

## **ПАТОФИЗИОЛОГИЯ АТЕРОТРОМБОЗА: РОЛЬ СТРУКТУРНЫХ, ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ И БИОХИМИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ**

### **Руководитель темы**

Зам. директора по научно-клинической работе, заведующий НИЛ клинической ангиологии, д.м.н., профессор М. А. Карпенко

### **Ответственный исполнитель:**

С. н. с. НИЛ острого коронарного синдрома, к. м. н. Г.А. Березовская

В исследование вошли больные со стабильным и нестабильным течением ИБС (102 больных с ОКСб/ПСТ с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений), после чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) со стентированием в экстренном и плановом порядке (90 больных) и коронарного шунтирования (КШ) (36 больных), а также - после реконструктивных операций на аорте (36 больных) и артериях нижних конечностей (100 больных). Были проведены молекулярно-генетические, иммунологические, биохимические, рутинные гематологические исследования, тест генерации тромбина. Материал для морфологических исследований (атеросклеротические бляшки и фрагмента сосудистой стенки) был получен в ходе реконструктивных операций на аорте и артериях нижних конечностей. Пациентам проводились электрокардиография, стресс-эхокардиография, коронароангиография, магнитно-резонансная томография. Экспериментальные исследования проводились на свиньях (21 животное).

Цель работы — провести анализ молекулярно-генетических, структурных, иммунологических факторов атеротромбоза с целью оптимизации подходов к прогнозированию, раннему выявлению, а также профилактике прогрессирования атеротромбоза аорты, коронарных артерий, магистральных сосудов нижних конечностей и развития острых сердечно-сосудистых событий.

По итогам проекта на основе проведенных теоретических и клинических исследований:

1. Проанализирована возможность использования теста генерации тромбина в богатой тромбоцитами плазме для оценки эффективности двойной антиагрегантной терапии у больных ишемической болезнью сердца после коронарного стентирования.
2. Изучена возможность использования модифицированного теста генерации тромбина в бедной тромбоцитами плазме с целью диагностики гиперкоагуляции у пациентов с ИБС после коронарного стентирования.
3. Проанализированы особенности влияния морфологических изменений в области бедренных артерий (дистальные сегменты аорто-бедренных реконструкций) и

атеросклеротической бляшки на частоту рестенозов и поздних тромбозов у больных, оперированных по поводу облитерирующего атеросклероза сосудов нижних конечностей (ОАСНК).

4. Дана оценка эффективности и безопасности вторичной чрескожной реваскуляризации данной категории больных при неэффективности медикаментозного лечения, а также изучены особенности морфофункциональных изменений в шунтах и нативном коронарном русле у больных после КШ.

5. Проведена сравнительная оценка встречаемости FF, fF и ff генотипов рецептора витамина D (FokI полиморфизм) у больных ишемической болезнью сердца и у здоровых людей сопоставимого возраста с целью выявления новых генетических детерминантов развития ИБС, которая в последствие могла быть использована в качестве нового прогностического маркера развития ИБС.

6. Получены данные, свидетельствующие об ассоциации полиморфизма (L162V) гена рецепторов активатора пролиферации пероксисом-альфа и факторов иммунного воспаления и характера течения заболевания у больных ишемической болезнью сердца, а также возможности коррекции этих изменений с помощью розувастатина.

7. Исследована роль A603G полиморфизма гена тканевого фактора и медиаторов иммунного воспаления в прогрессировании ишемической болезни сердца у больных гипертонической болезнью.

8. Дана оценка характеристик ЭКГ в остром периоде инфаркта миокарда, в частности - альтернация зубца T, по данным выполненной экспериментальной работы, позволяющая прогнозировать объём поражения миокарда, оцениваемый в последующем с помощью магнитно-резонансной томографии.

9. Выявлено наличие предикторов однососудистого поражения коронарного русла у больных с острым коронарным синдромом без подъёма сегмента ST.

10. Разработаны новые подходы к профилактике послеоперационной кровопотери при кардиохирургических вмешательствах с помощью местного применения транексамовой кислоты методом орошения.

