

Карагандинский государственный медицинский университет

УДК 577.123.36:616.132.2

На правах рукописи

**ВИСТЕРНИЧАН ОЛЬГА АЛЕКСАНДРОВНА**

**Интермедиаты пуринового обмена  
при рестенозе коронарных артерий**

6D110100 – Медицина

Диссертация на соискание степени  
доктора философии (PhD)

Научные руководители:  
доктор медицинских наук, профессор  
Тайжанова Дана Жумагалиевна;  
доктор биологических наук, профессор  
Муравлёва Лариса Евгеньевна  
Научный консультант:  
доктор PhD  
Серго Табагари

Республика Казахстан  
Караганда, 2018

## СОДЕРЖАНИЕ

<b>ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ</b>	4
<b>ВВЕДЕНИЕ</b>	5
<b>1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ</b>	9
1.1 Ишемическая болезнь сердца как медицинская и социальная проблема	9
1.1.1 Распространенность ишемической болезни сердца в Республике Казахстан	9
1.1.2 Современные подходы к лечению и профилактике ишемической болезни сердца	11
1.1.3 Патогенетические основы развития рестеноза коронарных артерий	13
1.2 Клинико-биохимическое значение интермедиатов пуринового обмена	14
1.2.1 Внутриклеточный катаболизм пуриновых нуклеотидов	15
1.2.2 Пути повышения экстацеллюлярной концентрации интермедиатов пуринового обмена	16
1.2.3 Клиническая оценка гиперурикемии и обмена мочевой кислоты в патологии сердечно-сосудистой системы	17
<b>2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ</b>	21
2.1 Дизайн исследования	21
2.2 Материалы исследования	23
2.3 Методы исследования	23
2.3.1 Биохимические методы анализа	23
2.3.1.1 Определение абсолютных и относительных показателей пуринового обмена в плазме и эритроцитах	23
2.3.1.2 Определение риска развития атеросклероза	24
2.3.2 Иммунологические методы определения С-реактивного белка	24
2.3.3 Статистические методы анализа	25
2.4 Этическое одобрение	26
<b>3 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ</b>	27
3.1 Клиническая характеристика больных	27
3.2 Анализ абсолютных и относительных показателей пуринового обмена в плазме крови, оценка активности ксантиноксидазы в плазме больных с ишемической болезнью сердца	36
3.3 Анализ абсолютных и относительных показателей пуринового обмена в эритроцитах крови, оценка активности ксантиноксидазы в эритроцитах крови больных с ишемической болезнью сердца	46
3.4 Оценка маркеров интенсивности воспалительного процесса	52
3.5 Определение корреляционной взаимосвязи показателей пуринового обмена у больных ишемической болезнью сердца	55
3.6 Кластерный анализ распределения метаболитов пуринового обмена среди больных ишемической болезнью сердца	62
3.6.1 Оценка клинико - лабораторных особенностей пациентов в выделенных кластерах	72

3.7 Рабочая гипотеза формирования рестеноза коронарных артерий на фоне изменений пуринового обмена	76
<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ</b>	<b>80</b>
<b>СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ</b>	<b>84</b>
<b>ПРИЛОЖЕНИЯ</b>	<b>94</b>

## ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ

ИБС	– Ишемическая болезнь сердца
ССЗ	– Сердечно-сосудистые заболевания
ВОЗ	– Всемирная организация здравоохранения
НИИ	– Научно-исследовательский институт
БСК	– Болезни системы кровообращения
АКШ	– Аортокоронарное шунтирование
ЧКВ	– Чрезкожные коронарные вмешательства
РВС	– Рестеноз внутри стента
ГМК	– Гладкомышечные клетки
ДНК	– Дезоксирибонуклеиновая кислота
РНК	– Рибонуклеиновая кислота
АТФ	– Аденозинтрифосфат
ГТФ	– Гуанозинтрифосфат
АДФ	– Аденозиндифосфат
ГДФ	– Гуанозиндифосфат
АМФ	– Аденозинмонофосфат
ГМФ	– Гуанозинмонофосфат
ИМФ	– Инозинмонофосфат
ИМ	– Инфаркт миокарда
АГ	– Артериальная гипертензия
ХСН	– Хроническая сердечная недостаточность
МК	– Мочевая кислота
ОАК	– Общий анализ крови
ЭКГ	– Электрокардиограмма
ИПО	– Интенсивность пуринового обмена
ЛПВП	– Липопротеиды высокой плотности
ЛПНП	– Липопротеиды низкой плотности
КА	– Коэффициент атерогенности
СРБ	– С-реактивный белок
ОКС	– Острый коронарный синдром
ОКН	– Острая коронарная недостаточность
Кс	– Ксантин
ГКс	– Гипоксантин
Гуан	– Гуанин
САД	– Систолическое артериальное давление
ДАД	– Диастолическое артериальное давление
КО	– Ксантинооксидаза
LAD	– Левая коронарная артерия
RSA	– Правая коронарная артерия
CX	– Левая огибающая коронарная артерия

## ВВЕДЕНИЕ

**Актуальность исследования.** Ишемическая болезнь сердца (ИБС) является важной медицинской и социальной проблемой. По данным мировой статистики, на долю сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) приходится около 56,5%. В Республике Казахстан болезни системы кровообращения (БСК) в структуре общей смертности занимают первое место и составляют более 50% [1].

В результате реализации государственных программ, направленных на профилактику и лечение больных с сердечно-сосудистой патологией, за последние 5 лет отмечается снижение процента летальных исходов от ишемической болезни сердца [2, 3]. Но, несмотря на данные факты, эта группа заболеваний продолжает занимать лидирующие позиции, как в нашей стране, так и за рубежом. Следует отметить, что около 40% летальных исходов при ИБС приходится на людей активного трудоспособный возраста (до 50-ти лет), что в свою очередь еще больше актуализирует данную проблему [4].

По данным экспертов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в связи с увеличением продолжительности жизни, прогнозируется дальнейший рост заболеваемости и смертности от ССЗ в некоторых развитых и в развивающихся странах [5, 6], что подчеркивает медико-социальную значимость этих заболеваний. В связи с этим, остается актуальным вопрос своевременной профилактики и лечения, который становится более результативным при наличии индикаторов, позволяющих провести своевременную диагностику заболевания и его осложнений.

Достижения современной кардиологии и кардиохирургии, в частности, внедрение и широкое применение различных методов коронарной реваскуляризации, позволили значительно снизить процент летальных исходов, улучшили прогноз и качество жизни пациентов с коронарной патологией. Несмотря на это, остается высоким риск развития осложнений после коронарной реваскуляризации.

По данным многочисленных клинических исследований, наиболее распространённым осложнением коронарной реваскуляризации является рестеноз в зоне постановки стента, который согласно статистическим данным развивается в первые 4-6 месяцев после стентирования у 5% - 10% пациентов [7, с. 516, 8, с. 1242]. Учитывая ежегодное увеличение числа проводимых чрескожных коронарных вмешательств, предполагается, что рестеноз стента будет продолжать оставаться нежелательным клиническим исходом стентирования [9].

Высокая частота рестенозирования коронарных артерий определяет исключительную важность организационных мероприятий по профилактике, раннему выявлению и прогнозированию риска развития рестеноза после интервенционных вмешательств.

Исходя из этого, особенно актуальным направлением современной медицины является исследование ранее неизученных механизмов развития ИБС и ее осложнений, а также выявление новых биохимических предикторов

развития рестеноза коронарных артерий после коронарной реваскуляризации.

Анализ литературы показал, что достижения современной биохимии убедительно доказывают роль нарушений пуринового обмена в патогенезе различных заболеваний, развитие и прогрессирование которых ранее никак не рассматривалось в контексте их связи с изменением метаболизма пуринов.

В связи с этим очевидна необходимость изучения роли изменений концентрации метаболитов пуринового обмена в крови пациентов с ишемической болезнью сердца и выявления взаимосвязи изменения концентрации пуринов и развития рестеноза коронарных артерий.

**Цель исследования:** Оценить клинико-патогенетическую значимость пуринов в развитии рестеноза коронарных артерий.

**Задачи исследования:**

1) оценить уровень интермедиатов катаболизма пуринов в плазме и эритроцитах крови больных с ишемической болезнью сердца до и после стентирования коронарных артерий;

2) определить содержание С-реактивного белка у пациентов с ишемической болезнью сердца до и после стентирования коронарных артерий;

3) оценить взаимосвязь между изменениями в катаболизме пуринов плазмы крови и эритроцитов с уровнем С-реактивного белка;

4) дать патогенетическую оценку нарушений метаболизма пуринов в плазме и эритроцитах у больных с рестенозом коронарных артерий.

**Научная новизна:**

– впервые исследован полный спектр свободных пуриновых оснований и оксипуринов в сопоставлении с активностью ферментов пуринового катаболизма в плазме и эритроцитах пациентов с ишемической болезнью сердца до и в разные временные периоды после стентирования коронарных артерий;

– установлено, что у больных на 3-и сутки после стентирования коронарных артерий отмечается пятикратное увеличение концентрации аденина, гуанина и гипоксантина ( $p=0,0000001$ ) в плазме крови в сравнении с контрольными значениями практически здоровых лиц и в сравнении с группой пациентов до проведения стентирования коронарных артерий;

– показано, что у пациентов с развившимся после стентирования рестенозом коронарных артерий отмечается многократное увеличение в плазме крови концентраций метаболитов начального этапа распада пуринов: аденина - в 18 раз ( $p=0,0000001$ ), гуанина - в 19 раз ( $p=0,0000001$ ) и гипоксантина - в 23 раза ( $p=0,0000001$ );

– выявлено, что у пациентов с развившимся рестенозом коронарных артерий после установки стента, значимо снижаются коэффициенты, отражающие снижение активности фермента ксантинооксидазы: Кс/ГКс на 73%, МК/ГК на 83%, МК\Кс на 42%;

– установлен достоверный рост концентрации конечного продукта катаболизма пуринов - мочевой кислоты в эритроцитах крови у больных на 3-и сутки после стентирования в 2 раза ( $p=0,00009$ ) и в группе больных с

развившимся внутри стента рестенозом в 2,5 раза ( $p=0,00005$ );

– обоснована рабочая гипотеза взаимосвязи катаболизма интермедиатов пуринового обмена с риском развития рестеноза после установки стента в коронарных артериях;

– установлено наличие корреляционной взаимосвязи между повышением уровня С-реактивного белка и экстрацеллюлярной концентрацией гуанина ( $p=0,0008$ ), гипоксантина ( $p=0,009$ ), аденина ( $p=0,006$ ), ксантина ( $p=0,009$ ) и мочевой кислоты ( $p=0,008$ ) у больных на 3-и сутки после стентирования, а также между уровнем С-реактивного белка и концентрацией аденина ( $p=0,002$ ) и ксантина ( $p=0,02$ ) у пациентов с развившимся рестенозом.

#### **Основные положения, выносимые на защиту:**

– у пациентов с ишемической болезнью сердца в зависимости от временных периодов (до стентирования, на 3-и сутки после стентирования и в более поздние сроки) прогрессивно повышается концентрация метаболитов пуринового обмена в плазме крови и эритроцитах по сравнению с контрольными значениями практически здоровых лиц;

– в плазме крови высоких значений достигает экстрацеллюлярная концентрация аденина, гуанина, гипоксантина и ксантина в группах больных с острым коронарным синдромом до стентирования, на 3-и сутки после стентирования и у пациентов с развившимся рестенозом;

– в эритроцитах крови преимущественно повышается концентрация мочевой кислоты только у пациентов на 3-и сутки после стентирования ( $p=0,00009$ ) и при развитии рестеноза коронарных артерий ( $p=0,00005$ ), что сопровождается высокой активностью ксантиноксидазы;

– установлено наличие прямой средней корреляционной зависимости между повышением уровня С - реактивного белка и экстрацеллюлярной концентрацией гуанина ( $p=0,0008$ ), гипоксантина ( $p=0,009$ ), аденина ( $p=0,006$ ), ксантина ( $p=0,009$ ) и мочевой кислоты ( $p=0,008$ ) в группе больных на 3-и сутки после стентирования и наличие прямой средней корреляционной зависимости между повышением уровня С - реактивного белка и экстрацеллюлярной концентрацией аденина ( $p=0,002$ ) и ксантина ( $p=0,02$ ) в группе больных с развившимся рестенозом;

– у пациентов с острым коронарным синдромом до стентирования, на третьи сутки после стентирования и с развившимся рестенозом в поздние сроки, выявлены 3 кластера однонаправленных изменений катаболизма пуринов в плазме и эритроцитах;

– определение концентраций метаболитов пуринового обмена у пациентов после стентирования коронарных артерий рекомендуется в качестве перспективных предикторов риска развития рестеноза после установки стента.

#### **Практическая значимость**

Предложенная рабочая гипотеза влияния нарушений катаболизма интермедиатов пуринового обмена при установке стента на риск формирования рестеноза коронарных артерий, позволит углубить представления о механизмах развития осложнений при ишемической болезни сердца.

Определение метаболитов пуринового обмена (аденина, гуанина, ксантина, гипоксантина и мочевой кислоты) в плазме крови и эритроцитах у больных после стентирования коронарных артерий в разные сроки позволит констатировать их динамическое увеличение и выявлять риск развития рестеноза.

#### **Внедрение в практику**

Полученные данные внедрены и используются в учебном процессе кафедры внутренних болезней №1 у врачей-интернов 7 курса по элективной дисциплине “Аритмология” (Приложение А) и кафедры биологической химии при проведении занятий по элективной дисциплине “Molecular disorders and human disease (advanced)” (докторантура) (Приложение Б).

#### **Связь диссертации с другими научно-исследовательскими работами**

Диссертация выполнена на кафедре внутренних болезней №1 и кафедре биологической химии при Карагандинском государственном медицинском университете в рамках внутри вузовского грантового исследования на тему: “Прогностическое значение пуринов и С-реактивного белка в развитии рестеноза коронарных артерий”.

#### **Апробация работы**

Результаты исследования представлены на конференции молодых ученых и студентов “Мир науки и молодежь: новые пути развития” (Караганда 12 апреля 2016г), на международном конгрессе “24<sup>th</sup> Biennial International Congress on Thrombosis” (Стамбул, 4-7 мая 2016г), на IX Конгрессе кардиологов Республики Казахстан с международным участием (Алматы, 7-9 июня 2017г), на VII Международном форуме кардиологов и терапевтов, (Москва 21-23 марта 2018г), на международном конгрессе “24<sup>th</sup> Biennial International Congress on Thrombosis” (Венеция 23-26 мая, 2018г), на “35<sup>th</sup> Balkan Medical Week” (Афины, Греция 25-27 сентября 2018г). Работа апробирована на заседании научно-экспертной комиссии «Терапия и фармакология» от 19 июня 2018г., протокол №5.

#### **Публикации**

По материалам диссертационной работы опубликованы 17 научных работ, из них 3 в изданиях, рекомендованных Комитетом по контролю в сфере образования и науки МОН РК; 2 статьи – в издании, индексируемом в информационной базе Scopus: - журнал “Georgian medical news”, журнал “Human Genomics”; 10 тезисов в сборниках материалов международных научных конференций и конгрессов, в том числе 5 тезисов, опубликованных в журнале “Кардиоваскулярная терапия и профилактика”, индексируемом в информационной базе данных Scopus, и 3 тезиса, опубликованных в журнале “Thrombosis Research”, индексируемом в базе данных Tomson Reuters.

#### **Структура и объем диссертации**

Диссертация изложена на 95 страницах компьютерного набора текстового редактора Microsoft Word, состоит из введения, основной части, заключения и списка использованных источников. Диссертация имеет 2 приложения. В работе содержится 30 таблиц и 13 рисунков. Список литературы включает 139 источников на русском и английском языках.



# 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

## 1.1 Ишемическая болезнь сердца как медицинская и социальная проблема

Заболевания сердечно-сосудистой системы являются глобальной проблемой, имеющей не только медицинское, но и социально-экономическое значение. ИБС сопровождается тяжелыми осложнениями и ежегодно уносит миллионы жизней людей трудоспособного возраста. Не редко приводит к ранней инвалидизации, потере трудоспособности и требует высоко затратной диагностики и лечения.

По данным мировой статистики по причине смерти на долю ишемической болезни сердца приходится около 56,5%. Прогнозируется, что к 2020 году ИБС станет самой распространенной причиной смерти [10].

В то же время, развитие медицинской науки и фармакологии заложило основы для разработки новых высокоэффективных и доступных методов профилактики и лечения, позволяющих существенно замедлить прогрессирование ишемической болезни сердца и ее осложнений.

### 1.1.1 Распространенность ишемической болезни сердца в Республике Казахстан.

Казахстан в последние четверть века является лидером по уровню смертности от болезней системы кровообращения среди стран Европейского союза, Центральной и Восточной Европы, и Центрально-Азиатского региона. По данным НИИ кардиологии и внутренних болезней Республики Казахстан, показатель смертности от болезней системы кровообращения в нашей стране составляет примерно 500-600 случаев на 100 тысяч населения. В целом по республике зарегистрировано почти два миллиона человек, страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями, что составляет около 12 % населения всей страны [11].

По данным комитета по статистике МНЭ РК в 2015 году в Казахстане доля сердечно-сосудистых заболеваний составляла 43,3% от общего количества смертей по всем причинам, причем 27,2% из них приходится на различные формы ишемической болезни сердца (рисунок 1).

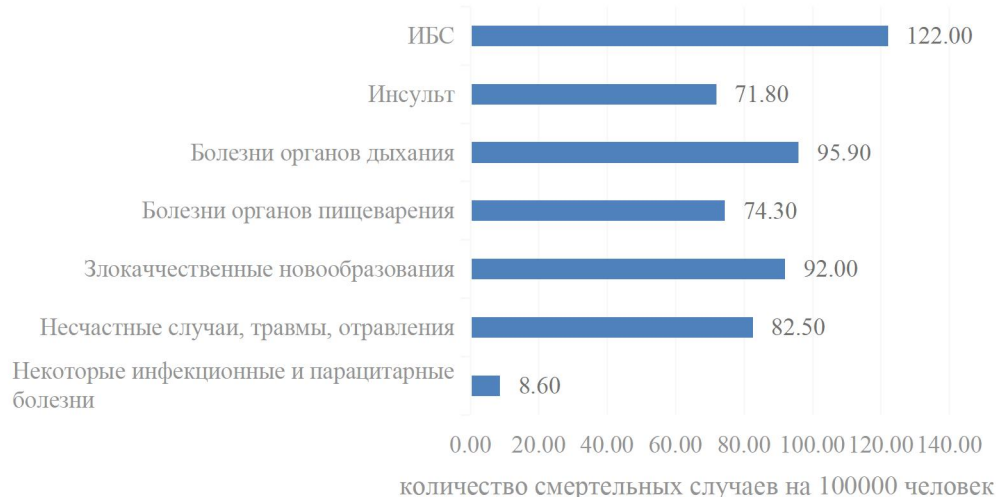


Рисунок 1 – Частота наиболее распространённых причин летальности в Республике Казахстан

По данным аналитического материала расширенной коллегии министерства здравоохранения Республики Казахстан показатель заболеваемости болезнями системы кровообращения в 2016 году составил 2413,0 на 100 тыс. населения против 2429,7 в 2015 году. Высокие показатели данной заболеваемости отмечаются в городе Алматы (3180,1) и Северо-Казахстанской (3137,3), Восточно-Казахстанской (2999,3), Южно-Казахстанской (2807,8), Жамбылской (2703,7) и Кызылординской (2683,1) областях (Таблица 1).

Таблица 1 – Показатели заболеваемости БСК в Республике Казахстан за 2015-2016гг

Наименование областей	Заболеваемость БСК	
	2015г	2016г
Акмолинская	2036,6	1802,2
Актюбинская	1866,2	1859,9
Алматинская	2814,9	1865,6
Атырауская	1679,6	1711,0
ЗКО	1990,8	2065,4
Жамбылская	2707,9	2703,7
Карагандинская	1729,5	1659,0
Костанайская	1955,8	2293,4
Кызылординская	2362,4	2683,1
Мангыстауская	1629,1	2360,7
ЮКО	2734,4	2807,8
Павлодарская	2133,7	2478,0
СКО	2887,3	3137,3
ВКО	2767,3	2999,3
г. Астана	2503,9	1928,2
г. Алматы	2982,8	3180,1

По предварительным данным Комитета по статистике, в 2016 году смертность от БСК составила 179,8 на 100 тыс. населения против 193,8 в 2015 году. При этом, показатель смертности от БСК выше среднереспубликанского отмечается в Карагандинской (330,7), Акмолинской (269,3), Северо-Казахстанской (250,4), Западно - Казахстанской (217,6), Павлодарской (216,8) и Восточно-Казахстанской (199,5) областях (Таблица 2).

Таблица 2 – Показатели смертности от БСК в Республике Казахстан за 2015-2016гг

Наименование областей	Смертность от БСК	
	2015г	2016г
Акмолинская	309,5	269,31
Актюбинская	183,1	169,81
Алматинская	151,7	126,52
Атырауская	129,1	147,04
ЗКО	221	217,61
Жамбылская	190,3	159,97
Карагандинская	368,1	330,69
Костанайская	186,2	178,45
Кызылординская	135	139,95
Мангыстауская	68,4	70,87
ЮКО	147,4	144,11
Павлодарская	248,3	216,80
СКО	318,4	250,37
ВКО	234,4	199,51
г. Астана	157,6	152,61
г. Алматы	139,5	173,24

Несмотря на снижение показателей смертности по Республике в целом, сохраняются высокие показатели смертности и заболеваемости БСК в достаточно крупных регионах, в том числе и в Карагандинской области. Это актуализирует данную проблему и стимулирует дальнейший научный поиск прогностически неблагоприятных факторов в развитии самого заболевания и его осложнений, а также методов влияния на данные факторы.

#### 1.1.2 Современные подходы к лечению и профилактике ишемической болезни сердца

Поскольку основным патогенетическим звеном в развитии ИБС является нарушение коронарного кровотока, то лечение направлено на восстановление адекватного кровоснабжения миокарда и улучшение качества жизни больных. К сожалению, только терапевтические методы лечения не всегда эффективны. В связи с чем, широкое распространение получили хирургические методы восстановления коронарного кровообращения: аорто - коронарное

шунтирование, трансмиокардиальная лазерная реваскуляризация миокарда и чрескожные коронарные интервенционные вмешательства (ЧКВ - баллонная ангиопластика, стентирование коронарных артерий).

Развитие интервенционной хирургии берет свое начало с 1978г, когда А. Gruentzing впервые выполнил баллонную ангиопластику венечной артерии (ВА) [12]. Постепенно хирургическая реваскуляризация, в частности стентирование коронарных артерий и аорто - коронарное шунтирование (АКШ), заняли лидирующие позиции и применялись в случаях с многососудистым поражением коронарного русла [13-15; 16, с. 6], симптомы которого наблюдаются примерно у 60% больных ИБС [17]. Так же широко распространен такой метод, как баллонная ангиопластика - высокоэффективная и малотравматичная операция, позволяющая восстановить проходимость суженной коронарной артерии и отличающаяся коротким реабилитационным периодом.

За последние десятилетия проведен целый ряд многоцентровых рандомизированных исследований, направленных на оценку эффективности стентирования и АКШ [18-22]. Несмотря на большое количество данных исследований, до сих пор не существует однозначного мнения о большей клинической эффективности того или иного метода и количеству летальных исходов. В частности, такие более ранние исследования, как ARTS [23] и SOS [24, 25] не обнаружили существенной разницы среди пациентов, подвергшихся АКШ и стентированию. В свою очередь, исследования AWESOME [26] и ERACI II [27, 28] отмечали превосходство стентирования венечных артерий. В то же время исследования Duke University Medical Center [29] и MASS II [30] доказывали большую эффективность АКШ в отличие от стентирования.

В более поздних исследованиях проводился анализ эффективности отдаленных исходов после АКШ в сравнении со стентированием в зависимости от типа повреждения коронарных артерий. В частности, в работе Junbo Ge и соавторов, которые проводили сравнение отдаленных последствий после проведения АКШ и стентирования у 515 больных с поражением левой коронарной артерии, показаны преимущества стентирования над АКШ по количеству летальных исходов [31]. Таким образом, вопрос о преимуществах того или иного метода на сегодняшний день остается дискуссионным в научной среде.

Широкое распространение такой процедуры, как стентирование коронарных артерий, в отличие от АКШ, зачастую обусловлено меньшей травматизацией пациента, малой инвазивностью, быстротой процедуры, значительным сокращением периода реабилитации и экономической эффективностью [32].

В ходе динамического наблюдения за пациентами после коронарной реваскуляризации далеко не во всех случаях наблюдается долгосрочный клинический успех. В частности, высоким остается процент осложнений после чрескожных коронарных вмешательств [16, с. 5], регистрируются повторные госпитализации в связи с рецидивом острого коронарного синдрома. Зачастую

в этих ситуациях коронарографически подтверждается развитие рестеноза коронарных артерий.

### 1.1.3 Патогенетические основы развития рестеноза коронарных артерий

Рестеноз внутри стента представляет собой процесс регенерации повреждённого сосуда после стентирования коронарных артерий. Он выявляется приблизительно у 5% - 10% пациентов [7, с. 516; 8, с. 1242]. По данным литературных источников примерно в 1% случаев встречается тромбоз внутри стента, который развивается чаще всего в течение первого года после стентирования [33].

Патогенез развития рестеноза включает в себя следующие основные патогенетические механизмы: эластическое спадание просвета сосуда после баллонной ангиопластики, пристеночное тромбообразование и гиперплазию неоинтимы, способствующую патологическому ремоделированию сосудистой стенки [34].

Непосредственно стентирование является пусковым механизмом в развитии указанных патологических процессов, поскольку происходит механическое повреждение интимы и медиа артерий [35].

Травматизация сосудистой стенки во время хирургического вмешательства приводит к развитию местного воспаления, адгезии, активации и агрегации тромбоцитов с образованием пристеночного тромба, миграции и пролиферации гладкомышечных клеток и реэндотелизации. Кроме того, это провоцирует усиление синтеза компонентов внеклеточного матрикса (гиалуроновой кислоты, фибронектина, остеопонтина и вибронектина) [36].

Данные процессы являются физиологическими и необходимыми для восстановления анатомической и функциональной целостности сосудистой стенки. Но в ряде случаев они приобретают патологический характер и приводят к возникновению гиперплазии неоинтимы и последующей хронической вазоконстрикции [37, с. 91].

Результаты многочисленных патологоанатомических исследований подтверждают правоту данной гипотезы, при проведении которых выявлено скопление большого числа гистиоцитов, лимфоцитов, нейтрофилов и образование воспалительной гранулемы в стенке стентированной артерии. При этом степень выраженности данного процесса зависит от протяженности стентированного сегмента, типа стента и характеристик стентового покрытия [38-40].

Существует большое количество стентов с различным лекарственным покрытием. Механизм действия лекарственных препаратов, покрывающих стент, заключается в нарушении процесса деления клеток за счет воздействия на рибосомальный аппарат клеток эндотелия и ядерные ДНК и РНК в процессе их синтеза.

Стентирование предотвращает эластическую отдачу со стороны сосудистой стенки, но, к сожалению, оно не препятствует развитию тромбоза, воспаления и гиперплазии неоинтимы. Повреждение эндотелия при постановке стента делает доступным взаимодействие тромбоцитов с коллагеном и

фактором Виллебранда, расположенными в субэндотелии, что способствует их активации и агрегации. Усиленное образование тромбина, характерное для данной ситуации, приводит к запуску коагуляционного каскада, развитию воспалительной реакции и пролиферации, а также к активации фибринолитической системы крови и апоптозу тромбоцитов [37, с. 91].

Не маловажна в профилактике развития рестеноза и тромбоза стента роль антиагрегантной терапии после проведения стентирования коронарных артерий. Согласно существующим рекомендациям Американского общества кардиологии и Американской кардиологической ассоциации, а также Европейского общества кардиологов и Европейской ассоциации по кардиоторакальной хирургии, применение двойной антитромбоцитарной терапии (ацетилсалициловая кислота и ингибитор рецепторов P2Y<sub>12</sub>) является важным аспектом в профилактике стеновых тромбозов. Рекомендованная длительность такого лечения составляет 6–12 мес. после имплантации стента. Хотя описаны результаты исследований, подтверждающие снижение риска осложнений после стентирования при более длительном применении двойной антитромбоцитарной терапии.

Кроме того, существуют работы, показывающие эффективность не только после операционного применения двойной антитромбоцитарной терапии, но и предоперационное применение данных препаратов, с целью снижения интраоперационного и послеоперационного риска развития рестеноза стента [41].

Таким образом, механизмы формирования рестеноза артерий после ЧКВ в настоящее время вызывают значительный интерес в научной среде и требуют дальнейшего изучения.

## **1.2 Клинико-биохимическое значение интермедиатов пуринового обмена**

В последнее время значительно вырос интерес к изучению особенностей катаболизма пуринов в развитии патологических состояний, при которых ранее пурины не рассматривались в качестве патогенетических звеньев. Особенно активно изучается влияние конечного продукта катаболизма пуринов - мочевой кислоты. Актуализация данного вопроса связана с тем, что отмечается рост бессимптомной гиперурикемии [42, с. 178].

По литературным данным, гиперурикемия выявляется у 3-38% человек [43-45]. При этом концентрация мочевой кислоты зависит от пола, возраста, особенностей питания и других факторов [42, с. 179].

Пурины по своей структуре представляют собой гетероциклические азотистые соединения. Они представлены продуктами метаболизма эргоносителей – аденозинтрифосфата (АТФ) и гуанозинтрифосфата (ГТФ).

Пуриновые соединения подразделяют на пуриновые нуклеотиды (АТФ, АДФ, АМФ, ИМФ, ГТФ, ГДФ и ГМФ), пуриновые нуклеозиды (аденозин, инозин, гуанозин) и пуриновые основания (аденин, гипоксантин, ксантин и гуанин) [46].

### **1.2.1 Внутриклеточный катаболизм пуриновых нуклеотидов**

В физиологических условиях катаболизм пуриновых нуклеотидов происходит преимущественно внутриклеточно. Распад пуриновых нуклеотидов начинается с образования аденозина из АМФ и гуанозина из ГМФ. АМФ и ГМФ дефосфорилируются при участии 5'-нуклеотидазы. Также внутриклеточный аденозин образуется в результате гидролиза S-аденозилгомоцистеина при участии S-аденозилгомоцистеингидролазы.

От аденозина аминогруппа удаляется гидролитически при участии фермента аденозиндезаминазы с образованием инозина и аммиака. Инозин и гуанозин подвергаются реакциям ферментативного фосфоролиза N-гликозидной связи при помощи пуриннуклеозидфосфорилы, продуктами данных реакций являются гипоксантин и гуанин соответственно, также происходит высвобождение рибозо-1-фосфата. Гуанин дезаминируется под действием гуаназы с образованием ксантина и выделением аммиака (рисунок 2).

Конечным продуктом катаболизма пуринов является мочевая кислота. Её образование идёт путём гидролитического отщепления фосфатного остатка от нуклеотидов с помощью нуклеотидаз или фосфатаз, фосфоролиза N-гликозидной связи нуклеозидов пуриннуклеозидфосфорилазой, последующего дезаминирования и окисления азотистых оснований (рисунок 2).

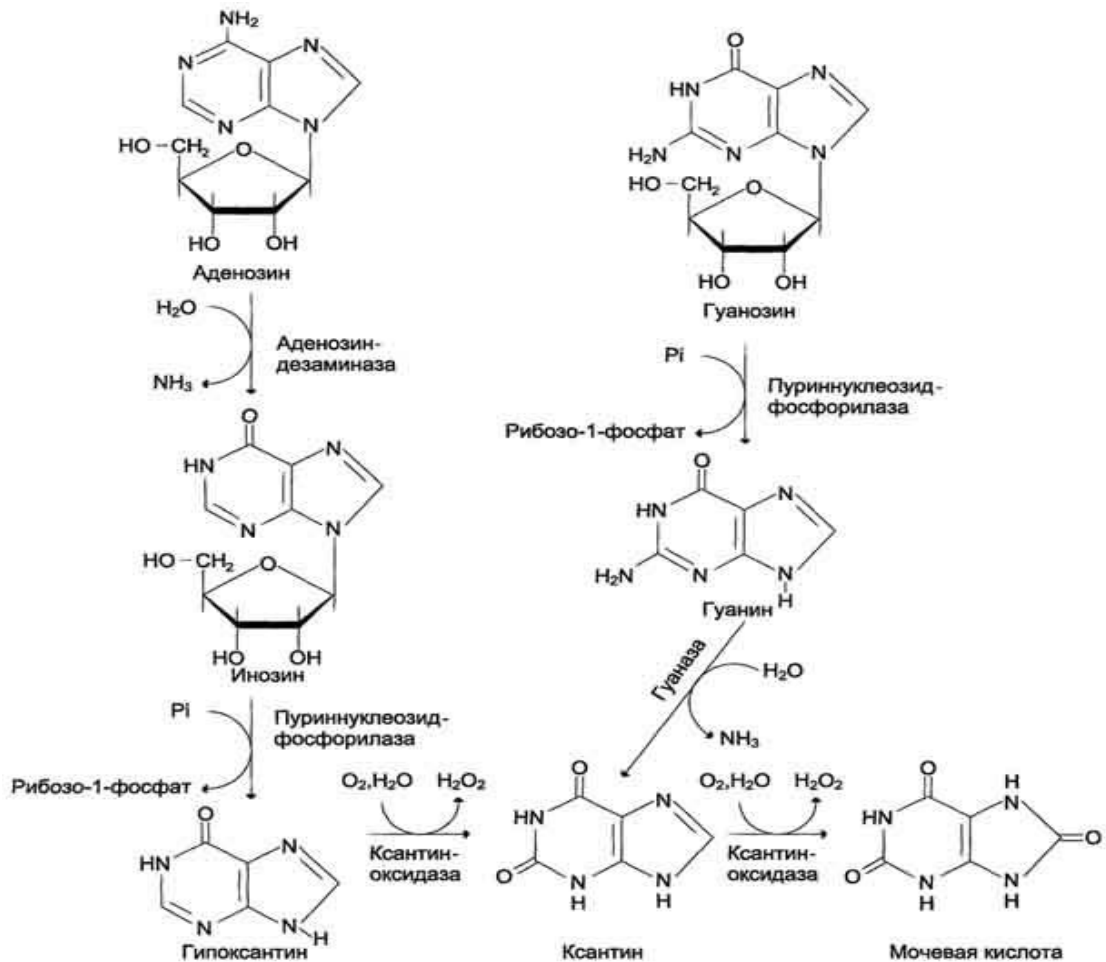


Рисунок 2 – Катаболизм пуриновых нуклеотидов до мочевой кислоты [47]

Важное место в процессе катаболизма пуринов занимает фермент ксантиноксидаза. Она является аэробной оксидоредуктазой, простетическая группа которой, включает ион молибдена или железа и FAD. Механизм ее действие заключается в окислении ксантина и гипоксантина молекулярным кислородом. В отличие от подавляющего большинства ферментов оксидаз, образующих из O<sub>2</sub> воду, ксантиноксидаза превращает O<sub>2</sub> в O<sub>2</sub><sup>-</sup> и H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [47].

