

УДК 616.12-009.72-071-08

Л.К. Каражанова, Ш.Т. Жукушева, А.А. Чиныбаева

Государственный медицинский университет города Семей,
Кафедра интернатуры по терапии**МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ДИАГНОСТИКИ
И ЛЕЧЕНИЯ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА.
(ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)****Аннотация**

В Республике Казахстан болезни системы кровообращения представляют одну из самых актуальных проблем здравоохранения и занимают одно из ведущих мест в структуре смертности населения [1, 3]. В основе развития мультифакториальных заболеваний, в том числе и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) лежат генетические нарушения, как наследственно-приобретенные, обуславливающие индивидуальную предрасположенность к развитию заболевания и приобретенные индивидуумом в результате воздействия внешних факторов среды [20]. Большая часть таких генетических нарушений представлена точечными мутациями (однонуклеотидными полиморфизмами) или непротяженными делециями [2, 4, 19]. Также в основе развития ИБС и ишемической болезни мозга лежит взаимодействие различных генетических факторов внешней среды. В связи с этим проблема исследования генетических механизмов ССЗ является достаточно сложной и связана с разработкой адекватных подходов и методов анализа, что отмечается многими авторами. Один из эффективных подходов к изучению роли генетических механизмов развития ССЗ связан с выделением группы генов с потенциально наибольшим вкладом в патогенез заболевания – это так называемые гены-кандидаты.

Ключевые слова: молекулярная генетика, генотип, однонуклеотидный полиморфизм (SNPI), ишемическая болезнь сердца, генетические тромбофилии, гены IIGB3, GP1B/IIIA, NOS3, P2RV12, ITGA2.

Достижения современной молекулярной генетики по расшифровке генома человека способствовали рождению новой науки – медицинской геномики, одно из центральных мест в которой занимают исследования по изучению влияния генетических факторов на формирование патологических состояний человека. Особое место в данных исследованиях занимают заболевания ССЗ, так как они широко распространены, характеризуются тяжелым течением, приводящим к инвалидизации, и высоким уровнем смертности в развитых странах и в Казахстане [1, 2, 3]. При этом большое внимание уделяют таким заболеваниям, как ишемическая болезнь сердца (ИБС) и ишемическая болезнь мозга. В структуре смертности от ССЗ на долю этих заболеваний приходится около 85-90% [1, 5]. Социальную значимость проблемы усиливает наблюдающаяся в последние годы тенденция к возникновению инфарктов и инсультов у лиц молодого возраста. В связи с этим исследования, посвященные изучению данных заболеваний, приобретают особую актуальность.

1. Генетические факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний.

Выявление генетических факторов и оценка их вклада в развитие ССЗ являются основными задачами современной молекулярной кардиологии. Полиморфизмы в нескольких сотнях генов исследованы в качестве генетических факторов риска атеросклероза, гипертонии, ишемической болезни сердца, инфаркта миокарда, инсульта, тромботических и других заболеваний [1, 6, 7].

Для многих подобных исследований, проведенных в разных популяциях, на клинически неоднородных выборках больных, характерны прямые ассоциации с относительно небольшим количеством генов-кандидатов [6, 7]. Чаще всего связи генетических факторов риска с предрасположенностью к заболеванию обнаруживаются в группах больных, подвергающихся каким-то дополнительным неблагоприятным внешним воздействиям, таким, например, как курение или другие вредные привычки, неправильный образ жизни, гиподинамия, несбалансированное питание, плохая экологическая обстановка и т.п. Во многих случаях показан аддитивный

характер действия различных генетических и средовых факторов риска. К настоящему моменту выявлены десятки полиморфных генов, влияющих на возникновение и клиническое течение различных патологий. Склонность к тромбозам наблюдается чаще у людей с «неблагоприятными» аллелями белков-участников гемостатического каскада [8, 9, 10]. Риск атеросклероза и его осложнений может модифицироваться полиморфизмом генов аполипротеинов [11]. Разнообразием генов метаболизма объясняется также феномен индивидуальной переносимости некоторых лекарственных препаратов. Очень важно подчеркнуть, что сведения о медицинских аспектах генного полиморфизма только начинают приобретать форму, пригодную для практического применения диагностических тестов, причем новые знания о генах предрасположенности появляются с ошеломляющей быстротой [12, 13].

2. Роль молекулярных генов в системе гемостаза и формировании атеросклероза.

Наиболее часто в основе сердечно-сосудистых осложнений лежит атеротромбоз: процесс тромбообразования на атеросклеротически измененных сосудах, который ведет к таким осложнениям, как инфаркт миокарда и инсульт. Доля атеротромбоза в структуре общей смертности составляет около 28% [14]. Установление ведущей роли тромбоцитарного звена гемостаза в патогенезе атеротромбоза способствовало разработке большого количества лекарственных препаратов, показавших свою эффективность в крупных многоцентровых исследованиях у больных с острыми коронарными синдромами (ОКС) и хроническими формами ИБС, в том числе при чрескожных реваскуляризационных процедурах [15, 16]. В основе развития ИБС лежит взаимодействие различных генетических факторов с факторами внешней среды. Сложность патогенеза создает большие трудности при изучении природы этих заболеваний. В связи с этим проблема исследования генетических механизмов ССЗ является достаточно сложной и связана с разработкой адекватных подходов и методов анализа [17]. Один из эффективных подходов к изучению роли генетических механизмов развития ССЗ свя-

зан с выделением группы генов с потенциально наибольшим вкладом в патогенез заболевания – это, так называемые, гены-кандидаты [6, 7]. Одним из основных пусковых механизмов патогенеза ИБС является нарушение функциональных свойств эндотелия, что в дальнейшем приводит к изменению тонуса сосудистой стенки и дальнейшему развитию и прогрессированию патологического процесса. В связи с этим большой интерес представляют гены, продукты которых участвуют в регуляции сосудистого тонуса.

3. Рекомендации по применению фармакогенетического тестирования в клинической практике.

