

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

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Работа выполнена 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» Минобрнауки РФ

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор **Зотова Татьяна Юрьевна**

Официальные оппоненты:

Радыш Иван Васильевич

доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой управления сестринской деятельностью медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» Минобрнауки РФ

Асанов Алий Юрьевич

доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры медицинской генетики Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава РФ

Бочкарев Михаил Викторович

кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории сомнологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава РФ

Защита диссертации состоится « » июня 2025 года в часов на заседании диссертационного совета ПДС 0300.006 ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» по адресу: 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6.

С диссертацией можно ознакомиться в Научной библиотеке ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» по адресу: 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6 и на сайте: <https://www.rudn.ru/science/dissovet>

Автореферат разослан « ____ » _____ 2025 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета ПДС 0300.006

кандидат медицинских наук

Горячев Вячеслав Александрович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

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., Свиричев 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 кардиоваскулярных 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 (Dall'Aspezia 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. Использованы 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 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 каналный»). 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.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Клиническая характеристика исследуемых пациентов. Исследование проведено на базе Городской клинической больницы им. С. П. Боткина. В исследование вошли 272 пациентов с ОКС, 50 человек (группа сравнения) и 50

пациентов с АГ без ОКС, которые сформировали 5-ю группу. Исследование проведено только при получении от пациентов информированного согласия. Исследование было одобрено Комитетом по этике медицинского института РУДН (протокол № 28 от 16 мая 2024 г.). Всем группам проведен одинаковый объем исследований, за исключением пациентов, которым был проведен анализ метаболитов мелатонина в суточной моче (51 пациент с ОКС и 27 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 D-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, холтеровское мониторирование (n = 20), СМАД, назначена адекватная терапия. *Критерии включения:* пациентов в группы с ОКС: пациенты с характерной для первичного ОКС динамикой тропонина I, ЭКГ, ЭХОКГ, данными коронароангиографии. Все пациенты с ОКС были разбиты на пять групп: пациенты 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); 4-я группа: здоровые (группа сравнения 50 человек) с отсутствием сопутствующих заболеваний и острой патологии; 5-я группа (n = 72) – пациенты с АГ без метаболического синдрома (2-я группа сравнения), у которых достигнуты целевые значения АД при гипотензивном лечении. Кроме того, 76 пациентам проведено определение 6-гидроксимелатонинсульфата в моче отдельно днем и ночью. По полученным данным группа разделена на две. У пациентов ОКС1 (n = 18) отмечен извращенный тип синтеза мелатонина. У пациентов ОКС2 (n = 33) отмечен нормальный, ночной тип секреции мелатонина.

Критериями исключения были повторные коронарные события, постинфарктный кардиосклероз, хроническая сердечная и почечная недостаточность, проходящие лечения по поводу онкологических заболеваний в течение последних 5 лет, текущее ОРВИ, включая Covid-19, системные заболевания соединительной ткани, отказ пациентов от обследования.

Суточное мониторирование АД с определением стандартных величин. Данные СМАД обрабатывались с помощью компьютерных программ EZDoctor 2.7 (A&D, Япония), «Chronos-Fit»® (Lemmer B. et al., 2019). 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). Линейный и нелинейный методы анализа СМАД. Анализ особенностей хроноструктуры суточной гемодинамики

проводился с помощью программы «Chronos-Fit»® (Lemmer В., 2019). 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, АДс, АДд, ЧСС, двойного произведения (ДП), структурной точки АД (СТАД). Используя метод частичного Фурье анализа с пошаговой регрессией, применялся нелинейный анализ суточной динамики ритма АД и ЧСС, в ходе которого определяются такие показатели, как $\max$ – максимальное значение АД, ЧСС за сутки; АД, ЧСС $\min$ – минимальное значение за сутки. Для оценки ритмической составляющей в регуляции сердечно-сосудистой системы использовались такие характеристики как мезор, магнитуда, максимум и минимум, размах колебаний и мощность колебаний (%). Диагностика гемодинамического аллостаза осуществлялась при помощи анализа данных линейного, нелинейного анализов, которые сопоставлялись с величиной индекса аллостатической нагрузки (ИАН) (Горохова С. Г., 2016).

Методика анализа вариабельности сердечного ритма на основе суточного мониторинга 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 вариабельности 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 вариабельности 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.

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 генов *MTNR1B*, *MTNR1A*, *Per2*, *Per3*, *CYP11B2*, *PPARG*, *ITGB3*, 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 «Синтол», 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-COMT является устойчивым метаболитом.

