УДК: 616.1-005.6:575.174.015.3:616-07

# ЗНАЧЕНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА ИНТЕГРИНА БЕТА-3 В РАЗВИТИИ ТРОМБОТИЧЕСКИХ СОБЫТИЙ

Насретденова Д.О., Нуриллаева Н.М.

# TROMBOTIK HODISALAR RIVOJLANISHIDA INTEGRIN BETA-3 GEN POLIMORFIZMINING AHAMIYATI

Nasretdenova D.O., Nurillaeva N.M.

# THE IMPORTANCE OF INTEGRIN BETA-3 GENE POLYMORPHISM IN THE DEVELOPMENT OF THROMBOTIC EVENTS

Nasretdenova D.O., Nurillaeva N.M.

*Ургенчский государственный медицинский институт, Ташкентский государственный медицинский университет*

*Hozirgi kunda trombotik asoratlar koronar yurak kasalligi rivojlanishi va o'limning asosiy qismini tashkil qiladi. Trombotsitlar arterial trombozda markaziy rol o'ynaydi va trombotsitlarning faollashishi, adgeziyasi va agregatsiyasi jarayonlari antitrombotik terapiyani ishlab chiqishda asosiy maqsadga aylandi. Integrin aIIbβ3 gen polimorfizmining genetik tadqiqotlari tromboz rivojlanishida yetakchi rol o'ynashi ko'rsatilgan va uning populyatsiyada tarqalishi o'rganilmoqda.*

**Kalit so'zlar:** *yurak-qon tomir kasalliklari, trombotik asoratlar, beta-3 integrin genining polimorfizmi.*

*Thrombotic complications currently account for the majority of progression and mortality in coronary heart disease. Platelets play a central role in arterial thrombosis, and the processes of platelet activation, adhesion, and aggregation have become a key target for the development of antithrombotic therapy. Genetic studies of the integrin aIIbβ3 gene polymorphism have been shown to play a leading role in the development of thrombosis, and its incidence in the population is being explored.*

**Key words:** *cardiovascular diseases, thrombotic complications, beta-3 integrin gene polymorphism.*

Высокотехнологичная медицина в последнее время внедряет инновационные методы лечения, благодаря чему должен снизиться рост инвалидизации и смертности среди пациентов с основной сердечно-сосудистой патологией. Одной из главных причин таких осложнений является сосудистые тромбозы. Развитие и прогрессирование тромботических осложнений связано с генетически детерминированными особенностями образования тромба [35].

Сочетанное использование результатов генетических исследований с выявленными модифицируемыми факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний позволяет повысить эффективность их ранней диагностики и лечения. Сочетание множественных факторов риска является предпосылкой к развитию патологических состояний с синергическими взаимодействиями «ген-ген» и «ген-среда», повышая риск в степени, значимо превышающей алгебраическую сумму влияния отдельных факторов риска [4,33].

Одна из важных ролей в этом направлении отведена малоизученному маркеру интегрину – рецептору клеточной поверхности как в адгезии, так и в активации и агрегации тромбоцитов. Рецептор фибриногена представляет собой образующийся на мембране тромбоцита комплекс интегрина aIIbβ3, составленного из субъединицы интегрина альфа-IIb и субъединицы интегрина бета-3. Субъединица интегрина альфа-IIb известна так же, как мембранный гликопротеин (platelet glycoprotein) GP IIb, а субъединица интегрина бета-3 – как мембранный гликопротеин GP IIIa [5].

Комплекс интегрина aIIbβ3 (GPIIb/IIIa) имеет большое значение для агрегации тромбоцитов, связывая растворимый фибриноген. Также он стимулирует образование и высвобождение тромбоцитов [29]. Стало известно, что субъединицы aIIb и β3 кодируются генами ITGA2β и ITGβ3 соответственно [27].

