

## ВЛИЯНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА *ITGB3* НА ЧАСТОТУ РАЗВИТИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ

Т.Ю. Зотова, Г.И. Мяндина, В.А. Фролов, А.Г. Комарова, А.К. Зотов

ГБОУ ВПО «Российский университет дружбы народов», 117198 Москва, ул. М. Макляя, 8

*Известно, что PLA-полиморфизм интегрина рецептора тромбоцитов гликопротеина GpIIb/IIIa (PLA-полиморфизм гена ITGB3) ассоциирован с риском развития инфаркта миокарда и ишемической болезни сердца, особенно в молодом возрасте. В статье представлены результаты анализа полиморфизма гена ITGB3 у пациентов с острой коронарной недостаточностью. Установлено, что у пациентов — носителей аллеля PLA (генотипы PLA1/PLA2 и PLA2/PLA2) как повышение артериального давления, так и изменение липидного спектра крови в остром периоде течения заболевания можно отнести к особенностям проявления стрессовой реакции. Полученные результаты свидетельствуют о том, что носительство аллеля PLA2 является предиктором осложнений при острой коронарной недостаточности, что необходимо учитывать в клинической практике при проведении адекватной терапии у пациентов этой группы.*

*Ключевые слова:* острая коронарная недостаточность; артериальная гипертензия; гиперхолестеринемия; полиморфизм гена ITGB3; аллель PLA.

### THE INFLUENCE OF *ITGB3* GENE POLYMORPHISM ON THE FREQUENCY OF ARTERIAL HYPERTENSION IN PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROME

T.Yu. Zotova, G.I. Myandina, V.A. Frolov, A.G. Komarova, A.K. Zotov

Russian University of People's Friendship, 117198 Moscow, Russia

*PLA polymorphism of platelet integrin receptor, GpIIb/IIIa glycoprotein, (PLA polymorphism of the ITGB3 gene) is associated with the risk of myocardial infarction and CHD especially in young subjects. We analyzed ITGB3 gene polymorphism in patients with acute coronary insufficiency. It was shown that increased AP and altered blood lipid spectrum in the acute period of disease in carriers of the PLA allele (PLA1/PLA2 and PLA2/PLA2 genotypes) can be regarded as manifestations of stress reaction. The data obtained indicate that the PLA2 allele is a predictor of complications of acute coronary insufficiency. This observation is of importance for the choice of adequate therapy for the patients with this disorder.*

*Key words:* acute coronary insufficiency; arterial hypertension; hypercholesterolemia; ITGB3 gene polymorphism; PLA allele.

Более половины всех смертей больных ишемической болезнью сердца (ИБС) происходит при острых состояниях [1]. Острый коронарный синдром и/или острый инфаркт миокарда с зубцом Q возникает вследствие развития острой коронарной недостаточности, провоцируемой разрывом атеросклеротической бляшки с последующим формированием тромба. Собственно процессы тромбообразования могут как вести к образованию красного окклюзирующего тромба, обуславливающего развитие ОИМ, так и сопровождаться активацией только тромбоцитарного звена гемостаза с формированием белого неокклюзирующего тромба, ответственного за обратимые острые коронарные события [2]. ИБС, являясь, несомненно, этиологически многофакторным заболеванием [3], имеет и генетическую составляющую, реализующуюся через полиморфизм генов-кандидатов, отвечающих за гиперхолестеринемию, атеросклеротическое поражение сосудов, особенности гемостаза и метаболические нарушения в организме. В число генов-кандидатов, присутствие которых в генотипе сопряжено с осложненным течением ИБС, входит ген *ITGB3*, обеспечивающий синтез интегринных рецепторов тромбоцитов при необратимой их активации [4, 5]. Интегрины представляют собой семейство гетеродимерных белков, молекула которых

