

АННОТАЦИЯ

философия докторы (PhD) ғылыми дәрежесін алу үшін диссертациялық жұмыс тақырыбы: «Ішек микробиотасын диеталық қалпына келтіру кезінде жедел миокард инфарктінен кейін пациенттерде жүрек-тамыр оқиғалары санының төмендеу ықтималдығын зерттеу»

Мамандығы: 8D10100 – Медицина

Ғылыми кеңесші: PhD, National Laboratory Astana, Назарбаев Университеті ДББҰ, Серғазы Шыңғыс Дәулетханұлы

Шетелдік ғылыми кеңесші: м.ғ.д., профессор, Ханты-Мансийск автономиялық округі – Югра, Сургут мемлекеттік университетінің Медицина институты, Ресей, Людмила Васильевна Коваленко

Зерттеудің өзектілігі

Дүниежүзілік денсаулық сақтау ұйымының (ДДСҰ) деректері бойынша, жүрек-қан тамыр аурулары (ЖҚА) жыл сайын шамамен 17,9 миллион адамның өліміне себеп болып, жаһандық өлім-жітім құрылымында жетекші орынды иеленеді. Бұл мәселе табыс деңгейі төмен және орташа елдер үшін ерекше маңызды, мұнда ЖҚА аурушандық пен мезгілсіз өлімнің негізгі себебі болып табылады. Жиі ЖҚА-ның алғашқы клиникалық көрінісі жедел коронарлық синдром (ЖКС) болады. Еуропалық аймақтағы эпидемиологиялық жағдай да алаңдаушылық туғызады: 2019 жылы Еуропалық кардиология қоғамына (ESC) мүше 57 елде жүректің ишемиялық ауруының (ЖИА) 5,8 млн жаңа жағдайы тіркелген, бұл ретте осы елдерде ЖҚА үлесіне әйелдер арасында шамамен 2,2 млн және ерлер арасында 1,9 млн өлім келеді.

Қазақстан Республикасында ЖҚА мәселесі ерекше өткір және теріс динамикамен сипатталады. 2008 жылдан 2018 жылға дейінгі онжылдық кезеңде елдегі қан айналымы жүйесі ауруларының таралуы 2,5 есеге жуық өсіп, 100 мың тұрғынға шаққанда 2755,4 жағдайға жетті. 2021 жылы ел бойынша қан айналымы жүйесі ауруларынан болатын өлім-жітімнің орташа көрсеткіші 100 мың тұрғынға шаққанда 163,14 құрады, алайда Қарағанды облысы сияқты жекелеген өңірлерде ол 325,47 сынды критикалық деңгейге жетті – бұл республикадағы ең жоғары көрсеткіш. 2023 жылғы деректер сақталып отырған шиеленісті растайды: ЖҚА-ның жалпы аурушандығы 100 мың тұрғынға шаққанда 2781,3 жағдайды құрады, оның ішінде 122,1 жағдай – жедел миокард инфарктісі (ЖМИ). Қарағанды облысында ЖМИ аурушандығы одан да жоғары болды – 100 мың тұрғынға шаққанда 145,3 жағдай. Негізінде атеросклероздық процестер мен артериялық тромбоздар жатқан ЖҚА асқынулары өсу үрдісін жалғастыруда.