Клиническая фармакогенетика изучают роль генетических факторов в формировании ответа организма человека на лекарственные средства (ЛС). Закономерности, выявляемые фармакогенетикой, позволяют врачу индивидуально подходить к выбору как самих ЛС, так и их доз у каждого конкретного пациента, обеспечивая максимально эффективную и безопасную фармакотерапию. Генетические факторы, это – полиморфные участки генов, продукты которых, участвуют в осуществлении различных фармакокинетических и фармакодинамических процессов. Генетические особенности пациентов, ассоциированные с изменениями фармакологического ответа, выявляются при проведении фармакогенетического тестирования, т.е. это выявления конкретных генотипов. В основе таких тестов лежит полимеразная цепная реакция (ПЦР). Результаты фармакогенетического теста представляют собой идентифицированные генотипы больного по тому или иному маркеру. Как правило, врач-клинический фармаколог интерпретирует результаты фармакогенетического теста – формулирует рекомендации по выбору ЛС и его режима дозирования. Применение таких тестов, позволяет заранее прогнозировать фармакологический ответ на ЛС и персонализированно подойти к выбору ЛС, также тактику ведения пациентов. Предполагается, что внедрение новых технологий тестирования, основанных на «микрочипах» (microarray-technology, ДНК-чипы), позволит определить полиморфизмы конкретных генов и проводить тотальный скрининг аллельных вариантов в геноме человека [18].

4. Механизмы резистентности к антиагрегантным препаратам и ее преодоление.

В последние годы активно обсуждается проблема резистентности к терапии АСК, под которой понимают неспособность АСК у некоторых больных в должной мере подавлять функцию тромбоцитов, снижать синтез тромбосана А₂ и/или удлинять время кровотечения [21, 22]. Распространенность резистентности к терапии АСК, по данным различных исследований, составляет от 10 до 45% [23, 24]. Среди возможных причин этого феномена выделяют следующие: фармакодинамические взаимодействия АСК с нестероидными противовоспалительными препаратами; наличие нетромбоцитарных источников синтеза тромбосанов А₂; экспрессия ЦОГ-2 во вновь образующихся тромбоцитах; Гидролиз аспирина эстеразами слизистой оболочки ЖКТ; повышенный синтез тромбосана А₂; гиперлипидемия; генетические особенности. Есть основания полагать, что резистентность к терапии АСК может быть связана с полиморфизмом гена циклооксигеназы, затрагивающим активный центр фермента (Ser529), полиморфизмом генов, кодирующих другие ферменты, участвующие в мобилизации и метаболизме арахидоновой кислоты (фосфолипазы, тромбосансинтаза) и полиморфизмом генов, кодирующих другие ГП рецепторы тромбоцитов [25, 26].

Возможными причинами резистентности к АСК могут быть несоблюдение больным режима приема АСК –

низкая приверженность пациента к лечению, а также низкая абсорбция при назначении неадекватной дозы или при использовании кишечнорастворимых форм АСК. Имеются сообщения, что у АСК, выпускаемой в виде таблеток с защитным покрытием, антиагрегантные свойства выражены слабее, чем у обычной, растворимой формы, и это, по мнению доктора Сох, может служить одной из причин резистентности к АСК, наблюдающейся приблизительно у трети пациентов, принимающих малые (до 75 мг/сут.) дозы препарата [27, 28, 29]. Особенно часто это встречается у лиц с ожирением, у которых вероятность неэффективности приема низких доз АСК в виде покрытых оболочкой таблеток достигает 40%. Преимущество растворимых форм АСК в дозе 75 мг/сут. заключается в том, что они более чем на 95% подавляют активность сывороточного тромбосана В₂ (ТХВ₂) и более активно препятствуют агрегации тромбоцитов. В то же время, АСК в виде таблеток с защитным покрытием, которое применяется все чаще и чаще, всасывается не в желудке, а в толстом кишечнике. При этом наличие защитного покрытия может ослаблять антиагрегантный эффект АСК [30, 31, 32]. Другой причиной неэффективности терапии может быть взаимодействие с другими препаратами. Ибупрофен, например, может связываться с активным центром ЦОГ-1, меняя, таким образом, его пространственную конфигурацию и тем самым препятствуя антиагрегантному эффекту АСК. Известно, что ОКС и застойная сердечная недостаточность ассоциируются с повышенной реактивностью тромбоцитов по сравнению со стабильным течением ИБС [33, 34]. Имеются данные о том, что наибольшая частота резистентных к АСК наблюдается среди больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, что коррелирует с высоким уровнем АДФ в крови [34, 35]. Это связано, вероятно, с генерализованной активацией тромбоцитов и высвобождением большого количества АДФ, тромбосана, повышенным уровнем фактора Виллебранда из-за повреждения эндотелиальных клеток [36]. Кроме того, во время ишемии АДФ может высвобождаться и другими клетками: миоцитами, эндотелиальными клетками, эритроцитами, окончаниями симпатических нервов [37]. Наличие гипергликемии также ведет к снижению эффективности антиагрегантной терапии за счет реактивации свободных радикалов [37, 38], а гиперхолестеринемия может ослаблять влияние АСК на тромбин. Физическая нагрузка и стресс ведут к повышению катехоламинов, что также уменьшает антиагрегантный эффект. Клеточные факторы, влияющие на эффективность АСК, включают недостаточное подавление функции ЦОГ-1 тромбоцитов, а также повышенную экспрессию м-РНК ЦОГ-2 тромбоцитов и эндотелиальных клеток. Образование 8-iso-PGF_{2a}, являющегося продуктом превращения в организме арахидоновой кислоты, может также снизить эффективность АСК, связываясь с рецепторами к тромбосану [39, 40]. Резолвины, метаболиты омега-3-полиненасыщенных жирных кислот, образующиеся в результате ацетилирования ЦОГ-2 под действием АСК, оказывают противовоспалительное действие [41]. Дефицит этих веществ также может ослаблять терапевтический эффект АСК (рис 1). Резистентность к АСК может быть связана с генетическими факторами - полиморфизмом генов рецепторов тромбоцитов PL(A1A2) [42, 43]. Например, наличие полиморфизма аллеля PLA2 гликопротеина IIIa (субъединицы b) в большинстве (однако не во всех) исследований ассоциировалось с повышенным риском тромботических осложнений, таких как раннее развитие инфаркта миокарда и тромбоз стента на фоне терапии АСК [43].

