

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего образования «Российский университет дружбы народов имени
Патриса Лумумбы»

На правах рукописи

Тюрина Вероника Викторовна

**ОСОБЕННОСТИ ФОРМИРОВАНИЯ ХРОНОСТРУКТУРЫ СУТОЧНОГО
ПРОФИЛЯ АД У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ
СИНДРОМОМ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СОПУТСТВУЮЩЕЙ ПАТОЛОГИИ
И НАЛИЧИЯ ПОЛИМОРФНЫХ МАРКЕРОВ ГЕНОВ
*MTNR1B, MTNR1A, Per2, Per3, CYP11B2, PPARG, ITGB3***

3.3.3. Патологическая физиология

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
Зотова Татьяна Юрьевна
доктор медицинских наук, профессор

Москва – 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
Глава 1. ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ РАЗВИТИЯ ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА (ОКС) В РАМКАХ ТЕОРИИ АЛЛОСТАЗА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	12
1.1. ОКС: патогенез и подходы к диагностике и лечению. Влияние сопутствующей патологии на ОКС	12
1.2. Влияние депрессии и стресса на острый коронарный синдром.....	16
1.3. Понятие аллостаза и аллостатической нагрузки. Индекс аллостатической нагрузки и методы диагностики аллостатической нагрузки	18
1.4. Влияние АГ и СД на аллостаз и аллостатическую нагрузку	22
1.5. Данные литературы о мелатонине. Его влияние на сердечно-сосудистую систему	25
1.6. Данные литературы об особенностях СМАД при ОКС у пациентов с артериальной гипертензией и сахарном диабете	29
1.7. Влияние полиморфных маркеров генов на формирование ОКС и динамику СМАД при ОКС.....	31
1.7.1. Ген рецептора мелатонина типа 1А (MTNR1A). Полиморфизмы rs34532313 (C/T), rs13140012(T/A).....	32
1.7.2. Ген рецептора мелатонина 1В (MTNR1B), полиморфизм rs10830963 (C/G).....	33
1.7.3. Ген Per2, полиморфизм rs934945(C/G). Per3, полиморфизм rs2640908(C/G).....	34
1.7.4. Ген гликопротеина тромбоцитарного рецептора интегрина β-3 (ITGB3). Полиморфизм T/C (rs5918)	35
1.7.5. Гены молекулярных мессенджеров (сигнальных белков). Ген рецептора, активирующий пролиферацию пероксисом у (PPARG). Полиморфизм rs1801282(C/G)	36
1.7.6. Ген CYP11B2. Полиморфизм C/T (rs284 91316)	37
1.8. Важность изучение аллостаза и возможность его определения и прогнозирования при ОКС, связь со старением	38
Глава 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	40
2.1. Клиническая характеристика групп исследуемых пациентов.....	40
2.2. Методы исследования. Суточное мониторирование АД с определением стандартных величин	43
Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	48
3.1. Оценка влияния сопутствующей патологии на течение ОКС.....	48
3.1.1. Исследование частот полиморфизмов генов у пациентов с ОКС	48

3.1.2. Влияние полиморфных маркеров изучаемых генов на гемодинамику (нелинейный анализ) и фенотип течения ОКС.....	52
3.1.3. Определение уровня 6-гидроксимелатонисульфата у пациентов с ОКС.....	60
3.2. Линейный и нелинейный анализ данных СМАД у пациентов с ОКС и АГ.....	64
3.3. Оценка ИАН у пациентов с ОКС.....	66
3.4. Анализ вариабельности сердечного ритма у пациентов с ОКС.....	68
Глава 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	70
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	76
Практические рекомендации.....	77
Перспективы дальнейшей разработки темы.....	77
Список работ, опубликованных автором по теме диссертации.....	78
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	78
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	80

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Изучение механизмов воздействия на организм стресса привело в 1956 году [Sterling P. et al., 2018] к формированию понятия аллостаза и аллостатической нагрузки на организм, определяемого как «постоянство в изменении». Длительное существование организма в условиях измененного режима управления сопряжено не только с поражением органов мишеней, формирования аллостаза, но и ведет к преждевременному старению организма путем увеличения его биологического возраста [Crews D., 2025; Xiaoyi Zhu, 2021]. Поэтому раскрытие патогенетических механизмов формирования гемодинамического аллостаза у пациентов с ОКС является актуальным научным направлением исследования и обеспечивает его научную новизну. Аллостаз – это еще один механизм, помимо гомеостатического регулирования, который чаще всего разворачивается в организме при стрессе и других нейрогормональных его перестройках. Данный механизм регулирования позволяет реализовывать стабильное состояние организма при измененных внутренних показателях за счет формирования патологического процесса. При этом удержание измененных параметров внутренней среды организма происходит в соответствии с переменными экзогенных факторов [Рагозин О. Н., Радыш И. В и др. 2021; Sterling P. et al., 2018]. Следствием данного состояния является формирование аллостатической нагрузки на организм. Она может быть определена на основе различных биомаркеров с использованием индекса аллостатической нагрузки (ИАН) [Атьков О. Ю., Горохова С. Г., 2019]. Существуют предпосылки к формированию аллостатического механизма регулирования деятельности сердечно-сосудистой системы (гемодинамический аллостаз) при ОКС. Возможные факторы его формирования: ОКС всегда происходит при реализации нейрогуморальных механизмов острого стресса. Развитие ОКС приводит к повреждению миокарда, и, как следствие этого, возможно, формирования функциональной деафферентации сердца. Сочетание ОКС с АГ и СД 2-го типа создает дополнительные предпосылки для перевода регуляторных механизмов из состояния гомеостаза в состояние аллостаза.

В формировании аллостатической нагрузки на организм принимают участие механизмы, обеспечивающие изменение суточного профиля АД [Козловская И. В., 2021]. Характер реализации суточного профиля АД находится в непосредственной зависимости от уровня мелатонина, работы часовых генов (*Per2*, *Per3*) [Коломейчук С. Н., Коростовцева Л. С., Заброда Е. Н., Амелина В. В., Гордеев А. Д., Бочкарев М. В., Свиряев Ю. В., 2024] уровня альдостерона, уровня серотонина в крови. Исходя из этих предпосылок были отобраны соответствующие полиморфизмы часовых генов – *Per2*, *Per3*, генов рецепторов к мелатонину *MTNR1B*, *MTNR1A* [Kolomeichuk S. N., Korneva V. A., Kuznetsova T. Yu, 2023] и эффекторные гены *CYP11B2*, *PPARG*, *ITGB3*. Ген *MTNR1B* кодирует белок мелатонинового рецептора *1B*, который играет роль в регуляции суточного ритма артериального давления [Nguyen T. T., 2024]. Полиморфные маркеры данного гена были связаны с изменениями уровня артериального давления у пациентов с ОКС. В исследовании «Genome-wide association study of blood pressure and hypertension» была обнаружена ассоциация между полиморфизмами гена *MTNR1B* и артериальным давлением у пациентов с ОКС. Гены рецепторов к мелатонину *MTNR1B*, *MTNR1A* также опосредуют синтез рецепторов к мелатонину [Коломейчук С. Н., 2023]. Их полиморфные маркеры могут принимать различное участие в реализации биологических эффектов мелатонина. Так, полиморфизмы данного гена могут влиять на суточную динамику АД, потенциально усиливая или ослабляя риски, связанные с ОКС. Гены *Per2* и *Per3* являются частью «циркадианных часов» организма, они могут влиять на суточные колебания АД. Изменения в этих генах могут привести к нарушениям ритма АД, что повышает риск сердечно-сосудистых событий у пациентов с ОКС [Kovacic D., 2021]. «Исследование ассоциации полиморфного варианта *VNTR* (*rs5787598*) циркадного гена *Per3* с риском развития эссенциальной артериальной гипертензии» обнаружило связь между полиморфизмом *VNTR* (*rs5787598*) гена *Per3* и риском развития артериальной гипертензии [Dallasperia S. et al., 2016]. К генам молекулярных мессенджеров, обеспечивающих синтез рецептора PPAR γ , можно отнести ген *PPARG* (*rs1801282*, *Pro12Ala*). Синтезируемый белок-рецептор

активируется пролифераторами пероксисом и обеспечивает метаболические эффекты генов *PPAG* и *Per2* [Hanefeld M. et al., 2020; McClung C. A., 2023]. Включение в исследование гена необратимой агрегации тромбоцитов – *ITGB3* (*rs5918*, *Leu33Pro* полиморфизм *A1/A2*) обусловлено данными литературы о влиянии полиморфного аллеля *A2* (*Leu33Pro*) данного гена на частоту развития АГ у пациентов с дислипидемией и ишемической болезнью сердца (ИБС). Ген *CYP11B2* кодирует фермент альдостеронсинтазу, который участвует в синтезе альдостерона, гормона, регулирующего баланс натрия [Miller A. J., 2024]. Исследование «Мелатонин при сахарном диабете: от патофизиологии к перспективам лечения» обнаружило ассоциацию между полиморфизмами гена *CYP11B2* и артериальным давлением у пациентов с ОКС [Zhang Y., 2022].

Степень разработанности темы

Исследование параметров центральной гемодинамики по данным СМАД при ОКС используется для определения профиля ночного снижения АД, который, в свою очередь, может определять развитие осложнений при данном виде патологии. Сочетание ОКС с сопутствующими заболеваниями в виде АГ и СД 2-го типа также увеличивает риск развития осложнений в связи с гипердинамическим синдромом и электрической нестабильностью миокарда. Собственно, развитие АГ и СД 2-го типа сопровождается формированием гемодинамического аллостаза, приводящего к развитию аллостатической нагрузки на организм. Однако работ, оценивающих суточную динамику АД у пациентов с ОКС, определяемую на основе данных СМАД, с позиций гомеостаза или аллостаза, в доступной литературе найдено не было. Данный вопрос также исключительно важен в свете примененного у пациентов с ОКС стентирования коронарных артерий. Кроме того, планируется определить роль полиморфных маркеров изучаемых генов в формировании фенотипа течения ОКС и характер секреции метаболита мелатонина у пациентов с ОКС. Тем самым будет предпринята попытка определения роли генетической составляющей и изменения нейрогормональной регуляции у пациентов с ОКС в формировании фенотипа заболевания.

Гемодинамический аллостаз – отражение в показателях центральной гемодинамики, определяемое на основе данных СМАД при использовании программы «Хроносфит», измененной гормональной регуляции сердечно-сосудистой системы. Используются 6 основных признаков формирования аллостаза по Mc Ewen 2014 [McEwen B.S., 2014].

Цель исследования заключалась в определении особенностей хроноструктуры суточной динамики АД с точки зрения их классификации (гомеостаз или аллостаз) у пациентов с ОКС в зависимости от наличия сопутствующей патологии (АГ и СД 2-го типа) и полиморфных маркеров генов *MTNR1B*, *MTNR1A*, *Per2*, *Per3*, *CYP11B2*, *PPARG*, *ITGB3*.

Задачи исследования:

1. Определить особенности хроноструктуры суточной динамики АД у пациентов с ОКС на основе анализа данных СМАД.
2. Провести нелинейный анализ полученных показателей СМАД с использованием программного обеспечения «Хроносфит».
3. Провести качественную оценку особенностей регуляции сердечно-сосудистой системы на основе использования результатов линейного и нелинейного анализа (аллостаз или гомеостаз), оценки вариабельности сердечного ритма и характера экскреции метаболита мелатонина.
4. Рассчитать индекс аллостатической нагрузки (ИАН) с использованием биомаркеров в группе сравнения и ОКС1, ОКС2, ОКС3.
5. Оценить роль сопутствующей патологии в виде АГ и СД 2-го типа в формировании гемодинамического аллостаза и аллостатической нагрузки на организм у пациентов с ОКС.
6. Определить возможность влияния полиморфных маркеров изучаемых генов *MTNR1B*, *MTNR1A*, *Per2*, *Per3*, *CYP11B2*, *PPARG*, *ITGB3* на фенотип острого коронарного синдрома.

Научная новизна исследования

Впервые в проведенном исследовании использован комплексный подход в определении особенностей регуляции деятельностью сердечно-сосудистой системы с использованием анализа показателей СМАД, определения характера экскреции метаболита мелатонина и изучения частотных характеристик полиморфных маркеров изучаемых генов у пациентов с ОКС.

Получены новые данные о различных типах секреции метаболита мелатонина у пациентов с ОКС.

Выявлено достоверное повышение частоты полиморфного маркера гена *Per2*, что в сочетании с повышенным дневным уровнем метаболита мелатонина позволяет обсуждать роль депрессивных расстройств в измененной нейрогормональной регуляции у пациентов с ОКС.

Впервые установлена роль сопутствующей патологии в формировании фенотипа ОКС и развития аллостатической нагрузки на организм у пациентов с ОКС.

Теоретическая и практическая значимость работы

1. В результате проведенного исследования установлен факт существования острого гемодинамического аллостаза после проведенного стентирования коронарных артерий при ОКС. Определены конкретные критерии и возможные патогенетические механизмы его формирования.

2. Формирование гемодинамического аллостаза происходит на фоне извращенного (повышен днем) и сниженного ночного уровня метаболита мелатонина.

3. Анализ характера дислипидемии у пациентов с ОКС, как реализации аллостатической нагрузки на организм в условиях стресса, позволяет обратить особое внимание на изменение уровня ЖК (пальмитиновая кислота в составе ТГ) как фактора атерогенеза в условиях сниженного уровня ночного мелатонина. В связи с этим патогенетически обоснованным будет назначение мелатонина пациентам с ОКС при наличии сниженного его ночного уровня, что имеет важное значение для клинической практики.

Методология и методы исследования

В данном исследовании был проведён анализ особенностей формирования фенотипа ОКС в зависимости от сопутствующей патологии и наличия полиморфных маркеров генов *MTNR1B*, *MTNR1A*, *Per2*, *Per3*, *CYP 11B2*, *PPARG*, *ITGB3*. Решался вопрос объективизации понятия гемодинамического аллостаза с формированием аллостатической нагрузки на организм. Определялся характер аллостаза (острый). Методы генетического анализа использовались в режиме реал-тайм ПЦР. Все данные были обработаны статистически с использованием определения достоверности различий на уровне $p \leq 0,05$ средних величин ($M \pm m$), с использованием непараметрического критерия Манна – Уитни для величин с применением поправки Бонферрони при множественности сравнения и углового преобразования Фишера для долей (%). В работе использован комплексный подход в виде использования сочетания клинических методов и биохимических маркеров для анализа особенностей регуляции центральной гемодинамики у пациентов с ОКС (определение гемодинамического аллостаза и ИАН). Применены принципы доказательной медицины: основание исследовательской стратегии проведено с использованием на данных, полученных с помощью надежных и валидированных методов исследования. Этический аспект: соблюдены этические нормы в медицинских исследованиях, включая получение информированного согласия от участников исследования.

Внедрение результатов исследования

Результаты диссертационной работы внедрены в учебный процесс на кафедре общей патологии и патологической физиологии имени В. А. Фролова медицинского института Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы».

Положения, выносимые на защиту

1. Сопутствующая патология в виде АГ и СД 2-го типа и полиморфизма изучаемых генов оказывают различное влияние на фенотип острого коронарного синдрома. АГ и СД 2-го типа при ОКС оказывают влияние на развитие аллостатической нагрузки.

2. У пациентов с ОКС наблюдается различный тип нарушения экскреции 6-гидроксимелатонинсульфата.

3. Стентирование коронарных артерий при ОКС не приводит к восстановлению гомеостатического режима регулирования центральной гемодинамики по данным СМАД. Сохраняется режим аллостатического регулирования с формированием гемодинамического аллостаза и аллостатической нагрузки на организм.

Степень достоверности

Все исследования проводились при наличии подписанного информированного согласия пациентов на сертифицированном, предназначенном для данного вида работ оборудовании (на 2 аппаратах суточного мониторирования АД ВрLAB ООО «Петр Телегин» и БиПиЛАБ АК, а также холтеровского мониторирования ЭКГ «Миокард 12 канальный»).

Генетическое исследование выполнено на сертифицированном оборудовании с использованием наборов реагентов НПФ «Литех». Исследование было одобрено Комитетом по этике при Медицинском институте РУДН (протокол № 28 от 16 мая 2024 г.). Также применялись методы статистической обработки данных, соответствующие поставленным задачам. Определение уровня 6-гидроксимелатонинсульфата в моче проводилось отдельно днем и ночью. Учитывался факт отсутствия ночных видов работы. Методы статистической обработки данных соответствовали поставленным цели и задачам.

Апробация результатов работы

Результаты работы доложены и обсуждены на конгрессе Российского общества холтеровского мониторирования и неинвазивной электрофизиологии (г. Нижний Новгород, 2022 г.) и на заседании кафедры общей патологии и патологической физиологии имени В.А. Фролова медицинского института РУДН, 2024 г.

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 5 печатных работ, в числе которых 3 статьи в изданиях из Перечня, рекомендованного ВАК Минобрнауки РФ, и 1 статья в журнале, индексируемом в МЦБ WoS/Scopus (Q2).

Структура и объём диссертации

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, главы с описанием материала и методов исследования, двух глав, в которых изложены результаты собственного исследования, главы с обсуждением полученных результатов, заключения и списка литературы. Диссертация изложена на 106 страницах печатного текста, содержит 5 рисунков и 18 таблиц. Библиография содержит 208 источников российской и зарубежной литературы.

Глава 1. ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ РАЗВИТИЯ ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА (ОКС) В РАМКАХ ТЕОРИИ АЛЛОСТАЗА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. ОКС: патогенез и подходы к диагностике и лечению.

Влияние сопутствующей патологии на ОКС

Острый коронарный синдром (ОКС) представляет собой клиническое состояние, характеризующееся внезапным уменьшением кровоснабжения миокарда, как правило, вследствие разрыва атеросклеротической бляшки и формирования острой коронарной недостаточности [Аронов Д. М., 2021]. Следствием которой является развитие относительной коронарной недостаточности (белый тромб) или абсолютной недостаточности (красный тромб). Поэтому ОКС является предварительным (временным) диагнозом, используемым на ранних этапах догоспитальной и стационарной помощи до установления основного клинического диагноза. В рамках ОКС выделяют три основные формы: нестабильную стенокардию, инфаркт миокарда без подъема сегмента ST (белый тромб) и инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST (красный окклюзирующий тромб).

Острый коронарный синдром может прогрессировать из-за различных изменений, происходящих в атеросклеротических бляшках, эндотелии сосудов и тромбоцитах [Гусев С. А., 2018; Ohkubo T., 2023; Breus T. K., 2021]. Необходимо еще раз подчеркнуть, что основной причиной острой коронарной недостаточности считается разрыв атеросклеротической бляшки в коронарной артерии, что приводит к образованию тромба (белый или красный) и развитию длительного спазма коронарной артерии. Патологоанатомические исследования показывают, что у 95% пациентов, внезапно скончавшихся от ОКС, обнаруживаются разрывы атеросклеротических бляшек с наложением тромботических масс. Важно отметить, что риск разрыва бляшки зависит не столько от её размера, сколько от её состава. Чаще всего разрываются бляшки с рыхлой структурой, содержащие много липидов и имеющие тонкий защитный слой. К внешним факторам дестабилизации бляшки относят гипертоническую болезнь, повышенную активность симпатoadреналовой системы,

вазоконстрикцию и наличие градиента давления до и после стеноза. Эти факторы могут ослаблять структуру бляшки из-за периодического сжатия и разгибания в местах изгибов сосудов. Кроме того, высокий уровень липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), триглицеридов и других молекул, таких как фибриноген и фактор Виллебранда, повышает риск разрыва атеросклеротических образований [Андреев Н. Н., 2021; Смирнова О. Л., 2023].

Также разрыв атеросклеротических бляшек обусловлен несколькими внутренними факторами – это липидное ядро (преобладание липидов делает бляшку менее стабильной); недостаток гладкомышечных клеток и коллагена, что снижает прочность фиброзной капсулы; активацией макрофагов, что усиливает воспаление и повышает риск разрыва бляшки. Следует отметить, что тромбы могут образовываться как на поверхности, так и внутри бляшек, что может привести к закупорке сосудов и некрозу миокарда.

Одним из факторов дестабилизации атеросклеротической бляшки считают её воспаление. Высокие уровни воспалительных маркеров, таких как С-реактивный белок, могут служить индикаторами риска развития ОКС [Smith G. et al., 2020].

Считают, что причиной воспалительной реакции может быть также инфекция, вызванная хламидиями, пародонтальными бактериями, хеликобактером, вирусами [Zamorin J. L., 2023].

Важность понимания процессов патогенеза ОКС для диагностики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний обусловлена необходимостью проведения диагностики и выбора тактики лечения.

Диагностика ОКС основывается на сочетании клинических данных, результатов инструментальных методов исследований и биохимических маркеров. Основным методом диагностики ОКС является определение повреждения миокарда, которое определяется по уровню высоко специфических биомаркеров в биохимическом анализе крови: тропонинов I и T, МВ-фракции [Bergmark B. A. et al., 2022].

Высокочувствительные тропонины являются основными маркерами повреждения миокарда, их уровни коррелируют с объемом поврежденной ткани и прогнозом пациента [Brown R. et al., 2021]. Однако часто появление данных биомаркеров может

носить отсроченный характер, что не всегда позволяет установить диагноз ОКС в ранние сроки. Тогда используются инструментальные методы исследования: ЭКГ (элевация или депрессия на ЭКГ сегмента ST, наличие отрицательных зубцов T), ЭХО-КГ (зоны гипо- или акинезии не менее, чем в 2 сегментах, снижение сократительной способности миокарда), а также коронароангиография (КАГ) – основной метод исследования, который позволяет точно оценить степень и характер поражения артерий коронарного русла, помогает в стратификации риска [Lee H. et al., 2024].

Лечение ОКС направлено на восстановление кровотока в пораженной артерии и предотвращение дальнейших ишемических событий. Основные методы включают медикаментозную терапию и инвазивные вмешательства [Collet J. P. 2020; Khan A., 2022].

Медикаментозная терапия включает аспирин в сочетании со вторым антиагрегантом для предотвращения образования тромбов в коронарных артериях [Smith J. R., 2022]. Также в лечении используются бета-блокаторы, ингибиторы АПФ, нитраты, антагонисты кальция для контроля артериального давления, профилактики нарушений ритма сердца и антиангинального эффекта [Жмуров Д. В. и др., 2020].

К инвазивным методам лечения относятся ЧКВ, ТЛАП и стентирование коронарных артерий, что является предпочтительным методом для восстановления кровотока у пациентов с ОКС. Исследования показывают, что инвазивные методы лечения (например, чрескожное коронарное вмешательство) у пациентов, поступивших более чем через 12 часов после появления симптомов, связаны со снижением 12-месячной смертности по сравнению с консервативным лечением (9,3% против 17,9%) [Жмуров Д. В. и др., 2020].

Считается, что реконструкция коронарной артерии, возвращая кровоснабжение миокарда в норму, даже в условиях повреждения миокарда, может возвращать гемодинамику в состояние гомеостаза, однако работ по анализу состояния гемодинамики у пациентов с ОКС на предмет его соответствия гомеостатическому или аллостатическому регулированию в доступной литературе найдено не было.

Современные подходы к лечению инфаркта миокарда делают акцент на важности быстрой медицинской помощи и использовании инвазивных методов для улучшения результатов у пациентов, обратившихся за помощью с задержкой [García G., 2023]. Эти данные подчёркивают необходимость дальнейших исследований и оптимизации клинических протоколов для повышения эффективности лечения.

Необходимо также рассмотреть влияние гипертонической болезни (АГ) и сахарного диабета 2-го типа (СД2) на течение острого коронарного синдрома [Brownlee M., 2022].

Так гипертоническая болезнь увеличивает риск течения ОКС [Ковалева Ю. С., 2022; Takami Y., 2016].

Исследование, проведенное в 2020 году, показало, что у пациентов с артериальной гипертензией риск развития ОКС более чем в два раза выше по сравнению с пациентами с нормальным артериальным давлением [Khan A. et al., 2018]. Патогенетически данная связь чаще всего реализуется за счет систолической и диастолической перегрузки сердечно-сосудистой системы в условиях формирования и развития гипертонического криза [Семенцова Н. А., 2021]. Последний часто является фактором формирования разрыва атеросклеротической бляшки КА.

В другом исследовании сообщается, что у пациентов с ОКС и артериальной гипертензией наблюдается более высокая смертность и частота сердечно-сосудистых осложнений по сравнению с пациентами без гипертонии» [Khan A. et al., 2018]. Основными жизнеугрожающими осложнениями ОКС при гипертонической болезни являются аритмии и разрывы миокарда за счет формирования гипердинамического синдрома [Yang N. et al., 2024].

Влияние сахарного диабета 2-го типа (СД 2-го типа) на риск развития и течение ОКС также значимо. Сахарный диабет второго типа значительно повышает риск развития ОКС [Шестакова М. В., 2022]. Согласно исследованию 2022 года, у пациентов с диабетом риск сердечно-сосудистых заболеваний в 4–7 раз выше, чем у пациентов без диабета [Zhang L. et al., 2022].

Исследование, проведенное в 2022 году, показало, что у пациентов с сахарным диабетом, перенесших ОКС, наблюдается более высокая частота повторных

госпитализаций и ухудшение качества жизни по сравнению с пациентами без диабета [Lee S. et al., 2023]. В исследовании, опубликованном в 2021 году, подчеркивается, что сочетание гипертонической болезни и сахарного диабета значительно ухудшает прогноз у пациентов с ОКС, повышая риск как острых сердечно-сосудистых событий, так и долгосрочной смертности [Patel R. et al., 2021].

Сахарный диабет 2-го типа создает дополнительные сложности в обеспечении клеточного дыхания митохондриями в клетках миокарда, так как при гиперинсулинизме митохондрии начинают использовать глюкозу, а не жирные кислоты. Происходит их накопление в кровотоке, окисляясь, ЖК обладают токсическим действием и увеличивают степень повреждения миокарда. В связи с этим даже при минимальных повреждениях миокарда повышается риск внезапной смерти [Титов В. Н., Пархимович Р. М., 2016; Титов В. Н., 2017].

В последние годы было проведено несколько исследований, подтверждающих высокий риск внезапной смерти от сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с сахарным диабетом.

Одним из таких исследований является работа, представленная профессором Якобом Тфельт-Хансенем на конгрессе Европейского общества кардиологов в 2024 году. Исследование показало, что у пациентов с сахарным диабетом первого типа риск внезапной сердечной смерти в 20 раз выше, чем у здоровых людей, а у пациентов с диабетом второго типа – почти в шесть раз и выше [Hanefeld M. et al., 2020].

Эти исследования подчёркивают важность ранней диагностики и комплексного лечения как гипертонии, так и сахарного диабета для снижения риска острых коронарных событий и улучшения результатов лечения пациентов.

