

Сведения об авторах

А.А. Цориева – студент

А.В. Акимова – кандидат медицинских наук, доцент

А.А. Попов – доктор медицинских наук, профессор

Information about the authors

A.A. Tsorieva – student

A.V. Akimova – Candidate of Science (Medicine), Associate Professor

A.A. Popov – Doctor of Science (Medicine), Professor

УДК: 616.12-008.331.

ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНА БЕТА-СУБЪЕДИНИЦЫ РЕЦЕПТОРА ФИБРИНОГЕНА ТРОМБОЦИТОВ (ITGB3) СРЕДИ ПАЦИЕНТОК ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОГО ПЕРИОДА С СЕРДЕЧНО- СОСУДИСТЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Мураз Акбар оглы Шамбатов¹, Надежда Владимировна Изможерова², Артём
Анатольевич Попов³

^{1,2,3} ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет»

Минздрава России, Екатеринбург, Россия

¹Muraz.shambatov@rambler.ru

Аннотация

Введение. Ген rs591, кодирует бета-субъединицу рецептора фибриногена и витронектина тромбоцитов (ITGB3). Полиморфные аллели данного гена обуславливают нарушение агрегационной способности тромбоцитов, усиление пролиферации злокачественных клеток и предрасположенность к хроническим неинфекционным заболеваниям. **Цель исследования** – оценка частоты выявления хронических неинфекционных заболеваний у пациенток с мутацией T1565C (Leu59Pro). **Материалы и методы.** В одномоментное исследование включено 56 женщин в возрасте от 58 до 74 лет в поздней постменопаузе. Методом ПЦР в режиме реального времени определены полиморфные маркеры гена мутации T1565C (Leu59Pro). Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета «STATISTICA 13.0» Мера усреднения данных - медиана, мера разброса - 25 и 75 перцентили. Различия оценивали с использованием непараметрических критериев. Различия признавались значимыми при уровне $p < 0,05$. **Результаты.** Медиана возраста пациенток, включенных в исследование - 67 лет ($64,5 \div 70$), длительности постменопаузы — 18 лет ($16,5 \div 22$). Генотип ТТ полиморфного маркера T1565C (Leu59Pro) гена ITGB3, ассоциированный с нормальной агрегационной способностью тромбоцитов, выявлен у 39 пациенток (69,6%), включенных в 1 группу. Генотип ТС, ассоциированный с повышенной агрегационной способностью тромбоцитов, — у 17 (30,4%) пациентов, включенных в 2 группу. **Обсуждение.** Генотип СС, ассоциированный с повышенной агрегационной способностью тромбоцитов, не выявлен ни в одном случае. В работе оценены частоты выявления сердечно-сосудистых заболеваний, заболеваний органов дыхания,

опорно-двигательного аппарата и желудочно-кишечного тракта. Проанализированы частоты назначения препаратов, влияющих на прогноз: антиагрегантов и гиполипидемических средств. **Выводы.** Выявлены ассоциации полиморфных маркеров гена мутации T1565C (Leu59Pro) с хроническими неинфекционными заболеваниями в популяции постоянных жителей г. Екатеринбурга в поздней постменопаузе. Полученные данные требуют дальнейшего исследования, в первую очередь, за счет расширения выборки.

Ключевые слова: полиморфизм гена интегрин бета-3, ген rs591, T1565C, Leu59Pro.

ITGB3 GENE POLYMORPHISM IN POSTMENOPAUSAL PATIENTS WITH CARDIOVASCULAR DISEASE

Muraz A. Shambatov¹, Nadezhda V. Izmozherova², Artem A. Popov³

^{1,2,3}Ural state medical university, Yekaterinburg, Russia

¹Muraz.shambatov@rambler.ru

Abstract

Introduction. The rs591 gene encodes the beta subunit of the fibrinogen and platelet vitronectin receptor (ITGB3). Polymorphic alleles of this gene cause a violation of platelet aggregation, increased proliferation of malignant cells and a predisposition to chronic non-infectious diseases. **The aim of the study** - to assess the frequency of detection of chronic non-communicable diseases in patients with the T1565C (Leu59Pro) mutation. **Materials and methods.** The cross-sectional study included 56 women aged 58 to 74 years in late postmenopause. Polymorphic markers of the T1565C (Leu59Pro) mutation gene were determined by real-time PCR. Using the Charlson Index (CHI), the overall level of comorbidity was assessed. Statistical data processing was carried out using the STATISTICA 13.0 package. The measure of data averaging is the median, the measure of dispersion is the 25th and 75th percentiles. Differences were assessed using nonparametric criteria. Differences were considered significant at $p < 0.05$. **Results.** The median age of the patients included in the study was 67 (64.5÷70), the duration of postmenopause was 18 years (16.5÷22). The TT genotype of the polymorphic marker T1565C (Leu59Pro) of the ITGB3 gene, associated with normal platelet aggregation, was detected in 39 patients (69.6%) included in group 1. The TC genotype associated with increased platelet aggregation was found in 17 (30.4%) patients included in group 2. **Discussions.** The CC genotype associated with increased platelet aggregation was not detected in any of the cases. The paper evaluated the frequency of detection of cardiovascular diseases, diseases of the respiratory system, musculoskeletal system and gastrointestinal tract. **Conclusions.** Associations of polymorphic markers of the T1565C (Leu59Pro) mutation gene with chronic non-communicable diseases were found in the population of permanent residents of Yekaterinburg in late postmenopause. The data obtained require further research, primarily by expanding the sample. **Keywords:** beta-3 integrin gene polymorphism, rs591 gene, T1565C, Leu59Pro.