Статистическая обработка данных. Статистическая обработка данных проводилась с программы Excel 2007. Для каждого показателя вычисляли среднее значение и ошибку среднего. Для определения достоверности отличий величин применяли непараметрический *U*-критерий Манна – Уитни и угловое преобразование Фишера для оценки значимости $p \leq 0,05$ долей различий (односторонний критерий). Дисперсионный анализ применялся для оценки суточной динамики метаболита мелатонина.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБСУЖДЕНИЕ

Данные Таблицы 1 демонстрируют клинико-лабораторные особенности течения ОКС в сравнении с АГ без метаболического синдрома и группой сравнения.

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
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*	—
АГ, % пациентов	нет	0	100	100	100
СД, % пациентов	нет	0	0	100	—
Нондиперов и найтпикеров, % пациентов	53%	56	86*	48	41,00
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 – * р – достоверность отличия по сравнению с наименьшим значением $p \leq 0,05$

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: 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 – $49,38 \pm 1,07$).

Уровень мочевины и креатинина были выше по сравнению с группой контроля, но не выходили за рамки нормальных значений (критерий исключения): ОКС1 – $9,18 \pm 2,93$, ОКС2 – $6,47 \pm 0,30$, ОКС3 – $6,52 \pm 0,41$; креатинин (мкмоль/л) ОКС1 – $92,94 \pm 2,71$, ОКС2 – $95,42 \pm 3,99$, ОКС3 – $93,13 \pm 3,22$. Следует отметить повышение СРБ максимально у пациентов в группе ОКС3: ОКС1 – $15,06 \pm 2,28$; ОКС2 – $20,95 \pm 4,08$; ОКС3 – $35,50 \pm 6,27$. При анализе липидного профиля отмечено повышение уровня общего холестерина при сохранности баланса ЛП высокой и низкой плотности: общий холестерин (ммоль/л): ОКС1 – $5,90 \pm 0,21$; ОКС2 – $5,61 \pm 0,18$; ОКС3 – $5,95 \pm 0,27$; ЛПВП (ммоль/л) ОКС1 – $1,28 \pm 0,05$, ОКС2 – $1,29 \pm 0,04$, ОКС3 – $1,31 \pm 0,05$; ЛПНП (ммоль/л) ОКС1 – $4,32 \pm 0,17$, ОКС2 – $3,89 \pm 0,15$, ОКС3 – $4,00 \pm 0,17$. Повышение ТГ (ммоль/л) отмечено у пациентов в группе ОКС1 и ОКС2: ОКС1 – $1,87 \pm 0,14$; ОКС2 – $2,39 \pm 0,26$; ОКС3 – $1,54 \pm 0,08$. Наиболее значимые изменения ночного профиля отмечено у пациентов в группе ОКС2: ОКС1 – нондиппер 56%, найтпикер 0%; ОКС2 – нондиппер 50%, найтпикер 30%; ОКС3 – нондиппер 40%, найтпикер 8%. Таким образом, полученные результаты анализа указывают на то, что сопутствующая патология влияет на особенности реализации ОКС и формирует клинико-лабораторные особенности течения ОКС.

2. Влияние полиморфных маркеров изучаемых генов на особенности течения ОКС

При анализе частотных характеристик полиморфизмов изучаемых генов в группе из 100 пациентов с ОКС на достоверный уровень значимости при $p \leq 0,05$ вышел 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 (фенотип заболевания). Учитывая малочисленность пациентов с генотипом *GG* они объединены с генотипом *CG* (Таблица 2).

Таблица 2 – Частота генотипов и аллелей гена *Per2 C>G* (*rs934945*)

Группа	Аллели		Генотипы		
	C	G	CC	GG	CG
Группа сравнения n = 51	0,902	0,098	0,824*	0,02	0,156
Пациенты с ОКС n = 102	0,848	0,152	0,696	0	0,304*
Аргумент	–	–	1,75	–	2,06
p ≤ 0,05	НД	НД	0,04	НД	0,02

По данным Таблицы 3 у пациентов при наличии полиморфного маркера G гена *Per2* отмечено достоверно более высокие цифры уровня тропонина, отмечено нарушение суточного профиля АД. Увеличен процент найтпикеров и снижен ЦИ для АДд. Также в данной группе отмечен более высокий процент пациентов с СД 2-го типа.

