeters P.H., Van der Schouw Y.T., Voorbij H.A. Genetic and environmental determinants of the PON–1 phenotype. //Eur.J.Clin Invest. 2007;37(3):187–196.
130. Rea I.M., McKeown P.P. et.al. Paraoxonase polymorphisms PON1 192 and 55 and longevity in Italian centenarians and Irish nonagenarians. A pooled analysis. //Exp Gerontol. 2004;39(4): 629–635.
131. Martinelli N., Girelli D., et.al. Interaction between metabolic syndrome and PON1 polymorphisms as a determinant of the risk of coronary artery disease. //Clin Exp Med. 2005;5: 20–30.
132. Паук В.В., Туктарова И.А., Насибуллин Т.Р., Зуева Л.П., Адельгужина А.Х., Хуснутдинова Э.К., Мустафина О.Е. Полиморфизм гена параоксоназы 1 у стариков и долго- жителей в этнической группе татар. //Молекулярная биология. 2007. 41(4): С. 601–607.

133. Gardic M., Barisic K., et.al. Genetic frequencies of Paraoxonase 1 gene polymorphisms in Croatian population. //Croatica chemical acta. 2008;81(1):105–111.
134. Pejin-Grubisa I., Buzadzic I., Jankovic-Orescanin B. Distribution of paraoxonase 1 coding region polymorphisms in Serbian population. //Genetika. 2010;42(2):235–247.
135. Jin T., Zhang M., Yang H., Geng T., Zhang N., et. al. Genetic polymorphisms of the drug-metabolizing enzyme CYP2C19 in the Uyghur population in northwest China. //Xenobiotica. 2015; 2:1-7.
136. Wei Y-q, Wang D-g, Yang H, Cao H. Cytochrome P450 CYP 2C19*2 Associated with Adverse 1-Year cardiovascular events in patients with acute. //PLoS ONE. 2015;10(7):e0132561. <https://doi.org/10.1371/journal.pone>.
137. Haidich A.B. Meta-analysis in medical research. //Hippokratia. 2010; 14(1): 29–37.
138. Tim Bauer, Heleen J. Bouman et.al. Impact of CYP2C19 variant genotypes on clinical efficacy of antiplatelet treatment with clopidogrel: Systematic review and meta-analysis. [BMJ](https://doi.org/10.1136/bmj.d4588). 2011;343: d4588. doi:[10.1136/bmj.d4588](https://doi.org/10.1136/bmj.d4588)
139. Liu Mao, Chen Jian, Liu Changzhi, Huang Dan, et. al. Cytochrome CYP2C19 polymorphism and risk of adverse clinical events in clopidogrel-treated patients: A meta-analysis based on 23,035 subjects. //Archives of Cardiovascular Disease. 2013;106:517—527.
140. Sibbing D. et.al. Cytochrome P450 2C19 loss-of-function polymorphism and stent thrombosis following percutaneous coronary intervention. //Eur. Heart J. 2009;30:916–922.
141. Hulot J., Collet J., Silvain J. et.al. Cardiovascular Risk in Clopidogrel-Treated Patients According to Cytochrome P450 2C19*2 Loss-of-Function Allele or Proton PumpInhibitor Coadministration: A Systematic Meta-Analysis. //JAm Coll Cardiol. 2010;56(2):134-143.
142. Hulot J.S., Bura A., Villard E., Azizi M., Remones V., Goyenvalle C., et al. Cytochrome P450 2C19 loss-offunction polymorphism is a major determinant of clopidogrel responsiveness in healthy subjects. //Blood. 2006;108:2244–2247.