1.2. Влияние депрессии и стресса на острый коронарный синдром

Депрессия является значимым фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, включая ишемическую болезнь сердца (ИБС). Исследования показывают, что наличие депрессивных симптомов у пациентов с уже существующими сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) ухудшает их течение и повышает риск повторной госпитализации и смертности [Нуралиева Н. Ф. и др., 2019]. Также в статье

говорится, что депрессия значительно ухудшает качество жизни пациентов с ишемической болезнью сердца. В одном из исследований, проведенном среди 503 пациентов со стенокардией, было установлено, что через 18 месяцев после инфаркта миокарда пациенты с депрессивными симптомами имели значительно более низкие баллы по шкале качества жизни по сравнению с теми, кто не страдал от депрессии [Полуэктов М. Г., 2023]. У 5038 пациентов с диагнозом «ишемическая болезнь сердца» и/или «артериальная гипертензия» наличие клинических признаков депрессии при первичном осмотре, установленном на основе опроса, увеличивает риск внезапной смерти в 1,64 раза и общий риск смерти в 1,82 раза. Поэтому так важно раннее выявление и лечения депрессии у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. [Frasure-Smith L. et al., 2018; Juruena M.F., Vocharova M., Agustini B., 2021].

Лечение антидепрессантами может приводить к улучшению состояния пациентов, страдающих одновременно от депрессии и сердечно-сосудистых заболеваний [Kessing L. V. et al., 2020]. Однако следует учитывать, что в некоторых исследованиях наблюдается обратная закономерность. Это указывает на необходимость проведения дальнейших исследований для определения оптимальных стратегий лечения.

Исходя из вышеизложенного, можем сделать вывод, что депрессия представляет собой важный фактор риска развития и ухудшения течения сердечно-сосудистых заболеваний. Врачи должны учитывать психическое здоровье своих пациентов и проводить соответствующий скрининг на депрессию, чтобы улучшить результаты лечения и качество жизни. Эти данные подчеркивают необходимость интеграции психиатрической помощи в кардиологическую практику для более эффективного ведения пациентов с сопутствующими психическими расстройствами.

Следует также отметить, что стресс также рассматривается как новый риск-фактор, способствующий развитию ССЗ [Smyth A., 2016]. Стресс не только способствует развитию ОКС, но и сам ОКС воспринимается организмом как стресс, обеспечивая дополнительное повреждение миокарда.

В статье [Bärtsch S. R. et al., 2021; Lupien S. J. 2018] описаны результаты клинических испытаний по вмешательству на уровне психосоциального стресса. Некоторые мета-анализы показывают снижение повторных сердечных событий и смертности на 50–70% при использовании методов управления стрессом. Однако эти эффекты не всегда сохраняются в долгосрочной перспективе.

Стресс является важным фактором, влияющим на заболеваемость и смертность от ССЗ. Понимание взаимосвязей между стрессом и сердечно-сосудистыми заболеваниями может помочь в разработке эффективных терапий и стратегий для снижения заболеваемости.

Необходимы дальнейшие исследования в этой области для улучшения клинической практики ведения пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

1.3. Понятие аллостаза и аллостатической нагрузки. Индекс аллостатической нагрузки и методы диагностики аллостатической нагрузки

Аллостаз – это отражение комплекса измененных регуляторных воздействий в организме, обеспечивающих постоянство в изменении. Аллостаз может быть ответной реакцией как на физиологическое, так и патологическое воздействие [Зотова Т. Ю., 2018].

После проведения реконструкции коронарной артерии считается, что восстановление коронарного кровотока приводит к восстановлению гомеостатического регулирования деятельностью сердечно-сосудистой системы. Однако развитие инфаркта миокарда формирует феномен функциональной деафферентации сердца, который носит защитный характер и уводит сердце от дополнительного повреждения в условиях стресса. Кроме того, с восстановлением коронарного кровотока сохраняется стрессорная реакция организма. В связи с этим вопрос о режиме регулирования деятельностью сердечно-сосудистой системы (аллостаз или гомеостаз) является предметом данного исследования.

Большинство работ по данной тематике посвящено развитию аллостаза при хроническом стрессе [McEwen B. S., 2017; Guidi J. et al., 2021]. Главной целью в

этих исследованиях авторы ставят определение аллостатической нагрузки, т.е. выявление степени «напряженности» аллостаза, обеспечивающего более быструю реакцию организма к факторам внешней среды за счет снижения чувствительности к факторам воздействия (попытка прогнозирования будущих событий). Интерес представляет вопрос о возможности формирования аллостаза в одной из систем организма, в нашем случае это сердечно-сосудистая система в рамках острого коронарного синдрома.

Таким образом, гемодинамический аллостаз – это избыточное воздействие на систему всего комплекса патологических факторов, обеспеченных измененной нейрогормональной регуляцией и не только при стрессе.

Также клинический интерес в этом направлении представляет изменение величины двойного произведения. Этот показатель, объединяя ЧСС и АД, хорошо отражает степень нагрузки на сердечно-сосудистую систему и тесно связан с определением уровня потребности миокарда в кислороде, с выраженностью эндотелиальной дисфункции.

Для определения характера аллостаза (острый или хронический) важно считать структурную точку АД. По В. В. Шкарину [Шкарин В. В., 2002]. Именно данный показатель отражает условия перфузии и в норме это соотношение «приближается к значениям пропорции «золотого сечения» и равно 0,618. Для оценки «нормальности» функционирования системы была выведена зона нормальных значений – 0,5466–0,6819 [Козлов А. И., 2020; Ivanov P. Ch., 2020].

Использование в проведенном автором анализе данных СМАД, индекса двойного произведения и структурной точки артериального давления, позволило не только выявить гемодинамические критерии аллостаза, но и определить его хронический характер за счет изменения СТАД и ДП. [Луканина А. А., 2023].

Большинство работ по аллостазу связывают его развитие с формированием хронического стресса. Наличие биохимических и функциональных изменений при стрессе позволяет оценить формирование аллостатической нагрузки на основе использования биомаркеров [Атьков О. Ю., 2019; Луканина А. А., 2023]. Значимость

определения аллостатической нагрузки на организм обусловлено более быстрым старением организма в условиях аллостаза [Альтман Д. Ш., 2012].

Аллостаз – это процесс адаптации организма к изменяющимся условиям, который включает множественные физиологические изменения, отличные от механизма обратной связи (гомеостаза). В отличие от краткосрочных реакций, аллостаз позволяет организму формировать долгосрочные адаптационные ответы на стрессовые воздействия. Однако при постоянном воздействии стрессоров может возникнуть аллостатическая нагрузка, что приводит к ухудшению здоровья и развитию хронических заболеваний.

Механизмы аллостаза реализуются на основе функционирования одних и тех же систем организма, функциональных уровней, но при этом обеспечивают различный приспособительный ответ организма на воздействие факторов окружающей среды таких, например, как острый или хронический стресс. Изучение механизмов воздействия на организм стресса привело в 1956 году [Sterling P. et al., 2018] к формированию понятия аллостаза и аллостатической нагрузки на организм, определяемого как «постоянство в изменении».

Определяющим звеном в данных исследованиях является понятие аллостатической нагрузки [Buckwalter J. G., 2016].

По данным статьи Гороховой С. Г. [Горохова С. Г. и др., 2019] выявлено преобладание умеренной аллостатической нагрузки в группе обследованных. «Определено, что наибольший вклад в ИАН вносит систолическое и диастолическое АД, общий холестерин и гемоглобин. Проведено сравнение моделей расчета ИАН при разном наборе биомаркеров». Методика определения аллостатической нагрузки была описана в статье «Аллостатическая нагрузка работников атомных электростанций: оценка индекса аллостатической нагрузки» автором Гороховой С. Г. в 2021 году. В статье описывается новая методика оценки индекса аллостатической нагрузки, которая использует интегральные оценки психического состояния работников атомных электростанций как маркеры аллостаза. Эта методика направлена на комплексную оценку здоровья работников и их способности справляться со стрессом. Методика была успешно применена для оценки индекса аллостатической

нагрузки у работников атомных электростанций, что позволило оценить риск развития заболеваний, связанных с аллостатической нагрузкой.

Формирование новых устойчивых измененных констант, кумуляция изменений функционального состояния жизнеобеспечивающих систем, с которыми человек продолжает жить, это и есть «аллостатическая нагрузка». А процесс промежуточной адаптации организма человека к изменяющимся условиям окружающей среды с имеющейся у него аллостатической нагрузкой отождествляется с аллостазом [Guidi J. et al., 2021].

Если рассматривать предпосылки к формированию аллостатического механизма регулирования деятельности сердечно-сосудистой системы (гемодинамический аллостаз), то следует обратить внимание на следующие возможные факторы его формирования. ОКС всегда происходит при реализации нейрогуморальных механизмов острого стресса [Juruena M. F., 2020]. Развитие ОКС, приводит к повреждению миокарда, функциональной деафферентации сердца (крайнее проявление которого – кардиогенный шок). В формировании аллостатической нагрузки на организм принимают участие механизмы, обеспечивающие изменение суточного профиля АД. Характер реализации суточного профиля АД находится под непосредственной зависимостью от уровня мелатонина, работы часовых генов (*Per2*, *Per3*), уровня альдостерона, уровня серотонина в крови.

Для оценки аллостатической нагрузки используется комплексный подход, включающий измерение биомаркеров, антропометрических показателей и физиологических параметров.

Существуют ряд статей [Горохова С. Г. и др., 2016, 2019], где обсуждаются ключевые биомаркеры, используемые для оценки аллостатической нагрузки, такие как уровни кортизола, катехоламинов, С-реактивного белка (CRP) и других воспалительных маркеров. С. Г. Горохова и другие авторы подчеркивают важность этих показателей как индикаторов хронического стресса и воспаления, которые способствуют накоплению аллостатической нагрузки и могут влиять на здоровье пациентов.

Антропометрические и физиологические показатели (такие как измерение артериального давления, индекса массы тела (ИМТ), уровня глюкозы в крови и других антропометрических и физиологических показателей, повышенные уровни глюкозы и артериального давления) могут указывать на метаболический стресс и повышенную аллостатическую нагрузку [Sterling P. et al., 2018].

1.4. Влияние АГ и СД на аллостаз и аллостатическую нагрузку

Влияние артериальной гипертензии на аллостаз и аллостатическую нагрузку является важной темой в кардиологии. Артериальная гипертензия может значительно увеличить аллостатическую нагрузку, что приводит к различным негативным последствиям для здоровья [Исаева Н. А., 2020]. При повышении артериального давления происходит накопление аллостатической нагрузки, что может привести к физиологическим изменениям и заболеваниям таким как хронический стресс [Сергеев В. П. и др., 2017]. Повышенное артериальное давление является следствием хронического стресса, который активирует симпатическую нервную систему и приводит к чрезмерному выделению гормонов стресса, таких как кортизол и адреналин. АГ значительно увеличивает аллостатическую нагрузку на организм. Хроническое повышение артериального давления приводит к избыточной активности симпатической нервной системы и повышению уровней циркулирующих катехоламинов, что усиливает сосудистую резистентность и нагрузку на сердце [Сергеев В. П. и др., 2017].

Увеличение аллостатической нагрузки связано с ухудшением функции сердечно-сосудистой системы, вызывая повышение уровня воспалительных маркеров и оксидативного стресса, что способствует повреждению эндотелия и развитию атеросклероза и ишемической болезни сердца [Иванов И. И. и др., 2015].

Хроническая аллостатическая нагрузка в свою очередь может привести к необратимым изменениям в организме, включая когнитивные нарушения и депрессивные состояния [Незнанов Н. Г., 2015]. Таким образом, артериальная гипертен-

зия не только ухудшает состояние сердечно-сосудистой системы, но и способствует повышению аллостатической нагрузки, что в свою очередь может усугубить общее состояние здоровья.

Любая форма артериальной гипертензии (с или без метаболического синдрома) имеет неизбежные патогенетические связи со стрессом и постстрессорной нагрузкой на организм, которую можно оценивать на основе индекса аллостатической нагрузки (ИАН). Применение патогенетической терапии при условии достижения целевых значений артериального давления не исключает сохранение измененной регуляции деятельностью сердечно-сосудистой системы [Зотова Т. Ю. и др., 2023; Silva A., 2021].

СД 2-го типа также может играть важную роль в увеличении аллостатической нагрузки на организм. Хроническое повышение уровня глюкозы в крови приводит к процессу гликирования белков и липидов, что, в свою очередь, вызывает изменения в структуре сосудистой стенки и нарушает её функциональность [Андреев Н. Н. и др., 2021]. Гиперинсулинемия и инсулинорезистентность способствуют усилению воспалительных процессов и оксидативного стресса, что дополнительно ухудшает состояние сосудистой системы [Петров В. А. и др., 2019].

Гипертоническая болезнь (АГ) и сахарный диабет (СД2) часто взаимно усугубляют друг друга, усиливая целевой уровень аллостатической нагрузки. Инсулинорезистентность – это общая черта этих состояний, которая помогает их взаимосвязи. При сахарном диабете второго типа артериальная гипертензия часто предшествует нарушениям углеводного обмена, что связано с развитием инсулинорезистентности [Сергеев В. П. и др., 2017].

Исследования показывают, что наличие как артериальной гипертензии, так и сахарного диабета одновременно значительно повышает вероятность развития сердечно-сосудистых заболеваний [Garcia G. et al., 2022].

Клинические проявления повышенной аллостатической нагрузки у пациентов с артериальной гипертензией и сахарным диабетом включают увеличение вариабельности артериального давления, нарушения циркадных ритмов и частые сосудистые осложнения. Лечение таких пациентов требует комплексного подхода,

который включает контроль артериального давления, управление уровнем глюкозы в крови и снижение воспалительных процессов.

Сочетание АГ и СД создает дополнительные предпосылки для перевода регуляторных механизмов из состояния гомеостаза в состояние аллостаза. При этом стойкое изменение механизмов вегетативной регуляции формирования инсулинорезистентности и активация белков системы РААС является самостоятельным важным фактором формирования гемодинамического аллостаза.

Рассмотрим влияние гиперинсулинизма на митохондриальный метаболизм.

Гиперинсулинизм, связанный с сахарным диабетом второго типа, оказывает значительное влияние на митохондриальный метаболизм, изменяя используемые клетками субстраты. Это изменение имеет важные последствия для энергетического обмена и функционирования органов [Титов В. Н., 2017].

Митохондрии – это клеточные органеллы, ответственные за производство энергии в виде аденозинтрифосфата (АТФ) через процесс окислительного фосфорилирования. Основными субстратами для этого процесса являются глюкоза и жирные кислоты (ЖК), такие как пальмитиновая кислота [Узлова Е. В. и др., 2020].

Гиперинсулинизм, характеризующийся повышенным уровнем инсулина в крови, влияет на выбор субстрата для митохондриального метаболизма:

– инсулин стимулирует захват глюкозы клетками, повышая её использование в качестве основного энергетического субстрата. Это связано с активацией гликолиза и снижением липолиза;

– при гиперинсулинизме снижается использование ЖК, так как инсулин ингибирует липолиз и уменьшает концентрацию свободных ЖК в плазме крови [Шрамко В. С., 2017].

Исследования таких работ показывают, что гиперинсулинизм приводит к метаболическим изменениям в митохондриях [Титов В. Н., Пархимович Р. М., 2016; Титов В. Н., 2017]. Эти изменения могут привести к нескольким метаболическим последствиям, таким как нарушение энергетического баланса и преобладание окисления глюкозы, что в свою очередь может вызвать дисбаланс в энергетическом метаболизме и способствовать накоплению жиров в тканях. А снижение окисления

жирных кислот может способствовать накоплению неиспользованных ЖК, что повышает риск оксидативного стресса и воспаления.

Исследования показывают, что гиперинсулинемия существенно влияет на митохондриальный метаболизм, изменяя использование глюкозы и жирных кислот в качестве источников энергии. Понимание этих процессов важно для разработки методов лечения и контроля сахарного диабета, направленных на улучшение метаболического здоровья и предотвращение осложнений, связанных с этим заболеванием.

1.5. Данные литературы о мелатонине.

Его влияние на сердечно-сосудистую систему

Мелатонин открыл в 1958 году профессор дерматологии Аарон Лернер как вещество, осветляющее кожу. Дальнейшие исследования установили основное место его синтеза – это эпифиз (1970) и особенности его синтеза из аминокислоты триптофана [Петров А. В., 2021; Wen L., 2021; Xu D., 2020]. Последний участвует в синтезе нейромедиатора серотонина с дальнейшей его трансформацией только в ночное время в мелатонин [Diez E. R., 2023; Yu Y., 2022]. Роль мелатонина, как нейрогормона в настройке организма к смене дня и ночи в условиях реализации циркадианного ритма, может быть охарактеризована как плеiotропность [Данилов А.Б., Семенова Н.В. 2021]. При этом собственно синтез мелатонина происходит именно в темноте, что исключает ошибочность применения его действия [Благонравов М.Л. и др., 2024].

Мелатонин является гормоном, который регулирует циклы сна и бодрствования, он играет ключевую роль в синхронизации внутренних биологических часов с внешними световыми условиями [Domínguez-Rodríguez A., 2022; Reiter R. J., 2020]. Уровень мелатонина начинает повышаться вечером, достигая пика ночью, и снижается утром [Takahashi et al., 2018; Петров В. А. и др., 2019].

По данным литературы низкая продукция мелатонина и сдвиг фазы его секреции приводят к рассогласованию циркадных ритмов [Карпетян А. С., 2021]. Большую роль в этом играет обратная связь эпифиза с супрахиазмальными ядрами – недостаточное воздействие мелатонина приводит к укорочению периода ритма

водителя и к десинхронизации основных суточных ритмов в организме. Данные изменения могут возникнуть на фоне системной активации гипоталамо-гипофизарной системы и являться ее отражением (антагонистические отношения с мелатонином). При этом не будет происходить переход на ночной тип клеточного метаболизма, что сопровождается изменениями со стороны углеводного и жирового обмена с формированием атерогенного эффекта в том числе и за счет формирования дисфункции эндотелия [Благонравов М. Л. и др., 2024].

Мелатонин – это гормон, продуцируемый шишковидной железой (эпифизом) в головном мозге, который играет ключевую роль в регуляции циркадных ритмов и сна [Гусев А. В., 2018]. Секреция мелатонина происходит в основном ночью, что помогает регулировать цикл сна-бодрствования и другие биологические ритмы [Ефремов И. С., 2020].

Механизм действия мелатонина:

1. Регуляция сна: мелатонин способствует наступлению сна, уменьшая время засыпания и улучшая качество сна [Пучкова А. Н., 2019]. Он действует на рецепторы мелатонина в головном мозге, снижая активность нервной системы и подготавливая организм к отдыху.

2. Антиоксидантная защита: мелатонин обладает мощными антиоксидантными свойствами, защищая клетки от повреждений, вызванных активными формами кислорода (АФК). Он нейтрализует свободные радикалы и активирует антиоксидантные ферменты, что способствует снижению окислительного стресса [Cardinali D. P., 2022].

3. Иммуномодуляция: мелатонин играет роль в регуляции иммунной системы, снижая воспалительные процессы [Gul-Kahraman, 2023];

4. Регуляция метаболизма: мелатонин влияет на энергетический метаболизм, снижая уровень глюкозы и липидов в крови, что важно для поддержания метаболического гомеостаза [Domínguez-Rodríguez, 2023];

Мелатонин тесно связан с периодическими генами (clock genes), которые регулируют циркадные ритмы. Эти гены включают:

1) *Per1*, *Per2*, *Per3*: гены семейства *Period* участвуют в регуляции циркадных ритмов и контроле времени сна и бодрствования [Roenneberg T., 2023];

2) *BMAL1* и *CLOCK*: эти гены играют ключевую роль в поддержании циркадного ритма через активацию и репрессию различных генов-мишеней [O'Connor C. M., 2024].

Мелатонин взаимодействует с этими генами, модулируя их активность и обеспечивая синхронизацию внутренних биологических часов с внешними световыми условиями [Рапопорт С. И., 2022]. Это взаимодействие помогает регулировать суточные ритмы физиологических процессов, таких как секреция гормонов, метаболизм и клеточный цикл [Srinivasan V., 2023].

Исследования показывают, что уровень мелатонина может изменяться у пациентов с ишемической болезнью сердца:

1. Снижение уровня мелатонина: у пациентов с ИБС часто наблюдается снижение уровня ночной секреции мелатонина, что может быть связано с нарушениями циркадных ритмов и увеличением уровня стресса и воспаления [Reiter et al., 2016; Логинов В. А., 2023; Madsen M. T., 2019; Kowalska E., 2022; Vasiliev A. N., 2015].

2. Нарушение ритма секреции: изменение ритма секреции мелатонина может усугублять сердечно-сосудистые заболевания, так как нарушается регуляция артериального давления, сердечного ритма и других ключевых параметров [Reiter R. J., 2023; Карпов Р. С., 2022].

Исходя из вышеизложенного можно сделать вывод: мелатонин является ключевым регулятором циркадных ритмов, оказывая влияние на синхронизацию внутренних биологических часов и адаптацию организма к циклу свет – темнота. Его синтез и взаимодействие с периодическими генами и гормонами стресса подчеркивают важность этого гормона в поддержании гомеостаза и предотвращении различных патологий, связанных с нарушением циркадных ритмов [Атьков О. Ю., Горохова С. Г., 2019].

Мелатонин, играя ключевую роль в регуляции циркадных ритмов, имеет значительные взаимодействия с гормонами стресса, такими как кортизол, адреналин и

норадреналин. Эти взаимоотношения имеют важное значение для поддержания гомеостаза и адаптации организма к стрессовым условиям. Мелатонин также оказывает сосудорасширяющее действие и может способствовать снижению артериального давления [Кондратьев С. Ю., 2021]. Исследования показали, что прием мелатонина перед сном может улучшить dipping-паттерн артериального давления у людей с его нарушениями [García G. et al., 2022; Петров В. А. и др., 2019]. Мелатонин часто используется для лечения расстройств сна и коррекции циркадных ритмов [Симоненко В. Б., 2021]. Применение мелатонина вечером способствует сдвигу циркадных ритмов к более раннему времени, что может быть полезно для вечерних хронотипов [Simko F., 2021]. Например, исследование, проведенное Takahashi и соавторами (2018), показало, что использование мелатонина может помочь в регулировании циркадных ритмов и улучшении сна у людей с вечерними хронотипами [Dominguez-Rodriguez A., 2020; Takahashi et al., 2018]. Мелатонин способствует синхронизации внутренних биологических часов с внешними световыми условиями, что помогает улучшить качество сна и уменьшить выраженность проблем с артериальным давлением. Более того, мелатонин может помочь в адаптации к смене часовых поясов, что является актуальным для людей, часто путешествующих или работающих в сменном графике [Smith G. et al., 2020; Петров В. А. и др., 2019]. Секрция мелатонина играют ключевую роль в регуляции циркадных ритмов и артериального давления. Применение мелатонина может быть эффективным методом коррекции нарушенных циркадных ритмов и улучшения dipping-паттерна артериального давления. Современные исследования продолжают изучать механизмы влияния мелатонина на суточную динамику АД и разрабатывать новые подходы к их коррекции [García G. et al., 2022].

При исследовании артериального давления большую роль отведено изучению скорости ночного снижения АД. Паттерн – это шаблон или модель, которая повторяется в течение определенного периода времени. В контексте артериального давления, паттерн описывает характер изменений АД в течение суток, включая его повышение и снижение в разные периоды дня и ночи. В норме артериальное давление имеет циркадный ритм, который характеризуется следующим образом:

1) дневное повышение: в утренние и дневные часы артериальное давление обычно выше, что связано с повышенной активностью симпатической нервной системы и бодрствованием;

2) ночное снижение (dipping): ночью, во время сна, артериальное давление снижается. Этот феномен известен как «dipping» и считается нормальным физиологическим процессом. Снижение давления ночью обычно составляет 10–20% от дневного уровня [Hermida et al., 2023].

Паттерн «диппер» описывает наиболее распространённый и считающийся нормальным паттерн, при котором артериальное давление снижается во время сна на 10–20% относительно дневных значений и повышается с утра (определяется на основе суточного индекса). Это снижение (dipping) помогает уменьшить нагрузку на сердечно-сосудистую систему и связано с уменьшением активности симпатической нервной системы во время сна.

Изучение паттернов АД важно для оценки риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Аномальные паттерны, такие как недостаточное ночное снижение (нон-диппер САД менее 10%) или увеличение АД ночью (найт-пикер СИ САД менее 0) могут указывать на повышенный риск развития гипертонии, инфаркта миокарда или инсульта. Выделяется также вариант чрезмерного ночного снижения САД – овер-дипер (СИ САД более 20%) [Сергеев В.П. и др., 2017].

Исследование этих паттернов помогает врачам принимать решения относительно коррекции лечения гипертонии, например, адаптации времени приёма антигипертензивных препаратов для оптимизации контроля АД, особенно в ночное время.

Таким образом, понимание суточной динамики АД, соотношения дневных и ночных его величин позволяет более точно оценить сердечно-сосудистые риски и эффективно управлять гипертонией, предотвращая возможные осложнения.

1.6. Данные литературы об особенностях СМАД при ОКС у пациентов с артериальной гипертонией и сахарном диабете

Суточное мониторирование артериального давления является важным диагностическим инструментом для оценки вариабельности артериального давления в

течение суток, особенно у пациентов с острой коронарной патологией, артериальной гипертензией и сахарным диабетом [Иванов И. И., 2019]. СМАД позволяет выявить циркадные ритмы АД и оценить эффективность антигипертензивной терапии [Кобалава Ж. Д., 2023; Смирнов Д. В., 2022]. Этот метод широко применяется для диагностики и мониторинга состояния пациентов с АГ и СД, так как позволяет выявить суточные вариации АД, которые могут оставаться незамеченными при обычном измерении [Сергеев В. П. и др., 2017].

Пациенты с ОКС, особенно на фоне АГ и СД, часто имеют значительные нарушения суточного профиля АД [Калинкин А. Л., 2022; Козловская Л. В., 2022]. Исследования показывают, что «у таких пациентов чаще наблюдается «non-dipping» паттерн, при котором снижение АД ночью отсутствует или выражено слабо» [Гусев А. В. и др., 2018]. «Это связано с нарушением автономной регуляции и может свидетельствовать о повышенном риске сердечно-сосудистых осложнений» [Иванов И. И. и др., 2015].

Артериальная гипертензия является фактором риска развития ОКС [Лебедева А. А., 2023]. У пациентов с АГ наблюдаются более выраженные изменения суточного профиля АД, что может усугубляться при наличии ОКС. Контроль АД у таких пациентов требует более тщательного мониторинга и корректировки терапии [Петров В. А. и др., 2019].

Сахарный диабет также значительно влияет на суточные колебания АД. У пациентов с СД часто наблюдается повышенная жесткость артериальной стенки и нарушение автономной регуляции, что приводит к изменению суточного профиля АД [Шестакова М. В., 2021]. Это особенно актуально для пациентов с ОКС, так как риск осложнений у таких пациентов значительно выше [Андреев Н. Н. и др., 2021; Garcia G. et al., 2022].

Современные исследования направлены на разработку новых методов мониторинга и лечения пациентов с ОКС, АГ и СД. Особое внимание уделяется генетическим факторам, влияющим на вариабельность АД, а также роли воспалительных процессов и стресса в патогенезе этих заболеваний [Johnson et al., 2019].

Исследования также показывают, что использование антигипертензивных препаратов, таких как ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) и блокаторы рецепторов ангиотензина II, может значительно улучшить прогноз у пациентов с ОКС, АГ и СД [Smith G. et al., 2020].