Таблица 3 – Клинико-лабораторные особенности течения ОКС (n = 102) у пациентов с полиморфизмом гена *Per2 C/G* (*rs934945*)

Признак	Генотип CC, n = 71	Генотип CG + GG, 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%
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

Нагрузка площадью АДс	23,29±9,08*	14,81±7,45
Осложнения, % пациентов	65,22%	53,13
АГ, % пациентов	75,36%	84,38%
СД, % пациентов	10,14%	31,25%*

Примечание – * – достоверность отличия $p \leq 0,05$

Кроме того, при анализе влияние других полиморфизмов изучаемых генов получены следующие результаты: *ITGB3 rs5918 (TT,TC+CC)* при генотипе *TT* ($n = 71$) достоверно чаще наблюдались нондипперы (52,11% против 30,0%). Отмечена ниже нагрузка временем АДс % ($5,85 \pm 1,66$ против $10,37 \pm 3,35$). Ниже нагрузка площадью для АДс% ($15,30 \pm 6,98$ против $33,23 \pm 14,93$). Ниже процент пациентов с АГ (74,65% против 83,33%). Для гена *PPARG rs18011282 (CC, CG + GG)* при генотипе *CC* ($n=74$) отмечено повышение СРБ мг/л ($29,21 \pm 5,53$ против $11,68 \pm 1,65$), повышение нагрузки площадью % АДс ($26,62 \pm 8,93$ против $4,19 \pm 2,00$) и нагрузки площадью АДд ($15,84 \pm 3,29$ против $4,70 \pm 1,66$). Для гена *MTNR1A rs34532313 (CC,TT+CT)* для генотипа *CC* ($n = 76$) отмечено снижение уровня Тропонина I нг/мл ($6,17 \pm 2,22$ против $14,39 \pm 5,90$), нагрузки площадью АДс ($17,12 \pm 6,65$ против $31,28 \pm 17,69$), ниже % пациентов с СД 2-го типа (13,16% против 28%). Для гена *MTNR1B rs10830963 (CC,CG+GG)* при генотипе *CC* ($n = 40$) были повышены ТГ ммоль/л ($1,76 \pm 0,12$ против $1,56 \pm 0,09$) был ниже процент пациентов с осложнениями (47,50% против 68,85%). Для гена *CYP11B2 rs28491316 (CC, CT + TT)* при генотипе *CC* ($n = 27$) отмечено повышение СРБ мг/л ($31,32 \pm 9,9$ против $22,04 \pm 4,35$) был выше HbA1c% ($7,97 \pm 1,75$ против $6,16 \pm 0,15$). То, что генотип *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.

3. Определение уровня 6-гидроксимелатонисульфата у пациентов с ОКС

При определении профиля секреции 6-гидроксимелатонинсульфата данные Таблицы 4 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., 2022; Сериков В. С., 2016; Acuna-Castroviejo D., 2014).

Таблица 4 – Экскреция 6-гидроксимелатонинсульфата с мочой нг/мл

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

Примечание – отличие между группами, * – отличие от группы сравнения, $p \leq 0,05$

В литературе имеются сведения о возможности значительного повышении мелатонина в дневное время при определенных видах депрессии (Haverich A., 2019; Rayagan F., 2019; Wang Y., 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 демонстрирует нормальный, но сниженный при сопоставлении с группой сравнения (Рисунок 1) ночной уровень мелатонина [10, 29]. 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. 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 (Haverich A., 2019; Rayagan F., 2017; Shramko V. S., 2020).



Рисунок 1 – Норма и ОКС2: дисперсия экскреции 6-гидроксимелатонин сульфата с мочой нг/мл

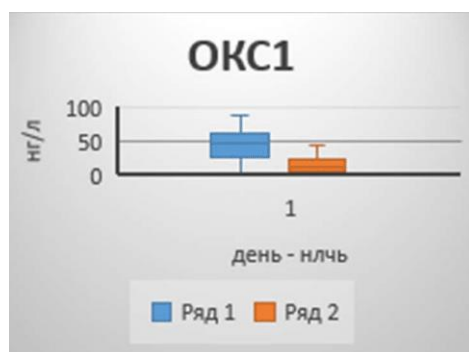


Рисунок 2 – Дисперсия показателя экскреции 6-гидроксимелатонин сульфата с мочой нг/мл у пациентов с ОКС1

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 (Solin A. V., 2017). Экзогенное введение мелатонина у крыс купировало реперфузионные осложнения при ОКС (Dominguez-Rodriguez A., 2023; Gul-Kahraman R., 2019), в том числе за счет нормализации деятельности митохондрий (Pandi-Perumal S. R., 2017; Yu L. M., 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.