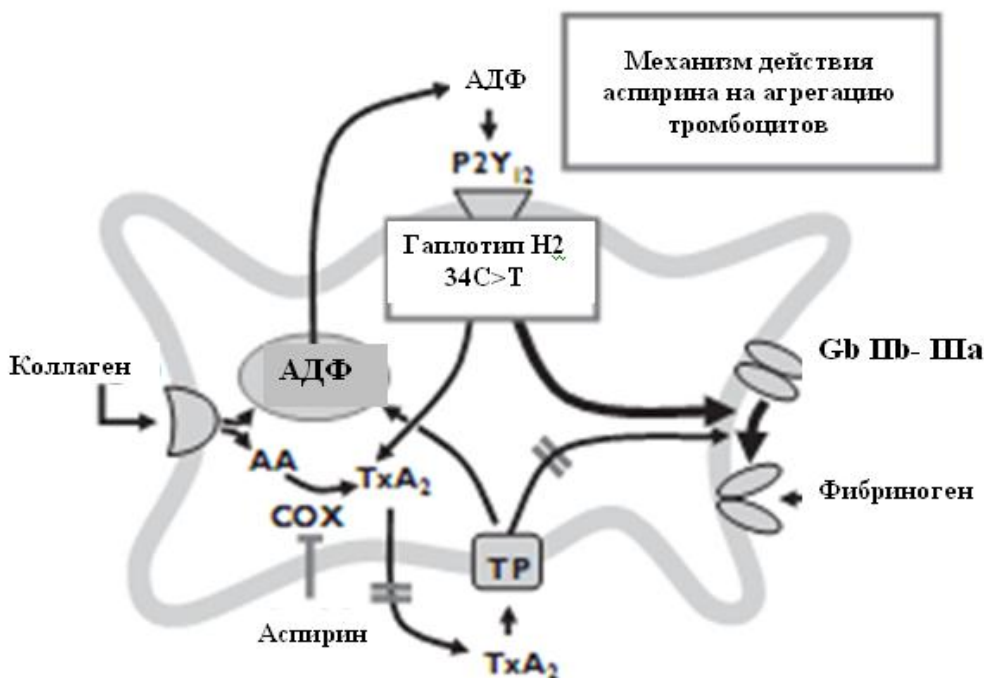


Рисунок 1 – Механизм действия аспирина на агрегацию тромбоцитов, связанный генетическими факторами.

Наличие аллеля PLA2 ассоциируется с большим сродством гликопротеиновых рецепторов IIb/IIIa к фибриногену, что может приводить к более выраженному тромбообразованию как реакции на повреждение стенки сосуда. Определенное значение в повышении тромбоцитарной готовности и резистентности к АСК может быть обусловлена реактивацией тромбоцитов через

систему тромбоксана A2 или АДФ-зависимый путь, а также обуславливается наличием полиморфизма генов тромбоцитарных рецепторов к коллагену и фактору Виллебранда [44], единичными нуклеотидными полиморфизмом гена P2Y1 (рис 2) [45]. В качестве стимулятора может служить тромбин, который образуется в высоких количествах при ОКС.

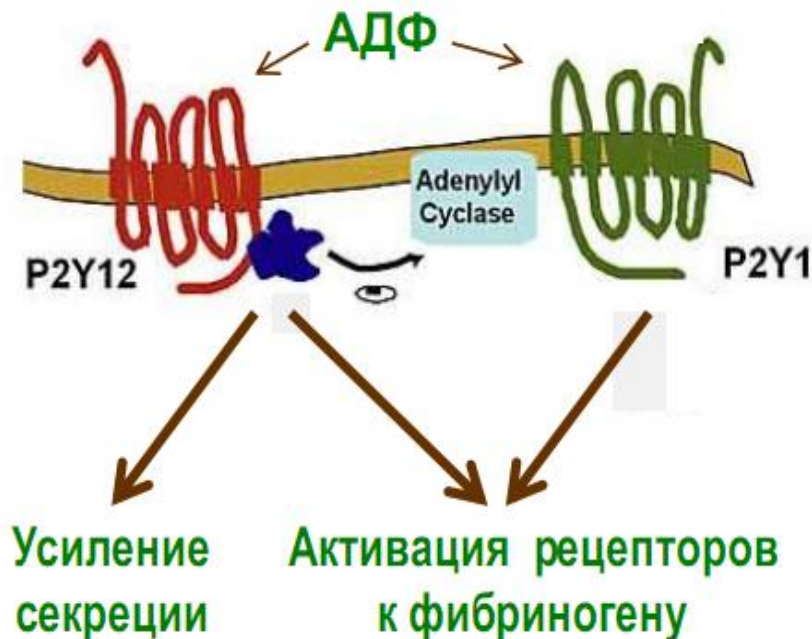


Рисунок 2- Реактивация тромбоцитов через АДФ-зависимый путь, обусловленная наличием полиморфизма генов.

4. Роль генов *Len33Pro*; *Thr145Met*; *C786T*; *HI/H2*; *C807T* в патогенезе и развития сердечно-сосудистых заболеваний.

4.1. Полиморфизм *Leu 33Pro* гена, кодирующего *GP IIIa* (*ITGB3*).

Характеристика мутации бета-3-интегрин (GP IIIa, тромбоцитарный рецептор фибриногена) *ITGB3 Leu33Pro*. Ген кодирует бета-3 субъединицу интегрин-комплекса поверхностного рецептора тромбоцитов GP IIb/IIIa, известную также как гликопротеин-3a (GP IIIa). *ITGB3* участвует в межклеточной адгезии и сигнализации, обеспечивает взаимодействие тромбоцита с фибриногеном плазмы, что приводит к быстрой агрегации тромбоцитов и последующему купированию поврежденной поверхности эпителия.

Мутация *33P* приводит к повышенной склонности тромбоцитов к агрегации, что увеличивает риск сердечно-сосудистых заболеваний. У пациентов с этой мутацией часто отмечается низкая эффективность аспирина как дезагреганта. Распространенность мутации *ITGB3: 1565 T>C (Leu33Pro)* в европейской популяции – от 8 до 15% [46]. Показания к назначению: семейный анамнез ранней ИБС, инфаркт миокарда, тромбоэмболические состояния в анамнезе, постангиопластические тромбозы, неонатальная тромбоцитопения, антитромботическая терапия аспирином. Полиморфизм *L33P* ассоциирован с атеротромбозом и ИБС [47]. Гликопротеин IIb/IIIa - основной рецептор тромбоцитов, участвующий в процессе агрегации, является типичным представителем семейства интегринов. Его α -субъединица или гликопротеин IIb (молекулярная масса - ММ - 136 кД) состоит из тяжелой и легкой цепей. Легкая цепь имеет короткий цитоплазматический хвост, трансмембранную часть и короткий внеклеточный домен. Тяжелая цепь расположена снаружи клетки. β -субъединица или гликопротеин IIIa (ММ 92 кД) состоит из единственного полипептида с коротким цитоплазматическим хвостом, трансмембранной частью и большим внеклеточным доменом. Субъединицы нековалентно связаны друг с другом, для сохранения гетеродимерной структуры необходим кальций. GP IIb/IIIa - самые распространенные рецепторы тромбоцитов, на поверхности одного тромбоцита имеется от 50 000 до 80 000 рецепторов. Лигандами GP IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов являются фибриноген, фактор Виллебранда, фибронектин и витронектин. Частота выявления аллеля PL(A2) среди представителей белой расы, по данным разных исследований [46, 47], составляет от 15 до 30%, гомозиготное носительство наблюдается в 2% случаев. По данным некоторых авторов [48, 49], носительство аллеля PL(A2) полиморфного маркера PL(A1)/PL(A2) гена *ITGB3* является фактором риска ИБС. В ряде исследований [46, 50] была найдена ассоциация аллеля PL(A2) с развитием острого коронарного синдрома. Так, E. Weiss и соавт. показали, что частота выявления аллеля PL(A2) у пациентов, госпитализированных в связи с развитием инфаркта миокарда или нестабильной стенокардии, превышает таковую в контрольной группе в 2,1 раза, а у лиц с дебютом заболевания в возрасте до 60 лет - в 3,6 раза [51, 52]. D. Walter и соавт. показали, что у носителей аллеля PL(A2) наблюдается независимое от клинических и ангиографических параметров 5-кратное увеличение риска развития тромбоза коронарных стентов. Ассоциация аллеля PL(A2) с повышенным риском тромбоза после вмешательств на коронарных артериях была обнаружена и другими исследователями [52, 53].

