



**New Day in Medicine**  
**Новый День в Медицине**

**NDM**



# TIBBIYOTDA YANGI KUN

Ilmiy referativ, marifiy-ma'naviy jurnal



**AVICENNA-MED.UZ**



ISSN 2181-712X.  
EiSSN 2181-2187

**12(50)2022**

**Сопредседатели редакционной  
коллекции:**

**Ш. Ж. ТЕШАЕВ,  
А. Ш. РЕВИШВИЛИ**

**Ред. коллегия:**

М.И. АБДУЛЛАЕВ  
А.А. АБДУМАЖИДОВ  
А.Ш. АБДУМАЖИДОВ  
Р.Б. АБДУЛЛАЕВ  
М.М. АКБАРОВ  
Х.А. АКИЛОВ  
М.М. АЛИЕВ  
С.Ж. АМИНОВ  
Ш.Э. АМОНОВ  
Ш.М. АХМЕДОВ  
Ю.М. АХМЕДОВ  
Т.А. АСКАРОВ  
Ж.Б. БЕКНАЗАРОВ (главный редактор)  
Е.А. БЕРДИЕВ  
Б.Т. БУЗРУКОВ  
Р.К. ДАДАБАЕВА  
М.Н. ДАМИНОВА  
К.А. ДЕХКОНОВ  
Э.С. ДЖУМАБАЕВ  
А.Ш. ИНОЯТОВ  
С. ИНДАМИНОВ  
А.И. ИСКАНДАРОВ  
С.И. ИСМОИЛОВ  
Э.Э. КОБИЛОВ  
Д.М. МУСАЕВА  
Т.С. МУСАЕВ  
Ф.Г. НАЗИРОВ  
Н.А. НУРАЛИЕВА  
Б.Т. РАХИМОВ  
Ш.И. РУЗИЕВ  
С.А. РУЗИБОВЕВ  
С.А. ГАФФОРОВ  
Ж.Б. САТТАРОВ  
Б.Б. САФОВЕВ (отв. редактор)  
И.А. САТИВАЛДИЕВА  
Д.И. ТУКСАНОВА  
М.М. ТАДЖИЕВ  
А.Ж. ХАМРАЕВ  
А.М. ШАМСИЕВ  
А.К. ШАДМАНОВ  
Н.Ж. ЭРМАТОВ  
Б.Б. ЕРГАШЕВ  
Н.Ш. ЕРГАШЕВ  
И.Р. ЮЛДАШЕВ  
Д.Х. ЮЛДАШЕВА  
А.С. ЮСУПОВ  
М.Ш. ХАКИМОВ  
К.А. ЕГЕЗАРЯН (Россия)  
DONG JINCHENG (Китай)  
КУЗАКОВ В.Е. (Россия)  
Я. МЕЙЕРНИК (Словакия)  
В.А. МИТИШ (Россия)  
В.И. ПРИМАКОВ (Беларусь)  
О.В. ПЕШИКОВ (Россия)  
А.А. ПОТАПОВ (Россия)  
А.А. ТЕПЛОВ (Россия)  
Т.Ш. ШАРМАНОВ (Казахстан)  
А.А. ЩЕГОЛОВ (Россия)  
Prof. Dr. KURBANHAN MUSLUMOV (Azerbaijan)  
Prof. Dr. DENIZ UYAK (Germany)

[www.bsmi.uz](http://www.bsmi.uz)

<https://newdaymedicine.com>

E: [ndmuz@mail.ru](mailto:ndmuz@mail.ru)

Тел: +99890 8061882

**ТИББИЁТДА ЯНГИ КУН  
НОВЫЙ ДЕНЬ В МЕДИЦИНЕ  
NEW DAY IN MEDICINE**

*Илмий-рефератив, маънавий-маърифий журнал*

*Научно-реферативный,*

*духовно-просветительский журнал*

**УЧРЕДИТЕЛИ:**

**БУХАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ  
МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ  
ООО «ТИББИЁТДА ЯНГИ КУН»**

Национальный медицинский  
исследовательский центр хирургии имени  
А.В. Вишневского является генеральным  
научно-практическим  
консультантом редакции

Журнал был включен в список журнальных  
изданий, рецензируемых Высшей  
Аттестационной Комиссией  
Республики Узбекистан  
(Протокол № 201/03 от 30.12.2013 г.)

**РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:**

М.М. АБДУРАХМАНОВ (Бухара)  
Г.Ж. ЖАРЫЛКАСЫНОВА (Бухара)  
А.Ш. ИНОЯТОВ (Ташкент)  
Г.А. ИХТИЁРОВА (Бухара)  
Ш.И. КАРИМОВ (Ташкент)  
У.К. КАЮМОВ (Ташкент)  
Ш.И. НАВРУЗОВА (Бухара)  
А.А. НОСИРОВ (Ташкент)  
А.Р. ОБЛОКУЛОВ (Бухара)  
Б.Т. ОДИЛОВА (Ташкент)  
Ш.Т. УРАКОВ (Бухара)

**12 (50)**

**2022**

*декабрь*



Received: 20.11.2022  
Accepted: 29.11.2022  
Published: 20.12.2022

УДК 616.127-005.8: 615.355

## ИЗУЧЕНИЕ УЧАСТИЯ ГЕНА TAFI КАК ИНГИБИТОРА ФИБРИНОЛИЗА КОАГУЛЯЦИОННОЙ СИСТЕМЫ В ПРОГРЕССИРОВАНИИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

*Зокирова Муборакхон*

Ташкентская медицинская академия  
E mail: [muborakxonk@gmail.com](mailto:muborakxonk@gmail.com)

### ✓ Резюме

Известно, что, нарушения функции системы гемостаза, ведущие к повышению внутрисосудистого свертывания крови и тромбообразования, являются одним из важнейших звеньев патогенеза ИБС. В тромбообразовании ведущую роль играет баланс между факторами гемостаза и системой фибринолиза. В процессах гемостаза немалую роль играет и полиморфизм генов, кодирующих факторы этой системы. Эти гены можно рассматривать в качестве кандидатов для изучения наследственной предрасположенности к ИБС. Выявление генетических факторов и оценка их вклада в развитие ССЗ являются основными задачами современной молекулярной кардиологии. Полиморфизмы в нескольких сотнях генов исследованы в качестве генетических факторов риска атеросклероза, артериальной гипертензии (АГ), ишемической болезни сердца (ИБС), инфаркта миокарда (ИМ), инсульта, тромботических и других заболеваний.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, ишемическая болезнь сердца, факторы риска развития сердечно – сосудистых заболеваний, инфаркт миокарда, t-PA - тканевой активатор плазминогена; TAFI - активируемый тромбином фибринолитический ингибитор; TAFIa - активируемый тромбином фибринолитический ингибитор.

## TAFI GENINI KOAGULYATSION TIZIMI FIBRINOLIZINING INGIBITORI SIFATIDA YURAK ISHEMIK KASALLIGI MAVJUD BEMORLARDA ISHTIROK ETISHINI O'RGANIISH

*Zokirova Muborakxon*

Toshkent tibbiyot akademiyasi

### ✓ Rezyume

Ma'lumki, tomir ichidagi koagulyatsiya va trombozning kuchayishiga olib keladigan gemostaz tizimining disfunktsiyasi koronar arteriya kasalligi patogenezida eng muhim bo'g'inlardan biridir. Tromb hosil bo'lishida yetakchi o'rinni gemokoagulyatsiya omillari va fibrinoliz tizimi o'rtasidagi muvozanat o'ynaydi. Gemostaz jarayonlarida ushbu tizim omillarini kodlovchi genlarning polimorfizmi ham muhim o'rin o'ynaydi. Ushbu genlar yurak ishemik kasalligi ga irsiy moyillikni o'rganish uchun nomzodlar sifatida ko'rib chiqilishi mumkin. Genetik omillarni aniqlash va ularning yurak qon-tomir kasalliklari rivojlanishiga qo'shgan hissasini baholash zamonaviy molekulyar kardiologiyaning asosiy vazifalari hisoblanadi. Bir necha yuzlab genlardagi polimorfizmlar ateroskleroz, arterial gipertenziya (AG), yurak ishemik kasalligi (YIK), miokard infarkti (MI), insult, trombotik va boshqa kasalliklar uchun genetik xavf omillari sifatida o'rganilgan.

Kalit so'zlar: yurak-qon tomir kasalliklari, yurak ishemik kasalligi, yurak-qon tomir kasalliklari, miokard infarkti, xavf omillai, t-PA - to'qimalarning plazminogen faollashtiruvchisi; TAFI, trombin bilan faollashtirilgan fibrinolitik ingibitor; TAFIa trombin bilan faollashtirilgan fibrinolitik ingibitordir.