1.7. Влияние полиморфных маркеров генов на формирование ОКС и динамику СМАД при ОКС

Полиморфизм генов – это различия в последовательности ДНК (однонуклеотидные замены), которые могут влиять на функцию генов и, следовательно, на предрасположенность к заболеваниям [Николаева Т. А., 2024; Kalmbach D. A., 2022; Savostyanov K. V., Pushkov A. A., Zhanin I. S., 2023]. В контексте ОКС, полиморфные маркеры генов могут влиять на различные аспекты патогенеза заболевания, включая воспаление, сосудистую реактивность и свертываемость крови [Пономаренко И.В. и др., 2019]. Изучение полиморфных маркеров позволяет изучить их роль в патогенезе ОКС и динамике СМАД при ОКС [Васильев А. А., 2020]. Исследования в этой области позволяют улучшить диагностику и лечение пациентов, а также прогнозирование исходов заболевания. Рассмотрим основные полиморфные маркеры, которые могут влиять на формирование и развитие ОКС: *MTNR1B*, *MTNR1A*, *Per2*, *Per3*, *CYP 11B2*, *PPARG*, *ITGB3*. Подбор генов осуществлялся с учетом участия в регуляции центральных механизмов суточных ритмов (гены рецепторов к мелатонину, периодические гены) и эффекторного звена, осуществляющего регуляцию минерального обмена (полиморфизм гена альдостерона), инсулин резистентности (полиморфизм гена *PPARG*), агрегации тромбоцитов (полиморфизм гена *ITGB3*).

Изучение формирования хроноструктуры суточного профиля артериального давления у пациентов с острым коронарным синдромом в зависимости от сопутствующей патологии и наличия полиморфных маркеров генов *MTNR1B*, *MTNR1A*, *Per2*, *Per3*, *CYP11B2*, *PPARG* и *ITGB3* имеет важное значение для понимания патогенеза и разработки индивидуализированных подходов к лечению.

1.7.1. Ген рецептора мелатонина типа 1A (MTNR1A).

Полиморфизмы rs34532313 (C/T), rs13140012(T/A)

Представляет собой белок, который у людей кодируется геном, имеющим разные однонуклеотидные замены, в частности, полиморфизмы *rs34532313* и *rs13140012*).

Рецептор мелатонина типа 1A (*MTNR1A*) представляет собой один из основных рецепторов, с которыми взаимодействует мелатонин, гормон, регулирующий циркадные ритмы и имеющий значительное влияние на сердечно-сосудистую систему [Gao Y., 2019; Smith T. J., 2020; Chen L., 2019].

MTNR1A является белком, связанным с G-протеинами и участвует в различных клеточных сигнальных путях, включая индукцию вазодилатации и антиоксидантные эффекты, что делает его важным фактором в патофизиологии острых коронарных синдромов [Dominguez-Rodriguez A. et al., 2022].

Указано, что активность мелатонина через *MTNR1A* может снижать ишемические повреждения миокарда благодаря своим антиоксидантным и противовоспалительным свойствам. Это может быть особенно полезно при острых коронарных синдромах, таких как инфаркт миокарда [Yu Y. et al., 2021].

В другом исследовании [Han J. et al., 2021] было показано, что мелатонин может улучшать функции сердца и снижать уровень окислительного стресса в условиях гипоксии, что также связано с активностью рецептора *MTNR1A*. Это подтверждает его потенциальную роль в терапии сердечно-сосудистых заболеваний.

Таким образом, *MTNR1A* не только играет ключевую роль в регуляции сердечно-сосудистой функции через механизмы действия мелатонина, но также может быть целевым объектом для разработки новых терапевтических стратегий при острых коронарных синдромах.

Полиморфизм *rs34532313* данного гена связан с метаболическими изменениями и состоянием сосудов, что имеет значение для острых коронарных синдромов. В статье [Franchini A. et al., 2023] обсуждаются ассоциации полиморфизма *rs34532313* с параметрами сосудистой жесткости и липидного профиля у здоровых

людей. В частности, носители гомозиготного варианта С показали значительно более высокие уровни триглицеридов и ЛПНП по сравнению с носителями основного Т-аллеля. Эти изменения могут способствовать развитию атеросклероза и увеличивать риск ОКС.

Кроме того, в исследовании, проведенном Gromova A. в 2022 году, было установлено, что полиморфизм *rs34532313* может быть связан с повышенным риском развития гипертензии и других метаболических нарушений в контексте алкогольной зависимости, что также может косвенно влиять на риск сердечно-сосудистых заболеваний [Gromova A. et al., 2022]. Полиморфный маркер (*rs13140012*) данного гена связывают с риском развития СД2 типа [Amin M. et al., 2023].

Таким образом, изучение полиморфизмов *rs34532313* и *rs13140012* гена *MTNR1A* при ОКС может быть актуальным и связанным с особенностями метаболического синдрома и состоянием сосудов.

1.7.2. Ген рецептора мелатонина 1B (MTNR1B), полиморфизм rs10830963 (C/G)

Ген рецептора мелатонина *1B (MTNR1B)* кодирует белок, который играет важную роль в регуляции циркадных ритмов и метаболизма [Гороховский А. Н., 2023, Lyssenko V.].

Полиморфизм *rs10830963 (C/G)* – в этом гене ассоциирован с изменениями в секреции мелатонина и нарушением циркадных феноменов, что может повышать риск развития диабета 2-го типа, который, в свою очередь, является значительным фактором риска для сердечно-сосудистых заболеваний, включая острые коронарные синдромы [Иванов Д. А., Петрова И. С., 2023].

Было установлено, что полиморфизм *rs10830963 G-аллель* связан с повышенным уровнем глюкозы и ухудшением функции бета-клеток поджелудочной железы [Garault M., 2023]. Эти изменения могут способствовать развитию атеросклероза и увеличивать риск ОКС у пациентов с диабетом. Полиморфизм *rs1387153(C/G)* может обуславливать повышенный риск развития инфаркта миокарда при наличии других метаболических нарушений [Franchini A. et al., 2023].

Таким образом, ген *MTNR1B* и его полиморфизмы играют значительную роль в патогенезе острых коронарных синдромов через механизмы, связанные с метаболическими нарушениями и циркадных ритмов [Кузнецова Т. А., 2020].

1.7.3. Ген Per2, полиморфизм rs934945(C/G).

Per3, полиморфизм rs2640908(C/G)

Ген *PERIOD2* (*Per2*) является ключевым компонентом циркадных ритмов, играющим важную роль в регуляции биологических процессов, таких как сон, метаболизм и сердечно-сосудистая функция, психический статус [Kumar S., 2024; Facer-Childs E., 2019; Liu J. J. et al., 2015]. Его экспрессия происходит в супрахиазматических ядрах гипоталамуса [Чжан Х., 2021].

Полиморфизм гена *Per 2 rs934945 (C/G)* связан с изменениями в циркадных ритмах и может оказывать влияние на предрасположенность к различным заболеваниям, включая ОКС [Huang G., 2024]. В литературе рассматривается связь между полиморфизмами *Per2 C/G(rs934945)* и риском сердечно-сосудистых заболеваний [Гуревич М. А., 2022]. Нарушения циркадных ритмов, связанные с мутациями в *Per2*, могут способствовать увеличению риска инфаркта миокарда [Eckle T., 2023]. В частности, полиморфизм *rs934945(C/G)* не был непосредственно ассоциирован с ОКС, но его влияние на метаболические процессы может косвенно повышать риск сердечно-сосудистых заболеваний.

Генетические вариации в *Per2* могут влиять на уровень артериального давления и сосудистую реакцию на стрессовые факторы [Kovanen et al., 2021].

Хотя прямого влияния полиморфизма *rs934945(C/G)* на острые коронарные синдромы не было установлено, но его связь с метаболическими нарушениями и артериальной гипертензией подчеркивает важность *Per2* в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний.

Ген *PERIOD3* (*Per3 C/G [rs2640908]*) – важный компонент системы циркадных ритмов, влияющий на физиологические процессы, такие как сон и метаболизм [Петрова М. Н., 2021; Sing P., 2024; Wang F., 2016].

Изучена связь между полиморфизмом *rs2640908 (C/G)* данного гена и риском сердечно-сосудистых заболеваний.

Генетические вариации в *Per3* могут влиять на предрасположенность к острым коронарным синдромам через механизмы, связанные с нарушением циркадных ритмов и метаболическими изменениями. Полиморфизм *rs2640908* может быть связан с изменениями в уровне артериального давления и сосудистой реакцией на стресс, что имеет значение для понимания патогенеза ОКС [Коваленко И. В., 2019]. Носители определенных аллелей полиморфизма гена *Per 3* имеют более высокий риск развития гипертонии и других метаболических нарушений, что также может способствовать повышению риска ОКС. Эти изменения могут быть связаны с нарушениями в регуляции сна и бодрствования, что в свою очередь влияет на сердечно-сосудистую систему [Zhang Y. et al., 2022].

1.7.4. Ген гликопротеина тромбоцитарного рецептора интегрина β -3 (ITGB3). Полиморфизм T/C (rs5918)

Ген гликопротеина тромбоцитарного рецептора интегрина β -3 (*ITGB3*) играет ключевую роль в активации тромбоцитов и адгезии клеток, что критически важно для гемостаза и патогенеза сердечно-сосудистых заболеваний [Осиков М. В., 2023].

Проанализирована связь полиморфизма *rs5918 (T/C)* с коронарной болезнью сердца [Chen L., 2024]. Результаты показали, что носители аллеля *C* имеют значительно повышенный риск развития ОКС по сравнению с носителями *T*-аллеля [Смирнов А. А., 2021]. В доминантной модели отношение шансов составило 2,40 (95% CI: 1,33–4,35; $p = 0.003$), а в рецессивной модели – 4,71 (95% CI: 1,32–16,80; $p = 0,0067$) [Khatami M. et al., 2016].

Полиморфизм *rs5918 (T/C)* данного гена ассоциирован с изменениями в уровнях холестерина и другими метаболическими параметрами у пациентов с ОКС [Brown R. D., 2024]. Это может способствовать ухудшению состояния сосудов и увеличению риска сердечно-сосудистых событий [Franchini A. et al., 2023].

1.7.5. Гены молекулярных мессенджеров (сигнальных белков).

Ген рецептора, активирующий пролиферацию пероксисом γ (*PPARG*).

Полиморфизм *rs1801282(C/G)*

Ген рецептора, активирующий пролиферацию пероксисом γ (*PPARG*), кодирует ядерный рецептор, который играет важную роль в регуляции метаболизма, инсулинорезистентности и воспалительных процессов [Cocna L. C. и др., 2015; Rodriguez M. A., 2024; Sato K., 2023; Wang X., 2024].

Аллель *G* полиморфизма *rs1801282* ассоциирован с повышенным риском ОКС. Авторы провели мета-анализ, в котором участвовали 23375 человек, и обнаружили, что генотип *GG* значительно увеличивает риск ОКС по сравнению с *CC* генотипом (OR 1,30; 95% CI 1,01–1.68; $p < 0,05$) [Zhang Y. et al., 2022]. Это указывает на то, что полиморфизм *rs1801282 (Pro12Ala)* данного гена может влиять на развитие ОКС через механизмы, связанные с нарушением метаболизма липидов и инсулина.

Ген *PPARG* кодирует рецептор, активирующий пролиферацию пероксисом γ (*PPAR γ*), который играет важную роль в регуляции липидного и углеводного обмена, а также в управлении воспалительными процессами. Полиморфизм *rs1801282 (Pro12Ala)* в гене *PPARG* является заменой пролина на аланин в позиции 12 белка, что влияет на его функцию.

Влияние полиморфизма *rs180128 (Pro12Ala)* гена *PPARG* при ОКС:

1. Метаболизм глюкозы и липидов: *ала-аллель (Ala12)* ассоциируется с улучшенной чувствительностью к инсулину и снижением уровня триглицеридов в плазме крови. Это может снижать риск развития диабета 2-го типа и связанных с ним метаболических нарушений, что является важным фактором риска для ОКС. Улучшенная чувствительность к инсулину способствует лучшему контролю гликемии и липидного профиля, что снижает вероятность атеросклеротических изменений и, следовательно, развитие ОКС [Khatami M. et al., 2016];

2. Воспалительные процессы: полиморфизм (*Pro/Ala rs1801282*) влияет на экспрессию генов, связанных с воспалением. Улучшенная чувствительность к инсулину

и снижение воспалительных процессов могут уменьшить риск развития атеросклероза и улучшить клинические исходы при ОКС. Воспаление играет ключевую роль в патогенезе атеросклероза и его осложнений, поэтому снижение воспалительных маркеров оказывает положительное влияние на прогноз у пациентов с ОКС.

3. Атеросклероз: носители *Ala*-аллеля за счет снижения активности белка имеют улучшенные метаболические показатели, что замедляет прогрессирование атеросклероза и снижает риск коронарных событий. Это особенно важно для пациентов с ОКС, поскольку атеросклероз является основной причиной данного состояния [Abaj F. et al, 2021].

1.7.6. Ген CYP11B2. Полиморфизм С/Т (rs284 91316)

Ген *CYP11B2* кодирует фермент альдостерон синтазу [Garcia E. V., 2024; Smirnov A. A., 2021], который играет ключевую роль в синтезе альдостерона – гормона, регулирующего уровень натрия и калия в организме, а также артериальное давление [Bezerra K. R. V., 2020].

В данном исследовании изучался полиморфизм С/Т (rs 28491316) данного гена. По данным литературы аллель *T* приводит к усилению продукции альдостерона, что влияет на фенотип течения артериальной гипертензии. Кроме того, при повышенной продукции альдостерона происходит усиление экспрессии ингибитора активатора плазминогена-1, который участвует в формировании дисфункции эндотелия. Клиническая значимость полиморфизма С (-344) Т гена альдостерон синтазы (*CYP11B2*) обусловлена возможностью прогноза кардиоренального синдрома при сахарном диабете.

Изучение данного полиморфизма у пациентов с ОКС может позволить лучше понять механизмы развития и прогрессирования ОКС, что способствует разработке более персонализированных подходов к диагностике, лечению и профилактике сердечно-сосудистой системы.

1.8. Важность изучения аллостаза и возможность его определения и прогнозирования при ОКС, связь со старением

Изучение аллостаза и его роли в развитии ОКС является важным аспектом современной медицины. Аллостаз представляет собой процесс, посредством которого организм адаптируется к стрессовым ситуациям. Однако при хроническом стрессе происходит накопление аллостатической нагрузки, что может привести к развитию различных патологий, включая ОКС. Влияние аллостаза на сердечно-сосудистую систему и его связь со старением делает его исследование особенно актуальным.

Аллостаз играет ключевую роль в адаптации организма к острым и хроническим стрессорам. В условиях острого коронарного синдрома, когда происходит внезапное нарушение кровоснабжения сердца, аллостатические механизмы включаются для поддержания жизненно важных функций. Однако хронический стресс и повышенная аллостатическая нагрузка могут способствовать прогрессированию сердечно-сосудистых заболеваний [Гусев Е. И., 2021].

С возрастом эффективность аллостатических механизмов снижается, что приводит к накоплению аллостатической нагрузки [McEwen B. S., 2023]. Это явление связано с развитием таких состояний, как артериальная гипертензия, атеросклероз и диабет, которые в свою очередь увеличивают риск ОКС. Исследования показывают, что хронический стресс и воспаление играют ключевую роль в процессах старения и патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний [Переверзев А. П. и др., 2021].

Одним из методов диагностики аллостатической нагрузки является измерение биомаркеров, таких как уровни кортизола, катехоламинов и воспалительных маркеров. Эти показатели могут свидетельствовать о хроническом стрессе и повышенной аллостатической нагрузке [Sterling P. et al., 2018].

Измерение артериального давления, уровня глюкозы в крови и липидного профиля также важно для оценки аллостатической нагрузки. У пациентов с высоким уровнем аллостатической нагрузки часто наблюдаются повышенные уровни

этих показателей, что формирует повышенный риск сердечно-сосудистых заболеваний [Иванов И. И. и др., 2015].

Идентификация пациентов с высокой аллостатической нагрузкой и прогнозирование риска развития ОКС является важной задачей для клиницистов. Генетические исследования, направленные на изучение полиморфизмов генов, связанных с воспалением и метаболизмом, могут помочь в разработке персонализированных подходов к лечению [Garcia G. et al., 2022].

Определение и прогнозирование развития гемодинамического аллостаза важно для понимания механизмов развития ОКС и старения. Это позволяет оценить риск развития заболевания и принимать меры для его предотвращения или лечения [Sterling P. et al., 2018].

Рассмотрим, какие были проведены для этого исследования и сделаны соответствующие выводы:

- в исследовании, проведенном в 2014 году, было подчеркнуто важность понимания аллостаза для понимания функции мозга и связанных с ним психических расстройств;

- в другом исследовании, проведенном в 2019 году, была разработана концепция аллостаза, которая включает в себя шесть принципов, описывающих реакцию организма на изменения внешней среды [Sterling P. et al., 2019];

- в исследовании, проведенном в 2020 году, была изучена взаимосвязь между аллостатической нагрузкой и вегетативной дисфункцией при ОКС [Schulkin J. et al., 2020]. Изучение аллостаза и возможность его определения и прогнозирования важно для понимания механизмов развития ОКС и старения. Это позволяет оценить риск развития заболевания и принимать меры для его предотвращения.

Глава 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Клиническая характеристика групп исследуемых пациентов

Исследование проведено на базе ММНКи им. С. П. Боткина. В исследование вошли 150 пациентов с ОКС, 50 (группа сравнения) и 72 пациента с АГ [Зотова Т. Ю., Луканина А. А., Тюрина В. В., 2022, 2023] без ОКС, которые сформировали 5 групп. Исследование проведено только при получении от пациентов информированного согласия. Всем группам проведен одинаковый объем исследований, за исключением пациентов, которым был проведен анализ метаболитов мелатонина в суточной моче (51 пациент с ОКС и 23 человек группа сравнения). КАГ не проводилась в группе сравнения и в группе пациентов с АГ. У пациентов анализировались антропометрические показатели, биохимические показатели (электролиты, уровень глюкозы, белка, холестерина, СРБ и Д-Димер). Всем пациентам с ОКС проводилась КАГ, выполнен клинический и биохимический анализ крови (тропонин, КФК, КФК-МВ, глюкоза, электролиты крови и др.). Выполнено ЭКГ в динамике и СМАД, назначена адекватная терапия.

Критериями включения пациентов в группы с ОКС: пациенты с характерной для первичного ОКС динамикой тропонина I, ЭКГ, ЭХОКГ, данными коронароангиографии. *Критериями исключения* были системные заболевания соединительной ткани, повторный коронарный синдром, постинфарктный кардиосклероз, хроническая сердечная и почечная недостаточность, онкологические заболевания в течение 5 лет, текущее ОРВИ, включая ковид, отказ пациентов от обследования. Все пациенты с ОКС были разбиты на три группы: пациентов с ОКС без АГ и СД (n = 50) (ОКС1), пациенты с ОКС в сочетании с АГ n = 50 (ОКС2), пациенты с ОКС в сочетании с СД 2-го типа n = 50 (ОКС3).

Критериями включения пациентов в группу с АГ (n = 72) было наличие АГ2ст, достижение целевых значений АД при гипотензивном лечении. Критерием исключения было отсутствие метаболического синдрома, ХПН, ХСН, нарушений ритма, ОРЗ в острой стадии развития. Критерием включения в группу сравнения

п = 50 было отсутствие сопутствующих заболеваний и острой патологии. Клинико-лабораторную характеристику групп демонстрирует Таблица 1.

Таблица 1 – Клинико-лабораторные характеристики пациентов анализируемых групп ($M \pm m$)

Признак	Группа сравнения, n = 50	ОКС1 n = 50	ОКС2 (АГ), n = 50	ОКС3 (СД), n = 50	АГ n = 72
Мужчин, % пациентов	40	72	74	48	44
Возраст (лет)	56,4±2,3	61,66±1,80	61,66±1,63	66,62±1,75	61,66±1,99
ИМТ (кг/м ²)	21,58±0,41	27,36±0,61	28,16±0,9	25,62±0,43	26,78±0,39
ОТ (см)	79,04±0,36	87,08±1,12	92,42±1,3*	91,32±2,02*	91,35±1,24*
Тропонин I (нг/мл)	нет	31,29±7,35	22,16±3,94	46,35±19,47*	нет
Подъем ST (мм), % пациентов	нет	88	100	80	нет
Множественность поражения КА, % пациентов	нет	2	2	10	нет
Стентирование, % пациентов	нет	100	100	100	нет
Количество стентов					
1	НД		90%		НД
2		96%	8%	86%	
3		4%	2%	12%	
Осложнения, % пациентов	нет	76%*	74	24%	нет
ФВ, %	63,43±0,59	50,52±1,00	50,54±1,09	49,38±1,07*	63,58±0,21
НЬА2, %	5,56±0,22	5,59±0,06	5,64±0,09	7,71±0,20*	5,85%
Мочевина (мМоль/л)	5,33±0,21	9,18±2,93*	6,47±0,30	6,52±0,41	6,1±0,46
Креатинин (мкМоль/л)	74,45±1,97	92,94±2,71	95,42±3,99	93,13±3,22	83,4±3,01
СРБ мг/л	1,25±0,34	15,06±2,28	20,95±4,08	35,50±6,27*	–
ЛПНП (мМоль/л)	3,44±0,13	4,32±0,17	3,89±0,15	4,00±0,17	–
ЛПВП (мМоль/л)	1,68±0,05	1,28±0,05	1,29±0,04	1,31±0,05	–
ТГ (мМоль/л)	1,26±0,14	1,87±0,14	2,39±0,26*	1,54±0,08	–
Холестерин (мМоль/л)	3,44±0,15	5,90±0,21	5,61±0,18	5,95±0,27	–
Тромбоциты, % 10 ⁹ л	246,87±8,55	263,84±11,74	256,13±12,14	269,83±10,39	–
АГ, % пациентов	нет	0	100	100	100
СД, % пациентов	нет	0	0	100	–
Нондиперов и найтпикеров, % пациентов	53%	56	86*	48	41,00

Продолжение таблицы 1

Признак	Группа сравнения, n = 50	ОКС1 n = 50	ОКС2 (АГ), n = 50	ОКС3 (СД), n = 50	АГ n = 72
β-блокаторы, % пациентов	нет	94*	98*	30	16
Антагонисты кальция, % пациентов	нет	12	42*	20	23
Блокаторы АПФ и рецепторов, % пациентов	нет	58	78*	16	80*
Мочегонные, % пациентов	нет	32	30	60*	52
Дезагрегационная терапия, % пациентов	нет	100	100	100	нет
Гипогликемические препараты, % пациентов	нет	Нет	нет	98	нет

Примечание – * – достоверность отличия по сравнению с наименьшим значением, $p \leq 0,05$; НД – не делалось

Кроме того, 75 пациентам с ОКС проведено определение 6-гидроксимелатонинсульфата в моче отдельно днем и ночью. По полученным данным группа разделена на 2. Клиническая характеристика групп представлена в Таблице 2. У пациентов ОКС1 (n = 18) отмечен извращенный тип синтеза мелатонина (критерий включения). У пациентов ОКС2 (n = 33) отмечен нормальный, ночной тип секреции мелатонина (критерий включения).

Таблица 2 – Клинико-лабораторная характеристика групп пациентов при определении 6-гидроксимелатонинсульфата

Признак	Группа сравнения, n = 27	ОКС1 n = 18	ОКС2 n = 33
Тропонин I (нг/мл)	Нет	34,33±10,21	22,28±4,54
Подъем ST, % пациентов	Нет	89,0	94,0
Множественность поражения КА %пациентов	Нет	68,0	64,0
Стентирование, % пациентов	Нет	100	100
Осложнения, % пациентов	Нет	11,0	24,0
ФВ, %	63,43±0,59*	51,05±1,15	48,52±1,29
НЬА2, %	5,56±0,22	6,02±0,24	6,32±0,23
Мочевина, ммоль/л	4,99±0,20	5,83±0,53	6,32±0,23
Креатинин, мкмоль/л	73,94±2,85	92,53±4,29	95,19±3,83

Продолжение таблицы 2

<i>Признак</i>	<i>Группа сравнения, n = 27</i>	<i>ОКС1 n = 18</i>	<i>ОКС2 n = 33</i>
Тропонин I (нг/мл)	Нет	34,33±10,21	22,28±4,54
СРБ, мг/л	1,25±0,34	31,14±11,75*	13,46±3,35
Общий белок, г/л	73,27±0,7	72,16±0,90	69,70±0,96
Тромбоциты, % 10 ⁹ л	253,75±8,20	268,59±13,59	273,72±19,55
АГ, % пациентов	Нет	63,0	55,0
СД, % пациентов	Нет	37,0	27,0
Среднее АДс, мм рт. ст.	114,70±1,65	118,47±2,24	117,79±2,27
Среднее АДд, мм рт. ст.	74,20±1,78	75,74±1,01	73,82±1,76
Нагрузка временем для АДд	3±0,73,73	12,89±2,79	13,973±2,86*
Нагрузка площадью для АДд, %	3,4±0,82	21,68±6,21*	21,73±5,60*
ЦИ АДс	1,15	1,17	1,05
ЦИ АДд	1,19(100%)	0,88(74)*	1,03(87)
Примечание – * – достоверность отличия по сравнению с наименьшим значением, p ≤ 0,05			

2.2. Методы исследования. Суточное мониторирование АД с определением стандартных величин

Данные СМАД обрабатывались с помощью компьютерных программ EZDoctor 2.7 (A&D, Япония) (проводился линейный анализ), «Chronos-Fit»® [Lemmer B. et al., 2019] (проводился нелинейный анализ). Интервал между отдельными измерениями составлял 15 минут в дневное время (с 7.00 ч до 22.00 ч) и 30 минут в ночное время (с 22.00 ч до 7.00 ч). При линейном анализе по выработанной методике вычислялись следующие показатели:

- среднесуточное АД и ЧСС (сут.);
- среднедневное АД и ЧСС (день);
- средненочное АД и ЧСС (ночь);
- нагрузки АД площадью и временем (%).

В работе рассчитывались интегративные показатели в виде ЦИ (дневная величина, деленная на ночную) для АДс, АДд, ЧСС. Двойное произведение

(ДП = ЧСС×АДс) (у.е.), структурной точки АД (СТАД = АДд/АДс). Двойное произведение отражает интенсивность клеточного метаболизма. СТАД отражает условия перфузии тканей.

Используя метод частичного Фурье анализа с пошаговой регрессией, применялся нелинейный анализ суточной динамики ритма АД и ЧСС.

Определялись:

- max – максимальное значение АД, ЧСС за сутки;
- АД, ЧСС min – минимальное значение за сутки.

Для оценки ритмической составляющей в регуляции сердечно-сосудистой системы использовалось определение для АД и ЧСС

- мезора (MESOR, Midline Estimating Statistic of Rhythm) – это среднее значение ритмически изменяющегося физиологического показателя в течение определенного периода времени, например, суток;

- магнитуды (магнитуда ритма – это размах колебаний физиологического параметра, характеризующий разницу между максимальным и минимальным значением ритмически изменяющегося показателя в течение определенного периода (например, суток). В контексте артериального давления (АД) и частоты сердечных сокращений (ЧСС) магнитуда отражает амплитуду циркадианных ритмов, то есть степень их выраженности;

- максимум и минимум – размах колебаний;
- мощность колебаний (%) (процент 24-часового ритма).

