

Кубанова А.П., Зотова Т.Ю., Азова М.М., Аит Аисса А., Гигани О.О.

Ассоциация полиморфизма PLA1/PLA2 гена ITGB3 с особенностями развития и клинического течения артериальной гипертензии

Российский Университет дружбы народов, медицинский институт, Москва

Kubanova A.P., Zotova T.Y., Azova M.M., AitAissa A., Gigani O.O.

Association of PLA1/PLA2 ITGB3 gene polymorphism with progression and clinical course of hypertension

Резюме

В двух группах, сформированных в зависимости от генотипа по гену ITGB3, анализировались особенности формирования, реализации и лечения артериальной гипертензии у пациентов с изолированной АГ и при ее сочетании с метаболическим синдромом. Выявлены достоверно значимые различия в анализируемых группах по уровню систолического и диастолического АД, по характеру развития сопутствующей патологии, проводимого лечения и характеру ночного снижения АД.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, метаболический синдром, полиморфизм гена интегрин-бета 3 (ITGB3), аллель PLA2

Summary

The features of the formation, implementation and medical care of arterial hypertension in patients with isolated AH and its combination with the metabolic syndrome were analyzed in two groups formed according to the ITGB3 genotype. There were discovered significant differences in the systolic and diastolic blood pressure, the nature of pathology progress, provided treatment and nature of night-time decrease in blood pressure.

Keywords: arterial hypertension, metabolic syndrome, polymorphism of integrin- beta 3 (ITGB3) gene, PLA2allele

Введение

В последнее время пристальное внимание обращено на проблему исследования роли наследственных факторов в развитии сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений. К генам-кандидатам, определяющим именно характер развития осложнений при АГ, относится и ген ITGB3 [1,2,3], обеспечивающий синтез тромбоцитарных рецепторов и участвующий в тромбообразовании.

Интегрины являются трансмембранными гликопротеинами, осуществляющими рецепторную функцию. Ген ITGB3 кодирует б3-субъединицу интегрина рецептора и локализован в длинном плече 7 хромосомы. Данный ген существует в Европейской популяции 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 аминокислоты лейцин на пролин в 33-м положении и изменению свойств рецептора. В литературе имеются данные об ассоциации аллеля PLA2 с риском возникновения инфаркта миокарда [2,4,9], коронарным тромбозом стента, инсультом [10]. Также показано, что наличие аллельного варианта 33Pго, обозначаемого

как PLA2, является фактором риска развития акушерской патологии: нарушения имплантации, развития гестоза, плацентарной недостаточности [11], склонности к инвазивному росту при онкологических процессах [7], отмечено нарастание частоты аллеля PLA2 при сочетании ИБС с артериальной гипертензией [7].

Согласно результатам проведенных нами ранее исследований [1,5], носители аллеля PLA2 имеют достоверно более высокие показатели как систолического, так и диастолического артериального давления при сочетании артериальной гипертензии с ИБС, эти больные требуют многокомпонентной терапии и больших доз препаратов, относящихся к различным группам антигипертензивных средств, а также большей продолжительности лечения для стабилизации артериального давления [1,3,5]. В связи с этим представляется актуальным изучение особенностей течения изолированной артериальной гипертензии без сочетанной патологии с ишемической болезнью сердца и в сочетании с метаболическим синдромом.

Цели исследования: определить встречаемость полиморфизма PLA1/PLA2 гена ITGB3 у пациентов с изолированной артериальной гипертензией и с АГ, развива-

ющейся в рамках метаболического синдрома; сравнить особенности клинического течения АГ с учетом данных анамнеза; провести анализ сочетанной патологии и проводимой терапии в двух группах, различающихся по наличию аллеля PLA2 гена ITGB3.

Материалы и методы

В исследование включены 50 человек с артериальной гипертензией, которые являются пациентами ГП №31 г.Москвы. У 25 из них была установлена изолированная АГ, у 25 – артериальная гипертензия наблюдалась в рамках метаболического синдрома. Метаболический синдром установлен согласно рекомендациям экспертов Всероссийского научного общества кардиологов по диагностике и лечению метаболического синдрома (Второй пересмотр, 2009 г.) при наличии 3 критериев: 1 основного и 2 дополнительных. Основной критерий – центральный (абдоминальный) тип ожирения – окру-