# TO STUDY THE INVOLVEMENT OF A FIBRINOLYSIS INHIBITOR OF THE COAGULATION SYSTEM IN THE PROGRESSION OF CORONARY HEART DISEASE CHD

Zokirova Mubarakkhon

Tashkent Medical Academy

## ✓ *Rezume*

*Thrombin-activated Fibrinolysis inhibitor (TAFI), participates in the regulation of the balance between coagulation and fibrinolysis. High plasma levels of TAFI may therefore contribute to a hyperfibrinolytic condition and an increased risk of thrombotic disorders.*

*Coronary stenosis is a consequence of the progression of atherosclerotic plaque, which is associated with a violation of fibrinolysis. Thrombin-activated fibrinolysis inhibitor (TAFI) and plasminogen activator 1 inhibitor (PAI-1) are fibrinolysis inhibitors whose levels depend on acquired conditions and polymorphisms. Therefore, our study is aimed at studying the association of TAFI gene polymorphism with the severity of coronary stenosis in patients with stable coronary artery disease (IBS).*

*The methods that have recently appeared for determining alleles of polymorphic genetic markers using polymerase chain reaction will allow us to assess the genetic risk of developing cardiovascular pathology especially for the purpose of primary prevention of coronary heart disease, as well as to improve new approaches to individualization of therapy as a secondary prevention of the disease.*

*Keywords. Cardiovascular disease, ischemic heart disease, risk factors for the development of cardiovascular disease, myocardial infarction, t-PA - tissue plasminogen activator; TAFI, thrombin-activated fibrinolytic inhibitor; TAFIa is a thrombin-activated fibrinolytic inhibitor.*

## Актуальность

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), в особенности ишемическая болезнь сердца (ИБС), по-прежнему лидируют среди основных причин смертности и инвалидизации населения во многих странах мира [1,7]. Неинфекционные заболевания, такие как рак, сердечно-сосудистые заболевания, диабет и хронические респираторные заболевания, тесно связаны с факторами риска – употреблением табака и алкоголя, нездоровым питанием и недостаточной физической активностью. Примерно 79% всех случаев смерти в Узбекистане приходится на неинфекционные заболевания, а главной причиной преждевременной смерти остаются болезни сердечно-сосудистой системы. [8,3] Анализ показывает, что 53 процента смертей среди населения в возрасте 30-70 лет связаны с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Число сердечно-сосудистых заболеваний в Узбекистане за 5 лет выросло на 20%. Больше 50% смертей приходится именно на них [9] Исследованием впервые изучено распределение частот аллелей и генотипов гена активируемый тромбином ингибитор фибринолиза TAFI, изучена взаимосвязь превалирующих факторов риска ИБС с молекулярно-генетическими изменениями коагуляционных факторов свертывания крови. а также впервые проведена оценка сочетания гена TAFI с традиционными факторами риска (ФР), выявлен его вклад в суммарный риск течения ИБС.

**Цель исследования.** Изучить ассоциативную взаимосвязь и роль активируемого тромбином ингибитора фибринолиза (TAFI) с факторами риска и тяжестью течения ИБС.

## Материал и методы

Объектом исследования были 87 лиц, добровольно подписавших информационное согласия на включение в исследования. Исследование проводилось проспективным методом в клинике ТМА с 2020 по 2021г. Статистическая обработка полученных результатов осуществлялась с помощью электронных таблиц Microsoft Excel и пакета статистических программ STATISTICA 6.0, SAS 6.3. С помощью программы Excel Microsoft Office 2012 была создана электронная база данных. Статистическая значимость полученных результатов при сравнении средних величин между группами определялась по t-критерию Стьюдента с вычислением вероятности ошибки (P) при проверке нормальности распределения стандартными методами.

## Результат и обсуждения

Исследованием изучалась ассоциативная взаимосвязь и роль активируемого тромбином ингибитора фибринолиза (ТАФИ) с факторами риска и тяжестью течения ИБС, так как современные представления о нарушениях коагуляционного баланса имеют большую информативность в развитии, течении и прогнозе ишемической болезни сердца. При этом, выявление генетических факторов и оценка их вклада в развитие ССЗ являются основными задачами современной молекулярной кардиологии. Основными критериями включения в исследование являлось наличие установленного диагноза у пациентов ИБС: Стабильной стенокардии напряжения (СН) II-III ФК. Функциональный класс СН устанавливался на основании классификации стенокардии Канадского общества кардиологов (1976г.). Постановка диагноза СН проводилась на основании жалоб (3 и более эпизодов стенокардии в неделю), клинической картины (приступы ангинозных болей, продолжительностью до 15 мин, купирующихся приёмом нитроглицерина, возникающих во время выполнения физической нагрузки при ходьбе более 500 м при ФК II и в пределах 100-200 м при ФК III), анамнеза, физикального обследования, лабораторных (липидный спектр, коагулограмма) и инструментальных методов (ВЭМ) в соответствии с рекомендациями ESH/ESC (2019) [12, с. 425] и РКО/ВОЗ (2017) [4, с. 7-122]. Больные с нестабильной стенокардией во второй группе были сопоставимого возраста и диагноз ставился на основании классификации по Браунвальду.

