
ОСОБЕННОСТИ РЕАЛИЗАЦИИ ОСТРОЙ КОРОНАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ (ОКН) ПРИ ОЦЕНКЕ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА ITGB3

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

Кафедра общей патологии и патологической физиологии
Медицинский факультет
Российский университет дружбы народов
ул. Миклухо-Маклая, 8, Москва, Россия, 117198

Г.И. Мяндина

Кафедра биологии и общей генетики
Медицинский факультет
Российский университет дружбы народов
ул. Миклухо-Маклая, 8, Москва, Россия, 117198

Полиморфизм гена ITGB3 оказывает влияние на особенности реализации острой коронарной недостаточности, определяя исходно различный статус пациентов в зависимости от генотипа по сопутствующим заболеваниям, по характеру течения атеросклеротического процесса в коронарных артериях, по скорости реализации острой коронарной недостаточности, реакцию пациентов на стресс, особенности тромбоцитарно-сосудистого механизма гемостаза, толерантность к лекарственной терапии.

Ключевые слова: острая коронарная недостаточность, полиморфизм гена ITGB3.

Заболевания сердечно-сосудистой системы являются серьезной медицинской и социальной проблемой, что обусловлено, прежде всего, высокой их распространенностью, тенденцией к росту числа больных и высокой инвалидизацией пациентов. По статистике, примерно одна треть смертей в мире приходится на ИБС. Согласно последним данным, опубликованным Американской ассоциацией сердца, смертность от последствий атеросклероза к 2020 году может достичь 60%, несмотря на широкое применение гиполипидемических, антиангинальных и гипотензивных препаратов. Более половины всех смертей, наблюдающихся при ИБС, происходит при острых состояниях, т.е. от острых расстройств коронарного кровообращения [1]. Клинически острые расстройства коронарного кровообращения проявляются в виде острого коронарного синдрома (ОКН) или развитием острого инфаркта миокарда (ОИМ). Основным морфологическим субстратом для развития ОКС или ОИМ является разрыв атеросклеротической бляшки с развитием тромбоза и ангиоспазма, которые отвечают за формирование нестабильного коронарного кровотока и обуславливают развитие острой коронарной недостаточности. Собственно процессы тромбообразования могут вести как к образованию красного окклюзирующего тромба, обеспечивающего развитие острого инфаркта миокарда, так и сопровождаться активацией только тромбоцитарного звена гемостаза с формированием белого неокклюзирующего тромба [2].

С другой стороны, формирование ИБС зачастую обусловлено наследственной предрасположенностью и имеющимися факторами риска развития сердечно-сосу-

дистых заболеваний. Наследственная предрасположенность к ИБС и осложненному течению заболевания наиболее часто вызвана точечными мутациями в геномной ДНК [5, 6]. По данным литературы предрасположенность к целому ряду осложнений сердечно-сосудистых заболеваний, к которым можно отнести острую коронарную недостаточность, можно рассматривать в ракурсе наличия полиморфизма генов — кандидатов, к которым относится и ген ITGB3, обеспечивающий синтез интегриновых рецепторов тромбоцитов при необратимой их активации. Учитывая тот факт, что формирование тромба на фоне дестабилизации атеросклеротической бляшки и сопутствующей ей дисфункции эндотелия является ключевым событием в развитии острой коронарной недостаточности, изучение генетических факторов гемостаза представляет несомненный интерес. С этой точки зрения особую значимость имеет изучение полиморфизма гена ITGB3, кодирующего бета-субъединицу интегринового рецептора тромбоцитов. Наличие противоречивых сведений о влиянии генетических факторов на риск развития ИБС и ее осложнений предопределяет актуальность проводимого исследования.