Также на основе Суточного Индекса (СИ) определялся суточный профиль АД (дипперы, нон-дипперы, найтпикеры, овердиперы).

Рассчитывались показатели:

- 1) ЦИ (циркадный индекс) для АДс, АДд, ЧСС (дневные величины, деленные на ночные);
- 2) СТАД (АДд/АДс) (норма 0,618) отражает условия перфузии;
- 3) ДП (индекс Робинсона) АДс×ЧСС/100 (у. е.); критерии: 74 – высокое значение, 75–80 – выше среднего, 81–90 – среднее, 101 и выше – низкое.

Диагностика гемодинамического аллостаза осуществлялась при помощи анализа данных линейного, нелинейного анализов, которые сопоставлялись с величиной аллостатической нагрузки (ИАН) [Горохова С. Г., 2016].

Методика расчета ИАН

ИАН рассчитывался для каждого пациента с ОКС и в группе сравнения с проведением квартильной оценки полученных результатов и использованием шкалы 1, 2, 3, 4, 5 баллов. Используемые биомаркеры: АДс, АДд, ИМТ, холестерин, ЛПНП, ТГ, глюкоза, гликированный гемоглобин, креатинин, альбумин. Расчет проводился с использованием калькулятора [Горохова С. Г., 2016]

Методика анализа variability сердечного ритма на основе суточного мониторирования ЧСС

20 пациентам с ОКС проведено суточное холтеровское мониторирование. Взяты два участка ритма по $n = 20-25$ в интервале времени: день 14–15 часов, ночь 2–3 часа. Оценка variability ритма проводилась на основе определения абсолютной энтропии ($S_a = -\sum p \ln p$) (нат), максимальной энтропии ($S_m = -n \ln 1/n$), где n – общее число наблюдений), относительной энтропии ($S_o = S_a/S_m$), коэффициента управления вероятностным разнообразием ($R = 1 - S_o$). Рассчитывалась частота повторов ЧСС на отрезке в 20–25 комплексов. Вероятность (p) рассчитывалась: число повторов делилось на число наблюдения [Фролов В. А. и др., 2006]. Кроме того, оценивались статистические показатели variability в виде:

- Mean – среднее значение всех интервалов RR;
- SDNN – стандартное отклонение;
- SDNNi – среднее SDNN на 5-минутном участке;
- SDANNi – стандартное отклонение усредненных за 5 минут RR-интервалов;
- rMSSD – среднеквадратичная разница соседних RR;
- pNN50% – процент соседних интервалов, отличающихся более 50 мс.

Для этого дополнительно анализировалось 33 участка сердечного ритма, охватывавших от 75% до 95% процентов времени исследования.

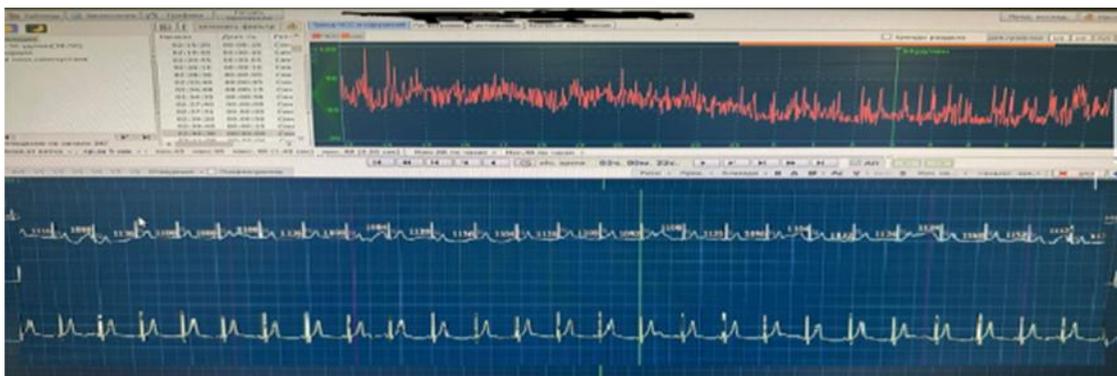


Рисунок 1 – Вариабельность сердечного ритма

Генетическое исследование

В генетическое исследование вошли пациенты из общей выборки, давшие письменное информированное согласие на проведение генетического исследования ($n = 102$). Генетическое исследование в виде генотипирования полиморфизмов (генов *MTNR1B* (C/G (*rs10830963*)), *MTNR1A* (*rs34532313* и *rs13140012*), *Per2* C/G (*rs934945*), *Per3* 9 C/G (*26409080*, *CYP 11B2* C/T *rs(28491316)*, *PPARG* C/G (*rs1801282*), *ITGB3* T/C(*rs5918*)) происходило на базе Учебно-научной лаборатории молекулярно-биологических методов исследования кафедры биологии и общей генетики и кафедры общей патологии и патологической физиологии имени В. А. Фролова медицинского института РУДН). Геномная ДНК была выделена из крови с использованием микроколонок набором реагентов К-Сорб (ООО «Синтол2», Россия). Полиморфные локусы в соответствии с их номенклатурой (*rs*) были проанализированы с помощью ПЦР в реальном времени на амплификаторе Bio-Rad CFX96 с использованием коммерческих наборов «SNP-Скрин» (ООО «Синтол», Россия). В каждом наборе «SNP-Скрин» использовались два аллель-специфичных зонда, что позволило определить два аллеля изучаемого полиморфизма отдельно по двум каналам флуоресценции.

Метод иммуноферментного анализа: при помощи набора реактивов 6-Sulfatoxymelatonin ELISA (Buhlmann Laboratories AG, Швейцария) оценивали в моче уровень 6-сульфатоксимелатонина (6-COMT) два раза в сутки (за дневной и ночной период времени) и соотношение ночного и дневного уровня. Необходимость измерения именно метаболита мелатонина, а не его концентрации в крови

обусловлена необходимостью сохранения режима сна и бодрствования. Количество данного вещества в моче давало возможность судить об уровне эпифизарного мелатонина в крови, для которого 6-СОМТ является устойчивым метаболитом.

Статистическая обработка данных

Статистическая использованием обработка данных проводилась с программы Excel 2007. Для каждого показателя вычисляли среднее значение и ошибку среднего ($M \pm m$). Для определения достоверности отличий величин применяли непараметрический критерий U Манни – Уитни при $p \leq 0,05$ и угловое преобразование Фишера для оценки значимости долей различий (односторонний критерий) p_1 и двусторонний критерий p_2 . Дисперсионный анализ применялся для оценки суточной динамики метаболита мелатонина. Однородность групп по анализируемым показателям оценивалась на основе коэффициента вариации. При его величине менее 33% группа считается однородной по изучаемому показателю. При многочисленности сравнений использовалась поправка Бонферрони.

Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. Оценка влияния сопутствующей патологии на течение ОКС

Три группы пациентов с ОКС отличались между собой частотой приема медикаментозных препаратов. Так пациенты группы ОКС3 реже получали β -блокаторы и блокаторы АПФ, но чаще назначались мочегонные. Антагонисты кальция реже получали пациенты с ОКС1. Во всех трех группах наиболее часто подвергалась стентированию 1 КА (инфарктзависимая), но множественность поражения КА чаще наблюдалась у пациентов в группе ОКС3. Осложнения ОКС чаще наблюдались в группе ОКС1. Снижение ФВ по сравнению с контролем и АГ было одинаково во всех 3 группах, но не достигало критических значений (менее 33% ФВ). Уровень мочевины и креатинина были выше, если сравнивать ее с контрольной группой, но не выходили за рамки нормальных значений (критерий исключения). Следует отметить повышение СРБ максимально у пациентов в группе ОКС3. При анализе липидного профиля отмечено повышение уровня общего холестерина при сохранности баланса ЛП. Наиболее значимые изменения ночного профиля отмечено у пациентов в группе ОКС2. Таким образом, полученные результаты анализа указывают на то, что сопутствующая патология влияет на особенности реализации ОКС и формирует клинико-лабораторные особенности течения ОКС.

3.1.1. Исследование частот полиморфизмов генов у пациентов с ОКС

Таблица 3 – Частотные характеристики полиморфных маркеров изучаемых генов

Ген <i>ITGB3T/C (rs5918)</i>							
Группы	Аллель		Генотип			Расчет	Сдвиг равновесия Харди – Вайнберга
	<i>T</i>	<i>C</i>	<i>CC</i>	<i>TT</i>	<i>CT</i>		
Сравнения (n = 51)	0,843	0,157	0,02	0,705	0,275	0,265	нд
ОКС (n = 102)	0,837	0,136	0,04	0,715	0,245	0,273	нд
P	нд	нд	нд	нд	нд		

Продолжение таблицы 3

<i>Ген PPARG C/G (rs1801282)</i>							
	аллель		генотип			расчет	
	<i>G</i>	<i>C</i>	<i>GG</i>	<i>CC</i>	<i>CG</i>	<i>CG</i>	
Сравнения	0,176	0,824	0,02	0,686	0,312	0,290	нд
ОКС	0,162	0,868	0,049	0,725	0,226	0,220	нд
P	нд	нд	нд	нд	нд		
<i>Ген CYP11B2 C/T (rs28491316)</i>							
	аллель		генотип			расчет	
	<i>C</i>	<i>T</i>	<i>CC</i>	<i>TT</i>	<i>CT</i>	<i>CT</i>	
Сравнения	0,637	0,362	0,333	0,059	0,608	0,463	+
ОКС	0,635	0,365	0,303	0,049	0,666	0,464	+
P	нд	нд	нд	нд	нд		
<i>Ген MTNR1B C/G (rs10830963)</i>							
	аллель		генотип			расчет	
	<i>C</i>	<i>G</i>	<i>CC</i>	<i>GG</i>	<i>CG</i>	<i>CG</i>	
Сравнения	0,676	0,324	0,49	0,137	0,373	0,438	нд
Окс	0,632	0,368	0,392	0,128	0,480	0,465	нд
Аргумент	нд	нд	1,17	нд	1,25		
p2			0,24		0,22		
<i>Ген MTNR1A C/T (rs34532313)</i>							
	аллель		генотип			расчет	
	<i>C</i>	<i>T</i>	<i>TT</i>	<i>CC</i>	<i>CT</i>	<i>CT</i>	
Сравнения	0,833	0,167	0,039	0,706	0,255	0,278	нд
ОКС	0,872	0,128	0,04	0,775	0,176	0,223	нд
Аргумент					1,11		
p2	нд	нд	нд	нд	0,37		
<i>ген MTNR1A T/A (rs13140012)</i>							
	аллель		генотип			расчет	
	<i>T</i>	<i>A</i>	<i>TT</i>	<i>AA</i>	<i>TA</i>	<i>TA</i>	
Сравнения	0,627	0,373	0,352	0,098	0,550	0,468	нд
ОКС	0,675	0,325	0,460	0,11	0,43	0,439	нд
Аргумент			1,29		1,4		
p1	нд	нд	0,1	нд	0,081		
Примечание – нд – недействительно, + – есть сдвиг равновесия							

Выполнив исследование основных характеристик полиморфизмов генов, мы пришли к выводу, что в группе, состоящих из ста двух пациентов, с острым коронарным синдромом, но достоверно отличался при $p \leq 0,05$ только полиморфизм гена – *Per2*. Расчет отношения шансов (OR) у пациентов с ОКС по гетерозиготному генотипу *CG* гена *Per2 C>G (rs934945)* на уровне 95% значимости не позволил установить его влияние на формирование ОКС на данном уровне значимости, так как нижняя граница доверительного интервала менее 1. $OR = 2,038(0,8845–4,6937)$. Относительный риск (RR) для данного генотипа составил 1,233 при 95% значимости (0,991–1,536). При этом генотип *CC* гена *Per2 C>G (rs934945)* обладает защитным действием ($OR = 0,490$). Далее в работе оценен вклад генотипов гена *Per2 C>G (rs934945)* в особенности формирования и развития ОКС. Учитывая малочисленность генотипа *GG* он объединен с генотипом *CG* (Таблица 4).

Таблица 4 – Частота генотипов и аллелей гена *Per2 C>G (rs934945)* и *Per3 rs2640908*

Группа	Аллели		Генотипы		
	<i>C</i>	<i>G</i>	<i>CC</i>	<i>GG</i>	<i>CG</i>
<i>Per2 (rs934945)</i>					
Сравнения, n = 51	0,902	0,098	0,824*	0,02	0,156
ОКС n = 102	0,848	0,152	0,696	0	0,304*
Аргумент	–	–	1,75	–	2,06
$p \leq 0,05$	НД	НД	0,04	НД	0,02
<i>Per3 (rs2640908)</i>					
Сравнения n = 51	0,1	0	0,1	0	0
ОКС n = 102	0,986	0,014	0,971	0,029	0
$p \leq 0,05$	НД	НД	НД	НД	НД
Примечание – $p \leq 0,05$, НД – недействительно					

По данным Таблицы 5 у пациентов при наличии полиморфного маркера *G* гена *Per2* отмечено достоверно более высокие цифры уровня тропонина, имеет место нарушение суточного профиля АД. Повышен процент найтпикеров и понижен

циркадный индекс для диастолического артериального давления. В этой же группе наблюдается более высокий процент пациентов, страдающих сахарным диабетом.

Таблица 5 – Клинико-лабораторные особенности течения ОКС (n = 102) у пациентов с полиморфизмом гена *Per2 C/G (rs934945)*

Показатели	Генотип <i>CC</i> , n = 71	Генотип <i>CG+GG</i> , n = 31
Мужчин, %	70	75
Возраст (лет)	61,33±1,48	62,78±1,53
ИМТ, кг/м ²	27,58±0,70	25,55±0,54
Тропонин I, нг/мл	5,42±1,29	14,57±6,37*
Подъем ST, % пациентов	94,20%	84,38%
Множественность поражения КА, % пациентов	2,90%	3,13%
Нондипперы и найтпикеры, % пациентов	Нондиппер 50,72% Найтпикер 14,49%	Нондиппер 31,25% Найтпикер 21,88%*
СРБ, мг/л	22,21±4,54	28,79±8,77
НВА2, %	6,04±0,15	7,93±1,48
ЦИадс	1,11±0,02	1,17±0,05
ЦИадд	1,04±0,02	1,00±0,03
Нагрузка временем АДс, %	7,51±2,00	6,59±2,26
Нагрузка площадью АДс, %	23,29±9,08*	14,81±7,45
Нагрузка временем АДд, %	8,25±1,68	7,97±1,91
Нагрузка площадью АДд, %	13,36±3,33	12,44±3,31
ЛПНП, ммоль/л	3,70±0,14	3,80±0,21
ЛПВП, ммоль/л	1,23±0,04	1,27±0,08
ТГ, ммоль/л	1,62±0,09	1,73±0,11
Калий, ммоль/л	4,20±0,05	4,23±0,10
Натрий, ммоль/л	134,43±0,79	136,22±1,19
Осложнения, % пациентов	65,22%	53,13
АГ, % пациентов	75,36%	84,38%
СД, % пациентов	10,14%	31,25%*
Примечание – * – достоверность отличия, p ≤ 0,05		

То, что полиморфизм *CG* гена *Per2* имеет достоверно более высокую частоту встречаемости у пациентов с ОКС по сравнению с группой сравнения имеет значение для дальнейшего анализа динамики уровня метаболита мелатонина у пациентов с ОКС. Дело в том, что в литературе отмечается связь данного полиморфизма гена с развитием депрессии [Liu J. J. et al., 2015; Pereira P. A. et al., 2016].

3.1.2. Влияние полиморфных маркеров изучаемых генов на гемодинамику (нелинейный анализ) и фенотип течения ОКС

В работе проведен сравнительный анализ влияния полиморфных маркеров генов на хроноструктуру суточного профиля АД и ЧСС по данным нелинейного анализа.

Таблица 6 – Полиморфизм гена *ITGB3rs5918* (ТТ/ТС+СС) ($M \pm m$) (нелинейный анализ)

<i>Показатель</i>	<i>ТТ (N = 71)</i>	<i>ТС + СС (N = 30)</i>
Мезор		
САД, мм рт. ст.	114,80±1,57	117,37±2,29
ДАД, мм рт. ст.	73,71±0,94	73,93±1,36
ЧСС, уд/мин	66,49±1,19	66,39±2,19
Магнитуда		
САД, мм рт. ст.	27,76±2,18	25,54±2,01
ДАД, мм рт. ст.	18,23±0,92	19,57±1,49
ЧСС, уд/мин	14,99±0,88	13,84±1,10
Мощность (% ритма)		
САД, %	37,99±2,24	34,85±3,40
ДАД, %	33,52±2,15	37,95±2,74
ЧСС, %	41,68±2,26	49,17±3,18
Коэффициенты вариации		
САД, %	12,87	13,39
ДАД, %	11,42	11,72
ЧСС, %	14,16	14,37

Полученные результаты позволяют утверждать, что изучаемый полиморфизм гена интегрин- $\beta 3$ не оказывает системного влияния на регуляцию суточного профиля показателей центральной гемодинамики.

Таблица 7 –Полиморфизм гена *PPARG rs18011282 (CC/CG+GG)*. Показатели хроноструктуры суточного профиля САД, ДАД и ЧСС ($M \pm m$) (нелинейный анализ)

Показатель	CC (N = 74)	CG+GG (N = 27)
Мезор		
САД, мм рт. ст.	115,69 \pm 1,52	113,99 \pm 2,31
ДАД, мм рт. ст.	73,58 \pm 0,88	73,60 \pm 1,57
ЧСС, уд/мин	66,98 \pm 1,12	66,40 \pm 2,45
Магнитуда		
САД, мм рт. ст.	28,70 \pm 2,05	24,24 \pm 2,27
ДАД, мм рт. ст.	19,69 \pm 0,91	16,37 \pm 1,27
ЧСС, уд/мин	15,46 \pm 0,77	13,53 \pm 1,64
Мощность (% ритма)		
САД, %	37,99 \pm 2,21	36,04 \pm 3,53
ДАД, %	35,54 \pm 2,11	34,32 \pm 3,08
ЧСС, %	43,96 \pm 2,19	42,57 \pm 3,60
Коэффициенты вариации		
САД, %	12,55	13,90
ДАД, %	11,26	12,05
ЧСС, %	14,01	14,53
Циркадные индексы (ЦИ)		
САД, мм рт. ст.	1,14 \pm 0,03	1,10 \pm 0,04
ДАД, мм рт. ст.	1,03 \pm 0,02	1,04 \pm 0,03
ЧСС, уд/мин	1,44 \pm 0,03	1,42 \pm 0,04

Полученные результаты по оценки влияния полиморфизма гена *PPARGrs18011282* (CC, CG+GG) также демонстрируют отсутствие системного влияния на показатели гемодинамики.

Анализ данных Таблицы 8 выявил влияние изучаемого полиморфизма на мощность ритма. У пациентов с ОКС при наличии генотипа *TT+CT* гена *MTR1Ars34532313*. Наблюдался более высокий процент 24-часового ритма при регуляции ДАД, но оно не носило достоверный характер (p для углового преобразования Фишера составило 0,42).

Таблица 8 – Полиморфизм гена *MTR1Ars34532313*(*CC/TT+CT*) ($M \pm m$) (нелинейный анализ)

Показатель	CC (N = 76)	TT + CT (N = 25)
Мезор		
САД, мм рт. ст.	115,44±1,49	117,20±2,57
ДАД, мм рт. ст.	73,76±0,86	73,55±1,65
ЧСС, уд/мин	66,52±1,23	66,36±2,06
Магнитуда		
САД, мм рт. ст.	28,50±2,04	24,44±2,13
ДАД, мм рт. ст.	18,23±0,79	20,96±2,05
ЧСС, уд/мин	15,18±0,84	13,75±1,21
Мощность (% ритма)		
САД, %	35,59±2,17	39,52±3,62
ДАД, %	33,25±1,99	41,69±3,55
ЧСС, %	43,48±2,17	43,77±3,69
Коэффициенты вариации		
САД, %	12,81	13,46
ДАД, %	11,64	11,23
ЧСС, %	14,26	13,96

Продолжение таблицы 8

Показатель	CC (N = 76)	TT + CT (N = 25)
Циркадные индексы (ЦИ)		
САД, мм рт. ст.	1,12±0,03	1,17±0,05
ДАД, мм рт. ст.	1,03±0,02	1,04±0,03
ЧСС, уд/мин	1,43±0,03	1,43±0,04

Анализ данных Таблицы 9 указывает на влияние изучаемого полиморфизма на мощность 24 ритма для ЧСС, но отличия не носят достоверный характер (p_1 при угловом преобразовании Фишера составил 0,39). По остальным показателям хроноструктуры АД и ЧСС отличий при различных генотипах гена *MTNR1Brs310830963(CC/CG + GG)* выявлено не было.

Таблица 9 – Полиморфизм гена *MTNR1Brs310830963 (CC/CG + GG)* (M ± m) (нелинейный анализ)

Показатель	CC (N = 40)	CG + GG (N = 61)
Мезор		
САД, мм рт. ст.	115,53±2,24	115,71±1,60
ДАД, мм рт. ст.	73,29±1,11	73,92±1,03
ЧСС, уд/мин	67,74±1,86	65,81±1,25
Магнитуда		
САД, мм рт. ст.	28,31±1,88	26,82±2,41
ДАД, мм рт. ст.	20,63±1,33	17,81±0,94
ЧСС, уд/мин	15,13±1,41	14,66±0,72
Мощность (% ритма)		
САД, %	37,42±3,04	37,13±2,38
ДАД, %	37,19±2,68	33,58±2,27
ЧСС, %	38,99±3,00	46,80±2,31

Продолжение таблицы 9

Показатель	СС (N = 40)	CG + GG (N = 61)
Коэффициенты вариации		
САД, %	13,21	12,80
ДАД, %	11,74	11,45
ЧСС, %	13,97	14,36
Циркадные индексы (ЦИ)		
САД, мм рт. ст.	1,14±0,04	1,12±0,03
ДАД, мм рт. ст.	1,03±0,03	1,03±0,02
ЧСС, уд/мин	1,44±0,05	1,43±0,03

Данные Таблицы 10 позволяют утверждать об отсутствии системного влияния на гемодинамику полиморфизма гена *MTNR1Ars13140012*(TT/TA + AA).

Таблица 10 – Полиморфизм гена *MTNR1Ars13140012* (TT/TA + AA) (M ± m) (нелинейный анализ)

Показатель	TT (N = 47)	TA + AA (N = 54)
Мезор		
САД, мм рт. ст.	115,31±2,07	115,87±1,66
ДАД, мм рт. ст.	73,75±1,08	73,57±1,08
ЧСС, уд/мин	64,98±1,33	67,48±1,59
Магнитуда		
САД, мм рт. ст.	28,00±1,96	26,47±2,54
ДАД, мм рт. ст.	19,66±0,97	17,93±1,17
ЧСС, уд/мин	16,66±1,10	13,14±0,85
Мощность (% ритма)		
САД, %	36,49±2,72	37,30±2,55
ДАД, %	34,68±2,70	34,87±2,18
ЧСС, %	44,60±2,73	42,09±2,50

Продолжение таблицы 10

Показатель	ТТ (N = 47)	ТА + АА (N = 54)
Коэффициенты вариации		
САД, %	12,53	13,21
ДАД, %	11,44	11,57
ЧСС, %	14,47	14,04
Циркадные индексы (ЦИ)		
САД, мм рт. ст.	1,11±0,03	1,15±0,03
ДАД, мм рт. ст.	1,05±0,02	1,02±0,02
ЧСС, уд/мин	1,49±0,04	1,39±0,03

Полиморфизм гена *CYP11B2rs28491316* (CC/CT + TT) по данным Таблицы 11 не влияет на системную регуляцию деятельностью сердечно-сосудистой системы.

Таблица 11 – Полиморфизм гена *CYP11B2rs28491316* (CC/CT + TT) (M ± m) (нелинейный анализ)

Показатель	CC (N = 27)	CT + TT (N = 74)
Мезор		
САД, мм рт. ст.	120,06±2,50	114,15±1,50
ДАД, мм рт. ст.	73,59±1,49	73,87±0,87
ЧСС, уд/мин	67,12±1,91	66,37±1,26
Магнитуда		
САД, мм рт. ст.	28,99±3,03	27,06±1,94
ДАД, мм рт. ст.	19,07±1,35	18,85±0,95
ЧСС, уд/мин	15,72±1,22	14,74±0,87
Мощность (% ритма)		
САД, %	38,64±3,03	36,91±2,29
ДАД, %	37,61±3,32	33,70±2,01
ЧСС, %	45,49±3,92	43,40±2,13

Продолжение таблицы 11

Показатель	CC (N = 27)	CT + TT (N = 74)
Коэффициенты вариации		
САД, %	12,86	13,09
ДАД, %	11,68	11,58
ЧСС, %	14,10	14,27
Циркадные индексы (ЦИ)		
САД, мм рт. ст.	1,15±0,05	1,12±0,03
ДАД, мм рт. ст.	1,05±0,03	1,02±0,02
ЧСС, уд/мин	1,42±0,04	1,44±0,03

Данный ген *Per3* относится к часовым генам. По данным Таблицы 12 регистрируется различия между генотипами *CC/CG+GG* по показателю магнитуды для ЧСС (выше у пациентов с генотипом *CC*) и мощности ритма (выше у пациентов с генотипом *CC*). Однако из-за малочисленности пациентов с полиморфизмом *G* определение достоверности отличий не проводилась.

Таблица 12 – Полиморфизм гена *PER3 rs150812083(CC/CG + GG)* (M ± m) (нелинейный анализ)

Показатель	CC (N = 98)	CG + GG (N = 3)
Мезор		
САД, мм рт. ст.	115,73±1,32	110,54±9,46
ДАД, мм рт. ст.	73,60±0,76	70,80±5,34
ЧСС, уд/мин	66,75±1,08	60,60±0,94
Магнитуда		
САД, мм рт. ст.	27,69±1,67	20,13±4,60
ДАД, мм рт. ст.	18,99±0,80	17,54±2,61
ЧСС, уд/мин	15,03±0,71	9,73±1,96

Продолжение таблицы 12

Показатель	CC (N = 98)	CG + GG (N = 3)
Мощность (% ритма)		
САД, %	37,55±1,91*	17,06±4,41
ДАД, %	35,29±1,76	29,31±8,80
ЧСС, %	43,92±1,89	34,30±11,58
Коэффициенты вариации		
САД, %	12,93	12,03
ДАД, %	11,52	11,77
ЧСС, %	14,13	15,90
Циркадные индексы (ЦИ)		
САД, мм рт. ст.	1,13±0,02	1,04±0,02
ДАД, мм рт. ст.	1,03±0,02	1,06±0,05
ЧСС, уд/мин	1,43±0,03	1,34±0,04
Примечание – $p \leq 0,05$ * – по сравнению с группой сравнения; • – отличия групп между собой		

В результате комплексной клинико-лабораторной оценки влияния изучаемых полиморфизмов указанных генов получены следующие результаты:

1. Для полиморфизма гена *ITGB3* rs5918 (TT, TC + CC). Генотип TT (n = 71):
 - достоверно чаще встречались нон-дипперы (52,11% против 30,0%, $p_2 = 0,019$);
 - выявлена более низкая нагрузка временем АДс% (5,85±1,66 против 10,37±3,35);
 - была ниже нагрузка площадью для АДс% (15,30±6,98 против 33,23±14,93*, $p_2 = 0,024$);
 - ниже процент пациентов с АГ (74,65% против 83,33%).
2. Для полиморфизма гена *PPARG* rs18011282 (CC, CG+GG), генотип CC (n = 74):
 - отмечено повышение СРБ мг/л (29,21±5,53* против 11,68±1,65);

– увеличена нагрузка площадью % АДс ($26,62 \pm 8,93$ против $4,19 \pm 2,00$ $p_2 = 0,001$);

– увеличена нагрузка площадью % АДд ($15,84 \pm 3,29^*$ против $4,70 \pm 1,66$ $p_2 = 0,047$).

