

Summary
MOLECULAR GENETIC BASIS OF DIAGNOSIS AND CORONARY
HEART DISEASE.
(Literature review)

О.М. Махсудов, Ш.М. Мусашияхова, У.Х. Мусашияхов, М.Г. Тешибаев

*Ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней
Андижанский государственный медицинский институт
Андижан, Узбекистан.*

Annotation

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 pre-disposition 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.

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 бо-лезнь сердца, генетические тромбофилии, гены IIGB3, GP1B/IIIA, NOS3, P2RV12, ITGA2.

Достижения современной молекулярной генетики по расшифровке генома человека способствовали рожде-нию новой науки – медицинской геномики, одно из цен-тральных мест в которой занимают исследования по изучению влияния генетических факторов на формиро-вание патологических состояний человека. Особое ме-сто в данных исследованиях занимают заболевания ССЗ, так как они широко распространены, характеризу-ются тяжелым течением, приводящим к инвалидизации, и высоким уровнем смертности в развитых странах и в Казахстане □1, 2, 3□. При этом большое внимание уде-ляют таким заболеваниям, как ишемическая болезнь сердца (ИБС) и ишемическая болезнь мозга. В структу-ре смертности от ССЗ на долю этих заболеваний при-ходится около 85-90% □1, 5□. Социальную значимость проблемы усиливает наблюдающаяся в последние го-ды тенденция к возникновению инфарктов и инсультов у лиц молодого возраста. В связи с этим исследования, посвященные изучению данных заболеваний, приобре-тают 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. Полиморфиз-мы в нескольких сотнях генов исследованы в качестве генетических факторов риска атеросклероза, гипертен-зии, ишемической болезни сердца, инфаркта миокарда, инсульта, тромботических и других заболеваний [1,6,7].

Для многих подобных исследований, проведенных в разных популяциях, на клинически неоднородных вы-борках больных, характерны прямые ассоциации с от-носительно небольшим количеством генов-кандидатов [6, 7]. Чаще всего связи генетических факторов риска с предрасположенностью к заболеванию обнаруживаются в группах больных, подвергающихся каким-то дополни-тельным неблагоприятным внешним воздействиям, таким, например, как курение или другие вредные при-вычки, неправильный образ жизни, гиподинамия, не-сбалансированное питание, плохая экологическая

об-становка 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 «не-благоприятными» аллелями белков-участников гемо-статического каскада [8, 9, 10]. Риск атеросклероза и его осложнений может модифицироваться полиморфизмом генов аполипотеинов [11]. Разнообразием генов мета-болизма объясняется также феномен индивидуальной непереносимости некоторых лекарственных препара-тов. Очень важно подчеркнуть, что сведения о меди-цинских аспектах генного полиморфизма только начи-нают 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 гемоста-за и формировании атеросклероза.

Наиболее часто в основе сердечно-сосудистых осложнений лежит атеротромбоз: процесс тромбообра-зования на атеросклеротически измененных сосудах, который ведет к таким осложнениям, как инфаркт мио-карда и инсульт. Доля атеротромбоза в структуре об-щей смертности составляет около 28% [14]. Установле-ние ведущей роли тромбоцитарного звена гемостаза в патогенезе атеротромбоза способствовало разработке большого количества лекарственных препаратов, пока-завших свою эффективность в крупных многоцентровых исследованиях у больных с острыми коронарными син-дромами (ОКС) и хроническими формами ИБС, в том числе при чрескожных реваскуляризационных процеду-рах [15, 16]. В основе развития ИБС лежит взаимодей-ствие различных генетических факторов с факторами внешней среды. Сложность патогенеза создает боль-шие трудности при изучении природы этих заболева-ний. В связи с этим проблема исследования генетиче-ских механизмов ССЗ является достаточно сложной и связана с разработкой адекватных подходов и методов анализа [17]. Один из эффективных подходов к изуче-нию роли генетических механизмов развития ССЗ связан с выделением группы генов с потенциально наибольшим вкладом в патогенез заболевания – это, так называемые, гены-кандидаты [6, 7]. Одним из ос-новных 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 ин-терес представляют гены, продукты которых участвуют в регуляции сосудистого тонуса.

3. Рекомендации по применению фармакоге-нетического тестирования в клинической практике.

Клиническая фармакогенетика изучают роль генети-ческих факторов в формировании ответа организма человека на лекарственные средства (ЛС). Закономер-ности, выявляемые фармакогентикой, позволяют врачу индивидуально подходить к выбору как самих ЛС, так и их доз у каждого конкретного пациента, обеспечивая максимально эффективную и безопасную фармако-терапию. Генетические факторы, это – поли-морфные участки генов, продукты которых, участвуют в осуществлении различных фармакокине-тических 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 фармако-лог 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 определять 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 ре-зистентности к терапии АСК, под которой понимают не-способность АСК у некоторых больных в должной мере подавлять функцию тромбоцитов, снижать синтез тромбоксана 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 взаимо-действия АСК с нестероидными противовоспалительны-ми препаратами; наличие нетромбоцитарных источников синтеза тромбоксанов А₂; экспрессия ЦОГ-2 во вновь образующихся тромбоцитах; Гидролиз аспирина эстера-зами слизистой оболочки ЖКТ; повышенный синтез тромбоксана А₂; гиперлипидемия; генетические особен-ности. Есть основания полагать, что резистентность к терапии АСК может быть связана с полиморфизмом гена циклооксигеназы, затрагивающим активный центр фер-мента (Ser529), полиморфизмом генов, кодирующих дру-гие ферменты, участвующие в мобилизации и метабо-лизме арахидоновой кислоты (фосфолипазы, тромбоксансинтетазы) 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, антиагрегационные 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-PGF2a, являющегося продуктом превращения в организме арахидоновой кислоты, может также снизить эффективность АСК, связываясь с рецепторами к тром-боксану [39, 40]. Резолвины, метаболиты омега-3-полиненасыщенных жирных кислот, образующиеся в результате ацетилирования ЦОГ-2 под действием АСК, оказывают противовоспалительное действие [41]. Де-фицит этих веществ также может ослаблять терапевтический эффект АСК (рис 1). Резистентность к АСК может быть связана с генетическими факторами - поли-морфизмом 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].