состоит из ковалентно связанных  $\alpha$ - и  $\beta$ -субъединиц, формирующих трансмембранные белки. Ген, кодирующий гликопротеин GPIIb/IIIa, существует в Европейской популяции в основном в двух вариантах (аллелях) — PLA1 и PLA2. Белки PLA1 и PLA2 различаются по своей биологической активности. Полиморфизм гена *ITGB3* вызван точечной мутацией, которая приводит к замене лейцина на пролин в положении 33 и изменению свойств белка-рецептора. Известно, что наличие мутантного аллеля PLA2 способствует более сильной связи белка-рецептора с фибриногеном. Помимо того что в литературе имеются данные о том, что наличие аллеля PLA2 гена *ITGB3* ассоциировано с риском возникновения инфаркта миокарда [5—8], особенно в молодом возрасте [9, 10], существуют исследования, подтверждающие его участие в осложненном течении ИБС, при котором ИБС сочетается с артериальной гипертензией и гиперхолестеринемией [11].

Цель исследования — сравнить выраженность артериальной гипертензии в процессе реализации острой коронарной недостаточности в группах, различающихся по полиморфизму гена *ITGB3*, с использованием данных анамнеза и основных показателей центральной гемодинамики артериального давления (АД) и частоты сердечных сокращений (ЧСС).

## Материал и методы

При выполнении работы проведен анализ течения заболевания у 61 пациента в возрасте от 49 до 84 лет. Основанием для направления на стационарное лечение (ГКБ им. С.П. Боткина) и обследования являлось прогрессирование ИБС, расцененное как острый коронарный синдром. Генотипирование по гену *ITGB3* проводилось на базе диагностической лаборатории «Диасан» (Москва). Отбор больных осуществляли случайным образом. Все пациенты разделены на 2 группы в зависимости от аллельного распределения гена *ITGB3*: пациенты с генотипом PLA1/PLA1 ( $n = 41$ ) составили 1-ю группу, пациенты с генотипом PLA1/A2 и PLA2/PLA2 ( $n = 20$ ) — 2-ю. ДНК получали из клеток периферической крови, собранной методом сухой капли на бумажный фильтр размером  $30 \times 20$  мм с использованием набора «Цитозин» (Россия) по прилагаемой к набору методике. Полимеразную цепную реакцию проводили с использованием термоциклера «Tepsonal» («Биометра», Германия) и «ДНК-технология» (Россия). Набор праймеров для амплификации ДНК-мишени проводили на основе программы Primer 3 с использованием нуклеотидной последовательности гена *ITGB3* (асс. M32672), приведенной в базе данных Genbank. Критериями формирования острой коронарной недостаточности, помимо данных коронароангиографии, были болевой синдром как отражение нестабильного коронарного кровотока, уровень активности кардиоспецифических ферментов как отражение степени повреждения миокарда, особенности изменения ЭКГ. Данные были обработаны статистически на основе общепринятых методов вариационной статистики с помощью компьютерной программы статистической обработки данных Statistica 6.0. Достоверность различий оценивали по *t*-критерию Стьюдента. Оценку значимости долей различия проводили по методу углового преобразования Фишера. Значимость различий *p* определяли по известному аргументу нормального распределения *U<sub>p</sub>*. Достоверными считали различия при  $p \leq 0,05$ . Учитывая тот факт, что частота формирования и развития всех клинических

Таблица 1. Распределение больных гипертонической болезнью по стадиям в зависимости от полиморфизма гена *ITGB3*

Частота ГБ в группах	1-я группа ( $n = 38$ — 92,68% от общего числа больных)		2-я группа ( $n = 19$ — 95% от общего числа больных)	
	абс.	%	абс.	%
1-й стадии	23	60,53*	4	21,05
2-й стадии	8	21,05	7	36,84
3-й стадии	7	18,42	8	42,11*

Примечание. Здесь и в табл. 2—4: \* —  $p \leq 0,05$ .