3. Для полиморфизма гена *MTNR1A* rs34532313 (CC/TT+CT) Генотип CC ($n = 76$):

– отмечен более низкий уровень тропонина I нг/мл ($6,17 \pm 2,22$ против $14,39 \pm 5,90$);

– ниже была нагрузка площадью АДс % ($17,12 \pm 6,65$ против $31,28 \pm 17,69^*$);

– ниже СД % пациентов ($13,16\%$ против $28\%^*$, p_2 углового преобразования Фишера составило $0,049$).

В целом более худшие показатели наблюдались у пациентов с генотипом *TT + CT* данного гена.

4. Для полиморфизма гена *MTNR1B* rs10830963 (CC, CG + GG), генотип CC ($n = 40$):

– отмечен повышенный уровень ТГ ммоль/л ($1,76 \pm 0,12$ против $1,56 \pm 0,09$);

– но ниже процент пациентов с осложнениями ($47,50\%$ против $68,85\%$).

5. Для полиморфизма гена *CYP11B2* rs28491316 (CC, CT + TT), генотип CC ($n = 27$):

– отмечен более высокий уровень СРБ мг/л ($31,32 \pm 9,9$ против $22,04 \pm 4,35$);

– отмечен более высокий уровень HbA1c% ($7,97 \pm 1,75$ против $6,16 \pm 0,15$).

3.1.3. Определение уровня 6-гидроксимелатонисульфата у пациентов с ОКС

При определении профиля секреции 6-гидроксимелатонинсульфата (данные Таблицы 6) демонстрируют возможность извращенного синтеза мелатонина (уровень повышен днем) в группе ОКС1.

По данным литературы это не может быть экстрапинеальный мелатонин, так как он выполняет паракринные функции и не повышает значительно уровень мелатонина в крови [Рудь Э. Г. и др., 2022; Сериков В. С. и др., 2016; Acuna-Castroviejo

D. et al., 2014]. В литературе имеются сведения о возможности значительного повышении мелатонина в дневное время при определенных видах депрессии [Haverich A. et al., 2019; Raygan, F. et al., 2019; Dominguez-Rodriguez A., 2022; Wang Y. et al., 2022]. Но в данном исследовании обследование на наличии данного вида патологии не проводилось. Мы можем только высказать предположение об изменении (извращении) хронотипа центральных регуляторных механизмов с участием мелатонина в условиях стресса при развитии ОКС. Однако в целом генез установленных изменений секреции метаболита мелатонина требует уточнения. Причем Рисунок 2, выполненный на основе дисперсионного анализа, указывает на значительный размах уровня метаболита мелатонина именно днем у пациентов в группе ОКС1 (от 5 нг/мл до 62 нг/мл). Ночной размах данного показателя был значительно ниже (от 5 нг/мл до 21 нг/мл).

Динамика метаболита мелатонина в группе ОКС2 (Рисунок 3) демонстрирует нормальный, но сниженный при сопоставлении с группой сравнения (Рисунок 4) ночной уровень мелатонина. Это снижение находится на достоверном уровне значимости ($p \leq 0,05$). Разница между ночным и дневным уровнем 6-гидроксимелатонинсульфата в группе ОКС2 составил 7,97 нг/мл против 51,77 нг/мл в группе сравнения. В связи с этим в группе ОКС2 повышен индекс ночь/день для метаболита мелатонина по сравнению с группой ОКС1, но он достоверно ниже данного индекса в группе сравнения.

По данным литературы, «низкая продукция мелатонина и сдвиг фазы его секреции приводят к рассогласованию циркадных ритмов [Zisapel N., 2023]. Большую роль в этом играет обратная связь эпифиза с супрахиазмальными ядрами – недостаточное воздействие мелатонина приводит к укорочению периода ритмоводителя и к десинхронизации основных суточных ритмов в организме» [Рапопорт С. И., 2022; Haverich A. et al., 2019; Raygan, F. et al., 2019; Shramko V. S. et al., 2020]. Данные изменения могут возникнуть на фоне системной активации гипоталамо-гипофизарной системы и являться ее отражением (антагонистические отношения с мелатонином).

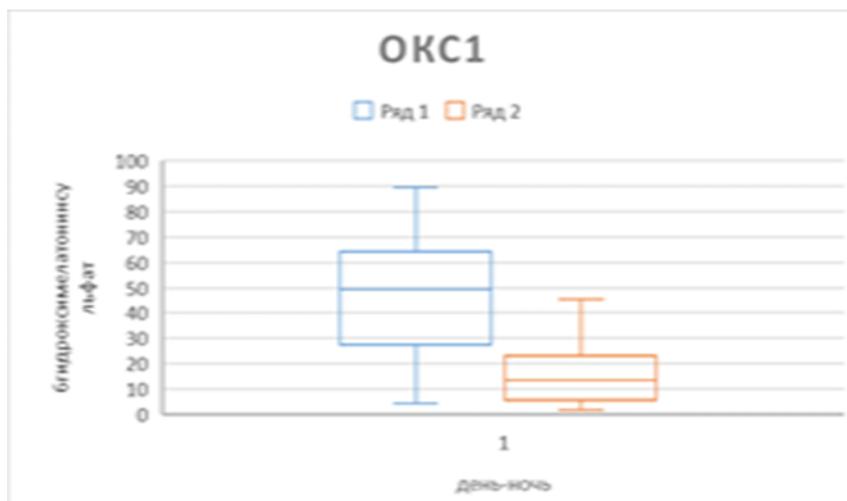


Рисунок 2

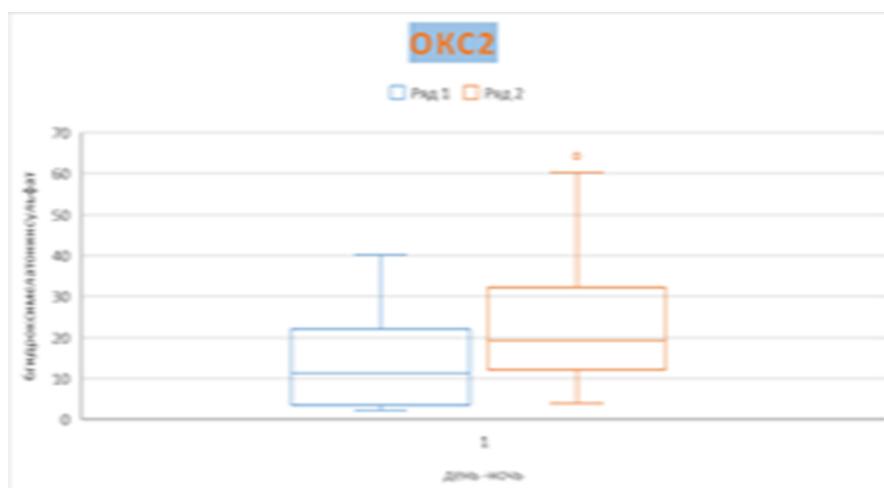


Рисунок 3

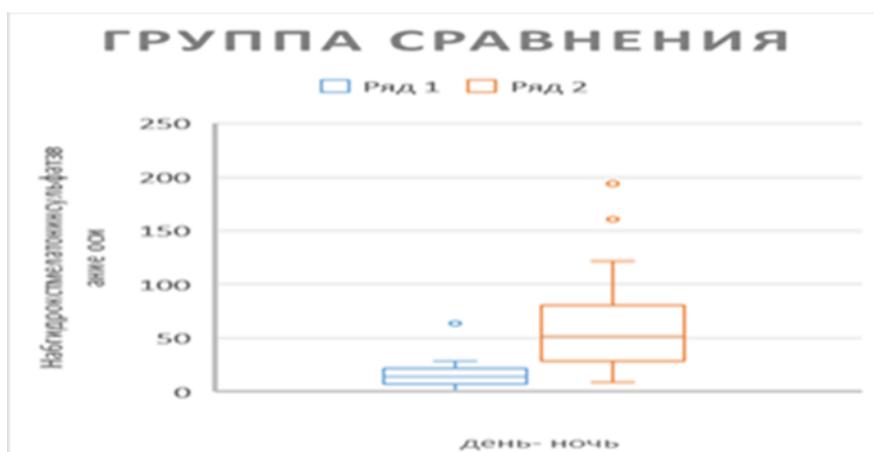


Рисунок 4

«При этом не будет происходить переход на ночной тип клеточного метаболизма, что сопровождается изменениями со стороны углеводного и жирового обмена с формированием атерогенного эффекта в том числе и за счет формирования дисфункции эндотелия» [Рапопорт С. И., 2022; Solin A. V. et al., 2017]. Экзогенное

введение мелатонина у крыс купировало реперфузионные осложнения при ОКС [Diez E. R. et al., 2013; Dominguez-Rodriguez A. et al., 2023; Gul-Kahraman R. et al., 2019], в том числе за счет нормализации деятельности митохондрий [Pandi-Perumal S. R. et al., 2017; Yu L. M. et al., 2021]. Таким образом, для определения целесообразности применения экзогенного мелатонина или его агонистов при развитии ОКС необходимо проведение дополнительных исследований с определением уровня и характера нарушений регуляторных воздействий со стороны гипоталамо-гипофизарной системы. Они могут быть обусловлены стрессом или депрессивными расстройствами психики у пациентов. В последнем случае изменения уровня мелатонина, в том числе его дневное повышение, является вторичным по отношению к центральным механизмам регуляции внутреннего состояния организма. Если основным механизмом нарушения (снижение) синтеза мелатонина является стресс, то применение мелатонина и его агонистов является патогенетически обоснованным.

Таблица 13 – Экскреция 6-гидроксиломелатонин сульфата с мочой нг/мл

Экскреция 6-гидроксиломелатонин сульфата с мочой нг/мл	ОКС 1, n = 18	ОКС2, n = 33	Группа сравнения, n = 27
День	49,16±4,5	14,75±2,06	12,65±2,41
Ночь	14,62±3,17	22,72±2,53	64,42±8,54*
Сутки	63,78 ±3,84	37,47±2,24	77,07±7,56*
Ночь/день	0,30	1,54	5,09*
<i>Примечание</i> – Отличие от группы сравнения, * – между группами, p ≤ 0,05			

«Таким образом, проведенный нами анализ частот полиморфных маркеров гена *Per2* в сочетании с определением уровня метаболита мелатонина в моче объективизируют предпосылки для формирования аллостаза в том числе и гемодинамического у пациентов с ОКС при задействовании центральных механизмов регуляции. Это часового ген (*Per2*) и измененный уровень секреции мелатонина. Возможные механизмы стресс или депрессия» [Благоднаров М. Л. и др., 2024; Pereira P.A. et al., 2016].

3.2. Линейный и нелинейный анализ данных СМАД у пациентов с ОКС и АГ

По данным Таблицы 14 максимальное повышение АД при развитии ОКС наблюдалось у пациентов с ОКС3. Нагрузка АДс временем была выше у пациентов ОКС2 и АГ. Нагрузка площадью у пациентов ОКС2 и ОКС3. Нагрузка временем для АДд была выше у пациентов с ОКС2 и АГ, а площадью с ОКС2. Следует отметить, что наиболее значимое изменение ЦИ во всех группах отмечено для АДд.

Таблица 14 – Показатели линейного анализа

Показатель	Группа				
	сравнения (n = 50)	ОКС 1 (n = 50)	ОКС 2 (n = 50)	ОКС3 (n = 50)	АГ (n = 72)
1	2	3	4	5	6
АДс макс	136,32±1,93	136,00±2,28	149,38±2,94	174,12±3,70*	–
АДд макс	89,14±1,87	87,18±1,69	95,40±2,12	96,64±1,56	–
СТАДм	0,65	0,63	0,63	0,55*	–
АДс мин	85,00±1,30	83,70±1,34	91,48±1,76	114,46±1,95*	–
АДд мин	50,00±0,92	48,94±1,01	55,58±1,50	70,52±1,80*	–
СТАДмин	0,58	0,57	0,6	0,61	–
АДс день, мм рт. ст.	112,92±1,24	110,98±1,14	117,92±2,02	126,76±1,49	139,15±1,33*
АДд ночь, мм рт. ст.	75,90±1,66	69,32±0,83	115,12±2,40	107,26±3,81	124,67±2,06
ЧСС макс	80,82±2,62	78,10±1,47	82,06±1,81	82,70±1,15	НД
ЧСС мин	56,08±1,17	53,00±1,36	54,70±1,22	63,80±1,17	НД
АДд день, мм рт. ст.	72,76±1,27	69,32±0,83	75,38±1,47	77,70±1,12	81,33±1,24
АДд ночь, мм рт. ст.	60,78±0,87	61,88±1,51	72,36±1,51	88,20±3,44*	68,98±1,40
ЧСС макс–мин	45,74*	25,55±1,38	27,36±1,49	18,9±1,16	–
Нагрузка временем АДс, %	1,58±0,45	1,10±0,37	16,44±3,00*	8,64±2,74	59,3±4,2*
Нагрузка площадью АДс, %	1,70±0,49	0,14±0,06	21,76±6,11*	29,54±12,54*	13,2±3,4
ДП у.е.	82,74	106,0	122,26	147,29*	98,4
СТАД (0,618)	0,64	0,62	0,62	0,61	0,55
Среднее АДс, мм рт. ст.	110,18±1,21	109,48±1,21	117,80±2,06	128,86±2,81*	136,6±1,84*
Среднее АДд, мм рт. ст.	71,46±0,95	67,92±0,82	74,14±1,46	77,78±1,09	78,8±1,66

Продолжение таблицы 14

<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>	<i>5</i>	<i>6</i>
Нагрузка временем для АДд, %	3±0,53	1,72±0,48	18,86±2,94*	7,40±1,94	40,56±4,36*
ЧСС среднее	75,10±1,25	63,26±1,23	66,22±1,34	70,48±1,11	72,57±1,46
Нагрузка площадью для АДд, %	1,70±0,49	2,42±0,95	34,90±14,84*	11,20±3,32	6,4±1,1
ЦИАДс	1,17 (100%)	1,1 (94%)	1,02 (87%)*	1,17 (100%)	1,05 (88%)*
ЦИАДд	1,2 (100%)	1,11 (93%)	1,04 (87%)*	0,88 (73%)*	1,03 (86%)*
Примечание – $p \leq 0,05$, * – с группой сравнения					

Показатели нелинейного анализа (Таблица 15) демонстрируют снижение процента 24 часового ритма во всех группах с ОКС, что указывает на изменение нейрогуморальной регуляции, что подтверждается данными по определению динамики метаболита мелатонина.

Данные изменения в сочетании с увеличением нагрузкой площадью, особенно для АДд, повышением размаха колебания, снижении ЦИ также особенно для АДд подтверждают тот факт, что регуляции гемодинамики осуществляется не в рамках гомеостаза, а носят аллостатический характер. То, что при этом сохраняется нормальное значение СТАД говорит об остром характере данных изменений (не затронуты условия перфузии).

Крайне важно, что уровень коэффициента вариации (Таблица 15) указывают на однородность групп (менее 33%) по изучаемым показателям (данные изменения не могут формироваться за счет неоднородности групп по изучаемым показателям).

«Таким образом, с помощью линейного и нелинейного анализа, а также используя интегративные показатели (ДП) удалось выявить доминирование общих отличий у пациентов с ОКС от группы сравнения, что расценено как проявление гемодинамического аллостаза» [Благонравов М. Л. и др., 2024]. Так как не отмечено изменение СТАД, данные изменения можно расценить как острые. Этим пациенты отличаются от пациентов с АГ, у которых гемодинамический аллостаз носит хронический характер.

Таблица 15 – Показатели хроноструктуры суточного профиля АДс, АДд и ЧСС (M ± m) (нелинейный анализ)

Показатель	Группа сравнения (N = 30)	ОКС 1 (N = 50)	ОКС 2 (N = 50)	ОКС 3 (N = 50)	АГ (N = 72)
Мезор					
АДс, мм рт. ст.	114,36±1,00	107,76±1,25	117,76±1,98	123,3±1,62	137,8±2,28*
АДд, мм рт. ст.	71,15±1,52	66,72±0,63	75,01±1,39	74,65±0,97	77,98±1,08
ЧСС, уд/мин	72,16±1,05	63,36±1,39	65,66±1,31	64,5±1,05	74,70±1,52
Магнитуда					
АДс, мм рт. ст.	18,06 ±1,60	18,83±0,69	33,02±1,75*	27,43±2,39	25,05±1,52
АДд, мм рт. ст.	15,5±0,95	14,33±0,64	22,43±1,07*	18,93±1,35	16,90±1,98
ЧСС, уд/мин	16,31±0,90	16,32±1,09	17,36±1,27	12,23±0,65	18,37±1,64
Мощность (% ритма)					
АДс, %	57,38±3,76*	35,93±2,62	36,99±2,19	34,91±2,59	39,32±2,73
АДд, %	51,07±2,27*	34,56±2,43	34,95±2,5	31,94±2,32	35,18±1,64
ЧСС, %	53,95±5,53	43,04±2,42	41,76±2,6	43,39±2,79	47,72±1,43
Коэффициенты вариации					
АДс, %	6	7,9	12,49	16,15	7
АДд, %	8	8,34	13,97	10,10	11
ЧСС, %	10	13,95	14,6	12,20	10
Примечание – $p \leq 0,05$ * – по сравнению с группой сравнения; • – отличия групп между собой					

3.3. Оценка ИАН у пациентов с ОКС

Расчет ИАН на основе биомаркеров позволил установить выраженную аллостатическую нагрузку у пациентов с ОКС3 (5 баллов имели 20% пациентов), умеренную нагрузку в 3-4 балла у 54% пациентов с ОКС3 и 24% пациентов с ОКС2. Пациенты с ОКС1 (без сопутствующей патологии) имели низкий уровень ИАН (1-2 балла 86% пациентов. Пациенты с ОКС2 имели сопоставимую нагрузку в 1-2 балла с пациентами с АГ (вторая группа сравнения). Таким образом, можно прийти к закономерному выводу, что механизмы формирования и развития АГ и СД 2-го типа у пациентов с ОКС участвуют и в формировании аллостатической нагрузки

на организм. Последний факт может иметь следствием увеличение биологического возраста пациентов.

Таблица 16 – Уровень ИАН по группам

ИАН (баллы)	Группа (% пациентов)				
	сравнения, n = 25	ОКС1	ОКС2	ОКС3	АГ [1]
0	44*	4	0	0	16,67
1-2	56	86*	76*	26	88,89*
3-4	0	10	24	54*×	7
5	0	0	0	20*×	0

Примечание – * – отличие с группой сравнения; × – отличия между группами ОКС, $p \leq 0,05$; [1] – [Зотова Т. Ю., Луканина А. А., Тюрина В. В., 2023]

В Таблице 17 представлены результаты сравнения липидного профиля пациентов с ОКС в сопоставлении с группой сравнения. Пациенты с ОКС имеют первый острый приступ коронарной недостаточности, и ранее им не назначались статины.

Таблица 17 – Липидный спектр у пациентов с ОКС (как отражение аллостатической нагрузки)

Показатели	Группы			
	сравнения	ОКС1	ОКС2	ОКС3
ЛПНП, ммоль/л	3,44±0,13	4,32±0,17	3,89±0,15	4,00±0,17
ЛПВП, ммоль/л	1,68±0,05	1,28±0,05	1,29±0,04	1,31±0,05
ТГ, ммоль/л	1,26±0,14	1,87±0,14	2,39±0,26*	1,54±0,08
Холестерин ммоль/л	3,44±0,15	5,90±0,21*	5,61±0,18	5,95±0,27*

Примечание – * – отличие с группой сравнения, $p \leq 0,05$

Полученные данные подтверждают тот факт, что у пациентов есть дислипидемия и она участвует в формировании аллостатической нагрузки на организм (является биомаркером). Однако основным фактором дислипидемии является не выраженный дисбаланс между ЛПВП и ЛПНП, а повышение уровня ТГ. Наибольший уровень ТГ отмечен у пациентов при сочетании ОКС с АГ (ОКС2), что подтверждает наличие метаболических эффектов при экспрессии генов РААС, которые ре-

ализуются не только в активации белков системы РААС, обеспечивающих повышение АД. В сочетании со снижением уровня мелатонина, скорее всего, за счет острого стресса, наличия нагрузки АДд, позволяет обсуждать роль ПНЖК (пальмитиновая) в патогенезе атеросклероза КА. Так при стрессе и снижении уровня мелатонина происходит изменения субстрата окисления в митохондриях [Титов В.Н., 2017] с жирных кислот на глюкозу. При этом пальмитиновая кислота перестает поступать в митохондрии и окисляется с образованием токсичных продуктов (обеспечивают дисфункцию эндотелия КА) и ТГ. При этом с учетом факта кровоснабжения КА в диастолу ведущим механизмом проникновения липидов в сосудистую стенку становится нагрузка в течении суток по данным СМАД именно диастолическим давлением. Полученные результаты требуют пересмотра тактики купирования дислипидемии у пациентов с ОКС.

3.4. Анализ вариабельности сердечного ритма у пациентов с ОКС

Оценка вариабельности сердечного ритма велась в двух направлениях:

1) оценка статистических показателей величины ЧСС в группе сравнения, пациентов с АГ (вторая группа сравнения) и пациентов с ОКС (уровень величины показателя ЧСС);

2) расчет на основе энтропии числа повторов ЧСС на коротких отрезках днем и ночью R - коэффициента вероятностного разнообразия ЧСС (интегративный уровень управления деятельностью сердечно-сосудистой системы).

Полученные данные свидетельствуют о выраженном снижении вариабельности ритма у пациентов с ОКС и АГ при сопоставлении с группой сравнения на уровне величины ЧСС. Интегративный уровень, определенный на основе коэффициента управления (R) остается неизменным у пациентов с ОКС. Это подтверждает применимость понятия аллостаза к отдельной функциональной системе в виде гемодинамического аллостаза.

Таблица 18 – Показателя variability сердечного ритма у пациентов с ОКС

Группа	R	Mean (мс)	SDNN (мс)	SDANN (мс)	SDNNI (мс)	rMSSD (мс)	pNN 50%
Сравнения, n = 25	0,339± 0,008	824,00± 78,0	130,00± 24,0*	122,0± 21,0*	48,00± 10,0	51,45± 7,45*	19,89± 9,45*
ОКС, n = 20	0,31± 0,01	886,57± 26,31	103,29± 4,98	88,07± 8,6	46,93± 4,98	27,64± 4,29	5,93± 2,5
АГ [1]	–	808,95± 26,21	100,9± 23,01	85,9± 18,6	58,5± 8,35	33,25± 9,9	–

Примечание – R – коэффициент управления вероятностным разнообразием ЧСС; [1] – [Зотова Т. Ю. и др., 2023]; * – $p \leq 0,05$

Глава 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Проведение эндоскопических процедур (стентирование) и операций (АКШ) по восстановлению проходимости коронарных артерий в первые 3 часа от развития ОКС привело к снижению летальности за счет уменьшения площади поражения миокарда и развития жизнеугрожающих осложнений. При этом наблюдается восстановление ритмической деятельности сердца, гемодинамических параметров в виде АД и ЧСС, что приводит к ложному представлению о восстановлении регуляции деятельности сердечно-сосудистой системы в рамках гомеостаза.

В то же время формирование функциональной деафферентации сердца при развитии ОКС, стресс, изменение нейрогормональной регуляции организма при сочетании ОКС с сопутствующей патологией в виде АГ (активация белков РААС), СД 2-го типа (инсулинорезистентность, гиперинсулинизм) создают предпосылки для развития аллостатических механизмов регуляции деятельностью сердечно-сосудистой системы с формированием гемодинамического аллостаза.

Проведение анализа данных СМАД у пациентов с ОКС с использованием линейного и нелинейного анализа (Таблицы 14, 15) позволило объективизировать показатели, позволяющие диагностировать аллостаз, в том числе и за счет изменения хронобиологической составляющей регуляции (снижение процента 24-часового ритма с преобладанием ультрадианных ритмов). Необходимо подчеркнуть, что именно нелинейный анализ, проведенный с использованием программы «хронофит» за счет обратного преобразование Фурье восстановил непрерывный характер динамики суточного АД, что позволяет объективизировать изменения характера управления деятельностью сердечно-сосудистой системы [Zotova T. et al., 2023].

Наличие сопутствующей патологии при ОКС в виде АГ и СД2-го типа влияют не только на фенотип заболевания (Таблица 1), но и имеют некоторые различия в показателях, отражающих гемодинамический аллостаз (Таблицы 14, 15) и аллостатическую нагрузку (Рисунок 5.)

Конкретно гемодинамический аллостаз формируется за счет:

1) формирования нагрузки временем и площадью АД;

- 2) снижения процента 24-часового ритма с формированием ультрадианных ритмов (отражение измененной нейрогуморальной регуляции);
- 3) увеличения размаха колебаний для АД (повышенная чувствительность системы);
- 4) снижения ЦИ для АД и изменение профиля АД.

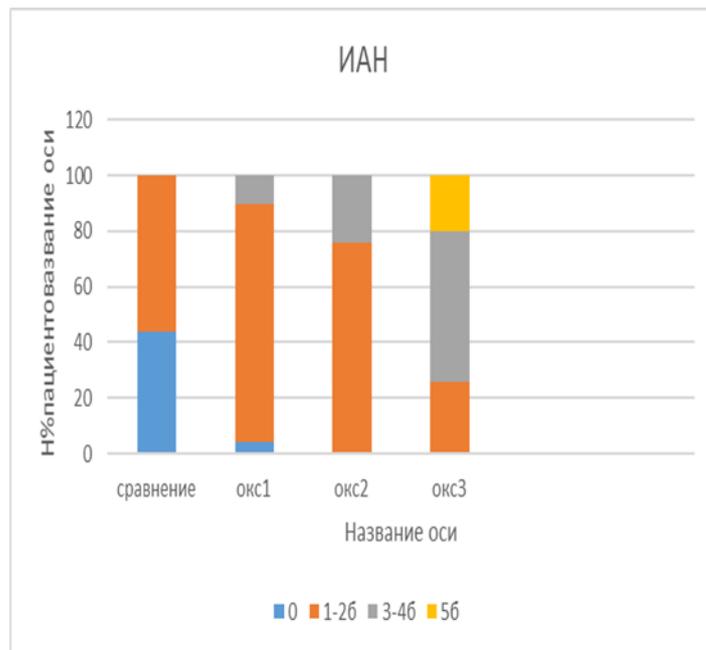


Рисунок 5 – ИАН у пациентов с ОКС

Все эти изменения регистрируются при доказанной однородности групп – коэффициент вариации менее 0,33. О том, что данные изменения являются острыми, свидетельствуют уровни ДП и СТАД. Хронический аллостаз наблюдается при развитии АГ (Таблица 14.).