4.2. Полиморфизм гена, кодирующего *GP Ia* (*ITGA2*) полиморфный маркер *C807T*.

Характеристика гена *ITGA2* - интегрин альфа2 тромбоцитов (гликобелок IIa) – это основной тромбоцитарный рецептор коллагена. Названия полиморфизма: *C807T (rs1126643)* (замена нуклеотида цитозина на тимин в кодирующей области гена, но не приводящая к замене аминокислоты в белке). Полиморфизмы *ITGA2* ассоциированы с ИБС и, в частности, с инфарктом миокарда [54]. Частота встречаемости мутантного варианта гена: 35-44%. Тип наследования мутации: ауто-сомно-доминантный (встречается у мужчин и женщин с одинаковой частотой, для развития заболевания достаточно унаследовать 1 мутантный вариант гена от одного из родителей, вероятность возникновения болезни у детей составляет 50%). Функция гена: кодирует гликопротеин Ia - один из компонентов свертывающей системы крови (тромботическое звено гемостаза). Данный белок вместе с гликопротеином IIa составляют рецепторный комплекс, который отвечает за взаимодействие тромбоцитов, на поверхности которых он расположен, с коллагеном стенки сосуда, что приводит к агрегации тромбоцитов и формированию тромба. Молекулярные эффекты мутации: при более редком варианте *C807T* увеличивается плотность рецептора на поверхности тромбоцита, что приводит к повышению агрегационной активности тромбоцитов и появлению склонности к тромбообразованию. Характерные проявления мутации: атеросклероз (на фоне высокого уровня холестерина крови), тромбозы, тромбоэмболии, инфаркт миокарда, ишемия, патологии беременности (синдром потери плода, преэклампсия). Показания к назначению исследования: тромбозы, инфаркты в анамнезе у пациента или у близких родственников; подготовка к операции, беременности, приему оральных контрацептивов, ГЗТ. Полиморфный маркер *C807T* в 1997 г. T. Kunicki идентифицировал и описал мононуклеотидный полиморфный маркер *C807T* в кодирующем регионе гена *ITGA2*. Аллель T полиморфного маркера *C807T* гена *ITGA2* ассоциирован с повышенной экспрессией GP Ia рецепторов тромбоцитов и повышенной адгезией тромбоцитов к коллагену [46]. В ряде исследований [47, 48, 50] было показано, что носительство аллеля T является фактором риска инфаркта миокарда и инсульта. Так, в исследовании случай-контроль, проведенном K. Moshfegh и соавт., было установлено, что у гомозиготных носителей аллеля T полиморфного маркера *C807T* гена *ITGA2* относительный риск развития инфаркта миокарда в 3,3 раза выше, чем в контрольной группе. Особенно интересен тот факт, что у носителей аллеля T полиморфного маркера *C807T* гена *ITGA2*, как и у носителей аллеля PL(A2) полиморфного маркера PL(A1)/PL(A2) гена *ITGB3*, риск развития инфаркта миокарда в большей степени был выражен у молодых больных. Angiolillo и соавт. изучали реактивность тромбоцитов больных с различными генотипами полиморфного маркера PL(A) гена *ITGB331*, подвергшихся коронарной ангиопластике со стентированием (n=38), и при этом выявили ассоциацию аллеля PL(A2) с повышенной активацией GP IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов и экспрессией P-селектина. В исследовании также было показано, что у носителей аллеля PL(A2) наблюдается менее выраженное антитромбоцитарное действие нагрузочной дозы клопидогреля (300 мг). Показана ассоциация аллеля PL(A2) полиморфного маркера PL(A) гена *ITGB3* с неблагоприятным исходом у больных, получавших терапию пероральными блокаторами GP IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов. Есть основания полагать, что резистентность к терапии препаратами этой группы у носителей аллеля PL(A2) является одной из причин их неэффективности [59, 60]. В отличие от предыдущих

исследователей А. Weber и соавт. не выявили ассоциации полиморфного маркера PL(A1)/PL(A2) гена ITGB3 с подавлением АДФ-индуцированного связывания фибриногена блоками GP IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов: абциксимабом, тирофибаном и эптифибатидом.

Таким образом, данные литературы о связи различных полиморфных маркеров генов-кандидатов с эффективностью терапии основными классами антитромбоцитарных препаратов немногочисленны. В связи с этим в настоящее время не представляется возможным выделить генетические предикторы эффективности применения того или иного антиагреганта и нуждается дальнейшего исследования.

4.3. Мутация -1 синтазы окиси азота 3 (NOS3, C786T).