ВВЕДЕНИЕ

Ген rs591, кодирует бета-субъединицу рецептора фибриногена и витронектина тромбоцитов (ITGB3) [1]. Полиморфные аллели С и Т данного гена приводят к нарушению агрегационной способности тромбоцитов, обуславливают усиление пролиферации злокачественных клеток и предрасположенность к хроническим неинфекционным заболеваниям [1, 2, 3, 4, 5, 6]. Наличие гомозиготной мутации T1565C (Leu59Pro) увеличивает частоту сердечно-сосудистых катастроф, тромбоза коронарных стентов, острой и хронической абдоминальной ишемией, а также ассоциирован со снижением эффективности антиагрегантных препаратов: ацетилсалициловой кислоты (АСК) и клопидогрела [1, 2, 3, 4]. Также, мутация Leu59Pro в гене rs591 обуславливает предрасположенность к ряду коморбидных заболеваний, в том числе широко распространенных среди женщин постменопаузального периода [7].

Цель исследования – оценка частоты выявления хронических неинфекционных заболеваний у пациенток с мутацией T1565C (Leu59Pro).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено кросс-секционное исследование 56 женщин в возрасте от 58 до 74 лет в поздней постменопаузе, проживающих в г. Екатеринбург.

Критерии включения: постменопауза продолжительностью не менее 5 лет, наличие подписанного информированного добровольного согласия на участие в исследовании.

Всем участницам определены полиморфные маркеры гена мутации T1565C (Leu59Pro) методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета «STATISTICA 13.0» (№ лицензии JPZ904I805602ARCN25ACD-6). Мерой усреднения данных принята - медиана, мерой разброса - 25 и 75 перцентили. Различия оценивали с использованием непараметрических критериев Манна – Уитни, Краскела – Уоллиса, χ^2 - Пирсона и корреляционного критерия Спирмена. Различия и корреляции признавались значимыми при уровне $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Медиана возраста пациенток, включенных в исследование - 67 лет ($64,5 \div 70$), длительности постменопаузы — 18 лет ($16,5 \div 22$). Генотип ТТ полиморфного маркера T1565C (Leu59Pro) гена ITGB3, ассоциированный с нормальной агрегационной способностью тромбоцитов, выявлен у 39 пациенток (69,6%), включенных в 1 группу. Генотип ТС, ассоциированный с повышенной агрегационной способностью тромбоцитов, — у 17 (30,4%) пациентов, включенных в 2 группу. Генотип СС, ассоциированный с повышенной агрегационной способностью тромбоцитов, не выявлен ни в одном случае.

ОБСУЖДЕНИЕ

Гипертоническую болезнь выявили у 32 (82%) пациентов 1 группы и у 16 (92%) пациентов 2 группы, различия значимы ($p=0,04$). Ишемическая болезнь сердца выявлена у 9 (23%) пациентов 1 группы и у 2 (11%) пациентов 2 группы, различия незначимы ($p=0,22$). Случаев постинфарктного кардиосклероза,

стентирования коронарных артерий, аортокоронарного шунтирования в выборке амбулаторных пациенток не выявлено.

Клиника хронической сердечной недостаточности выявлена у 9 (22%) пациенток 1 группы и у 7 (41%) пациенток 2 группы, различия значимы ($p=0,03$).

Среди пациентов с полиморфным вариантом ТТ, значимо чаще выявлялись мочекаменная ($p=0,048$) и желчекаменная болезни ($p=0,045$). У пациентов с гетерозиготным вариантом ТС значимо чаще выявлялся остеопороз ($p=0,04$).

Гиполипидемические средства получали 23 (59%) пациентки 1 группы и 8 (47%) пациентов 2 группы, различия значимы ($p=0,04$). При оценке структуры гиполипидемической терапии: 22 пациентки получали ингибиторы 3-гидроксиметилглутарил-коа-редуктазы (статины), 1 пациентка получала комбинированную гиполипидемическую терапию: статин+эзетимиб.