Диета ішек микробиотасының құрамын да, триметиламин-N-оксидінің (ТМАО) деңгейін де реттеуде негізгі рөл атқарады. ТМАО – ішек микробиотасының метаболиті, миокард инфарктынан (ИМСТ) кейінгі науқастарда жүрек-қан тамыр оқиғаларының (MACE) жоғары қаупімен байланысты. ТМАО (триметиламин-N-оксид) асқорыту жолындағы бактериялар — мысалы, *Clostridium* және *Proteobacteria* — арқылы метаболизденетін диеталық прекурсорлардан (холин, L-карнитин, фосфатидилхолин) түзіледі. Бұл бактериялар три-метиламин (ТМА) түзеді, ал ол бауырда флаavin-монооксигеназа 3 (FMO3) ферментімен тотығады. ТМАО мен жүрек-қан тамыр аурулары (ЖҚА) арасындағы байланыс алғаш рет Hazen және әріптестерімен 2011 жылы анықталды: атеросклерозы бар науқастарда ТМАО деңгейі жоғары болған. Ірі когорттық зерттеулер ТМАО-ның миокард инфаркті, инсульт және MACE (жүрек-қан тамыр оқиғалары) даму қаупін болжайтынын растады (тәуекел коэффициенттері $HR = 1.1–1.5$). ТМАО тромбоциттерді белсендіріп, олардың адгезиясын 30% арттырады және эндотелий қабынуын NLRP3-инфламмасома арқылы күшейтеді. Тышқандарда жүргізілген зерттеулер L-карнитинге бай диета ТМАО деңгейін және атеросклероздық бляшкалардың көлемін 40%-ға арттыратынын көрсетті.

ТМАО-ның әсер ету механизмдері әртүрлі: біріншіден, ол холестериннің макрофагтарда жиналуын арттырып, оларды көбік тәрізді жасушаларға айналдырады — бұл атерогенездің негізгі кезеңі. Екіншіден, ол бауырдағы ABC-тасымалдаушылардың экспрессиясын 25%-ға төмендетіп, холестериннің кері тасымалдануын тежеуі мүмкін. Үшіншіден, ТМАО тотығу стрессі мен фиброзды күшейте отырып, ROS-тәуелді сигналды жолдарды белсендіреді. Ишемиялық жүрек ауруы (ИЖА) бар науқастарда ТМАО деңгейі атеросклероз ауырлығымен ($r = 0.4-0.6$) және MACE даму қаупімен корреляцияланады. Жүрекке стент қоюдан (IMST) кейін ТМАО деңгейі 6 мкмоль/л-ден жоғары болса, 5 жыл ішінде өлім қаупі 2 есе артады. Диссертацияда Kaplan–Meier қисықтары ТМАО мен MACE жиілігінің арасындағы байланысты көрсетіп, оның болжамдық маңыздылығын дәлелдейді.

ТМАО-ның рөлі біржақты емес. Schiattarella және әріптестері оның деңгейі диетаға тәуелді екенін көрсетті: вегетариандықтарда ТМАО деңгейі L-карнитин тұтынуы төмен болғандықтан 50%-ға аз. FMO3 ферментінің генетикалық полиморфизмдері ТМАО деңгейін 20–30%-ға арттырып, тұлғааралық айырмашылықтарға әсер етеді. Қоршаған ортаның ластануы (мысалы, PM2.5 бөлшектері) микробиотаны өзгерту арқылы ТМАО деңгейін 10%-ға көтереді. ТМА-лиаза тежегіштерімен (мысалы, 3,3-диметил-1-бутанол) жүргізілген тәжірибелер ТМАО деңгейін төмендетіп, инфаркттан кейінгі жүрек қызметін жақсартқанын көрсетті.

Тарихи тұрғыда ТМАО алғаш рет 1960 жылдары балық иісін тудыратын метаболит ретінде зерттелді, ал ЖҚА-дегі рөлі тек соңғы жылдары анықталды. Метаболомдық зерттеулер ТМАО мен липидтік маркерлер ($r = 0.3$) арасында корреляция барын көрсетті, бұл оның жүйелік әсерін дәлелдейді. Бұл мәліметтер ТМАО-ның биомаркер және терапиялық нысана ретіндегі әлеуетін қолдайды. Тамақтану рационын мақсатты түрде өзгерту микробиотаны модуляциялап, ТМАО-ның плазмадағы концентрациясын төмендете алатынын растайтын эксперименталды және клиникалық деректер жинақталған. Осы тұрғыда ресвератрол, куркумин және жүзім полифенолдары сияқты өсімдік полифенолдары ерекше қызығушылық тудырады, олар дисбиозды түзету және ТМАО деңгейін төмендету үшін перспективалы агенттер ретінде қарастырылады. Қазақстан Республикасында "Қайнар" жүзім полифенолдарының бірегей концентраты әзірленді, алайда оның ТМАО деңгейіне, NETs белсенділігіне, тотығу стрессінің жағдайына және соның салдарынан ЖМИ-ден кейінгі пациенттерде атеротромбоз бен жүрек-қантамыр оқиғаларының қаупіне ерекше әсері осы уақытқа дейін зерттелмеген. Бұл осы концентратты пайдалана отырып, ішек микробиотасын диеталық ремоделдеудің әлеуетін зерттеуге бағытталған осы зерттеудің жоғары өзектілігін анықтайды, бұл жедел миокард инфарктісін бастан өткерген пациенттерде жүрек-қантамыр асқынуларының қаупін азайтуға мүмкіндік береді.