Таким образом, проведенный нами анализ частот генотипов гена *Per2* у пациентов с ОКС 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 часовой ген (*Per2*) и измененный уровень секреции мелатонина. Возможные механизмы: стресс или депрессия.

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

Результаты данного анализа демонстрируют Таблицы 5, 6.

Таблица 5 – Показатели линейного анализа

Показатель	Группа сравнения (n = 50)	ОКС 1 (n = 50)	ОКС 2 (n = 50)	ОКС3 (n = 50)	АГ (n = 72)
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
ЧСС среднее	75,10±1,25	63,26±1,23	66,22±1,34	70,48±1,11	72,57±1,46
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*
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
Нагрузка временем АДд, %	3±0,53	1,72±0,48	18,86±2,94*	7,40±1,94	40,56±4,36*
ЦИ АДс	1,17(100%)	1,1(94%)	1,02(87%)*	1,17(100%)	1,05(88%)*
ЦИ АДд	1,2(100%)	1,11(93%)	1,04(87%)*	0,88(73%)*	1,03(86%)*

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

По данным Таблицы 5, 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 6 – Показатели хроноструктуры суточного профиля АДс, АДд и ЧСС – нелинейный анализ

Показатель	Группа сравнения (N = 30)	ОКС 1 (N = 50)	ОКС 2 (N = 50)	ОКС 3 (N = 50)	АГ (N = 72)
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
Мезор					
АДс, мм рт. ст.	114,36±1,00	107,76±1,25	117,76±1,98	123,3±1,62*	–
АДд, мм рт. ст.	71,15±1,52	66,72±0,63	75,01±1,39	74,65±0,97	–
ЧСС, уд/мин	72,16±1,05	63,36±1,39	65,66±1,31	64,5±1,05	–
Размах					
АДс	36,72±1,44	40,8±1,32	58,36±2,23*	50,14±3,55	
АДд	28,36±1,07	30,1±1,02	41,70±1,37*	34,88±1,71	–
ЧСС	44,58±2,72*	26,12±1,44	27,86±1,49	21,40±1,84	–

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

Показатели нелинейного анализа (Таблица 6) 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 АД, повышением размаха колебания, снижении ЦИ также особенно для АД 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 7) 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, удалось выявить доминирование общих отличий у пациентов с ОКС от группы сравнения, что расценено как проявление гемодинамического аллостаза. К данным показателям можно отнести нагрузку временем и площадью для АД, снижение процента 24-часового ритма с преобладанием ультрадианных ритмов, увеличение размаха колебаний для АД, как отражения повышенной чувствительности системы, изменение профиля АД, что приводит к изменению ЦИ для АД. 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.

Оценка вариабельности сердечного ритма по данным холтеровского мониторирования позволило установить снижение основных статистических показателей вариабельности при сопоставлении с группой сравнения (Таблица 7).

Таблица 7 – Оценка вариабельности сердечного ритма

Группа	R	Mean (мс)	SDNN (мс)	SDANN (мс)	SDNNI (мс)	rMSSD (мс)	pNN50%
Сравнения, n = 25	0,339±	824,00±	130,00±	122,0±	48,00±	51,45±	19,89±
	0,008	78,0	24,0*	21,0*	10,0	7,45*	9,45*
ОКС, n = 20	0,31±	886,57±	103,29±	88,07±	46,93±	27,64±	5,93±
	0,01	26,31	4,98	8,6	4,98	4,29	2,5
АГ	—	808,95±	100,9±	85,9±	58,5±	33,25±	—
	—	26,21	23,01	18,6	8,35	9,9	—

Примечание – * – достоверность отличия $p = 0,05$

Однако определение интегративного показателя в виде коэффициента управления вероятностным разнообразием величин ЧСС остается неизменным

($0,31 \pm 0,01$ против $0,33 \pm 0,008$ в группе сравнения), что подтверждает правомочность применения понятия гемодинамического аллостаза.

Кроме того, в данном исследовании определена величина ИАН на основе биомаркеров для оценки влияние острого стресса на организм. Полученные результаты демонстрируют Таблица 8, Рисунок 3.

На основе анализа данных, представленных в Таблице 8, можно утверждать, что стентирование коронарных артерий не приводит к исчезновению аллостатической нагрузки на организм, которая в значительной степени зависит от механизмов формирования сопутствующей патологии.