В исследование (2020-2021гг) охвачено 87 лиц, из числа которых для дальнейшей работы было включено 68 больных ИБС, обоих полов, в возрасте от 48 до 76 лет (в среднем  $61,9 \pm 1,31$ ). Группу здоровых лиц составили 19 человек в возрасте от 40 до 65 лет (в среднем  $52,5 \pm 1,67$  лет), не страдающих ССЗ. Больные были разделены на 2 группы: 1 группа – 35 пациента с ИБС стабильной стенокардией напряжения ФК 1-4; 2 группа – 33 пациента с ИБС нестабильной стенокардией напряжения, с факторами риска по основному заболеванию. Изучена клиническая характеристика 13 здоровых лиц (68,4%) и 39 больных (57,4%) ИБС узбекской национальности. Всем больным было проведено генетическое исследование крови на полиморфизм гена ТАФИ. Все 68 больных получали антитромбоцитарную терапию, после чего проведена оценка частоты нежелательных событий (сердечно-сосудистая смерть, повторный ИМ, инсульт, кровотечение). Результаты исследования описывались в виде  $M \pm SD$  ( $M$  – величина среднего арифметического и  $SD$  – стандартного отклонения) или  $M \pm m$  ( $m$  – стандартная ошибка среднего). Для статистического описания связи между различными параметрами вычислялся коэффициент ранговой корреляции Спирмена. На основе моделей логистической регрессии были рассчитаны отношения шансов (ОШ), соответствующие 95% доверительному интервалу (ДИ). Уровнем статистической значимости было принято считать  $p < 0,05$ .

Изучение полиморфизма гена ТАФИ, частоты аллелей и неравновесие по сцеплению между полиморфизмами. Для проведения генотипирования из 19 здоровых и 68 больных ИБС (СН и НС) было включено 52 (60%) пациента (из 87 респондентов исследования) с наличием чистой родословной по узбекской национальности и давших письменное информационное согласие. Изучена клиническая характеристика 13 здоровых лиц (68,4%) и 39 больных (57,4%) ИБС узбекской национальности с учетом значимых ФР. Согласно данным клинических параметров генотипированных лиц доказана связь немодифицируемых и достоверное преобладание наиболее ведущих модифицируемых ФР ИБС (СН) таких, как ТДС 69% больных СН и НС, а также у 38,5% здоровых лиц. Наличие наследственной отягощенности как у здоровых, так и у больных СН и НС выражено, что составило 61,5% и 44% соответственно. Курение выражено также в обеих группах респондентов, т.е. 31 и 41%.

Геномную ДНК выделяли из лейкоцитов периферической крови методом высаливания [4]. Секвенированная область промотора была проведена по общепринятому методу определения человеческого ТАФИ [2]. Проведено разделение на 10 перекрывающихся фрагментов длиной примерно 300 п.н.

Анализ полиморфизма гена ТАФИ выявил значительную гетерогенность по частотам патологических и нормальных генотипов у больных ИБС и здоровых лиц (табл. 1; рис.1). Включенные с информационным согласием в исследование больные с родословной по узбекской национальности страдали следующими ведущими факторами риска: в контрольной группе это наследственная отягощенность -61,5%, наличие ТДС – 38,5%, а также курение сигарет с высоким уровнем никотиновой зависимости – 31%. В группе больных СН и НС оказались ведущими ФР

ИБС: наличие ТДС – 69%, наследственная отягощенность – 44% и курение сигарет с высокой никотиновой зависимостью – в 41% случаев.

**Таблица 1**

**Клиническая характеристика генотипированных здоровых лиц и больных ИБС с учетом значимых ФР**

Показатель	Контрольная группа (n=13)		Больные ИБС: ССН и НС (n=39)		p
	абс	%	абс	%	
Наличие наследственной отягощенности	8	61,5	17	44	>0,05
Курение сигарет	4	31	16	41	>0,05
Наличие выраженного ТДС	5	38,5	27	69	<0,01
Наличие ожирения	1	7,7	11	28,2	<0,001
Возраст (в среднем, годы)	28,8±1,4		53,9±3,6		<0,001
Длительность ИБС (в ср в год)	0		4,81±0,7		<0,001
ХС, ммоль/л	156±9,8		201,7±14,3		<0,01

Далее проводилось изучение распределения частот аллелей и их вариации. Оказалось, что встречаемость патологических аллелей оказалась низкой. По данным зарубежных ученых в их исследованиях частота минорного аллеля варьировала от 0,24 до 0,49.