#### **Публикации по теме исследования.**

1. Березовская Г.А. Апоптоз тромбоцитов. Причины недостаточной эффективности антитромбоцитарных препаратов//Бюллетень СО РАМН.- 2012.- Т 32, №4.- С.17-27.

2. Березовская Г.А., Ганюков В.И., Карпенко М.А. Рестеноз и тромбоз внутри стента: патогенетические механизмы и прогностические маркеры//Российский кардиологический журнал.- 2012.- 6(98).- С. 91-95.
3. Саха Д., Сергеева Е.Г., Костарева А.А., Галкина О.В., Ионова Ж.И., Саха С., Богданова Е.О., Горбач А.В. А603G полиморфизм гена тканевого фактора и медиаторы иммунного воспаления у больных гипертонической болезнью, ассоциированной с ишемической болезнью сердца. //Артериальная гипертензия. - 2012. - т.18,№3. - С. 244-249.
4. Красильникова Е.И., Сергеева Е.Г., Саха Д., Горбач А.В., Ионова Ж.И., Быстрова А.А. Патогенетическая роль тканевого фактора в атеротромбозе и дисфункции эндотелия//Артериальная гипертензия. - 2012. - т.18,№3. - С. 213-221.
5. Соловьёва Н.В., Бутова Н.Н., Глебовская Т.Д., Михальчикова Н.А. Оценка вероятности однососудистого поражения коронарного русла у больных с острым коронарным синдромом без подъёма ST//Международный журнал интервенционной кардиологии.- №27/28- 2011/2012.- С. 48—53.
6. Marina M. Demidova, J Gustav Smith, Carl-Johan Yojjer, Fredrik Holmqvist. David Erlinge and Pyotr G Platonov. Prognostic impact of early ventricular fibrillation in patients with ST-elevation myocardial infarction treated with primary PCI//European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care 2012, 1: 302 originally published online 5 October 2012 DOI: 10.1177/2048872612463553.
7. Березовская Г. А., Карпенко М. А., Петрищев Н. Н. Фибронектин — фактор риска или защиты после интракоронарного стентирования?//Регионарное кровообращение и микроциркуляция.- 2013.- №4 (48).-С.12-19.
8. Масалимов А.Р., Баутин А.Е. Эффект местного применения транексамовой кислоты во время операций протезирования восходящего отдела аорты//Эфферентная терапия. - 2013. - Т.19. - № 2. - С.60.
9. Руюткина Л.А., Руюткин Д.С., Березовская Г.А. Гипогликемии в патогенезе сердечно-сосудистого риска//Фарматека.- 2013.- 16.- С.15-21.
10. Руюткина Л.А., Руюткин Д.С., Березовская Г.А. К вопросу о приоритетах сахароснижающей терапии сахарного диабета 2 типа: сердечно-сосудистые аспекты гипогликемий//Сердце: журнал для практикующих врачей.- 2013.- 40.- С. 207-213.
11. Demidova M.M., Martín-Yebra A., Martínez J.P., Monasterio V., Koul S., van der Pals J., Romero D., Laguna P., Erlinge.D., Platonov PG T wave alternans in experimental

myocardial infarction: time course and predictive value for the assessment of myocardial damage//J Electrocardiology 2013;46(3):263-269.

12. Демидова М.М., Платонов П.Г. ЭКГ в остром периоде инфаркта миокарда: от выраженности ишемии и размера повреждения к прогнозу//Кардиология.- 2014.- 54(1).- С. 80-86.
13. Кок Б.Б., Федоров А.В., Костарева А.А., Вавилов В.Н. Факторы связанные с развитием рестеноза после реконструктивных операций на артериях// Бюллетень ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова.- 2014.- 6(23).- С.108-111.
14. Яковлев А.Н. Применение воспроизведённой формы клопидогрела в лечении пациентов с острым коронарным синдромом: все ли вопросы решены?//Медицинский совет.- 2014.- №12.- С. 40-43.