Следует отдельно обсудить вопрос о правомочности применения понятия гемодинамического аллостаза. Оно основывается на возможности применения понятия аллостаза отдельно к сердечно-сосудистой системе. Наблюдаемые при этом биохимические изменения, отраженные в ИАН являются проявлениями измененной нейрогормональной регуляции (стресс, активация РААС, гиперинсулинизм). Нами был определен на основе вероятностных распределения по данным холтеровского мониторинга коэффициент управления вероятностным разнообразием

ЧСС, который отражает интегративный уровень управления (коэффициент не зависит от величины ЧСС, зависит только от повторяемости величин, на основе которых рассчитывается вероятность для каждой величины ЧСС и энтропия). Так как интегративный уровень регуляции ЧСС у пациентов с ОКС соответствует нормальным значениям ($0,31 \pm 0,01$ против $0,33 \pm 0,008$ в группе сравнения, Таблица 18), можно считать правомочность применения понятия аллостаза к отдельной функциональной системе.

Так как в данном исследовании предметом анализа была суточная динамика АД по данным СМАД, то в исследование включены полиморфизмы часовых генов (*Per2 C/G (rs934945)*, *Per3 (rs2640908)*), генов, обеспечивающих синтез белков – рецепторов к мелатонину (*MTNR1A (rs34532313)(C/T) (rs13140012)(T/A)*, *MTNR1B rs10830963(C.G)*). Также в исследование включены эффекторные гены, экспрессия которых зависит от активности часовых генов и уровня мелатонина [Атьков О. Ю., Горохова С. Г., 2019]. Полиморфизм гена *PPARG (rs18011282) (C/G)* отвечает за формирование инсулинорезистентность (аллель С). Аллель G обладает защитным действием. Полиморфизм гена альдостерон синтазы *CYP11B2 rs28491316 (C/T)* участвует в регуляции водно- солевого обмена. Также включен в исследование ген *ITGB3 rs5918 (T/C)*, отвечающий за синтез белка необратимой интеграции тромбоцитов – интегрин $\beta 3$.

При сравнительном анализе частот генотипов в группе пациентов с ОКС и в группе сравнения на достоверный уровень значимости отличий вышел генотип CG гена *PER2C>G (rs934945)* ($p = 0,02$) (Таблица 4). Данный ген по данным литературы активно экспрессируется в супрахиазматических ядрах гипоталамуса [Арушанян Э. Б., 2011]. Его минорный аллель (G) чаще встречается у пациентов с нарушениями сна и депрессивными расстройствами [Li Y. et al., 2015].

Необходимо отметить, что в литературе депрессия рассматривается как коморбидное состояние при ИБС [Незнанов Н. Г. и др., 2015]. У этих двух патологических процессов существуют общие звенья патогенеза в виде дислипидемий, изменений тромбоцитарного звена гемостаза, повышения уровня провоспалительных

цитокинов. Также при депрессии может наблюдаться извращенный синтез мелатонина, который наблюдался у 18 пациентов с ОКС (отмечено превалирование дневного уровня метаболита мелатонина над ночным (Таблица 13). Частота развития депрессий зависит и от уровня полиморфного маркера гена рецептора мелатонина *MTNR1A* [Demirkan A., 2016].

Действительно, генотип ТТ данного гена (*rs13140012*) на 10%-м уровне значимости чаще встречался у пациентов с ОКС при сопоставлении с группой сравнения (Таблица 3.). Данный результат может подтверждать участие мелатонина в формировании предрасположенности к депрессии. Однако в данном исследовании диагностика депрессии не входила в задачи исследования. В проведенных ранее исследованиях [Raygan F., Ostadmohammadi V., Bahmani F., Reiter R. J., Asemi Z., 2017] установлен факт снижения уровня мелатонина у пациентов с ИБС по сравнению со здоровыми в ночное время. Данное исследование подтверждает снижение синтеза мелатонина, но уже у пациентов с ОКС (Таблица 13.). Если обсуждать биологические эффекты мелатонина, то для пациентов с ОКС важным фактом является участие мелатонина в регуляции сократительной функции сердца его антиаритмическое и антистрессорное действие [Сериков В. С. и др., 2016]. Мелатонин, активно накапливаясь в митохондриях способствует включению в метаболизм пальмитиновой кислоты, устраняя тем самым возможность развития дислипидемии за счет повышения уровня ТГ. Их синтез возможен при условии ишемии миокарда и снижения мелатонина именно из пальмитиновой кислоты. При наличии нагрузки диастолическим давлением по данным СМАД (Таблица 14), повышения уровня ТГ в условиях снижения уровня мелатонина, патогенез развития атеросклероза коронарных артерий может формироваться именно за счет повышения уровня ТГ у пациентов с ОКС, так как изменений профиля ЛПВП и ЛПНН в данном исследовании у пациентов с ОКС зарегистрировано не было.

Таким образом, основываясь на результатах полученного исследования пациентам с ОКС при повышении уровня ТГ целесообразно рекомендовать назначе-

ние препаратов, снижающих ТГ (дибикора) в сочетании с мелатонином (при снижении его ночного уровня). Последний в состоянии восстановить метаболизм митохондрий даже в условиях стресса и способен устранять дислипидемию.

В проведенном исследовании с использованием суточной динамики АД (СМАД) несмотря на раннее стентирование КА доказана возможность формирования гемодинамического аллостаза и аллостатической нагрузки на организм, характеристики которых зависят от наличия сопутствующей патологии в виде АГ и СД2 типа. Основой для формирования аллостаза может быть как стресс (ОКС1), активация белков системы РААС (ОКС2), гиперинсулинизм (ОКС3). Кроме того, у пациентов с извращенным синтезом мелатонина и наличия полиморфных маркеров генов *Per2* (*rs934945*) (C/G) и гена *MTNR1A* (*rs13140012*)(T/A) можно ожидать развития депрессии как фактора формирования аллостаза.

Результатом проведенного исследования стало установление факта развития гемодинамического аллостаза, который носит острый характер (не произошло отклонение СТАД от «золотого сечения»). Данное состояние суточной динамики АД характеризуется существованием нагрузки временем и площадью, в основном, для АДд, которое сопровождается снижением показателей ДП, характерного для ишемического повреждения миокарда. Наиболее важным показателем, позволяющим диагностировать аллостаз должен быть признан измененный процент 24-ритма. Это обусловлено увеличением доли ультрадианных ритмов, сопровождающих нейрогормональные изменения при формировании ОКС и может быть следствием снижения уровня мелатонина в ночное время на фоне стресса. Помимо стресса, это может быть активация белков системы РААС при АГ и развитие инсулин резистентности и гиперинсулинизма. Именно эти изменения регуляции в состоянии сформировать гемодинамический аллостаз при ОКС. Кроме того, нейрогормональной основой гемодинамического аллостаза, помимо стресса, можно считать центральную дисфункцию синтеза мелатонина, которая связана не только со снижением ночного синтеза как ответа на стресс (сохранена функциональная обратная связь), но и в извращение его синтеза с увеличением уровня в дневное время. В

литературе обсуждается возможность формирования данной ситуации при развитии депрессивных расстройств. Возможную роль в развитии данного состояния при формировании ОКС подтверждается статистически значимыми изменениями частот полиморфного маркера гена *Per2 C/G (rs934945)*. Для данного вида расстройств характерно нарушение обратной связи между АКТГ и уровнем мелатонина, что и обуславливает возможность его повышения. Нарушение синтеза мелатонина в ночное время можно связать с формированием атерогенного эффекта за счет накопления метаболитов пальмитиновой кислоты. В норме эта кислота проникает внутрь митохондрий и проходит окисление с образованием значительного количества АТФ [Титов В. Н. и др., 2016, 2017]. Но в условиях ишемии, стресса, гиперинсулинизма митохондрии начинают использовать в качестве субстрата глюкозу, а метаболизм пальмитиновой кислоты идет по пути формирования токсичных продуктов, обеспечивающих развитие дисфункции эндотелия коронарных артерий. Правомочность данного заключения подтверждаются результатами анализа липидного спектра у пациентов с ОКС (Таблица 17). Наблюдается нормальное соотношение ЛПНП и ЛПВП при умеренном повышении общего холестерина. Однако результаты КАГ подтверждают наличие коронарного атеросклероза, требующего реконструкции КА. Таким образом, основным направлением в коррекции дислипидемии может являться не назначение статинов, а использование препаратов, снижающих повышенный уровень ТГ и пальмитиновой кислоты у пациентов с ИБС (дибикор). К использованию можно рекомендовать мелатонин и его агонисты у пациентов со сниженным уровнем ночного мелатонина. Роль депрессивных расстройств в формировании дислипидемий и ОКС требует дальнейшего изучения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Итоги выполненного исследования

1. Выполненное исследование позволило определить особенности течения ОКС в зависимости от сопутствующей патологии. Так, наиболее неблагоприятные изменения величин и суточного профиля АД, а также показателей гемодинамического аллостаза имеют пациенты в группе ОКС3 (СД 2-го типа). Группы отличались частотой приема медикаментозных препаратов. Пациенты группы ОКС3 реже получали β -блокаторы и блокаторы АПФ, но чаще мочегонные. Антагонисты кальция реже назначались пациентам с ОКС1: β -блокаторы ОКС1 – 94%, ОКС2 – 92%, ОКС3 – 30%; блокаторы АПФ ОКС1 – 58%, ОКС2 – 78%, ОКС3 – 16%; мочегонные ОКС1 – 32%, ОКС2 – 30%, ОКС3 – 60%, антагонисты кальция ОКС1 – 12%, ОКС2 – 42%, ОКС3 – 20%; во всех трех группах наиболее часто подвергалась стентированию 1 КА (инфарктзависимая), но множественность поражения КА чаще наблюдалась:

- у пациентов в группе ОКС3: ОКС1 – 2%, ОКС2 – 2%, ОКС3 – 10%;
- осложнения ОКС чаще наблюдалось в группе ОКС1: ОКС1 – 76%, ОКС2 – 74%, ОКС3 – 24%;
- снижение ФВ по сравнению с контролем и АГ было одинаково во всех 3 группах, но не достигало критических значений (менее 33%): ОКС1 – $50,52 \pm 1,00$; ОКС2 – $50,54 \pm 1,09$; ОКС3 – $49,38 \pm 1,07$.

2. Анализ характера суточной динамики АД (линейный и нелинейный) в сочетании с интегративными показателями позволяют расценить состояние гемодинамики пациентов с ОКС после проведенного стентирования как острый гемодинамический аллостаз. При этом отмечено сохранение интегративного уровня управления вероятностным разнообразием ЧСС, определенного на основе энтропийного анализа (R-коэффициент управления $0,31 \pm 0,01$ против $0,33 \pm 0,008$ в группе сравнения).

3. Определение ИАН указывает на особое значение для развития аллостатической нагрузки на организм механизмов формирования сопутствующей патологии в виде СД 2-го типа и АГ. Наиболее высокий ИАН, несмотря на проведенное стентирование КА, наблюдается у пациентов с ОКС в сочетании с СД 2-го типа.

4. Изучение суточной динамики метаболита мелатонина установило возможность различных дисрегуляторных изменений как в сторону повышения дневной секреции мелатонина, так и в сторону снижения его ночного уровня. Полученные данные подтверждают участие центральных нейрогуморальных механизмов в формировании гемодинамического аллостаза.

5. Изменение частотных характеристик полиморфного минорного маркера гена *Per2 C>G (rs934945)*, наличие пациентов с извращенным синтезом мелатонина позволяет предположить возможное участие депрессивных расстройств психики и связанных с ними нарушений нейрогормональной регуляции в формировании гемодинамического аллостаза и аллостатической нагрузки на организм.

6. Анализ показателей гемодинамического аллостаза в сочетании с определением уровня ЛП и ТГ, снижением ночного уровня мелатонина требуют обратить внимание на изменение показателей нагрузки площадью для АДд и снижения ЦИ для АДд во всех 3 группах пациентов с ОКС как возможного механизма формирования поражения КА при ОКС.

Практические рекомендации

Полученные результаты исследования подтверждают формирование острого гемодинамического аллостаза у пациентов с ОКС несмотря на проведенное стентирование КА. В связи с этим патогенетически обосновано применение корректирующей терапии уровня ночного мелатонина у пациентов с его снижением. Определение полиморфного маркера гена *Per2 C>G (rs934945)* позволит прогнозировать возможность развития центральной нейрогормональной дисфункции и возможности формирования депрессивных расстройств.

Перспективы дальнейшей разработки темы

Дальнейшие исследования могут быть направлены на установление времени существования острого гемодинамического аллостаза при ОКС, роли нейрогормональной дисфункции и ее коррекции, на изучение роли мелатонина в снижении

уровня ПНЖК и поиска препаратов, нормализующих метаболизм этих кислот в митохондриях.

Список работ, опубликованных автором по теме диссертации

1. Зотова, Т. Ю. Оценка индекса аллостатической нагрузки у пациентов с артериальной гипертензией без метаболического синдрома на фоне применения адекватной гипотензивной терапии / Т. Ю. Зотова, А. А. Луканина, **В. В. Тюрина** // **Российский кардиологический журнал**. – 2022. – Том 27. – № S6. – Р. 8.

2. Зотова, Т. Ю. Индекс аллостатической нагрузки у пациентов с АГ / Т. Ю. Зотова, А. А. Луканина, **В. В. Тюрина** // **Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание**. – 2023. – Том 17. – № 2. – С. 135–138. DOI: 10.24412/2075-4094-2023-2-3-6

3. Зотова, Т. Ю. Анализ хроноструктуры вариабельности сердечного ритма у пациентов с артериальной гипертензией в зависимости от возраста / Т. Ю. Зотова, А. А. Луканина, **В. В. Тюрина** // **Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание**. – 2023. Том 17. – № 4. – С. 94–102. DOI 10.24412/2075-4094-2023-4-3-2

4. Zotova, T. Features of allostatic load in patients with essential hypertension without metabolic syndrome depending on the nature of nighttime decreases in blood pressure / T. Zotova, A. Lukanina, M. Blagonravov, **V. Tyurina**, V. Goryachev, A. Bryk, A. Sklifasovskaya, A. Kurlaeva // **Diagnostics**. – 2023. – Vol. 13. – N 23: 3553. DOI: 10.3390/diagnostics13233553

5. Благонравов, М.Л. Особенности суточной динамики 6-гидроксимелатонинсульфата у пациентов с острым коронарным синдромом / М. Л. Благонравов, А. А. Брык, Т. Ю. Зотова, **В. В. Тюрина**, А. Г. Комарова // **Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание**. – 2024. – Том 18. – № 3. – С. 74-83. DOI 10.24412/2075-4094-2024-3-3-1

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ОКС – острая коронарная недостаточность

АГ – артериальная гипертензия

ИМТ – индекс массы тела

ОТ – окружность талии

ПЦР – полимеразная цепная реакция

РААС – ренин-ангиотензиноподостеронозная система

СМАД – суточное мониторирование артериального давления

СТАД – структурная точка АД

СД – сахарный диабет

СД2типа – сахарный диабет 2-го типа

ЦИ – циркадный индекс

ДП – двойное произведение (индекс Робинсона)

ПНЖК – полиненасыщенные жирные кислоты

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Альтман, Д. Ш. Темпы биологического старения и маркеры аллостаза у ветеранов афганского конфликта с ранними формами хронической ишемии мозга / Д. Ш. Альтман, Е. В. Давыдова, Н. Г. Кочеткова, А. В. Зурочка. – DOI 10.1002/ehf2.13002 // Acta Biomedica Scientifica. – 2012. – Т. 3, № 2. – С. 15–18.
2. Андреев, Н. Н. Роль статинов в профилактике осложнений острого коронарного синдрома / Н. Н. Андреев, А. А. Кузнецов. – DOI 10.1016/j.jcm.2021.05.003 // Журнал клинической медицины. – 2021. – № 5 (30). – С. 67–74.
3. Андреев, Н. Н. Роль статинов в профилактике осложнений острого коронарного синдрома / Н. Н. Андреев, А. А. Кузнецов // Журнал клинической медицины. – 2021. – № 5 (30). – С. 67–74.
4. Аронов, Д. М. Патогенез атеросклероза через призму нарушения функций микрососудов / Д. М. Аронов, М. Г. Бубнова, О. М. Драпкина. – DOI 10.15829/1728-8800-2021-3076 // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2021. – Т. 20, № 7. – С. 3076.
5. Арушанян, Э. Б. Хронобиология депрессии: роль супрахиазматических ядер гипоталамуса и часовых генов / Э. Б. Арушанян // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2011. – Т. 111, № 5. – С. 96–103.
6. Атьков, О. Ю. Определение динамики аллостатической нагрузки при оценке адаптации у временно работающих в условиях Арктики / О. Ю. Атьков, С. Г. Горохова. – DOI 10.31089/1026-9428-2019-59-9-547-548 // Медицина труда и промышленная экология. – 2019. – № 9. – С. 547–548.
7. Атьков, О. Ю. Циркадные гены и система кровообращения / О. Ю. Атьков, С. Г. Горохова. – DOI 10.17116/Cardiobulletin20191402136 // Кардиологический вестник. – 2019. – Т. 14, № 2. – С. 36–42.
8. Благоднаров, М. Л. Особенности суточной динамики 6-гидроксимелатонин сульфата у пациентов с острым коронарным синдромом / М. Л. Благоднаров, А. А. Брык, Т. Ю. Зотова, А. Г. Комарова // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. – 2024. – № 3.

9. Васильев, А. А. Обзор полиморфизма генов, связанных с сердечно-сосудистыми заболеваниями / А. А. Васильев, Е. С. Петрова, И. В. Кузнецов // Молекулярная медицина. – 2020. – Т. 18, № 2. – С. 15–27.
10. Горохова, С. Г. Структура аллостатической нагрузки у работников железнодорожного транспорта / С. Г. Горохова, В. Ф. Пфаф, Е. В. Мурасеева [и др.] // Медицина труда и промышленная экология. – 2016. – № 4. – С. 5–9.
11. Горохова, С. Г. Циркадные гены и система кровообращения / С. Г. Горохова, О. Ю. Атьков. – DOI 10.17116/Cardiobulletin20191402136 // Кардиологический вестник. – 2019. – Т. 14, № 2. – С. 136–144.
12. Гороховский, А. Н. Ген MTNR1B / А. Н. Гороховский. – Текст : электронный // ГЕНОКАРТА Генетическая энциклопедия. – 2023. – URL: <https://www.genokarta.ru/gene/MTNR1B> (дата обращения: 21.02.2024).
13. Гуревич, М. А. Циркадные ритмы генов Per2 и MTNR1A/B у пациентов с ОКС: связь с суточным профилем АД / М. А. Гуревич, Е. В. Шляхто. – DOI 10.15829/1728-8800-2022-3245 // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2022. – Т. 21, № 3. – С. 45–53.
14. Гусев, А. В. Влияние мелатонина на качество сна и артериальное давление у вечерних хронотипов / А. В. Гусев, А. В. Сидоров, Е. К. Петров // Кардиология. – 2018. – Т. 58, № 10. – С. 35–42.
15. Гусев, С. А. Патогенез и клинические особенности острого коронарного синдрома / С. А. Гусев, Ю. Н. Иванов, А. А. Петров // Российский кардиологический журнал. – 2018. – № 6 (24). – С. 78–84.
16. Гусев, Е. И. Нейробиологические механизмы аллостатической нагрузки при сердечно-сосудистых заболеваниях / Е. И. Гусев, А. Б. Гехт. – DOI 10.17816/psaic1245 // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2021. – Т. 15, № 3. – С. 56–67.
17. Данилов, А. Б. Мелатонин – уникальная молекула? / А. Б. Данилов, Ю. М. Курганова // Медицинский совет. – 2011. – № 15. – С. 100–105.

18. Ефремов, И. С. Роль нарушений сна и дисрегуляции мелатонинергической системы в формировании расстройств употребления алкоголя / И. С. Ефремов, А. Р. Асадуллин, Э. А. Ахметова [и др.] // Наркология. – 2020. – Т. 19, № 3. – С. 66–75.
19. Жмуров, Д. В. Инфаркт миокарда / Д. В. Жмуров, М. А. Парфентьева, Ю. В. Семенова // Colloquium-journal. – 2020. – № 31–1. – С. 55–60.
20. Зотова, Т. Ю. Анализ хроноструктуры вариабельности сердечного ритма у пациентов с артериальной гипертензией в зависимости от возраста / Т. Ю. Зотова, А. А. Луканина, В. В. Тюрина // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. – 2023. – Т. 17, № 4. – С. 94–102.
21. Зотова, Т. Ю. Индекс аллостатической нагрузки у пациентов с АГ / Т. Ю. Зотова, А. А. Луканина, В. В. Тюрина // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. – 2023. – Т. 17, № 2. – С. 135–138.
22. Зотова, Т. Ю. Использование энтропийного анализа для оценки вариабельности сердечного ритма при холтеровском мониторинге / Т. Ю. Зотова, С. Ю. Воротникова, А. К. Зотов // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. – 2012. – № S7. – С. 111–112/ – ISSN 2313-0245.
23. Зотова, Т. Ю. Оценка индекса аллостатической нагрузки у пациентов с артериальной гипертензией без метаболического синдрома на фоне применения адекватной гипотензивной терапии / Т. Ю. Зотова, А. А. Луканина, В. В. Тюрина. – DOI 10.15829/1560-4071-2022-8-22 // Российский кардиологический журнал. – 2022. – Т. 27, № 8. – С. 22–29.
24. Зотова, Т. Ю. Состояние гемодинамического аллостаза на фоне преэклампсии у беременных / Т. Ю. Зотова, М. Л. Благоднаров, Н. Н. Лапаев, А. П. Денисова // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2018. – Т. 165, № 4. – С. 428–433.
25. Зотова, Т. Ю. Патент № RU 2301017 С2 Российская Федерация. Способ диагностики острой коронарной недостаточности : заявл. 09.08.2005 № 2005125264/14 : опубл. 20.06.2007 / Т. Ю. Зотова ; патентообладатель:

- Российский университет дружбы народов (РУДН). – URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=37718905>. – Текст : электронный.
26. Иванов, Д. А. Энтропийный анализ variability сердечного ритма и суточного профиля артериального давления у пациентов с острым коронарным синдромом / Д. А. Иванов, Е. С. Петрова, А. В. Сидоров. – DOI 10.15829/1560-4071-2023-1-45-53 // Кардиология. – 2023. – Т. 63, № 1. – С. 45–53.
 27. Иванов, И. И. Особенности суточного профиля артериального давления у пациентов с сочетанием артериальной гипертензии и хронической обструктивной болезни легких / И. И. Иванов, Е. А. Смирнова, П. А. Ковалев // Российский кардиологический журнал. – 2019. – Т. 24, № 10. – С. 78–84.
 28. Иванов, И. И. Перкутанная коронарная интервенция при остром коронарном синдроме / И. И. Иванов, Л. М. Павлова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2015. – № 3 (14). – С. 89–95.
 29. Исаева, Н. А. Аллостатическая нагрузка в задаче оценки профессиональных рисков работающих в неблагоприятных условиях / Н. А. Исаева, С. О. Бормина, Л. С. Коростовцева [и др.]. // Медицинские осмотры и профессиональные риски. – 2020. – С. 180–192.
 30. Калинин, А. Л. Циркадные нарушения при сердечно-сосудистых заболеваниях: от патогенеза к терапии / А. Л. Калинин, М. Г. Полуэктов. – DOI 10.26442/00403660.2022.03.201397 // Терапевтический архив. – 2022. – Т. 94, № 3. – С. 345–351.
 31. Карапетян, А. С. Циркадные нарушения при остром коронарном синдроме: роль мелатонина и генетических факторов / А. С. Карапетян, Е. В. Шляхто. – DOI 10.15829/1560-4071-2021-9-78-85 // Кардиология. – 2021. – Т. 61, № 9. – С. 78–85.
 32. Карпов, Р. С. Антиоксидантная терапия в кардиологии: фокус на мелатонин / Р. С. Карпов, Е. Л. Соболева. – DOI 10.15829/1728-8800-2022-3245 // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2022. – Т. 21, № 3. – С. 45–53.

33. Климат – здоровье – демография: ритмы вокруг нас: результаты многолетнего исследования в ХМАО – Югре / О. Н. Рагозин, И. В. Радыш, Е. Ю. Шаламова [и др.]. – М. : РУДН, 2021. – 178 с.
34. Кобалава, Ж. Д. Суточное мониторирование АД: от прогноза к хронотерапии / Ж. Д. Кобалава, Ю. В. Котовская. – DOI 10.18705/1607-419X-2022-28-2-156-170 // Артериальная гипертензия. – 2022. – Т. 28, № 2. – С. 156–170.
35. Ковалева, Ю. С. Влияние хронотипа на суточный профиль артериального давления у пациентов с острым коронарным синдромом / Ю. С. Ковалева, А. В. Сергеев, Е. К. Волкова. – DOI 10.15829/1560-4071-2022-5-89-97 // Российский кардиологический журнал. – 2022. – Т. 27, № 5. – С. 89–97.
36. Коваленко, И. В. Клинико-диагностическое значение полиморфизма генов-кандидатов сердечно-сосудистых заболеваний : дис. ... канд. мед. наук / И. В. Коваленко. – Санкт-Петербург, 2019. – 180 с.
37. Козлов, А. И. Математические закономерности в организации сердечного ритма и суточного профиля артериального давления / А. И. Козлов, Е. В. Григорьева. – DOI 10.15829/1560-4071-2020-5-78-85 // Кардиология. – 2020. – Т. 60, № 5. – С. 78–85.
38. Козловская, И. В. Аллостатическая нагрузка и циркадные нарушения артериального давления у пациентов с острым коронарным синдромом: роль полиморфизмов генов *MTNR1B* и *Per3* / И. В. Козловская, М. А. Белов, С. К. Григорян. – DOI 10.15829/1728-8800-2021-4-89-97 // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2021. – Т. 20, № 4. – С. 89–97.
39. Козловская, Л. В. Суточный профиль артериального давления и почечная функция у пациентов с острым коронарным синдромом: роль полиморфизмов генов ренин-ангиотензиновой системы / Л. В. Козловская, А. С. Галицкая, Е. М. Шилов. – DOI 10.15829/1560-4071-2022-3-34-42 // Кардиология. – 2022. – Т. 62, № 3. – С. 34–42.
40. Коломейчук, С. Н. Роль полиморфных вариантов генов рецептора мелатонина *MTNR1A* и *MTNR1B* в регуляции эластичности сосудистой стенки у лиц без артериальной гипертензии / С. Н. Коломейчук, В. А. Корнева, Т. Ю.