**Таблица 2**

**Частота основных гаплотипов гена TAFI во всей выборке и 1-й и 3-й тертили распределения TAFI Ag**

	Гаплотип						Частота Все
	2599	- 2345	- 438	aa147	+1542	+ 1583	
H1	г	2G	A	Ала	г	T	0,26
H2	г	2G	г	Ала	C	T	0,16
H3	C	2G	г	Ала	C	T	0,19
H4	C	1G	г	Thr	C	A	0,21

6 оставшихся полиморфизмов сгенерировали 4 основных гаплотипа, что составляет более 80% всех гаплотипов, наблюдаемых во всей выборке. Ни один из других наблюдаемых гаплотипов не имел частоты выше 5%. В пределах 4 основных гаплотипов полиморфизмы -2345 2G / 1G, Ala147Thr и T + 1583A находились в полной ассоциации. Все полиморфизмы были сильно связаны с уровнями TAFI Ag ( $P < 10^{-4}$ ). Во всех случаях модель была совместима с аддитивным влиянием аллеля на логарифмически преобразованную переменную. Средние геометрические и 95% доверительные интервалы. Процент вариации, объясняемой генотипами, варьировал от 48% для полиморфизма C + 1542G до 20% для полиморфизма -2345 2G / 1G, что практически совпадает с данными зарубежных ученых [5].

**Таблица 3.**

**Уровни TAFI в плазме (средние геометрические, 95% ДИ) в соответствии с генотипами C + 1542G и Ala147Thr**

Генотип Ala147Thr	C + 1542G		
	CC	CG	GG
Ала / Ала	78,3 (71,4–85,8) n = 23	58,6 (54,2–63,3) n = 31	35,2 (30,1–41,1) n = 8
Ала / Thr	98,5 (91,1–106,5) n = 31	68,7 (62,8–75,3) n = 23	-
Thr / Thr	114,4 n = 1	89,1 n = 1	-

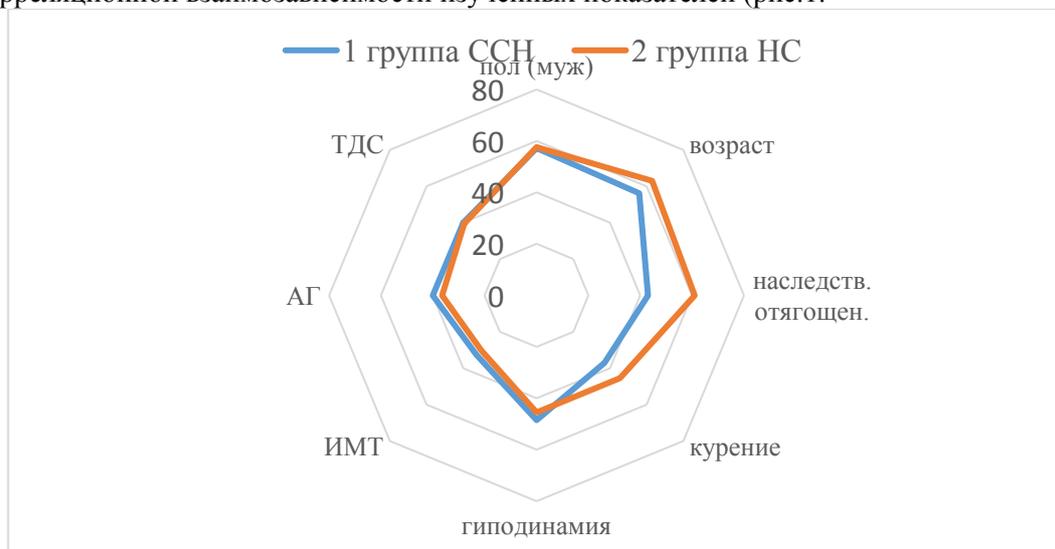
У двух пациентов, несущих комбинацию + 1542CC и 147Thr/Thr, отмечался более высокий уровень TAFI. Однако, следует еще раз подчеркнуть, что эффект одного полиморфизма Ala147Thr неотличим от эффекта гаплотипа, сочетающего полиморфизмы Ala147Thr, T+1583A и -2345 2G/1G из-за сильной ассоциации между 3 полиморфизмами. В модели, предполагающей кодоминантный эффект полиморфизмов на log (TAFI): эффект C+1542G  $P < 10^{-4}$ , эффект Ala147Thr  $P < 10^{-4}$ , взаимодействие  $P = 0,77$  [5]. В нашем же исследовании встречаемость полиморфизма C + 1542G и Ala147Thr уровней TAFI в плазме была следующей (табл. 4).