Материалы и методы. При выполнении работы проведен анализ течения заболевания у 61-го пациента в возрасте от 49 до 84 лет. Все пациенты госпитализированы в ГКБ им. С.П. Боткина нарядами скорой медицинской помощи. Основанием для направления на стационарное лечение и обследование являлось прогрессирование ИБС. Всем пациентам на догоспитальном этапе установлен диагноз острого коронарного синдрома. Генотипирование по гену ITGB3 проводилось на базе диагностической лаборатории «Диасан» г. Москвы. 36 пациентам выполнена КАГ. Отбор больных в исследование проводился случайным образом. Все пациенты разделены на 2 группы в зависимости от аллельного распределения гена ITGB3, выявленные носители гомозиготного генотипа PLA2/PLA2 (3 человека) были включены во вторую группу, учитывая их малочисленность. Получение ДНК осуществлялось из клеток периферической крови, собранной методом сухой капли на бумажный фильтр размером 30×20 мм с использованием набора «Цитолизин» (Россия) по прилагаемой к набору методике. Полимеразную цепную реакцию (ПЦР) проводили с использованием термоциклера «Trepsonal» (Биометра, Германия) и «ДНК-технология» (Россия). Набор праймеров для амплификации ДНК-мишени проводили на основе программы «Pramer 3» с использованием нуклеотидной последовательности гена ITGB3 (асс. M32672), приведенной в базе данных Genbank.

Полученные результаты. Учитывая противоречивость данных о роли гена ITGB3 в развитии и течении ИБС, в задачу нашей работы входило проведение сравнительного анализа распределения аллельных вариантов гена ITGB3 у пациентов с острой коронарной недостаточностью.

Полученные результаты (табл. 1) позволяют утверждать, что в сравнении с частотными характеристиками встречаемости мутантного аллеля PLA2 гена ITGB3 по г. Москва в проведенном исследовании отмечается тенденция к росту частоты мутантного аллеля PLA2 у пациентов с ОКС, но данная частота вполне сопоставима с частотой данного аллеля у больных с хроническими формами ИБС в сочетании с гипертонией и гиперхолестеринемией [4].

Таблица 1

**Распределение полиморфизмов гена ITGB3 у пациентов с ОКН
в сравнении с популяционными данными и данными других исследований**

Группа	PLA1/PLA1 (N = 41)		PLA1/PLA2 (N = 17)		PLA2/PLA2 (N = 4)		Всего	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Пациенты с ОКН (собственное исследование)	41	67,2	17	27,9	3	4,9	61	100
Популяция Москвы	NA	76	NA	22	NA	2	NA	100
Пациенты с хроническими формами ИБС	68	63	40	37	0	0	108	100
Пациенты с острым инфарктом миокарда	68	78,2	18	20,7	1	1,1	87	100

Примечание: N — количество человек в группе; NA — неприменимо.

Учитывая тот факт, что частота формирования и развития всех клинических форм ИБС зависит от пола и возраста пациентов, нами был проведен анализ на однородность групп по изучаемым показателям. С генотипом PLA1/PLA1(41) в исследовании было 27 мужчин и 14 женщин. С генотипом PLA1/PLA2+PLA2/PLA2 (N = 20) было 12 мужчин и 8 женщин. Средний возраст обследуемых составил $62,7 \pm 3,42$ лет у мужчин и $62,5 \pm 5,75$ лет у женщин с генотипом PLA1/PLA1 и $62,6 \pm 3,92$ лет у мужчин и $67,0 \pm 2,77$ лет у женщин, носителей аллеля PLA2. Таким образом, включенные в исследование больные существенно не отличались по полу и возрасту, что позволяет нам выявленные далее анализируемые отличия связывать собственно с генотипом, а не с разницей в половозрастном составе в группах. Далее нами была проанализирована длительность обострения ИБС в зависимости от полиморфизма изучаемого гена (табл. 2).

Таблица 2

Ухудшение течения ИБС во времени

Генотип по гену ITGB3	Количество пациентов с обострением в течение:							
	часов		дней		недель		месяцев	
	N	%	N	%	N	%	N	%
PLA1/PLA1 (N = 41)	11	26,82	25	60,98*	4	9,76	1	2,44
PLA1/PLA2+PLA2/PLA2 (N = 20)	13	65,0*	4	20	2	10	1	5

Примечание: Достоверность отличия * $p \leq 0,05$.