форм ИБС зависит от пола и возраста пациентов, мы провели анализ на однородность групп по изучаемым показателям. Средний возраст обследуемых составил  $62,7 \pm 3,42$  года у мужчин и  $62,5 \pm 5,75$  года у женщин с аллелем PLA1 и  $62,6 \pm 3,92$  года у мужчин и  $67,0 \pm 2,77$  года у женщин с аллелем PLA2. В 1-й группе было 65,85% мужчин и 34,14% женщин, во 2-й — 60% мужчин и 40% женщин. Достоверных различий по полу и возрасту не выявлено. У всех больных проводили эхокардиографическое исследование и биохимический анализ крови с определением уровня глюкозы в сыворотке крови и определяли уровень и характер дислипидемии.

## Результаты и обсуждение

У пациентов — носителей разных аллельных вариантов гена *ITGB3* оценивали выраженность гипертонической болезни по систолическому и диастолическому АД, а также динамику показателей АД на фоне проводимого лечения. Гипертонической болезнью, по данным анамнеза, страдали 38 (92,68%) гомозигот по аллелю PLA1 и 19 (95%) носителей аллеля PLA2. Достоверность различий заболеваемости гипертонической болезнью в группах не выявлено, однако пациенты с генотипом PLA1/PLA1 по гену *ITGB3* достоверно чаще страдали гипертонической болезнью 1-й стадии, а у пациентов 2-й группы чаще выявлялись более высокие показатели АД

Таблица 2. Динамика показателей систолического и диастолического АД, ЧСС в зависимости от генотипа пациентов ( $M \pm m$ )

Аллель гена <i>ITGB3</i>	САД, мм рт. ст.			ДАД, мм рт. ст.			ЧСС в минуту		
	1-й день	5-й день	15-й день	1-й день	5-й день	15-й день	1-й день	5-й день	15-й день
PLA1/PLA1	140,3±8,50	130,9±4,10	125,7±2,70	82,3±4,20	77,5±2,68	74,6±2,28	74,4±5,61	63,7±3,20	61,3±2,80
PLA1/PLA2+PLA2/PLA2	152,0±10,80*	141,0±6,50*	126,4±4,30	91,0±6,00*	82,0±3,16	75,9±3,20	79,6±9,80	67,1±3,30	62,7±3,10

Таблица 3. Данные эхокардиографического исследования в исследуемых группах

Показатель	1-я группа ( $n = 41$ )	2-я группа ( $n = 20$ )
Гипертрофия миокарда левого желудочка	31 (75,61%)	13 (65,0%)
Аорта, мм	33,43±1,16	34,10±1,68
Конечно-диастолический размер, мм:		
правого желудочка	27,41±1,82	26,05±2,22
левого желудочка	46,90±1,33	48,1±2,25
левого предсердия	40,04±1,91	40,75±2,08
Толщина, мм:		
межжелудочковой перегородки	13,25±0,57	14,07±1,10
задней стенки левого желудочка	11,53±0,41	11,57±0,87
Фракция выброса, %	56,14±2,07	54,44±4,16

Таблица 4. Показатели липидограммы в исследуемых группах ( $M \pm m$ )

Показатель	1-я группа ( $n = 41$ )	2-я группа ( $n = 20$ )
Холестерин общий, ммоль/л:		
1-е сутки	5,84±0,4	6,1±0,6
15-е сутки	4,73±0,56	5,33±0,57
Триглицериды, ммоль/л:		
1-е сутки	2,02±0,32	2,73±1,04
15-е сутки	1,66±0,33	2,17±0,74
Холестерин липопротеинов низкой плотности, ммоль/л:		
1-е сутки	49,6±8,41	70,6±7,42*
15-е сутки	41,2±7,94	56,6±6,56*
Глюкоза крови, ммоль/л:		
1-е сутки	5,97±0,37	6,57±0,88
15-е сутки	5,59±0,37	5,94±0,62

(табл. 1); достоверность различий в группах выявлена для пациентов с гипертонической болезнью 3-й стадии.