143. Nazgul Kulmyrzaeva, Vilius Skipskis, Vacis Tatarunas, Gaziza Smagulova, Nazgul Seitmaganbetova, Audrone Veikutiene, Vaiva Lesauskaite. Gene polymorphism of CYP2C19*2, *3 and CYP3A4*1 B and early stent thrombosis: case reports and literature review. // *Personalized medicine*. 2016;13:423-428.
144. Sharma M., Karve AM., Seth M. Contemporary Use of Ticagrelor in Interventional Practice (from Blue Cross Blue Shield of Michigan Cardiovascular Consortium). // *A.J. Cardiol*. 2015;15(11):1502-1506.
145. Мансурова Д.А. Ингибиторы P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов при остром коронарном синдроме: эффективность и безопасность применения, методы оценки. Обзор литературы. // *Наука и здравоохранение*. 2018; Т-20: №3, С.111-126.
146. Shevela A.I., Slepukhina A.A., Zelenskaya E.M., Seredina T.A., Lifshits G.I. Algorithm for selection of individual therapy with clopidogrel in vascular surgical practice. // *J. Angiol Sosud Khir*. 2016;22:(4):177–183.
147. Xiong R., Liu W., Chen L., Kang T., Ning S., Li J. A randomized controlled trial to assess the efficacy and safety of doubling dose clopidogrel versus ticagrelor for the treatment of acute coronary syndrome in patients with CYP2C19*2 homozygotes. // *Int.J.Clin.Exp.Med*. 2015; 8:(8):13310–13316.
148. Misumida N., Aoi S., Kim S.M., Ziada K.M., Abdel-Latif A. Ticagrelor versus clopidogrel in East Asian patients with acute coronary syndrome: Systematic review and meta-analysis. // *Cardiovascular Revascularization Medicine*. 2018; 19:(6):689–694.
149. Bergmeijer T.O., Reny J-L., Pakyz R.E., Gong L., Lewis J.P., Kim E-Y. et al. Genome-wide and candidate gene approaches of clopidogrel efficacy using pharmacodynamic and clinical end points—Rationale and design of the International Clopidogrel Pharmacogenomics Consortium (ICPC). // *Am Heart J*. 2018; 198:152–159.
150. Мансурова Д.А., Каражанова Л.К. Независимые предикторы сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с острым коронарным синдромом после

чрескожного коронарного вмешательства на госпитальном этапе. //Кардиология. 2018;58:(12):21–27.

151. Rodriguez-Vita J., Ruiz-Ortega M., Ruperez M. et al. Endothelin-1, via ETA Receptor and independently of transforming growth factor-beta, increases the connective tissue growth factor in vascular smooth muscle cells //Circ Res. – 2005. – Vol. 23. – P. 14-19.

152. Carmeliet P. Angiogenesis in life, disease and medicine. //Nature. - 2005. Vol.438. – P.932–936.

153. Christian F., Ansel P., Behzad O. FGF 23 induces left ventricular hypertrophy. //J.Clin.Invest. – 2011.Vol.121 (11). – P. 4393–4408.

154. Frechette J.P., Martineau I., Gagnon G. Platelet rich plasmas: growth factor content and roles in wound healing. //J.Dent Res. - 2005. Vol.84. - P. 434-439.

155. Парфенова Е.В, Ткачук В.А. Терапевтический ангиогенез: достижения, проблемы, перспективы. //Кардиологический вестник. 2007; 2 (2): 5–15.

156. Коненков В.И, Климонтов В.В, Кузнецова И.В. Нарушения ангиогенеза и лимфангиогенеза при сахарном диабете. //Архив патологии. 2014; 76 (2): 55–59.

157. Павлов К.А, Щеголев А.И, Дан В.Н, Сапелкин С.В, Мишнев О.Д. Медиаторные взаимодействия при васкулогенезе и ангиогенезе. //ВЕСТНИК ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ И ИСКУССТВЕННЫХ ОРГАНОВ том XVII № 3–2015 хирургия. 2009; 15 (2): 31–35.

158. Watt S.M, Athanassopoulos A, Harris AL, Tsaknakis G. Human endothelial stem/progenitor cells, angiogenic factors and vascular repair. //J.R.Soc.Interface. 2010; 7 (6): 731–751.

159. Макаревич П.И, Шевелев А.Я, Рыбалкин И.Н, Каширина Н.М, Липатова Л.Н, Цоколаева З.И и др. Новые плазмидные конструкции, предназначенные для терапевтического ангиогенеза и несущие гены ангиогенных факторов роста – FGF, HGF и ангиопоэтина-1. //Клеточная трансплантология и тканевая инженерия. 2010; 5 (1): 47–52.