Анализ данных табл. 2 позволяет говорить о влиянии различных форм генотипа и на длительность текущего обострения. Наличие мутантного аллеля PLA2 гена ITGB3 сопряжено с достоверно более быстрой динамикой процесса (часы), в то время как у пациентов с генотипом PLA1/PLA1 гена ITGB3 отмечены достоверно более медленные темпы формирования острого коронарного синдрома. Данные табл. 3 демонстрируют, что характеристики обострения значительно зависят от характера генома по изучаемому гену, особенно по встречаемости исходной сердечной недостаточности, болевому синдрому и числу пациентов с повышенным АД при поступлении. В целом присутствие аллеля PLA2 гена ITGB3 обеспечивало более стремительное развитие острой коронарной недостаточности, возможно за счет развития толерантности к проводимой терапии (табл. 4, 5).

Таблица 3

Критерии перехода ИБС в острую стадию заболевания

Показатель	PLA1/PLA1 (N = 41)		PLA1/PLA2+PLA2/PLA2 (N = 20)	
	абс.	%	абс.	%
Изменения на ЭКГ				
Преходящая ишемия	18	43,90	11	55
Острая стадия повреждения миокарда	1	2,44	4	20*
Число пациентов с повышением активности кардиоспецифических ферментов в крови				
АСТ (0—45 ед/л)	3	7,30	5	25*
АЛТ (0—35 ед/л)	2	4,88	2	10
КФК (45—235 ед/л)	5	12,20	4	20
ЛДГ (80—450 ед/л)	4	9,76	3	15
Число пациентов с болевым синдромом	30	73,17	20	100*
Количество пациентов с повышенным АД при поступлении	16	39,02	14	70*
Проявления НК	15	36,5	13	65*

Примечание: Достоверность отличия * $p \leq 0,05$.

Таблица 4

Объем проводимой терапии у пациентов до госпитализации в зависимости от полиморфизма гена ITGB3

Группы лекарственных препаратов	PLA1/PLA1 (N = 41)		PLA1/PLA2 + PLA2/PLA2 (N = 20)		Up	P
	N	%	N	%		
Нитраты	21	51,21%	16	80%*	1,86	$\leq 0,025$
β -адреноблок.	21	51,21%	17	85%*	2,74	$\leq 0,025$
Аспирин	15	36,58%	12	60%*	1,73	$\leq 0,05$
И-АПФ	20	48,78%	17	85%*	2,93	$\leq 0,025$
Антагонисты Ca ²⁺	2	4,88%	11	55%*	4,50	$\leq 0,025$
Мочегонные	3	7,32%	2	10%	0,10	$\geq 0,05$

Примечание: Up — аргумент нормального распределения при угловом преобразовании Фишера на уровне одностороннего критерия: * $p \leq 0,05$ и двустороннего критерия * $p \leq 0,025$.

Таблица 5

Количество групп применяемых препаратов у пациентов в зависимости от полиморфизма гена ITGB3

Количество групп препаратов	PLA1/PLA1 (N = 41)		PLA1/PLA2 + PLA2/PLA2 (N = 20)		Up	P
	N	%	N	%		
Одна группа	13	31,70%	0		NA	NA
Две группы	21	51,22%	0		NA	NA
Три группы	3	7,32%	10	50%*	3,75	$\leq 0,05$
Четыре группы	3	7,32%	6	30%*	2,24	$\leq 0,05$
Пять групп	1	2,43%	4	20%*	2,26	$\leq 0,05$

Примечание: Up — аргумент нормального распределения при угловом преобразовании Фишера на уровне одностороннего критерия: * $p \leq 0,05$, NA — неприменимо.

Так, у пациентов — носителей гомозиготного генотипа PLA1/PLA1 — в качестве базового лечения преобладала терапия из одной или комбинация из 2 групп

препаратов. Пациентам с гетеро- и гомозиготным генотипами по аллелю PLA2 гена ITGB3 в качестве базовой терапии назначалось лечение из 3 и более групп лекарственных препаратов, в то время как монотерапия не использовалась совсем.