жность талии (ОТ) более 80 см у женщин и более 94 см у мужчин. Дополнительные критерии: уровень АД >140 и 90 мм рт.ст. или лечение АГ препаратами [6]. Всем пациентам проведен пероральный тест на определение толерантности к углеводам. Критерием исключения из анализируемых групп являлось наличие сопутствующей патологии, способной изменить характер течения артериальной гипертензии. В частности, в исследование не включались пациенты с сопутствующей ИБС. В качестве метода исследования генного полиморфизма гена ITGB3 использована полимеразная цепная реакция с детекцией продуктов амплификации методом горизонтального электрофореза в агарозном геле. Материалом для исследования являлась ДНК, выделенная из образцов венозной крови с использованием реагентов НПФ «Литех». В зависимости от генотипа по изучаемому гену были сформированы 2 группы: 1-я группа была представлена гомозиготами с генотипом PLA1/PLA1 (n=37),

Таблица 1. Частоты генотипов и аллелей по гену ITGB3 в группах пациентов с артериальной гипертензией.

		n=50	пациенты с изолированной АГ, n=25	пациенты с АГ в рамках МС, n=25	Популяция [67]	
Генотипы (%)	PLA1/PLA1 (n=37)	74	84**	64**	76	** $\chi^2 = 1,44; p \leq 0,07$
	PLA1/PLA2 (n=13)	26	16#	36#	22	# $\chi^2 = 1,44; p \leq 0,07$
	PLA2/PLA2 (n=0)	0	0	0	2	
Аллели (%)	PLA1	0,87	0,92	0,82	84	
	PLA2	0,13	0,08	0,18	16	

Таблица 2. Особенности анамнеза и развития артериальной гипертензии в зависимости от генотипа по гену ITGB3.

Признаки	Генотип PLA1/PLA1 n=37 (группа1)	Генотип PLA1/PLA2 n=13 (группа2)
Пол	Ж-86%, М-14%	Ж-92%, М-8%
Возраст, лет	65,24±1,16	63,23±1,96
ИМТ, кг/м ²	29,15±0,4	28,46±0,36
ОТ, см	99±1,25	99,77±2,19
повышение гликемии, лет	3,35±0,83	3,08±0,7
Гликемия	5,1±0,14	5,3±0,26
Метаболический синдром	43,2%	69,42%*
заболевания щитовидной железы	11%	23%
заболевания опорно-двигательного аппарата	49%	46%
Заболевания мочевыделительной системы	30%	15%
заболевания нервной системы (ЦВБ)	30%	15%
заболевания сосудов (ВРВ)	27%	8%
новообразования	32%	62%*
Аллергические реакции	19%	0%
наследственность по ССЗ[*]	43%	31%
Изменения в общем анализе мочи	19%	15%

Где *- $p \leq 0,05$, *-развитие ранних осложнений сердечно-сосудистых заболеваний у близких родственников (у мужчин <55 лет, у женщин <65лет).

Таблица 3. Гипотензивная терапия в исследуемых группах.

Терапия	Генотип PLA1/PLA1 n=37 (группа1)	Генотип PLA1/PLA2 n=13 (группа2)
блокаторы РААС	57%	38%
ингибиторы АПФ	41%	62%
блокаторы Ca ²⁺ каналов	30%	46%
β-блокаторы	24%	46%
диуретики	43%	85%*
антиагреганты	49%	85%*
Производные имидазола	8%	38%*
терапия 1 препаратом	27%	8%*
терапия 2 препаратами	19%	8%
терапия 3 препаратами	19%	15%
терапия 4 препаратами	16%	23%
терапия 5 препаратами	5%	8%
терапия 6 препаратами	14%	38%*

Где * $p \leq 0,05$

вторая группа – гетерозиготами PLA1/PLA2 (n=13). Пациентов с генотипом PLA2/PLA2 выявлено не было. Всем пациентам было проведено суточное мониторирование артериального давления (СМАД). Данные СМАД были обработаны с помощью программы EZDoctor. Статистическая обработка полученных данных проведена с использованием углового преобразования Фишера, для количественных признаков был использован критерий Стьюдента. Значения считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$ и $p \leq 0,1$.

Результаты и обсуждение

Данные, отражающие распределение частот аллелей и генотипов по гену ITGB3 представлены в табл.1. В настоящем исследовании не было обнаружено гомозигот по аллелю PLA2. При анализе результатов генетического исследования выявлена тенденция к увеличению частоты генотипа PLA1/PLA2 у пациентов с МС ($p \leq 0,1$), и, соответственно, частоты аллеля PLA2 (0,18 против 0,08).