Ежесуточно около 50-70% всего количества мочевой кислоты, образующейся в организме, метаболизируется [42, с. 179]. Примерно 2/3 образовавшейся мочевой кислоты выводится почками, а оставшаяся 1/3 разрушается в пищеварительном тракте, с образованием углекислого газа и аммиака. При нарушении почечного уриколиза, запускается компенсаторный механизм энтериального уриколиза [48]. Процесс уриколиза происходит в печени, легких, почках, а также может быть и в других органах и тканях под воздействием пероксидазы и цитохромоксидазы [49]. В норме менее 1/4 части мочевой кислоты экскретируется с мочой, незначительное количество выделяется с потом, мокротой, кишечным соком и желчью, а большая ее часть реабсорбируется в проксимальных канальцах почек [42, с. 79].

### 1.2.2 Пути повышения экстрацеллюлярной концентрации интермедиатов пуринового обмена

Внеклеточные метаболиты пуринового обмена образуются в результате гидролиза нуклеотидов, высвобождающихся в кровоток из клеток сосудистого эндотелия, гладкой мускулатуры и циркулирующих клеток крови. Процесс высвобождения реализуется путем эфлюкса пуринов или в результате лизиса клеток.

Значительный вклад в повышение экстрацеллюлярной концентрации пуринов вносит воспалительный процесс, который приводит к выбросу большого количества пуриновых метаболитов во внеклеточную среду нейтрофилами, эндотелиальными клеткам и активированными макрофагами. В процессе дефосфорилирования АДФ высвобождается тромбоцитами, что также вносит существенный вклад в увеличение концентрации внеклеточных пуринов [50, с. 3991; 51].

Катаболизм внеклеточных АТФ, ГТФ, АДФ и ГДФ происходит при участии эктоферментов эктонуклеозидтрифосфат дифосфогидролазы 1 (CD39) и экто-5' - нуклеотидазы (CD73). CD39 осуществляет гидролиз по схеме АТФ/ГТФ → АДФ/ГДФ → АМФ/ГМФ; CD73 участвует в дефосфорилировании АМФ и ГМФ до аденозина и гуанозина [52].

Эктофермент CD39 экспрессирован на эндотелии сосудов или воспалительных клетках и быстро катализирует образование пуриновых монофосфатов из трифосфатов и дифосфатов [53].

CD73 заякорена посредством гликозилфосфатидилинозитола на мембранах эндотелиальных и эпителиальных клеток и быстро трансформирует пуриновые монофосфаты в аденозин и гуанозин [54].

CD73 выполняет роль так называемого метаболического контрольного пункта для активации аденозин-опосредованного транспорта ионов.



Экспериментальные свидетельства данного феномена представлены в работе Colgan S.P. и соавторов. В условиях гипоксии резко возрастает активность CD39 и CD73, что способствует внеклеточному образованию аденозина [55].

Имеются доказательства наличия в крови комплекса растворимых ферментов: нуклеотид пиррофосфатазы, аденилаткиназы и нуклеотиддифосфаткиназы, участвующих в метаболизме пуринов. G. Yegutkin с соавторами в своем экспериментальном исследовании представили доказательства данного факта. Изучаются взаимоотношения между сетью растворимых ферментов и эктонуклеаз [56].

Кроме того, ряд исследователей указывают на наличие в плазме крови других пурин-катаболизирующих ферментов, таких, как аденозиндезаминаза, щелочная фосфатаза и 5'-нуклеотидаза [57], которые также способствуют повышению внеклеточной концентрации пуринов.

За повышение пула внеклеточных пуриновых интермедиатов ответственны и мембранные транспортеры пуринов. На данный момент известны 2 семейства белков, которые транспортируют свободные пурины через плазматическую мембрану. В исследовании Baldwin S.A. и соавторов описано семейство SLC29 белков, которые осуществляют прямой и обратный транспорт по градиенту концентрации. Среди них дифференцируют 2 подтипа транспортеров с разной субстратной специфичностью, осуществляющие избирательный перенос нуклеозидов, а также транспортеры, способные транспортировать как нуклеозиды, так и азотистые основания [58]. Второй тип транспортеров – семейство белков SLC28 называются концентрирующими нуклеозидными транспортерами, которые осуществляют активный перенос нуклеозидов в клетку. При этом они используют градиент ионов натрия. Среди этого семейства транспортеров выделены 3 подтипа, каждый из которых обладает определенной субстратной специфичностью [59]. Подтип SLC28A1 осуществляет внутриклеточный перенос аденозина и пиримидиновых нуклеотидов, пуриновые нуклеотиды и уридин переносятся при помощи SLC28A2 транспортера, а SLC28A3 способен транспортировать как пуриновые, так и пиримидиновые нуклеозиды [60]. Кроме того, в работах Mangravite L.M. et al. описывается наличие внутриклеточных растворимых транспортеров, осуществляющих внутриклеточный перенос нуклеозидов [61].

В нормальных условиях существует механизм быстрого захвата внеклеточного аденозина клетками. Впоследствии, он либо используется для образования АМФ или превращается в инозин при помощи аденозиндезаминазы. В результате чего, в здоровых тканях сохраняется низкая концентрация аденозина [62].

### 1.2.3 Клиническая оценка гиперурикемии и обмена мочевой кислоты в патологии сердечно-сосудистой системы

Первые результаты исследований, описывающие взаимосвязь между концентрацией МК и частотой развития инфаркта миокарда (ИМ) появились в 50-х годах прошлого столетия [63]. Проведенные позже эпидемиологические исследования подтвердили наличие связей между повышением уровня МК и

риском коронарных заболеваний, как в общей популяции, так и среди пациентов с артериальной гипертонией [64, с. 191; 65-67]. Ряд исследователей описывают наличие прямой корреляционной связи между уровнем МК и развитием ССЗ [68].

В частности, было проведено исследование National Health and Nutrition Epidemiologic Study, включавшее 14000 пациентов, выбранных из общей популяции методом случайной выборки, за период с 1970 по 1971 год. Наблюдали данных пациентов с момента включения их в исследование, до наступления летального исхода. В 1984 году были опубликованы первые результаты этого исследования, описывающие наличие значимой связи между исходным уровнем мочевой кислоты и сердечно-сосудистыми исходами у женщин. К 1992 году показатель смертности увеличился в 2 раза, кроме того, была установлена статистически достоверная связь между уровнем мочевой кислоты и сердечно-сосудистыми событиями и среди мужчин [69].

Много работ посвящено изучению гиперурикемии при хронической сердечной недостаточности (ХСН) как фактора неблагоприятного течения и прогноза [70, с. 68]. В результатах данных работ имеется ряд противоречий. Некоторые авторы не признают независимой ассоциацию между гиперурикемией и риском развития сердечно-сосудистых событий и считают, что данная связь обусловлена влиянием таких факторов риска, как артериальная гипертензия, ожирение, сахарный диабет. Наряду с такими выводами, существует и противоположное мнение, подтвержденное достаточным количеством данных, подтверждающих независимость связи между повышенной концентрацией мочевой кислоты (МК) с последующими сердечно-сосудистыми осложнениями.

В достаточно крупном популяционном исследовании, проводимом в городе Фраменгем, было установлено, что гиперурикемия является независимым фактором риска развития ХСН, вероятность формирования которой наиболее очевидна при концентрации мочевой кислоты в крови более 6мг/дл. [71]. Следует отметить, что в этом исследовании тесная взаимосвязь гиперурикемии и развитием ХСН была доказана с помощью различных статистических методов и на различных подгруппах исследуемых, в том числе и у пациентов, не получавших в качестве лечения диуретики и гипотензивные препараты, которые, как известно, могут приводить к гиперурикемии.

Наличие тесной связи между уровнем МК и риском возникновения ХСН описывается в проспективном исследовании AMORIS, проводимом в течение 11-ти лет, которое включало 417734 человек без ССЗ в анамнезе в возрасте от 30 до 85 лет [72].

Вызывают значительный интерес результаты исследования, проведенного О. Ekundauo и соавторами [73] в котором регистрировались новые случаи развития ХСН у 5461 пациентов, наблюдавшихся в течение 8-ми лет. У 21% исследуемых, ХСН возникла на фоне предшествующей гиперурикемии, а у 18% - без предшествующей гиперурикемии. Данная небольшая разница была статистически достоверной, что позволило авторам связать развитие ХСН с повышением уровня МК. Так же авторами данной работы было акцентировано

внимание на том, что связь между гиперурикемией и развитием ХСН наблюдалась в группе больных с сохраненной функцией почек, не имевших артериальную гипертензию, при отсутствии гиперинсулинизма и не получавших диуретики. В данном исследовании высказано предположение, что статистически значимая связь гиперурикемии наблюдается при высокой активности ксантиноксидазы, которая возрастает на фоне гипоксии и при участии провоспалительных цитокинов [70, с. 71].

Кобалава Ж. Д. и соавт, проводя исследование у больных с застойной сердечной недостаточностью, установили, что мочевая кислота является предиктором увеличения частоты госпитализаций. По мнению авторов, уровень мочевой кислоты является более весомым предиктором исходов застойной сердечной недостаточности, чем фракция выброса левого желудочка [74].

В 2014 году опубликованы результаты систематического мета-анализа, включавшего 28 проспективных и ретроспективных исследований, и исследований случай-контроль. В этот анализ вошли результаты исследования 41935 больных с ХСН и 9617 больных с острой сердечной недостаточностью. Средний период наблюдения составил от одного до пяти лет. Данный анализ показал статистически значимую связь между повышением концентрации МК и летальностью у больных с ХСН, которая возрастала на 4% при увеличении уровня МК на каждые 1 мг/дл. [75].

Вероятнее всего, уровень МК повышает коронарный риск, увеличивая адгезию, агрегацию тромбоцитов, и влияет на оксидантный стресс [76, с. 69; 77]. В условиях острой коронарной катастрофы активность антиоксидантной системы является одним из важнейших показателей уровня мобилизации компенсаторных механизмов.

С другой стороны, ряд исследователей доказали, что гиперурикемия может выступать в роли инициатора асептических воспалительных реакций в различных тканях организма, в том числе в мио- и эндокарде [78].

Установлено неблагоприятное влияние гиперурикемии на систему гемостаза и сосудистую стенку [79, 80]. Одной из патогенетических основ, приводящих к дисфункции эндотелия, является хроническая гипоксия тканей при сердечно-сосудистых заболеваниях, которая в свою очередь приводит к повышению активности фермента ксантиноксидазы - неотъемлемого участника катаболизма пуринов. Высокая активность ксантиноксидазы, образуемой из ксантиндегидрогеназы, способствует повышению образования МК в сыворотке крови.

Также известно негативное влияние ксантиноксидазы на сосудистую стенку. Она стимулирует продукцию свободных радикалов и супероксидных анионов, которые способствуют усилению окислительного стресса и ослаблению системы оксида азота, оказывающих негативное действие на функцию микрососудистого русла. Происходит нарушение структуры и функции эндотелия сосудов, повреждение мембраны клеток и высвобождение провоспалительных цитокинов [76, с. 64]. Дисфункция эндотелия является одним из важных путей реализации взаимосвязи ИБС и нарушением пуринового обмена. При котором, наряду с нарушением продукции оксида

азота и образования брадикинина, снижается способность клеток эндотелия к регенерации, потенцируется продукция тканевого фактора, участвующего в процессе атерогенеза [64, с. 192].

Учитывая то, что в патогенезе рестеноза коронарных артерий имеют место такие патологические процессы, как воспаление, повреждение интимы сосуда, прогрессирование атеросклеротического процесса, дальнейшее изучение изменения концентрации полного спектра катаболитов пуринового обмена и их влияния на развитие рестеноза вызывает значительный интерес.

## 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1 Дизайн исследования

В основу работы положено аналитическое проспективное когортное исследование 155 больных, госпитализированных в “Областной кардиохирургический центр” в экстренном порядке с клиническими проявлениями острого коронарного синдрома, с последующим исходом в инфаркт миокарда различной локализации или развитием прогрессирующей стенокардии. В том числе в исследование включены пациенты, госпитализированные в кардиологическое отделение “Городской больницы №1” города Караганды с верифицированным диагнозом ишемической болезни сердца, стенокардии напряжения III-IV функциональных классов, не имевшие в анамнезе коронарных вмешательств.

Отбор пациентов, включенных в исследование, производился согласно критериям включения и критериям исключения, представленным в таблице 3.

Таблица 3 – Критерии включения и исключения

Критерии включения	Критерии исключения
<ul style="list-style-type: none"><li>✓ Мужской и женский пол;</li><li>✓ Возраст от 40 до 75 лет;</li><li>✓ Верифицированный диагноз ИБС;</li><li>✓ Наличие острого коронарного синдрома;</li><li>✓ Стентирование в анамнезе;</li><li>✓ Наличие рестеноза коронарных артерий в течение 6-ти месяцев после стентирования</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>✓ хроническая сердечная недостаточность IIБ, III ст. – ФК III-IV;</li><li>✓ нарушения сердечного ритма по типу постоянной формы фибрилляции предсердий и желудочковой экстрасистолии;</li><li>✓ Стойкая артериальная гипертензия 2-3 степени;</li><li>✓ хроническая ревматическая болезнь сердца;</li><li>✓ сахарный диабет;</li><li>✓ острое нарушение мозгового кровообращения;</li><li>✓ бронхиальная астма;</li><li>✓ хроническая обструктивная болезнь легких 2-4 степени тяжести;</li><li>✓ декомпенсированный цирроз печени;</li><li>✓ выраженные нарушениями функции почек;</li><li>✓ анемия тяжелой степени;</li><li>✓ злокачественные новообразования;</li><li>✓ ожирение;</li><li>✓ наличие подагры</li></ul>

Все больные были разделены на 5 групп с учетом сроков взятия крови для определения катаболитов пуринового обмена (рисунок 3). Распределение по группам проводилось с соблюдением критериев однородности выборки по полу, возрасту с учетом критериев включения и исключения.

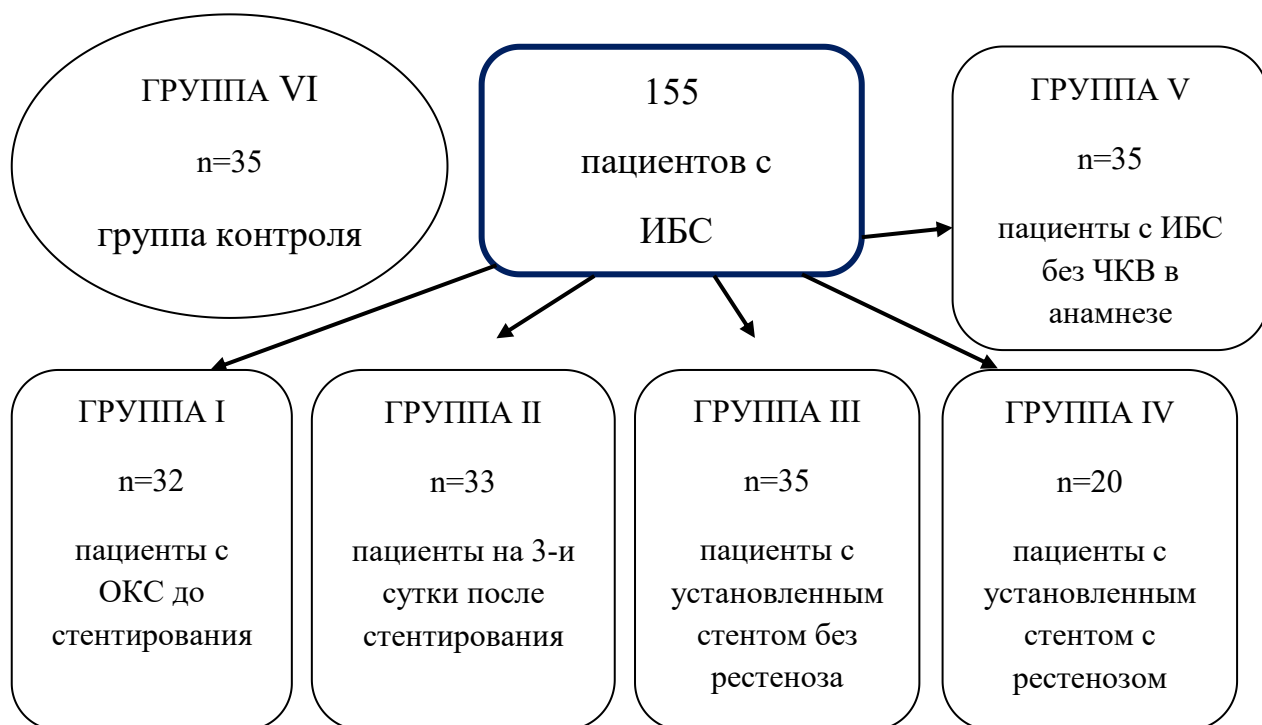


Рисунок 3 – Характеристика исследуемых групп

Первую группу (I группа) составили 32 пациента, госпитализированные с клиникой острого коронарного синдрома до проведения стентирования коронарных артерий.

Вторая группа (II группа) представлена 33 пациентами на 3-и сутки после стентирования коронарных артерий. Стентирование проводилось с использованием стентов с лекарственным покрытием (“Orsiro”, “Biomatrix”, “Resolute”).

В третью группу (III группа) вошли 35 больных, имеющие стентирование коронарных артерий в анамнезе, доставленные в стационар с клиникой острого коронарного синдрома без признаков рестенозирования коронарных артерий.

Четвертая группа (IV группа) включала 20 больных, имеющие стентирование коронарных артерий в анамнезе, доставленных в стационар с клиникой острого коронарного синдрома, в динамике у которых был коронарографически верифицирован рестеноз внутри стента.

Пятая группа (V группа) сформирована из 35 больных со стабильными формами ишемической болезни сердца, получающие традиционную коронароактивную терапию и неимеющие в анамнезе хирургических коронарных вмешательств.

Группу контроля (VI группа) составили 35 условно здоровых лиц, не имевших на момент обследования острых заболеваний и не указывавших на наличие хронической патологии.

Клиническое обследование больных проводилось по общепринятой методике с заполнением первичной документации, которая включала в себя паспортные данные пациентов, данные тщательно собранного анамнеза, физикального обследования больных и лабораторно-инструментальных методов исследования (ОАК, липидограмма, биохимический анализ крови, тропониновый тест, ЭКГ, коронарография, ЭХОКС), проводимых в соответствии с установленным диагнозом, согласно клиническим протоколам диагностики и лечения МЗ РК.

## **2.2 Материалы исследования**

Во всех исследуемых группах проводилось определение катаболитов пуринового обмена в плазме и эритроцитах крови.

В качестве материала исследования использовалась венозная кровь. Забор крови проводился натощак из локтевой вены обследуемого в объеме 5 мл. Забор крови осуществлялся стерильными одноразовыми инструментами в одноразовые вакутейнеры с ЭДТА в условиях процедурного кабинета на базе «Областного кардиохирургического центра» города Караганды и «Городской больницы № 1». Для отделения плазмы от эритроцитарной массы кровь центрифугировали при 3000 об/мин. в течение 10 мин в условиях биохимической лаборатории кафедры биологической химии КГМУ.

## **2.3 Методы исследования**

### **2.3.1 Биохимические методы анализа**

2.3.1.1 Определение абсолютных и относительных показателей пуринового обмена в плазме и эритроцитах крови

Катаболиты пуринового обмена в плазме крови определяли путем прямой спектрофотометрии по методике Орешникова Е.В. и соавт., 2008 [81, с. 74] в условиях биохимической лаборатории Карагандинского государственного медицинского университета. Катаболиты пуринового обмена в предварительно отмытых эритроцитах крови определяли аналогичным методом.

В стандартную стеклянную пробирку вносили 0,3 мл плазмы (отмытых эритроцитов) крови. Затем проводили термокоагуляцию на кипящей водяной бане в течение 5 мин. Обязательным условием являлось активное кипение во избежание дефрагментации коагулянта. После остывания при комнатной температуре в течение нескольких минут в пробирку наливали 3 мл бидистиллированной воды. Через 30 мин инкубации при 37°C измеряли экстинкцию экстракта против чистого экстрагента (бидистиллированная вода) в кювете с длиной оптического хода 10 мм. При этом исходили из того, что экстинкции на волнах 246, 250, 261, 276 и 293 нм. соответственно отражают концентрации в плазме и эритроцитах крови гуанина, гипоксантина, аденина, ксантина и мочевой кислоты. Концентрацию пуриновых оснований выражали в единицах экстинкции (ед.экст.), МК — в мкмоль/л.

$$C = E \cdot 1000$$

где:  $C$  – концентрация метаболитов пуринового обмена, ед.экст. (мкмоль/л);

1000 – коэффициент пересчета экстинкции в концентрацию.

Кроме того, оценивали активность фермента ксантиноксидазы, являющегося ключевым ферментом окисления пуринов на разных этапах ее работы. С этой целью во всех представленных группах рассчитывались индексы ксантин/гипоксантин (1 этап), мочевиная кислота/ксантин (2 этап) и мочевиная кислота/гипоксантин (оба этапа). Увеличение рассчитываемых индексов свидетельствует о высокой активности фермента, уменьшение – о низкой. Также проводился расчёт отношения ксантина к гуанину, являющегося показателем тяжести гипоксии. Снижение данного показателя происходит в условиях дефицита кислорода и свидетельствует о наличии гипоксии [81, с. 74].

В качестве индикатора интенсивности пуринового обмена (ИПО) рассчитывали величину, представляющую собой отношение концентрации гипоксантина к количеству образующихся из него продуктов: ксантина и мочевиной кислоты - и определяющую необратимость катаболизма пуринов [81, с. 75; 82].

$$\text{ИПО} = \frac{[ГК]}{[К] + [МК]}$$

### 2.3.1.2 Определение риска развития атеросклероза

С целью оценки риска развития и прогрессирования атеросклеротического процесса рассчитывали коэффициент атерогенности (КА).

Для определения уровня КА использовали следующую формулу:

$$\text{КА} = \frac{\text{ОХ} - \text{ЛПВП}}{\text{ЛПВП}}$$

где: ОХ – общий холестерин;

ЛПВП – липопротеиды высокой плотности.

В качестве нормального значения принимали значения коэффициента атерогенности в пределах от 2 до 3 единиц.

### 2.3.2 Иммунологические методы определения С-реактивного белка

Определение С-реактивного белка (СРБ) проводилось на базе лаборатории коллективного пользования КГМУ с использованием технологии Х-МАР методом иммунофлюоресцентного анализа на магнитных частицах.

Процедура определения СРБ:

1) добавить 200 мкл. Assay Buffer в каждую ячейку планшетки и в течение 10 минут перемешать при помощи шейкера при комнатной температуре;



- 2) слить буфер и тщательно удалить оставшееся количество из всех ячеек, просушив фильтровальной бумагой;
- 3) добавить 25 мкл. каждого стандарта или контроля в соответствующие ячейки планшетки. Буфер должен использоваться при показателях стандарта 0 нг/мл;
- 4) добавить 25 мкл. буфера во все ячейки;
- 5) добавить 25 мкл. проб в соответствующие ячейки в разведении 1:40 000;
- 6) добавить магнитные частицы по 25 мкл. в каждую лунку;
- 7) накрыть пленкой и инкубировать 16-18 часов при температуре 4°C;
- 8) аккуратно удалить из планшетки содержимое и промыть 3 раза;
- 9) добавить 50 мкл. детектирующих антител в каждую лунку;
- 10) герметизировать, покрыть фольгой и инкубировать при перемешивании на шейкере в течение 1 часа при температуре 20-25°. Не аспирировать после инкубации;
- 11) добавить 50 мкл. Стрептавидин-Фикоэритрина в каждую лунку, содержащую 50 мкл. детектирующих антител;
- 12) герметизировать, покрыть фольгой и инкубировать при перемешивании на шейкере в течение 30 минут при температуре 20-25°;
- 13) аккуратно удалить из планшетки содержимое и промыть 3 раза;
- 14) добавить 100 мкл. жидкости в оболочке во все лунки. Ресуспендировать шарики на пластине шейкера в течение 5 минут;
- 15) запустить панель на LUMINEX 200, HTS, FLEXMAP3D или MAGPIX с программным обеспечением xPONENT;
- 16) сохранить и проанализировать данные медианной флуоресцентной интенсивности с использованием 5-параметрического метода логической или сплайновой кривой для расчета концентраций аналита в образцах.

### 2.3.3 Статистические методы анализа

Статистический анализ данных проводился с использованием пакета прикладных программ STATISTICA версия 10.0. Анализ данных проводили при уровне значимости  $\alpha=0,05$ . Проверку на нормальное распределение количественных данных осуществляли с использованием критерия Колмогорова-Смирнова. Описание количественных данных проводили на основе: медианы и квартилей (при ненормальном распределении) и в виде  $M \pm m$  (в случае нормального распределения признаков). Для сравнения независимых выборок использовали односторонний дисперсионный анализ Краскела — Уоллиса, являющийся обобщением U критерия Манна-Уитни, предназначенный для оценки различий одновременно между тремя и более выборками по уровню какого-либо признака и непараметрический критерий Манна-Уитни.

Для оценки взаимосвязи концентрации катаболитов пуринового обмена, коэффициента атерогенности и С-реактивного белка использовали коэффициент корреляции Спирмена.

Для выявления степени сходства катаболизма пуринов между обследуемыми больными в группах, проведен кластерный анализ с использованием метода к-средних.

#### **2.4 Этическое одобрение**

Этическое одобрение исследования было выдано Комитетом по биоэтике Карагандинского государственного медицинского университета, протокол № 63(181) от 22.10.2015 года. Все участники исследования были информированы о целях исследования и подписывали письменное информированное согласие. Все данные об участниках были введены в базу, идентификаторы каждого из участников были закодированы.

### 3 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

#### 3.1 Клиническая характеристика больных

Количественный, возрастной и гендерный состав обследованных групп представлен в таблице 4.

Таблица 4 – Возрастная и гендерная характеристика обследуемых групп

Группа	Количество человек в группе	Средний возраст М±m	Распределение по полу
I группа	32	64±1,6	♂ 16
			♀ 16
II группа	33	62.4±1,6	♂ 16
			♀ 17
III группа	35	67±1,8	♂ 15
			♀ 20
IV группа	20	63,4±2	♂ 12
			♀ 8
V группа	35	66±1,3	♂ 11
			♀ 24
Контроль	35	42±0,8	♂ 16
			♀ 19

Первую группу (I группа) составили 32 пациента (50% мужчин и 50% женщин), средний возраст которых составил 64±1,6 года. Общеклиническая и лабораторная характеристика группы представлена в таблице 5.

Таблица 5 – Общеклинические и лабораторные показатели больных группы I

Показатели	Мужчины n=16	Женщины n=16	p	
1	2	3	4	
ИМ с ↑ST, абс (%)	13 (81,3%)	9 (56,3%)	-	
Q-тип ИМ, абс (%)	8 (50%)	7 (43,8%)	-	
Класс Killip	I	10 (76.9%)	9 (100%)	-
	II	2 (15.3%)	-	-
	III-IV	1(7.6%)	-	-
Нестабильная стенокардия	3(18,8%)	7 (43,8%)	-	
Поражение коронарных артерий, абс. (%)				
	однососудистое	4 (25%)	7 (43,8%)	-
двухсосудистое	6 (37,2%)	4 (25%)	-	

трехсосудистое	6 (37,2%)	5 (31,3%)	-
Продолжение таблицы 5			
1	2	3	4
Тип стентирования, абс(%)			-
LAD	9 (56,3%)	10 (62,5%)	
RSA	5 (31,3%)	1 (6,1%)	
CX	2 (12,2%)	5 (31,3%)	
САД при поступлении, мм.рт.ст <i>Me (Q<sub>25</sub>;Q<sub>75</sub>)</i>	137 (110;160)	130 (110;165)	0,63
ДАД при поступлении, мм.рт.ст <i>Me (Q<sub>25</sub>;Q<sub>75</sub>)</i>	80 (70;90)	80 (70;100)	0,96
ЧСС при поступлении, уд/мин <i>Me (Q<sub>25</sub>;Q<sub>75</sub>)</i>	72 (67;74)	72 (67;74)	0,4
Тропонин, нг/мл <i>Me (Q<sub>25</sub>;Q<sub>75</sub>)</i>	9,6 (0,86;20,9)	9,6 (0,79;24,4)	0,8
МВКФК <i>Me (Q<sub>25</sub>;Q<sub>75</sub>)</i>	16,9(10,5;42,4)	16,5 (8,5;16,9)	0,4
Глюкоза, ммоль/л <i>Me (Q<sub>25</sub>;Q<sub>75</sub>)</i>	5 (4,7;6,9)	5,6 (4,7;7,1)	0,6
Холестерин, ммоль/л <i>Me (Q<sub>25</sub>;Q<sub>75</sub>)</i>	5,2 (4,7;6)	5,8 (5,2;6,6)	0,3
Триглицериды, ммоль/л <i>Me (Q<sub>25</sub>;Q<sub>75</sub>)</i>	1,2 (1,6;18)	2,4 (1,2;2,8)	0,04*
ЛПВП <i>Me (Q<sub>25</sub>;Q<sub>75</sub>)</i>	0,91 (0,8;0,96)	0,9 (0,8;0,94)	0,4
ЛПНП <i>Me (Q<sub>25</sub>;Q<sub>75</sub>)</i>	3,6 (3,0; 4,6)	4,0 (3,3;4,5)	0,6
ФК ХСН по NYHA, %: I II III-IV	11 (68,8%) 5 (31,2%) -	13 (81,3%) 3 (18,7%) -	-
* – статистически значимые различия по непараметрическому критерию Манна-Уитни, достоверность изменения показателей при $p < 0.05$			

В 81,3% случаев среди мужчин и в 56,3% случаев среди женщин этой группы на основании данных электрокардиографического исследования, а также определения кардиоспецифических маркеров гибели кардиомиоцитов, был верифицирован диагноз острого инфаркта миокарда. Q-позитивный ИМ верифицирован у 50% мужчин и 43% женщин. При этом степень острой сердечной недостаточности по классификации Killip среди женщин соответствовала I степени в 100% случаев диагностированного инфаркта

миокарда в данной группе, у мужчин I степень наблюдалась в 76,9% случаев, II и III степень - 15,3% и 7,6% случаев соответственно. В остальных случаях среди мужчин и женщин был выставлен диагноз нестабильной стенокардии.

При проведении коронарографического исследования среди мужчин преимущественно наблюдалось двух- и трехсосудистое (37,2%), а среди женщин - однососудистое поражение коронарного русла (43,8%). По результатам коронарографии в 56,3% случаев среди мужчин и в 62,5% женщин проведено стентирование левой нисходящей коронарной артерии (LAD).

По показателям липидного обмена, статистически значимые различия между мужчинами и женщинами выявлены лишь по уровню триглицеридов, по остальным показателям, значимых различий выявлено не было.

Уровень систолического и диастолического артериального давления при поступлении в данной группе соответствовал нормальным значениям, как у мужчин, так и у женщин.

Определение катаболитов пуринового обмена проводилось в данной группе до стентирования коронарных артерий.

Вторая группа (II группа) - 33 человека (48,5% мужчин и 51,5% женщин) сформирована из пациентов с острой коронарной недостаточностью, средний возраст которых составил  $62.4 \pm 1.6$ . Общеклиническая и лабораторная характеристика группы представлена в таблице 6.