#### **Тезисы:**

1. Saha S. L162V polymorphism of PPAR alpha, diabetes mellitus type 2 and glucose intolerance in patients with arterial hypertension and coronary artery disease [multimedia resource on CD-ROM] / S. Saha, E. Sergeeva, E. Krasilnicova, J. Ionova, D. Saha. // ESH Satellite symposium "Resistant hypertension" St. Petersburg, Russia 24-26 May, 2012: Abstracts CD. - Электрон. текстовые дан. – СПб., 2012.
2. Саха С., Саха Д., Горбач А.В., Ионова Ж.И., Сергеева Е.Г. L162V полиморфизм гена рецепторов пролиферации пероксисом типа альфа и факторы иммунного воспаления у больных ишемической болезнью сердца. // Молекулярные основы клинической медицины – возможное и реальное. – 2012. – с . 116-117.
3. Кок Б.Б. Рестенозы после реконструктивных операций на артериях нижних конечностей//Материалы IV Ежегодной научно-практической конференции молодых ученых и специалистов ФГБУ "Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии имени В.А.Алмазова ", Бюллетень ФГБУ "Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии имени В.А.Алмазова ".- 2012.- Вып 3.- С.119.
4. Кок Б.Б., Федоров А.В. Значимость клеточного и внеклеточного компонента атеросклеротических бляшек в развитии рестеноза//Материалы XV Юбилейной всероссийской медико-биологической конференции молодых исследователей (с международным участием) «Фундаментальная наука и клиническая медицина - Человек и его здоровье», СПб.: Изд-во СПбГУ.- 2012.- С.-142.
5. Кок Б. Б., Вавилов В. Н., Шломин В. В. и др. Маркеры развития рестеноза после реконструктивных операций на артериях нижних конечностей//Материалы XVIII

- Всероссийского съезда сердечно-сосудистых хирургов, НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН, Москва., Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН Сердечно-Сосудистые заболевания.- 2012. -Т.13.-№6.1-318.-С.-107.
6. Смирнова О.А., Наместников Ю.А., Матвиенко О.Ю., Березовская Г.А., Клокова Е.С., Карпенко М.А., Головина О.Г., Папаян Л.П.. Применение теста генерации тромбина для оценки эффективности антиагрегантной терапии//Материалы Всероссийской научно-практической конференции молодых ученых "Вопросы трансфузиологии и клинической медицины", 2-3 октября 2012г, Киров.- С. 102-103.
  7. Smirnova O.A., Namestnikov Y.A., Matvienko O.Y., Berezovskaya G.A., Klokova E.S., Karpenko M.A., Golovina O.G., Papayan L.P.. Thrombin generation test in the monitoring of antiplatelet therapy effectiveness//The Materials of 58th annual meeting of Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis, Liverpool, the UK, June 27 – 30, 2012. Abstract PC20.
  8. Smirnova O.A., Namestnikov Y.A., Berezovskaya G.A., Klokova E.S., Karpenko M.A., Golovina O.G., Papayan L.P.. Platelet –dependent thrombin generation assay in the monitoring of antiplatelet therapy effectiveness//The Materials of 22nd International Congress on Thrombosis, Nice, France, October 6-9, 2012.
  9. Смирнова О.А., Наместников Ю.А., Матвиенко О.Ю., Березовская Г.А., Клокова Е.С., Карпенко М.А., Головина О.Г., Папаян Л.П. Возможности оценки эффективности антиагрегантной терапии с помощью теста генерации тромбина//Материалы Республиканской научно-практической конференции с международным участием «Кардиология: от стандартов диагностики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний до высоких технологий», Узбекистан, Ташкент, 18-19 мая 2012 года.- Кардиология Узбекистана.- 2012.- №1-2.- С. 278.
  10. Смирнова О.А., Наместников Ю.А., Матвиенко О.Ю., Березовская Г.А., Клокова Е.С., Карпенко М.А., Головина О.Г., Папаян Л.П. Тест генерации тромбина в богатой тромбоцитами плазме как новый метод оценки действия антиагрегантных препаратов у больных после чрескожного коронарного вмешательства//Материалы Российского национального конгресса кардиологов, Москва 3-5 октября 2012, - 0606.- С.410.
  11. Смирнова О.А., Наместников Ю.А., Матвиенко О.Ю., Березовская Г.А., Клокова Е.С., Карпенко М.А., Головина О.Г., Папаян Л.П. Выполнение теста генерации тромбина в богатой тромбоцитами плазме как информативный метод оценки