**Таблица 4.**

**Уровни TAFI в плазме в соответствии с генотипами C+1542G и Ala147Thr у больных ССН и НС**

Генотип Ala147Thr	C + 1542G		
	CC	CG	GG
Ала / Ала	78,3 (71,4–85,8) n = 2	58,6 (54,2–63,3) n = 1	35,2 (30,1–41,1) n = 3
Ала / Thr	98,5 (91,1–106,5) n = 1	68,7 (62,8–75,3) n = 2	-
Thr / Thr	114,4 n = 1	89,1 n = 1	-

Таким образом, из-за обнаружения отсутствующих патологических аллелей в гене TAFI (всего лишь у 6-ти человек) нам пришлось привести данные зарубежных ученых [5,3], где и у них встречаемость всех изученных аллелей невысокая, что подтверждает наличие низкого риска возникновения венозного тромбоза у больных ИБС (ССН и НС). Вероятно, полученный результат исследования связан с малым количеством пациентов, давших информационное согласие на участие в исследовании. В связи с этим, принято заключение о возможном вкладе в развитие ИБС показателя белка TAFI как основного участника коагуляционного каскада. Так, в проведенном нами исследовании определены ведущие факторы риска и представлена оценка корреляционной взаимозависимости изученных показателей (рис.1).



**Рисунок 1. Ведущие факторы риска и представлена оценка корреляционной взаимозависимости изученных показателей**

Исследованием изучено состояние коагуляционного гемостаза больных ССН и НС

В связи с этим, нами были определены изменения в коагуляционном гемостазе больных обеих групп и контрольной группы. Так как, в обеих группах не было различимых показателей по

компонентам гемостаза, мы решили представить средние значения изменений тромбоцитарного гемостаза у больных ССН и НС обеих групп.

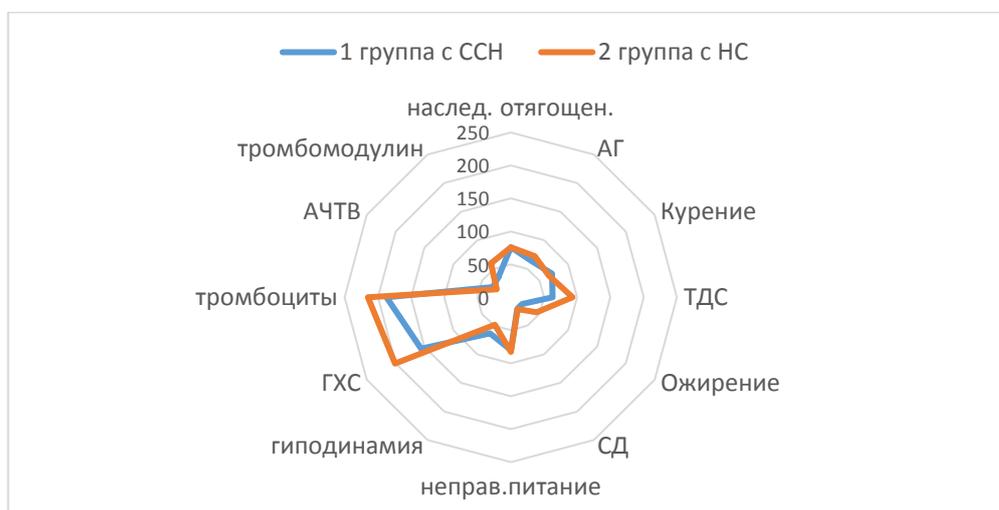
**Таблица 5.**

**Характеристики тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза у респондентов исследования**

Показатели	Здоровые, n=19	Больные, n=68
Тромбоциты ( $10^9/l$ )	$187 \pm 15,2$	$215 \pm 10,3^*$
Агрегация тромбоцитов	$66 \pm 5,1$	$77 \pm 6,1 \pm 15,2$
Время начала ВСК (мин): конец:	$3^3 \pm 0,1$ $4^5 \pm 0,1$	$3^1 \pm 0,1$ $3^6 \pm 0,1$
ПТИ (%)	$70,8 \pm 3,1$	$92,2 \pm 4,2$
АЧТВ ** (сек.)	$31,0 \pm 0,2$	$24,4 \pm 0,9$
Фибриноген (мг/л)	$2,9 \pm 0,2$	$3,7 \pm 0,1$
Гематокрит (%)	$32,3 \pm 1,2$	$37,1 \pm 1,2$
Тромбомодулин (МЕ)	$36,5 \pm 0,4$	$59,2 \pm 2,3$