Таблица 6 – Общеклинические и лабораторные показатели больных группы II

Показатели	Мужчины	Женщины	p	
1	2	3	4	
ИМ с $\uparrow$ ST, абс (%)	7 (43,8%)	11 (64,7%)	-	
Q-тип ИМ, абс (%)	5 (31,3%)	6 (37,4%)	-	
Класс Killip	I	11 (68,8%)	-	
	II	-	-	
	III-IV	-	-	
Нестабильная стенокардия	5(31,3%)	3 (18,8%)		
Поражение коронарных артерий, абс. (%)	однососудистое	7 (43,8%)	4 (28,6%)	-
	двухсосудистое	3 (18,8%)	3 (21,4%)	-
	трехсосудистое	6 (37,4%)	7 (50%)	-
Тип стентирования, абс(%)	LAD	13 (81,3%)	9 (52,9%)	-
	RSA	3 (18,7 %)	2 (11,8%)	
	CX	-	6 (35,3%)	
САД при поступлении, мм.рт.ст <i>Me (Q<sub>25</sub>;Q<sub>75</sub>)</i>	130 (125;135)	130 (110;165)	0,9	

Продолжение таблицы 6

1	2	3	4
ДАД при поступлении, мм.рт.ст <i>Me (Q<sub>25</sub>;Q<sub>75</sub>)</i>	80 (80;85)	80 (70;100)	0,2
ЧСС при поступлении, уд/мин <i>Me (Q<sub>25</sub>;Q<sub>75</sub>)</i>	76 (75;82)	72 (67;74)	0,09
Тропонин, нг/мл <i>Me (Q<sub>25</sub>;Q<sub>75</sub>)</i>	0,97 (0,04;18)	9,6 (0,79;24,4)	0,4
МВКФК <i>Me (Q<sub>25</sub>;Q<sub>75</sub>)</i>	13,6 (4,7;40,1)	16,5 (8,5;16,9)	0,7
Глюкоза, ммоль/л <i>Me (Q<sub>25</sub>;Q<sub>75</sub>)</i>	5,8 (5,4;6,0)	5,6 (4,7;7,1)	0,07
Холестерин, ммоль/л <i>Me (Q<sub>25</sub>;Q<sub>75</sub>)</i>	5,4 (5,0;6,3)	5,8 (5,2;6,6)	0,6
Триглицериды, ммоль/л <i>Me (Q<sub>25</sub>;Q<sub>75</sub>)</i>	1,4 (0,8;23)	2,4 (1,2;2,8)	0,9
ЛПВП <i>Me (Q<sub>25</sub>;Q<sub>75</sub>)</i>	0,88 (0,78;1,0)	0,9 (0,8;0,94)	0,8
ЛПНП <i>Me (Q<sub>25</sub>;Q<sub>75</sub>)</i>	3,8 (2,7;4,7)	4,0 (3,3;4,5)	0,6
ФК ХСН по NYHA, %: I II III-IV	11 (68,8%) 5 (31,2%) -	13 (81,3%) 3 (18,7%) -	-
* – статистически значимые различия по непараметрическому критерию Манна-Уитни, достоверность изменения показателей при $p < 0.05$			

Данные больные так же были госпитализированы в Областной кардиохирургический центр г. Караганды с клиникой острого коронарного синдрома (ОКС). В 43,8% случаев среди мужчин и в 64,7% случаев среди женщин этой группы на основании данных электрокардиографического исследования, а также определения кардиоспецифических маркеров гибели кардиомиоцитов, был верифицирован диагноз острого инфаркта миокарда. Q-позитивный ИМ верифицирован у 31, 3% мужчин и 37,4% женщин. Степень острой сердечной недостаточности по классификации Killip как среди женщин, так и среди мужчин не превышала I степени в 100% случаев диагностированного инфаркта миокарда в данной группе. В остальных случаях среди мужчин и женщин был выставлен диагноз нестабильной стенокардии.

При проведении коронарографического исследования среди мужчин преимущественно наблюдалось однососудистое (43,8%), а среди женщин - трехсосудистое (50%) поражение коронарного русла. Так же, как и в предыдущей группе по результатам коронарографии в 81,3% случаев среди

мужчин и в 51,9% женщин был установлен стеноз LAD, что и определило наличие показаний для стентирования.

По показателям липидного обмена установлена гиперхолестеринемия среди представителей обоих полов, остальные показатели липидного обмена в среднем не превышали нормальные значения, статистически значимые различия между мужчинами и женщинами выявлены не были.

Уровень систолического и диастолического артериального давления при поступлении в данной группе соответствовал нормальным значениям, как у мужчин, так и у женщин.

Оценка катаболизма пуринов в этой группе проводилась на 3-и сутки после стентирования коронарных артерий.

В третью группу (III группа) вошли 35 больных среднего возраста  $67 \pm 1,8$  (42,9% мужчин и 57,1% женщин), поступивших в течение года после стентирования коронарных артерий с острым коронарным синдромом без признаков рестенозирования коронарных артерий. Общеклиническая и лабораторная характеристика группы представлена в таблице 7.

Таблица 7 – Общеклинические и лабораторные показатели больных группы III

Показатели	Мужчины	Женщины	p	
1	2	3	4	
ИМ с $\uparrow$ ST, абс (%)	4 (26,6%)	5 (25%)	-	
Q-тип ИМ, абс (%)	4 (26,6%)	5 (25%)	-	
Класс Killip	I	3 (20%)	3 (15%)	-
	II	1 (6,6%)	2 (10%)	-
	III-IV	-	-	-
Нестабильная стенокардия	11 (73,3%)	15 (75%)	-	
Поражение коронарных артерий, абс. (%)	однососудистое	7 (46,6%)	8 (40%)	-
	двухсосудистое	8 (53,3%)	12 (60%)	-
	трехсосудистое	-	-	-
Тип стентирования, абс(%)	LAD	10 (66,6%)	18 (90%)	-
	RSA	5 (33,3%)	2 (10%)	-
	CX	-	-	-
САД при поступлении, мм.рт.ст <i>Me (Q<sub>25</sub>; Q<sub>75</sub>)</i>	130 (120;135)	135 (125;140)	0,6	
ДАД при поступлении, мм.рт.ст <i>Me (Q<sub>25</sub>; Q<sub>75</sub>)</i>	85 (80;90)	87 (85;90)	0,5	

Продолжение таблицы 7

1	2	3	4
ЧСС при поступлении, уд/мин <i>Me (Q<sub>25</sub>;Q<sub>75</sub>)</i>	70 (60;80)	67,5 (62;78)	0,4
Тропонин, нг/мл <i>Me (Q<sub>25</sub>;Q<sub>75</sub>)</i>	0,04 (0,02;0,08)	0,02 (0;0,06)	0,7
МВКФК <i>Me (Q<sub>25</sub>;Q<sub>75</sub>)</i>	8 (4,4;30,1)	6,2 (4,4;8)	0,7
Глюкоза, ммоль/л <i>Me (Q<sub>25</sub>;Q<sub>75</sub>)</i>	5,2 (4,7;6)	5,3 (5,1;5,4)	0,5
Холестерин, ммоль/л <i>Me (Q<sub>25</sub>;Q<sub>75</sub>)</i>	6,2 (5,9;6,5)	6 (4,2;6,5)	0,3
Триглицериды, ммоль/л <i>Me (Q<sub>25</sub>;Q<sub>75</sub>)</i>	1,8 (1,01;1,9)	1,03 (0,86;1,9)	0,3
ЛПВП <i>Me (Q<sub>25</sub>;Q<sub>75</sub>)</i>	1,17 (0,94;1,4)	1,07 (0,94;1,18)	0,3
ЛПНП <i>Me (Q<sub>25</sub>;Q<sub>75</sub>)</i>	3,65 (3,5;4,1)	3,7 (3;4,5)	0,9
ФК ХСН по NYHA, %: I II III-IV	6 (40%) 9 (60%) -	9 (45%) 11 (55%) -	-
* – статистически значимые различия по непараметрическому критерию Манна-Уитни, достоверность изменения показателей при $p < 0.05$			

В большинстве случаев в этой группе (среди мужчин – 73,3%, женщин – 75%) был выставлен диагноз нестабильной стенокардии.

Лишь в 26.6% случаев среди мужчин и в 25% случаев среди женщин на основании данных электрокардиографического исследования, а также определения кардиоспецифических маркеров гибели кардиомиоцитов, был верифицирован диагноз острого Q-позитивного инфаркта миокарда. Степень острой сердечной недостаточности по классификации Killip как среди женщин, так и среди мужчин преимущественно не превышала II степени. При проведении коронарографического исследования как у мужчин (53,3%), так и у женщин (60%) преимущественно наблюдалось трехсосудистое поражение коронарного русла. У оставшихся пациентов мужского и женского пола было выявлено двухсосудистое поражение коронарного русла. Признаков однососудистого поражения по результатам коронарографии установлено не было. В 66,6% случаев среди мужчин и у 90% женщин был установлен стеноз LAD, что и определило наличие показаний для стентирования. Признаков рестеноза ранее установленных стентов выявлено не было.

По показателям липидного обмена установлена гиперхолестеринемия среди представителей обоих полов, остальные показатели липидного обмена в



среднем не превышали нормальные значения, статистически значимые различия между мужчинами и женщинами выявлены не были.

Уровень систолического и диастолического артериального давления при поступлении в данной группе соответствовал нормальным значениям, как у мужчин, так и у женщин.

Следует отметить, что все пациенты в данной группе в анамнезе имели перенесенный инфаркт миокарда и стентирование коронарных артерий. В 100% случаев в течение года после стентирования все представители данной группы с целью профилактики тромбозов стента принимали двойную антиагрегантную терапию (ацетилсалициловая кислота 75мг + клопидогрел 75 мг). При повторном проведении коронарографического исследования в данной группе, не было выявлено признаков рестеноза стентов.

Четвертая группа (IV группа) – 20 больных среднего возраста 63,4±2 лет (60% мужчин и 40% женщин) – представлена пациентами, госпитализированными в течение года после стентирования коронарных артерий с клиникой острого коронарного синдрома и верифицированным коронарографически рестенозом внутри стента. Общеклиническая и лабораторная характеристика группы представлена в таблице 8.

Таблица 8 – Общеклинические и лабораторные показатели больных группы IV

Показатели	Мужчины	Женщины	p
1	2	3	4
ИМ с ↑ST, абс (%)	2 (16,6%)	1 (12,5%)	-
Q-тип ИМ, абс (%)	2 (16,6%)	1 (12,5%)	-
Класс Killip	I	3 (12%)	1 (12,5)
	II	-	-
	III-IV	-	-
Нестабильная стенокардия	9 (75%)	7 (87,5%)	-
Поражение коронарных артерий, абс. (%)	однососудистое	1 (8,3%)	3 (37,5%)
	двухсосудистое	1 (8,3%)	-
	трехсосудистое	10 (83,3%)	5(62,5%)
Тип стентирования, абс(%)	LAD	10 (83,3%)	8 (100%)
	RSA	2 (16,6%)	2 (25%)
	CX	-	-
САД при поступлении, мм.рт.ст <i>Me (Q<sub>25</sub>;Q<sub>75</sub>)</i>	130 (120;130)	130 (120;137)	0,8
ДАД при поступлении, мм.рт.ст <i>Me (Q<sub>25</sub>;Q<sub>75</sub>)</i>	80 (80;82)	85 (80;87)	0,2

Продолжение таблицы 8

1	2	3	4
ЧСС при поступлении, уд/мин <i>Me (Q<sub>25</sub>;Q<sub>75</sub>)</i>	84 (65;90)	62,5 (60;77,5)	0,2
Тропонин, нг/мл <i>Me (Q<sub>25</sub>;Q<sub>75</sub>)</i>	0,04 (0,02;0,08)	0,02 (0;0,06)	0,7
МВКФК <i>Me (Q<sub>25</sub>;Q<sub>75</sub>)</i>	8 (4,4;30,1)	6,2 (4,4;8)	0,7
Глюкоза, ммоль/л <i>Me (Q<sub>25</sub>;Q<sub>75</sub>)</i>	5,6 (5,2;5,9)	5,3 (4,9;5,7)	0,4
Холестерин, ммоль/л <i>Me (Q<sub>25</sub>;Q<sub>75</sub>)</i>	5,6 (4,8;6,4)	5,2 (4,6;6,3)	0,3
Триглицериды, ммоль/л <i>Me (Q<sub>25</sub>;Q<sub>75</sub>)</i>	1,5 (1,17;2,75)	1,7 (1,1;2,2)	0,6
ЛПВП <i>Me (Q<sub>25</sub>;Q<sub>75</sub>)</i>	0,97 (0,89;1)	0,9 (0,86;0,92)	0,3
ЛПНП <i>Me (Q<sub>25</sub>;Q<sub>75</sub>)</i>	3,65 (3,5;4,1)	3,7 (3;4,5)	0,9
ФК ХСН по NYHA, %: I II III-IV	9 (75%) 3 (25%) -	5 (62,5%) 3 (37,5%) -	-
* – статистически значимые различия по непараметрическому критерию Манна-Уитни, достоверность изменения показателей при $p < 0.05$			

В большинстве случаев в этой группе (среди мужчин – 75%, женщин – 87.5%) был верифицирован диагноз нестабильной стенокардии.

В 16.6% случаев среди мужчин и в 12,5% случаев среди женщин на основании данных электрокардиографического исследования, а также определения кардиоспецифических маркеров гибели кардиомиоцитов, был верифицирован диагноз острого Q-позитивного инфаркта миокарда. Степень острой сердечной недостаточности по классификации Killip как среди женщин, так и среди мужчин не превышала I степени. Следует отметить, что у 83,3% мужчин и у 62,5% женщин наблюдалось трехсосудистое поражение коронарного русла по результатам коронарографии. Причем одновременно выявлялся стеноз нескольких коронарных сосудов. Данные пациенты имели в анамнезе указание на перенесенный инфаркт миокарда и стентирование коронарных артерий. В течение года после стентирования они в 100% случаев получали двойную антиагрегантную терапию (ацетилсалициловая кислота 75мг + клопидогрел 75 мг) с целью профилактики тромбоза стента. Но при проведении коронарографии у всех пациентов данной группы верифицирован рестеноз ранее установленных стентов.

При анализе показателей липидного обмена установлена

гиперхолестеринемия среди представителей обоих полов, остальные показатели липидного обмена в среднем не превышали нормальные значения, статистически значимые различия между мужчинами и женщинами выявлены не были.

Уровень систолического и диастолического артериального давления при поступлении в данной группе соответствовал нормальным значениям, как у мужчин, так и у женщин.

В пятую группу вошли 35 больных (31,4% мужчин и 68,6% женщин) среднего возраста  $66 \pm 1,3$  лет со стабильными формами ишемической болезни сердца, получающие традиционную коронароактивную терапию и не имеющие в анамнезе хирургических коронарных вмешательств. Общеклиническая и лабораторная характеристика группы представлена в таблице 9.

Таблица 9 – Общеклинические и лабораторные показатели больных группы V

Показатели	Мужчины n=11	Женщины n=24	p
Стенокардия напряжени ФК I	-	-	-
ФК II	-	-	-
ФК III	6 (55, 4%)	19 (79,2%)	-
ФК IV	5 (44,6%)	5 (20,8%)	-
САД при поступлении, мм.рт.ст <i>Me (Q<sub>25</sub>; Q<sub>75</sub>)</i>	130 (120;132)	135 (130;140)	0,2
ДАД при поступлении, мм.рт.ст <i>Me (Q<sub>25</sub>; Q<sub>75</sub>)</i>	80 (77;80)	80 (75;137)	0,6
ЧСС при поступлении, уд/мин <i>Me (Q<sub>25</sub>; Q<sub>75</sub>)</i>	76 (75;82)	72 (67;74)	0,09
Глюкоза, ммоль/л <i>Me (Q<sub>25</sub>; Q<sub>75</sub>)</i>	5,6 (5,3;5,9)	5,5 (4,6;7,0)	0,07
Холестерин, ммоль/л <i>Me (Q<sub>25</sub>; Q<sub>75</sub>)</i>	5 (4,9;5,9)	5,1 (4,8;5,8)	0,8
Триглицериды, ммоль/л <i>Me (Q<sub>25</sub>; Q<sub>75</sub>)</i>	1,67 (1,19;2,05)	1,7 (1,3;2,1)	0,6
ЛПВП <i>Me (Q<sub>25</sub>; Q<sub>75</sub>)</i>	1,73 (1,5;2,4)	1,45 (1,2;1,6)	0,003*
ЛПНП <i>Me (Q<sub>25</sub>; Q<sub>75</sub>)</i>	1,95 (1,15;2,8)	2,7 (0,4;2,56)	0,04*
ФК ХСН по NYHA, %: I II III-IV	4 (36, 4%) 6 (55, 4%) 1 (9%)	3 (12,5%) 17 (70,8%) 4 (16,7%)	-
* – статистически значимые различия по непараметрическому критерию Манна-Уитни, достоверность изменения показателей при $p < 0.05$			

Данные пациенты находились на стационарном лечении в кардиологическом отделении Городской больницы №1 г. Караганды.

Третий функциональный класс стенокардии напряжения верифицирован у 6 (55,4%) мужчин и 19 (79,2%) женщин. IV функциональный класс стенокардии напряжения выявлен у 5 (44,6%) мужчин и 5 (20,8%) женщин.

Показатели липидного обмена не превышали значений физиологической нормы у представителей обоих полов.

Группу контроля составили 35 условно здоровых лиц (45,7% мужчин и 54,3% женщин), средний возраст которых составлял  $42 \pm 0,8$  года.

### 3.2 Анализ абсолютных и относительных показателей пуринового обмена в плазме крови, оценка активности ксантиноксидазы в плазме больных с ишемической болезнью сердца

Для удобства представления полученных результатов, изучаемые показатели были объединены в две группы. К абсолютным показателям пуринового обмена мы отнесли концентрации всех определяемых пуринов и их метаболитов: аденина, гуанина, гипоксантина, ксантина и мочевой кислоты. Все коэффициенты: ксантин/гуанин, ксантин/гипоксантин, мочевая кислота/ксантин и мочевая кислота/гипоксантин, составили группу относительных показателей пуринового обмена.

В таблице 10 представлены результаты определения метаболитов пуринового обмена в плазме крови в исследуемых группах и у здоровых лиц.

Таблица 10 – Абсолютные показатели пуринового обмена в исследуемых группах (Mediana (Q25; Q75))

Группы	Аденин	Гуанин	Гипоксантин	Ксантин	Мочевая кислота
I группа	198* (122;244)	297* (201;363)	242* (163;319)	210* (153;271)	258* (189;322)
II группа	385* (297;1197)	615* (461;2500)	493* (372;2400)	320* (260;512)	305* (261;355)
III группа	104 (79;161)	140 (115;245)	127 (97;211)	120 (105;253)	146 (116;316)
IV группа	1438* (313;2350)	2450* (1024;2500)	2450* (897;2500)	647* (347;776)	442* (338;466)
V группа	124 (101;265)	154 (116;219)	161 (123;341)	164 (118;220)	177 (138;265)
Контроль VI Группа	77 (49; 113)	126 (81;160)	106 (65;141)	116 (64;137)	145 (101;182)
* – достоверность изменения показателей по сравнению с контрольной группой при $p < 0.05$					

Данные таблицы 10 свидетельствуют о том, что у пациентов во всех

исследуемых группах отмечается повышение концентрации пуринов и их метаболитов в сравнении с референсными значениями контрольной группы.

Так, в группе I - у больных с острым коронарным синдромом до проведения стентирования отмечается статистически значимое повышение концентрации аденина в 2,5 раза ( $p=0,0000001$ ), гуанина - в 2,4 раза ( $p=0,00003$ ), гипоксантина - в 2,3 раза ( $p=0,0000001$ ), а ксантина ( $p=0,001$ ) и мочевой кислоты ( $p=0,004$ ) в 2 раза в сравнении с контрольными значениями.

В группе больных на 3-и сутки после стентирования (группа II), наблюдается статистически значимое пятикратное увеличение концентрации аденина, гуанина и гипоксантина ( $p=0,0000001$ ), трехкратное повышение концентрации ксантина ( $p=0,0000001$ ) и двухкратное повышение мочевой кислоты ( $p=0,0000001$ ) в сравнении с референсными значениями.

В плазме, взятой у больных, поступивших повторно с клиникой ОКС в более поздние сроки после стентирования с верифицированным коронарографически рестенозом стента (группа IV), установлено более выраженное статистически значимое повышение концентрации аденина в 18 раз ( $p=0,0000001$ ), гуанина в 19 раз ( $p=0,0000001$ ), гипоксантина в 23 раза ( $p=0,0000001$ ), а ксантина и мочевой кислоты в 6 и 3 раза соответственно ( $p=0,0000001$ ).

У больных из группы III, имевших стентирование в анамнезе и госпитализированных с клиническими проявлениями ОКС без признаков рестеноза стента, и у больных из группы V, страдающих стабильными формами ИБС, получавших традиционную медикаментозную терапию, статистически значимого повышения концентрации катаболитов пуринового обмена в сравнении с контрольной группой не установлено.

С целью проведения детального сравнительного анализа изменения концентрации катаболитов пуринового обмена в исследуемых группах в сравнении с референсными значениями контрольной группы, был проведен односторонний дисперсионный анализ Краскела – Уоллиса.

Результаты данного попарного сравнения аденина, гуанина, ксантина, гипоксантина и мочевой кислоты представлены на рисунке 4.

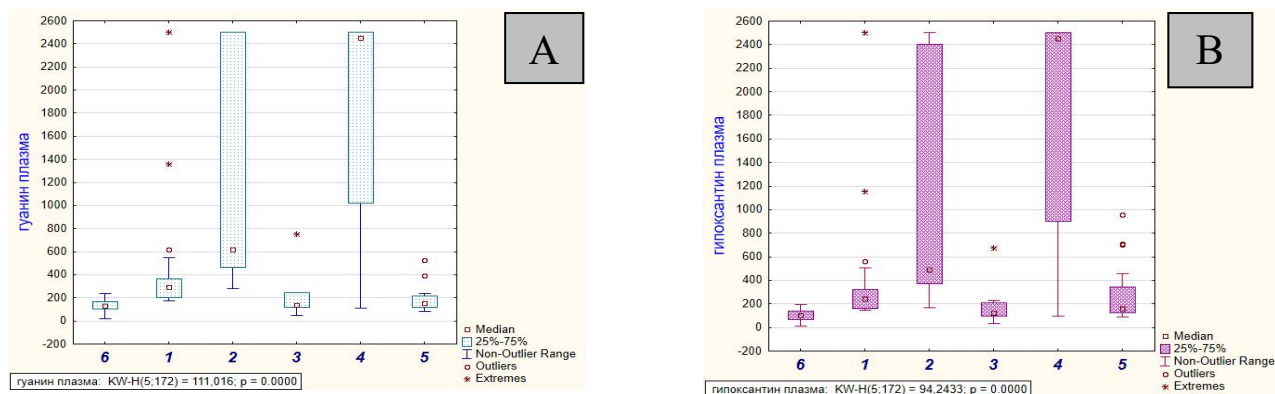
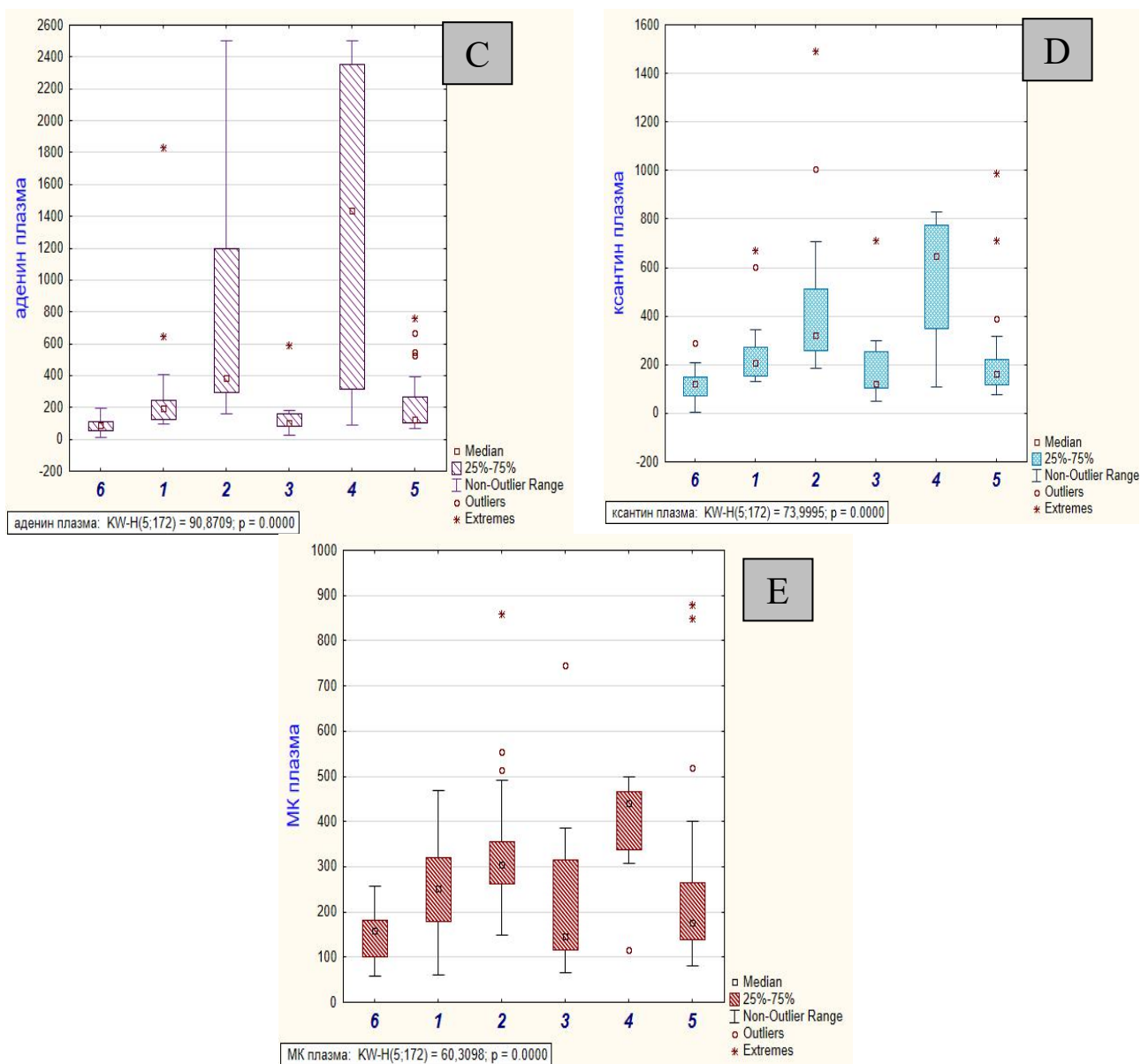


Рисунок 4 – Сравнительная характеристика концентраций катаболитов пуринового обмена в плазме в исследуемых группах, лист 1



А – гуанин; В – гипоксантин; С – аденин; D – ксантин; E – мочевая кислота

Рисунок 4, лист 2

Таким образом, в рассмотренных группах наиболее значимо изменились показатели гипоксантина, аденина и гуанина. Также следует отметить, что выявлено значительное повышение концентрации всех катаболитов у больных с верифицированным рестенозом, причем имеется тенденция к более выраженному повышению промежуточных катаболитов – аденина, гуанина и гипоксантина в этой группе.

В таблице 11 представлены относительные показатели пуринового обмена плазмы крови и интенсивность пуринового обмена в исследуемых группах и у здоровых лиц.

Таблица 11 – Относительные показатели пуринового обмена плазмы крови и ИПО в исследуемых группах (Mediana (Q25; Q75))

Группа Показатель	Коэффициент активности ксантинооксидазы			ИПО	Кс/Гуан
	Кс/Гкс 1 этап	МК/Кс 2 этап	МК/Гкс 1+2 этап		
I группа	0,8* (0,7;0,9)	1,1* (0,98;1,2)	0,96* (0,67;1,2)	0,58* (0,46;0,75)	0,7* (0,6;0,76)
II группа	0,5* (0,4;0,7)	0,9* (0,7;1)	0,54* (0,22;0,8)	0,93* (0,65;1,5)	0,4* (0,3;0,6)
III группа	1,1 (1;1,2)	1,25 (1,2;1,3)	1,35 (1,12;1,54)	0,42 (0,36;0,46)	0,98 (0,9;1)
IV группа	0,3* (0,29;0,4)	0,75* (0,6;0,97)	0,195* (0,18;0,4)	1,95* (1,3;2,1)	0,31* (0,27;0,37)
V группа	1,03 (0,95;1,1)	1,19 (1,09;1,34)	1,27 (1,17;1,44)	0,43 (0,4;0,47)	0,93 (0,86;0,95)
Контроль VI группа	1,1 (0,9;1,2)	1,3 (1,1;1,9)	1,38 (1,25;1,59)	0,4 (0,36;0,42)	0,9 (0,7;1)
* – достоверность изменения показателей по сравнению с контрольной группой при $p < 0.05$					

При изучении данных таблицы 11, можно сделать вывод, что относительные показатели пуринового обмена и интенсивность пуринового обмена в рассматриваемых группах по отношению к контролю меняются неоднозначно.

У пациентов с ОКС до стентирования (группа I), отмечается статистически значимое снижение в сравнении с референсными значениями всех коэффициентов, связанных с активностью ксантинооксидазы. Так коэффициент Кс/Гкс снижается на 27% в сравнении с контрольными значениями, коэффициент МК/Гкс на 15%, МК/Кс на 28%. При этом ИПО в указанной группе достоверно возрастает в 1,5 раза в сравнении с контрольной группой.

У пациентов II группы (на 3-и сутки после стентирования) отмечается тенденция к еще более выраженному снижению коэффициентов Кс/Гкс на 55%, МК/Кс на 31%, МК/Гкс на 61% в сравнении с контрольной группой. При этом ИПО в указанной группе достоверно возрастает в 2,3 раза в сравнении с контрольной группой.

При оценке относительных показателей пуринового обмена в группе больных с развившимся рестенозом (группа IV), в сравнении с контрольными значениями, установлено значительное снижение коэффициента Кс/Гкс на 73%, МК/Кс на 42% и МК/Гкс на 83% от физиологической нормы. Интенсивность пуринового обмена при этом возрастает в 5 раз в сравнении с

референсными значениями.

В группе больных, имевших стентирование в анамнезе и госпитализированных с клиническими проявлениями ОКС без признаков рестеноза стента (группа III) и в группе больных со стабильными формами ИБС, находящихся на традиционной медикаментозной терапии (группа V), статистически значимых изменений коэффициентов пуринового обмена в сравнении с контрольной группой выявлено не было.

Следует отметить, что во всех обследуемых группах, за исключением III и V групп, в отличие от контрольных значений, установлено статистически значимое снижение коэффициента Ксантин/Гуанин, являющегося показателем тяжести гипоксии.

Так в группе I этот показатель в 1,3 раза ниже контрольного значения, в группе II – в 2,3 раза, а в группе IV – в 3 раза ниже контрольного значения.

Результаты сравнительного анализа относительных показателей пуринового обмена представлены на рисунке 5.