Основной тромбоцитарный интегрин aIIbβ3 обнаруживается больше на мембранах так называемых покоящихся тромбоцитов в неактивированном состоянии, переходя в активную конформационную форму за счёт сигнализации «inside-out», идущей от ядра клетки к наружной мембране. В результате сильная адгезия тромбоцитов в сосудистой стенке и их агрегация с друг другом развивается в конфирмации активного состояния интегрин aIIbβ3, где он, в свою очередь, может связывать собственный основной лиганд фибриноген, фактор Виллебранда и фибронектин [1].

Интегрин aIIbβ3 в коагуляционном гемостаза занимает ведущие позиции. Согласно некоторым данным, некоторые вещества-антагонисты, препятствующие связыванию интегрина aIIbβ3 с фибриногеном, антитела к интегрину aIIbβ3 или низкомолекулярные соединения, идентифицирующие данный интегрин, являются антитромботическими препаратами высокой эффективности. Активация интегрина aIIbβ3 происходит в результате действия эпинефрина, тромбина, сигнализации через активацию фактора Виллебранда, АДФ или коллагеном путём активации гликопротеина VI и интегрина α2β1 [17,20].

За кодирование интегрина β3 отвечает ген ITGB3, где его экзоны и интроны содержат большое количество полиморфных областей, одна из которых, по установленным данным, связана с развитием патологических процессов сердечно-сосудистой системы. Полиморфизм T1565C обусловлен заменой в 1565 положении тимина (T) цитозином (C). Распространенность минорного аллеля C ITGB3: 1565 T>C (Leu59Pro) в европейской популяции – от 8 до 15% [13].

Распространенность гена, кодирующего гликопротеин IIIa, обнаружена в восьми вариантах в европейской популяции, где разнится последовательность аминокислот. Наиболее частым является вариант в виде T и C. Полиморфизм гена гликопротеина IIIa вызван точечной заменой нуклеотида (Leu59Pro), что приводит к замене алифатической аминокислоты лейцина (Leu) на гетероциклическую аминокислоту пролин (Pro) в положении 59 и к изменению конформации GPIIIa. Доказан факт того, что более сильная связь тромбоцита с фибриногеном за счет бета-субъединицы рецептора фибриногена опосредована наличием аллеля C гликопротеина IIIa [3].

Субъединица GPIIIa полиморфна, с одиночными аминокислотными заменами, приводящими к ряду стабильных аллельных вариантов [19]. Доказано, что данный однонуклеотидный полиморфизм является фактором риска ряда заболеваний, таких как инфаркт миокарда [10], ишемическая болезнь сердца, диабет 2-го типа, астма [9,28], многие виды рака, включая рак толстой кишки, неходжкинскую лимфому [23], рак молочной железы [7,24,38], рак яичников [36], рак почки [21] и гиперплазия эндометрия [30].

Распространенность аллеля C зависит от этнической принадлежности с частотой примерно 15 на 100 в кавказских популяциях, снижаясь до 1 на 100 в восточных популяциях [36].

У пациентов из Бангладеш при оценке медикаментозного ответа клопидогрела и ацетилсалициловой кислоты была исследована распространенность полиморфизма TC гена ITGB3. Отмечено наличие аллелей в следующих пропорциях: 84,1% гомозиготных (TT), 15,6% гетерозиготных (TC) и только 0,3% мутантных аллелей (CC) [22].

Напротив, у жителей Сибирского региона была выявлена большая распространенность встречаемости минорного аллеля C гена ITGB3. Так, встречаемость аллеля C у жителей г. Томска соответствовала 14,7%, г. Кемерово – 15,0%, а генотипа CC – 8,8% [2].

В исследовании, проведённом в Иране на 132 пациентах, отобранных из 412 пациентов, обратившихся в кардиологические центры больницы Афшар (Йезд, Иран) из-за симптомов инфаркта миокарда в 2012-2015 гг., аллель T обнаружен в 83,9%, а C – в 16,1% случаев [25]. При этом генотипический вариант TT встречается с частотой 74,4%, TC – 18,9%, а CC – 6,7%.