Согласно некоторым научным исследованиям, степень активации TAFI значительно различается между тромбином, плазмином и комплексом тромбин/тромбомодулин, различные эксперименты показывают, что все они играют роль в физиологической активации TAFI. Результаты характеристик тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза у респондентов нашего исследования показали, что наиболее значимая достоверная разница была по показателям тромбоцитов на  $28 \pm \dots 10^9/l$ , отмечено достоверное снижение АЧТВ на 6,6 сек. Тромбомодулин, активирующий активацию TAFI был значимо недостоверно выше у больных ССН и НС по отношению к группе здоровых на 23 МЕ.

Представленным исследованием определена корреляционная зависимость между факторами риска ИБС и ее клинико-лабораторными показателями, где оказалось, что существует прямая сильная корреляционная связь практически между всеми показателями, кроме слабых связей с показателями ГХС и отчасти ТДС (рисунок 2).



**Рисунок 2. Наличие корреляционной зависимости между факторами риска ИБС и ее клинико-лабораторными показателями**

Основная проблема оценки риска развития ССЗ заключается в разрозненности и разнородности маркеров, используемых в качестве ФР. Имеется большое количество литературных данных по отдельным генам, участвующим в патогенезе ИБС. Также описаны фенотипические признаки, которые учитываются врачами-клиницистами при прогнозировании сердечно-сосудистых событий. Тем не менее, единого подхода, позволяющего анализировать относительно большое количество полиморфных ДНК маркеров в сочетании с наиболее важными фенотипическими характеристиками, в настоящее время не разработано, хотя это

значительно повысило бы эффективность оценки индивидуального риска развития ИБС (6).

**Таблица 6**

**Информация по базисной терапии больных обеих групп**

Группа препаратов	1 группа со ССН, n=35	2 группа с НС, n=33
Нитраты	15 (43%)	29 (88%)
β-адреноблокаторы	28 (80%)	30 (91%)
Антагонисты Са	6 (17,1%)	8 (24,2%)
иАПФ	7 (20%)	9 (27,3%)
АРА II	11 (31,4%)	12 (36,4%)
Антиагреганты	32 (91,4%)	31 (94%)
Статины	15 (43%)	30 (91%)

Расположение в одной плоскости (согласно рис.2) факторов коагуляционного гемостаза, а также наследственной предрасположенности, АГ и курения говорит о возможных тромботических событиях и разработке тактики лечения и профилактических мероприятий для больных НС и ССН. Согласно данным базисной терапии которую получали наши пациенты, оказалось, что в большем проценте случаев больные 1 группы получали антиагреганты (91,4%), БАБ (80%) и нитраты (43%). Во 2 группе пациентов больные с НС получали больше всего антиагреганты (94%), БАБ (91,0%) и нитраты (88%), а также статины (91%).

Количественная характеристика пациентов, потребляющих лекарственные препараты показывает, прием пациентов обеих групп от 2 до 4 препаратов в день в соответствии с клиническими рекомендациями ведения пациентов с ИБС и АГ, в индивидуально указанных дозах (табл.6).

При этом, анализ приема лекарственных средств пациентами обеих групп показал, что врачами соблюдаются стандарты терапии, но переход пациентов из ССН в НС возможно связано с принципами приема лекарственных средств (многокомпонентность терапии), приверженностью к терапии, действием факторов риска на клиническое течение ИБС, приверженность к инвазивным методам лечения и многих других факторов (в частности, полиморфизма генов больных ССН, НС).

Для проведения качественной лекарственной терапии, так называемой фармакогенетической требуется учет генетического полиморфизма, в частности, в нашей работе излишний прием антиагрегантов без учета фибринолитической активности TAFI приведет к нежелательным исходам и изменчивости ранее назначенной терапии, увеличению частоты осложнений от приема антиагрегантов и снижения приверженности к терапии наших пациентов.