Таким образом, на основании полученных данных можно сделать заключение, что у пациентов с ОКН, носителей мутантного аллеля PLA2 гена ITGB3, выявлена более высокая потребность в приеме антиангинальных и гипотензивных лекарственных средств, существует необходимость в комбинации трех и более групп лекарственных препаратов. Данный факт свидетельствует о том, что у этой категории пациентов течение ИБС исходно носит более агрессивный характер, что вполне согласуется с данными, полученными другими авторами [4]. Таким образом, на основании анализа клинико-anamnestических данных у пациентов из 2-й группы достоверно чаще отмечался болевой синдром при госпитализации, обострение протекало на фоне артериальной гипертензии. В качестве базисной терапии эти пациенты нуждались в приеме трех и более групп лекарственных препаратов. Признаки сердечной недостаточности в данной группе также наблюдались достоверно чаще.

Нами также проведен анализ исходов ОКН. По результатам клинико-лабораторного обследования 54 пациентам установлен диагноз нестабильной стенокардии. Среди них носители гомозиготного генотипа PLA1/PLA1 составили 38 человек (92,68%), гетерозиготного генотипа PLA1/PLA2 — 14 человек (82,35%) и носителей гомозиготного генотипа PLA2/PLA2 — 2 человека (66,67%). У 5 человек диагностирован Q-образующий инфаркт миокарда, среди них 1 пациент с генотипом PLA1/PLA1 (2,44%), 3 пациента с генотипом PLA1/PLA2 (17,65%) и 1 пациент с генотипом PLA2/PLA2 (33,33%). Q-необразующий инфаркт миокарда выявлен у 2 человек — гомозигот по аллелю PLA1 (4,88%), что составило 3,28% от всех исследуемых пациентов. Таким образом, на основании данных табл. 6 установленный диагноз нестабильной стенокардии встречался достоверно чаще, чем другие формы острой коронарной недостаточности в обеих исследуемых группах. Клинические проявления ОКН в исследуемых группах были достаточно однородны, однако у носителей аллеля PLA1 гена ITGB3 в 92,68% случаев выставлен диагноз — нестабильная стенокардия. У пациентов — носителей мутантного аллеля PLA2 гена ITGB3 отмечается более частая встречаемость необратимых ишемических повреждений миокарда в виде инфаркта миокарда. У пациентов данной группы чаще наблюдаются как электрокардиографические признаки в виде острой стадии повреждения миокарда, так и у достоверно большего числа пациентов отмечалось повышение активности кардиоспецифических ферментов в крови в первые сутки поступления в стационар. Учитывая значительные различия в исходах острой коронарной недостаточности при различных генотипах по гену ITGB3 весьма актуальной задачей было изучение коронарного кровообращения в исследуемых группах. Так, у пациентов с генотипами PLA1/PLA2+PLA2/PLA2 по данным табл. 6 чаще встречалось множественное поражение КА, при том что степень стенозирования коронарных артерий была выше у пациентов с генотипом PLA1/PLA1.

Число измененных коронарных артерий в зависимости от полиморфизма гена ITGB3

Поражение артерий	PLA1/PLA1 (N = 21)	PLA1/PLA2 + PLA2/PLA2 (N = 15)
Однососудистое	6 (28,5%)	2 (13,3%)
Двухсосудистое	2 (13,3%)	1 (6,6%)
Трехсосудистое	7 (46,6%)	4 (26,6%)
Четырехсосудистое	4 (19,0%)	5 (33,3%)
Пятисосудистое	2 (9,5%)	3 (20,0%)
Шестисосудистое	0	1 (6,6%)
Среднее количество пораженных артерий	2,76	3,47

Примечание: Достоверность отличия* $p \leq 0,05$.