Ғылыми гипотезалар:

Жедел миокард инфарктісінен (ЖМИ) және тері арқылы коронарлық араласудан (ТКА) кейінгі пациенттерде "Қайнар" жүзім полифенолдарының концентратын пайдалана отырып, ішек микробиотасын диеталық ремоделдеу N-оксид триметиламиннің (ТМАО), жасушадан тыс нейтрофильдік торлардың (NETs) плазмадағы деңгейлерінің және тотығу стрессі маркерлерінің төмендеуіне әкеледі, бұл жиынтығында күрделі қолайсыз жүрек-қантамыр оқиғаларының (MACE) даму қаупін азайтуға ықпал етеді.

Зерттеудің мақсаты:

Жүзім полифенолдарының концентратын пайдалана отырып, ішек микробиотасына диеталық әсер ету арқылы жедел миокард инфарктісін және тері арқылы коронарлық араласуды бастан өткерген пациенттерде қолайсыз жүрек-қантамыр оқиғаларының қаупін азайту әлеуетін анықтау.

Зерттеу міндеттері:

1. Клиникалық зерттеу жағдайында жүзім полифенолдарының концентратын қабылдау аясында ST сегментінің көтерілуімен жүретін миокард инфарктісі (ИМСТ) бар пациенттерде тері арқылы коронарлық араласудан (ТКА) кейін плазмадағы бос радикалдар деңгейін және антиоксиданттық жүйе компоненттерін сандық бағалау.
2. Жүзім полифенолдарының концентратын пайдалана отырып, диеталық араласу кезінде ИМСТ бар пациенттерде ТКА-дан кейін ішек микробиомасының құрамын (салыстырмалы кездесу жиілігі және альфа-эртүрлілік) және ТМАО деңгейінің динамикасын зерттеу.
3. ИМСТ бар пациенттерде ТКА-дан кейін ТМАО деңгейінің динамикасы, плазмадағы тотығу және антиоксиданттық статус параметрлері мен коронарлық артериялардың атеросклероздық зақымдану дәрежесі арасындағы өзара байланысты анықтау.
4. Жүзім полифенолдарының концентратын пайдалана отырып, диеталық араласуды қолданған кезде ИМСТ бар пациенттерде ТКА-дан кейін күрделі қолайсыз жүрек-қантамыр оқиғаларының (MACE: өлім, ЖМҚИ, қайталама МИ, АҚШ, СЖЖ) қаупін азайту ықтималдығын анықтау.
5. Жүзім полифенолдарының концентратын пайдалана отырып, диеталық араласу аясында ИМСТ бар пациенттерде ТКА-дан кейін плазмадағы жасушадан тыс нейтрофильдік торлардың (NETs) деңгейін бағалау және олардың ТМАО деңгейімен, тотығу стрессі маркерлерімен және күрделі қолайсыз жүрек-қантамыр оқиғаларының (MACE) қаупімен өзара байланысын анықтау.

Диссертацияның теориялық және практикалық маңыздылығы:

1. ST сегментінің көтерілуімен жүретін миокард инфарктісінен (ИМСТ) кейін қайталама жүрек-қантамыр оқиғаларының дамуында триметиламин-N-

оксидінің (ТМАО) және ішек микробиотасының рөлі анықталды, бұл атеротромбоз теориясын толықтырады. ТМАО деңгейі бойынша МАСЕ қаупін бағалау әдістемесі әзірленіп, клиникалық практикаға енгізілді.