**Выводы**

Низкий полиморфизм гена TAFI не оказывает влияния на частоту развития фатальных и нефатальных осложнений (сердечно-сосудистой смерти, повторного ИМ, инсульта) у пациентов с ИМ. Отсутствие патологических аллелей в гене TAFI (всего лишь у 6-ти человек), что совпадает с данными по встречаемости с данными зарубежных ученых, где и у них встречаемость всех изученных аллелей невысокая, что подтверждает наличие низкого риска возникновения венозного тромбоза у больных ИБС (ССН и НС). Согласно данным базисной терапии, которую получали пациенты, оказалось, что в большем проценте случаев больные 1 группы получали антиагреганты (91,4%), БАБ (80%) и нитраты (43%). Во 2 группе пациентов больные с НС получали больше всего антиагреганты (94%), БАБ (91%) и нитраты (88%), а также статины (91%).

1. Цель и часть выполненных задач исследования, положит начало в доказательстве вклада гена TAFI на течение и исход больных с ИБС: со стабильной и нестабильной стенокардии



напряжения. Выявление генетических маркеров риска инфаркта и инсульта являются ключевыми как для прогнозирования риска, так и для потенциального вмешательства с целью предотвращения будущих сердечно-сосудистых событий; Низкая встречаемость полиморфизма гена ТАФИ позволяет врачам проводить не дорогие методы исследования в виде количественной характеристики ТАФИ белка;

2. Определение альтернативных маркеров риска тромбоза и кровотечений путем изучения компонентов фибринолиза предоставит возможность определения тяжести течения, прогноза ИБС и определения дальнейшей лечебной тактики. При назначении антиагрегантной терапии необходимо учитывать содержание в крови компонентов тромбина, тромбомодулина, тромбоцитов крови и АЧТВ. Вместе с факторами коагуляционного гемостаза и наследственной предрасположенности к ним, врач должен обратить внимание на профилактику АГ и курения у больных ССН и ИС.

3. Для проведения качественной лекарственной терапии, так называемой фармакогенетической требуется учет генетического полиморфизма, в частности, как показали исследования, излишний прием антиагрегантов без учета фибринолитической активности ТАФИ приведет к нежелательным исходам и изменчивости ранее назначенной терапии, увеличению частоты осложнений от приема антиагрегантов.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Townsend N. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update 2016
2. Boffa M.B., Reid T.S., Joo E., Nesheim M.E., Koschinsky M.L. Characterization of the gene encoding human TAFI. Thrombin-activable fibrinolysis inhibitor; plasma procarboxypeptidase B)//Biochemistry.-38.-1999.- P. 6547- 6558
3. Зокирова М.Б. Зависимость повышенной концентрации ТАФИ с сердечно-сосудистым риском. XI Международный конгресс «Кардиология на перекрестке наук» 2021г. [Zokirova M.B. Zavisimost' povyshennoy kontsentratsii TAFI s serdechno-sosudistym riskom. XI Mezhdunarodnyy kongress «Kardiologiya na perekrestke nauk» 2021g].
4. Miller S.A., Dykes D.D., Polesky H.F. A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells //Nucleic Acid Res.16.-1988.-1215].
5. M. Henry, H. Aubert, P.E. Morange, I. Nanni, Marie-Christine Alessi, L.Tiret, I.Juhan-Vague. Identification of polymer-phisms in the promoter and the 3' region of the *TAFI* gene: evidence that plasma TAFI antigen levels are strongly genetically controlled //Blood(2001) 97 (7): 2053–2058. <https://doi.org/10.1182/blood.V97.7.2053>
6. Нуриллаева Н.М., Оценка взаимосвязанного влияния полиморфизма генов системы гемостаза и доминирующих факторов риска на раннюю манифестацию ишемической болезни сердца. //Евразийский Союз Ученых (ЕСУ) № 4 (13), 2015 | Медицинские науки. Стр 142-145 [Nurillayeva N.M., Otsenka vzaimosvyazannogo vliyaniya polimorfizma genov sistemy gemostaza i dominiruyushchikh faktorov riska na rannyuyu manifestatsiyu ishemicheskoy bolezni serdtsa. Yevraziyskiy Soyuz Uchenykh (YESU) № 4 (13), 2015 | Meditsinskiye nauki. Str 142-145]
7. Nick Townsend, Lauren Wilson, Prachi Bhatnagar, Kremlin Wickramasinghe, Mike Rayner, Melanie Nichols [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/Cardiovascular%20disease%20in%20Europe%20update) 2016 [//www.ncbi.nlm.nih.gov/https://www.altmetric.com/details/10514271](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/https://www.altmetric.com/details/10514271)
8. <https://news.un.org/ru/story/2021/01/1394212>, WHO,2017
9. <https://podrobno.uz/cat/obchestvo/neuteshitelnaya-statistika-chislo-serdechno-sosudistyx-zabolevaniy-v-uzbekistane-za-5-let-vyroslo-n>

Поступила 20.11.2022