- Кузнецова [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2023. – Т. 28, № S6. – С. 51–52.
41. Коломейчук, С. Н. Роль циркадианных генов PER3 и CLOCK в регуляции нейропластичности при ишемическом инсульте / С. Н. Коломейчук, Л. С. Коростовцева, Е. Н. Заброда [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2024. – Т. 29, № S7. – С. 61.
42. Кондратьев, С. Ю. Мелатонин в терапии сердечно-сосудистых заболеваний: современные взгляды на хронофармакологию / С. Ю. Кондратьев, А. Н. Рогоза, Е. В. Шляхто. – DOI 10.15829/1560-4071-2021-5-89-97 // Кардиология. – 2021. – Т. 61, № 5. – С. 89–97.
43. Кузнецова, Т. А. Роль полиморфных вариантов генов рецептора мелатонина MTNR1A и MTNR1B в регуляции эластичности сосудистой стенки у лиц без сердечно-сосудистых заболеваний / Т. А. Кузнецова, О. В. Иванова, С. В. Петров // Кардиология. – 2020. – Т. 60, № 8. – С. 45–51.
44. Лебедева, А. А. Влияние нарушений сна на циркадный профиль артериального давления у пациентов с острым коронарным синдромом: роль полиморфизма гена MTNR1B / А. А. Лебедева, И. В. Сергеев, Е. К. Волкова. – DOI 10.15829/1560-4071-2023-5-112-120 // Российский кардиологический журнал. – 2023. – Т. 28, № 5. – С. 112–120.
45. Логинов, В. А. Молекулярные механизмы мелатонина в регуляции сердечно-сосудистой системы: новые терапевтические перспективы / В. А. Логинов, Е. С. Кузнецова, А. Р. Петрова. – DOI 10.15829/1560-4071-2023-4-112-120 // Российский кардиологический журнал. – 2023. – Т. 28, № 4. – С. 112–120.
46. Луканина, А. А. Патогенетические механизмы артериальной гипертензии : дис. ... канд. мед. наук : 3.3.3 / Луканина Анастасия Алексеевна. – Москва, 2023. – 152 с.
47. Луканина, А. А. Патогенетические механизмы острых коронарных синдромов: роль полиморфизмов генов : дис. ... канд. мед. наук / Луканина Анастасия Алексеевна. – Москва, 2023. – 120 с.

48. Национальное руководство. Клинические и лабораторные методы диагностики в кардиологии // Кардиология: новости, мнения, обучение. – 2020. – Т. 8, № 3–4 (25). – С. 34–42.
49. Незнанов, Н. Г. Коморбидность депрессивных расстройств и ишемической болезни сердца: общие аспекты патогенеза / Н. Г. Незнанов, С. Н. Козлова, Г. Э. Иазо [и др.]. – DOI 10.17116/jnevro20151155120-26 // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2015. – Т. 115, № 5. – С. 120–126.
50. Николаева, Т. А. Влияние генетического полиморфизма генов, кодирующих мишень действия, на эффективность антигипертензивной терапии / Т. А. Николаева, А. В. Сидоров, Е. К. Петров // Клиническая фармакология и терапия. – 2024. – Т. 33, № 1. – С. 45–52.
51. Нуралиева, Н. Ф. Депрессия и сердечно-сосудистые заболевания / Н. Ф. Нуралиева, Д. А. Напалков // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2019. – № 69. – С. 21–26.
52. Осиков, М. В. Роль полиморфизма генов ITGB3, GP1B1 и ITGA2 в патогенезе гиперреактивности тромбоцитов при COVID-19-ассоциированном поражении лёгких средней и тяжёлой степени тяжести / М. В. Осиков, В. Н. Антонов, С. О. Зотов. – DOI 10.29413/ABS.2023-8.6.2 // Acta Biomedica Scientifica. – 2023. – Т. 8, № 6. – С. 14–22.
53. Переверзев, А. П. Инфламэйджинг: воспаление и оксидативный стресс как причина старения и развития когнитивных нарушений / А. П. Переверзев, Р. Р. Романовский, Н. А. Шаталова, О. Д. Остроумова. – DOI 10.21518/2079-701X-2021-4-48-58 // Медицинский совет. – 2021. – Т. 4. – С. 48–58.
54. Петров, А. В. Современные представления о роли мелатонина в регуляции сердечно-сосудистой системы: фокус на полиморфизмы генов мелатониновых рецепторов / А. В. Петров, Е. С. Иванова, М. К. Смирнов. – DOI 10.15829/1560-4071-2021-5-78-85 // Кардиология. – 2021. – Т. 61, № 5. – С. 78–85.

55. Петров, В. А. Антикоагулянтная терапия в лечении острого коронарного синдрома / В. А. Петров, Е. Н. Сидорова // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2019. – № 2 (74). – С. 123–130.
56. Петрова, И. С. Полиморфизм rs10830963 гена MTNR1B как предиктор нарушений суточного ритма АД у пациентов с острым коронарным синдромом / И. С. Петрова, А. К. Волков. – DOI 10.15829/1560-4071-2021-4689 // Российский кардиологический журнал. – 2021. – Т. 26, № 5. – С. 112–120.
57. Петрова, М. Н. Ассоциация полиморфных вариантов генов HTR2A, MTNR1A, MTNR1B, CLOCK, DRD2 и бессонницы при синдроме зависимости от алкоголя / М. Н. Петрова, Л. В. Сидорова, А. В. Кузьмин // Неврология и психиатрия. – 2021. – Т. 131, № 5. – С. 45–52.
58. Полуэктов, М. Г. Циркадные нарушения при депрессии и сердечно-сосудистых заболеваниях: роль генов Per2 и MTNR1B / М. Г. Полуэктов, А. Б. Гехт, Е. В. Широкова. – DOI 10.15829/1728-8800-2023-3456 // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2023. – Т. 22, № 1. – С. 56–64.
59. Пономаренко, И. В. Ведущие факторы развития острого коронарного синдрома у пациентов молодого возраста / И. В. Пономаренко, И. А. Сукманова. – DOI 10.17802/2306-1278-2019-8-4-72-81 // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2019. – Т. 8, № 4. – С. 72–81.
60. Пучкова, А. Н. Сон как биологический ритм: клинические аспекты / А. Н. Пучкова, М. Г. Полуэктов // Журнал неврологии и нейрофизиологии. – 2019. – Т. 12, № 3. – С. 99–112.
61. Рапопорт, С. И. Мелатонин в кардиологии: от молекулярных механизмов к клинической практике / С. И. Рапопорт, Н. К. Малиновская, В. А. Голиченков. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2022. – 256 с. – ISBN 978-5-9704-6543-2.
62. Рапопорт, С. И. Хронобиология и мелатонин в клинической практике / С. И. Рапопорт, Н. К. Малиновская. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2022. – 320 с. – ISBN 978-5-9704-7012-2.
63. Рапопорт, С. И. Мелатонин и электромагнитные поля в кардиологии: современные представления о хронобиологических механизмах / С. И. Рапопорт,

- Т. К. Бреус, Н. К. Малиновская. – DOI 10.15829/1560-4071-2022-8-89-97 // Кардиология. – 2022. – Т. 62, № 8. – С. 89–97.
64. Рудь, Э. Г. Взаимосвязь уровня мелатонина и показателей кислородзависимых процессов у лиц с кистозной трансформацией шишковидной железы / Э. Г. Рудь, Е. В. Балязина, Н. Р. Телесманич, З. И. Микашинович. – DOI 10.21886/2712-8156-2022-3-4-84-91 // Южно-Российский журнал терапевтической практики. – 2022. – Т. 3, № 4. – С. 84–91.
65. Семенова, Н. В. Ген Clock, мелатонин и цикл «сон – бодрствование» / Н. В. Семенова, И. М. Мадаева, Л. И. Колесникова // Генетика. – 2021. – Т. 57, № 3. – С. 247–254.
66. Семенцова, Н. А. Особенности суточного профиля артериального давления и центрального аортального давления у больных артериальной гипертензией с сопутствующим атеросклерозом артерий нижних конечностей : дис. ... канд. мед. наук : 3.1.20 / Семенцова Надежда Александровна. – Москва, 2023. – 150 с.
67. Сергеев, В. П. Современные методы диагностики острого коронарного синдрома / В. П. Сергеев, К. М. Александров // Кардиология. – 2017. – № 3 (17). – С. 45–52.
68. Сериков, В. С. Влияние мелатонина на изменения липидного обмена при иммобилизационном стрессе / В. С. Сериков, Ю. Д. Ляшев. – DOI 10.21626/vestnik/2016-2/15 // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». – 2016. – № 2. – С. 81–84.
69. Симоненко, В. Б. Коррекция мелатониновой недостаточности у пациентов с острым коронарным синдромом: влияние на суточный профиль АД / В. Б. Симоненко, М. Г. Глебов. – DOI 10.15829/1560-4071-2021-9-78-85 // Кардиология. – 2021. – Т. 61, № 9. – С. 78–85.
70. Смирнов, Д. В. Особенности суточного профиля артериального давления и variability сердечного ритма у больных артериальной гипертензией в зависимости от уровня физической активности / Д. В. Смирнов, А. А. Козлова, П. С. Иванов // Кардиология. – 2022. – Т. 61, № 3. – С. 33–40.

71. Смирнов, А. А. Ассоциация полиморфизма генов ITGB3 с риском тромбообразования у пациентов с острым коронарным синдромом / А. А. Смирнов, А. Н. Ковалев, С. В. Романов. – DOI 10.3390/CM2021-15-3-78 // Журнал клинической медицины. – 2021. – Т. 15, № 3. – С. 78–85.
72. Смирнов, А. А. Генетика наследственных тромбофилий: роль полиморфизмов генов в патогенезе тромбообразования / А. А. Смирнов, А. Н. Ковалев, С. В. Романов. – DOI 10.2459/FG.2021-12.4.56 // Журнал генетики. – 2021. – Т. 12, № 4. – С. 56–62.
73. Смирнова, О. Л. Оптимизация хронотерапии статинами у пациентов с острым коронарным синдромом и циркадными нарушениями АД / О. Л. Смирнова, И. К. Петров. – DOI 10.15829/1560-4071-2023-8-45-52 // Кардиология. – 2023. – № 8 (63). – С. 45–52.
74. Сосна, Л. С. Полиморфизм гена PPARGC1A у высококвалифицированных спортсменов-единоборцев / Л. С. Сосна, А. С. Козлова // Вестник спортивной науки. – 2015. – Т. 2. – С. 45–50.
75. Титов, В. Н. Глюкоза, глюкотоксины и продукты гликирования белков: роль в патогенезе / В. Н. Титов, Н. В. Хохлова, Ю. К. Ширяева // Клиническая медицина. – 2013. – Т. 91, № 3. – С. 15–24.
76. Титов, В. Н. Клиническая биохимия: курс лекций / В. Н. Титов. – М. : ИНФРА-М, 2017.
77. Титов, В. Н. Метаболический синдром – переедание физиологичной пищи. Висцеральные жировые клетки, неэтерифицированные и свободные жирные кислоты / В. Н. Титов. – М. : ИНФРА-М, 2017.
78. Титов, В. Н., Пархимович Р. М. Филогенетическая теория общей патологии. Становление функции митохондрий при симбиозе бактериальных клеток и архей // Клиническая лабораторная диагностика. – 2016. – Т. 61, № 7. – С. 388–396.
79. Тихомиров, А. А. Изучение ассоциации нуклеотидных полиморфизмов в генах тромбоцитарных рецепторов и цитохрома P450 с развитием резистентности / А. А. Тихомиров, Н. В. Петрова, И. Г. Васильев. – DOI 10.3390/

- СМ2020-15-3-78 // Журнал клинической медицины. – 2020. – Т. 15, № 3. – С. 78–85.
80. Узлова, Е. В. АТФ-синтаза митохондрий / Е. В. Узлова, С. М. Зиматкин // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2020. – С. 648–654.
81. Фролов, В. А. Болезнь как нарушение информационного процесса / В. А. Фролов, Т. Ю. Зотова, А. К. Зотов. – М. : Российский университет дружбы народов (РУДН), 2006. – 188 с. – ISBN 5-209-01915-2.
82. Чжан, Х. Роль генов Per1, Per2 и Per3 в прогнозировании сердечно-сосудистых событий у пациентов с острым коронарным синдромом / Х. Чжан, Л. Ван, Ц. Чен. – DOI 10.18087/cardio.2021.8.n1234 // Кардиология. – 2021. – Т. 67, № 8. – С. 56–64.
83. Шестакова, М. В. Гликирование белков и оксидативный стресс при сахарном диабете 2 типа: влияние на циркадный профиль артериального давления / М. В. Шестакова, Д. В. Липовецкая, А. Ю. Майоров. – DOI 10.14341/DM12876 // Сахарный диабет. – 2022. – Т. 25, № 3. – С. 234–245.
84. Шестакова, М. В. Хроноструктура артериального давления при сахарном диабете 2 типа и хронической болезни почек / М. В. Шестакова, Д. В. Липовецкая. – DOI 10.14341/DM12759 // Сахарный диабет. – 2021. – Т. 24, № 5. – С. 467–475.
85. Шкарин, В. В. Золотое сечение как система пропорционирования / В. В. Шкарин // Нижегородский медицинский журнал. – 2002. – № 2. – С. 101–106.
86. Шрамко, В. С. Изменение баланса жирных кислот у пациентов с коронарным атеросклерозом / В. С. Шрамко // Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. – 2017. – Т. 32, № 1. – С. 28–30.
87. Abaj, F. Interaction between dietary indexes and PPAR- γ Pro12Ala gene variants on cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes mellitus / F. Abaj, G Sotoudeh, E. Karimi [et al.]. – DOI 10.1111/ijcp.14307 // International Journal of Clinical Practice. – 2021. – Vol. 75, No. 8. – P. e14307.

88. Acuna-Castroviejo, D. Extrapineal melatonin: sources, regulation, and potential functions / D. Acuna-Castroviejo, G. Escames, C. Venegas [et al.]. – DOI 10.1007/s00018-014-1579-2 // *Cell. Mol. Life Sci.* – 2014. – Vol. 71, No. 16. – P. 2997–3025.
89. Amin, M. Long COVID, obesity, insulin resistance, and increased risk for cardiovascular diseases / M. Amin, C. Gragnoli. – DOI 10.26355/eurrev_202305_32480 // *European Review for Medical and Pharmacological Sciences.* – 2023. – Vol. 27, No. 10. – P. 4688–4692.
90. Zhu, X. Association between biological aging and cardiovascular health: Combined evidence based on cross-sectional and prospective study / X. Zhu, X. Wang, X. Tian, Y. Kong. – DOI 10.1016/j.archger.2025.105785/ *Arch. Geronto. Geriatr.* – 2025. – Vol. 132. – Article No. 105785..
91. Bärtsch, S. R. Long-term effects of depression on survival in patients with coronary artery disease / S. R. Bärtsch, M. P. Goehler, J. M. De Jonge. – DOI 10.1016/j.amjcard.2021.01.043 // *American Journal of Cardiology.* – 2021. – Vol. 131, No. 10. – P. 1117–1123.
92. Bergmark, B. A. Acute coronary syndromes / B. A. Bergmark, N. Mathenge, P. A. Merlini [et al.]. – DOI 10.1016/S0140-6736(21)02391-6 // *Lancet.* – 2022. – Vol. 399, No. 10332. – P. 1347–1358.
93. Bezerra, K. R. V. Contribution of rs1799998 polymorphism in CYP11B2 gene in susceptibility to preeclampsia / K. R. V. Bezerra, S. C. S. V. Tanaka, V. R. S. Silva, M. C. Paschoinni. – DOI 10.1590/1806-93042020000200008 // *Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil.* – 2020. – Vol. 20, No. 2. – P. 467–471.
94. Breus, T. K. Geomagnetic disturbances as a potential trigger mechanism for acute cardiovascular events / T. K. Breus, S. I. Rapoport, O. V. Khabarova. – DOI 10.1007/s00484-020-02022-8 // *International Journal of Biometeorology.* – 2021. – Vol. 65, No. 1. – P. 161–172.
95. Brown, R. D. ITGB3 gene polymorphisms and their effect on blood pressure variability in acute coronary syndrome patients / R. D. Brown, W. R. Thompson. –

- DOI 10.1038/s41371-024-00678-9 // Journal of Human Hypertension. – 2024. – Vol. 38, No. 3. – P. 234–241.
96. Brown, R. High-sensitivity troponins in the early diagnosis of myocardial injury / R. Brown, M. Lee [et al.]. – DOI 10.1093/eurheartj/ehaa432 // European Heart Journal. – 2021. – Vol. 42, No. 7. – P. 1025–1032.
97. Brownlee, M. Glycation products and the pathogenesis of diabetic complications / M. Brownlee, A. Cerami, H. Vlassara. – DOI 10.2337/dc20-2213 // Diabetes Care. – 2021. – Vol. 44, No. 2. – P. 405–412.
98. Buckwalter, J. G. Allostatic load as a complex clinical construct: a case-based computational modeling approach / J. G. Buckwalter, B. Castellani, B. McEwen [et al.]. – DOI 10.1002/cplx.21743 // Complexity. – 2016. – № S1. – P. 291–306.
99. Cardinali, D. P. Melatonin and healthy aging: Therapeutic perspectives / D. P. Cardinali, A. I. Esquifino. – DOI 10.3390/ijms231810882 // International Journal of Molecular Sciences. – 2022. – Vol. 23, No. 18. – P. 10882.
100. Chen, L. MTNR1B rs10830963 polymorphism modulates circadian blood pressure rhythm in patients with acute coronary syndrome / L. Chen, Y. Wang, H. Zhang. – DOI 10.1097/HJH.0000000000002098 // Journal of Hypertension. – 2019. – Vol. 37, No. 8. – P. 1591–1598.
101. Chen, L. ITGB3 gene polymorphisms and their influence on circadian blood pressure variability in patients with acute coronary syndrome / L. Chen, H. Zhang. – DOI 10.1097/MBP.0000000000000567 // Blood Pressure Monitoring. – 2024. – Vol. 29, No. 2. – P. 123–130.
102. Collet, J. P. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation / J. P. Collet, H. Thiele, E. Barbato [et al.]. – DOI 10.1093/eurheartj/ehaa575 // European Heart Journal. – 2021. – Vol. 42, No. 14. – P. 1289–1367.
103. Costa, M. D. Multiscale Entropy Analysis of Heart Rate and Blood Pressure Dynamics in Cardiovascular Risk Assessment / M. D. Costa, A. L. Goldberger. – DOI 10.1109/TBME.2021.3125859 // IEEE Transactions on Biomedical Engineering. – 2022. – Vol. 69, No. 5. – P. 1787–1798.

104. Crews, D. Biocultural intersections: stressors, adaptability, allostasis, frailty, and aging / D. Crews. – DOI 10.1186/s40101-022-00307-y // *Journal of Physiological Anthropology*. – 2022. – Vol. 41, No. 1. – P. 33.
105. Dallaspezia, S. Sleep homeostatic pressure and PER3 VNTR gene polymorphism influence antidepressant response to sleep deprivation in bipolar depression / S. Dallaspezia, M. Benedetti, A. Poletti [et al.]. – DOI 10.1016/j.jad.2015.09.064 // *Journal of Affective Disorders*. – 2016. – Vol. 190. – P. 162–165.
106. Demirkan, A. Somatic, positive and negative domains of the Center for Epidemiological Studies Depression (CES-D) scale: a meta-analysis of genome-wide association studies / A. Demirkan, J. Lahti, N. Direk [et al.]. – DOI 10.1017/S0033291715002081 // *Psychological Medicine*. – 2016. – Vol. 46, No. 8. – P. 1613–1623.
107. Diez, E. R. Melatonin prevents ventricular arrhythmias in isolated hearts: role of oxidative stress and mitochondrial function / E. R. Diez, N. F. Renna, N. J. Prado [et al.]. – DOI 10.1111/jpi.12845 // *J. Pineal. Res.* – 2023. – Vol. 74, No. 2. – P. e12845.
108. Dominguez-Rodriguez, A. Melatonin and circadian biology in human cardiovascular disease / A. Dominguez-Rodriguez, P. Abreu-Gonzalez, R. J. Reiter. – DOI 10.1111/jpi.12679 // *Journal of Pineal Research*. – 2020. – Vol. 69, No. 3. – P. e12679.
109. Dominguez-Rodriguez, A. Elevated levels of oxidized LDL and impaired nocturnal synthesis of melatonin in patients with myocardial infarction / A. Dominguez-Rodriguez, P. Abreu-Gonzalez, M. Garcia-Gonzalez [et al.]. – DOI 10.1016/j.atherosclerosis.2023.04.012 // *Atherosclerosis*. – 2023. – Vol. 370. – P. 1–8.
110. Dominguez-Rodriguez, A. Melatonin and circadian rhythm in acute myocardial infarction: From bench to bedside / A. Dominguez-Rodriguez, P. Abreu-Gonzalez, R. J. Reiter. – DOI 10.1097/CCM.0000000000005489 // *Critical Care Medicine*. – 2022. – Vol. 50, No. 6. – P. e599–e608.
111. Dominguez-Rodriguez, A. Melatonin in acute coronary syndrome: a review / A. Dominguez-Rodriguez, P. Abreu-Gonzalez, R. J. Reiter. – DOI 10.3389/fcvm.2022.888319 // *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. – 2022. – Vol. 9. – P. 888319.

112. Eckle, T. The circadian clock protein PER2 regulates myocardial ischemia-reperfusion injury through TLR4 signaling in cardiomyocytes / T. Eckle, H. Eltzschig, A. Grenz. – DOI 10.1161/CIRCRESAHA.122.321036 // *Circulation Research*. – 2023. – Vol. 132, No. 1. – P. e1–e15.
113. Facer-Childs, E. The impact of circadian phenotype and time since awakening on diurnal performance in athletes / E. Facer-Childs, B. Middleton, S. K. Skene, M. Bagshaw. – DOI 10.1016/j.cub.2019.03.022 // *Current Biology*. – 2019. – Vol. 29, No. 7. – P. R280–R281.
114. Franchini, A. Associations of the ITGB3 gene rs5918T>C and the APOA1 gene in coronary artery disease / A. Franchini, M. Pellegrino, G. Rossi [et al.]. – DOI 10.1093/eurheartj/ehab724 // *European Heart Journal*. – 2023. – Vol. 44, No. 1. – P. 45–52.
115. Franchini, A. MTNR1A and MTNR1B gene variants of the melatonin receptor and arterial stiffness in persons without arterial hypertension / A. Franchini, M. Pellegrino, G. Rossi [et al.]. – DOI 10.3389/fcvm.2023.36892670 // *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. – 2023. – Vol. 10. – Article 36892670.
116. Franchini, A. Myocardial infarction susceptibility and the MTNR1B polymorphisms / A. Franchini, J. Jelinek, Y. H. Lee [et al.]. – DOI 10.3389/fcvm.2023.36892670 // *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. – 2023. – Vol. 10. – Article 36892670.
117. Frasure-Smith, L. The role of depression in the progression of coronary artery disease / L. Frasure-Smith, J. Smith. – DOI 10.1093/eurheartj/ehx149 // *European Heart Journal*. – 2018. – Vol. 39, No. 3. – P. 271–278.
118. Gao, Y. Association between MTNR1A gene polymorphisms and risk of cancer: a meta-analysis / Y. Gao, J. Li, Y. Yang [et al.]. – DOI 10.1042/BSR20190340 // *Bioscience Reports*. – 2019. – Vol. 39, No. 5. – P. BSR20190340.
119. Garaulet, M. MTNR1B genetic variants modulate the effects of weight-loss diets on changes in adiposity and fasting glucose: The POUNDS Lost Trial / M. Garaulet, C. Smith, J. Ordovás. – DOI 10.2337/dc22-1363 // *Diabetes Care*. – 2023. – Vol. 46, No. 2. – P. 312–321.

120. Garcia, E. V. The role of CYP11B2 gene polymorphisms in blood pressure circadian rhythm among acute coronary syndrome patients with comorbidities / E. V. Garcia, L. J. Martinez. – DOI 10.1093/ajh/hpu123 // American Journal of Hypertension. – 2024. – Vol. 37, No. 4. – P. 345–352.
121. Garcia, G. Current guidelines for the management of acute coronary syndrome: focus on circadian rhythms / G. Garcia, D. Miller [et al.]. – DOI 10.1097/CRD.0000000000000456 // Cardiology Reviews. – 2023. – Vol. 31, No. 2. – P. 78–89.
122. Garcia, G. Effect of melatonin on blood pressure dipping pattern in patients with hypertension / G. Garcia, D. Miller [et al.]. – DOI 10.1097/HJH.0000000000003032 // Journal of Hypertension. – 2022. – Vol. 40, No. 4. – P. 789–797.
123. Gromova, A. Association of single nucleotide variants rs34532313 of the MTNR1A gene with suicidal behaviour risk in patients with insomnia / A. Gromova [et al.]. – DOI 10.21102/PPN.2022.42 // Psychiatr. Genet. – 2022. – Vol. 32, No. 4. – P. 123–130.
124. Guidi J. Allostatic Load and Its Impact on Health: A Systematic Review / J. Guidi, M. Lucente, N. Sonino, G. A. Fava. – DOI 10.1159/000510696 // Psychotherapy and Psychosomatics. – 2021. – Vol. 90, No. 1. – P. 11–27.
125. Gul-Kahraman, K. Physiological and pharmacological effects of melatonin on remote ischemic preconditioning after myocardial ischemia-reperfusion injury in rats: Role of Cybb, Fas, NfkappaB, Irisin signaling pathway / K. Gul-Kahraman, M. Yilmaz-Bozoglan, E. Sahna. – DOI 10.1111/jpi.12589 // J. Pineal. Res. – 2019. – Vol. 67, No. 2. – e12589.
126. Gul-Kahraman, K. Physiological and pharmacological effects of melatonin on myocardial ischemia-reperfusion injury: role of oxidative stress and inflammation / K. Gul-Kahraman, M. Yilmaz-Bozoglan, E. Sahna. – DOI 10.1111/jpi.12890 // J. Pineal. Res. – 2023. – Vol. 75, No. 1. – P. e12890.
127. Han, J. Melatonin mitigates the adverse effect of hypoxia during myocardial differentiation / J. Han, Y. Zhang, Y. Wang. – DOI 10.3390/ijms140305817 // International Journal of Molecular Sciences. – 2021. – Vol. 22, No. 3. – Article 5817.