Среди пациентов с генотипом PLA1/PLA1 было 86% женщин и 14% мужчин, с генотипом PLA1/PLA2 – 92% женщин и 8% мужчин, средний возраст в первой группе составил $65,24 \pm 1,16$ лет, во второй – $63,23 \pm 1,96$ лет (табл.2). Следовательно, включенные в исследование больные существенно не отличались по полу и возрасту, что позволяет нам выявленные и анализируемые отличия связывать собственно с генотипом, а не с разницей в половозрастном составе групп. Далее были рассмотрены данные по сопутствующей патологии, в результате чего было выявлено достоверное нарастание частоты возникновения метаболического синдрома при наличии в генотипе аллеля PLA2 гена ITGB3. Также среди пациентов второй группы отмечено достоверное увеличение частоты возникновения новообразований (по данным анамнеза), что соответствует литературным данным [7,11].

При сравнении характера проводимой гипотензивной терапии (табл.3) отмечено достоверно более частое назначение 6 гипотензивных препаратов у пациентов с

генотипом PLA1/PLA2 ($p \leq 0,05$), прослеживается тенденция к назначению большего числа групп препаратов за счет достоверного увеличения терапии диуретиками, антиагрегантами, производными имидазола ($p \leq 0,05$) и к более частому приему пациентами второй группы β-блокаторов, блокаторов Ca²⁺ каналов, ингибиторов АПФ. У пациентов первой группы чаще применялись блокаторы РААС. В целом, подтверждается полученный в проведенных ранее исследованиях вывод о необходимости назначения большего количества препаратов пациентам, в генотипе которых присутствует аллель PLA2 гена ITGB3, что позволяет обсуждать возможность развития резистентности к проводимой терапии, которая, по данным литературы, достоверно установлена только для аспирина [1,5].

При проведении сравнительного анализа основных суточных параметров АД в изучаемых группах, выявлено достоверное увеличение максимального систолического, среднего систолического дневного и ночного, и среднего ночного диастолического АД ($p \leq 0,05$) у гомозигот по аллелю PLA1. В этой группе пациентов также прослеживается тенденция к увеличению длительности в анамнезе артериальной гипертензии и увеличению рабочего систолического и диастолического АД. Кроме того, выявлены отличия по степени ночного снижения АД в анализируемых группах. Так, имеется тенденция к недостаточному снижению ночного АД у носителей аллеля PLA2 за счет увеличения частоты нон-дипперов.

Таким образом, на основании полученных данных выявлена тенденция к возрастанию частоты аллеля PLA2 гена ITGB3 среди лиц с АГ в рамках метаболического синдрома. В группе гомозигот по PLA1 выявлено достоверное увеличение максимального систолического, среднего систолического дневного и ночного, и среднего ночного диастолического АД, кроме того, прослеживается тенденция к увеличению длительности в анамнезе артериальной гипертензии и увеличению рабочего систолического и диастолического АД. Среди пациентов с на-

Таблица 4. Особенности изменения АД в зависимости от генотипа по гену ITGB3.

Показатели	Генотип PLA1/PLA1 n=37	Генотип PLA1/PLA2 n=13
офисное АДс	139,57±3,95	138,6±3,46
Офисное АДд	83,48±2,05	82,86±4,28
мах АДс СМАД день	189,83±4,91	165,71±4*
мах АДс СМАД ночь	163,96±5	152,43±8,58
Среднее АДс день	140,74±3,2	129,86±2,53*
Среднее АДс ночь	130,48±4,16	115,14±4,58*
мах АДд СМАД день	121,65±3,19	116,57±9,27
Мах АДд ночь	94,35±3,67	97±6,58
Среднее АДд день	81,43±2,34	79±1,69
Среднее АДд ночь	130,48±4,16	115,14±4,58*
длительность АГ	13,6±1,7	11,86±2,7
мах АД систол в анамнезе	206,1±3,81	198,57±6,05
рабочее АД систол	138,7±2,97	134,3±7,32
рабочее АД диастол	83,48±1,73	81,43±3,46
Индекс времени САД	65,6±7,26	43,4±12,3
Индекс времени ДАД	28,87±5,47	26,14±8,94
Индекс площади САД	15,13±2,76	7±2,91*
Индекс площади ДАД	3,14±0,82	2,29±0,9
СИ САД	6,57±1,65	9,57±2,3
СИ ДАД	9,96±1,88	9,29±2,2
% дипперов	17,4%	28,6%
%овер-дипперов	4,34%	0%
%найт-пиккер	21,7%	0%
%нон -дипперов	56,52%	71,4%

Где: * - p ≤ 0,05

личием в генотипе аллеля PLA2 наблюдаются склонность к недостаточному ночному снижению АД и потребность в большем объеме необходимой гипотензивной терапии.