При анализе антиагрегантной терапии выявлено, что среди пациентов 1 группы 6 (15%) пациентов получали АСК и 1 (3%) пациент получал клопидогрель, во 2 группе 3 (18%) пациентов получали АСК. Значимых различий в частоте назначения антиагрегантной терапии не выявлено.

ВЫВОДЫ

1. В проведенном нами исследовании выявлены статистически значимые ассоциации полиморфных маркеров гена мутации T1565C (Leu59Pro) с хроническими неинфекционными заболеваниями в популяции постоянных жительниц г. Екатеринбурга в поздней постменопаузе.

2. Необходимо продолжение исследования с расширением выборки для увеличения статистической мощности исследования.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Kekomäki S., Hämmäläinen L., Kauppinen-Mäkelin R. et al. Genetic polymorphism of platelet glycoprotein IIIa in patients with acute myocardial infarction and acute ischaemic stroke. *J Cardiovasc Risk*. 1999;6(1):13-17.

2. Mikkelsson J., Perola M., Laippala P. et al. Glycoprotein IIIa Pl(A) polymorphism associates with progression of coronary artery disease and with myocardial infarction in an autopsy series of middle-aged men who died suddenly. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1999;19(10):2573-2578.

3. Bussel J.B., Kunicki T.J., Michelson A.D. Platelets: New Understanding of Platelet Glycoproteins and Their Role in Disease. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2000; 222-240.

4. Streifler J.Y., Rosenberg N., Chetrit A. et al. Cerebrovascular events in patients with significant stenosis of the carotid artery are associated with hyperhomocysteinemia and platelet antigen-1 (Leu33Pro) polymorphism. *Stroke*. 2001;32(12):2753-2758.

5. Lei Y., Huang K., Gao C. et al. Proteomics identification of ITGB3 as a key regulator in reactive oxygen species-induced migration and invasion of colorectal cancer cells. *Mol Cell Proteomics*. 2011;10(10):M110.005397.

6. Fuentes P., Sesé M., Guijarro P.J. et al. ITGB3-mediated uptake of small extracellular vesicles facilitates intercellular communication in breast cancer cells [published correction appears in Nat Commun. 2020;11(1):4730]. Nat Commun. 2020;11(1):4261.

7. Tofteng C.L., Bach-Mortensen P., Bojesen S.E. et al. Integrin beta3 Leu33Pro polymorphism and risk of hip fracture: 25 years follow-up of 9233 adults from the general population. Pharmacogenet Genomics. 2007;17(1):85-91.

Сведения об авторах

М.А. Шамбатов – аспирант

Н.В. Изможерова – доктор медицинских наук, профессор

А.А. Попов – доктор медицинских наук, профессор

Information about the authors

M.A. Shambatov – Postgraduate student

N.V. Izmozherova – M.D., Professor

A.A. Popov – M.D., Professor

УДК: 616-005.6

МИКРОСОСУДИСТЫЕ НАРУШЕНИЯ КАК ВАРИАНТ РАЗВИТИЯ ПОСТКОВИДНОГО СИНДРОМА

Мария Александровна Шведа¹, Мария Игоревна Фоминых²

^{1,2}ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет»

Минздрава России, Екатеринбург, Россия

¹Mari.shveda@mail.ru

Аннотация

Введение. С 2019 года мир охватила пандемия новой коронавирусной, вызванную SARS-CoV-2. Несмотря на преобладающее поражение дыхательной системы, COVID-19 затрагивает и другие системы организм. После перенесенной инфекции у части больных выявляется постковидный синдром, который может протекать в виде кровоизлияний под ногтевую пластину. **Цель исследования** - демонстрация клинического случая постковидного синдрома, его редких сосудистых проявлений. **Материалы и методы.** Проведен сбор анамнеза и осмотр пациентки А., перенесшей новую коронавирусную инфекцию с сосудистым вариантом течения постковидного синдрома. **Результаты.** Пациентка А перенесла новую коронавирусную инфекцию в ноябре 2021 года, через месяц обратилась с жалобами на изменение цвета, наличием кровоизлияний под ногтевой пластиной. После осмотра и результатов лабораторных исследований назначены Ксарелто (Ривароксабан) 10 мг*2 раза в день в течение 3 месяцев, витамин Д3 5000 МЕ в сутки. Через 3 месяца на фоне проведенной терапии отмечается положительная динамика в виде нормализации цвета ногтевой пластины, уменьшение количества и объема кровоизлияний. **Обсуждение.** В ходе описания клинического случая подтверждается вероятность возникновения сосудистых проявлений постковидного синдрома как следствие возможного микротромбоза и