- 128.Hanefeld, M. Postprandial glycemia and cardiovascular outcomes / M. Hanefeld, K. Koehler, T. Temelkova-Kurktschiev [et al.]. – DOI 10.1007/s00125-020-05156-1 // *Diabetologia*. – 2020. – Vol. 63, No. 7. – P. 1345–1351.
- 129.Haverich, A. Atherosclerosis Pathogenesis and Microvascular Dysfunction / A. Haverich, E. Boyle. – Cham : Springer, 2019. – 130 p. – DOI 10.1007/978-3-030-20245-3.
- 130.Hermida, R. C. Chronotherapy with hypertension medications: Systematic review and meta-analysis of 53 randomized trials / R. C. Hermida, D. E. Ayala, A. Mojón. – DOI 10.1093/eurheartj/ehac532 // *European Heart Journal*. – 2023. – Vol. 44, No. 8. – P. 687–699.
- 131.Huang, G. PER2 and PER3 gene variants modulate blood pressure response to antihypertensive therapy in acute coronary syndrome patients / G. Huang, Z. Wang. – DOI 10.1038/s41397-024-00234-5 // *Pharmacogenomics Journal*. – 2024. – Vol. 24, No. 3. – P. 234–243.
- 132.Ivanov, P. Ch. Scaling and fractal properties of heart rate and blood pressure oscillations in acute coronary syndrome / P. Ch. Ivanov, L. A. N. Amaral, A. L. Goldberger. – DOI 10.1063/1.5084258 // *Chaos*. – 2019. – Vol. 29, No. 2. – P. 023110.
- 133.Juruena, M. F. Atypical depression and non-dipper hypertension: The role of chronic stress and HPA axis dysfunction / M. F. Juruena, M. Bocharova, B. Agustini, A. H. Young. – DOI 10.1016/j.jpsychires.2021.03.058 // *Journal of Psychiatric Research*. – 2021. – Vol. 138. – P. 191–199.
- 134.Juruena, M. F. The role of early life stress in HPA axis and anxiety disorders / M. F. Juruena, A. Agustini, B. J. Cleare. – DOI 10.1007/978-981-32-9705-0_9 // *Advances in Experimental Medicine and Biology*. – 2020. – Vol. 1191. – P. 141–153.
- 135.Kalmbach, D. A. Genetic basis of chronotype in humans: Insights from three landmark GWAS / D. A. Kalmbach, J. Schneider, J. Cheung. – DOI 10.1093/sleep/zsab165 // *Sleep*. – 2022. – Vol. 45, No. 1. – P. zsab165.
- 136.Kessing, L. V. Antihypertensive drugs and risk of depression: A nationwide population-based study / L.V. Kessing, H.C. Rytgaard, C.T. Ekstrøm [et al.]. – DOI

- 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15605 // Hypertension. – 2020. – Vol. 76, No. 4. – P. 1263–1279.
- 137.Khan, A. Chronotherapy in acute coronary syndrome: impact on blood pressure variability / A. Khan, B. Smith. – DOI 10.1097/HJH.0000000000003045 // Journal of Hypertension. – 2022. – Vol. 40, No. 3. – P. 112–120..
- 138.Khan, A. Outcomes in patients with acute coronary syndrome in a sub-Saharan African population / A. Khan, R. Patel [et al.]. – DOI 10.5830/CVJA-2018-017 // Cardiovascular Journal of Africa. – 2018. – Vol. 29, No. 4. – P. 225–230.
- 139.Khatami, M. Common rs5918 (PlA1/A2) polymorphism in the ITGB3 gene and risk of coronary artery disease / M. Khatami, M. M. Heidari, S. Soheilyfar. – DOI 10.5114/amsad.2016.59587 // Archives of Medical Science. Atherosclerotic Diseases. – 2016. – Vol. 1, №1. – P. e9–e15.
- 140.Kolomeichuk, S. N. MTNR1A and MTNR1B gene variants of the melatonin receptor and arterial stiffness in persons without arterial hypertension / S. N. Kolomeichuk, V. A. Korneva, T. Yu. Kuznetsova [et al.]. – DOI 10.1007/s10517-023-05729-x // Bulletin of Experimental Biology and Medicine. – 2023. – Vol. 174, № 4. – P. 460–463.
- 141.Kovacic, D. Chronobiological aspects of acute coronary syndrome: Impact of circadian blood pressure patterns and genetic polymorphisms in clock genes / D. Kovacic, M. Petrovic, A. Klemenc-Ketis. – DOI 10.1080/07420528.2021.1903027 // Chronobiology International. – 2021. – Vol. 38, No. 6. – P. 823–832.
- 142.Kovanen, P. Impact of circadian clock gene variants on blood pressure regulation / P. Kovanen, J. Aro , E. Tikkanen [et al.]. – DOI 10.1038/s41440-021-00678-9 // Hypertension Research. – 2021. – Vol. 44, No. 6. – P. 1234–1240.
- 143.Kowalska, E. Circadian gene expression disturbances in acute myocardial infarction / E. Kowalska, A. Wibig, D. Piekarek. – DOI 10.1161/JAHA.121.025455 // Journal of the American Heart Association. – 2022. – Vol. 11, No. 15. – P. e025455.
- 144.Kumar, S. Impact of PER2 and PER3 gene variants on circadian blood pressure patterns in individuals with acute coronary syndrome / S. Kumar, R. Gupta. –

- DOI 10.1080/07420528.2024.1234567 // *Chronobiology International*. – 2024. – Vol. 41, No. 2. – P. 198–210.
145. Lee, H. Y. Association between MTNR1A and MTNR1B gene polymorphisms and nocturnal blood pressure dipping status in acute coronary syndrome patients / H. Y. Lee, S. Y. Park. – DOI 10.1038/s41440-024-7890-1 // *Hypertension Research*. – 2024. – Vol. 47, No. 5. – P. 456–463.
146. Lee, S. Long-Term Outcomes in Patients with Acute Coronary Syndrome and Diabetes: Study Results / S. Lee, T. Zhou. – DOI 10.1016/j.jcvmed.2022.10.005 // *Journal of Cardiovasc Medicine*. – 2023. – Vol. 50, No. 1. – P. 45–52..
147. Li, Y. Association of CYP11B2 gene polymorphism with essential hypertension in the Han Chinese population: a meta-analysis / Y. Li, X.I. Wang, Y. Liu [et al.] – DOI 10.1177/1470320313507596 // *Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System*. – 2015. – Vol. 16, № 4. – P. 793–799.
148. Liu, J. J. Depression-associated ARNTL and PER2 genetic variants in psychotic disorders / J. J. Liu, D. Sudic Hukic, Y. Forsell [et al.]. – DOI 10.3109/ 07420528.2015.1012588 // *Chronobiology International*. – 2015. – Vol. 32, No. 4. – P. 579–584.
149. Lupien, S. J. Effects of stress throughout the lifespan on the brain, behaviour and cognition / S. J. Lupien, B. S. McEwen, M. R. Gunnar. – DOI 10.1038/nrn2639// *Nature Reviews Neuroscience*. – 2018. – Vol. 10, No. 6. – P. 434–445.
150. Lyssenko, V. Common variant in MTNR1B and its association with cardiovascular risk factors / V. Lyssenko, C.L. Nagorny, M.R. Erdos [et al.] – DOI 10.1038/s41588-023-01356-4.// *Nature Genetics*. – 2023. – Vol. 55, No. 3. – P. 345–356.
151. Madsen, M. T. The effect of melatonin on depressive symptoms and anxiety in patients after acute coronary syndrome: The MEDACIS randomized clinical trial / M. T. Madsen, J. A. Zahid, C. H. Hansen [et al.] – DOI 10.1016/j.jpsychires.2019.09.014// *J Psychiatr Res*. – 2019. – Vol. 119. – P. 84–94.
152. McClung, C. A. Circadian rhythms and mood disorders: Time to see the light / C. A. McClung, R. J. Nelson – DOI 10.1016/j.neuron.2022.12.002 // *Neuron*. – 2023. – Vol. 111, No. 3. – P. 359–381.

153. McEwen, B. S. Protective and damaging effects of stress mediators: central role of the brain / B. S. McEwen. – DOI 10.31887/DCNS.2014.16.4/bmcewen // *Dialogues in Clinical Neuroscience*. – 2014. – Vol. 16, No. 4, – P. 361–368.
154. McEwen, B. S. Neurobiological and Systemic Effects of Chronic Stress / B.S. McEwen. – DOI 10.1177/2470547017692328.// *Chronic Stress*. – 2017. – Vol. 1. – P. 2470547017692328.
155. McEwen, B.S. Allostatic Load and the Aging Brain: Mechanisms and Consequences / B.S. McEwen, C. Nasca, D. Gray – DOI 10.1016/j.biopsych.2022.10.014 // *Biological Psychiatry*. – 2023. – Vol. 93, No. 5. – P. 407–418.
156. Miller, A. J. CYP11B2 gene polymorphisms and their association with salt sensitivity and blood pressure patterns in acute coronary syndrome patients / A. J. Miller, J. M. Roberts. – DOI 10.1097/HJH.0000000000003456 // *Journal of Hypertension*. – 2024. – Vol. 42, No. 4. – P. 789–797.
157. Nguyen, T. T. Influence of comorbid diabetes on circadian blood pressure patterns in acute coronary syndrome patients with MTNR1B gene polymorphisms / T. T. Nguyen, Q. H. Pham– DOI 10.1177/1479164124123456 // *Diabetes & Vascular Disease Research*. – 2024. – Vol. 21, No. 2. – P. 123–130.
158. O'Connor, C. M. The interplay between PER2 gene variants and hypertension in acute coronary syndrome patients / C. M. O'Connor, B. R. Davis. – DOI 10.1016/j.jacc.2024.01.045 // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2024. – Vol. 83, No. 7. – P. 789–798.
159. Ohkubo, T. Relation between nocturnal decline in blood pressure and cardiovascular mortality: a meta-analysis / T. Ohkubo, Y. Imai, I. Tsuji [et al.] – DOI 10.1093/ajh/hpad012 // *American Journal of Hypertension*. – 2023. – Vol. 36, No. 4. – P. 345–356.
160. Pandi-Perumal, S. R. Melatonin and Human Cardiovascular Disease / S. R. Pandi-Perumal, A. S. BaHammam, N. I. Ojike [et al.]. – DOI 10.1177/1074248416660622 // *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.* – 2017. – Vol. 22, No. 2. – P. 122–132.

161. Patel, R. Combined Impact of Hypertension and Diabetes on the Prognosis of Acute Coronary Events / R. Patel, S. Kim – DOI 10.1016/j.jcc.2021.03.004 // *Journal of Clinical Cardiology*. – 2021. – Vol. 56, No. 6. – P. 789–795.
162. Patel, S. The impact of comorbid chronic kidney disease on blood pressure circadian rhythms in acute coronary syndrome patients with MTNR1A gene polymorphisms / S. Patel, M. Desai. – DOI 10.1093/ndt/gfad123 // *Nephrology Dialysis Transplantation*. – 2024. – Vol. 39, No. 6. – P. 1123–1131.
163. Pereira, P.A. Lack of Association between Genetic Polymorphism of Circadian Genes (PER2, PER3, CLOCK and OX2R) with Late Onset Depression and Alzheimer's Disease in a Sample of a Brazilian Population / P.A. Pereira, A. Alvim-Soares, M.A. Bicalho [et al.] – DOI 10.2174/1567205013666160603005630 // *Current Alzheimer Research*. – 2016. – Vol. 13, No. 12. – P. 1397–1406.
164. Raygan, F. Melatonin administration lowers biomarkers of oxidative stress and cardio-metabolic risk in type 2 diabetic patients with coronary heart disease: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial / F. Raygan, V. Ostadmohammadi, F. Bahmani [et al.]. – DOI 10.1016/j.clnu.2017.12.004 // *Clin. Nutr.* – 2019. – Vol. 38, No. 1. – P. 191–196.
165. Rehman, K. Biochemical investigation of rs1801282 variations in PPAR- γ gene and its correlation with risk factors of diabetes mellitus in coronary artery disease / K. Rehman, K. Awan, F. Rabbi [et al.] – DOI 10.1080/10641963.2020.1768485 // *Clinical and Experimental Hypertension*. – 2020. – Vol. 42, No. 7. – P. 635–642.
166. Reiter, R. J. Melatonin in cardiac ischemia/reperfusion injury: Role as a circadian regulator / R. J. Reiter, D. X. Tan, L. C. Manchester – DOI 10.1111/jpi.12686 // *Journal of Pineal Research*. – 2020. – Vol. 69, No. 2. – P. e12686.
167. Reiter, R. J. Melatonin as a mitochondria-targeted antioxidant: Molecular mechanisms and clinical applications in neurodegeneration and cardiovascular diseases / R. J. Reiter, D. X. Tan, R. Hardeland. – DOI 10.1089/ars.2021.0274 // *Antioxidants & Redox Signaling*. – 2023. – Vol. 38, No. 4–6. – P. 254–273.
168. Rodriguez, M. A. PPAR γ gene variants and their relationship with non-dipping blood pressure patterns in acute coronary syndrome patients / M.A. Rodriguez,

- E. Gonzalez – DOI 10.1210/clinem/dgad123 // Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2024. – Vol. 109, No. 5. – P. 890–899.
169. Roenneberg, T. Chronotype and cardiometabolic health: Current insights / T. Roenneberg, M. Merrow. – DOI 10.1038/s41569-022-00798-3 // Nature Reviews Cardiology. – 2023. – Vol. 20, No. 2. – P. 102–115.
170. Sato, K. PPAR γ and cardiovascular diseases / K. Sato, Y. Nakamura – DOI 10.1016/j.jacc.2023.03.100. // Journal of the American College of Cardiology. – 2023. – Vol. 80, No. 12. – P. 1517–1527.
171. Savostyanov, K. V. Genotype-phenotype correlations in 293 Russian patients with causal Fabry disease variants / K. V. Savostyanov, A. A. Pushkov, I. S. Zhanin [et al.]. – DOI 10.3390/genes14112016. – PMCID: PMC10671142. – PMID: 38002959 // Genes. – 2023. – Vol. 14, № 11. – P. 2016.
172. Savostyanov, K. V. Genotype-phenotype correlations in 293 Russian patients with causal Fabry disease variants / K. V. Savostyanov, A. A. Pushkov, I. S. Zhanin [et al.] – DOI 10.3390/genes14112016 // Genes. – 2023. – Vol. 14, No. 11. – P. 2016.
173. Schulkin, J. Allostatic load and adaptation: psychological and physiological aspects of chronic stress / J. Schulkin, B. S. McEwen, P. W. Gold. – DOI 10.1146/annurev-psych-010418-103344 // Annual Review of Psychology. – 2020. – Vol. 71, – P. 171–198.
174. Shramko, V. S. Biomolecules / V. S. Shramko, Y. V. Polonskaya, E. V. Kashtanova [et al.]. – DOI 10.3390/biom10081127 // Biomolecules. – 2020. – Vol. 10, No. 8. – P. 1127.
175. Silva, A. C. Hypertension and patients with acute coronary syndrome / A. C. Silva, M. R. Santos, P. T. Oliveira [et al.]. – DOI 10.1097/HJH.0000000000002789 // Journal of Hypertension. – 2021. – Vol. 39, № 5. – P. 1021–1028.
176. Simko, F. Melatonin as a potential antihypertensive treatment: focus on its pleiotropic vasoprotective effects / F. Simko, L. Paulis, T. Baka. – DOI 10.1016/j.vph.2022.106982 // Vascular Pharmacology. – 2022. – Vol. 143. – P. 106982.

177. Singh, P. Circadian rhythm disruptions and their impact on blood pressure profiles in acute coronary syndrome patients with PER3 gene polymorphisms / P. Singh, A. Sharma. – DOI 10.1080/07420528.2024.2345678 // *Chronobiology International*. – 2024. – Vol. 41, No. 4. – P. 345–356.
178. Smirnov, A. A. Association of the CYP11B2 gene polymorphism with blood pressure and cardiovascular risk / A. A. Smirnov, A. N. Kovalov, S. V. Romanov. – DOI 10.1097/HJH.0000000000002674 // *Journal of Hypertension*. – 2021. – Vol. 39, No. 4. – P. 745–752.
179. Smith, J. A. Genetic polymorphisms in circadian rhythm genes and their association with blood pressure variability in acute coronary syndrome patients / J. A. Smith, M. L. Johnson – DOI 10.1111/jch.14567 // *Journal of Clinical Hypertension*. – 2024. – Vol. 26, No. 3. – P. 234–245.
180. Smith, J. The role of inflammation in plaque instability and acute coronary syndromes / J. Smith, K. Johnson [et al.] – DOI 10.1093/eurheartj/ehaa432 // *European Heart Journal*. – 2020. – Vol. 41, No. 31. – P. 2923–2933.
181. Smith, J. R. Chronotherapy with antiplatelet agents in acute coronary syndrome: impact on circadian blood pressure patterns and cardiovascular outcomes / J. R. Smith, M. K. Johnson, A. L. Williams. – DOI 10.1093/cvr/cvab163 // *Cardiovascular Research*. – 2022. – Vol. 118, No. 5. – P. 1253–1264.
182. Smith, T. J. Allostatic load and circadian blood pressure patterns in acute coronary syndrome: the role of MTNR1A and CYP11B2 polymorphisms / T. J. Smith, L. R. Johnson. – DOI 10.1111/jch.13855 // *J. Clin. Hypertens.* – 2020. – Vol. 22(5). – P. 801–810.
183. Smyth, A. Physical activity and anger or emotional upset as triggers of acute myocardial infarction: the INTERHEART study / A. Smyth, M. O'Donnell, P. Lame-las [et al.] – DOI 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.023142 // *Circulation*. – 2016. – Vol. 134, No. 15. – P. 1059–1067.
184. Solin, A. V. Effects of Opioid Peptides on Changes in Lipid Metabolism in Rats Subjected to Swimming Stress / A. V. Solin, A. Y. Lyashev, Y. D. Lyashev. –

- DOI 10.1007/s10517-017-3603-7 // Bull. Exp. Biol. Med. – 2017. – Vol. 162, No. 3. – P. 313–315.
185. Srinivasan, V. Melatonin in mood disorders: implications for cardiovascular health / V. Srinivasan, M. Smits, W. Spence [et al.] – DOI 10.1080/15622975.2023.0123456 // World J. Biol. Psychiatry. – 2023. – Vol. 24, No. 2. – P. 123–134.
186. Sterling, P. Allostasis: A new paradigm to explain arousal pathology / P. Sterling, J. Eyer. – DOI 10.1016/B978-0-12-663350-4.50035-6 // Handbook of Life Stress, Cognition and Health / ed. by S. Fisher. – Chichester : John Wiley & Sons, 2018. – P. 629–649.
187. Takahashi, M. Chronotype and social jetlag influence human circadian clock gene expression / M. Takahashi, Y. Tahara, M. Tsubosaka [et al.]. – DOI 10.1038/srep29392 // Scientific Reports. – 2018. – Vol. 8. – P. 10152.
188. Takahashi, M. Effect of melatonin on circadian rhythm and sleep quality in evening chronotypes / M. Takahashi, S. Aritake, H. Arita – DOI 10.5664/jcsm.7120 // Journal of Clinical Sleep Medicine. – 2018. – Vol. 14, No. 5. – P. 867–874.
189. Takami, Y. Impact of hypertension on the lifetime risk of coronary heart disease / Y. Takami, K. Nakazato, H. Morita [et al.] – DOI 10.1038/hr.2016.23 // Hypertension Research. – 2016. – Vol. 39, №8. – P. 552–556.
190. Vasiliev, A. N. Melatonin and its role in the treatment of depressive disorders / A. N. Vasiliev, I. V. Kokin, M. O. Komarova – DOI 10.1007/s10517-015-3017-z // Bulletin of Experimental Biology and Medicine. – 2015. – Vol. 159, No. 6. – P. 754–757.
191. Wang, F. Circadian gene PER2 polymorphism is associated with sleep quality and social jetlag in a Chinese population / F. Wang, Y. Xu, Y. Li [et al.]. – DOI 10.1016/j.sleep.2018.08.020 // Sleep Medicine. – 2018. – Vol. 52. – P. 97–102.
192. Wang, X. PPAR γ gene variants influence blood pressure circadian patterns in patients experiencing acute coronary events / X. Wang, Y. Li. – DOI 10.1186/s12933-024-01567-8. // Cardiovascular Diabetology. – 2024. – Vol. 23, No. 6. – P. 567–575.

193. Wang, Y. Melatonin protected against myocardial infarction injury in rats through a Sirt6-dependent antioxidant pathway / Y. Wang, S. Zhang, Y. Ma [et al.]. – DOI 10.17219/acem/112060// Adv Clin Exp Med. – 2022. – Vol. 31, No. 3. – P. 277–284.
194. Wen, L. Melatonin Exerts Cardioprotective Effects by Inhibiting NLRP3 Inflammasome-Induced Pyroptosis in Mice following Myocardial Infarction / L. Wen, M. Wang, P. Luo [et al.]. – DOI 10.1155/2021/5387799// Oxid. Med. Cell. Longev. – 2021. – Vol. 21. – P. 5387799.
195. Xu, D. Melatonin protects mouse testes from palmitic acid-induced lipotoxicity by attenuating oxidative stress and DNA damage in a SIRT1-dependent manner / D. Xu, L. Liu, Y. Zhao [et al.] – DOI 10.1111/jpi.12690 // J. Pineal. Res. – 2020. – Vol. 69, No. 4. – P. e12690.
196. Yang, N. Incidence and risk factors for cardiac rupture after ST-segment elevation myocardial infarction in contemporary era: findings from the improving care for cardiovascular disease in China-Acute Coronary Syndrome project / N. Yang, W. Zhao ; CCC investigators. – DOI 10.1007/s11739-024-03381-1 // Internal and Emergency Medicine. – 2024. – Vol. 20, No. 1. – P. 77–85.
197. Yu, L. M. Melatonin attenuates diabetic cardiomyopathy and reduces myocardial vulnerability to ischemia-reperfusion injury by improving mitochondrial quality control: Role of SIRT6 / L. M. Yu, X. Dong, X. D. Xue [et al.]. – DOI 10.1111/jpi.12698 // J. Pineal. Res. – 2021. – Vol. 70, No. 1. – P. e12698.
198. Yu, Y. The role of melatonin in cardiovascular disease / Y. Yu, W. Zhang, X. Li – DOI 10.1126/scitranslmed.adj0085 // Science Translational Medicine. – 2022. – Vol. 14, No. 1. – Article eadj0085.
199. Zamorín, J. L. Acute coronary syndromes: pathophysiology and treatment / J. L. Zamorín, P. J. Hamilton. – DOI 10.1016/j.jacc.2023.03.100 // Journal of the American College of Cardiology. – 2023. – Vol. 80, No. 12. – P. 1517–1527.
200. Zhang, L. Diabetes and Its Impact on Cardiovascular Diseases: A Meta-Analysis / L. Zhang, H. Li. – DOI 10.1016/j.ijdiab.2022.07.001 // International Journal of Diabetology. – 2022. – Vol. 12, No. 4. – P. 256–263.

201. Zhang, Y. Impact of PER3 gene variants on hypertension and cardiovascular risk / Y. Zhang [et al.] – DOI 10.1038/s41440-022-00768-9 // Hypertension Research. – 2022. – Vol. 45, No. 1. – P. 45–52.
202. Zhang, Y. PPAR γ gene polymorphisms, metabolic disorders, and coronary artery disease: A meta-analysis / Y. Zhang, S. Li, C. He. – DOI 10.3389/fendo.2022.919087 // Frontiers in Endocrinology. – 2022. – Vol. 13. – Article 919087.
203. Zhu X. Association between biological aging and cardiovascular health: Combined evidence based on cross-sectional and prospective study / X. Zhu, X. Wang, X. Tian, Y. Kong. – DOI 10.1016/j.archger.2025.105785 // Arch. Gerontol. Geriatr. – 2025. – Vol. 132. – Article No. 105785..
204. Zhu X. Diagnostic value and clinical significance of circulating microRNAs in cardiovascular diseases / X. Zhu, X. Wang, X. Tian, Y. Kong. – DOI 10.3390/diagnostics11020157 // Diagnostics (Basel). – 2021. – Vol. 11, No. 2. – Article No. 157.
205. Zhu, Y. Association of MTNR1B gene polymorphisms with type 2 diabetes mellitus in a Chinese population / Y. Zhu, L. Zhang, J. Lu [et al.] – DOI 10.1111/jpi.12536 // Journal of Pineal Research. – 2019. – Vol. 66, №1. – P. e12536.
206. Zhu, Y. Associations between MTNR1B gene polymorphisms and glucose-related traits in a Chinese population / Y. Zhu, L. Zhang, J. Lu [et al.] – DOI 10.1016/j.gene.2017.10.057 // Gene. – 2018. – Vol. 641. – P. 186–192.
207. Zisapel, N. New perspectives on melatonin chronopharmacology: From circadian regulation to disease treatment / N. Zisapel. – DOI 10.1111/jne.13225 // Journal of Neuroendocrinology. – 2023. – Vol. 35, No. 2. – P. e13225.
208. Zotova, T. Features of allostatic load in patients with essential hypertension without metabolic syndrome depending on the nature of nighttime decreases in blood pressure / T. Zotova, A. Lukanina, M. Blagonravov [et al.]. – DOI 10.3390/diagnostics13233553 // Diagnostics. – 2023. – Vol. 13, No. 23. – Article 3553.

РЕЗЮМЕ

кандидатской диссертации В.В. Тюриной

«Особенности формирования хроноструктуры суточного профиля АД у пациентов с острым коронарным синдромом в зависимости от сопутствующей патологии и наличия полиморфных маркеров генов *MTNR1B*, *MTNR1A*, *Per2*, *Per3*, *CYP11B2*, *PPARG*, *ITGB3*»

В работе на основе данных линейного и нелинейного анализа суточной динамики СМАД установлен факт развития острого гемодинамического аллостаза у пациентов с ОКС вне зависимости от наличия сопутствующей патологии. Установлен факт задействованности в данном процессе центральных нейрогормональных механизмов (мелатонин) и генетических факторов (полиморфизм гена *Per2*) в формировании нейрогормональной дисфункции у пациентов с ОКС. Выявлено влияние полиморфных маркеров изучаемых генов и сопутствующей патологии в виде АГ и СД2 типа на фенотип ОКС. При анализе вариабельности сердечного ритма у пациентов с ОКС установлено достоверное снижение статистических показателей сердечного ритма при сопоставлении с группой сравнения при сохранности интегративного уровня управления ЧСС. Определение Индекса Аллостатической Нагрузки (ИАН) позволило выявить высокий уровень аллостатической нагрузки у пациентов с ОКС в сочетании с СД2 типа. Уточнен характер дислипидемии при ОКС (повышение уровня ТГ). Выявлена группа пациентов с повышенным синтезом мелатонина в дневное время. Предложена корректировка метаболических изменений экзогенным мелатонином пациентам со сниженным уровнем ночного мелатонина.

ABSTRACT

of V.V. Tyurina's PhD thesis

‘Features of formation of chronostructure of daily BP profile in patients with acute coronary syndrome (ACS) depending on concomitant pathology and the presence of polymorphic markers of *MTNR1B*, *MTNR1A*, *Per2*, *Per3*, *CYP 11B2*, *PPARG*, *ITGB3* genes’

In the work on the basis of linear and non-linear analysis of daily dynamics of CMAD the fact of acute haemodynamic allostasis development in patients with ACS was established regardless of the presence of concomitant pathology. The fact of involvement of central neurohormonal mechanisms (melatonin) and genetic factors (polymorphism of *Per2* gene) in the formation of neurohormonal dysfunction in patients with ACS has been established. The influence of polymorphic markers of the studied genes and concomitant pathology in the form of hypertension and type 2 diabetes on the ACS phenotype was revealed. When analyzing heart rate variability in patients with ACS, a significant decrease in statistical heart rate indicators was found when compared with the comparison group while maintaining the integrative level of heart rate management. The determination of the Allostatic Load Index (ION) revealed a high level of allostatic load in patients with ACS in combination with type 2 diabetes. The nature of dyslipidemia in ACS (increased TG levels) has been clarified. A group of patients with increased daytime melatonin synthesis was identified. Correction of metabolic changes by exogenous melatonin in patients with reduced levels of nocturnal melatonin is proposed.