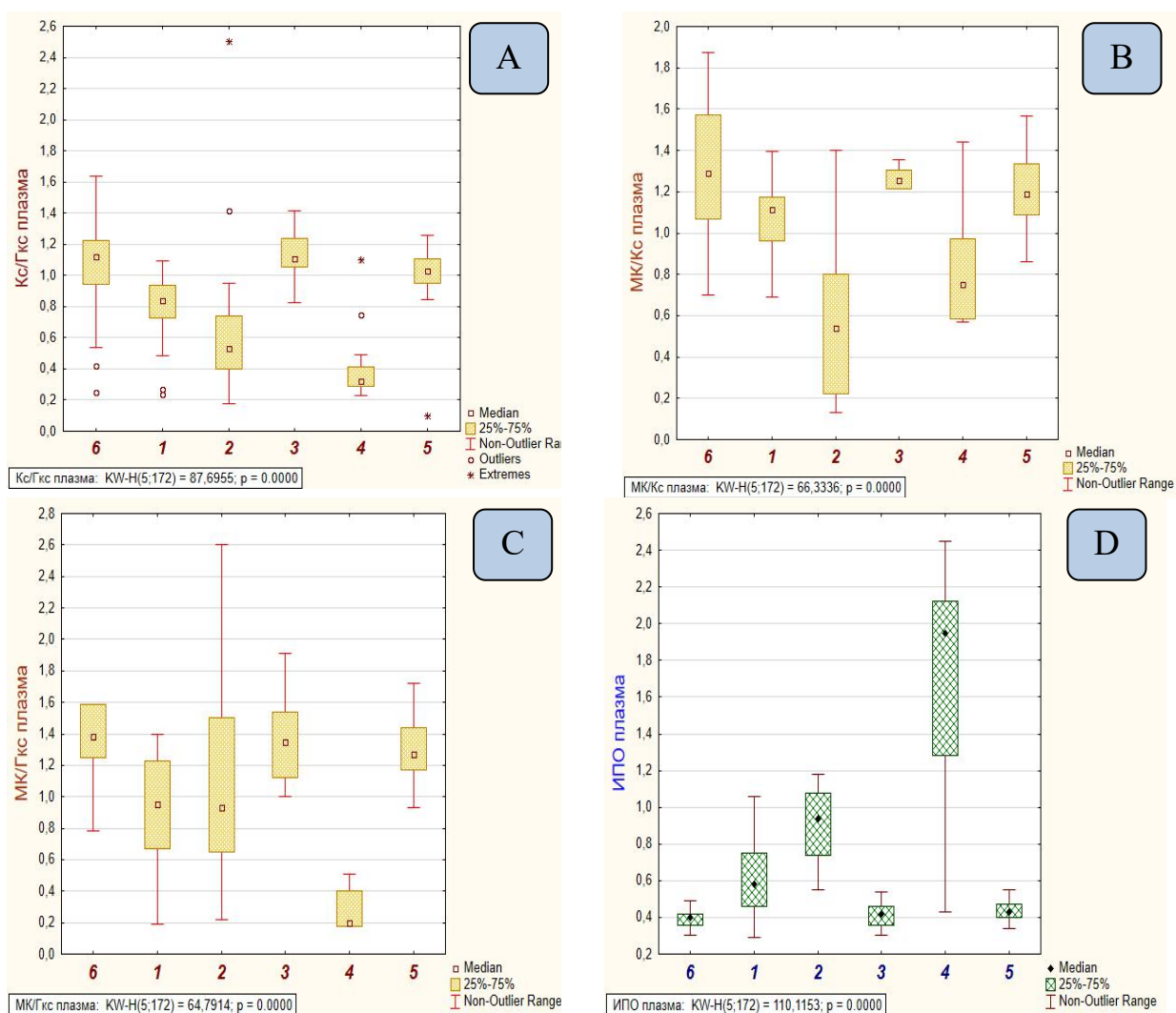
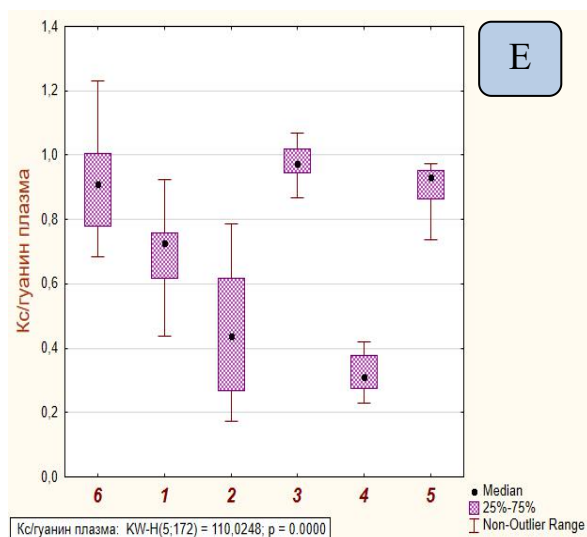


Рисунок 5 – Сравнительная характеристика относительных показателей пуринового обмена в плазме в исследуемых группах, лист 1





А – Кс/ГКс; В – МК/Кс; С – МК/ГКс; D – ИПО; E – Кс/Гуа

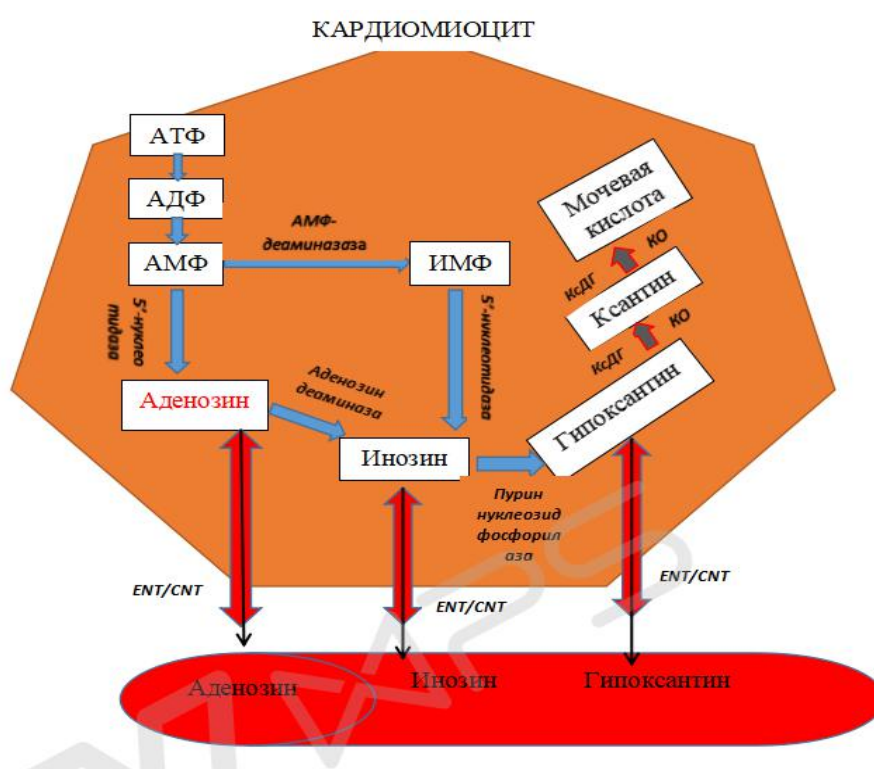
Рисунок 5, лист 2

Суммируя все выше сказанное, можно сделать вывод, что у больных с ОКС до проведения стентирования, на третьи сутки после него и с верифицированным рестенозом внутри стента, наблюдается статистически значимое повышение аденина, гуанина, ксантина, гипоксантина и МК в плазме крови.

Данный факт повышения экстрацеллюлярной концентрации пуринов может быть обусловлен рядом механизмов. К таковым относится выход пуриновых метаболитов в кровоток из клеток сосудистого эндотелия и гладкой мускулатуры, в результате их повреждения при острой ишемии миокарда. Также пурины могут выходить в плазму из поврежденных циркулирующих клеток крови в ответ на метаболический стресс, вызванный ишемическим повреждением.

Существенный вклад в повышение внеклеточной концентрации интермедиатов пуринового обмена так же вносит некроз и лизис кардиомиоцитов. Данный патологический процесс заключается в следующем: сердечная мышца и кардиомиоциты в частности, для осуществления нормальной сократительной функции используют большое количество аденозинтрифосфата (АТФ). Огромное количество АТФ (около 80%) в кардиомиоцитах продуцируется клеточными органеллами - митохондриями через аэробное окислительное фосфорилирование в транспортной цепи электрона. Митохондрии составляют примерно 40-50% от массы миокарда, это их количество необходимо для образования достаточного количества АТФ с целью покрытия физиологических потребностей миокарда в энергии. Поскольку этот аэробный процесс сильно зависит от кислорода, существуют серьезные метаболические последствия, вызванные нарушением или уменьшением коронарного кровотока и связанным с этим уменьшением подачи кислорода в пораженную часть миокарда [83].

На начальном этапе ишемии (рисунок 6), возникающей в сердечной мышце в результате нарушения коронарного кровотока, происходит быстрое истощение запасов АТФ [84, с. 822]. Это в свою очередь, мобилизуют каскад расщепления АТФ, который приводит к клеточному накоплению катаболических побочных продуктов АТФ, включая аденозиндифосфат (АДФ), аденозинмонофосфат (АМФ) и активирует ферменты, такие как 5'-нуклеотидаза, аденозиндеаминаза, нуклеозид фосфорилаза и ксантиноксидаза, которые при отсутствии гипоксии находятся в неактивном состоянии. Данные ферменты последовательно катаболизируют АМФ в аденозин, инозин, гипоксантин, ксантин и мочевую кислоту. При реперфузии миокарда ксантиноксидаза и ксантиндегидрогеназа превращают гипоксантин в ксантин и мочевую кислоту, что и обуславливает их накопление в плазме у больных I, II и IV групп [85].



АТФ – аденозинтрифосфат; АДФ – аденозиндифосфат; АМФ – аденозин монофосфат; ИМФ – инозинмонофосфат; ENT – уравнивающие нуклеозидные транспортеры; CNT – концентрационные переносчики нуклеозидов; КсДГ – ксантиндегидрогеназа; КО – ксантиноксидаза

Рисунок 6 – Основные метаболические пути распада АТФ при ишемии миокарда

Следует подчеркнуть, что инозин и гипоксантин представляют собой небольшие полярные вещества с низкой молекулярной массой около 268 дальтон (Да) для инозина и 136 Да для гипоксантина. Таким образом, инозин и гипоксантин могут мгновенно переноситься пассивной диффузией из пораженной сердечной ткани в кровоток, что также облегчается с помощью

уравновешивающих нуклеозидных транспортеров или концентрационных нуклеозидных транспортеров [86]. Поскольку ишемия предшествует возникновению некроза кардиомиоцитов, можно предположить, что повышение концентрации катаболитов пуринового обмена, в частности гипоксантина, может возникать раньше повышения маркеров гибели кардиомиоцитов (тропонина, миоглобина, креатининфосфокиназы и т.д.) [84, с. 822].

Другой причиной повышения экстрацеллюлярной концентрации пуринов может быть нарушение обратного транспорта пуриновых нуклеотидов и интермедиатов их катаболизма в клетки, что обусловлено нарушением захвата их специфическими рецепторами на мембранах клеток.

Так же, повышение внеклеточной концентрации пуринов могут объяснять следующие механизмы: развитию острого коронарного синдрома с подъёмом сегмента ST предшествуют процессы, приводящие к дестабилизации атеросклеротической бляшки. Подобная бляшка, которую принято называть инфаркт-связанной, чаще имеет необструктивный характер, то есть не приводит к значимому нарушению коронарного кровотока. Нестабильная бляшка бывает обильно инфильтрирована воспалительными клетками, способствующими повреждению фиброзной капсулы. В результате разрыва атеросклеротической бляшки или эрозии на её поверхности высвобождаются индукторы агрегации тромбоцитов (коллаген и другие вещества), тканевой фактор и лавинообразно запускается тромбообразование. В условиях воспаления, метаболического дистресса большое количество пуриновых метаболитов высвобождается во внеклеточную среду нейтрофилами, эндотелиальными клеткам и активированными макрофагами, что и объясняет повышение концентрации пуриновых катаболитов в плазме. АДФ, который высвобождается тромбоцитами, после дефосфорилирования также вносит существенный вклад в увеличение уровня внеклеточных пуринов [50, с. 3988].

Кроме того, можно предположить, что вклад в повышение экстрацеллюлярной концентрации пуринов вносит апоптоз, который представляет собой регулируемый процесс программируемой клеточной гибели, при котором клетка распадается на отдельные апоптотические тельца, ограниченные плазматической мембраной. Фрагменты погибшей клетки чаще всего очень быстро фагоцитируются макрофагами или соседними клетками [87], минуя развитие воспалительной реакции. Основной функцией апоптоза является уничтожение дефектных клеток. Установлено, что апоптоз является преобладающей формой гибели кардиомиоцитов в ранний период развития инфаркта [88]. На основе экспериментальных данных также выявлено, что программируемая гибель кардиомиоцитов может инициироваться гипоксией, ишемией, перегрузкой клетки кальцием, воспалением, токсинами [89]. Таким образом, повышение катаболитов пуринового обмена в плазме крови, может являться результатом массивной гибели большого количества кардиомиоцитов с последующим выходом пуринов в плазму и нарушением их утилизации.

Весьма интересным является тот факт, что было выявлено более выраженное повышение метаболитов начального этапа распада пуринов: аденина, гуанина и гипоксантина в I, II и IV группах, причем данная тенденция сопровождалась значительным снижением коэффициентов, отражающих активность ксантиноксидазы (Кс/ГКс, МК/ГК, МК/Кс). Таким образом, можно предположить, что снижение активности ксантиноксидазы у пациентов в указанных группах может привести к накоплению промежуточных метаболитов катаболизма пуринов.

Следует отметить, что повышение концентрации гипоксантина, установленное в I, II и IV группах, является фактором, оказывающим негативное действие на сосудистую стенку. Гипоксантин провоцирует вазоконстрикцию и нарушают эндотелиальные барьеры [90], кроме того он является инициатором накопления холестерина в печеночных клетках путем изменения ферментов, которые контролируют перенос липидов и развитие атеросклероза [91, с. 153-154]. Это способствует дальнейшему прогрессированию атеросклеротического процесса и образованию неинтимы в стентированном участке коронарных артерий.

Требуется объяснения и значительное увеличение концентрации в плазме аденина в указанных группах.

Данный факт может быть результатом образования аденина в процессе метаболизма метионина (рисунок 7).

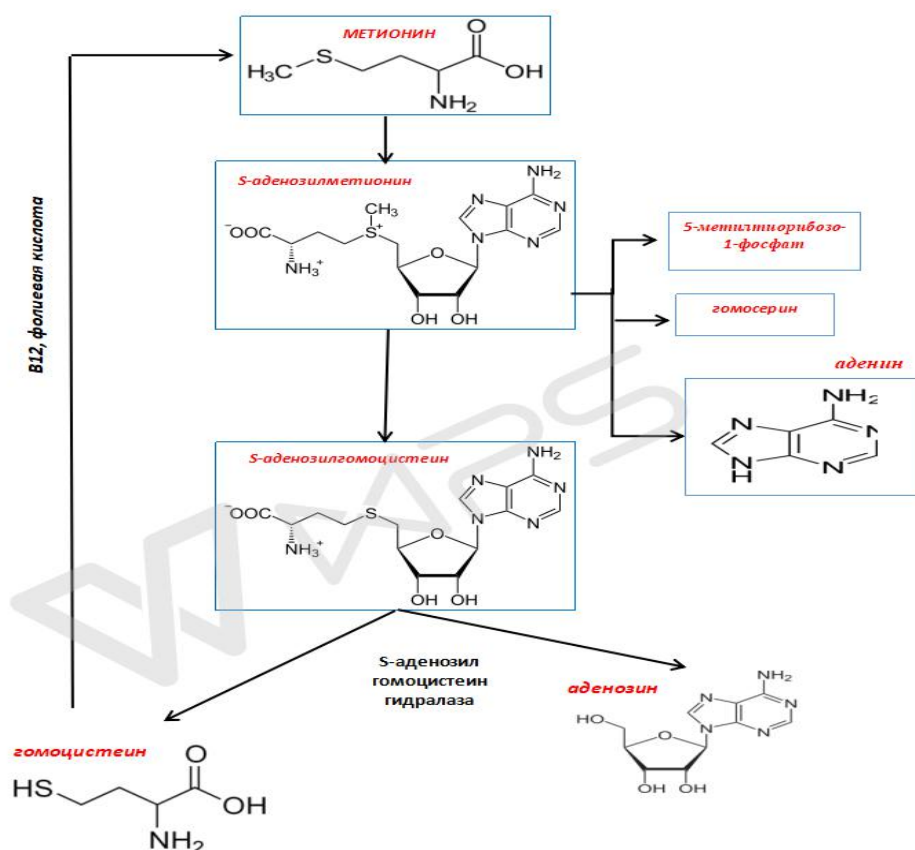


Рисунок 7 – Метаболизм метионина

В результате метаболизма метионина образуется аденозин и гомоцистеин, который в нормальных условиях, при наличии достаточного количества витамина В<sub>12</sub> и фолиевой кислоты, снова преобразуется в метионин, а при нарушении указанных условий накапливается в плазме вместе с аденозином и может являться инициатором ряда патологических процессов. Также в процессе метаболизма метионина S-аденозил метионин может расщепляться с образованием гомосерина, аденина и 5-метилтиорибозо-1-фосфата [92]. Данный факт объясняет увеличение концентрации аденина в плазме больных I, II и IV групп.

Гомоцистеин рассматривается в качестве независимого модифицируемого фактора риска развития сердечно-сосудистой патологии [93, 94]. Взаимосвязь между повышением концентрации гомоцистеина в плазме крови и увеличением риска сердечно-сосудистой патологии достоверно установлена в ходе Фрамингемского исследования (1996). Данное исследование легло в основу гомоцистеиновой теории атеросклероза [95].

В ходе проспективных когортных исследований – Physicians Health Study, British United Provident Study, Trombo Study, British Regional Heart Study [96] были получены наиболее достоверные доказательства связи между сердечно-сосудистыми заболеваниями и гомоцистеином.

Продолжаются исследования, связанные с изучением патогенетической роли гомоцистеина в патологии сосудистой стенки, его участия в развитии нарушения эндотелийзависимой вазодилатации. Гипергомоцистеинемия приводит к развитию эндотелиальной дисфункции, которая является одним из основных патогенетических звеньев в развитии сосудистой патологии, в том числе и в развитии патологии коронарных сосудов. Накопленные в результате ряда исследований данные свидетельствуют о том, что повышение уровня гомоцистеина приводит к развитию окислительного стресса [97], что в свою очередь также способствует нарушению функции эндотелия [98], воспалению и прогрессированию атеросклеротического процесса [99, 100]. Кроме того, уделяется внимание изучению влияния гомоцистеина на усиление тромбогенеза и коагуляции [101, 102].

Имеются исследования, доказывающие достоверную связь между гипергомоцистеинемией и смертностью у пациентов с ангиографически подтвержденными заболеваниями коронарных артерий. В частности, установлено, что у пациентов с гипергомоцистеинемией частота развития рестенозов коронарных артерий после стентирования гораздо выше, чем у лиц с нормальным уровнем гомоцистеина [103].

Таким образом, полученные данные, свидетельствующие о значительном повышении концентрации аденина в плазме крови, могут быть результатом активации метионинового цикла.

### 3.3 Анализ абсолютных и относительных показателей пуринового обмена в эритроцитах крови, оценка активности ксантиноксидазы в эритроцитах крови больных с ишемической болезнью сердца

В таблице 12 представлены результаты определения метаболитов пуринового обмена в эритроцитах крови в исследуемых группах и у здоровых лиц.

Таблица 12 – Абсолютные показатели пуринового обмена в эритроцитах крови у обследуемых больных и контрольной группе (Mediana (Q25; Q75))

Группы	Аденин	Гуанин	Гипоксантин	Ксантин	Мочевая кислота
I группа	466 (393;592)	438 (377;564)	479 (425;628)	236 (212;284)	123* (103;147)
II группа	563 (460;715)	562* (489;693)	565* (489;738)	265 (213;330)	138* (123;184)
III группа	446 (402;804)	390 (348;687)	411 (349;698)	205 (171;347)	75 (64;129)
IV группа	671 (472;822)	706* (463;857)	749* (503;915)	325* (235;360)	174* (124;181)
V группа	450 (412;529)	257 (334;502)	417 (373;544)	194 (170;245)	96 (78;280)
Контроль VI группа	452 (329;585)	377 (284;470)	417 (324;511)	203 (156;300)	69 (46;94)
* – достоверность изменения показателей по сравнению с контрольной группой при $p < 0.05$					

При оценке концентрации пуринов и их катаболитов в эритроцитах в исследуемых группах в сравнении с контрольными значениями, были получены не однозначные результаты.

Так, в группе I - у больных с острым коронарным синдромом до проведения стентирования отмечается статистически значимое повышение концентрации мочевой кислоты в 2 раза ( $p=0,01$ ) в сравнении с контрольными значениями. По концентрации аденина, гуанина, ксантина и гипоксантина в указанной группе, статистически значимых различий в сравнении с контрольной группой выявлено не было.

В группе больных на 3-и сутки после стентирования (группа II), отмечается повышение концентрации гуанина ( $p=0,009$ ), гипоксантина ( $p=0,01$ ), МК ( $p=0,00009$ ) в 1,5, 1,4 и 2 раза соответственно в сравнении с референсными значениями. Остальные абсолютные показатели значимо не отличались от контрольных значений.

В плазме, взятой у больных, поступивших повторно с клиникой ОКС с верифицированным коронарографически рестенозом стента (группа IV), установлено статистически значимое повышение концентрации в эритроцитах

крови гуанина в 1,9 раз ( $p=0,0000007$ ), гипоксантина в 1,8 раз ( $p=0,0007$ ), ксантина в 1,6 раз ( $p=0,03$ ) и мочевой кислоты в 2,5 раза ( $p=0,00005$ ) относительно контрольных значений.

У больных из группы III, имевших стентирование в анамнезе и госпитализированных с клиническими проявлениями ОКС без признаков рестеноза стента, и у больных из группы V, страдающих стабильными формами ИБС, получавших традиционную медикаментозную терапию, статистически значимого повышения концентрации катаболитов пуринового обмена эритроцитах в сравнении с контрольной группой не было установлено.

Результаты сравнительного анализа Краскела-Уолиса представлены на рисунке 8.

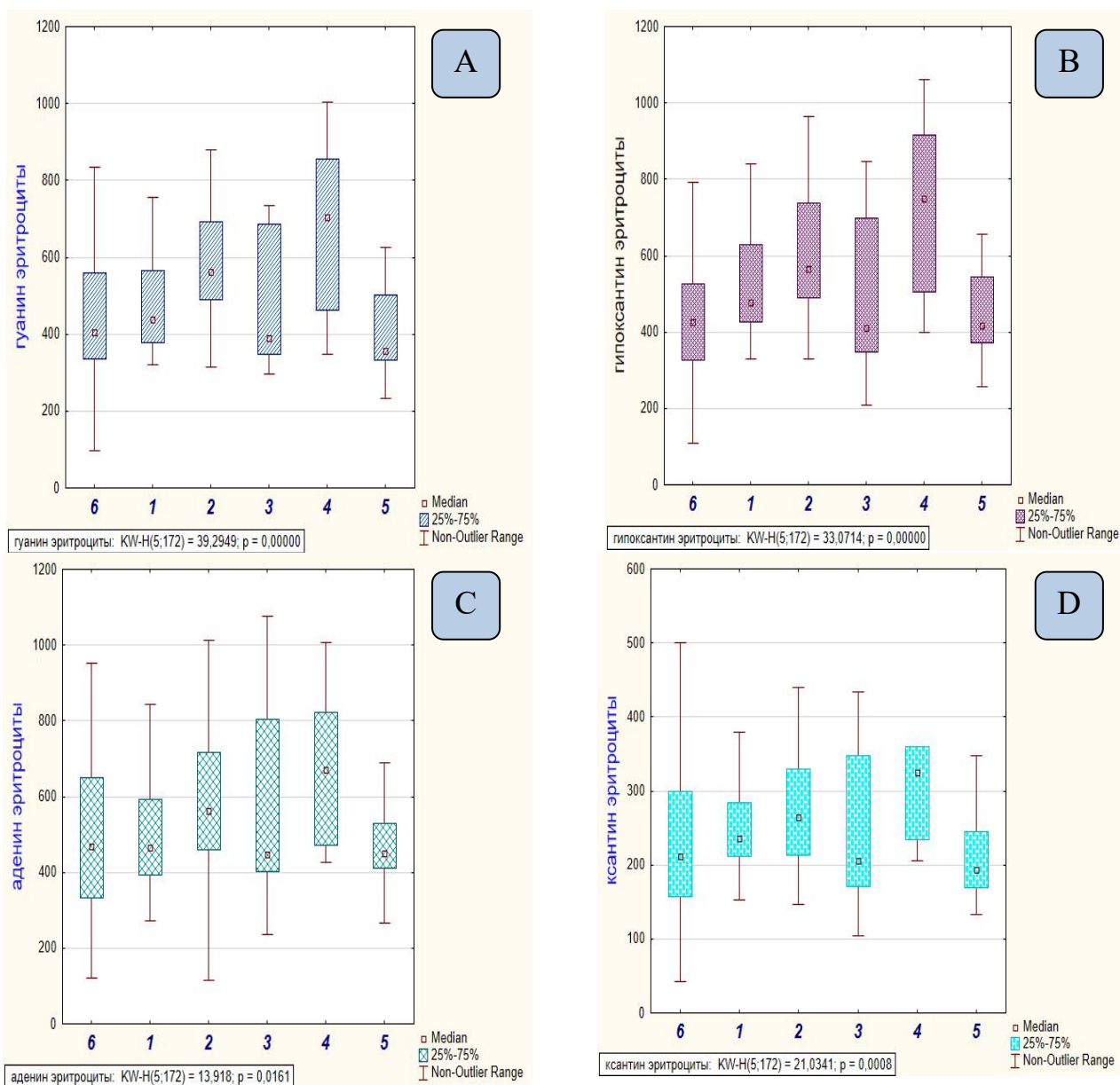
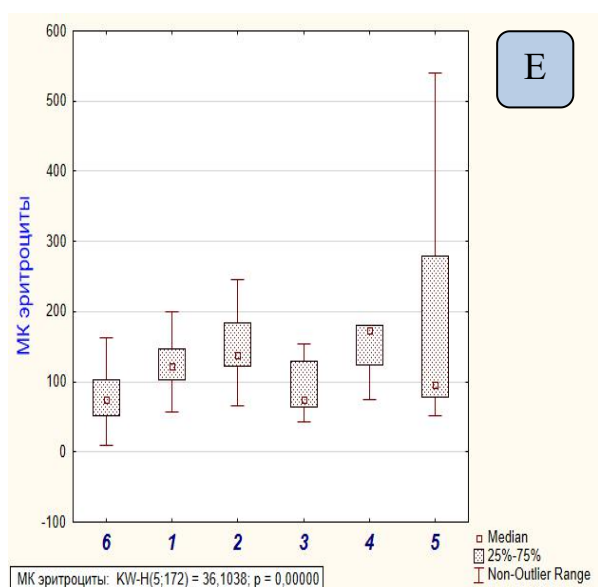


Рисунок 8 – Сравнительная характеристика концентраций катаболитов пуринового обмена в эритроцитах в исследуемых группах, лист 1



А – гуанин; В – гипоксантин; С – аденин; D – ксантин; Е – мочевая кислота

Рисунок 8, лист 2

Таким образом, в рассмотренных группах наиболее значительно изменились показатели гипоксантина, гуанина и мочевой кислоты. Причем статистически значимые изменения концентраций, указанных катаболитов имеют место лишь в двух исследуемых группах - в группе больных на 3-и сутки после стентирования и в группе больных с развившимся рестенозом.

В таблице 13 представлены коэффициенты пуринового обмена эритроцитов крови и интенсивность пуринового обмена (ИПО) в исследуемых группах и у здоровых лиц.

Таблица 13 – Относительные показатели пуринового обмена эритроцитов крови и ИПО в исследуемых группах (Mediana (Q25; Q75))

Группа Показатель	Коэффициент активности ксантиноксидазы			ИПО	Кс/Гуан
	Кс/Гкс 1 этап	МК/Кс 2 этап	МК/Гкс 1+2 этап		
1	2	3	4	5	6
I группа	0,45 (0,44;0,5)	0,5* (0,46;0,6)	0,25* (0,2;0,3)	1,4* (1,3;1,5)	0,49 (0,45;0,54)
II группа	0,44 (0,42;0,47)	0,56* (0,47;0,62)	0,23* (0,2;0,3)	1,5* (1,4;1,6)	0,46* (0,43;0,5)
III группа	0,49 (0,42;0,5)	0,4* (0,37;0,49)	0,19 (0,17;0,2)	1,5* (1,4;1,6)	0,55 (0,5;0,58)
IV группа	0,45 (0,43;0,5)	0,54* (0,48;0,55)	0,24* (0,21;0,3)	1,35* (0,9;1,45)	0,49 (0,43;0,56)



Продолжение таблицы 13

1	2	3	4	5	6
V группа	0,47 (0,44;0,49)	0,44* (0,41;2,9)	0,2* (0,18;0,43)	1,46* (0,8;1,6)	0,53 (0,49;0,56)
VI группа контроль	0,5 (0,4;0,6)	0,35 (0,2;0,39)	0,18 (0,15;0,2)	1,6 (1,2;1,8)	0,6 (0,5;0,7)

\* – достоверность изменения показателей по сравнению с контрольной группой при  $p < 0.05$

Данные таблицы 13 указывают на то, что в эритроцитах в отличие от плазмы, со стороны относительных показателей наблюдаются несколько иные тенденции. Так во всех исследуемых группах наблюдается статистически значимое увеличение коэффициента МК/Кс в группе I на 42%, в группе II на 60%, в группе III на 14%, в группе IV на 54%, а в группе V на 25% в сравнении с контрольными значениями. Коэффициент МК/ГКс превышает контрольные значения в группах I, II, IV и V, на 38%, 27%, 33% и 11% соответственно. Интенсивность пуринового обмена в эритроцитах в отличие от плазмы имеет тенденцию к снижению группе I на 12,5%, в группах II и III на 6,2%, в группе IV на 15,6%, а в группе V на 8,8% в сравнении с контрольными значениями. Также отмечается статистически значимое снижение отношения Кс/Гуа на 23% от нормальных значений только в группе I, в остальных группах изменения данного отношения не имеют статистической значимости.

Результаты сравнительного анализа Краскела-Уолиса исследуемых групп по относительным показателям эритроцитов крови представлены на рисунке 9.

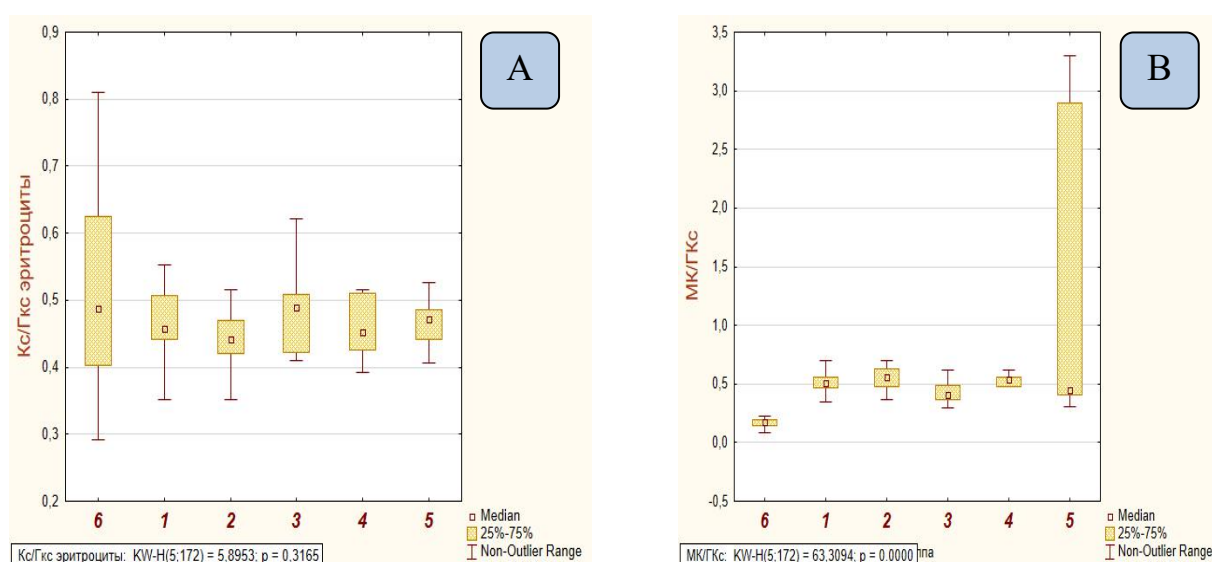
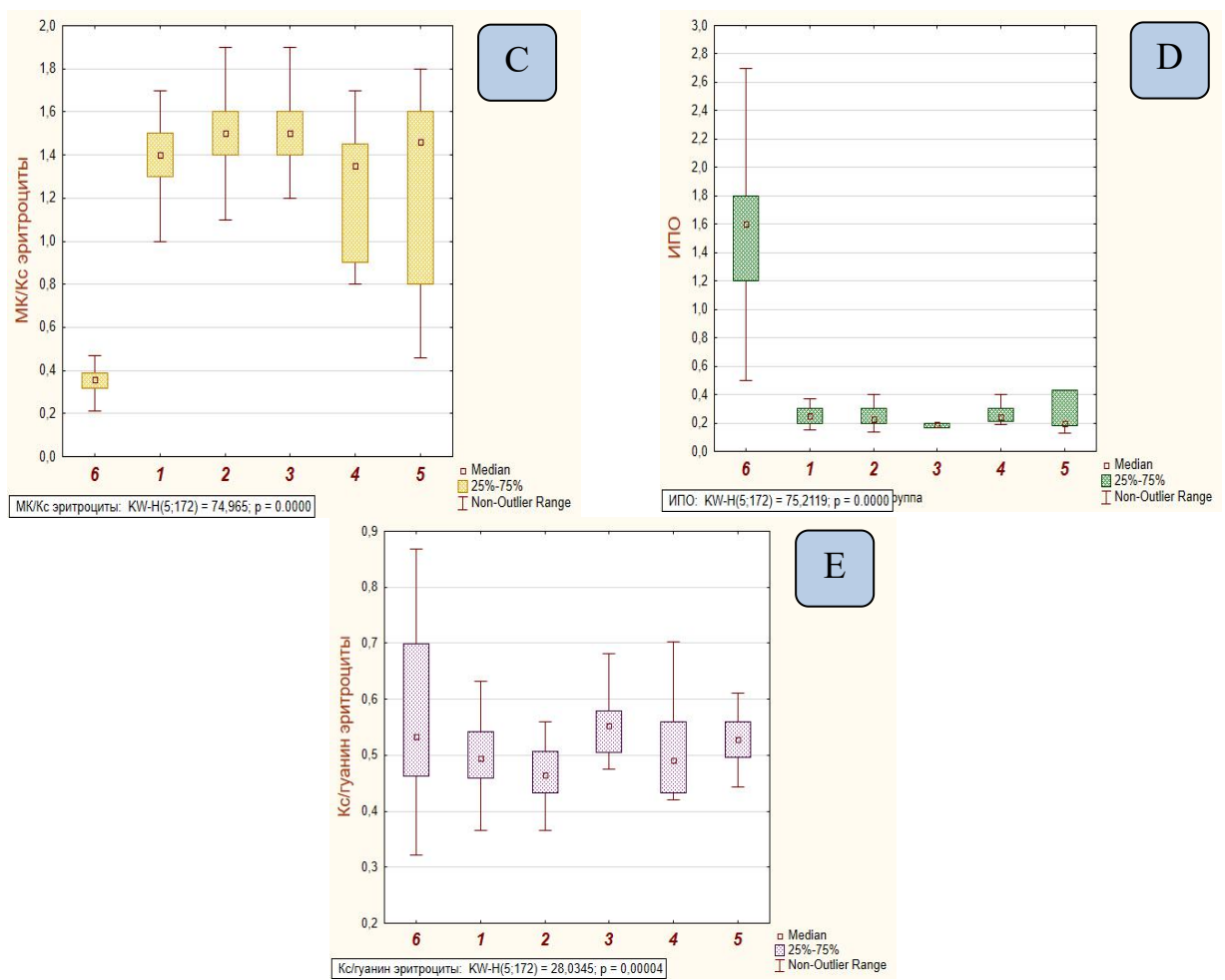


Рисунок 9 – Сравнительная характеристика относительных показателей пуринового обмена в эритроцитах в исследуемых группах, лист 1



А – Кс/ГКс; В – МК/Кс; С – МК/ГКс; D – ИПО; E – Кс/Гуа

Рисунок 9, лист 2

Таким образом, при анализе полученных результатов оценки изменений катаболизма пуринов в эритроцитах, можно выделить следующие тенденции: в отличие от плазмы в эритроцитах пациентов II и IV групп преобладает повышение гипоксантина, гуанина и конечного продукта катаболизма пуринов - мочевой кислоты; во всех исследуемых группах наблюдается статистически значимое увеличение отношения МК/Кс и МК/ГКс, свидетельствующее о повышении ксантиноксидазной активности. Возникает вопрос - чем могут быть обусловлены данные изменения?

