

10. Пузырев В.П., Степанов В.А., Фрейдин М.Б. Молекулярные основы распространенных мультифакториальных заболеваний / Под ред. В.И. Иванова, Л.Л. Киселева. — Геномика — медицине. — М.: ИКЦ «Академкнига», 2005. — 79 с.

11. Фрейдин М. Б., Огородова Л. М., Цой А. Н. и др. Генетика бронхиальной астмы / Под ред. В. П. Пузырева, Л. М. Огородова // Генетика бронхолегочных заболеваний. М.: Атмосфера, 2010. — С. 78-104.

12. Шмелев Е.И. Различия в диагностике и лечении бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких // Consilium Medicum. — 2002. — № 9. — С. 492-497.

13. Anthony W., O'Regan M.B., Jeffrey S. et al. The Gene for Acute Sarcoidosis? // Am. J. of Respir. and Crit. Care Med. — 2003. — Vol. 168. — P. 1162-1166.

14. Gonzalez P., Alvares R., Batalla A. et al. Genetic variation at the chemokine receptor CCR5/CCR2 in myocardial infarction // Genes Immun. — 2001. — Vol. 2, №4. — P. 191-195.

#### Сведения об авторах

Черкашина Ирина Ивановна — г. м. н., доцент кафедры внутренних болезней № 1 КрасГМУ; e-mail: cherkashina@list.ru.

Никулина Светлана Юрьевна — г. м. н., проф., зав. кафедрой внутренних болезней № 1 КрасГМУ; e-mail: nikulina@mail.ru.

Шестовицкий Владимир Андреевич — г. м. н., профессор кафедры терапии ИПО КрасГМУ; e-mail: shestovitzkij@yandex.ru.

Воевода Михаил Иванович — г. м. н., проф., член-корр. РАМН, директор НИИ терапии СО РАМН, Новосибирск; e-mail: Mvoeova@ya.ru.

Максимов Владимир Николаевич — г. м. н., старший научный сотрудник НИИ терапии СО РАМН, Новосибирск; e-mail: medik11@mail.ru.

Чупахина Вера Александровна — к. м. н., доцент кафедры внутренних болезней № 1 КрасГМУ; e-mail: verachupahina@mail.ru.

Развоговская Анастасия Владимировна — врач МБУЗ Городская поликлиника № 6, Красноярск; e-mail: asenochek@bk.ru.

© АКСЮТИНА Н. В., НИКУЛИНА С. Ю., ШУЛЬМАН В. А., НАЗАРОВ Б. В., МАКСИМОВ В. Н., РОССОВСКАЯ М. Л., КОЗЛОВ В. В., ПОПЛАВСКАЯ Е. Е., БЕСПАЛОВ А. В.

УДК 616.12-008.313.2-06:616.831-005.1-005.61.7:575.174.015.3

## ВЗАИМОСВЯЗЬ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА АЛЬФА-ЦЕПИ ТРОМБОЦИТАРНОГО ГЛИКОПРОТЕИНА 1-БЕТА С РАЗВИТИЕМ КАРДИОЭМБОЛИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА В СЕМЬЯХ БОЛЬНЫХ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ

Н. В. Аксютин<sup>1</sup>, С. Ю. Никулина<sup>1</sup>, В. А. Шульман<sup>1</sup>, Б. В. Назаров<sup>1</sup>, В. Н. Максимов<sup>2</sup>,

М. Л. Россовская<sup>1</sup>, В. В. Козлов<sup>1</sup>, Е. Е. Поплавская<sup>1</sup>, А. В. Беспалов<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Министерства здравоохранения РФ, ректор — д.м.н., проф. И. П. Артюхов; <sup>2</sup> ФГБУ НИИ терапии СО РАМН, директор — член-корр. РАМН М. И. Воевода.

