

УДК 616.127-005.8 : 616-036

Кривошеев К.С.<sup>1,2</sup>, Ларева Н.В.<sup>1</sup>

## НЕКОТОРЫЕ ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ПРИ ОСТРОМ КОРОНАРНОМ СИНДРОМЕ БЕЗ ПОДЪЕМА СЕГМЕНТА ST В ГЕНДЕРНОМ АСПЕКТЕ

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО Читинская государственная медицинская академия, г. Чита  
<sup>2</sup>ГУЗ Краевая клиническая больница, г. Чита

**Резюме:** изучалась роль полиморфизмов генов интерлейкинов, тромбоцитарных рецепторов, С-реактивного белка и фибриногена в формировании осложнений острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST в зависимости от пола. Проведена оценка предварительных данных частоты встречаемости полиморфных вариантов генов ИЛ-1 $\beta$  (T31C), ИЛ-6 (C174G), ИЛ-10 (G1082A, C819T, C592A), ФНО- $\alpha$  (G308A), С-реактивного протеина (G3014A, C3872T), фибриногена (G455A), тромбоцитарного рецептора фибриногена GPIIIa (T1565C), тромбоцитарного рецептора коллагена GPIa (C807T) в группе мужчин и группе женщин. При исследовании гена ИЛ-6 (C174G) выявлено статистически значимое увеличение частоты встречаемости гомозиготного полиморфизма GG в группе мужчин 18 / 51,4%, против 4 / 15,3% в группе женщин соответственно. Анализ распределения частот генотипов при исследовании ИЛ-10 (G1082A), показал наличие гомозиготного полиморфизма AA только в группе мужчин 2 / 5,7%, группе женщин данный полиморфизм обнаружен не был.

**Ключевые слова:** острый коронарный синдром, генетический полиморфизм, ИЛ-1 $\beta$  (T31C), ИЛ-6 (C174G), ИЛ-10 (G1082A, C819T, C592A), ФНО- $\alpha$  (G308A), С-реактивный протеин (G3014A, C3872T), фибриноген (G455A), тромбоцитарный рецептор фибриногена GPIIIa (T1565C), тромбоцитарный рецептор коллагена GPIa (C807T).

Krivosheev K.S.<sup>1,2</sup>, Lareva N.V.<sup>2</sup>

## GENETIC POLYMORPHISM IN ACUTE CORONARY SYNDROMES WITHOUT ST-SEGMENT ELEVATION IN A GENDER PERSPECTIVE

**Summary:** We study the role of polymorphisms of interleukin, platelet receptor, C-reactive protein and fibrinogen in the formation of complications of acute coronary syndrome without ST segment elevation, depending on gender. The estimation of the incidence of the preliminary data of polymorphic variants of the IL-1 $\beta$  genes (T31S), interleukin-6 (C174G), interleukin-10 (G1082A, C819T, C592A), TNF- $\alpha$  (G308A), C-reactive protein (G3014A, C3872T), fibrinogen (G455A), trobotsitarnogo fibrinogen receptor GPIIIa (T1565C), platelet receptor GPIa collagen (C807T) in the group of men and a group of women. In the study of IL-6 gene (C174G) revealed a statistically significant increase in the incidence of the homozygous GG polymorphism in men 18 / 51.4 %, against 4 / 15.3% in the group of women, respectively. Analysis of the distribution of frequencies of genotypes at IL-10 study (G1082A), revealed the presence of homozygous polymorphism AA only in the group of men 2 / 5.7%, the group of women this polymorphism was not detected.

**Keywords:** acute coronary syndrome, a genetic polymorphism of the IL-1 $\beta$  (T31S), interleukin-6 (C174G), interleukin-10 (G1082A, C819T, C592A), TNF - $\alpha$  (G308A), C-reactive protein (G3014A, C3872T), fibrinogen (G455A), fibrinogen receptor GPIIIa (T1565C), platelet collagen receptor GPIa (C807T).