Катаболизм пуринов в эритроцитах имеет некоторые особенности. Это обусловлено уникальностью структуры и функций эритроцитов, связанных с дефицитом глутамин-5-фосфорибозилпирофосфат аминотрансферазы, в связи с чем, они не способны синтезировать пуриновые нуклеотиды *de novo*. Следовательно, в эритроцитах эти соединения образуются в реакциях реутилизации, то есть уже существующие пуриновые основания (аденин, гипоксантин и гуанидин) и нуклеозиды (аденозин, инозин и гуанозин) реутилизуются. Реутилизация нуклеозидов и азотистых оснований – источник пуриновых мононуклеотидов в эритроцитах. Метаболическая цель

этих реакций – вовлечь эти соединения в высокоэнергетические пути синтеза пуриновых нуклеотидов (АТФ, АДФ, ГТФ и ГДФ). Нуклеозиды – продукты дефосфорилирования мононуклеотидов (АМФ → аденозин, ИМФ → инозин, ГМФ → гуанозин) – подвергаются дезаминированию (аденозин → инозин) и фосфоролизу (инозин → гипоксантин, гуанозин → гуанин), в результате в качестве конечного продукта катаболизма пуриновых нуклеотидов в эритроцитах образуются гипоксантин и гуанин. Таким образом, в нормальных условиях существует два пути метаболизма пуриновых нуклеотидов в эритроцитах человека: реутилизации и катаболизма [104, с. 582].

Данный факт объясняет превалирование в эритроцитах, исследуемых образцов пациентов, гуанина и гипоксантина.

В условиях гипоксии в эритроцитах возрастает скорость процессов дезинтеграции и увеличивается количество поврежденных эритроцитов. Происходит высвобождение железа из внутриклеточных белковых комплексов, что рассматривается как один из факторов активации окислительного стресса [105].

Гипоксическое состояние приводит к изменению конформации гемоглобина, нарушению биоэнергетических процессов в эритроцитах, снижению выработки АТФ. Также оно деструктивно действует на мембрану эритроцитов, снижая содержание дискоцитов и увеличивая количество эхиноцитов и дегенеративных форм [106, 107]. Гипоксия индуцирует усиление трансформации ксантиндегидрогеназы в ксантиноксидазу [108], что приводит к повышению ее активности с последующим окислением гипоксантина в ксантин и ксантина в мочевую кислоту. Это объясняет накопление внутри эритроцитов мочевой кислоты в исследуемых образцах крови больных I, II, и IV групп, т.е. у тех пациентов, у которых патогенетической основой их клинических проявлений является выраженная ишемия миокарда.

Резюмируя полученные результаты можно прийти к выводу, что пурины, накапливаясь в больших концентрациях, сигнализируют о наличии выраженного патологического процесса (ишемии, воспаления) [109]. В частности, аденозин вырабатывается в большом количестве в ответ на наличие выраженного воспалительного процесса в тканях и оказывает противовоспалительный эффект. Хотя есть работы, указывающие на то, что от количества аденозина и от того, с какими рецепторами он взаимодействует, зависит то, каким эффектом он будет обладать - противовоспалительным или провоспалительным [110-112].

Так же существует патофизиологическая модель, описываемая в литературных источниках, характеризующая развитие иммунного ответа и системного воспаления сосудов в результате окислительного стресса, связанного с гиперурикемией [113, 114].

На основании этих данных, возникла необходимость оценки наличия взаимосвязи между интенсивностью воспалительного процесса и изменениями пуринового обмена.

### 3.4 Оценка маркеров интенсивности воспалительного процесса

Существует большое количество сторонников “сосудистого” направления в теории атерогенеза, доказывающих воспалительную концепцию, суть которой заключается в том, что воспалительный процесс в стенке артерий является центральным звеном патогенеза и морфогенеза атеросклероза [115-117]. В пользу такой точки зрения свидетельствует наличие элементов воспаления, обнаруживаемого в виде клеточной реакции в области атеросклеротических поражений, и гиперпластической реакции с исходом в фиброз [118, 119].

Доказана достоверная прямая зависимость между выраженностью воспалительной инфильтрации тканей атеросклеротической бляшки и клинически определенным коронарным синдромом [120].

Среди маркеров воспалительного процесса при атеросклерозе наиболее часто используют уровень в плазме крови С-реактивного белка, который имеет высокую степень корреляционной связи с морфологическими признаками воспаления в стенке сосуда [121].

СРБ представляет собой белок острой фазы, который синтезируется в ответ на стимуляцию воспалительными цитокинами, чаще всего интерлейкином - 6. СРБ является чувствительным маркером системного воспаления, и различные исследования демонстрируют его прогностическую значимость в возникновении неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Кроме того, определение СРБ используется для прогнозирования как клинических, так и ангиографических результатов у пациентов, перенесших стентирование [122].

Впервые прогностическое значение уровня СРБ было оценено в исследовании Park et al. [123], проведенном на 2691 пациенте с сроком наблюдения 3,9 года. Результаты этого исследования выявили четкую связь между повышением уровня СРБ и тромбозом голометаллического стента. Последующие исследования со среднесрочным и долгосрочным наблюдением подтвердили прогностическую роль СРБ для тромботических событий после имплантации стентов с лекарственным покрытием [124]. В исследовании Oemrawsingh et al. [125] проводилась оценка долгосрочной прогностической ценности СРБ при ЧКВ с сиролimus-элюирующим стентом, в результате которого была установлена связь между более высокими уровнями СРБ и частотой летальных исходов от всех причин.

Учитывая возросший интерес к изучению роли мочевой кислоты при различных патологических состояниях, появились исследования, связанные с оценкой взаимосвязи между изменениями пуринового обмена и выраженностью воспалительного процесса.

В частности, в работах Ruggerio и Kang D.H с соавторами были установлены положительные сильные связи между уровнем МК и концентрацией СРБ у пожилых пациентов с сердечно-сосудистой патологией [126-128]. Анализ литературы показал, что большинство исследований посвящены изучению изменения концентрации МК, полный спектр промежуточных катаболитов пуринового обмена в контексте их связи с выраженностью воспалительного процесса в сосудистой стенке не изучался.

Поскольку нами были получены значительные изменения не только уровня мочевой кислоты, но и промежуточных катаболитов у больных с ОКС до стентирования, на 3-и сутки после стентирования и у пациентов с развившимся рестенозом коронарных артерий, для реализации одной из поставленных задач, нами была проведена оценка изменений СРБ в исследуемых группах больных, с последующим выявлением корреляционных связей с изменениями пуринового обмена плазмы и эритроцитов.

В связи с этим, первоначально было проведено количественное определение СРБ в исследуемых группах больных и в группе контроля. Результаты оценки концентрации СРБ представлены в таблице 14.

Таблица 14 – Изменение концентрации СРБ в исследуемых группах (Mediana (Q25; Q75))

Показатель	Группа I (n=32)	Группа II (n=33)	Группа III (n=25)	Группа IV (n=20)	Группа V (n=35)	Группа VI Контроль (n=27)
СРБ Ме (Q25;Q75)	41,5* (26;85)	36,4* (25;87)	18,3* (15;19)	61* (36;84)	7,9 (5,3;17)	4 (3,5; 4,8)
* – достоверность изменения показателей по сравнению с контрольной группой при $p < 0.05$						

Данные таблицы свидетельствуют о том, что практически во всех группах наблюдается статистически значимое повышение СРБ в сравнении с группой контроля, в которой его концентрация находится в пределах нормы.

Так, в группе I (больных с ОКС до стентирования) отмечается десятикратное увеличение СРБ ( $p=0,000000001$ ), во II группе, у больных с на третьи сутки после стентирования СРБ превышает нормальные значения в 9 раз ( $p=0,00000001$ ). В группе больных со стентированием в анамнезе без признаков рестеноза (группа III) отмечается не столь выраженное повышение СРБ в 4,5 раза относительно нормы ( $p=0,0002$ ).

Следует отметить, что наибольшее повышение уровня СРБ наблюдалось в группе IV - у больных с развившимся в более поздние сроки после стентирования рестенозом стента. Отмечено повышение уровня СРБ в сравнении с нормальными значениями в 15 раз ( $p=0,00000001$ ).

Что касается больных со стабильными формами ИБС, получавших традиционную антиангинальную терапию (группа V), то в данной группе статистически значимого повышения уровня СРБ в сравнении с контрольной группой выявлено не было.

Обращает на себя внимание не одинаковая интенсивность изменения уровня СРБ в исследуемых группах. Результаты сравнительного анализа уровня СРБ между группами, проведенного при помощи одностороннего дисперсионного анализа Краскела – Уоллиса, представлены на рисунке 10.

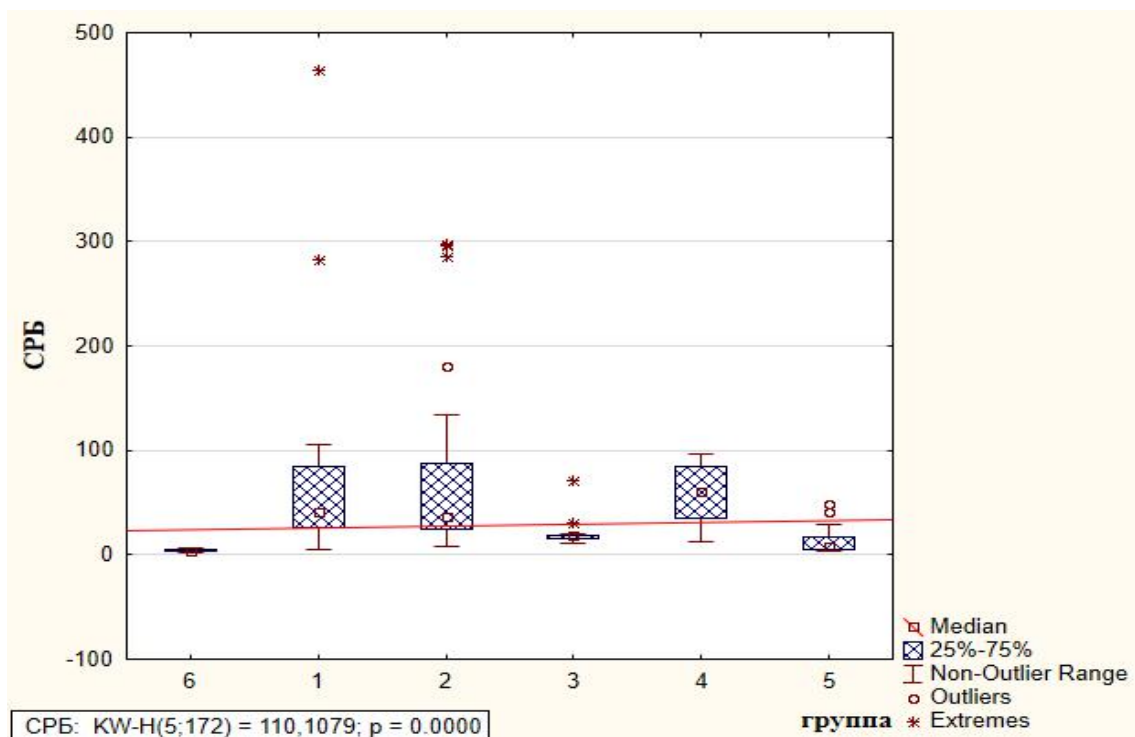


Рисунок 10 – Сравнительный анализ уровня СРБ (мг/л) в исследуемых группах

Повышение СРБ в группе больных с острым коронарным синдромом (группе I) является предсказуемой ситуацией, т.к. это обусловлено воспалительной реакцией в ответ на ишемию и некроз кардиомиоцитов. С-реактивный белок – это гликопротеин, вырабатываемый печенью и относящийся к белкам острой фазы воспаления. Под действием противовоспалительных цитокинов (интерлейкина-1, фактора некроза опухолей – альфа и в особенности интерлейкина-6) его синтез увеличивается уже через 6 часов, а концентрация в крови возрастает в 10-100 раз в течение 24-48 часов с момента начала воспалительного процесса [129].

Повышение СРБ во II группе у больных на 3-и сутки после стентирования, может быть обусловлено несколькими факторами. Во-первых, это реакция на предшествующий некроз кардиомиоцитов, во-вторых высокий уровень СРБ может являться маркером атеросклеротического процесса в коронарных сосудах. Это обусловлено его участием в активации комплемента, моноцитов, стимулировании экспрессии молекул адгезии ICAM-1, VCAM-1, E-селектина на поверхности эндотелия, связывании и модификации липидов низкой плотности, что в свою очередь способствует развитию атеросклероза [130]. Так же можно предположить, что рост СРБ обусловлен развитием асептического воспаления в стентированном участке коронарной артерии в результате повреждения интимы сосуда стентом.

Наибольший интерес вызывает выраженное повышение СРБ у больных с развившимся рестенозом (группа IV). Учитывая то, что в данной группе больных на основании отрицательного результата тропонинового теста, факт наличия некроза кардиомиоцитов можно исключить, предполагаемыми причинами повышения СРБ, могут быть следующие: во-первых, наличие

выраженного атеросклеротического процесса в коронарных артериях. Во-вторых это может быть результатом хронического воспалительного процесса в зоне постановки стента, что приводит к гиперплазии неоинтимы коронарных артерий, прогрессированию атеросклеротического процесса и дальнейшему развитию рестеноза. Данная гипотеза подтверждается результатами многочисленных исследований, свидетельствующих о том, что вялотекущее воспаление в стенке сосудов играет главную роль в развитии атеросклероза, что, в свою очередь, ассоциировано с возникновением сердечно-сосудистых заболеваний. Некоторые исследования указывают на то, что пациенты с повышенным СРБ и нормальным уровнем ЛПНП имеют больший риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, чем пациенты с нормальным СРБ и высоким уровнем ЛПНП [131]. Литературные данные также подтверждают факт высокого риска рестеноза после стентирования у больных с повышенным уровнем СРБ, причем уровень СРБ значительно выше у больных с рестенозом стента, нежели чем у пациентов на фоне острого коронарного синдрома [132].

### **3.5 Определение корреляционной взаимосвязи показателей пуринового обмена у больных ишемической болезнью сердца**

Для выявления взаимосвязей между изучаемыми показателями и установления силы этих связей, были рассчитаны коэффициенты непараметрической ранговой корреляции Спирмена.

При использовании коэффициента ранговой корреляции условно оценивали тесноту связи между исследуемыми признаками, считая значения коэффициента равные  $r > 0,01 \leq 0,29$  – слабой положительной связью,  $r > 0,30 \leq 0,69$  – умеренной положительной связью,  $r > 0,70 \leq 1,00$  – сильной положительной связью,  $r > -0,01 \leq -0,29$  – слабой отрицательной связью,  $r > -0,30 \leq -0,69$  – умеренной отрицательной связью,  $r > -0,70 \leq -1,00$  – сильной отрицательной связью [133, 134].

Проведена оценка взаимосвязей между изменениями показателей пуринового обмена, уровнем С - реактивного белка, характеризующего выраженность воспалительного процесса и индексом атерогенности. Данный анализ проведен в каждой из исследуемых групп в плазме крови.

При оценке взаимосвязи между абсолютными и относительными показателями пуринового обмена и уровнем С-реактивного белка в группе I (у больных с острым коронарным синдромом до стентирования) установлена умеренная прямая связь между концентрацией ксантина и уровнем СРБ ( $p=0,03$ ). между остальными интермедиатами пуринов и их относительными величинами, и уровнем СРБ, статистически значимой корреляционной зависимости установлено не было (Таблица 15).

Таблица 15 – Результаты ранговой корреляции Спирмена между показателями пуринового обмена плазмы и уровня СРБ у больных с острым коронарным синдромом (Группа I) с уровнем значимости  $p < 0,05$

Показатель	СРБ	p
Гуанин плазма	0,3	0,16
Гипоксантин плазма	0,3	0,1
Аденин плазма	0,2	0,2
Ксантин плазма	0,4	0,03*
МК плазма	0,3	0,05
Кс/Гкс	-0,04	0,8
МК/Кс	-0,1	0,4
МК/ГКс	-0,1	0,4
ИПО	0,1	0,4
Кс/гуан	0,02	0,9
* – достоверно значимые корреляционные связи при $p < 0.05$		

Исходя из данных таблицы 16, характеризующей оценку взаимосвязи между пуринами и индексом атерогенности в группе I, так же не было установлено статистически значимых связей.

Таблица 16 – Результаты ранговой корреляции Спирмена между показателями пуринового обмена и индексу атерогенности у больных с острым коронарным синдромом (Группа I) с уровнем значимости  $p < 0,05$

Показатель	Индекс атерогенности	p
Гуанин плазма	0,3	0,1
Гипоксантин плазма	0,3	0,1
Аденин плазма	0,3	0,1
Ксантин плазма	0,3	0,1
МК плазма	0,2	0,3
Кс/Гкс	-0,1	0,5
МК/Кс	-0,05	0,8
МК/ГКс	-0,1	0,7
ИПО	0,1	0,5
Кс/гуан	-0,04	0,8
* – достоверно значимые корреляционные связи при $p < 0.05$		

При оценке корреляционной зависимости в группе II установлено наличие прямой средней связи между концентрациями гуанина, гипоксантина, аденина, ксантина, мочевой кислоты и ИПО, и уровнем СРБ. Кроме того, имеет место наличие средней обратной связи между отношением Кс/ГКс, Кс/Гуа и уровне СРБ. По остальным показателям статистически значимой корреляционной зависимости установлено не было (таблица 17).



Таблица 17 – Результаты ранговой корреляции Спирмена между показателями пуринового обмена и СРБ у больных на 3-и сутки после стентирования (Группа II) с уровнем значимости  $p < 0,05$

Показатель	СРБ	р
Гуанин плазма	0,6	0,0008*
Гипоксантин плазма	0,4	0,009*
Аденин плазма	0,5	0,006*
Ксантин плазма	0,4	0,009*
МК плазма	0,5	0,008*
Кс/Гкс плазма	-0,4	0,01*
МК/Гкс	-0,3	0,06
ИПО	0,3	0,04*
МК/Кс плазма	-0,2	0,2
Кс/Гуанин плазма	-0,5	0,004*
* – достоверно значимые корреляционные связи при $p < 0.05$		

По результатам ранговой корреляции между показателями пуринового обмена и индексом атерогенности у больных группы II, статистически значимой корреляционной зависимости установлено не было (таблица 18).

Таблица 18 – Результаты ранговой корреляции Спирмена между показателями пуринового обмена и индексом атерогенности у больных на 3-и сутки после стентирования (Группа II) с уровнем значимости  $p < 0,05$

Показатель	Индекс атерогенности	р
Гуанин плазма	-0,2	0,1
Гипоксантин плазма	0,008	0,9
Аденин плазма	-0,2	0,2
Ксантин плазма	-0,2	0,3
МК плазма	-0,2	0,3
Кс/Гкс плазма	-0,06	0,7
МК/Гкс	-0,06	0,7
ИПО	0,06	0,7
МК/Кс плазма	0,1	0,4
Кс/Гуанин плазма	0,2	0,2
* – достоверно значимые корреляционные связи при $p < 0.05$		

В группе III - больных, со стентированием в анамнезе без признаков рестеноза, статистически значимая прямая средняя корреляционная зависимость была установлена только между МК и СРБ, по остальным показателям корреляционной связи с СРБ не выявлено (таблица 19).

Таблица 19 – Результаты ранговой корреляции Спирмена между показателями пуринового обмена и СРБ у больных со стентированием в анамнезе без признаков рестеноза (Группа III) с уровнем значимости  $p < 0,05$

Показатель	СРБ	p
Гуанин плазма	0,3	0,1
Гипоксантин плазма	0,3	0,1
Аденин плазма	0,2	0,2
Ксантин плазма	0,4	0,05
МК плазма	0,5	0,02*
Кс/Гкс плазма	0,3	0,1
МК/Кс плазма	0,2	0,4
МК/ГКс	0,2	0,3
ИПО	-0,3	0,1
Кс/гуанин плазма	0,4	0,7
* – достоверно значимые корреляционные связи при $p < 0.05$		

Что касается выявления зависимости между пуринами, их относительными величинами и индексом атерогенности, то выявлена статистически достоверная средняя прямая связь с гипоксантином, аденином, ксантином и МК, а также отношениями Кс/ГКс и МК/ГКс (таблица 20).

Таблица 20 – Результаты ранговой корреляции Спирмена между показателями пуринового обмена и индексом атерогенности у больных со стентированием в анамнезе без признаков рестеноза (Группа III) с уровнем значимости  $p < 0,05$

Показатель	Индекс атерогенности	p
Гуанин плазма	0,4	0,6
Гипоксантин плазма	0,4	0,4*
Аденин плазма	0,4	0,4*
Ксантин плазма	0,5	0,009*
МК плазма	0,6	0,001*
Кс/Гкс плазма	0,5	0,006*
МК/Кс плазма	-0,3	0,09
МК/ГКс	0,4	0,04*
ИПО	-0,4	0,05
Кс/гуанин плазма	0,3	0,1
* – достоверно значимые корреляционные связи при $p < 0.05$		

У больных с выявленным рестенозом (Группа IV), по данным таблицы 21 выявлена прямая средняя корреляционная связь между концентрацией аденина, ксантина и уровнем СРБ. Также установлена обратная средняя корреляционная зависимость между отношениями МК/Кс, МК/ГКс, отражающими активность ксантинооксидазы, и СРБ. Отношение Кс/Гуа, характеризующий выраженность гипоксии, также находится в обратной средней корреляционной зависимости с уровнем СРБ у больных с рестенозом (таблица 21).

Таблица 21 – Результаты ранговой корреляции Спирмена между показателями пуринового обмена и СРБ у больных с развившимся рестенозом (Группа IV) с уровнем значимости  $p < 0,05$

Показатель	СРБ	p
Гуанин плазма	0,4	0,06
Гипоксантин плазма	0,4	0,06
Аденин плазма	0,6	0,002*
Ксантин плазма	0,5	0,02*
МК плазма	0,2	0,2
Кс/Гкс плазма	-0,4	0,1
МК\Кс плазма	-0,6	0,003*
МК/ГКс	-0,5	0,03*
ИПО	0,4	0,09
Кс/гуанин плазма	-0,5	0,01*
* – достоверно значимые корреляционные связи при $p < 0.05$		

Анализируя данные таблицы 22, можно прийти к выводу, что ряд абсолютных и относительных показателей пуринового обмена находятся в корреляционной взаимосвязи с индексом атерогенности. В частности, прямая средняя статистически значимая связь наблюдается между концентрациями гуанина, гипоксантина и индексом атерогенности. Интенсивность пуринового обмена находится с индексом атерогенности в обратной средней корреляционной зависимости. Тенденция, наблюдаемая в других группах относительно отношения Кс/Гуа, также имеет место и в группе больных с рестенозом, т.е. отмечается наличие обратной средней связи между данным отношением и индексом атерогенности.

Таблица 22 – Результаты ранговой корреляции Спирмена между показателями пуринового обмена и индексом атерогенности у больных с развившимся рестенозом (Группа IV) с уровнем значимости  $p < 0,05$

Показатель	Индекс атерогенности	p
Гуанин плазма	-0,6	0,006*
Гипоксантин плазма	-0,6	0,006*
Аденин плазма	-0,2	0,4
Ксантин плазма	-0,4	0,1
МК плазма	-0,4	0,05
Кс/Гкс плазма	0,5	0,02*
МК/Кс плазма	0,3	0,1
МК/ГКс	0,4	0,1
ИПО	-0,5	0,01*
Кс/гуанин плазма	0,3	0,2
* – достоверно значимые корреляционные связи при $p < 0,05$		

В группе больных со стабильными формами ИБС (группе V), наблюдается противоположная тенденция той, которая описана ранее. Выявлено наличие обратной средней связи между показателями пуринового обмена (гипоксантина, аденина, ксантина) и уровня СРБ. По остальным показателям статистически значимых связей не выявлено (таблица 23).

Таблица 23 – Результаты ранговой корреляции Спирмена между показателями пуринового обмена и СРБ у больных со стабильными формами ИБС (Группа V) с уровнем значимости  $p < 0,05$

Показатель	СРБ	p
Гуанин плазма	0,2	0,3
Гипоксантин плазма	-0,6	0,0003*
Аденин плазма	-0,6	0,0003*
Ксантин плазма	-0,5	0,0007*
МК плазма	-0,3	0,07
Кс/Гкс плазма	0,3	0,06
МК/Кс плазма	-0,07	0,6
МК/ГКс	0,1	0,6
ИПО	-0,3	0,08
Кс/гуанин плазма	-0,1	0,5
* – достоверно значимые корреляционные связи при $p < 0,05$		

Результаты ранговой корреляции Спирмена в группе V указывают на наличие обратной средней корреляционной связи между концентрацией гуанина и индексом атерогенности. Отношение Кс/Гуа имеет прямую среднюю корреляционную зависимость от индекса атерогенности (таблица 24).

Таблица 24 – Результаты ранговой корреляции Спирмена между показателями пуринового обмена и индексом атерогенности у больных со стабильными формами ИБС (Группа V) с уровнем значимости  $p < 0,05$

Показатель	Индекс атерогенности	p
Гуанин плазма	-0,5	0,003*
Гипоксантин плазма	0,3	0,06
Аденин плазма	0,3	0,09
Ксантин плазма	0,1	0,5
МК плазма	-0,1	0,6
Кс/Гкс плазма	-0,02	0,9
МК/Кс плазма	-0,2	0,2
МК/ГКс	-0,06	0,7
ИПО	0,2	0,3
Кс/гуанин плазма	0,5	0,02*
* – достоверно значимые корреляционные связи при $p < 0.05$		

Резюмируя все результаты ранговой корреляции Спирмена в 5-ти исследуемых группах, можно выявить следующие общие тенденции: в группах I и III выявлены единичные статистически значимые связи между СРБ, индексом атерогенности и показателями пуринового обмена. При этом, наибольшее количество однонаправленных связей имеет место в группах II и IV. Поскольку группа II представлена пациентами с острой коронарной недостаточностью на 3-и сутки после стентирования, наличие прямой средней связи между высокими концентрациями пуринов и повышенным в 9 раз уровнем СРБ, является закономерным фактом, т.к. повышение концентраций пуринов и СРБ может быть результатом развития воспалительного процесса в стентированном участке коронарной артерии.

В IV группе помимо прямой средней связи между аденином, ксантином и 15-ти кратным повышением СРБ, отмечается также обратная средняя связь между индексом атерогенности и рядом пуриновых катаболитов (гипоксантином и гуанином), чего не наблюдается в других группах.

Следует отметить, что во II и IV группах выявлена статистически значимая обратная средняя связь между коэффициентом Кс/Га, характеризующим выраженность гипоксии, и повышенным уровнем СРБ, т.е. чем ниже данный коэффициент, а это свидетельствует о более выраженной гипоксии, тем выше уровень СРБ. Наличие такой зависимости может быть объяснено следующими механизмами.

По данным литературных источников, одним из мощных факторов, влияющих на метаболизм эндотелиоцитов, является гипоксия [135].

Гипоксия приводит к активации ядерных факторов транскрипции NF –  $\kappa$  B, NF –  $\text{IL } 6$ , что в свою очередь усиливает продукцию провоспалительных цитокинов (ИЛ-1  $\beta$ , ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-12, ИЛ-18, ФНО- $\alpha$ , ФНО- $\beta$  и др), хемокинов (GRO  $\alpha$ , GRO  $\beta$ , GRO  $\gamma$ , ИЛ-8 и др), адгезинов (E-селектина, адгезивных молекул ICAM-1, ICAM-2, VCAM-1, ELAM, и др.) острофазовых белков, костимулирующих молекул CD<sub>80</sub>, CD<sub>86</sub> на антигенпрезентирующих клетках, индуцибельных ферментов нитрооксидсинтазы и запуск синтеза MMP [136]. Гипоксия на 30% повышает содержание молекулы клеточной адгезии ICAM-1 на поверхности эндотелиальных клеток [137]. Таким образом, можно прийти к выводу, что выраженный гипоксический процесс провоцирует продукцию провоспалительных факторов, соответственно выраженность воспалительного процесса выражается в значительном повышении концентрации С-реактивного белка у исследуемых пациентов.

### **3.6 Кластерный анализ распределения метаболитов пуринового обмена среди больных ишемической болезнью сердца**

При определении содержания продуктов катаболизма пуринового обмена было установлено значительное статистически значимое повышение их концентрации в сравнении с контрольными значениями в трех группах: в группе больных с острым коронарным синдромом до проведения стентирования, на 3-и сутки после стентирования и у больных с развившимся рестенозом. Анализ направленности изменений показателей пуринового обмена внутри этих групп, позволил выявить 3 тренда. На основании выявленных трендов были сформированы три кластера в каждой из указанных групп. Результаты кластерного анализа на основе метода k-средних представлены в таблицах 25-27.

Таблица 25 – Кластерные различия по показателям пуринового обмена в группе I

Показатель	Референсные значения	Кластер 1	Кластер 2	Кластер 3	Референсные значения	Кластер 1	Кластер 2	Кластер 3
	Median (Q25;Q75)	(n=1) Mean (SD)	(n=11) Mean (SD)	(n=20) Mean (SD)	Median (Q25;Q75)	(n=1) Mean (SD)	(n=11) Mean (SD)	(n=20) Mean (SD)
<i>Плазма</i>					<i>эритроциты</i>			
Гуа	126 (81;160)	2500*	602 (388)*a	244(57)*a	377(284;470)	484	582 (143)a	426(73)
ГКс	106 (65;141)	2500*	459 (251)*a	204(52)*a	417(324;511)	474	649 (143)a	459(78)
Аден	77(49; 113)	1834*	320 (128)*a	156(48)*a	452(329;585)	382	612 (159)*	452(80)
Ксантин	116 (64;137)	670*	275 (49)*a	198(103)*a	203(156;300)	215	287 (67)	227(44)
МК	145 (101;182)	469*	309 (87)*a	212(78)*a	69(46;94)	138*	151 (33)*a	115(29)*a
Кс/ГКс	1,1(0,9;1,2)	0,3*	0,7 (0,2)*a	0,9(0,1)*a	0,5(0,4;0,6)	0,4	0,4 (0,04)	0,5(0,07)
МК/Кс	1,3(1,1;1,9)	0,7*	1,1 (0,3)*a	1,04(0,4)*a	0,35(0,2;0,39)	0,6*	0,9 (1,2)*a	0,5(0,06)*a
МК/ГКс	1,4(1,25;1,6)	0,2*	0,8 (0,4)*a	1,03(0,3)*a	0,18(0,15;0,2)	0,3*	0,2 (0,05)*a	0,3(0,06)*a
ИПО	0,4(0,36;0,42)	2,2*	0,9 (0,5)*a	0,5(0,1)*a	1,6(1,2;1,8)	1,3*	1,4 (0,19)*a	1,4(0,2)*a
Кс/Гуа	0,9(0,7;1)	0,3*	0,6 (0,2)*a	0,7(0,08)*a	0,6(0,5;0,7)	0,4*	0,5 (0,04)a	0,5(0,07)
* – достоверность межкластерных различий при $p < 0.05$ ; а - достоверность различий с контрольной группой при $p < 0.05$								

В группе I первый кластер представлен одним пациентом, с выраженным повышением концентраций всех катаболитов пуринового обмена, как в плазме, так и в эритроцитах. Учитывая, что кластер включает только одного представителя, сравнить его с представителями других кластеров не представляется возможным.