2. ТМАО-ның тотығу стрессімен ($r=0,454$, $p<0,0049$) және атеросклерозбен ($r=0,569$, $p<0,01$) корреляцияланатыны дәлелденді, бұл тамырлық зақымдануларды түсінуді тереңдетеді. Бұл осы факторларды түзету кезінде МАСЕ қаупін азайтуды ($OR=0,524$, $p<0,05$) негіздеуге мүмкіндік берді.

3. Жүзім полифенолдарының Firmicutes/Bacteroidetes қатынасын ($p<0,021$) және ТМАО-ны (25%-ға, $p<0,01$) төмендетуге әсері теориялық тұрғыдан расталды. Бұл іс жүзінде "Қайнар" концентратын ИМСТ терапиясына қосымша ретінде пайдалану арқылы жүзеге асырылды.

4. Нәтижелер "ішек-жүрек" осі туралы білімді кеңейтеді және Қарағанды қ. "Облыстық медицина орталығы" КМК кардиология бөлімшесінің жұмысына енгізіліп, ИМСТ және тері арқылы коронарлық араласудан кейінгі пациенттердің ұзақ мерзімді болжамын жақсартады.

5. Зерттеу ЖҚА диетотерапиясы саласындағы одан арғы әзірлемелерге негіз болады, ал оның материалдары "Қарағанды медицина университеті" КЕАҚ білім беру бағдарламаларына біріктіріліп, мамандарды даярлауға ықпал етеді.

Зерттеу нәтижелерінің ғылыми жаңалығы:

1. Диеталық араласу арқылы МАСЕ қаупін азайту алғаш рет дәлелденді: ИМСТ және ТКА-дан кейінгі пациенттерде жүргізілген клиникалық зерттеуде "Қайнар" жүзім полифенолдарының концентратын пайдалану ішек микробиотасын ремоделдеу және ТМАО деңгейін азайту есебінен ірі қолайсыз жүрек-қантамыр оқиғаларының ықтималдығын ($OR=0,524$, $p<0,05$) төмендететіні көрсетілді.

2. ТМАО-ның атеросклерозбен жаңа сандық байланысы анықталды: плазмадағы ТМАО деңгейі мен SYNTAX Score бойынша коронарлық артериялардың атеросклероздық зақымдану дәрежесі арасында маңызды корреляция ($r=0,569$, $p<0,01$) анықталды, бұл ИМСТ-тен кейінгі пациенттерде ТМАО-ның қауіп биомаркері ретіндегі рөлін нақтылайды.

3. Микробиотаны түзетудің бірегей тәсілі әзірленді: жүзім полифенолдарының ішек микробиотасының құрамын өзгертіп, Firmicutes/Bacteroidetes қатынасын ($p<0,021$) және ТМАО өндірісін (25%-ға, $p<0,01$) төмендететіні алғаш рет көрсетілді, бұл ЖҚА диеталық профилактикасының жаңа механизмін білдіреді (Авторлық құқық объектісіне құқықтарды мемлекеттік тіркеу туралы куәлік №55196, 26.02.2025 ж.).

4. Полифенолдардың әсерінен тотығу стрессінің динамикасы анықталды: ТМАО деңгейінің төмендеуі тотығу стрессі маркерлерінің (MDA, $r=0,454$, $p<0,0049$; HIF1 α , $r=0,321$, $p<0,031$) азаюымен және ИМСТ-тен кейінгі пациенттерде антиоксиданттық әлеуеттің (QT, $p<0,05$) артуымен қатар жүретіні анықталды, бұл бұрын мұндай контексте сипатталмаған.

5. ТМАО динамикасы негізінде MACE қаупін болжау әдістемесі әзірленіп, тіркелді (Авторлық құқық объектісіне құқықтарды мемлекеттік тіркеу туралы куәлік №57415, 28.04.2025 ж.), ол ИМСТ бар пациенттерде қауіпті стратификациялау үшін клиникалық практикада алғаш рет қолданылды.