**Резюме.** Цель — изучение ассоциации полиморфизма (-5 T>C) гена альфа-цепи тромбоцитарного гликопротеина 1-бета (Gp1ba) с острым нарушением мозгового кровообращения (ОНМК) в семьях больных с фибрилляцией предсердий (ФП). Материалы и методы: основная группа — 43 чел. с хронической ФП и ОНМК в анамнезе и 54 их родственника 1-3 ст. родства. Группа контроля — 188 чел. без сердечно-сосудистой патологии. Средний возраст больных ОНМК — 63,7 ± 18,9 лет, их родственников — 53,6 ± 16,8 лет, группы контроля — 52,4 ± 16,4 года. Результаты: генотип СТ статистически значимо чаще встречался в группе с ФП и ОНМК (39,5% против 21,8%, p=0,026) и в группе родственников пробандов (37,0% против 21,8%, p=0,036) при сравнении с группой контроля. Генотип ТТ статистически значимо реже встречался в группе с ФП и ОНМК (58,1% против 76,1%, p=0,028) и в группе родственников пробандов (55,6% против 76,1%, p=0,006) при сравнении с группой контроля. Частота встречаемости полиморфного аллельного варианта С (генотипы СС+СТ) была выше у больных с ФП и ОНМК (41,9% против 23,9%, p=0,028) и среди родственников пробандов (44,4% против 23,9%, p=0,006) по сравнению с группой контроля. Показано статистически значимое преобладание аллеля С у больных с ФП и ОНМК при сравнении с группой контроля (19,8% против 13,0%, p=0,049). В настоящем исследовании показана статистически значимая ассоциация генотипа СТ полиморфизма (-5 T>C) гена Gp1ba с ОНМК в семьях больных с ФП (p≤0,05).

**Ключевые слова:** фибрилляция предсердий, кардиоэмболический инсульт, ген альфа-цепи тромбоцитарного гликопротеина 1-бета, одноступенчатые полиморфизмы.

Острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) является важной медико-социальной проблемой, встречается у 2,7% мужчин и 2,5% женщин старше 18 лет, с возрастом его частота увеличивается. В России заболеваемость ОНМК в 2001-2003 гг. у лиц старше 25 лет составила 3,48 ± 0,21 на 1000 населения в год. В течение тридцати дней после ОНМК летальность составляет 35%, а в течение года умирает около 50% больных перенесших ОНМК [6]. По данным А.В. Фонякина, кардиоэмболический инсульт

составляет около 20% всех ишемических поражений головного мозга [5]. На сегодняшний день описано более 20 заболеваний сердечно-сосудистой системы, являющихся причиной эмболических осложнений. Наиболее частая причина кардиоэмболического инсульта — фибрилляция предсердий (ФП). По данным исследования ATRIA с фибрилляцией предсердий ассоциируется не менее 15% инсультов [1]. Профилактика тромбоэмболических осложнений ФП и, прежде всего, ишемического инсульта — важнейшая

проблема современной кардиологии. Тромбообразованию в ушке левого предсердия также могут способствовать некоторые генетические факторы, молекулярные механизмы тромбообразования.

Созданы шкалы для оценки риска развития ОНМК у пациентов с ФП CHADS<sub>2</sub> и CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc, в которых представлена количественная оценка различных факторов риска возникновения ишемического инсульта и даны соответствующие рекомендации по его профилактике [1]. Тромбообразованию в ушке левого предсердия также могут способствовать некоторые генетические факторы, молекулярные механизмы тромбообразования. Знание генетических предикторов могло бы способствовать расширению факторов риска тромбоэмболии при ФП и совершенствованию их профилактики. В крупных эпидемиологических исследованиях несколько генетических локусов, близких к генам PITX2 и ZENK3, ассоциировались с развитием ФП и кардиоэмболического инсульта [7, 8, 11].

Большую роль в образовании тромбов в ушке левого предсердия играет повышение степени активности тромбоцитов. В соответствии с имеющимися представлениями тромбоциты циркулируют в крови в относительно неактивном состоянии и не взаимодействуют с интактным эндотелием, выстилающим кровеносные сосуды. Повреждение стенки сосуда запускает каскад процессов, ведущих к образованию тромба из тромбоцитов и фибрина, для остановки кровотечения из поврежденного сосуда [2, 10].