160. Carmeliet P, Collen D. Transgenic mouse models in angiogenesis and cardiovascular disease. //J.Pathol.2000; 190 (3): 387–405.

161. Cook K.M, Figg W.D. Angiogenesis inhibitors: current strategies and future prospects. //CA Cancer J Clin.2010; 60 (4): 222–243.
162. Коненков В.И, Климентов В.В. Генные и клеточные технологии в лечении синдрома диабетической стопы. //Сахарный диабет. 2014; №1: С. 63–69.
163. Poh M, Boyer M, Solan A, Dahl S.L, Pedrotty D, Banik S.S et al. Blood vessels engineered from human cells. //Lancet. 2005; 365 (9477): 2122–2124.
164. Покровский А.В, Сапелкин С.В. Роль новых медицинских технологий в ангиологии и сосудистой хирургии. //Ангиология и сосудистая хирургия. 2008;14 (1): С.9–12.
165. Еремеева М.В. Возможности применения стволовых клеток и клеток-предшественников для стимуляции реваскуляризации и регенерации органов. //Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2010; XII (1): 86–93.
166. Presta M, Dell'Era P, Mitola S, Moroni E, Ronca R, Rusnati M. Fibroblast growth factor / fibroblast growth factor receptor system in angiogenesis. //Cytokine Growth Factor Rev. 2005; 16 (2): 159–178.
167. Yu X, White КюЕ. Fibroblast growth factor 23 and its receptors. //Ther Apher Dial. 2005; 9 (4): 308–312.
168. Itoh N, Ornitz D.M. Fibroblast growth factors: from molecular evolution to roles in development, metabolism and disease. //J.Biochem. 2011; 149(2):121–130.
169. Chen G.J, Forough R. Fibroblast growth factors, fibroblast growth factor receptors, diseases, and drugs. //Recent.Pat.Cardiovasc.Drug Discov. 2006; 1 (2): 211–224.
170. Феофанова Е.В, Данилова Т.Г. Клиническое значение основного фактора роста фибробластов крови при ревматоидном артрите. //Лечение и профилактика. 2013; 7 (3): 46–52.
171. Chu H, Wang Y. Therapeutic angiogenesis: controlled delivery of angiogenic factors. //Ther Deliv. 2012; 3 (6): 693–714.
172. Aviles R.J, Annex B.H, Lederman R.J. Testing clinical therapeutic angiogenesis using basic fibroblast growth factor (FGF2). //Brit J Pharmacol. 2003; 140(4): 637–646.

173. Nikol S, Baumgartner I, Van Belle E, Diehm C, Visoná A, Capogrossi MC et al. Therapeutic angiogenesis with intramuscular NV1FGF improves amputation-free survival in patients with critical limb ischemia. //Mol.Ther. 2008; 16 (5): 972–978.
174. Nillesen S.T, Geutjes P.J, Wismans R, Schalkwijk J, Daamen W.F, van Kuppevelt T.H. Increased angiogenesis and blood vessel maturation in acellular collagen-heparin scaffolds containing both FGF2 and FGF. //Biomaterials. 2007; 28 (6): 1123–1131.
175. Marui A, Tabata Y, Kojima S, Yamamoto M, Tambara K, Nishina T et al. A novel approach to therapeutic angiogenesis for patients with critical limb ischemia by sustained release of basic fibroblast growth factor using biodegradable gelatin hydrogel: an initial report of the phase I–IIa study. //Circ J. 2007; 71 (8): 1181–1186.
176. Hashimoto T, Koyama H, Miyata T, Hosaka A, Tabata Y, Takato T, Nagawa H. Selective and sustained delivery of basic fibroblast growth factor (bFGF) for treatment of peripheral arterial disease: results of a phase I trial. //Eur.J.Vasc.Endovasc Surg. 2009; 38 (1):71–75.
177. Uchi H, Igarashi A, Urabe K, Koga T, Nakayama J, Kawamori R et al. Clinical efficacy of basic fibroblast growth factor (bFGF) for diabetic ulcer. // Eur.J Dermatol. 2009; 19 (5): 461–468.
178. Morimoto N, Yoshimura K, Niimi M, Ito T, Tada H, Teramukai S et al. An exploratory clinical trial for combination wound therapy with a novel medical matrix and fibroblast growth factor in patients with chronic skin ulcers: a study protocol. //Am J.Transl Res. 2012; 4 (1): 52–59.
179. Akita S, Akino K, Imaizumi T, Hirano A. A basic fibroblast growth factor improved the quality of skin grafting in burn patients. //Burns. 2005; 31 (7): 855–858.
180. Никитенко В.И, Павловичев С.А, Полякова В.С, Копылов В.А, Гнедой С.Н, Миханов В.А, Никитенко И.Е. Использование факторов роста фибробластов для лечения ран и ожогов. //Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2012; 12: 72–76.
181. Миханов В.А, Полякова В.С, Копылов В.А, Абземелева Р.А. Особенности приживления аутодермотрансплантатов на не гранулирующие глубокие после ожоговой раны кожи под действием препарата «Винфар». //Морфологические ведомости. 2013; 2: 55–60.