Заключение

Полученные в проведенном исследовании результаты позволяют оценить влияние полиморфизма гена ITGB3 на особенности формирования и развития АГ, в частности, дают нам возможность предположить ассоциацию полиморфного аллеля PLA2 со степенью ночного снижения АД, с развитием метаболического синдрома, и, кроме того, ассоциацию генотипа PLA1/PLA1 с развитием изолированной артериальной гипертензии и уровнем систолического и диастолического АД. ■

Кубанова Анна Петровна – аспирант кафедры общей патологии и патологической физиологии медицин-

ского института Российского университета дружбы народов, г. Москва, Зотова Татьяна Юрьевна – д.м.н., профессор кафедры общей патологии и патологической физиологии медицинского института Российского университета дружбы народов, г. Москва, Азова Мадина Мухамедовна – д.б.н., доцент, заведующая кафедрой биологии и общей генетики медицинского института Российского университета дружбы народов, г. Москва, Аитамисса Амира – аспирант кафедры биологии и общей генетики медицинского института Российского университета дружбы народов, г. Москва, Гизани Ольга Олеговна – к.б.н., доцент, доцент кафедры биологии и общей генетики медицинского института Российского университета дружбы народов, г. Москва, Автор, ответственный за переписку - Кубанова Анна Петровна, 143988, Московская область, г. Железнодорожный, ул. Троицкая, д.5, кв. 89. тел. 8-926-408-98-89, e-mail: anna_kubanova@inbox.ru

Литература:

1. Зотова Т.Ю., Мяндина Г.И., Фролов В.А., Камарова А.Г., Зотова А.К. Влияние полиморфизма гена ITGB3 на частоту развития артериальной гипертензии у больных с острым коронарным синдромом. *Клиническая медицина* 2013. №8 (91).
2. Назаренко Г.И., Клейменова Е.Б., Гуцина Н.Н. Лабораторные и генетические маркеры в стратификации риска ишемической болезни сердца. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2009. 8 (1).
3. Касалова Е. Н., Иткес А. В., Зотова Т. Ю. Распределение аллелей гена GPIIIA среди пациентов с дислипидемиями, страдающих гипертензивной болезнью сердца и ишемической болезнью сердца. *Вестник Российского университета дружбы народов. Медицина* 2006. №3.
4. Пчелина С.Н., Сироткина О.В., Шейлина А.М. и соавт. Генетические факторы риска развития инфаркта миокарда у мужчин молодого возраста, проживающих в северо-западном регионе России. *Кардиология* 2007. №7.
5. Г.И. Мяндина, Т.Ю. Зотова, Л.А. Вареха, Е.Н. Касалова. *Полиморфизмы генов ITGB3 и протрамбина*

- среди пациентов с дислипидемиями страдающих гипертонической болезнью сердца и ишемической болезнью сердца. *Здоровье и образование в XXI веке* 2014. №4 (16).
6. ВНОК. Национальные рекомендации по диагностике и лечению метаболического синдрома. 2007. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 6: 6. Приложение 2.
 7. Мяндин Г.И., Ковалев А.В., Тарасенко Е.В., Эйхенвальд Л.А. 2010. PLA полиморфизм бета 3 субъединицы интегринного рецептора и риск развития рака мочевого пузыря. *Здоровье и образование в XXI Веке* 2010. №4(12).
 8. Шальнова С.А., Деев А.Д., Оганов Р.Г. Факторы, влияющие на смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2005. №4.
 9. Ridker P.M., Hennekens C.H., Schmitz C. et al. PLA1/PLA2 polymorphism of platelet glycoprotein IIa and risks of myocardial infarction, stroke and venous thrombosis. *N. Engl. J.* 1997. -V.349.
 10. Stankovic S., Majkic Singh N. Genetic aspects of ischemic stroke: coagulation, homocysteine, and lipoprotein metabolism as potential risk factors. *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.* 2010. V. 47. № 2. P. 72–123.
 11. Yenicesu G.I., Cetin M., Ozdemir O. et al. A prospective case control study analyzes thrombophilic genemutations in Turkish couples with recurrent pregnancy loss. *Am. J. Reprod. Immunol.* 2010. V. 63. № 2. P. 126–136.