Рецепторы тромбоцитов представляют собой гликопротеины мембраны, большинство из которых относятся к семейству так называемых интегринов – семейству рецепторов, имеющих близкую структуру и ответственных за взаимодействия между клетками, а также между клетками и белками. Посредством тромбоцитарного гликопротеина осуществляется взаимодействие тромбоцитов со стенкой поврежденного сосуда и атеросклеротической бляшкой, и, таким образом, повышается способность тромбоцитов к агрегации, что увеличивает риск инфаркта миокарда и инсульта [2].

Ген GpIba кодирует  $\alpha$ -субъединицу гликопротеина Ib, который в комплексе с GpV и GpIX образует уникальный тромбоцитарный рецептор GpIb/IX/V, основным лигандом которого является фактор Виллебранда (vWF). Аффинность данной связи во многом зависит от конформации vWF и скорости сдвига кровяного потока. Наиболее значимым является взаимодействие рецептора GpIb/IX/V с иммобилизованным vWF в условиях высокой скорости сдвига. В связи с этим предполагают, что данный механизм лежит в основе инициации адгезии тромбоцитов к поврежденной стенке артериальных сосудов и, следовательно, может быть важным звеном в формировании артериального тромбоза. К настоящему времени описано три различных полиморфизма гена GpIba. Первый из них заключается в различном числе tandemных повторов (VNTR – variable number of tandem repeats) из 39 пар нуклеотидов (п.н.), которые кодируют последовательность 13-ти аминокислот, входящих в состав N-концевого участка GpIba (так называемого

муциноподобного макрогликопептида). Идентифицировано 4 аллеля VNTR (A, B, C, D), включающих 4, 3, 2 и 1 повтора из 39 п.н., соответственно. Результатом этого полиморфизма является возможность образования 4-х изоформ GpIba с различной молекулярной массой [9, 10].

Полиморфизм C434T в кодирующей части GpIba приводит к аминокислотной замене треонина на метионин в позиции 145 этого полипептида – Thr145Met. Нуклеотидная замена тимидина на цитозин вблизи начала старта транскрипции гена GpIba (T>C) составляет молекулярную основу третьей полиморфной системы этого гликопротеина. Данная позиция затрагивает консенсус-последовательность Kozak, определяющую эффективность процесса трансляции матричной РНК. Как следствие, у носителей аллеля С уровень синтезируемого GpIba, а также его плотность на тромбоцитарной мембране, оказываются выше, чем у лиц, не содержащих в генотипе данного варианта. Между тремя рассмотренными полиморфизмами гена GpIba существует тесная сцепленность, поэтому их различные сочетания представлены в виде четырех гаплотипов, один из которых (содержащий аллель VNTR A) крайне редко встречается у лиц европеоидной расы [3].

В различных европейских популяциях носительство аллеля 434T (HRA-2b) наблюдается у 10-15% жителей. В некоторых исследованиях показано, что этот полиморфный аллельный вариант ассоциирован с риском развития острого инфаркта миокарда и ишемического инсульта (ИИ), особенно у лиц молодого возраста или/и с положительным семейным анамнезом артериального тромбоза. Полиморфизм -5 T>C в гене Gp1BA ( $\alpha$ -глобула) ассоциирован с сосудистыми заболеваниями, в том числе и с развитием ишемического инсульта. Мета-анализ трех исследований выявил ассоциацию полиморфизма Козак с риском развития инсульта с ОШ = 1,88 (95%, ДИ: 1,28 – 2,76, p = 0,001) [9, 10]. В то же время, по данным R. Gonzalez-Conejero et al., распределение аллельного варианта C434T среди больных с венозным тромбозом не отличается существенным образом от такового в здоровой популяции. В целом, нужно отметить, что исследования, посвященные анализу встречаемости полиморфных вариантов гена GpIba у лиц с различными клиническими проявлениями артериального и венозного тромбоза, пока являются единичными и не позволяют делать окончательные выводы о роли этого полиморфизма в патогенезе тромбоэмболических заболеваний [3].

Следует отметить, что взаимосвязи полиморфизма гена Gp1BA, обусловленного заменой T на C (-5 T>C) в типичной последовательности, с развитием ОНМК в семьях больных с ФП до настоящего времени не изучалось.