Таблица 8 – ИАН (индекс аллостатической нагрузки) по группам

ИАН (баллы)	Группа (%)			
	Сравнения, n = 25	ОКС1, n = 50	ОКС2, n = 50	ОКС3, n = 50
0	44*	4	0	0
1-2	56	86*	76*	26×
3-4	0	10	24	54*×
5	0	0	0	20×*

Примечание – * – сравнение с группой сравнения, × – сравнение групп между собой, $p \leq 0,05$

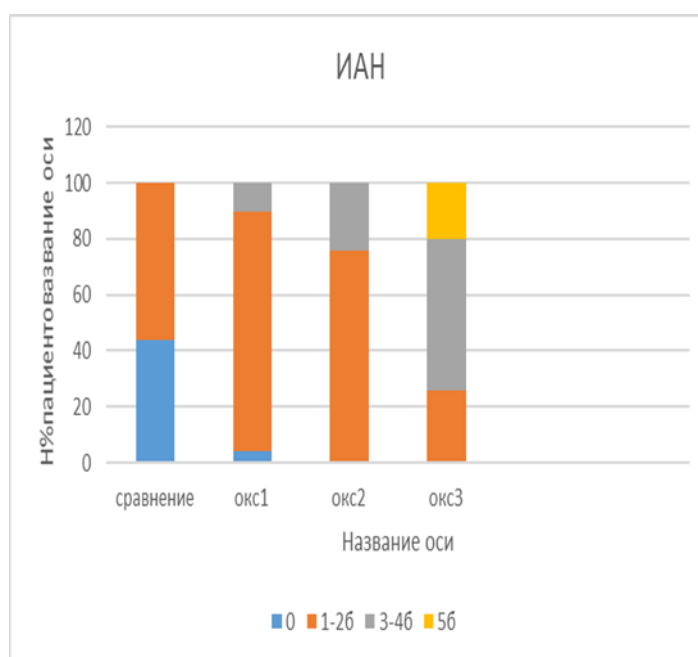


Рисунок 3 – ИАН (индекс аллостатической нагрузки) по группам

Так наиболее высокий ИАН отмечен для пациентов с СД 2-го типа (ОКС3), несмотря на низкий уровень гликированного гемоглобина. 20 процентов пациентов данной группы имели ИАН 5 баллов, что расценивается как высокая нагрузка. У пациентов с АГ (ОКС2) 24 процента пациентов имели ИАН на уровне 3-4 баллов, что расценивается как средний уровень аллостатической нагрузки на организм. У пациентов с ОКС1 доминировал уровень аллостатической нагрузки 1-2 балла, что расценивается как низкий уровень нагрузки. Однако следует отметить, что все три группы с ОКС имели достоверные отличия по ИАН от группы сравнения. Кроме того, анализ показателей гемодинамического аллостаза в сочетании с изучением 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 (Таблицы 5, 9).

Таблица 9 – Липидный спектр у пациентов с ОКС (как отражение аллостатической нагрузки)

Показатель	Группы			
	сравнения	ОКС1	ОКС2	ОКС3
ЛПНП	3,44±0,13	4,32±0,17	3,89±0,15	4,00±0,17
ЛПВП	1,68±0,05	1,28±0,05	1,29±0,04	1,31±0,05
ТГ	1,26±0,14	1,87±0,14	2,39±0,26*	1,54±0,08
Холестерин	3,44±0,15	5,90±0,21*	5,61±0,18	5,95±0,27*
Нагрузка площадью для АДд, %	1,70±0,49	2,42±0,95	34,90±14,84*	11,20±3,32*

Примечание – * – достоверность отличия $p \leq 0,05$

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 ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Зотова, Т. Ю. Оценка индекса аллостатической нагрузки у пациентов с артериальной гипертонией 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. Благодоров, М.Л. Особенности суточной динамики 6-гидроксимелатонинсульфата у пациентов с острым коронарным синдромом / М. Л. Благодоров, 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

РАС – ренин-ангиотензиновая система

СМАД – суточное мониторирование артериального давления

СТАД – структурная точка АД

ЦИ – циркадный индекс

ДП – двойное произведение (индекс Робинсона)

ПНЖК – полиненасыщенные жирные кислоты

АННОТАЦИЯ

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 вовлеченности 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 СД 2-го 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 СД 2-го 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 (ALI) 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.