Қорғауға ұсынылатын негізгі ережелер:

1. ИМСТ және ТКА-дан кейінгі пациенттерде "Қайнар" жүзім полифенолдарының концентратын пайдалана отырып, диеталық араласу бос радикалдар деңгейін (MDA 18,2%-ға, $p=0,003$) төмендетеді және антиоксиданттық әлеуетті (QT 25,6%-ға, $p<0,005$) арттырады, бұл Қазақстан жағдайында алғаш рет көрсетілді.
2. ИМСТ және ТКА-дан кейінгі пациенттерде "Қайнар" жүзім полифенолдарының концентратын пайдалана отырып, диеталық араласу ішек микробиотасын ремоделдеуге (Firmicutes/Bacteroidetes қатынасының 25,3%-ға төмендеуі, $p=0,002$; альфа-әртүрліліктің 15,2%-ға артуы, $p=0,017$) және ТМАО деңгейінің 28,6%-ға төмендеуіне ($p<0,001$) әкеледі, бұл Қазақстан жағдайында алғаш рет көрсетілді.
3. ИМСТ және ТКА-дан кейінгі пациенттерде ТМАО деңгейі атеросклероздың ауырлығымен (SYNTAX Score I, $r=0,351$, $p=0,002$) және тотығу статусымен (MDA, $r=0,392$, $p=0,008$; QT, $r=-0,315$, $p=0,017$) маңызды түрде байланысты, ал оның "Қайнар" әсерінен төмендеуі атеросклероздық зақымданудың регрессиясына ($\beta=-0,321$, $p=0,012$) ықпал етеді.
4. ИМСТ және ТКА-дан кейінгі пациенттердің "Қайнар" жүзім полифенолдарының концентратын қабылдауы MACE қаупін 45%-ға ($HR=0,55$, $p=0,043$) және MACE жиілігін бақылаудағы 26,0%-ға қарсы 15,6%-ға дейін ($p=0,042$) төмендетеді, бұл ТМАО-ның төмендеуімен ($OR=0,42$, $\leq 4,5$ ммоль/л кезінде, $p=0,030$) байланысты.
5. ИМСТ және ТКА-дан кейінгі пациенттерде "Қайнар" препаратымен диеталық араласу NETs деңгейін төмендетеді (2,3%-ға, $p=0,899$), олар ТМАО-мен ($r=0,412$, $p=0,005$) және MACE қаупімен ($r=0,298$, $p=0,047$) корреляцияланады, бұл жүрек-қантамыр қаупін ($OR=0,524$, $p=0,014$) төмендетеді.

Жұмыстың мақұлдануы

Ғылыми-зерттеу жұмысының тақырыбы «Қарағанды медицина университеті» КЕАҚ Биоэтика комитетінің (№6 хаттама, 07.02.2022 ж., берілген нөмірі №20) (А қосымшасы), «Қарағанды медицина университеті» КЕАҚ Жергілікті биоэтика комиссиясының (№2 хаттама, 20.09.2022 ж., берілген нөмірі №2) және Назарбаев Университеті NLA Жергілікті этика комиссиясының (24.09.2020 ж. шешімі, №05-2020) (Б қосымшасы) мақұлдауын алды.

Жүргізілген зерттеу нәтижелері ғылыми-практикалық конференцияларда баяндалды:

-Халықаралық ғылыми-практикалық конференция 15th Congress of the European Association for Clinical Pharmacology and Therapeutics (EACPT), Афины, Грекия 2022: Dietary remodeling of intestinal microbiota to reduce the number of cardiovascular events in patients after acute myocardial infarction;

-II Халықаралық геномдық және биомедициналық технологиялар форумы «Туғаннан белсенді ұзақ өмір сүруге дейін», Сургут қ., 2022;

-VII Халықаралық ғылыми-практикалық форум «Шипажай -2023», Бурабай;

-X республикалық ғылыми-практикалық конференция «Көпқырлы кардиология. Жетістіктер мен шешілмеген мәселелер». Астана 2023

Жарияланымдар туралы мәліметтер

Диссертация тақырыбы бойынша 6 ғылыми жұмыс жарияланды, оның ішінде:

- Қазақстан Республикасы Ғылым және жоғары білім министрлігінің Ғылым және жоғары білім саласындағы сапаны қамтамасыз ету комитеті ұсынған журналдарда – 3;

- Scopus деректер базасында индекстелетін журналдарда – 2;

- Халықаралық конференциялар материалдарында жарияланған тезистер – 1;

- Авторлық құқықпен қорғалатын объектілерге құқықтарды мемлекеттік тізілімге енгізу туралы куәліктер – 2 (Г қосымшасы).