Кластер 2 представлен одиннадцатью пациентами из группы I, у которых отмечены выраженные изменения концентрации пуринов и их катаболитов, превышающие верхний предел физиологической нормы. Так, концентрация гуанина превышает нормальные значения в 5 раз ( $p=0,000002$ ), концентрации аденина и гипоксантина в 4 раза ( $p=0,000002$ ), а концентрация ксантина ( $p=0,00002$ ) и МК ( $p=0,001$ ) в 2 раза. Отношения Кс\ГКс, МК\Кс и МК/ГКс имеют тенденцию к снижению - в 1,5 ( $p=0,0004$ ), в 1,2 ( $p=0,04$ ) и 1,4 ( $p=0,0001$ ) раз соответственно. ИПО превышает контрольные значения в 2 раза ( $p=0,000009$ ), а коэффициент гипоксии в 1,5 раза меньше контрольного значения ( $p=0,002$ ).

В кластер 3 вошли 20 пациентов группы I. У представителей этого кластера отмечены менее выраженные изменения показателей пуринового обмена, в сравнении со вторым кластером, хотя они также превышают показатели физиологической нормы. Установлено двукратное повышение всех абсолютных показателей пуринового обмена ( $p=0,004$ ), снижение относительных показателей Кс\ГКс, МК\Кс и МК/ГКс в 1,2 раза ( $p=0,002$ ), в 1,3 ( $p=0,02$ ) и в 1,4 ( $p=0,00007$ ) раза соответственно в сравнении с группой контроля. ИПО превышает контрольные значения в 1,3 раза ( $p=0,0001$ ), а коэффициент гипоксии в 1,5 ( $p=0,002$ ) раза меньше контрольного значения.

В эритроцитах у представителей данной группы во всех трех кластерах абсолютные и относительные показатели пуринового обмена меняются неоднозначно.

В кластере 2 имеет место статистически достоверное повышение концентрации гуанина в 1,5 раза ( $p=0,02$ ), гипоксантина в 1,6 раза ( $p=0,006$ ) и МК в 2 раза ( $p=0,001$ ), относительные показатели имеют тенденцию к увеличению в сравнении с группой контроля - МК/Кс в 2,6 раза ( $p=0,00003$ ), а МК/ГКс в 1,1 раза ( $p=0,000002$ ). ИПО имеет тенденцию к снижению в 1,1 раз ( $p=0,000002$ ) в сравнении с контрольной группой. Так же отмечено снижение индекса Кс/Гуа в 1,2 раза ( $p=0,03$ ).

У представителей 3-го кластера группы I отмечают менее выраженные изменения концентрации как абсолютных, так и относительных величин в эритроцитах крови. В частности, статистически значимым является повышение концентрации МК в 1,7 раза ( $p=0,006$ ) и повышение отношений МК/Кс в 1,4 раза ( $p=0,000003$ ), а МК/ГКс в 1,7 раза ( $p=0,000001$ ). ИПО во втором и в третьем кластере имеет тенденцию к снижению в 1,1 раз ( $p=0,0000001$ ) в сравнении с контролем. Изменения остальных показателей статистически не значимы.



Таблица 26 – Кластерные различия по показателям пуринового обмена в группе II

Показатель	Референсные значения	Кластер 1	Кластер 2	Кластер 3	Референсные значения	Кластер 1	Кластер 2	Кластер 3
	Median (Q25;Q75)	(n=10) Mean (SD)	(n=3) Mean (SD)	(n=20) Mean (SD)	Median (Q25;Q75)	(n=10) Mean (SD)	(n=3) Mean (SD)	(n=20) Mean (SD)
<i>плазма</i>					<i>эритроциты</i>			
Гуа	126 (81;160)	2490(32)*a	1727(317)*a	510(32)*a	377(284;470)	631(146)*a	621(103)	553(146)*a
ГКс	106 (65;141)	2440(157)*a	505(587)*a	425(157)*a	417(324;511)	676(141)*a	624(113)	568(141)*a
Аден	77(49; 113)	1742(471)*a	877(116)*a	304(471)*a	452(329;585)	631(123)	415(289)	559(123)
Ксантин	116 (64;137)	712(320)*a	450(53)*a	264(321)*a	203(156;300)	295(54)	267(95)	254(54)
МК	145 (101;182)	464(167)*a	391(107)*a	272(167)*a	69(46;94)	148(41)*a	170(65)a	144(41)*a
Кс/ГКс	1,1(0,9;1,2)	0,3(0,1)*a	1,8(1,2)a	0,7(0,1)*a	0,5(0,4;0,6)	0,4(0,03)	0,4(0,07)	0,5(0,03)
МК/Кс	1,3(1,1;1,9)	0,2(0,06)*a	1,4(0,9)a	0,7(0,06)*a	0,35(0,2;0,39)	0,5(0,09)*a	0,6(0,02)*a	0,8(0,09)*a
МК/ГКс	1,38(1,25;1,6)	2,3(0,7)*a	0,5(0,5)*a	0,8(0,7)*a	0,18(0,15;0,2)	0,2(0,05)*a	0,2(0,02)*a	0,3(0,05)*a
ИПО	0,4(0,36;0,42)	0,7(0,07)*a	0,8(0,1)*a	1(0,07)*a	1,6(1,2;1,8)	1,5(0,1)*a	1,5(0,1)*a	1,5(0,1)*a
Кс/Гуа	0,9(0,7;1)	0,3(0,17)*a	0,3(0,09)*a	0,5(0,2)*a	0,6(0,5;0,7)	0,5(0,04)a	0,4(0,08)a	0,5(0,04)*a

\* – достоверность межкластерных различий при  $p < 0.05$ ; а - достоверность различий с контрольной группой при  $p < 0.05$

При кластерном анализе группы II, включавшей больных на третьи сутки после стентирования коронарных артерий, также были выделены 3 кластера.

Кластер 1 представлен десятью больными, у которых отмечается выраженное статистически значимое в сравнении с референсными значениями повышение в плазме концентрации гуанина в 20 раз ( $p=0,0000004$ ), аденина и гипоксантина в 23 раза ( $p=0,0000004$ ), ксантина в 6 раз ( $p=0,0000004$ ) и мочевой кислоты в 3 раза ( $p=0,0000004$ ). Также установлено снижение относительных показателей, характеризующих активность ксантиноксидазы: Кс\ГКс в 4 раза ( $p=0,000002$ ), МК\Кс в 7 раз ( $p=0,0000004$ ). Что касается отношения МК/ГКс, то отмечено его повышение в 1,6 раз ( $p=0,00002$ ) в сравнении с контрольной группой. ИПО при этом превышает контрольные значения в 2 раза ( $p=0,002$ ), а коэффициент выраженности гипоксии Кс/Гуа снижен в 3 раза в сравнении с контролем ( $p=0,00006$ ).

Кластер 2 представлен тремя пациентами из группы II, у которых отмечены менее выраженные изменения концентрации пуринов и их катаболитов плазмы по сравнению с первым кластером, хотя данные значения также превышают верхний предел физиологической нормы. Так, концентрация гуанина превышает нормальные значения в 14 раз ( $p=0,002$ ), концентрации аденина выше референсных значений в 11 раз ( $p=0,002$ ), гипоксантина в 5 раз ( $p=0,007$ ), а концентрация ксантина и МК в 4 и в 3 раза соответственно ( $p=0,004$ ;  $p=0,02$ ). Из относительных показателей 2-го кластера этой группы статистически значимо снижаются в 3 раза только отношения МК/ГКс и Кс/Гуа ( $p=0,002$ ;  $p=0,009$ ) в сравнении с контрольной группой. Остальные относительные величины статистически значимо не отличаются от контрольных значений. ИПО превышает контрольные значения в 2 раза ( $p=0,005$ ).

В 3 кластере группы II, включавшем 20 пациентов на 3-и сутки после стентирования, в плазме также имеет место тенденция к повышению концентрации всех абсолютных показателей: отмечено четырехкратное повышение концентрации гуанина, гипоксантина и аденина ( $0,00000001$ ), повышение концентрации ксантина и МК в 2 раза ( $p=0,00000001$ ) в сравнении с группой контроля. Что касается относительных показателей, связанных с активностью ксантиноксидазы на разных этапах ее работы, то установлено их статистически значимое снижение в 2 раза ( $p=0,00004$ ) в сравнении с группой контроля. ИПО превышает контрольные значения в 2,5 раза ( $p=0,00000001$ ), а коэффициент гипоксии в 2 раза меньше контрольного значения ( $p=0,00006$ ). В эритроцитах у представителей данной группы статистически достоверно отличаются от группы контроля только ряд показателей 1-го кластера. В частности отмечается двукратное повышение гуанина ( $p=0,002$ ), гипоксантина ( $p=0,002$ ) и МК ( $p=0,003$ ) в сравнении с контрольными значениями. При этом относительные величины также имеют тенденцию к повышению в сравнении с контрольной группой: МК/Кс повышается в 1,4 раз ( $p=0,0002$ ), МК/ГКс - в 1,1 раз ( $p=0,00004$ ). ИПО имеет тенденцию к снижению в сравнении с контролем в 1 раз ( $p=0,00004$ ), а отношение Кс/Гуа снижается в 1,2 раза ( $p=0,04$ ).

В кластере 2 имеет место статистически достоверное повышение концентрации МК в 1 раз ( $p=0,002$ ), относительные показатели тоже имеют тенденцию к увеличению в сравнении с группой контроля - МК/Кс в 2 раза ( $p=0,005$ ) и МК/ГКс в 2 раза ( $p=0,002$ ). ИПО имеет тенденцию к снижению в 1 раз ( $p=0,002$ ), а отношение Кс/Гуа снижается в сравнении с контролем в 1,5 раза ( $p=0,002$ ).

У представителей 3-го кластера группы II отмечаются менее выраженные изменения концентрации как абсолютных, так и относительных величин в сравнении с первым и вторым кластером данной группы. Так концентрация гуанина превышает контрольные значения в 1,5 раза ( $p=0,02$ ), гипоксантина - в 1,4 раза ( $p=0,03$ ), МК - в 2 раза ( $p=0,0005$ ). Отношения МК/Кс повышается в 2,2 раза ( $p=0,000000001$ ), МК/ГКс - в 2 раза ( $p=0,000000001$ ). ИПО имеет тенденцию к снижению в 1 раз ( $p=0,000000001$ ) в сравнении с контролем, отношение Кс/Гуа снижается в 1,2 раза ( $p=0,009$ ).

Наибольший интерес вызывает группа IV, представленная пациентами с ИБС и стентированием в анамнезе, у которых при повторной госпитализации по поводу ОКС в ходе коронарографического исследования был верифицирован рестеноз стента.

В этой группе так же при анализе показателей пуринового обмена плазмы и эритроцитов были выявлены 3 тренда, что позволило разделить данных больных на три кластера (таблица 27).

Кластер 1 представлен семью пациентами. При анализе изменений катаболитов пуринового обмена плазмы в этом кластере, выявлены статистически значимые отличия от группы контроля. Отмечается 6-ти кратное повышение концентрации гуанина и гипоксантина ( $p=0,001$ ), 5-ти кратное повышение концентрации аденина ( $p=0,0008$ ) и двукратное повышение концентрации ксантина и мочевой кислоты ( $p=0,001$ ;  $p=0,002$ ).

Относительные показатели - Кс/ГКс и МК/ГКс имеют тенденцию к снижению в 2 раза ( $p=0,003$ ;  $p=0,0002$ ), в результате чего можно предполагать о низкой активности ксантиноксидазы у представителей данного кластера в отличие от контрольной группы. ИПО в плазме превышает контрольные значения в 2,2 раза ( $p=0,0002$ ), а отношение Кс/Гуа - показатель выраженности гипоксии, в 2 раза ниже контрольного значения ( $p=0,001$ ), что также может свидетельствовать о наличии гипоксии в данном кластере.

Что касается катаболизма пуринов в эритроцитах в 1 кластере группы больных с выявленным рестенозом, то статистически значимо повышается в сравнении с контролем только концентрация МК в 2 раза ( $p=0,04$ ). Остальные абсолютные показатели эритроцитов этого кластера статистически достоверно не отличаются от контрольных значений. Относительные показатели - МК/ГКс и МК/Кс превышают контрольные значения в 1,4 раза ( $p=0,002$ ;  $p=0,00007$ ), на основании чего можно предполагать о высокой активности ксантиноксидазы. ИПО в эритроцитах имеет тенденцию к снижению в сравнении с референсными значениями в 1,1 раз ( $p=0,00007$ ). Остальные относительные показатели статистически значимо не отличаются от контрольной группы.

Таблица 27 – Кластерные различия по показателям пуринового обмена в группе IV

Показатель	Референсные значения Median (Q25;Q75)	Кластер 1 (n=7) Mean (SD)	Кластер 2 (n=4) Mean (SD)	Кластер 3 (n=9) Mean (SD)	Референсные значения Median (Q25;Q75)	Кластер 1 (n=7) Mean (SD)	Кластер 2 (n=4) Mean (SD)	Кластер 3 (n=9) Mean (SD)
<i>плазма</i>					<i>эритроциты</i>			
Гуа	126 (81;160)	730(473)*a	2500(0)*a	2455(73)*a	377(284;470)	456(97)*	929(84)*a	740(184)*a
ГКс	106 (65;141)	630(423)*a	2500(0)*a	2456(73)*a	417(324;511)	496(110)*	987(84)*a	772(179)*a
Аден	77(49; 113)	392(234)*a	826(706)*a	2194(370)*a	452(329;585)	454(23)*	913(106)*a	713(180)*a
Ксантин	116 (64;137)	291(38)*a	703(147)*a	731(59)*a	203(156;300)	231(35)*	532(199)*a	394(177)*a
МК	145 (101;182)	297(84)*a	472(30)*a	457(23)*a	69(46;94)	114(20)*a	306(152)*a	225(115)*a
Кс/ГКс	1,1(0,9;1,2)	0,6(0,3)*a	0,3(0,06)*a	0,3(0,06)*a	0,5(0,4;0,6)	0,5(0,04)*	0,5(0,2)*	0,5(0,1)*
МК/Кс	1,3(1,1;1,9)	1,1(0,2)*	0,7(0,1)*a	0,6(0,09)*a	0,35(0,2;0,39)	0,5(0,05)*a	0,5(0,08)*a	0,6(0,02)*a
МК/ГКс	1,38(1,25;1,6)	0,6(0,3)*a	0,2(0,01)*a	0,2(0,007)*a	0,18(0,15;0,2)	0,2(0,04)*a	0,3(0,1)*a	0,3(0,07)*a
ИПО	0,4(0,36;0,42)	0,9(0,5)*a	2,2(0,3)*a	2,1(0,1)*a	1,6(1,2;1,8)	1,4(0,1)*a	1,3(0,5)*a	1(0,3)*a
Кс/Гуа	0,9(0,7;1)	0,5(0,2)*a	0,3(0,06)*a	0,3(0,03)*a	0,6(0,5;0,7)	0,5(0,04)*	0,6(0,2)*	0,5(0,1)*
* – достоверность межкластерных различий при $p < 0.05$ ; a - достоверность различий с контрольной группой при $p < 0.05$								

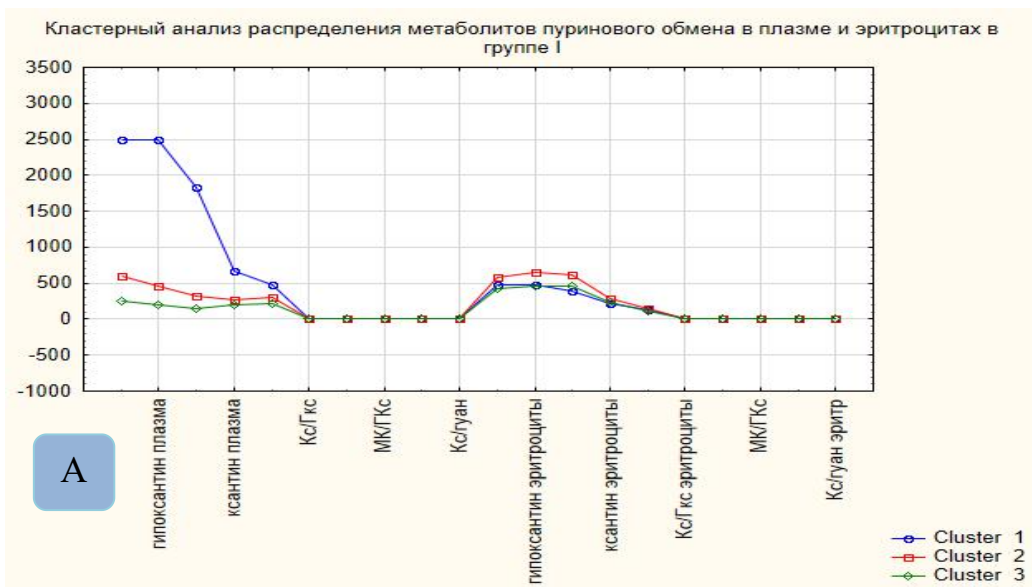
Кластер 2 представлен четырьмя пациентами из группы IV, у которых как в плазме, так и в эритроцитах отмечены более выраженные изменения концентрации катаболитов пуринового обмена в сравнении с контролем в отличие от первого кластера этой группы. В частности, концентрация гуанина превышает нормальные значения в 20 раз ( $p=0,002$ ), концентрация аденина - в 11 раз ( $p=0,002$ ), гипоксантина в 24 раза ( $p=0,002$ ), концентрация ксантина в 6 раз выше контрольных значений ( $p=0,002$ ), а МК в 3 раза ( $p=0,002$ ). Отношения Кс\ГКс, МК\Кс и МК\ГКс имеют тенденцию к снижению - в 4 ( $p=0,002$ ), в 2 ( $p=0,002$ ) и 7 раз ( $p=0,002$ ) соответственно. Данный факт может говорить о низкой активности ксантинооксидазы. ИПО превышает контрольные значения в 5,5 раз ( $p=0,002$ ), а коэффициент гипоксии в 3 раза меньше контрольного значения ( $p=0,004$ ).

Анализ изменения катаболитов пуринового обмена в эритроцитах крови в кластере 2 группы IV, показал наличие тенденции к повышению всех абсолютных и ряда относительных показателей. Отмечено повышение концентрации гуанина в 2,5 раза ( $p=0,002$ ), гипоксантина в 2,4 раза ( $p=0,002$ ), аденина в 2 раза ( $p=0,006$ ), ксантина в 2,6 раз ( $p=0,01$ ), МК в 4,4 раза ( $p=0,006$ ). Отношение МК\Кс превышает контрольные значения в 1,4 раза ( $p=0,01$ ), а МК\ГКс в 1,7 раз ( $p=0,002$ ). Изменения остальных показателей в сравнении с контролем статистически не значимо.

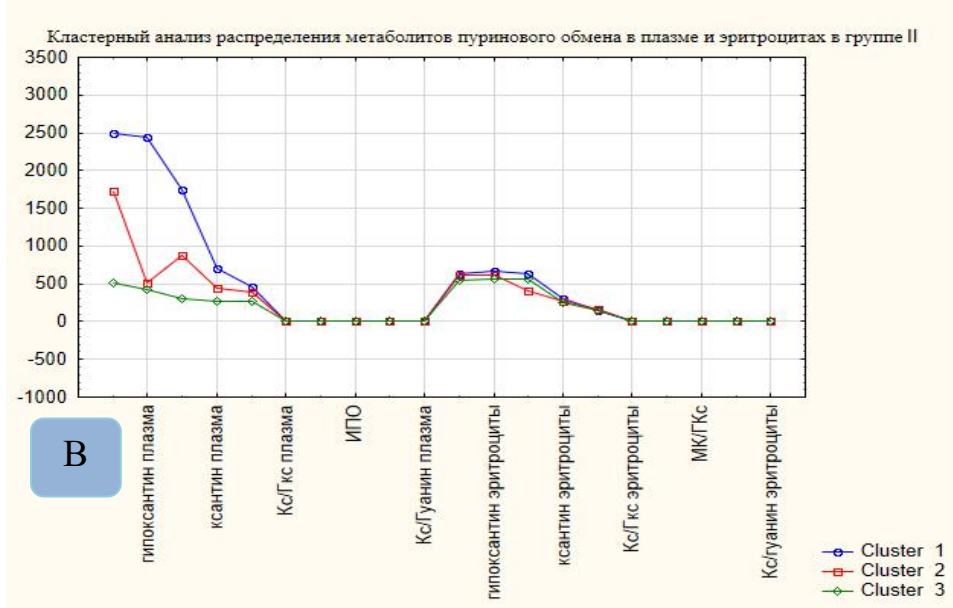
В кластер 3 вошли 9 пациентов группы IV. В плазме отмечена тенденция к более выраженному повышению промежуточных катаболитов: гуанина в 19 раз ( $p=0,00001$ ), гипоксантина в 23 раза ( $p=0,00001$ ) и аденина в 28 раз ( $p=0,00001$ ). Концентрации конечных продуктов ксантина и МК повышаются не так выражено в сравнении с контрольной группой, в 6 и 3 раза ( $p=0,00001$ ) соответственно. Относительные показатели имеют тенденцию к снижению в сравнении с референсными значениями: Кс\ГКс в 4 раза ( $p=0,00007$ ), МК\Кс в 2,2 раза ( $p=0,00002$ ), МК\ГКс в 7 раз ( $p=0,00001$ ). ИПО возрастает в 5 раз ( $p=0,00001$ ), а отношение Кс\Гуа в 3 раза снижается ( $p=0,00007$ ) в сравнении с контролем.

В эритроцитах у представителей этого кластера установлено двукратное повышение гуанина ( $p=0,0003$ ), гипоксантина ( $p=0,0009$ ) и ксантина ( $p=0,007$ ), повышение концентрации аденина в 1,6 раз ( $p=0,01$ ) и МК в 3 раза ( $p=0,0003$ ) в сравнении с показателями физиологической нормы. Так же отмечено повышение всех относительных показателей, характеризующих активность ксантинооксидазы в 1,7 раза ( $p=0,00001$ ). Остальные изменения являются статистически не значимыми.

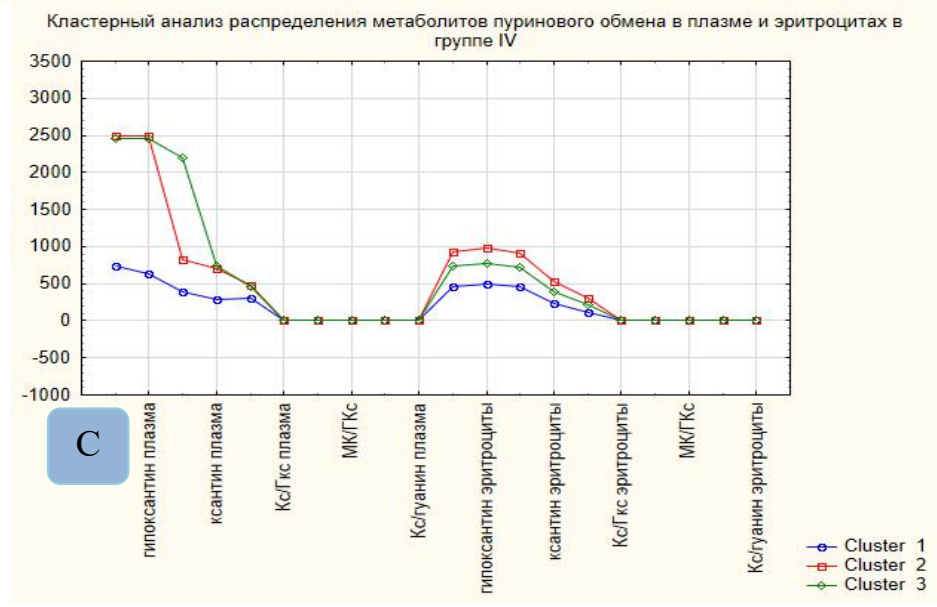
Следует отметить, что не все катаболиты и их относительные величины внесли одинаковый вклад в кластеризацию (рисунок 11 А - С).



A



B



C

Рисунок 11 – Кластерный анализ распределения метаболитов пуринового обмена в плазме и эритроцитах

Анализируя все полученные результаты в ходе кластерного анализа, можно отметить следующее: во всех кластерах I и II групп отмечается одинаковая тенденция к накоплению в плазме крови метаболитов начальных этапов распада пуринов - аденина, гипоксантина и гуанина. Именно эти метаболиты внесли основной вклад в кластеризацию исследуемых групп.

Не столь значительное повышение концентраций ксантина и мочевой кислоты в плазме крови, сопоставимо со снижением отношений Кс/ГКс, МК/Кс и МК/ГКс, которые характеризуют активность фермента ксантиноксидазы, катализирующего реакции превращения гипоксантина в ксантин и ксантина в мочевую кислоту. Так же в плазме отмечена тенденция к снижению интенсивности пуринового обмена.

В эритроцитах I и II групп (рисунок 10А-В) напротив отмечена тенденция к накоплению конечного продукта метаболизма пуринов - мочевой кислоты. Это сопоставимо с повышением коэффициентов Кс/ГКс, МК/Кс и МК/ГКс, которые характеризуют активность фермента ксантиноксидазы. При этом интенсивность пуринового обмена имеет тенденцию к увеличению. Выраженность этих изменений в эритроцитах во всех кластерах указанных групп, практически одинаковая и не имеет особой значимости в кластеризации I и II групп.

Что касается группы IV, которая представлена больными с развившимся после стентирования в более поздние сроки рестенозом (рисунок 10 С), то здесь в кластеризацию вклад внесли как показатели плазмы, так и эритроцитов. В плазме с разной степенью выраженности в зависимости от кластера отмечается накопление как метаболитов начальных этапов распада пуринов, так и конечных продуктов катаболизма пуринов - МК и ксантина. При этом наблюдается снижение отношений Кс/ГКс, МК/Кс и МК/ГКс, и повышением интенсивности пуринового обмена.

Следует отметить, что в эритроцитах во втором и третьем кластере этой группы повышение конечных продуктов катаболизма пуринов - МК и ксантина более выражено, чем изменения концентраций аденина, гуанина и гипоксантина. К тому же значимое повышение концентраций МК и ксантина сопоставимо с повышением отношений Кс/ГКс, МК/Кс и МК/ГКс, на основании чего можно предположить о высокой активности ксантиноксидазы.

При оценке изменений отношения Кс/Гуа, установлена тенденция к снижению данного отношения во всех кластерах 3-х исследуемых групп. Этот показатель характеризует тяжесть гипоксии. Содержание ксантина при гипоксии увеличивается, так как превращение ксантина в мочевую кислоту возможно только с участием кислорода. Особенностью фермента ксантиноксидазы является то, что для превращения ксантина в мочевую кислоту используется молекулярный кислород. Поэтому дефицит кислорода приводит к повышению концентрации ксантина в крови. На работу гуаниндезаминазы и гипоксантингуанинфосфорибозилтрансферазы - ферментов, катализирующих реакции получения гуанина, дефицит кислорода влияния не оказывает. Таким образом, в условиях гипоксии происходит снижение отношения ксантина к

гуанину. Этот факт также подтверждает отмеченное ранее снижение общей активности ксантиоксидазы.

Учитывая выявленные при кластеризации тенденции со стороны плазмы и эритроцитов крови, вызывает интерес более детальное изучение клинико-лабораторных особенностей пациентов каждого кластера и оценка их взаимосвязи с изменениями пуринового обмена.

3.6.1 Оценка клинико - лабораторных особенностей пациентов в выделенных кластерах

Второй кластер группы I представлен 11 пациентами. Из них 8 женщин (73%), средний возраст которых составляет  $63,2 \pm 2,1$  года, и 3 (27%) мужчины аналогичного возраста.

Исходя из возможных факторов, оказывающих влияние на прогрессирование ИБС и ее осложнений, проведена оценка липидного обмена в трех кластеризованных группах, включавшая изучение показателе общего холестерина, холестерина - ЛПВП, холестерина - ЛПНП и уровня триглицеридов. Кроме того, проведен расчет индекса атерогенности.

При оценке уровня холестерина во 2-м кластере группы I (больных с ОКС до стентирования), гиперхолестеринемия выявлена у 10 пациентов, что составляет 91% от общего числа больных этого кластера. Гипертриглицеридемия выявлена у 3-х представителей данного кластера, что составляет 27% пациентов этого кластера. Снижение холестерина - ЛПВП отмечается лишь у одного пациента (9%) в этом кластере. Повышение холестерина - ЛПНП наблюдается у 2 пациентов, что составляет 18% от всего числа исследуемых в кластере 2. При этом коэффициент атерогенности превышает нормальные показатели у 8-ми представителей кластера 1 группы больных с ОКС.

Третий кластер группы I представлен 20-ю пациентами, из них 8 женщин (40%), средний возраст которых равен  $63,3 \pm 2,1$  лет, и 12 мужчин (60%) аналогичного возраста.

Гиперхолестеринемия в данном кластере отмечается у 7-ми человек (35%), гипертриглицеридемия - у 3-х представителей данного кластера, что составляет 15%. Уровень холестерина - ЛПВП в данном кластере находится в пределах нормы, повышение холестерин-ЛПНП наблюдается у 3-х пациентов этого кластера (15%). При этом у 60% представителей данного кластера отмечается повышение индекса атерогенности.

При проведении сравнительного анализа между представителями двух кластеров группы I, при помощи непараметрического критерия Манна-Уитни, статистически значимые различия были установлены только по уровню триглицеридов ( $p=0,02$ ). При сравнении остальных показателей липидного обмена статистически значимых различий между кластерами этой группы выявлено не было.

Результаты сравнительной оценки липидного обмена в группе больных с ОКС (группе I), представлены в таблице 28.



Таблица 28 – Сравнительная характеристика изменений липидного обмена в группе I

Показатель	Кластер 2 (n=11)			Кластер 3 (n=20)			P-уровень
	Me	Q25	Q75	Me	Q25	Q75	
Холестерин	5,8	5,4	6,7	5,25	4,7	6,1	0,1
Триглицериды	2,4	1,3	3	1,2	0,6	2,1	0,02*
ЛПВП	0,8	0,8	0,9	0,9	0,9	0,95	0,2
ЛПНП	4,3	3	4,5	3,9	3,3	4,65	0,6
Индекс атерогенности	5,8	3,7	7,7	5	3,7	6,25	0,4
* – статистически значимые различия по непараметрическому критерию Манна-Уитни для независимых выборок							

При анализе липидного обмена в группе II (пациентов на 3-и сутки после стентирования) было установлено следующее: в кластере 1, представленном 10-ю пациентами, из которых 2 женщины (20%) и 8 мужчин (80%), средний возраст представителей обоих полов составил  $63 \pm 2,7$  лет. Все показатели липидного обмена в 100% случаев первого кластера этой группы находятся в пределах физиологической нормы. Отмечается лишь повышение индекса атерогенности у 5 пациентов этой группы (50%).

Второй кластер этой группы включает в себя 3 пациента мужского пола, средний возраст которых составляет  $62 \pm 2,1$  года. В данном кластере гиперхолестеринемия наблюдается у одного больного (33,3%), все остальные показатели липидного обмена находятся в пределах нормальных значений. Индекс атерогенности превышает норму у одного пациента данного кластера.

Кластер 3 состоит из 20 человек, из них 13 женщин (65%) и 7 мужчин (35%), средний возраст которых составляет  $(60 \pm 6)$  лет. В данном кластере гиперхолестеринемия отмечалась у 12 человек (60%), повышение ЛПНП отмечалось у 2-х человек (10%), а повышение индекса атерогенности - у 13 человек (65%). Все остальные показатели липидного обмена в этом кластере принимали нормальные значения.

При проведении сравнительного анализа между представителями трех кластеров группы II, при помощи непараметрического критерия Краскела-Уолиса, статистически значимые различия установлены не были.

Результаты сравнительной оценки липидного обмена в группе II, представлены в таблице 29.

Таблица 29 – Сравнительная характеристика изменений липидного обмена в группе II

Показатель	Кластер 1 (n=10)			Кластер 2 (n=3)			Кластер 3 (n=20)			P
	Me	Q25	Q75	Me	Q25	Q75	Me	Q25	Q75	
Холестерин	5	4,3	5,1	3,3	3,3	6,3	5,6	5	6,2	0,2
Триглицериды	1,4	0,7	1,9	1,9	1,9	2,2	1,4	1,2	2,2	0,4
ЛПВП	0,9	0,8	0,98	1,6	0,8	1,6	0,8	0,8	0,9	0,1
ЛПНП	3,4	2,7	3,8	1	1	4,5	4	3,5	4,4	0,3
Индекс атерогенности	4,2	4	5,4	1,1	1,1	6,9	5,6	4	6,8	0,2
* – статистически значимые различия по непараметрическому критерию Краскела-Уолиса для независимых выборок										

Первый кластер группы IV представлен семью пациентами - 4-мя мужчинами и 3-мя женщинами, средний возраст которых равен  $68,3 \pm 3,8$  лет. При анализе липидного обмена в 1-м кластере группы IV, гиперхолестеринемия отмечалась у 6-ти пациентов, что составляет 86% всех представителей данного кластера, гипертриглицеридемия наблюдалась у 2 человек (29%), уровень ЛПВП был ниже нормальных значений у 2 пациентов (29%), а уровень ЛПНП находился в пределах нормальных показателей у всех представителей данного кластера. Стоит отметить, что индекс атерогенности в 86% случаев в этом кластере превышал нормальные значения, что может свидетельствовать о наличии риска развития и прогрессирования атеросклеротического процесса в данном кластере группы IV.