Исследование одной из возможных мутаций гена фермента, отвечающего за синтез оксида азота (NO) в организме — одного из наиболее важных биологически активных веществ — регулятора многих физиологических процессов. Одна из его функций — регуляция сосудистого тонуса. Полиморфизм NOS3 имеет значение в прогнозировании риска сердечно-сосудистых заболеваний [48]. Характеристика гена NOS3 – эндотелиальная синтаза оксида азота. Уровни двухвалентной окиси азота (NO) влияют на стенки сосудов, агрегацию тромбоцитов. Полиморфизмы гена NOS3 ассоциированы с риском сосудистых заболеваний. Определение полиморфизма C 786T промотора гена эндотелиальной NO-синтазы связано с эффективностью тромболитической терапии у пациентов с острым инфарктом миокарда, т.к. ИБС, в частности острый инфаркт миокарда (ОИМ), является объектом интенсивных генетических исследований. К исследуемому относится ген эндотелиальной NO-синтазы (eNOS). Этот фермент участвует в синтезе NO эндотелием и, следовательно, в регуляции сосудистого тонуса, кровотока и артериального давления. NO, возможно, имеет значение и в патогенезе ИБС, поскольку угнетает пролиферацию гладкомышечных клеток, а также обладает протекторным эффектом в отношении агрегации тромбоцитов и ингибирует адгезию лейкоцитов к эндотелию [52, 56]. Подавление или снижение активности eNOS приводит к недостатку оксида азота — дисфункции эндотелия, которой согласно классической теории «ответ на повреждение» отводится основная роль в инициации атерогенеза, а также развитии атеротромбоза [57]. Ген, кодирующий eNOS, находится в хромосоме 7q35–36 и состоит из 26 экзонов [58, 59]. Промотор гена eNOS содержит несколько доменов, то есть может регулироваться рядом факторов транскрипции [60]. На сегодня описан полиморфизм гена eNOS в 11 местах, 8 из которых изучали в качестве возможных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний. Наиболее изученными являются полиморфизм 4a/b 4-го интрона, полиморфизм G894T (Glu298Asp) 7-го экзона и полиморфизм T-786C промотора гена eNOS [61]. Имеются результаты исследования «Полиморфизм T-786C промотора гена эндотелиальной NO-синтазы: связь с эффективностью тромболитической терапии у пациентов с острым инфарктом миокарда», которой свидетельствуют, что Корвитин достоверно повышает частоту восстановления коронарного кровотока, причем главным образом это достигается за счет больных с нормальным TT-генотипом промотора гена eNOS. Данный факт представляет интерес в связи с рядом аспектов. Так, нами впервые показана возможность улучшения результатов ТЛТ не путем применения нового антитромботического средства, а метаболически активного агента, достаточно безопасного в плане отсутствия риска развития кро-

вотечений. Полученные результаты свидетельствуют в пользу того, что для повышения эффективности реперфузионной терапии большое значение имеет биодоступность оксида азота — именно у больных с нормальной гомозиготой TT (то есть с сохраненной возможностью увеличения синтеза оксида азота) путем применения Корвитина удается улучшить результаты лечения. У больных же с гетерозиготой TC и патологической гомозиготой CC отмечают исходные нарушения синтеза фермента и исходный недостаток образования оксида азота. При таких условиях Корвитин не смог реализовать своего потенциала. Эти результаты служат подтверждением того, что механизмом позитивного действия Корвитина при ТЛТ у больных с ОИМ является его способность влиять на метаболизм оксида азота.

Полученные данные могут служить обоснованием к разработке нового подхода лечения больных с ОИМ, подвергшихся реваскуляризации миокарда, с целью улучшения восстановления тканевого кровотока.

4.4. Полиморфизм, Thr145 Met кодирующего GPIIbA.

Характеристика гена GPIIbA (OMIM 138720). Гликобелок Ib основной рецептор тромбоцитов, взаимодействующий с коагуляционным фактором фон Виллебранда. Гликобелок Ib вовлечён, также в агрегацию и клеточную адгезию тромбоцитов. Этот гликобелок состоит из 4 глобул: GPIIb, GPIIb, GPIIc и GPV. Полиморфизмы T145M и 5 T > C в гене GPIIbA (альфа-глобула) были ассоциированы с ССЗ [62].

4.5. Мутация АДФ-рецептора тромбоцитов P2RY12 H1/H2.

Ген кодирует синтез пуринергического рецептора тромбоцитов, мутацию гена связывают с повышенной реактивностью тромбоцитов, ИБС (особенно у некурящих), низкой реакцией на клопидогрель и аспирин [63]. Показания к назначению: ИБС, инфаркт миокарда, тромбоэмболические состояния в анамнезе, постангиопластические тромбозы и рестенозы, антитромботическая терапия аспирином и клопидогрелем. Производные тиенопиридина тиклопидин и клопидогрель подавляют функцию тромбоцитов, необратимо блокируя связывание АДФ с его P2Y12 (P2Yac) тромбоцитарным рецептором. Оба препарата, будучи пролекарствами, *in vivo* проходят преобразование в активные метаболиты при участии системы печеночных цитохромов P450: CYP3A4 и CYP1A2. В настоящее время нет убедительных данных о генетических предикторах резистентности к терапии тиенопиридинами. Полиморфизм гена, кодирующего P2RY12 АДФ-рецептор тромбоцитов (HORK3, P2Y12, ADPG-R, SP1999, P2T(AC), P2Y(AC), P2Y(ADP), P2Y(cys)) является G(i)-ассоциированным рецептором, играющим ключевую роль в подавлении необратимой агрегации тромбоцитов. Связывание АДФ с этим рецептором приводит к ингибированию аденилатциклазы, сопутствующему снижению внутриклеточного содержания цАМФ, и к фосфоинозитид-3-киназозависимой активации GP IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов. P. Fontana и соавт. идентифицировали и описали четыре полиморфных маркера гена P2RY12, два из которых представляют собой мононуклеотидную замену в интроне 5 (i-C139T, i-T744C), один - мононуклеотидную замену в экзоне 2 (G52T) и один - мононуклеотидную вставку в интроне 5 (i-ins801A) гена P2RY12. Исследователями были выделены два гаплотипа: основной гаплотип H1 (C в позиции 139, T в позиции 744) и гаплотип H2 (T в позиции 139, C в позиции 744) [64]. Было показано, что гаплотип H2 ассоциирован с повышенной АДФ-агрегацией тромбоцитов, что, по мнению исследователей, может быть

обусловлено увеличением экспрессии АДФ-рецепторов тромбоцитов. Есть основания полагать, что носительство гаплотипа H2 сопряжено с повышенным риском атеротромбоза и резистентностью к терапии тиазопиридидами. Список исследованных генов-кандидатов может быть значительно расширен. Полученная в результате этих исследований информация о наличии генетических дефектов, приводящих к дислипидемиям, дисфункции эндотелия, увеличению риска рестенозов коронарных сосудов после кардиоинвазивных вмешательств уже сейчас дает возможность выбрать адекватную тактику ведения больного и проводить патогенетически обоснованное лечение с применением препаратов, модулирующих выявленные метаболические нарушения.

Таким образом, полиморфные аллели, в отличие от мутантных, не детерминируют фатальной предрасположенности к патологии, но обладают способностью потенцировать действие других вредных влияний. С другой стороны, неблагоприятные воздействия внешней среды могут привести к развитию заболевания и без участия генотипа, то есть при отсутствии каких-либо особенностей генетической конституции.

В заключение следует напомнить, что присутствие «неблагоприятного» полиморфного аллеля является вероятностным показателем, значение которого нельзя переоценивать - знания о генотипе в данном случае не имеют самостоятельной роли, а являются компонентом комплексного исследования пациента.