Зерттеу материалдары мен әдістері

Зерттеу проспективті клиникалық зерттеу форматында орындалды және 2021-2023 жылдар аралығында Қарағанды қаласының кардиологиялық стационары («№2 Көпбейінді аурухана») базасында жүргізілді. Зерттеу нысаны «Qaunar» тағамға биологиялық белсенді қоспасы – құрамында полифенолдар кемінде 20 мг/мл болатын қазақстандық селекциядағы (Каберне Совиньон, Саперави) қара жүзім сорттарының концентраты болды. Зерттеу дизайны «Қарағанды медицина университеті» КЕАҚ Биоэтика комитетінің (№6 хаттама, 07.02.2022 ж. және т.б.) және Назарбаев Университеті NLA Жергілікті этика комиссиясының (24.09.2020 ж. шешімі, №05-2020) мақұлдауын алды және Хельсинки декларациясының қағидаттарына сәйкес жүргізілді.

Зерттеу нысаны «Qaunar» тағамға биологиялық белсенді қоспасы (өнімді мемлекеттік тіркеу туралы куәлік KZ 16.01.98.003.R.001043.11.21, 02.11.2021 ж.) – құрамында полифенолдар кемінде 20 мг/мл болатын қазақстандық селекциядағы қара жүзім сорттарының концентраты болды.

Зерттеу пәні ішек микробиотасының құрамы мен метаболикалық белсенділігінің динамикасы, плазмадағы N-оксид триметиламин (ТМАО) және жасушадан тыс нейтрофильдік торлардың (NETs) деңгейлері, тотығу стрессі мен антиоксиданттық статус көрсеткіштері, коронарлық артериялардың атеросклероздық зақымдану дәрежесі, сондай-ақ "Қайнар" жүзім полифенолдарының концентратын пайдалана отырып, диеталық

араласу аясында ST сегментінің көтерілуімен жүретін жедел миокард инфарктісінен (ИМСТ) және тері арқылы коронарлық араласудан (ТКА) кейінгі пациенттерде күрделі қолайсыз жүрек-қантамыр оқиғаларының (MACE) жиілігі мен предикторлары болды.

Зерттеуге ИМСТ бар, сәтті ТКА-дан өткен 30-75 жас аралығындағы 95 пациент қатысты. Пациенттер екі конверт әдісімен екі топқа рандомизацияланды: негізгі топ (n=45) стандартты терапия аясында "Қайнар" жүзім полифенолдарының концентратын күніне екі рет 15 мл-ден тамақтан 30 минут бұрын 3 ай бойы қабылдады, ал бақылау тобы (n=50) стандартты терапия мен плацебо алды. Пациенттерді іріктеу қатаң қосу (ИМСТ-тен кейінгі стенттеу, 30-75 жас, хаттаманы сақтау қабілеті) және алып тастау (кардиогендік шок, тиімсіз стенттеу, созылмалы/жедел ішек аурулары, жүзімге аллергия, онкологиялық аурулар және т.б.) критерийлеріне сәйкес жүзеге асырылды. Барлық қатысушылар ақпараттандырылған келісімге қол қойды.