**Введение.** Болезни системы кровообращения (БСК) остаются ведущей причиной смерти как в мире в целом, так и в нашей стране [6]. Несмотря на наметившуюся в последние годы положительную тенденцию к снижению смертности от БСК в России, показатели смертности остаются высокими, в несколько раз превышая соответствующие уровни, зарегистрированные в европейских странах. Вклад в формирование заболеваемости и смертности от БСК, безусловно, вносят поведенческие факторы риска, такие как курение, низкая физическая активность, недостаточное потребление овощей и фруктов, а также артериальная гипертония, нарушения липидного обмена, курение [6, 9]. В последние годы во многих работах подтверждено также участие генетических факторов в формировании высокого риска развития сердечно-сосудистых заболеваний [3, 10]. Актуальную проблему на современном этапе представляет лечение больных с острыми формами ИБС, поскольку именно сосудистые катастрофы являются ведущими причинными факторами смертности от БСК [5, 11, 15].

Изучение наследственной предрасположенности к развитию ишемической болезни сердца и, в частности, к инфаркту миокарда стало активно проводиться последние 25-30 лет. Кроме выявления отдельных генов-кандидатов, в мире довольно распространены полногеномные ассоциативные исследования. Безусловно, такие исследования более значимы, они позволяют полностью охватить геном и выявить маркеры того или иного заболевания. Основная масса исследований проведена за рубежом в США, Великобритании, Японии, Израиле, Мексике, Турции, Китае и в некоторых странах западной Европы [10]. В России в основном изучались популяции Московская, Казанская, Санкт-Петербургская и Якутии [1, 2, 3]. Недостаточно освещен вопрос генетической предрасположенности к неблагоприятному течению ИБС у мужчин и женщин. Исследования в популяции Забайкальского края никогда не проводились.

Предпринимаются попытки использования генетических маркеров и для прогнозирования неблагоприятного течения различных сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе острого коронарного синдрома и инфаркта миокарда, а также для оценки индивидуальной чувствительности к лекарственным препаратам [2, 3]. Так, в работе Н.Г. Ложкиной и соавт. (2014) показано, что оценка однонуклеотидных полиморфизмов rs4804611 и rs2549513 позволяет прогнозировать неблагоприятное течение острого коронарного синдрома [2]. Данное направление, безусловно, является перспективным с точки зрения индивидуализации лечебных и реабилитационных подходов у данной категории больных.

В последние годы появились данные об особенностях течения сердечно-сосудистых заболеваний в зависимости от пола, а также о различиях в ответе на лекарственную терапию у мужчин и женщин [4, 8, 13]. Изучение гендерных особенностей клинического течения и прогноза при остром коронарном синдроме также позволит разрабатывать индивидуализированные подходы к лечению и реабилитации.

**Цель исследования:** оценить частоту встречаемости полиморфизмов генов интерлейкинов, тромбоцитарных рецепторов, С-реактивного белка и фибриногена при остром коронарном синдроме без подъема сегмента ST в зависимости от пола.

**Материалы и методы.** В одномоментное поперечное исследование включен 61 пациент (35 мужчин и 26 женщин), последовательно госпитализированные в региональный сосудистый центр Забайкальского края по поводу острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST (ОКСбпST). Диагноз выставлен на основании оценки клинической картины, анамнеза заболевания, инструментальных исследований, входящих в протокол ведения больного ОКС (ЭКГ, ЭхоКГ, суточное мониторирование АД и ЭКГ – по показаниям, коронароангиография – по показаниям) [12, 15]. Проводилось биохимическое исследование при помощи стандартных методик (определение уровня глюкозы крови, липидного спектра, креатинина, тропонина Т/И, фибриногена, С-реактивного протеина). В работе с обследуемыми лицами соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинкской Декларацией Всемирной Медицинской Ассоциации (WorldMedicalAssociationDeclarationofHelsinki 1964, 2011 – поправки) и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утверждёнными Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 г. № 266.

Материалом для молекулярно-генетического анализа служили образцы ДНК, выделенные из периферической венозной крови. Типирование аллельных вариантов генов проводилось методом ПЦР в реальном времени, с детекцией электрофорезом. Изучены полиморфные варианты генов ИЛ-1 $\beta$  (Т31С), ИЛ-6 (С174G), ИЛ-10 (G1082A, С819Т, С592A), ФНО- $\alpha$  (G308A), С-реактивного протеина (G3014A, С3872Т), фибриногена (G455A), тромбоцитарного рецептора фибриногена GPIIa (T1565C), тромбоцитарного рецептора коллагена GPIa (С807Т)). В работе использовались стандартные наборы праймеров научно-производственной фирмы «Литех»-«SNP» (Москва).