В связи с этим возникает вопрос о связи данного полиморфного варианта с ИБС. Так, имеются данные о противоречивости ассоциации генотипа TC ITGB3 как с артериальным, так и с венозным тромбозом в различных этнических группах [5,30,32,34]. Наличие аллеля C связано с повышенной аффинностью связывания с фибриногеном, а также с агрегируемостью тромбоцитов в ответ на адреналин, аденозиндифосфат и коллаген in vitro [16].

Было высказано предположение, что аллельный вариант C вызывает измененную чувствительность к ацетилсалициловой кислоте и повышенную чувствительность к индукторам при агрегации тромбоцитов различными агонистами [12,31].

E. Papp [31] наличие минорного аллеля C обнаружил у 37% пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС), что подтверждает риск возникновения осложнения ИБС. Показан высокий риск развития ОКС даже после коррекции факторов риска [13]. Обнаружение аллеля C ITGB3 связано также с риском возникновения инфаркта миокарда (ИМ) у больных молодого возраста на фоне терапии и в сочетании ИБС с АГ и гиперхолестеринемией [3].

Так, исследование R.P. Kreutz [26] показало, что аллель C полиморфизма Val34Leu F13A1 является предикторным в отношении развития ИМ. Однако другие исследователи установили, что генотип Val34Leu является рисковым в отношении ИМ (ОШ=1.75; 95%ДИ 1.28-2.25, p=0,005) [3,13]. Также выявлено, что мутантный аллель A полиморфного варианта rs1977963 (FII), увеличивает риск развития ИМ у пациентов с ИБС [11,14,18,37].

Результаты исследований стран содружества показали, что среди больных с дислипидемиями аллель PLA2 гена GPIIIa и аллель 20210A гена протромбина коррелируют с большей частотой осложнений ИБС и АГ. Показано, что полиморфизм гена гликопротеина GPIIIa и полиморфизм G20210A гена протромбина у пациентов с дислипидемиями является генетическим и прогностическим фактором утяжеления болезни и развития осложнений [6].

В научной работе Е.Е. Старостина и соавт. [8] также показана связь между наличием мутаций в гене ITGB3 1565 T/C и развитием васкулитов. При наличии мутации в гене ITGB3 повышается функциональная активность тромбоцитов, что, возможно, активирует B-клетки и лимфоциты, способствуя синтезу IgM и образованию криоглобулинов.

Таким образом, при различных патологических процессах, касающихся сосудистой дисфункции с образованием внутрисосудистого тромбоза, выявляются причинные мутации в различных когортах. Данные миссенс-мутации ответственны за развитие и прогрессирование сердечно-сосудистых заболеваний и осложнений. Актуальным остается вопрос его встречаемости в популяциях и этнических группах, что станет целью нашего последующего исследования.

**Со списком литературы можно ознакомиться в редакции**

## ЗНАЧЕНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА ИНТЕГРИНА БЕТА-3 В РАЗВИТИИ ТРОМБОТИЧЕСКИХ СОБЫТИЙ

Насретденова Д.О., Нуриллаева Н.М.

*В настоящее время основными причинами прогрессирования и смертности при ишемической болезни сердца являются тромботические осложнения. Тромбоциты играют центральную роль в артериальном тромбозе, поэтому процессы активации, адгезии и агрегации тромбоцитов стали основной целью для разработки антитромботической терапии. Роли генетических исследований по полиморфизму гена интегрина αIIbβ3 отведена ведущая роль*

*в развитии тромбоза и рассматривается вопрос его встречаемости в популяции.*

***Ключевые слова:*** *сердечно-сосудистые заболевания, тромботические осложнения, полиморфизм гена интегрина бета-3.*

## Сведения об авторах

*Нуриллаева Н.М., д.м.н., проф., зав. каф. внутренних болезней в семейной медицине №1 с основами превентивной медицины ТГМУ. Тел: +998946696677, e-mail: nargizanur@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0001-5520-675X*

*Насретдинова Дилдора Одиловна, PhD, ст. преп. Ургенчского государственного медицинского института. Тел: +998972998880, e-mail: avicena.88@list.ru*