Пациенттерді кешенді тексеру үш уақыттық нүктеде жүргізілді: бастапқыда (түскен кезде), 3 айдан кейін (диеталық араласу курсы аяқталғаннан кейін) және 12 айдан кейін (MACE жиілігін бағалау үшін соңғы нүкте). Келесі параметрлер бағаланды:

- Клинико-демографиялық деректер және қауіп факторлары.
- Ішек микробиотасының құрамы: нәжіс үлгілері Illumina MiSeq платформасында 16S рРНҚ генінің V3–V4 аймағын секвенирлеу әдісімен талданды; деректерді биоинформатикалық өңдеу таксономиялық құрамды (салыстырмалы кездесу жиілігі, Firmicutes/Bacteroidetes қатынасы) және альфа-эртүрлілікті (Шеннон, Симпсон индекстері) бағалау үшін QIIME 2 көмегімен жүргізілді.
- N-оксид триметиламин (ТМАО) деңгейі: плазмада сұйықтық хроматографиясы және тандемдік масс-спектрометрия (LC-MS/MS, Agilent 6470) әдісімен анықталды.
- Тотығу стрессі мен антиоксиданттық статус маркерлері: плазмада және/немесе эритроциттерде малоновый диальдегид (MDA), гипоксия-индукцияланатын фактор 1 α (HIF1 α), метилглиоксаль (MG), белоктардың терең тотығу өнімдері (AOPP), қышқылда еритін фракциялар (КЕФ), жасушадан тыс РНҚ және ДНҚ деңгейлері өлшенді. Антиоксиданттық статус (жылдам әсер ететін (Q1), баяу әсер ететін (Q2) антиоксиданттар және жалпы заряд (QT)) e-BQC аппаратында бағаланды.
- Жасушадан тыс нейтрофильдік торлардың (NETs) деңгейі: плазмада миелопероксидаза (MPO) және ДНҚ кешендерін сандық анықтау үшін иммуноферменттік талдау (ELISA) әдісімен анықталды.
- Коронарлық артериялардың атеросклероздық зақымдану дәрежесі: SYNTAX Score I шкаласын пайдалана отырып, ангиографиялық түрде бағаланды. Күрделі қолайсыз жүрек-қантамыр оқиғалары (MACE): барлық себептерден болатын өлім, фатальды емес қайталама миокард инфарктісі, жедел ми қан айналымының бұзылуы (ЖМҚИ), аортокоронарлық шунттау (АКШ) немесе

кайталама ТКА қажеттілігі, созылмалы жүрек жеткіліксіздігінің (СЖЖ) дамуы немесе нашарлауы; 12 айлық бақылау барысында тіркелді.

Деректерді статистикалық өңдеу SPSS Statistics (26.0 нұсқасы) және R (4.3.1 нұсқасы) бағдарламалық жасақтамасын пайдалана отырып жүргізілді. Сипаттамалық статистика әдістері, таралудың қалыптылығын тексеру (Колмогоров-Смирнов, Шапиро-Уилк критерийлері) қолданылды. Топтарды салыстыру үшін сандық деректер үшін Стьюденттің t-критерийі немесе Манн-Уитнидің U-критерийі, ал сапалық деректер үшін хи-квадрат (χ^2) критерийі немесе Фишердің нақты критерийі пайдаланылды. Көрсеткіштердің динамикасы жұптық t-критерийі немесе Уилкоксон тесті арқылы бағаланды. Айнымалылар арасындағы өзара байланыстар Спирмен немесе Пирсон корреляция коэффициенттерін пайдалана отырып талданды. MACE қаупін бағалау үшін Каплан-Майер әдісі бойынша өмір сүру ұзақтығын талдау лог-ранг тестімен қолданылды. Биомаркерлердің (ТМАО, NETs) болжамдық құндылығы ROC-талдау арқылы қисық астындағы ауданды (AUC) есептеумен және Юден индексі бойынша оңтайлы кесу нүктелерін анықтаумен бағаланды. Тәуелсіз предикторларды анықтау және мүмкіндіктер қатынасын (OR) бағалау үшін көптік сызықтық және логистикалық регрессия пайдаланылды. Статистикалық маңыздылық деңгейі $p < 0,05$ деп қабылданды.