При оценке динамики показателей АД в течение заболевания выявлены достоверно более высокие значения как систолического, так и диастолического АД на 1-е и 5-е сутки госпитализации у носителей аллеля PLA2 гена *ITGB3*, на 15-е сутки отмечена стабилизация величины АД у пациентов как с генотипом PLA1/PLA1, так и с генотипами PLA1/PLA2 или PLA2/PLA2. Полученные данные показывают, что в период обострения заболевания у носителей аллеля PLA2 гена *ITGB3* имеет место более выраженное повышение АД, а учитывая одинаковую частоту гипертонической болезни в анамнезе, повышение АД у пациентов с генотипами PLA1/PLA2+PLA2/PLA2 можно объяснить более выраженной стрессовой реакцией в ответ на формирование острой коронарной недостаточности. ЧСС на 1-е и в 15-е сутки госпитализации были сопоставимы в обеих группах (табл. 2).

Данные эхокардиографии (табл. 3), свидетельствующие об одинаковой степени развития гипертрофии миокарда левого желудочка в обеих группах, также подтверждают это заключение.

Анализ метаболических изменений по данным анамнеза свидетельствует об одинаковой частоте встречаемо-

сти гиперлипидемии в обеих группах (78% в 1-й и 80% во 2-й группе), при том, что при динамическом исследовании липидного спектра и глюкозы можно отметить достоверное различие по уровню липопротеинов низкой плотности на 1-е и 15-е сутки заболевания в группе пациентов с генотипом PLA1/PLA2 или PLA2/PLA2.

## Выводы

Полученные в исследовании данные позволяют сделать вывод, что в группе пациентов — носителей аллеля PLA2 с развивающейся острой коронарной недостаточностью артериальная гипертензия и дислипидемия входят в ряд симптомов стрессовой реакции организма, протекающей по этим показателям отлично от группы пациентов с генотипом PLA1/PLA1. Кроме того, у пациентов с генотипом PLA1/PLA2 или PLA2/PLA2 гена *ITGB3* при отсутствии различий половозрастного состава групп по данным анамнеза наблюдается более тяжелое течение гипертонической болезни. Полученные результаты необходимо учитывать для подбора адекватной терапии в группе пациентов с острой коронарной недостаточностью, протекающей на фоне генотипа PLA1/PLA2+PLA2/PLA2.

## Сведения об авторах:

*Российский университет дружбы народов, Москва*

*Медицинский фак-т*

*Кафедра общей патологии и патологической физиологии*

Зотова Татьяна Юрьевна — д-р мед. наук, проф. кафедры; e-mail: zotovat@mail.ru

Фролов Виктор Алексеевич — д-р мед. наук, зав. кафедрой.

Комарова Анна Григорьевна — канд. мед. наук.

*Кафедра биологии и общей генетики*

Мяндина Галина Ивановна — д-р биол. наук, проф. кафедры.