Наличие аллеля PLA2 ассоциируется с большим сродством гликопротеиновых рецепторов IIb/IIIa к фиб-риногену, что может приводить к более выраженному тромбообразованию как реакции на повреждение стенки сосуда. Определенное значение в повышении тромбо-тической 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 поли-морфизмом гена P2Y1 (рис 2) [45]. В качестве стимулятора может служить тромбин, который образуется в высоких количествах при ОКС.

4. Роль генов *Leu33Pro*; *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-интегрина (GPIIIa, тромбоцитарный рецептор фибриногена) ITGB3 *Leu33Pro*. Ген кодирует бета-3 субъединицу интегрин-комплекса поверхностного рецептора тромбоцитов GPIIb/IIIa, известную также как гликопротеин-3a (GPIIIa). ITGB3 участвует в межклеточной адгезии и сигнализа-ции, обеспечивает взаимодействие тромбоцита с фиб-риногеном плазмы, что приводит к быстрой агрегации тромбоцитов и последующему купированию повре-ждённой поверхности эпителия.

Мутация 33P приводит к повышенной склонности тромбоцитов к агрегации, что увеличивает риск кардио-васкулярных 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, антитромбозная 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 глико-протеин 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 A. Weber и соавт. не выявили ассоциации полиморфного маркера PL(A1)/PL(A2) гена ITGB3 с подавлением АДФ-индуцированного

связывания фиб-риногена блокаторами 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 развитию 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 пред-

ставляет 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 репер-фузионной терапии большое значение имеет биодоступность оксида азота — именно у больных с нор-мальной гомозиготой ТТ (то есть с сохраненной воз-можностью увеличения синтеза оксида азота) путем применения Корвитина удается улучшить результаты лечения. У больных же с гетерозиготой ТС и патологи-ческой гомозиготой СС 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 *GP1BA*.

Характеристика гена *GP1BA* (OMIM 138720). Глико-белок Ib основной рецептор тромбоцитов, взаимодей-ствующий с коагуляционным фактором фон Виллеб-ранда. Гликобелок Ib вовлечён, также в агрегацию и клеточную адгезию тромбоцитов. Этот гликобелок со-стоит из 4 глобул: *GP1ba*, *GP1bb*, *GP1X* и *GPV*. Поли-морфизмы T145M и 5 T > C в гене *GP1BA* (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 сповышенной 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 тиклопи-дин и клопидогрель подавляют функцию тромбоцитов, необратимо блокируя связывание АДФ с его *P2Y12* (*P2Yac*) тромбоцитарным рецептором. Оба препарата, будучи пролекарствами, *in vivo* проходят преобразова-ние в активные метаболиты при участии системы пече-ночных цитохромов *P450*: *CYP3A4* и *CYP1A2*. В насто-ящее время нет убедительных данных о генетических предикторах резистентности к терапии тиенопиридина-ми. Полиморфизм гена, кодирующего *P2RY12* АДФ-рецептор тромбоцитов (*HORK3*, *P2Y12*, *ADPG-R*, *SP1999*, *P2T(AC)*, *P2Y(AC)*, *P2Y(ADP)*, *P2Y(сус)*) является G(i)-ассоциированным рецептором, играющим ключевую роль в подавлении необратимой агрегации тромбоцитов. Связывание АДФ с этим рецептором при-водит 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 (С в позиции 139, Т в позиции 744) и гаплотип H2 (Т в позиции 139, С 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 тиенопиридинами. 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 cholesteryl 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., Mal-ecki 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: клиническая 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 желудоч-но-кишечных кровотечений при обострении ишемической болезни сердца. / Зайратьянц О.В., Вовк Е.И., Ко-лобов 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 антитром-боцитарной 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 антипро-лиферативной защите. // Обзор литературы. Ангиол и сосудистая хирургия. – 2009.-15(1). С.59-66.
33. Карпов А.Ю. Как вести больного после чрезкож-ного коронарного вмешательства. РМЖ. 2011; 26. - С. 1604–1607.
34. Nobikoglu 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. Nobikoglu 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 kozak (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 GPIIIa // *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 GpIIIa, 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 $\alpha 2$ (C807T) integrin and $\beta 3$ (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 атеро-склероза // *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. // *Yapijakis CVairaktaris EIn 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 T-786C 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., Heng 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 тромбоза // 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.