Во второй кластер группы IV вошли 4 пациента (3 мужчины и 1 женщина), среднего возраста  $63,5 \pm 1,3$  лет. Все оцениваемые показатели липидного обмена в этом кластере находились в пределах нормальных значений. Но при этом индекс атерогенности превышал норму у двух пациентов из этого кластера (50%).

Третий кластер группы IV включал в себя 9 пациентов (5 мужчин и 4 женщины) среднего возраста  $59,4 \pm 2$  лет. В данном кластере гиперхолестеринемия и гипертриглицеридемия были установлены у 2-х пациентов, что составило 22% от всего количества больных данного кластера, уровень ЛПВП и ЛПНП находился в пределах физиологической нормы. При этом индекс атерогенности превышал нормальные значения у 6-ти представителей данного кластера (67%).

При проведении сравнительного анализа между представителями трех кластеров группы IV, при помощи непараметрического критерия Краскела-Уолиса, статистически значимые различия установлены были только по индексу атерогенности. Изменения остальных показателей липидного обмена в сравнительном аспекте между представителями трех кластеров, были статистически не значимы.

Результаты сравнительной оценки липидного обмена в группе IV, представлены в таблице 30.

Таблица 30 – Сравнительная характеристика изменений липидного обмена в группе IV

Показатель	Кластер 1 (n=7)			Кластер 2 (n=4)			Кластер 3 (n=9)			P
	Me	Q25	Q75	Me	Q25	Q75	Me	Q25	Q75	
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Холестерин	6,4	4,8	7	5,5	4,6	6,4	5,2	4,6	5,9	0,5
Триглицериды	2,2	1,17	4	1,8	1,16	2,5	1,5	1,5	1,95	0,8
ЛПВП	0,9	0,67	0,98	1,05	0,91	1,18	0,97	0,9	1	0,06
ЛПНП	4,2	3,6	4,5	3,6	3,2	4	3,5	3	3,7	0,7
Индекс атерогенности	6,1	6	6,4	4,2	4	4,4	4,4	3,9	4,8	0,04*

\* – статистически значимые различия по непараметрическому критерию Краскела-Уолиса для независимых выборок

Еще одним клиническим критерием, который мог оказать влияние на изменение концентраций катаболитов пуринового обмена и на кластеризацию больных внутри групп, является наличие артериальной гипертензии у больных в анализируемых группах. В связи с чем, проведен анализ изменения систолического (САД) и диастолического (ДАД) артериального давления между кластерами. Результаты этого анализа представлены на рисунке 12.

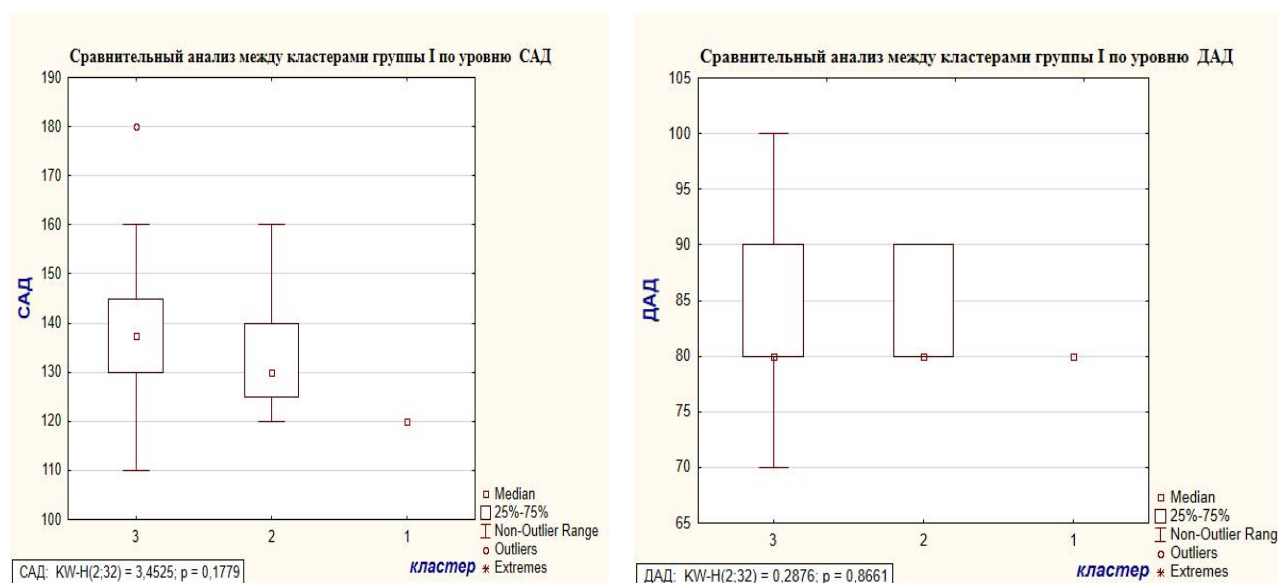


Рисунок 12 – Сравнительный анализ между кластерами по уровню систолического и диастолического артериального давления, лист 1

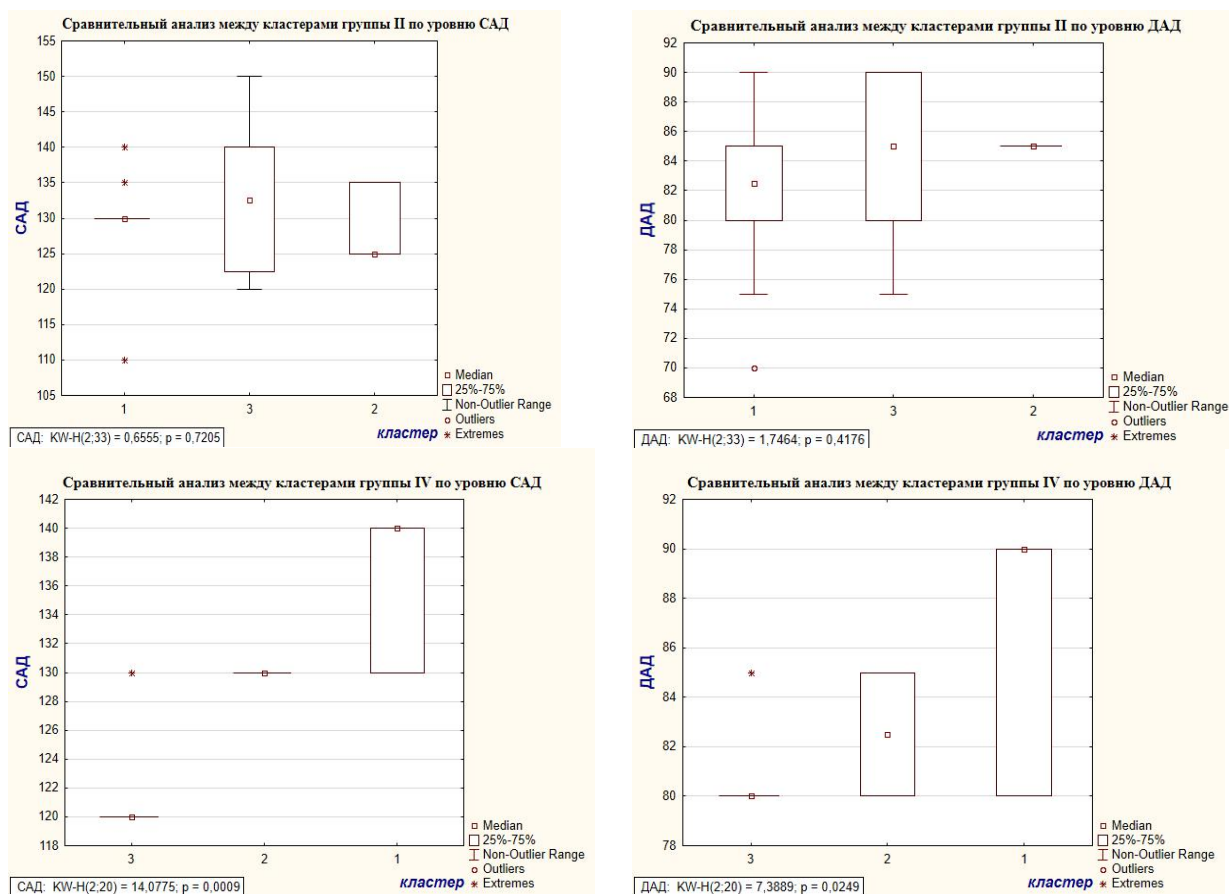


Рисунок 12, лист 2

Анализируя исследуемые группы больных по уровню систолического и диастолического артериального давления, можно прийти к следующему выводу, что в I и II группах между тремя выделенными кластерами по уровню САД и ДАД не выявлено статистически значимых различий. Что касается группы IV, представленной больными с развившимся рестенозом, то выявлены статистически значимые различия как по уровню САД ( $p=0,0009$ ), так и по уровню ДАД ( $p=0,02$ ) между представителями трех кластеров. При этом показатели артериального давления во втором и третьем кластере этой группы находились в пределах нормальных значений, а в первом кластере не превышали первой степени артериальной гипертензии.

Учитывая результаты анализа липидного обмена и уровня артериального давления в трех кластерах каждой из исследуемых групп, установлено, что клинико-лабораторные характеристики, которые могли бы повлиять на изменения в пуриновом обмене, не имеют выраженных патологических сдвигов. А изменения концентрации отдельных катаболитов пуринового обмена в плазме и эритроцитах, могут нести самостоятельный вклад в развитие и прогрессирование ИБС и ее осложнений.

### 3.7 Рабочая гипотеза формирования рестеноза коронарных артерий на фоне изменений пуринового обмена

Проведя детальное изучение особенностей катаболизма пуринов у

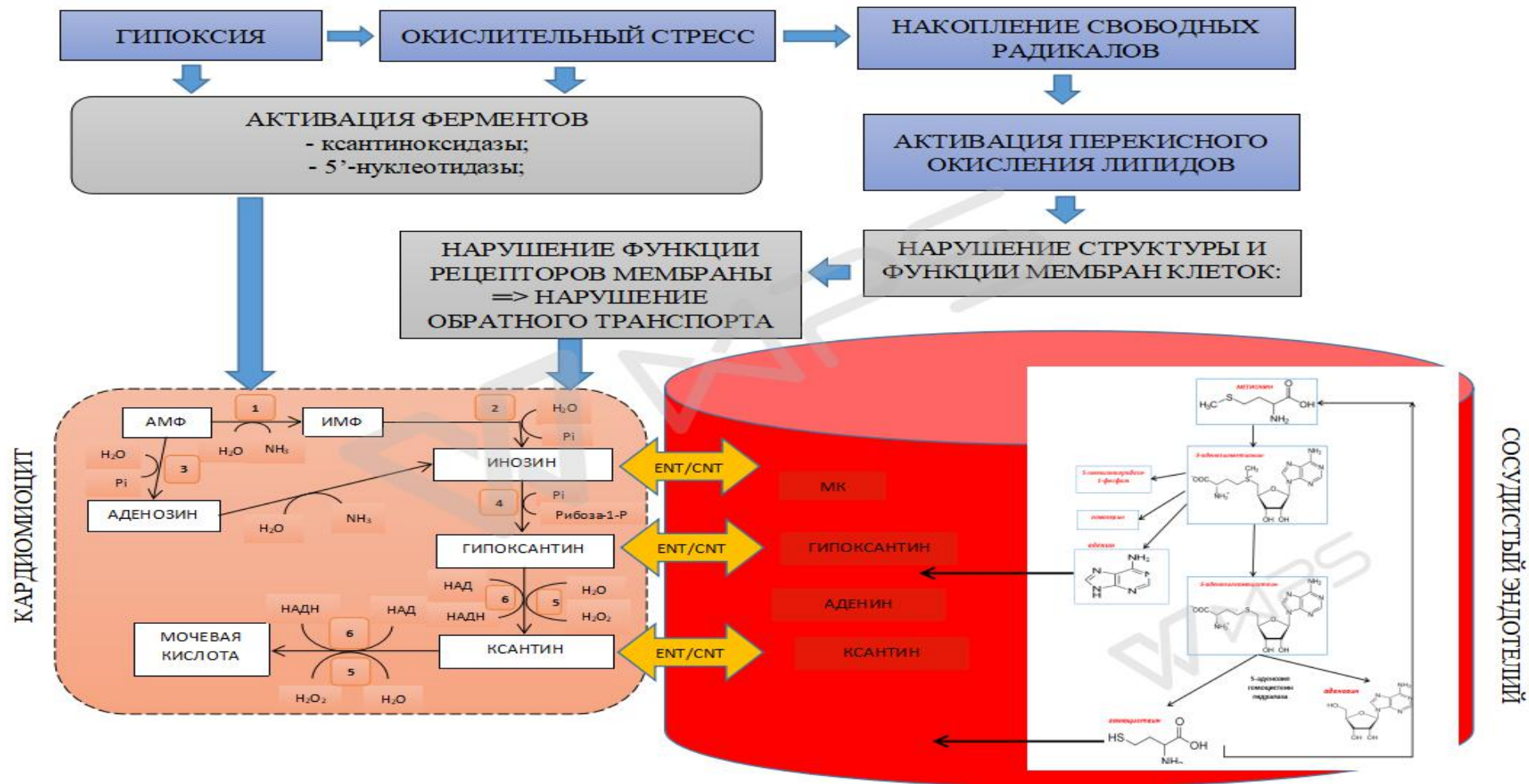
больных с ИБС до стентирования и в разные временные периоды после стентирования коронарных артерий, выявив явные отличительные особенности у больных с развившимся рестенозом, разработана рабочая гипотеза развития рестеноза внутри стента на фоне изменений в катаболизме пуринов.

В условиях гипоксии (ишемии миокарда), имеющей место при остром коронарном синдроме, происходит индукция образования АФК путем спонтанного синтеза с образованием пероксида водорода. Данный процесс происходит под действием активизированной за счет гипоксии ксантиноксидазы, которая катализирует окисление гипоксантина в ксантин и ксантин в мочевую кислоту (рисунок 12).

На фоне сниженной активности системы антиоксидантной защиты и накопления большого количества свободных радикалов, происходит активизация перекисного окисления липидов, что способствует нарушению структуры и функции клеточных мембран (повышается их проницаемость, нарушается функция мембранных рецепторов и происходит инактивация ферментов). В результате того, что гипоксия носит продолжительный характер вплоть до развития некроза кардиомиоцитов, происходит эфлюкс большого количества пуринов из клетки, что и приводит к повышению их в плазме крови.

В результате последующей баллонной ангиопластики и установки стента, развивается каскад последовательных процессов, связанных с повреждением сосудистой стенки (рисунок 13). В первую очередь развивается так называемая баротравма в результате сдавления стенки сосуда баллоном, которая сопровождается надрывами интимы, с последующим развитием воспалительной реакции [138]. Этот процесс характеризуется вовлечением тромбоцитов, моноцитов и нейтрофилов в воспалительный ответ. Происходит адгезия тромбоцитов и фибрина на обнаженном субэндотелиальном слое сосудистой стенки, с последующим роллингом лейкоцитов по поверхности тромбоцитов и связыванием с их рецепторами. После прекращения роллинга лейкоциты останавливаются и закрепляются на поверхности тромбоцитов. Учитывая, что стентирование производит более глубокое повреждение сосуда с вдавлением атеросклеротической бляшки в стенку сосуда, это способствует более продолжительному воспалительному процессу, который не ограничивается только вовлечением сосудистой стенки, но и повреждает прилегающий миокард [139]. В результате чего большое количество пуриновых метаболитов высвобождается во внеклеточную среду нейтрофилами, эндотелиальными клеткам и активированными макрофагами.

Таким образом, пурины, являясь аларминами, сигнализируют о развитии патологического процесса, приводя к активации защитных реакций. В то же время, ксантин и гипоксантин оказывают отрицательное влияние на состояние сосудистой стенки, приводя к нарушению ее функции и дальнейшему повреждению эндотелия и выходу пуринов из клеток. В конечном итоге развивается порочный круг, при котором один процесс усугубляет другой и наоборот.



1 – аденозиндеаминаза; 2 – нуклеотидаза; 3-5' – нуклеотидаза; 4 – пуриннуклеозидфосфорилаза; 5 –ксантинооксидаза; 6 – ксантиндегидрогеназа

Рисунок 13 – Рабочая патогенетическая гипотеза участия пуринов в развитии острого коронарного синдрома

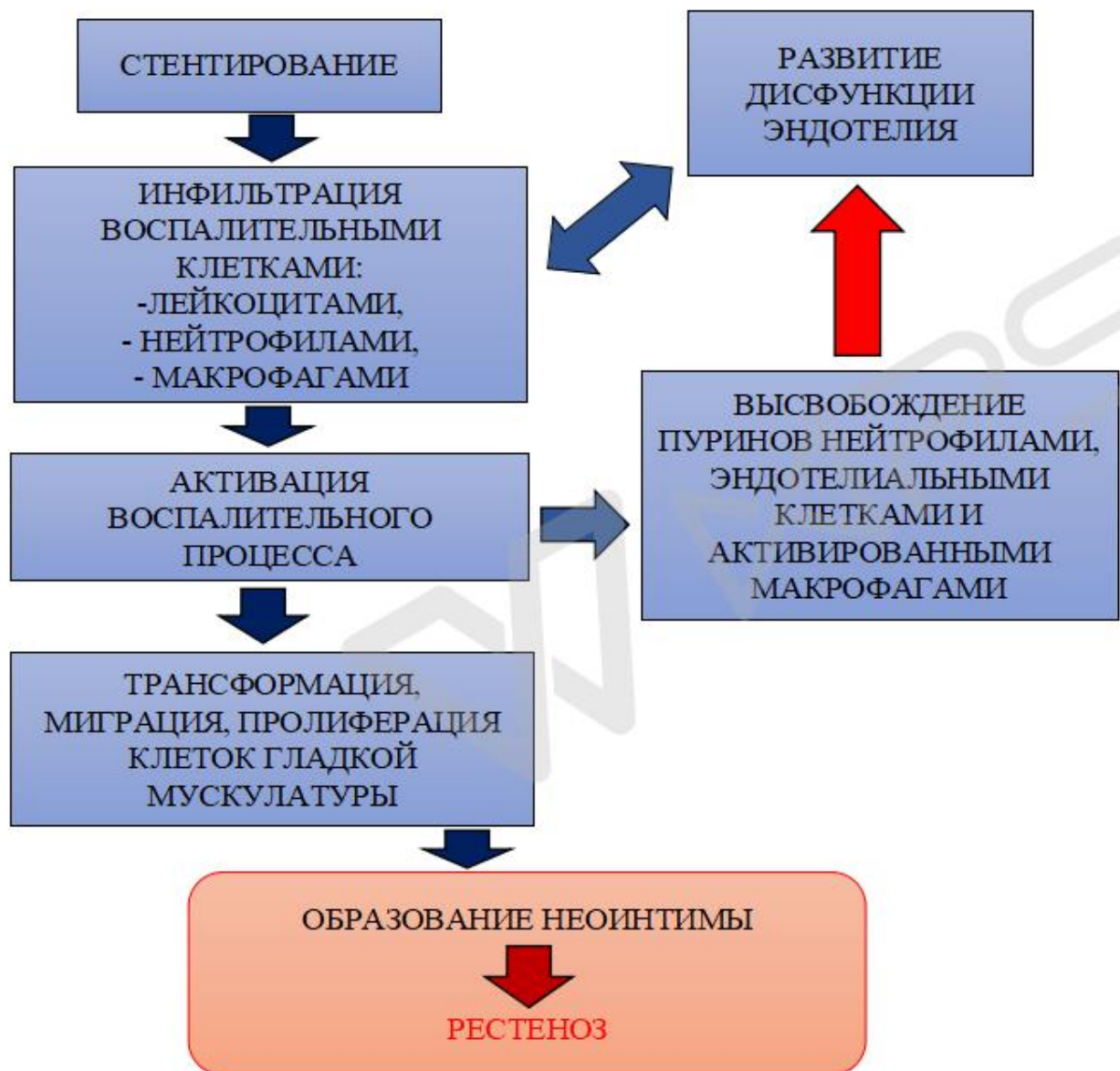


Рисунок 13 – Рабочая патогенетическая гипотеза участия пуринов в развитии рестеноза коронарных артерий

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Цель и задачи, сформулированные в диссертационной работе, выполнены полностью.

Получены новые результаты, показывающие особенности катаболизма пуринов у больных с ишемической болезнью сердца в разные временные периоды в зависимости от проведения стентирования коронарных артерий.

В плазме крови больных с острым коронарным синдромом до проведения стентирования, на 3-и сутки после стентирования и у больных с развившимся рестенозом зафиксирован преимущественный рост метаболитов, образующихся на начальном этапе катаболизма пуринов.

В процессе определения катаболитов пуринового обмена в плазме установлено значительное повышение всех катаболитов, с преимущественным повышением катаболитов начального этапа в группах больных с ОКС до проведения стентирования, на 3-и сутки после стентирования и у больных с развившимся рестенозом.

Результаты исследования позволяют констатировать, что значительное повышение экстрацеллюлярной концентрации пуринов является результатом ряда механизмов:

1) выходом пуриновых метаболитов в кровотоки из клеток сосудистого эндотелия и гладкой мускулатуры, в результате их повреждения при острой ишемии миокарда;

2) выходом пуриновых метаболитов в плазму из поврежденных циркулирующих клеток крови в ответ на метаболический стресс, вызванный ишемическим повреждением;

3) мобилизацией каскада расщепления АТФ в результате некроза и лизиса кардиомиоцитов, с последующим накоплением катаболических побочных продуктов АТФ (аденозиндифосфата, аденозинмонофосфата) и активизацией ферментов 5'-нуклеотидазы, аденозиндезаминазы, нуклеозид фосфорилазы и ксантиноксидазы, которые в условиях ишемии последовательно катаболизируют АМФ в аденозин, инозин, гипоксантин, ксантин и мочевую кислоту;

4) переносом пуринов с низкой молекулярной массой (инозина и гипоксантина) путем пассивной диффузии при помощи уравнивающих нуклеозидных транспортеров или концентрационных нуклеозидных транспортеров из пораженной сердечной ткани в кровотоки;

5) нарушением обратного захвата пуринов клетками из-за нарушения работы специфических рецепторов на мембранах клеток;

6) нарушением процесса утилизации пуринов в результате массивного апоптоза, провоцируемого выраженной ишемией миокарда.

При этом значительное повышение концентрации аденина в плазме крови у больных с ОКС до стентирования, на 3-и сутки после стентирования и у больных с развившимся рестенозом, является результатом его образования в ходе активизации альтернативного метионинового цикла. Данное заключение является новым и ранее не описанным в литературных источниках.



В ходе исследования установлено многократное повышение концентраций в плазме крови аденина (в 18 раз), гуанина (в 19 раз) и гипоксантина (в 23 раза) ( $p=0,000001$ ) у больных с верифицированным рестенозом коронарных артерий.

Данный результат является новым и ранее не изученным.

Значительное повышение экстрацеллюлярной концентрации пуринов в группе больных с рестенозом (по отношению к другим исследуемым группам больных и группы контроля) является результатом выраженного воспалительного процесса в стентированном участке коронарной артерии. Этот факт подтверждается установленной нами прямой средней корреляционной зависимостью между указанными пуринами и 15-ти кратным увеличением концентрации С-реактивного белка.

Следует отметить, что повышение экстрацеллюлярной концентрации пуринов не только является результатом нарушения функции эндотелия сосудов на фоне выраженного воспалительного процесса и гипоксического повреждения, но и само по себе оказывает негативное влияние на состояние сосудистой стенки. В частности, гипоксантин провоцирует вазоконстрикцию, нарушают эндотелиальные барьеры, а так же является индуктором аккумуляции холестерина в гепатоцитах путем изменения ферментов, контролирующих перенос липидов и развитие атеросклероза [91, с.153-154]. Гиперурикемия приводит к запуску оксидативного стресса и способствует липопероксидации, что приводит к прогрессированию атеросклеротического процесса и к дальнейшему формированию рестеноза.

При оценке изменений катаболизма пуринов в эритроцитах, установлены следующие тенденции: в отличие от плазмы в эритроцитах крови больных с ОКС до проведения стентирования (группа I), на третьи сутки после стентирования (группа II) и в группе больных с развившимся рестенозом (группа IV) преобладает повышение гипоксантина, гуанина и мочевой кислоты; во всех исследуемых группах наблюдается статистически значимое увеличение отношения МК/Кс и МК/ГКс, свидетельствующее о повышении активности ксантиноксидазы. Следует считать, что данные тенденции накопления конечных продуктов катаболизма пуринов, а именно мочевой кислоты, является результатом нарушения метаболизма самих эритроцитов в условиях развития острой ишемии, что способствует индукции трансформации ксантиндегидрогеназы в ксантиноксидазу, с последующим окислением гипоксантина в ксантин и ксантина в мочевую кислоту. Это объясняет накопление внутри эритроцитов мочевой кислоты в исследуемых образцах крови больных I, II, и IV групп.

Анализ полученных данных позволил выявить 3 тренда однонаправленных изменений у больных с ОКС до стентирования, на 3-е сутки после стентирования и у больных с развившимся рестенозом, что отражено в результатах проведенного кластерного анализа.

Следует отметить, что в кластеризацию указанных групп наибольший вклад вносят метаболиты начальных этапов распада пуринов - аденин, гипоксантин и гуанин плазмы крови. Таким образом, можно прийти к выводу,

что указанные катаболиты имеют самостоятельное патогенетическое значение в развитии ИБС и ее осложнений, т.к. каких-либо статистически значимых кластерных отличий по клинико-лабораторным характеристикам, которые могли бы повлиять на изменения в пуриновом обмене, между представителями кластеров не было выявлено.

На основании детального изучения выявленных закономерностей в изменении катаболизма пуринов плазмы и эритроцитов, нами предложена рабочая патогенетическая гипотеза развития рестеноза при участии пуриновых катаболитов. Данная гипотеза является новой и ранее не описывалась в литературных источниках.

Полученные данные могут быть рекомендованы для оценки риска развития рестеноза после стентирования коронарных артерий, а также для разработки методов профилактики развития рестеноза и для использования в учебном процессе.

Полученные результаты углубляют имеющиеся представления о нарушении катаболизма пуринов у больных с ишемической болезнью сердца и рестенозом коронарных артерий.

На основании выше сказанного, можно сделать следующие **выводы**:

1) в плазме крови больных с острым коронарным синдромом до проведения стентирования выявлено увеличение экстрацеллюлярной концентрации аденина в 2,5 раза ( $p=0,0000001$ ), гуанина - в 2,4 раза ( $p=0,00003$ ), гипоксантина - в 2,3 раза ( $p=0,0000001$ ), а ксантина ( $p=0,001$ ) и мочевой кислоты ( $p=0,004$ ) в 2 раза; при этом более выраженная динамика отмечена на 3-и сутки после стентирования, что проявляется пятикратным увеличением концентрации аденина, гуанина и гипоксантина ( $p=0,0000001$ ), трехкратным повышением концентрации ксантина ( $p=0,0000001$ ) и двукратным повышением мочевой кислоты ( $p=0,0000001$ );

2) у пациентов с рестенозом коронарных артерий установлено повышение концентраций в плазме крови аденина в 18 раз, гуанина в 19 раз и гипоксантина в 23 раза ( $p=0,000001$ ), а ксантина и мочевой кислоты в 6 и 3 раза соответственно ( $p=0,0000001$ );

3) в эритроцитах в группах обследованных на 3-и сутки после стентирования и у больных с развившимся рестенозом отмечено преимущественное повышение концентрации конечного продукта катаболизма пуринов - мочевой кислоты ( $p=0,00005$ ), что сопровождается высокой активностью ксантиноксидазы вследствие нарушения структуры и функции эритроцитов;

4) установлено десятикратное увеличение С-реактивного белка ( $p=0,000000001$ ) в группе больных с острым коронарным синдромом, девятикратное повышение концентрации С-реактивного белка ( $p=0,00000001$ ) у больных на 3-и сутки после стентирования, а так же повышение концентрации С-реактивного белка в 15 раз ( $p=0,00000001$ ) у больных с развившимся рестенозом стента, что свидетельствует о наличии хронического воспалительного процесса в зоне стента, способствующего развитию гиперплазии неоинтимы;

5) установлена прямая средняя корреляционная зависимость между повышением уровня С реактивного белка и экстрацеллюлярной концентрацией пуринов - гуанина ( $p=0.0008$ ), гипоксантина ( $p=0.009$ ), аденина ( $p=0.006$ ), ксантина ( $p=0.009$ ) и мочевой кислоты ( $p=0.008$ ) у больных на 3-и сутки после стентирования; аналогичная взаимосвязь подтверждена между С-реактивным белком и концентрацией аденина ( $p=0.002$ ) и ксантина ( $p=0.02$ ) у пациентов с развившимся рестенозом;

б) в крови обследованных с острым коронарным синдромом до стентирования, на 3-и сутки после стентирования и у больных с развившимся рестенозом, выявлены 3 кластера однонаправленных изменений катаболитов пуринов в плазме и эритроцитах. При этом наибольший вклад в кластеризацию вносят аденин, гипоксантин и гуанин плазмы крови. Это свидетельствует об их самостоятельном значении в патогенезе развития ишемической болезни сердца и ее осложнений; предложена рабочая гипотеза, обосновывающая патогенетическое значение пуринов в развитии острого коронарного синдрома и рестеноза после стентирования коронарных артерий.

На основании результатов диссертационной работы можно сформулировать следующие практические рекомендации:

1) предложенная рабочая гипотеза влияния нарушений катаболизма интермедиатов пуринового обмена после установки стента на риск формирования рестеноза коронарных артерий, позволит углубить представления о механизмах развития осложнений при ИБС;

2) определение метаболитов пуринового обмена (аденина, гуанина, ксантина, гипоксантина и мочевой кислоты) в плазме крови и эритроцитах у больных в разные временные периоды после стентирования коронарных артерий, следует рассматривать в качестве перспективных предикторов риска развития рестеноза коронарных артерий.

Дальнейшие исследования катаболизма пуринов у больных с рестенозом коронарных артерий является перспективным направлением.

## СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

- 1 Аналитический материал Расширенной Коллегии МЗ РК от 3 марта 2017. [www.rcrz.kz](http://www.rcrz.kz).
- 2 Жаксалыкова Г.Б., Бермагамбетова Г.Н., Нугуманов Т.К. и др. Здоровье населения Республики Казахстан и деятельность организаций здравоохранения в 2015 году // Статистический сборник. – Астана. – 2016. – 358 с.
- 3 Государственная программа развития здравоохранения Республики Казахстан "Денсаулық" на 2016-2020. [www.npzdravrk.kz](http://www.npzdravrk.kz). 12.07.2017.
- 4 Хрипунова А.А., Хрипунова И.Г., Максименко Л.Л., Иванина А.П. Региональные особенности эпидемиологии ишемической болезни сердца с учетом гендерных и возрастных различий // Современные проблемы науки и образования. – 2017. – №6.
- 5 Бойцов С.А., Ипатов П.В., Кротов А.В. Смертность и летальность от болезней системы кровообращения, актуальность развития первой помощи для их снижения // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2007. – № 4. – С. 86–95.
- 6 World Health Organization: world report on ageing and health. – Geneva. - 2015. – 260 p.
- 7 Moran A.E., Roth G.A., Narula J., Mensah G.A. 1990-2010 global cardiovascular disease atlas // Global Heart. – 2014. – Vol. 9, №1. – P. 3-16.
- 8 Hao P.P., Chen Y.G., Wang X.L. et al. Efficacy and safety of drug eluting stents in patients with acute ST-segment-elevation myocardial infarction: a meta-analysis of randomized controlled trials // Tex Heart Inst J. – 2010. – Vol. 37. – P. 516 – 524.
- 9 Bonaa K.H., Mannsverk J., Wiseth R. et al. Drug-Eluting or Bare-Metal Stents for Coronary Artery Disease // N. Engl. J. Med. – 2016. – Vol. 375. – P. 1242–1252.
- 10 Mozaffarian D., Benjamin E.J., Go A.S., As G. et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2016 Update: A Report From the American Heart Association // Circulation. – 2016. – Vol. 133. – P. 38–60.
- 11 Gemma Vilahur Juan José Badimon Raffaele Bugiardini Lina Badimon Perspectives: The burden of cardiovascular risk factors and coronary heart disease in Europe and worldwide // European Heart Journal Supplements. – 2014. – Vol. 16. – P. 7–11.
- 12 Султанбеков Р.Т., Исабекова А.Х., Мусагалиева А.Т. Достижения и проблемы кардиологической службы Алматинской области // Терапевтический вестник. – 2012. – №1. – 7 с.
- 13 Павлов П.И., Кузнецов В.А., Белявский А.Р. и др. В кН.: Актуальные проблемы кардиологии: тез. докл. 10 науч.-прак. конф. – Тюмень, 2003. – 88 с.
- 14 Colombo A., Drzewiecki J., Banning A. et al. Randomized study to assess the effectiveness of slow- and moderate-release polymer-based paclitaxel-eluting stents for coronary artery lesions // Circulation. – 2003. – Vol. 108. – P. 788-794.