Зотов Александр Константинович — канд. физ.-мат. наук, доцент.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Кузнецова И.В., Мычка В.Б., Войченко Н.А., Кириллова М.Ю., Оганов Р.Г. Кардиометаболический риск у женщин в пери- и постменопаузе. *Consilium medicum*. 2012; 6: 5—11.
2. Грацианский Н.А. и др. Рекомендации Всероссийского научного общества кардиологов по лечению острого коронарного синдрома без стойкого повышения сегмента ST на ЭКГ. М.; 2003.
3. Данковцева Е.Н., Затеишиков Д.А., Чудакова Д.А., и др. Ассоциация генов — факторов гемостаза с развитием ишемической болезни сердца и манифестацией инфаркта миокарда в молодом возрасте. *Кардиология*. 2005; 1: 17—24.
4. Beer J.H., Pederiva S. Genetics of platelet receptor single-nucleotide polymorphism: clinical implications in thrombosis. *J. Neural Transm*. 2000; 107: 266—72.
5. Di Castelnuovo A., de Gaetano G., Donati M.B., Iacoviello L. Platelet glycoprotein receptor IIIa polymorphism P1A1/P1A2 and coronary risk. a meta-analysis. *Thromb. Haemost.* 2001; 85: 626—33.
6. Пчелина С.Н., Сироткина О.В., Шейдина А.М. и др. Генетические факторы риска развития инфаркта миокарда у мужчин молодого возраста, проживающих в северо-западном регионе России. *Кардиология*. 2007; 7: 29—34.
7. Назаренко Г.И., Клейменова Е.Б., Гущина Н.Н. Лабораторные и генетические маркеры в стратификации риска ишемической болезни сердца. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2009; 8 (1): 35—41.
8. Ridker P.M., Hennekens C.H. et al. PLA1/PLA2 polymorphism of platelet glycoprotein IIIa and risks of myocardial infarction, stroke and venous thrombosis. *N. Engl. J. Md*. 1997; 349: 385—8.
9. Сироткина О.В., Комаров А.Л., Шахматов О.О. и др. Факторы риска тромботических осложнений и прогноз у больных с хронической формой ишемической болезни сердца. *Кардиология*. 2009; 11: 4—10.
10. Bojesen S.E., Juul K., Schnohr P., Tybjaerg-Hansen A., Nordestgaard B.G. Platelet glycoprotein IIb/IIIa P1A2/P1A2 homozygosity associated with risk of ischemic cardiovascular disease and myocardial infarction in young men: *J. Am. Coll. Cardiol*. 2003; 42 (4): 661—7.

11. Зотова Т.Ю., Касапова Е.Н., Мяндина Г.И., Фролов В.А. Генотипирование по генам GPIIb и протромбина пациентов с дислипидемиями, страдающих гипертонической болезнью и ишемической болезнью сердца. *Вестник новых медицинских технологий*. 2007; 14 (2): 43—5.

## REFERENCES

1. Kuznetsova I.V., Mychka V.B., Voychenko N.A., Kirillova M.Yu., Oganov R.G. *Consilium medicum*. 2012; 6: 5—11 (in Russian).
2. Gratsianskiy N.A. et al. The recommendations of the all-Russian scientific society of cardiologists on the treatment of acute coronary syndrome without persistent increase of ST segment on ECG. M.; 2003 (in Russian).
3. Dankovtseva E.N., Zateyshchikov D.A., Chudakova D.A. et al. *Kardiologiya*. 2005; 1: 17—24 (in Russian).
4. Beer J.H., Pederiva S. Genetics of platelet receptor single-nucleotide polymorphism: clinical implications in thrombosis. *J. Neural Transm*. 2000; 107: 266—72.
5. Di Castelnuovo A., de Gaetano G., Donati M.B., Iacoviello L. Platelet glycoprotein receptor IIIa polymorphism P1A1/P1A2 and coronary risk. a meta-analysis. *Thromb. Haemost.* 2001; 85: 626—33.
6. Pchelina S.N., Sirotkina O.V., Sheydina A.M. et al. *Kardiologiya*. 2007; 7: 29—34 (in Russian).
7. Nazarenko G.I., Kleymenova E.B., Gushchina N.N. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. 2009; 8 (1): 35—41 (in Russian).
8. Ridker P.M., Hennekens C.H. et al. PLA1/PLA2 polymorphism of platelet glycoprotein IIIa and risks of myocardial infarction, stroke and venous thrombosis. *N. Engl. J. Med*. 1997; 349: 385—8.
9. Cirotkina O.B., Komarov A.L., Shakhmatov O.O. et al. *Kardiologiya*. 2009; 11: 4—10 (in Russian).
10. Bojesen S.E., Juul K., Schnohr P., Tybjaerg-Hansen A., Nordestgaard B.G. Platelet glycoprotein IIb/IIIa P1A2/P1A2 homozygosity associated with risk of ischemic cardiovascular disease and myocardial infarction in young men: *J. Am. Coll. Cardiol*. 2003; 42 (4): 661—7.
11. Zotova T.Yu., Kasapova E.N., Myandina G.I., Frolov V.A. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy*. 2007; 14 (2): 43—5 (in Russian).

Поступила 08.02.13