182. Akita S, Akino K, Imaizumi T, Tanaka K, Anraku K, Yano H, Hirano A. The quality of pediatric burn scars is improved by early administration of basic fibroblast growth factor. // *J.Burn Care Res.* 2006; 27 (3): 333–338.
183. Akita S, Akino K, Imaizumi T, Hirano A. Basic fibroblast growth factor accelerates and improves second-degree burn wound healing. // *Wound Repair Regen.* 2008; 16 (5): 635–641.
184. Matsumoto S, Tanaka R, Okada K, Arita K, Hyakusoku H, Miyamoto M. et al. The Effect of Control-released Basic Fibroblast Growth Factor in Wound Healing: Histological Analyses and Clinical Application. // *Plast Reconstr Surg Glob Open.* 2013; 1: e44.
185. Paciaroni M, Bogousslavsky J. Trafermin for stroke recovery: Is it time for another randomized clinical trial? // *Expert Opin Biol Ther.* 2011; 11 (11): 1533–1541.
186. Wolf W.A, Martin J.L, Kartje G.L, Farrer R.G. Evidence for fibroblast growth factor-2 as a mediator of amphetamine-enhanced motor improvement following stroke. // *PLoS One.* 2014; 9 (9): e108031.
187. Andrae J, Gallini R, Betsholtz C. Role of platelet-derived growth factors in physiology and medicine. // *Genes Dev.* 2008; 22 (10): 1276–1312.
188. Макаров М. С., Сторожева М.В, Конюшко О.И, Боровкова Н.В, Хватов В.Б. Влияние концентрации тромбоцитарного фактора роста на пролиферативную активность фибробластов человека. // *Клеточные технологии в биологии и медицине.* 2013; 2:111–115.
189. Wang H, Yin Y, Li W, Zhao X, Yu Y, Zhu J et al. Over-expression of PDGFR- β promotes PDGF-induced proliferation, migration, and angiogenesis of EPCs through PI3K/Akt signaling pathway. // *PLoS One.* 2012; 7 (2): e30503.
190. Shen J, Ishii Y, Xu G, Dang T.C, Hamashima T, Matsushima T et al. PDGFR- β as a positive regulator of tissue repair in a mouse model of focal cerebral ischemia. // *J.Cereb Blood Flow Metab.* 2012; 32 (2): 353–367.
191. Moriya J, Wu X, Zavala-Solorio J, Ross J, Liang XH, Ferrara N. Platelet-derived growth factor C promotes revascularization in ischemic limbs of diabetic mice. // *J.Vasc Surg.* 2014; 59 (5): 1402–1409.

192. Fried laender G.E, Lin S, Solchaga L.A, Snel L.B, Lynch S.E. The role of recombinant human platelet-derived growth factor-BB (rhPDGF-BB) in orthopaedic bone repair and regeneration. //Curr.Pharm Des. 2013; 19 (19): 3384–3390.