Статистическую обработку результатов исследования выполняли при помощи пакета прикладных программ Statistica 6.1. Для представления количественных величин вычисляли среднее значение и стандартное отклонение, для их сравнения применялся критерий Манна-Уитни (U-тест). Для представления качественных показателей использовались частоты (%), доли

(P). Для сравнения групп по качественному бинарному признаку использовались критерий  $\chi^2$  (Пирсона) и точный критерий Фишера. Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ .

### Результаты и их обсуждение.

Клиническая характеристика включенных в исследование пациентов представлена в таблице 1. Женщины были статистически значимо старше мужчин, у них чаще регистрируется сахарный диабет, который может отягощать течение основного заболевания. По индексу массы тела, распространенности курения, семейному анамнезу ранних сердечно-сосудистых заболеваний, наличию в анамнезе ишемической болезни сердца группы мужчин и женщин статистически значимо не различались. 47 пациентам (77%) была проведена коронарная ангиография, 26 больным (51%) выполнена ангиопластика со стентированием различных коронарных артерий, ввиду наличия гемодинамических значимых стенозов. Все пациенты получали медикаментозную терапию, соответствующую современным клиническим рекомендациям: антикоагулянты, двойную антитромбоцитарную терапию, бета-адреноблокаторы, ингибиторы АПФ, статины [7, 11, 14, 15]. За время наблюдения было зарегистрировано 2 летальных исхода; оба отмечены у женщин на 3 и 5 сутки госпитализации, причиной смерти явилось прогрессирование сердечной недостаточности, в связи с развитием острого инфаркта миокарда.

Таблица 1.

### Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование

Признак	Мужчины n = 35	Женщины n = 26	p
Возраст, годы	61,9 ± 3,8	67,2 ± 4,6	< 0,05
Наличие ИБС в анамнезе (n/%)	14/40 %	12/46,1 %	0,827
Случаи ранних ССЗ в семейном анамнезе (n / %)	24/68,5 %	17/65,3 %	0,989
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	26,53 ± 5,4	25,67 ± 5,4	> 0,05
Курение (n/%)	10/28,5 %	3 / 11,5 %	0,197
Сахарный диабет (n/%)	2/5,7 %	8/30,7 %	0,011
Артериальная гипертония (n/%)	31 / 88,6%	24 / 92,3%	> 0,05

При генетическом исследовании (см. таблицу 2) было отмечена тенденция к более частому обнаружению гомозиготного полиморфизма гена ИЛ-1 $\beta$  (Т31С) СС в группе мужчин (3 человека, 8,5%) по сравнению с группой женщин (6 пациенток, 23%), не достигшая, однако, статистической значимости ввиду небольшого количества наблюдений. При исследовании гена ИЛ-6 (С174G) выявлено статистически значимое увеличение частоты встречаемости гомозиготного полиморфизма GG в группе мужчин: 18 пациентов (51,4%), против 4 больных (15,3%) в группе женщин. Анализ распределения частот генотипов при исследовании ИЛ-10 (G1082A), показал наличие гомозиготного полиморфизма AA только в группе мужчин 2 / 5,7%, в группе женщин данный полиморфизм обнаружен не был. В исследуемых генах ИЛ-10 (С819Т), ИЛ-10 (С592А), ФНО- $\alpha$  (G308А), GPIa (С807Т) на данном этапе исследования не было получено статистически значимой разницы в исследуемых группах.

Таблица 2.

### Генетический полиморфизм исследуемых генов

Исследуемый ген	Мужчины n = 35		Женщины n = 26		p
	генотип	n/%	генотип	n/%	
ИЛ-1 $\beta$ (Т31С)	СС	3 / 8,5%	СС	6/ 23%	0,152
	СТ	24/ 68,5%	СТ	17/ 65,3%	0,989
ИЛ-6 (С174G)	GG	18/ 51,4%	GG	4/ 15,3%	0,009
ИЛ-10 (G1082A)	AA	2/ 5,7%	AA	-	1,00
ИЛ-10 (С819Т)	ТТ	2/ 5,7%	ТТ	1/ 3,8%	1,00
ИЛ-10 (С592А)	AA	7/ 20%	AA	6/ 23%	1,00
ФНО- $\alpha$ (G308А)	AA	2/ 5,7%	AA	3/ 11,5%	0,642
GPIa (С807Т)	ТТ	7/ 20%	ТТ	4/ 15,3%	0,745

Представленные результаты являются предварительными, набор пациентов в исследование продолжается. Распространенность мутаций изученных генов требует сопоставления с общей популяцией для оценки их прогностической роли в формировании острого коронарного синдрома и его осложнений.