- 15 Gershlick A., de Scheerder I., Chevalier B. et al. Inhibition of restenosis with a paclitaxel-eluting, polymer-free coronary stent: the European evaluation of paclitaxel Eluting Stent (ELUTES) trial // *Circulation*. – 2004. – Vol. 10. – P. 487-493.
- 16 Stone G.W., Ellis S.G., Cox D.A. et al. A polymer-based, paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease // *N Engl J Med*. – 2004. – Vol. 350. – P. 221-231.
- 17 Ломоносова А.А., Григорова С.Ю., Афанасьев Ю.И. Проблема рестеноза после чрескожных коронарных вмешательств и перспективы его профилактики с помощью генотерапевтических воздействий // *Научные ведомости. Серия Медицина. Фармация*. – 2010. – №4 (75). – С. 5-9.
- 18 Беленков Ю.Н., Матчин Ю.Г., Савченко А.П. Первые результаты стентирования бифуркационных стенозов коронарных артерий // *Терапевтический архив*. – 2004. – №6. – С. 16-22.
- 19 Qian C., Feng H., Cao J., et al. Meta-analysis of randomized control trials comparing drug-eluting stents versus coronary artery bypass grafting for significant left main coronary narrowing // *Am J Cardiol*. – 2017. – Vol. 119. – P. 1338–1343.
- 20 Sá M.P., Ferraz P.E., Escobar R.R., et al. Five-year outcomes following PCI with DES versus CABG for unprotected LM coronary lesions: meta-analysis and meta-regression of 2914 patients // *Rev. Bras. Circ. Cardiovasc*. – 2013. – Vol. 28. – P. 83–92.
- 21 Ahn J.M., Roh J.H., Kim Y.H., et al. Randomized trial of stents versus bypass surgery for left main coronary artery disease: 5-year outcomes of the PRECOMBAT study // *J. Am. Coll. Cardiol*. – 2015. – Vol. 65 (20). – P. 2198 – 2206.
- 22 Naganuma T., Chieffo A., Meliga E., et al. Long-term clinical outcomes after percutaneous coronary intervention versus coronary artery bypass grafting for ostial/midshaft lesions in unprotected left main coronary artery from the DELTA registry: a multicenter registry evaluating percutaneous coronary intervention versus coronary artery bypass grafting for left main treatment // *JACC Cardiovasc. Interv*. – 2014. – № 7. – P. 354 – 361.
- 23 Qin Q., Qian J., Wu X., et al. A comparison between coronary artery bypass grafting surgery and percutaneous coronary intervention for the treatment of unprotected left main coronary artery disease // *Clin. Cardiol*. – 2013. – № 36. – P. 54–60.
- 24 Serruys P.W., Ong A.T., van Herweden L.A. Five – year outcomes after coronary stenting versus bypass surgery for the treatment of multivessel disease the final analysis of the arterial revascularization therapies study (ARTS). Randomized trial // *J. Am. Coll. Cardiol*. – 2005. – Vol. 46 (4). – P. 575-581.
- 25 Califf R.M. Stenting or surgery. An opportunity to do it right // *J. Am. Coll. Cardiol*. – 2005. – Vol. 46. – P. 589-591.
- 26 O’Neil W.W., Grines C.L. Coronary artery bypass surgery versus percutaneous coronary intervention with stent implantation in patients with multivessel coronary artery disease (the stent or surgery trial): a randomized controlled trial // *Lancet*. – 2002. – Vol. 360. – P. 956-970.

27 Mercado N., Wijns W., Serruys P.W. One – year outcomes after coronary stenting versus bypass graft surgery versus percutaneous coronary intervention with multiple stenting for multisystem disease: A meta-analysis of individual patient data from randomized clinical trials // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2005. – Vol. 130. – P. 512-519.

28 Rodriguez A.E., Baldi J., Pereira C.F. Five-year follow – up of the Argentine randomized trial of coronary angioplasty with stenting versus coronary bypass surgery in patients with multiple vessels disease (ERACI II) // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2005. – Vol. 46. – P. 582-588.

29 Rodriguez A.E., Bernardy V., Navia. J. Argentine randomized study: coronary angioplasty with stenting versus coronary bypass surgery in patients with multiple vessels disease (ERACI II): 30-day and one – year follow-up results. ERACI II Investigators // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2001. – Vol. 37. – P. 51-58.

30 Fergusson T.B. Jr., Hammill B.G., Peterson E.D. A decade of change – risk profiles and outcomes for isolated coronary artery bypass grafting procedures, 1990-1999: a report from the STS National Database Commity and the Duke Clinical Research Institute. Society of Thoracic Surgeons // *Ann. Thorac. Surg.* – 2002. – № 73. – P. 480-489.

31 Hueb W., Soares P.R., Gersh B.J. The medicine, angioplasty, or surgery study (MASS-II): a randomized controlled clinical trial of three therapeutic stages for multivessel coronary artery disease // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2004. – № 43. – P. 1743-1751.

32 Junbo Ge, Juying Qian et al. A Comparison Between Coronary Artery Bypass Grafting Surgery and Percutaneous Coronary Intervention for the Treatment of Unprotected Left Main Coronary Artery Disease // *Clin. Cardiol.* – 2013. – Vol. 36 (1). – P. 54-60.

33 Алекян Б.Г., Бокерия Л.А., Бузиашвили Ю.И., Коломбо А. Интервенционные методы лечения ишемической болезни сердца. – М.: НЦССХ им. А.Н.Бакулева РАМН, 2005. – 417 с.

34 Robert A. Byrne<sup>1</sup>, Michael Joner<sup>1</sup>, Adnan Kastrati. Stent thrombosis and restenosis: what have we learned and where are we going? The Andreas Gru'ntzig Lecture ESC 2014 // *European Heart Journal.* – 2015. – Vol. 36. – P. 3320–3331.

35 Erkan Yildirim, Murat Çelik, Uygur Çağdaş Yüksel, Barış Buğan, Yalçın Gökoğlan, Suat Görmel, Salim Yaşar, Mustafa Koklu, Atila İyisoy, Cem Barçın. Relationship between the extent of coronary artery disease and in-stent restenosis in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention // *Turk. Kardiyol. Dern. Ars.* – 2017. – Vol. 45(8). – P. 702-708.

36 Lemos P.A., Saia F., Ligthart J.M. et al. Coronary restenosis after sirolimus-eluting stent implantation: morphological description and mechanistic analysis from a consecutive series of cases // *Circulation.* – 2003. – Vol. 108(3). – P. 257–60.

37 Farb A., Kolodgie F. D., Hwang J. Y. et al. Extracellular matrix changes in stented human coronary arteries // *Circulation.* – 2004. – Vol. 110. – P. 940–947.

- 38 Березовская Г.А., Ганюков В.И., Карпенко М.А. Рестеноз и тромбоз внутри стента: патогенетические механизмы развития и прогностические маркеры // Российский кардиологический журнал. – 2012. – № 6 (98). – С. 91-95.
- 39 Roubin G.S., Cannon A.D., Agrawal S.K. et al. Intracoronary stenting for acute and threatened closure complicating percutaneous transluminal coronary angioplasty // Circulation. – 1992. – Vol. 85. – P. 916-927.
- 40 Agrawal S.K., Ho D.S., Liu M.W. et al. Predictors of thrombotic complications after placement of the flexible coil stent // Am. J. Cardiology. – 1994. Vol. 73. – P. 1216-1219.
- 41 Беленков Ю.Н., Савченко А.П. Первый опыт применения сиролимус-покрытых стентов Cypher в лечении ишемической болезни сердца // Кардиология. – 2004. – № 3. – С. 9-14.
- 42 Zhunussov Y., Taizhanova D., Abdullabekova R., Bitz U., Visternichan O. Optimum application of modern antithrombotic drugs among patients with the acute coronary syndrome with the risk of stricture formation of coronary arteries // Georgian Med News. – 2016. – №2. – P. 40-45.
- 43 Ходжакулиев Б.Г., Бегенчева Г.О., Ахмедова Д.М., Мухаммедов М.Б., Кулыева Э.С. Клиническое значение гиперурикемии и обмена мочевой кислоты в патологии сердечно-сосудистой системы // Молодой ученый. — 2014. – №18. – С. 178-184.
- 44 Бильченко А.В. Гиперурикемия как фактор риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности // Русский медицинский журнал. – 2009. – №10. – С. 46-48.
- 45 Becker M.A., Schumacher H.R., Jr. Wortman R.L., et al. Febuxostat compared with allopurinol in patients with hyperuricemia and gout // N. Engl. J. Med. – 2005. – Vol. 353. – P. 2450-2461.
- 46 France L.V., Pahor M., Di Bari M., et al. Serum uric acid, diuretic treatment and risk of cardiovascular events in the Systolic Hypertension in the elderly Program (SHEP) // J. Hypertens. – 2000. – № 18. – P. 1149-1154.
- 47 Основы патологической физиологии: Руководство для врачей / под ред. В.В. Михайлова. – М.: Медицина, 2001. – 704 с.
- 48 Биохимия: учебник / под ред. Е.С. Северина. – Изд. 5-е. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 768 с.
- 49 Dalbeth N., Kumar S., Stamp L., et al. Dose adjustment of allopurinol according to creatinine clearance does not provide adequate control of hyperuricemia in patients with gut // J. Rheumatol. – 2006. – № 33. – P. 1646–1650.
- 50 Döring A., Gieger C., Mehta D., et al. SLC2A9 influences uric acid concentrations with pronounced sex-specific effects // Nat. Genet. – 2008. – № 40. – P. 430–436.
- 51 Eltzschig H.K., Thompson L.F., Karhausen, et al. Endogenous adenosine produced during hypoxia attenuates neutrophil accumulation: coordination by extracellular nucleotide metabolism // Blood. – 2004. – № 104. – P. 3986–3992.
- 52 Eltzschig H.K., Macmanus C.F., Colgan S.P. Neutrophils as sources of extracellular nucleotides: functional consequences at the vascular interface // Trends Cardiovasc. Med. – 2008. – № 18. – P. 103–107.

- 53 Yegutkin G.G. Nucleotide- and nucleoside-converting ectoenzymes: important modulators of purinergic signalling cascade // *Biochim. Biophys. Acta.* – 2008. – № 1783. – P. 673 – 694.
- 54 Beldi G., Wu Y., Sun X. et al. Regulated catalysis of extra-cellular nucleotides by vascular CD39/ENTPD1 is required for liver regeneration // *Gastroenterology.* – 2008. – № 135. – P. 1751–1760.
- 55 Grenz A., Zhang H., Eckle T. et al. Protective role of ecto-5'-nucleotidase (CD73) in renal ischemia // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2007. – № 18. – P. 833–845.
- 56 Colgan S.P., Eltzschig H.K., Eckle T. et al. Physiological roles of 5'-ectonucleotidase (CD73) // *Purinergic Signalling.* – 2006. – № 2. – P. 351 – 360.
- 57 Yegutkin G.G., Samburski S.S., Jalkanen S. Soluble purine-converting enzymes circulate in human blood and regulate extracellular ATP level via counteracting pyrophosphatase and phosphotransfer reactions // *The FASEB Journal.* – 2003. – № 17. – P. 1328 – 1330.
- 58 Stefan C., Jansen S., Bollen M. Modulation of purinergic signaling by NPP-type ectophosphodiesterases // *Purinergic Signalling.* – 2006. – № 2. – P. 361–370.
- 59 Baldwin S.A., Beal P.R., Yao S.Y. et al. The equilibrative nucleoside transporter family, SLC29 // *Pflugers Arch.* – 2004. – Vol. 447(5). – P. 735 – 743.
- 60 Gray J.H., Owen R.P., Giacomini K.M. The concentrative nucleoside transporter family, SLC28 // *Pflugers Arch.* – 2004. – Vol. 447(5). – P. 728 – 734.
- 61 Kong W., Engel K., Wang J. Mammalian nucleoside transporters // *Curr. Drug. Metab.* – 2004. – Vol. 5(1). – P. 63 – 84.
- 62 Mangravite L.M., Badagnani I., Giacomini K.M. Nucleoside transporters in the disposition and targeting of nucleoside analogs in the kidney // *Eur. J. Pharmacol.* – 2004. – Vol. 486(23). – 239 p.
- 63 Hasko G., Cronstein B.N. Adenosine: an endogenous regulator of innate immunity // *Trends Immunol.* – 2004. – № 25. – P. 33 – 39.
- 64 Culleton B.F., Larson M.G., Kannel W.B., Levy D. Serum uric acid and risk for cardiovascular disease and death: the Framingham Heart Study // *Ann Intern Med.* – 1999. – Vol. 131(1). – P. 7-13.
- 65 Wannamethee S.G. Serum uric acid is not an independent risk factor for coronary heart disease // *Curr Hypertens Rep.* – 2001. – Vol. 3(3). – 90 p.
- 66 Alderman M.H. Serum uric acid as a cardiovascular risk factor for heart disease // *Curr Hypertens Rep.* – 2001. – Vol. 3(3):1. – P. 84-89.
- 67 Grayson P.C, Young Kim S., Lavalley M., Choi H.K. Hyperuricemia and incident hypertension: A systematic review and meta-analysis // *Arthritis Care and Research.* – 2011. – Vol. 63(1). – P. 102–110.
- 68 Wang J., Qin T., Chen J., Li Y., Wang L., Huang H. et al. Hyperuricemia and risk of incident hypertension: a systematic review and meta-analysis of observational studies // *PLoS One.* – 2014. – Vol. 9(12). – e114259.
- 69 Kim S.Y., Guevara J.P., Kim K.M., Choi H.K., Heitjan D.F., Albert D.A. Hyperuricemia and coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis// *Arthritis Care Res (Hoboken).* – 2010. – № 62. – P. 170–180.



70 Fang J., Alderman M.H. Serum uric acid and cardiovascular mortality. The NHANES (Epidemiologic Follow-up Study, 1971–1992 // JAMA. – 2000. – Vol. 283. – P. 2404–2410.

71 Ларина В.Н., Барт Б.Я., Ларин В.Г., Донсков А.С. Высокая концентрация мочевой кислоты в сыворотке крови: клиническое и прогностическое значение при хронической сердечной недостаточности // Кардиология. – 2016. – №5. – С. 68-75.

72 Krishnan E. Hyperuricemia and incident heart failure // Circ. Heart Fail. – 2009. – Vol. 2(6). – P. 556 - 562.

73 Holme L., Aastveit A., Hammar N., Janjner I., Walldius G. Uric acid and risk of myocardial infarction, stroke and congestive heart failure in 417 734 men and women in the Apolipoprotein MOrtality RiSk Study (AMORIS) // J. Int. Med. – 2009. – Vol. 266(6). – P. 558-570.

74 Ekundayo O., Sanders P., Arnett D., Aban L., Love T., Fillipatos G., Anker S., Lloyd-Jones D., Bakris G., Mujib M., Ahmed A. Association between hyperuricemia and incident heart failure: a systematic review and metaanalysis // Int. J. Cardiol. – 2010. – Vol. 3. – P. 279-875.

75 Кобалава Ж.Д., Толкачева В.В., Караулова Ю.Л. Мочевая кислота – маркер и/или новый фактор риска развития сердечно-сосудистых осложнений? // РМЖ. – 2002. – № 10. – С. 431–436.

76 Huang H., Huang B., Li Y., Huang Y., Li J., Yao H., Jing X., Chen J., Wang J. Uric acid and risk of heart failure: a systematic review and metaanalysis // Eur. J. Heart Fail. – 2014. – Vol. 16(1). – P. 15-24.

77 Hare J., Daria Pasalic, Natalija Marinkovic, Lana Feher-Turkovic. Uric acid as one of the important factors in multifactorial disorders – facts and controversies // Biochemia Medica. – 2012. – Vol. 22(1). – P. 63–75.

78 Jonson R. Uric acid predicts clinical outcomes in heart failure. Insights regarding the role of xantineoxidase and uric acid in disease pathophysiology // Circulation. – 2003. – Vol. 107(15). – P. 1951-1953.

79 Alderman M.H. Serum Uric Acid As a Cardiovascular Risk Factor for Heart Disease // Curr Hypertens Rep. – 2001. – Vol. 3. – P. 184-189.

80 Джанашия П.Х., Диденко В.А. Является ли гиперурикемия компонентом метаболического синдрома // Рос. кардиол. журн. – 2001. – № 1(2). – С. 9-34.

81 Орешников Е.В., Гунин А.Г., Мадьянов И.В. и др. Пурины крови и ликвора во время беременности // Проблемы репродукции. – 2008. – № 6. – С. 74-80.

82 Ming Jin, Fan Yang, Irene Yang, Ying Yin, Jin Jun Luo, Hong Wang, Xiao-Feng Yang. Uric Acid, Hyperuricemia and Vascular Diseases // Front Biosci. – 2012. – Vol. 17. – P. 656–669.

83 Сенявина Н.В., Хаустова С.А., Гребенник Т.К., Павлович С.В. Анализ пуриновых метаболитов в сыворотке материнской крови для оценки риска возникновения патологии беременности // Бюл.эксп. биол. и мед. – 2013. – Т. 155, №5. – С. 635-638.

- 84 Кит О.И., Франциянц Е.М., Каплиева И.В., Трепиталки Л.К., Димитриади С.Н. Гендерные отличия содержания пуринов в плазме и эритроцитах людей разного возраста // *Фундоментальные исследования*. – 2014. – №.7. – С. 290-294.
- 85 Don E. Farthing, Christine A. Farthing, Lei Xi. Inosine and hypoxanthine as novel biomarkers for cardiac ischemia: From bench to point-of-care // *Exp Biol Med* (Maywood). – 2015. – Vol. 240(6). – P. 821–831.
- 86 Jennings R.B., Hawkins H.K., Lowe J.E., Hill M.L., Klotman S., Reimer K.A. Relation between high energy phosphate and lethal injury in myocardial ischemia in the dog // *Am. J. Pathol.* – 1978. – Vol. 92. – P. 187–214.
- 87 Jennings R.B., Reimer K.A., Hill M.L., Mayer S.E. Total ischemia in dog hearts, in vitro. 1. Comparison of high energy phosphate production, utilization, and depletion, and of adenine nucleotide catabolism in total ischemia in vitro vs. severe ischemia in vivo // *Circ Res.* – 1981. – Vol. 49. – P. 892–900.
- 88 Molina-Arcas M., Casado F.J., Pastor-Anglada M. Nucleoside transporter proteins // *Curr Vasc Pharmacol.* – 2009. – Vol. 7. – P. 426–434.
- 89 Сербин М.Е., Щербак Е.В. Апоптоз и его молекулярные эффекторы // *Актуальные проблемы биологии, медицины и экологии*. – 2004. – №1.
- 90 Ярилин А.А. Апоптоз и его роль в целостном организме // *Глаукома*. – 2003. – №2. – С. 46-54.
- 91 Барышников А.Ю., Шишкин Ю.В. Иммунологические проблемы апоптоза. – М.: Эдиториал УРСС, 2002. – 320 с.
- 92 Heshmatollah Shahbazian, Ahmad Moghadam, Ali Ehsanpour. Changes in plasma concentration of hypoxanthine and uric acid before and after hemodialysis // *IJKD*. – 2009. – № 3. – P. 151-155.
- 93 Hye-Myung Ryu, You-Jin Kim, Eun-Joo Oh, Se-Hyun Oh, Ji-Young Choi, Jang-Hee Cho, Chan-Duck Kim, Sun-Hee Park, Yong-Lim Kim. Hypoxanthine induces cholesterol accumulation and incites atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice and cells // *J. Cell. Mol. Med.* – 2016. – Vol. 20. – № 11. – P. 2160 - 2172.
- 94 Humphrey L., Fu R., Rogers K., Freeman M., Helfand M. Homocysteine level and coronary heart disease incidence: a systematic review and meta-analysis // *Mayo. Clin. Proc.* – 2008. – № 83. – P. 1203–1212.
- 95 Wu Y., Huang Y., Hu Y., Zhong J., He Z., Li W., Yang Y., Xu D., Wu S. Hyperhomocysteinemia is an independent risk factor in young patients with coronary artery disease in southern China // *Herz*. – 2013. – № 38. – P. 779 - 784.
- 96 Ridker P.M., Shih J., Cook T.J. et al. Plasma homocysteine concentration, statin therapy, and the risk of first acute coronary events // *Circulation*. – 2002. – Vol. 105. – P. 1776–1779.
- 97 Hankey G.J., Eikelboom J.W. Homocysteine and vascular disease // *Lancet*. – 1999. – Vol. 354. – P. 407–413.
- 98 Perna A.F., Ingrosso D., Santo N.G. De. Homocysteine and oxidative stress // *Amino Acids*. – 2003. – № 25. – P. 409–417.

99 Zhang D., Xie X., Chen Y., Hammock B.D., Kong W., Zhu Y. Homocysteine upregulates soluble epoxide hydrolase in vascular endothelium in vitro and in vivo // *Circ. Res.* – 2012. – № 110. – P. 808–817.

100 Austin R.C., Lentz S.R., Werstuck G.H. Role of hyperhomocysteinemia in endothelial dysfunction and atherothrombotic disease // *Cell Death Differ.* – 2004. – Vol. 11(1). – P. 56 – 64.

101 Zhou J., Werstuck G.H., Lhotak S., de Koning A.B., Sood S.K., Hossain G.S., Moller J., Ritskes-Hoitinga M., Falk E., Dayal S., Lentz S.R., Austin R.C. Association of multiple cellular stress pathways with accelerated atherosclerosis in hyperhomocysteinemic apolipoprotein E-deficient mice // *Circulation.* – 2004. – № 110. – P. 207–213.

102 Hansrani M. Homocysteine in neointimal hyperplasia // *VascEndovasc Surg.* – 2002. – Vol. 23. – P. 3–10.

103 Loscalo J. The oxidant stress of hyperhomocysteinemia // *J. Clin. Invest.* – 1996. – Vol. 98. – P. 5–7.

104 Мухин Н.А., Моисеев С.В., Фомин В.В. Гипергомоцистеинемия как фактор риска развития заболеваний сердечно-сосудистой системы // *Клиническая медицина.* – 2001. – № 6. – С. 619-624.

105 Дудиньска В., Хлынчак А.Й., Скотницка Е., Суска М. Метаболизм пуринов в эритроцитах человека // *Биохимия.* – 2006. – Т. 71. – Вып. 5. – С. 581-891.

106 Marzocchi V., Ciccoli L., Tani C. et al. Hypoxia-Induced Post-Translational Changes in Red Blood Cell Protein Map of Newborns // *Pediatric Research.* – 2005. – № 58. – P. 660-665.

107 Муравлёва Л.Е., Молотов-Лучанский В.Б., Бакирова Р.Е., Ключев Д.А., Муравлёв В.К. Характеристика эритроцитов при хронической обструктивной болезни легких. // *Современные проблемы науки и образования.* – 2014. – № 5. – С. 603-604.

108 Симутис И.С., Бояринов Г.А., Мухин А.С. Способы предтранфузионной реабилитации консервированных эритроцитов // *Медицинский альманах.* – 2013. – № 3 (27). – С. 83–85.

109 Diesen D.L., Hess D.T., Stamler J.S. Hypoxic vasodilation by red blood cells evidence for an s-nitrosothiol-based signal // *Circulation Research.* – 2008. – Vol. 5. – P. 545–553.

110 Fredholm B.B. Adenosine, an endogenous distress signal, modulates tissue damage and repair // *Cell Death Differ.* – 2007. – Vol. 14. – P. 1315–1323.

111 Sitkovsky M.V., Lukashev D., Apasov S. et al. (2004). Physiological control of immune response and inflammatory tissue damage by hypoxia-inducible factors and adenosine A2A receptors // *Annu Rev Immunol.* – 2004. – Vol. 22. – P. 657–682.

112 Eckle T., Koeppen M., Eltzschig H.K. Role of Extracellular Adenosine in Acute Lung Injury // *Physiology.* – 2009. – Vol. 24(5). – P. 298-306.

113 Broussas M., Cornillet-Lefebvre P., Potron G., Nguyen P. Adenosine inhibits tissue factor expression by LPS-stimulated human monocytes: involvement of the A3 adenosine receptor // *Thromb Haemost.* – 2002. – Vol. 88. – P. 123 – 130.

114 Чеснокова Н.П., Понукалина Е.В., Бизенкова М.Н. Молекулярно-клеточные механизмы индукции свободнорадикального окисления в условиях патологии // *Современные проблемы науки и образования*. – 2006. – № 6. – С. 21-26.

115 Kanellis J., Kang D.H. Uric acid as a mediator of endothelial dysfunction, inflammation, and vascular disease // *Semin Nephrol.* – 2005. – Vol. 25. – P. 39-42.

116 Аймагамбетова А.О. Атерогенез и воспаление // *Наука и здравоохранение*. – 2016. – №1. – С. 24-49.

117 Аронов Д.М., Лупанов В.П. Некоторые аспекты патогенеза атеросклероза // *Атеросклероз и дислипидемии*. – 2011. – №1. – С. 48-56.

118 Карпов А.М., Рвачева А.В., Шогенова М.Х., Жетишева Р.А., Масенко В.П., Наумов В.Г. Современные представления об иммуновоспалительных механизмах атеросклероза // *Атеросклероз и дислипидемии*. – 2014. – №1. – С. 1-6.

119 Жданов В.С. Роль гиперплазии интимы артерий в атерогенезе у человека // *Архив патологии*. – 1998. – № 6. – С. 8-12.

120 Нагорнев В.А. Кинетика клеток сосудистой стенки и атерогенез // *Архив патологии*. – 1998. – № 1. – С. 39-43.

121 Братусь В.В., Шумаков В.А., Талаева Т.В. Атеросклероз, ишемическая болезнь сердца. Острый коронарный синдром: патогенез, диагностика, клиника, лечение. – Киев: Четверта хвиля, 2004. – 576 с.

122 Kaptoge S., Di Angelantonio E., Lowe G., Pepys M.B., Thompson S.G., Collins R., Danesh J. C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: an individual participant meta-analysis // *Lancet.* – 2010. – Vol. 375. – P. 32-140.

123 Niccoli G., Montone R.A., Ferrante G., Crea F. The evolving role of inflammatory biomarkers in risk assessment after stent implantation // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2010. – Vol. 56(22). – P. 1783 – 1793.

124 Park D.W., Yun S.C., Lee J.Y. et al. C-reactive protein and the risk of stent thrombosis and cardiovascular events after drug-eluting stent implantation // *Circulation.* – 2009. – Vol. 120(20). – P. 1987–1995.

125 Park D.W., Lee S.W., Yun S.C. et al. A point-of-care platelet function assay and C-reactive protein for prediction of major cardiovascular events after drug-eluting stent implantation // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2011. – Vol. 58(25). – P. 2630–2639.

126 Oemrawsingh R.M., Cheng J.M., Akkerhuis K.M. et al. High-sensitivity C-reactive protein predicts 10-year cardiovascular outcome after percutaneous coronary intervention // *EuroIntervention.* – 2016. – Vol. 12(3). – P. 345–351.

127 Ruggiero C., Cherubini A., Ble A., Bos A.J., Maggio M., Dixit V.D., Lauretani F., Bandinelli S., Senin U., Ferrucci L. Uric acid and inflammatory markers // *Eur. Heart J.* – 2006. – Vol. 27. – P. 1174-1181.

128 Ruggiero C., Cherubini A., Miller E., Maggio M., Samer S. Najjar, Lauretani F., Bandinelli S., Senin U., Ferrucci L. Usefulness of Uric Acid to Predict Changes in C-Reactive Protein and Interleukin-6 in 3-Year Period in Italians Aged 21 to 98 // *Years.Am. J. Cardiol.* – 2007. – Vol. 100(1). – P. 115–121.

129 Kang D.H., Park S.K., Lee I.K., Johnson R.J. Uric acid-induced C-reactive protein expression: implication on cell proliferation and nitric oxide production of human vascular cells // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2005. – Vol. 16. – P. 3553-3562.

130 Кишкун А.А. Иммунологические и серологические исследования в клинической практике / А.А. Кишкун. – ООО «Медицинское информационное агентство», 2006. – 536 с.

131 Pearson T.A., Mensah G.A., Alexander R.W., et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association // *Circulation.* – 2003. – Vol. 107. – P. 499-511.

132 Ridker P.M., Rifai N., Rose L., et al. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events // *N. Engl. J. Med.* – 2002. – Vol. 347. – P. 1557-1565.

133 Saleh N., Tornvall P. Serum C-reactive protein response to percutaneous coronary intervention in patients with unstable or stable angina pectoris is associated with the risk of clinical restenosis // *Atherosclerosis.* – 2007. – Vol. 195 (2). – P. 374–378.

134 Стентон Гланц. Медико-биологическая статистика.— М.: Практика, 1998. — 459 с.

135 Наследов А.Д. SPSS 19. Профессиональный статистический анализ данных. – СПб.: Питер, 2011. – 400 с.

136 Wong B.W., Marsch E., Treps L., Baes M., Carmeliet P. Endothelial cell metabolism in health and disease: impact of hypoxia // *EMBO J.* – 2017. – Vol. 36 (15). – P. 2187–2203.

137 Замечник Т.В., Рогова Л.Н. Гипоксия как пусковой фактор развития эндотелиальной дисфункции и воспаления сосудистой стенки // *Вестник новых медицинских технологий.* – 2012. – № 2. – С. 393-394.

138 Рогова Л.Н., Шестернина Н.В., Замечник Т.В., Фастова И.А. Матриксные металлопротеиназы, их роль в физиологических и патологических процессах (обзор) // *Вестник новых медицинских технологий.* – 2011. – № 2. – С. 86-89.

139 Белоносов Д.А., Лебедева А.Ю., Гордеев И.Г. Особенности воспалительного процесса при эндоваскулярном лечении ишемической болезни сердца: патофизиологические механизмы и терапевтические подходы (обзор литературы) // *Вестник РГМУ.* – 2013. – №4. – С. 5-9.

## ПРИЛОЖЕНИЕ А

### Акт внедрения результатов научно - исследовательской работы

КГМУ 7-06/02  
ПП КГМУ 7/02

УТВЕРЖДАЮ  
Проректор по учебной работе КГМУ  
Риклефс В.П.

2018 г.

#### АКТ

Внедрения результатов научно-исследовательской работы в учебный процесс кафедры внутренних болезней №1 Карагандинского государственного медицинского университета  
(наименование учреждения, где внедряется работа)

Наименование предложения Катаболиты пуринового обмена в крови больных с ишемической болезнью сердца

Форма внедрения: внедрение в учебный процесс: интернатура 7 курсе элективная дисциплина "Аритмология"

Работа включена из: из PhD диссертации Вистерничан О.А. на тему: "Интермедиаты пуринового обмена при рестенозе коронарных артерий"

планов внедрения научно-исследовательских, учебных институтов,

внедрения в инициативном порядке, журнальных статей, диссертаций,)

Форма внедрения: внедрение в учебный процесс: интернатура 7 курс элективная дисциплина "Аритмология"

Внедрение в семинары (внедрение способа, аппарата в лечебно-профилактическом учреждении, лекции, семинары, подготовки на рабочем месте и прочее – указать)

Ответственный за внедрение и исполнители:

Тайжанова Д.Ж., Жусупова А.М., Вистерничан О.А.

Эффективность внедрения: позволило расширить представления интернов о роли катаболитов пуринового обмена в патогенезе развития ишемической болезни сердца и ее осложнений

Предложения, замечания, учреждения, осуществляющего внедрение: нет

Сроки внедрения в течение 2017 -2018 гг

Председатель комиссии

А.С. Толеуова

Члены (ответственные за внедрение)

Д.Ж. Тайжанова  
О.А. Вистерничан

Исполнители

А.М. Жусупова  
Р.Ж. Тойынбекова

## ПРИЛОЖЕНИЕ Б

### Акт внедрения результатов научно - исследовательской работы

КГМУ 7-06/02  
ПП КГМУ 7/02



УТВЕРЖДАЮ  
Проректор по учебной работе КГМУ  
Риклефс В.П.

05 2018 г.

АКТ

Внедрения результатов научно-исследовательской работы в учебный процесс кафедры биологической химии Карагандинского государственного медицинского университета (наименование учреждения, где внедряется работа)

Наименование предложения Катаболиты пуринового обмена в крови больных ишемической болезнью сердца

Форма внедрения: внедрение в учебный процесс: докторантура по специальности 6Д 110100 Медицина, дисциплина по выбору "Molecular disorders and human disease (advanced)"

Работа включена из: из PhD диссертации Вистерничан О.А. на тему: "Интермедиаты пуринового обмена при рестенозе коронарных артерий"  
планов внедрения научно-исследовательских, учебных институтов,

внедрения в инициативном порядке, журнальных статей, диссертаций.)

Форма внедрения: внедрение в учебный процесс: докторантура по специальности 6Д 110100 Медицина, дисциплина по выбору "Molecular disorders and human disease (advanced)"

Внедрение в лекционный материал (внедрение способа, аппарата в лечебно-профилактическом учреждении, лекции, семинары, подготовки на рабочем месте и прочее – указать)

Ответственный за внедрение и исполнитель Клюев Д.А., Танкибаева Н.У.

Эффективность внедрения: позволило расширить представления докторантов о роли катаболитов пуринового обмена в патогенезе развития ишемической болезни сердца и ее осложнений

Предложения, замечания, учреждения, осуществляющего внедрение: нет

Сроки внедрения в течение 2017 -2018 гг

Председатель комиссии

Г.А. Омарова

Члены (ответственные за внедрение)

Д.А. Клюев

Исполнитель

Н.У. Танкибаева.