- эффективности антитромбоцитарной терапии // Вестник гематологии. – 2012. – Т. VIII. № 4. – С. 66 – 67.
12. Горбач А. В., Сергеева Е.Г., Ионова Ж. И., Галкина О .В., Богданова Е.А. FOKI полиморфизм гена рецептора витамина D у больных ишемической болезнью сердца//Журнал «Трансляционная медицина» Приложение №1 Май, 2014.- С. 12.
  13. Березовская Г. А., Юдина В.А., Карпенко М. А., Напалкова О. С., Васильева Е. Ю., Клокова Е. С., Цай Н. В., Мочалов П. А., Хышова Н. А., Губадова Л. В. Влияние генерации тромбина на сократительную способность миокарда после чрескожного коронарного вмешательства у больных ишемической болезнью сердца//Материалы 1-го Международного образовательного форума «Российские дни сердца» 2013, Москва. - Российский кардиологический журнал, 2013.- 2 (100), Приложение 2.- С.27.
  14. Березовская Г.А., Юдина В.А., Карпенко М.А., Напалкова О., Васильева Е.Ю., Клокова Е.С., Цай Н.В., Мочалов П.А., Хышова Н.А., Губадова Л.В. Интенсивность генерации тромбина и сократительная способность миокарда после чрескожного коронарного вмешательства у больных ишемической болезнью сердца//Материалы Российского национального конгресса кардиологов, Санкт-Петербург, 25-27 сентября 2013.- С. 92.
  15. Demidova MM, Martinez JP, Martin-Yebra A, Monasterio V., Laguna P., Koul S, van der Pals J, Ubachs J.F.A., Kanski M., H.Engblom, Erlinge D., Platonov PG T wave alternans in experimental myocardial infarction: time course and predictive value for the assessing of myocardial damage. JACC 2013;61:10 Suppl 1 (E64).
  16. Demidova M.M., Carlson J., Erlinge D., Platonov P.G. Conventional ECG markers do not predict ventricular fibrillation during ST-elevation myocardial infarction. Journal of Electrocardiology 2013; 46:4, e7-e8.
  17. Martin-Yebra A., Demidova M., Platonov P.G., Laguna P., Mart'inez J.P Increase of QRS duration as a predictor of impending ventricular fibrillation during coronary artery occlusion Computing in Cardiology, 2013;V40, P.35.
  18. Ionova Z., Sergeeva E. Kostareva A., Galkina O., Bogdanova E. L162V PPAR-alpha gene polymorphism, A603G tissue factor gene polymorphism and markers of endothelial dysfunction in coronary heart disease patients in Russian population//Abstract Book for: Frontiers in CardioVascular Biology 2014, Barcelona, 4th – 6th July Third Congress of the ESC Council on Basic Cardiovascular Science, Volume 103, Issue suppl 1, 15 July 2014.

19. Ionova Z., Sergeeva E., Kostareva A., Galkina O., Bogdanova E. P332 L162V PPAR-ALFA gene polymorphism, A603G tissue factor gene polymorphism and markers of endothelial dysfunction in coronary heart disease patients in Russian population/ Abstract book for: Frontiers in Cardiovascular Biology. – 2014. Barselona. – V.103, Issue suppl .
20. Sergeeva E.G., Karpenko M.A., Kostareva A.A., Zaraisky M.I., Ionova J.I., Gorbach A.V. A603G tissue factor gene polymorphism and cardiac remodeling in coronary artery disease patients in Russian population//Materials of RESC Congress Barcelona 2014.
21. Napalkova J., Emanuel V., Karpenko M., Berezovskaya G., Yakovlev A., Yudina V., Vasileva E., Lapin S., Vavilova T. Hypercoagulable state associated with percutaneous coronary intervention – thrombin generation testing results//Thrombosis Research 134S2 (2014) S1-S103. P-54.