Изучение особенностей гемостаза в исследуемых группах позволило установить, что у пациентов с генотипом PLA1/PLA2+PLA2/PLA2 по данным клинического анализа крови уровень тромбоцитов крови был достоверно выше, чем у пациентов гомозигот по аллелю PLA1 гена ITGB3 ($288,16 \pm 39,4$ против $233,49 \pm 16,05$). По данным коагулограммы, выполненной на фоне стандартной терапии гепарином в течение 4 дней от начала госпитализации, под контролем времени свертываемости крови (ВСК) в группе пациентов с аллелем PLA2 гена ITGB3 наблюдается достоверное удлинение АЧТВ, что, по нашему мнению, и создает объективные предпосылки для формирования белого тромбоцитарного тромба, отвечающего за формирование обратимых форм острого коронарного синдрома.

В целом, в результате проведенного исследования, выявлены различия в механизмах реализации ОКН у пациентов с полиморфизмом гена ITGB3. Так, у пациентов, носителей аллеля PLA2 создаются предпосылки к более ранней и частой реализации ОКН с преобладанием обратимых форм заболевания за счет возможности формирования белого тромбоцитарного тромба. К факторам реализации ОКН у пациентов с мутантным аллелем PLA2 гена ITGB3 может быть отнесена гипертоническая болезнь. Развитие острых коронарных событий происходит при меньшей степени стенозирования коронарных артерий, но при большем числе стенозированных коронарных сосудов.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] *Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я.* Сердечно-сосудистые заболевания в Российской Федерации во второй половине XX столетия: тенденции, возможные причины, перспективы // Кардиология. — М., 2000. — № 6. — С. 4—8.
- [2] *Грацианский Н.А.* Нестабильная стенокардия — острый коронарный синдром. Некоторые новые факты о патогенезе и их значение для лечения // Кардиология. — М., 1996. — № 11. — С. 4—16.
- [3] *Сироткина О.В., Баженова Е.А., Беркович О.А., Пчелина С.Н.* Сочетанное носительство аллельных вариантов генов системы тромбообразования как фактор риска развития инфаркта миокарда у мужчин молодого возраста // Материалы конгресса «Российская кардиология: от центра к регионам». Приложение 2. Кардиоваск. тер. и проф. — 2004. — 4. — С. 447—448.

- [4] *Зотова Т.Ю., Касапова Е.Н., Мяндина Г.И., Фролов В.А.* Генотипирование по генам GPIIa и протромбина пациентов с дислипидемиями, страдающих гипертонической болезнью и ишемической болезнью сердца // Вестник новых медицинских технологий. — 2007. — Т. XIV. — № 2. — С. 43—45.
- [5] *Samani N.J., Lodwick D.* Glycoprotein IIa polymorphism and risk of myocardial infarction // *Cardiovasc. Res.* — 1997. — Vol. 33; 3. — P. 693— 697.
- [6] *Weiss E.J., Bray P.F., Tayback M. et al.* A polymorphism of a platelet glycoprotein receptor as an inherited risk factor for coronary thrombosis // *N. Engl. J. Med.* — 1996. — Vol. 334. — P. 1090.

PARTICULAR FEATURES OF THE DEVELOPMENT OF ACUTE CORONARY INSUFFICIENCY IN PATIENTS WITH ITGB3 POLYMORPHISM

**T.Ju. Zotova, A.G. Komarova,
A.K. Zotov, V.A. Frolov**

Department of general pathology and pathophysiology
Peoples' Friendship University of Russia
Miklukho-Maklaya str., 8, Moscow, Russia, 117198

G.I. Myandina

Department of Biology and General Genetics
Peoples' Friendship University of Russia
Miklukho-Maklaya str., 8, Moscow, Russia, 117198

ITGB3 polymorphism affects some particular features of acute coronary insufficiency (ACI) and initially determines different patients' condition according to the genotype of comorbidity, characteristics of atherosclerotic process in the coronary arteries, speed of the development of ACI, patient's response to stress, platelet-vascular hemostasis mechanism, tolerance to drug therapy.

Key words: acute coronary insufficiency (ACI), ITGB3 polymorphism.