Қорытындылар:

1. ST сегментінің көтерілуімен жүретін жедел миокард инфарктісі тарихы бар және "Қайнар" жүзім полифенолдарының концентратын қолданған пациенттерде үш айдан кейін тотығу стрессі маркерлерінің деңгейі айтарлықтай төмендегені байқалды: малоновый диальдегид (MDA) деңгейі 18,2%-ға ($p = 0,003$), гипоксия-индукцияланатын фактор (HIF) 14,5%-ға ($p = 0,012$), метилглиоксаль (MG) 11,3%-ға төмендеді, ал жасушадан тыс нейтрофильдік торлардың (NETs) деңгейі 2,3%-ға төмендеу үрдісі байқалды. Статистикалық маңыздылық деңгейі $p = 0,899$ құрады. Зерттеу нәтижесінде антиоксиданттардың белсенділігі айтарлықтай артты: Q1 — 22,4%-ға, Q2 — 19,8%-ға, QT — 25,6%-ға (маңыздылық деңгейі $p < 0,005$).
2. "Қайнар" концентратын пайдалана отырып, диетаға араласу ішек микробиотасының құрамындағы өзгерістерге әкелді: Firmicutes/Bacteroidetes қатынасы 25,3%-ға ($p = 0,002$ мәні) қысқарды, ал триметиламин-N-оксиді (ТМАО) деңгейі 28,6%-ға ($p < 0,001$ мәні) төмендеді. Бақылау тобында микробиотада статистикалық маңызды өзгерістер байқалмады; бұл ретте ТМАО деңгейі 13,8%-ға ($p = 0,014$ мәні) өсті.
3. ТМАО (корреляция коэффициенті $r = 0,351$; $p = 0,002$), NETs (корреляция коэффициенті $r = 0,335$; $p = 0,0025$) және MDA (корреляция коэффициенті $r = 0,392$; $p = 0,0008$) деңгейлері мен SYNTAX Score I шкаласы бойынша коронарлық артериялардың атеросклероздық зақымдануларының ауырлығы арасында айтарлықтай оң өзара байланыс анықталды. Сондай-ақ QT антиоксиданттық әлеуеті мен атеросклероз дәрежесі арасында кері байланыс анықталды (корреляция коэффициенті $r = -0,315$; $p = 0,0017$). Көптік регрессиялық талдау ТМАО, NETs және MDA деңгейлерінің төмендеуі

атеросклероздық жүктеменің төмендеуімен байланысты екенін растайды ($R^2 = 0,48$).

4. Диеталық араласу "Қайнар" тобында MACE жиілігін 15,6%-ға дейін (7 жағдай) төмендетті, ал бақылау тобында бұл көрсеткіш 26,0% (13 жағдай) болды ($p=0,042$). Бір жылдан кейін MACE болмау ықтималдығы "Қайнар" тобында жоғары болды — 84,4%, бақылау тобында — 74,0% ($p=0,042$). TMAO және NETs қауіп факторлары болды: "Қайнар" тобында олардың төмендеуі ($TMAO \leq 4,5$ мкмоль/л, $NETs \leq 1,5$ OD) MACE қауіпін 58%-ға ($OR=0,42$, $p=0,030$) және 47,6%-ға ($OR=0,524$, $p=0,014$) төмендетті, ал бақылау тобында олардың өсуі ($TMAO \geq 6,0$ мкмоль/л, $NETs \geq 1,5$ OD) қауіпті 2,81 есеге ($OR=2,81$, $p=0,006$) және 2,72 есеге ($OR=2,72$, $p=0,008$) арттырды.

5. "Қайнар" тобында NETs деңгейі төмендеу үрдісін көрсетті (3 айдан кейін 2,3%-ға, $p=0,899$), ал бақылау тобында ол 174%-ға өсті ($p=0,034$). NETs TMAO-мен ($r=0,412$, $p=0,005$), MDA-мен ($r=0,387$, $p=0,009$) және MACE-мен ($r=0,298$, $p=0,047$) корреляцияланады, ал олардың төмендеуі жүрек-қантамыр оқиғаларының қауіпін ($OR=0,524$, $p=0,014$) төмендетеді. NETs-тің болжамдық құндылығы ($AUC=0,78$) оларды қабынуды және MACE қауіпін бағалау үшін пайдалы биомаркер етеді.