Исходя из выше изложенного становится очевидно, что генетическое тестирование предрасположенности к аспиринорезистентности у больных ИБС позволит приблизиться к формату персонализированной медицины, основному на применении схем лечения с учетом индивидуальных генетически детерминированных особенностей пациента, персонализированный выбор антиагрегантов, прогнозирование развития резистентности к аспирину.

Литература:

- 1 Журавлев Ю.И., Назаренко Г.И., Рязанов В.В., Клейменова Е.Б. Новый метод анализа риска развития ишемической болезни сердца на основании геномных и компьютерных технологий // Кардиология, 2011, № 2, - С. 19-25.
- 2 Кудряшова О.Ю. Молекулярные механизмы тромбогенеза. // Кардиология. - №12, 2012, - С. 45-56.
- 3 Niemiec P., Zak I., Wita K. The 242T variant of the CYBA gene polymorphism increases the risk of coronary artery disease associated with cigarette smoking and hypercholesterolemia // Coron Artery Dis. 2007; 18: 5: 339–346.
- 4 Айнетдинова Д.Х., Удовиченко А.Е., Сулимов В.А. Роль антитромбоцитарной терапии в первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. // Эффективная фармакотерапия в кардиологии и ангиологии. 2007; 2: 36–41.
- 5 Goldenberg I., Moss A.J., Block R., Ryan D., Corsetti J.P., McNitt S., Eberly S.W., Zareba W. Polymorphism in the cholesterol ester transfer protein gene and the risk of early onset myocardial infarction among cigarette smokers // Ann Noninvasive Electrocardiol. 2007; 12: 4: P. 364–374.
- 6 Quinn M.J., Topol E.L. Common variations in platelet glycoproteins: pharmacogenomic implications. // Pharmacogenomics 2001; 2: 341-352.
- 7 Капустин С.И. Генетический паспорт человека, Гены сердечно-сосудистых заболеваний. // РосНИИГиТ, Санкт-Петербург, 2007. - 168 с.
- 8 Urreiziti R., Asteggiano C., Vilaseca M.A., Corbella E., Pinto X., Grinberg D., Balcells S. A CBS haplotype and a polymorphism at the MSR gene are associated with cardiovascular disease in a Spanish case-control study // Clin Biochem. 2007; 40: 12: P. 864–8;
- 9 Niemiec P., Zak I., Wita K. The 242T variant of the CYBA gene polymorphism increases the risk of coronary artery disease associated with cigarette smoking and hypercholesterolemia // Coron Artery Dis. 2007; 18: 5: P. 339–346;
- 10 Торшин И.Ю. Генетический паспорт человека, Гены сердечно-сосудистых заболеваний. / О.А. Громова. // МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва. Октябрь 8th, 2011. - С. 56-68
- 11 Moore N., Dicker P., O'Brien J.K., Stojanovic M., Conroy R.M. et al. Renin gene polymorphisms and haplotypes, blood pressure, and responses to renin-angiotensin system inhibition // Hypertension. 2007; 50: 2: P. 340–347
- 12 Slowik A., Wloch D., Szermer P., Wolkow P., Malacki M., Pera J., Turaj W., Dziedzic T., Klimkowicz-Mrowiec A., Kopec G., Figlewicz D.A., Szczudlik A. Paraoxonase 2 gene C311S polymorphism is associated with a risk of large vessel disease stroke in a Polish population // Cerebrovasc Dis. 2007; 23: 5-6: P. 395–400;
- 13 Podgoreanu M.V., White W.D., Morris R.W., Mathew J.P., Stafford-Smith M., Welsby I.J., Grocott H.P., Milano C.A., Newman M.F., Schwinn D.A. Inflammatory gene polymorphisms and risk of postoperative myocardial infarction after cardiac surgery // Circulation. 2006; 114: Supp: I275–I281
- 14 Torshin I.Yu. Bioinformatics in the post-genomic era: physiology and medicine. Nova Biomedical Books, NY, USA (2007), ISBN: 1600217524, P. 35–67
- 15 Сироткина О.В. Сочетанное носительство аллельных вариантов генов системы тромбообразования как фактор риска развития инфаркта миокарда у мужчин молодого возраста / Баженова Е.А., Беркович О.Ф., Пчелина С.Н. / Материалы конгресса «Российская кардиология: от центра к регионам». Приложение 2. // Кардиоваскулярная тер. профилактика 2004; 4. - С. 447-448.
- 16 Antiplatelet Trialist Collaboration. Collaborative overview of randomized trials of antiplatelet therapy. Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. BMJ 1994; 308:81-106.
- 17 Antithrombotic Trialists Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high-risk patients. BMJ 2002; 324. - P.71 – 86.
- 18 Сычев Д.А. Фармакогенетическое тестирование: клинические интерпретация результатов. Рекомендации для практикующих врачей. - Москва 2011. - С. 122—127
- 19 Жарков А.П., Жарков П.А. Генетические факторы риска тромбоз-ассоциированных заболеваний. Измаиловская ДГКП, - Москва. 2012. - С.15-22.
- 20 Павлова Т.В., Поляков В.П., Дупляков и др. Распределение полиморфизмов генов некоторых компонентов системы гемостаза у больных ИБС. - Кардиология, 4, 2009. - С.9-12.
- 21 Верткин А.Л. Лечение и профилактика желудочно-кишечных кровотечений при обострении ишемической болезни сердца. / Зайратьянц О.В., Вовк Е.И., Колобов С.В. // Фарматека. 2007; 15. - С. 54–60.
- 22 Лагута П.С. Аспиринорезистентность у больных со стабильной ИБС. / Каткова О.В., Добровольский А.В., Титаева Е.В., Деев А.Д., Панченко Е.П. // Кардиология. 2010; 50(11) - С. 4-11.