Таким образом, имеются гендерные различия в частоте встречаемости полиморфных вариантов изученных генов, что диктует необходимость уточнения их прогностической значимости в отношении течения и исходов острого коронарного синдрома у мужчин и женщин. Конечной целью является индивидуализация лечебных программ для улучшения прогноза и снижения показателей летальности в данной когорте больных.

### Литература:

1. Генетическая предрасположенность к неблагоприятному течению ишемической болезни сердца у больных после острого коронарного синдрома / В.Б. Закирова [и др.] // Кардиология. – 2008. – Т. 48, № 11. – С. 14-18.
2. Генетические маркеры неблагоприятных исходов острого коронарного синдрома / Н.Г. Ложкина [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2014. – № 10. – С. 19-22.
3. Генетический полиморфизм при ишемической болезни сердца / А.А. Зайкина [и др.] // Кардиология. – 2008. – Т. 48, № 1. – С. 62-65.
4. Глезер М.Г. Влияние Нолипрела Би-форте на качество жизни пациентов с артериальной гипертонией в зависимости от пола пациентов. Результаты программы ФОРТИССИМО / М.Г. Глезер, Ю.А. Карпов, А.А. Авакян, Е.Б. Прокофьева // Проблемы женского здоровья. – 2014. – № 3. – С. 5-13.
5. Госпитальные результаты лечения острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST при многососудистом поражении коронарных артерий в зависимости от метода и стратегии реваскуляризации / Л.С. Барбараш [и др.]. // Кардиологический вестник. – 2013. - № 2 – С. 17-23.
6. Государственный доклад Министерства здравоохранения РФ о реализации государственной политики в сфере охраны здоровья на 2014 г. Доступно на: <http://www.gosminzdrav.ru/ministry/programms> (дата обращения 12.08.2016 г.).
7. Гришаев С.Л. Современные подходы к лечению острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST / С.Л. Гришаев, В.С. Никифоров // Всероссийский междисциплинарный медицинский журнал. – 2013. – № 4. – С. 9-12.
8. Гуревич М.А. Особенности ишемической болезни сердца у женщин / М.А. Гуревич, Л.В. Архипов // Российский медицинский журнал. – 2010. – № 1. – С. 31-37.
9. Динамика артериальной гипертензии в России: есть ли прогресс в назначении антигипертензивной терапии? / С.А. Шальнова [и др.] // Сердце: журнал для практикующих врачей. – 2015. – Т. 14, № 6. – С. 389-396.
10. Оро-Меландер М. Генетика ишемической болезни сердца: путь к этиологическим механизмам, новым мишеням терапии и более персонализированной профилактике // Кардиология: новости, мнения, обучение. – 2016. – № 3. – С. 15-28.
11. Российский регистр острого коронарного синдрома «РЕКОРД-3». Характеристика пациентов и лечение до выписки из стационара / А.Д. Эрлих, Н.А. Грацианский от имени участников регистра РЕКОРД-3 // Кардиология. – 2015. – № 4. – С. 16-24.
12. Терещенко С.И. Основы лечения острого коронарного синдрома на догоспитальном этапе / С.И. Терещенко, И.В. Жиров // Consilium Medicum. – 2011. – Т. 13, № 5. - Прил. Кардиология. – С. 90-93.
13. Эрлих А.Д. Острый коронарный синдром в клинической практике: отличия в степени риска, лечении и исходах у мужчин и женщин (по результатам регистра «РЕКОРД») / А.Д. Эрлих, И.И. Шевченко // Кардиоваскулярная терапия. – 2011. - № 8. – С. 45-51.

14. Явелов И.С. Новая возможность повышения эффективности неинвазивного лечения острого коронарного синдрома без подъёма сегмента ST на ЭКГ / И.С. Явелов // Болезни сердца и сосудов. – 2011. – № 3. – С. 4-7.
15. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation // Режимдоступа: <http://eurheartj.oxfordjournals.org/content/37/3/267> (датаобращения 15.092016 г.)