23. Лечение острого коронарного синдрома без стойкого подъема сегмента ST на ЭКГ. Всероссийское научное общество кардиологов. Российские рекомендации; Москва 2012. - 68 с.
24. А.М.Шилов. Фармакогенетика клопидогреля и ее клиническое значение. // Кардиология №9, - 2012. - С. 44-52.
25. Шилов А.М. Двухкомпонентная (АСК + клопидогрел) антитромботическая терапия острого коронарного синдрома в практике врача первичного звена. // РМЖ. 2012; 20: - С. 1070-1075.
26. Ушкалова Е.А. Новые пептидные ингибиторы агрегации тромбоцитов: компьютерное моделирование и синтез. // Молекулярная медицина №2, - 2012. - С. 21-26.
27. Hart R.G., Pearce L.A., Aguilar M.I. Meta-analysis antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann.Intern.Med.* 2007; 146: 12: P. 857-867.
28. А.М.Шилов. Ацетилсалициловая кислота – антиагрегант для профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний. // ПМГМУ им. И.М.Сеченова. Журнал «Трудный пациент». Москва. № 4 - 2013. - С.25-30.
29. Губский Л.В. Резистентность к дезагрегантам – причины, клиническая значимость, методы диагностики и коррекции. // Тер арх. 2008; 80(12): С. 89-95.
30. Гарькина С.В. Проблемы применения антиромбоцитарной терапии в кардиологии. / Дупляков Д.В., Павлова Т.В. // Эффективная фармакотерапия. 2012; 1: С. 24-27
31. Тупицына Т.В. Антиагрегантная терапия при ИБС. Некоторые проблемы и решения. // Кардиология. 2010; 50(6). - С. 4-21
32. Довгалецкий П.Я. Тромбоз стента при антипролиферативной защите. // Обзор литературы. Ангиол и сосудистая хирургия. – 2009. -15(1). С.59-66.
33. Карпов А.Ю. Как вести больного после чрезкожного коронарного вмешательства. РМЖ. 2011; 26. - С. 1604-1607.
34. Hobikoglu GF, Norgaz T, Aksu H. et al. High frequency of aspirin resistance in patients with acute coronary syndrome // *Tohoku J Exp Med.* – 2005. – Vol.207(1). – P.59-64.
35. Pamukcu B., Oflaz H., Onur I. et al. Aspirin-resistant platelet aggregation in a cohort of patients with coronary heart disease // *Blood Coagul Fibrinolysis.* – 2007. – Vol.18(5). – P.461-465.
36. Hobikoglu GF, Norgaz T, Aksu H. et al. High frequency of aspirin resistance in patients with acute coronary syndrome // *Tohoku J Exp Med.* – 2005. – Vol.207(1). – P.59-64.
37. Malhotra S., Sharma Y.P., Graver A. et al. Effect of different aspirin doses on platelet aggregation in patients with stable coronary artery disease // *Intern Med J.* – 2003. – Vol.33. – P.350-354.
38. Paluch Z., Skibova J., Adamek T. et al. The effectiveness of antiplatelet treatment with aspirin in polymorbid patients // *Int Angiol.* – 2007. – Vol. 26(3). – P.206-212.
39. Christiaens L, Macchi L, Herpin O. et al. Resistance to aspirin in vitro at rest and during exercise in patients with angiographic proven coronary artery disease // *Thromb Res.* – 2003. – Vol.108. – P.115-119.
40. Zimmerman N., Wenk A., Kim U. et al. Functional and biochemical evaluation of platelet aspirin resistance after coronary artery bypass surgery // *Circulation.* – 2003. – Vol.108. – P.542-547.
41. Serhan CN, Hong S, Gronert K. et al. Resolvins: a family of bioactive products of omega-3 fatty acids transformation circuits initiated by aspirin treatment that counter proinflammation signals. // *J Exp Med.* – 2002. – Vol.196. – P.1025-1037.
42. Macchi L, Christiaens L, Brabant S, et al. Resistance in vitro to low-dose aspirin is associated with platelet PIA1 (GP IIa) polymorphism but not with C807T (GP Ia/IIa) and C-5T kozaq (GP Ib[alpha]) polymorphisms // *J Am Coll Cardiol.* – 2003. – Vol.42. – P.1115-1119
43. Undas A, Brummel K, Musial J, et al. PI(A2) Polymorphism of beta(3) integrins is associated with enhanced thrombin generation and impaired antithrombotic action of aspirin at the site of microvascular injury // *Circulation.* – 2001. – Vol.104. – P.2666-2672.
44. Pontiggia L., Lassila R., Pederiva S. et al. Increased platelet-collagen interaction associated with double homozygosity for receptor polymorphisms of platelet GPIa and GPIIb // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* – 2002. – Vol.22. – P.2093-2098.
45. Jefferson BK, Foster JH, McCarthy JJ. et al. Aspirin resistance and a single gene // *Am J Cardiol.* – 2005. – Vol.95. – P.805-808.
46. Гергесова Е.Е. Функции тромбоцитов, полиморфизм генов Leu33-Pro GpIIa, C807-T GpIa и система АВ0 в норме и патологии / Е.Е. Гергесова // Клиническая гемостазиология и гемореология в сердечно-сосудистой хирургии: материалы V Всероссийской конференции – Москва, 2011. – С. 129-130.
47. Kuznik B.I. Clinical use of the test of lymphocyte-platelet adhesion / B.I. Kuznik, A.V. Solpov, E.E. Gergesova et al. // *The Journal of Thrombosis and Haemostasis.* – 2007. - №5. – suppl. 2. – P. 295-303.
48. Gergesova E. The carriage of α_2 (C807T) integrin and β_3 (Leu33Pro) integrin polymorphisms in healthy persons with different AB0 blood groups / E. Gergesova, Y. Vitkovsky // *Vox Sanguinis.* – 2010. - №99. – suppl. 2. – P. 24
49. Niemiec P., Zak I., Wita K. The 242T variant of the CYBA gene polymorphism increases the risk of coronary artery disease associated with cigarette smoking and hypercholesterolemia // *Coron Artery Dis.* 2007; 18: 5: 339-346.
50. Леонова Ж., Сосудистые заболевания сердца, мозга и молекулярные гены. Часть 2: роль молекулярных генов в системе гемостаза и формировании атеросклероза // Кардиология. – 2011. №6. – С.36-41.
51. Serefoglou Z, Nixon M, Vylliotis A, Ragos V. Prevalence of thrombosis-related DNA polymorphisms in a healthy Greek population. // *Yaprijakis CVairaktaris Eln Vivo.* 2012. Nov-Dec;26(6):1095-1101.
52. Recent Pat Cardiovasc Drug Discov. / Platelet resistance to antiplatelet drugs. // Kumar A, Kao J. 2009 Jun;4(2):98-108.
53. Ben-Dor I, Kleiman NS, Lev E. Assessment, mechanisms, and clinical implication of variability in platelet response to aspirin and clopidogrel therapy. // *Am J Cardiol.* 2009. Jul 15;104(2):227-233.
54. Pamukcu B., Oflaz H., Onur I. et al. Aspirin-resistant platelet aggregation in a cohort of patients with coronary heart disease // *Blood Coagul Fibrinolysis.* – 2007. – Vol.18(5). – P.461-465.
55. Niemiec P., Zak I., Wita K. The 242T variant of the CYBA gene polymorphism increases the risk of coronary artery disease associated with cigarette smoking // *Coron Artery Dis.* 2007; 18: 5: 339-346.
56. Досенко В.Е. Частота аллельного полиморфизма гена эндотелиальной NO-синтазы у больных с острым коронарным синдромом в украинской популяции / Лутай Я.М., Загорий В.Ю. и др. // Цитология и генетика. 2005. - 39(2). - С. 49-54.

57. V.I. Skvortsova, P.A. Slominsky, L.V. Gubsky, E.A. Koltsova, I.M. Shetova, I.A. Platonova, T.V. Tupitsina, A.V. Khrunin, S.A. Limborska. The association of p53 gene *BamHI RFLP* polymorphism with the volume of brain infarction in patients with carotid atherothrombotic ischemic stroke. *Restorative Neurology and Neuroscience*. - 2004, №2. V.22. - P.81-85.

58. Jeerooburkhan N., Jones L.C., Bujac S. et al. (2001) Genetic and environmental determinants of plasma nitrogen oxides and risk of ischemic heart disease. *Hypertension*, 38(5): 1054–1061.

59. Пархоменко А.Н. Полиморфизм Т-786С промотора гена эндотелиальной NO-синтазы: связь с эффективностью тромболитической терапии у пациентов с острым инфарктом миокарда. / Кожухов С.Н., Лутай Я.М., Мойбенко А.А. // Украинский медицинский журнал. 2008; №4(66). - С.38-44.

60. Marsden P.A., Henq H.H., Scherer S.W. et al. (2003) Structure and chromosomal localization of the human constitutive endothelial nitric oxide synthase gene. *J. Biol. Chem.*, 268(23): 17478–17488.

61. Alvarez R., Gonzalez P., Batalla A. et al. (2011) Association between the NOS3 (-786 T/C) and the ACE (I/D) DNA genotypes and early coronary artery disease. *Nitric Oxide*, 5(4): 343–348.

62. Urreiziti R., Asteggiano C., Vilaseca M.A., Corbella E., Pinto X., Grinberg D., Balcells S. A CBS haplotype and a polymorphism at the MSR gene are associated with cardiovascular disease in a Spanish case-control study // *Clin Biochem*. 2007; 40: 12: 864–868.

63. Curtin R., Fitzgerald D.J. Pharmacogenetics of antiplatelet drugs. *Scient World J* 2002;22:791-800, 72 Капустин С. И. Особенности генетического полиморфизма компонентов системы гемостаза при различных клинических проявлениях венозного тромбоэмболизма // Салтыкова Н. Б., Кобилянская В. А. и др. // Вестник гематологии. — 2009. — Т. 5, № 1. — С. 16–24.

64. Staritz P., Kurz K., Stoll M., Giannitsis E., Katus H.A., Ivandic B.T. Platelet reactivity and clopidogrel resistance are associated with the H2 haplotype of the P2Y12-ADP receptor gene. *Int J Cardiol*. 2009 Apr 17;133(3):341-345.

Тұжырым

ЖҮРЕКТІҢ ИШЕМИЯЛЫҚ АУРУЛАРЫНЫҢ ДИАГНОСТИКАСЫ МЕН ЕМІНІҢ МОЛЕКУЛЯРЛЫ-ГЕНЕТИКАЛЫҚ НЕГІЗІ.

(Әдебиетті шолу)

Л.Қ. Қаражанова, Ш.Т. Жукушева, А.А. Чиныбаева
Семей қаласының мемлекеттік медицина университеті,
Терапия бойынша интернатура кафедрасы

Қазақстан Республикасында жүрек қан-тамыр аурулары (ЖҚА) денсаулық сақтау жүйесінде ең өзекті мәселелердің бірі болып табылады және тұрғындар арасындағы өлімділік құрылымында алдыңғы орындарда [1, 3]. Мультифакториалды аурулардың даму негізінде, оның ішінде ЖҚА дамуында жекелей аурудың дамуына бейімділік пен сыртқы факторлар әсерінің нәтижесінен индивидуалдың жүре пайда болған бейімділігіне негізделген тұқымқуалаушылық - генетикалық бұзылыстар жатыр. Генетикалық бұзылыстардың басым көпшілігі нүктелік мутациялармен (бірнуклеотидты полиморфизмдермен) немесе делециялармен [2, 4, 19] көрсетілген. Сонымен қатар, ЖИА және бас миының ишемиялық ауруының даму негізінде сыртқы ортаның әртүрлі генетикалық факторларының әсері жатыр. Осыған орай, ЖҚА генетикалық механизмін зерттеу күрделі және көптеген авторлар байқағандай адекватты бағыттар мен талдау әдістеріне байланысты [Huang S., 2000, Todd J.A., 1999]. ЖҚА генетикалық даму механизмінің рөлін зерттеуде ұтымды бағыттардың бірі – ауру патогенезіне үлкен үлес қосатын ген-кандидаттардың тобын ерекшелен алу.

Негізгі сөздер: молекулалық генетика; генотип; бірнүктелі полиморфизм (SNP); жүректің ишемиялық ауруы; генетикалық тромбофилия; IIGB3, GP1B/IIIA, NOS3, P2RV12, ITGA2 - гендері.

Summary

MOLECULAR GENETIC BASIS OF DIAGNOSIS AND CORONARY HEART DISEASE.

(Literature review)

L.K. Karazhanova, Sh.T. Zhukusheva, A.A. Chinybaeva
Semey State Medical University,
Department internship in internal medicine

In the Republic of Kazakhstan circulatory system diseases represent one of the most actual health care problems and had been one of the leading places in the structure of mortality [1, 3]. On the basis of the development of multifactorial diseases, including cardiovascular disease (CVD) are genetic disorders like hereditary acquired, conditional on individual predisposition to disease and acquired by the individual as a result of the influence of external environmental factors. Most of these genetic disorders is represented by point mutations (mononucleoid polymorphisms) or unextended deletions [2, 4, 19]. Also in the basis of development of coronary artery disease and ischemic brain diseases is interaction of various genetic factors in the external environment. The complexity of the pathogenesis creates great difficulties in studying the nature of these diseases. In connection with this problem of research on genetic mechanisms of CVD is quite complex and is associated with the development of appropriate approaches and methods of analysis, as noted by many authors. One of the most effective approaches to studying the role of genetic mechanisms of CVD associated with the release of a group of genes with potentially the greatest contribution to the pathogenesis of the disease - the so-called candidate genes.

Key words: molecular genetics, genotype, a single nucleotide polymorphism (SNP), ischemic heart disease, genetic thrombophilia, genes IIGB3, GP1B/IIIA, NOS3, P2RV12, ITGA2.