Между тем, выявление молекулярных предикторов тромбообразования у больных с ФП могло бы способствовать созданию более совершенной системы профилактики тромбоэмболических осложнений в семьях больных с данным нарушением ритма.

Цель исследования: изучение ассоциации генотипов полиморфизма (-5 T>C) гена Gp1BA с ОНМК в семьях больных с фибрилляцией предсердий.

### Материалы и методы

Первую группу составили 43 пробанда с хронической ФП и ОНМК в анамнезе (25 женщин и 18 мужчин). Вторая группа – 54 родственника пробандов 1, 2 и 3 степени родства (37 женщин и 17 мужчин). Третья группа (группа контроля) состояла из 188 человек без сердечно-сосудистой патологии (96 женщин и 92 мужчин). Средний возраст больных ОНМК составил  $63,7 \pm 18,86$  лет (от 45 до 85 лет), их родственников –  $53,6 \pm 16,8$  лет (от 12 до 73 лет), контрольной группы –  $52,4 \pm 16,4$  года (от 45 до 69 лет).

Контрольная группа формировалась методом случайной выборки на основе 45–69-летних жителей Октябрьского и Кировского районов г. Новосибирска, которая была собрана в НИИ терапии СО РАМН г. Новосибирска в ходе работы по международному проекту HAPIEE [3].

Всем обследуемым проводился сбор жалоб, анамнеза, объективный осмотр, электрокардиография, эхокардиоскопия. Помимо этого, родственникам пробандов проводилось холтеровское ЭКГ-мониторирование, тест с физической нагрузкой на наличие пароксизмальных нарушений ритма сердца. У всех обследованных была взята кровь на генетический анализ. Набор пациентов основной группы и все функциональные методы исследования проводились в МБУЗ ГКБ № 20 им. И. С. Берзона г. Красноярска.

Для анализа использовали геномную дезоксирибонуклеиновую кислоту (ДНК), выделенную из 5 мл крови стандартным методом фенол-хлороформной экстракции. Определение аллелей полиморфизмов проводили в ходе реакции минисеквенирования с последующим масс-спектрометрическим анализом продуктов реакции на времяпролетном масс-спектрометре (MALDI-TOF минисеквенирование). Для этого первоначально амплифицировали участки генов, несущие анализируемые полиморфизмы, в ходе полимеразной цепной реакции. Амплификацию проводили в реакционной смеси, содержащей 66 мМ ТрисHCl, pH 9,0, 16,6 мМ  $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ , 2 мМ MgCl<sub>2</sub>, по 100 мкМ каждого дНТФ, 1 Ед Taq-полимеразы (Promega, США) и по 2 пмоля каждого праймера в объеме 10 мкл. Реакцию амплификации проводили в амплификаторе DNA Engine Tetrad 2 (MJ Research, США). 35 циклов амплификации проводили в следующем температурном режиме: 94°C, 15 сек, 58°C, 15 сек, 72°C, 16 сек. Для последующего проведения реакции минисеквенирования проводили дефосфорилирование концевых фосфатных групп дНТФ в постамплификационной смеси. Для этого образцы инкубировали с 1 единицей активности фосфатазы из антарктической креветки (New England BioLabs, Великобритания) при 37°C в течение 30 минут с последующей инактивацией фермента прогреванием при 85°C в течение 10 минут. Реакцию минисеквенирования проводили в 20 мкл реакционной смеси: 66 мМ Трис-HCl pH 9,0; 16,6 мМ  $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ ; 2,5 мМ MgCl<sub>2</sub>; по 0,2 мМ необходимых дНТФ и/или дНТФ; по 3 пмоля олигонуклеотидных зондов и 2 Ед TermiPol DNA Polymerase (Solis Biodyne, Эстония), используя в качестве матрицы амплифицированные фрагменты ДНК. Нарработку продуктов

минисеквенирования осуществляли по универсальному профилю: 94°C – 5 сек, 58°C – 20 сек, 72°C – 5 сек, 40 циклов. Очистку продуктов реакции минисеквенирования проводили с помощью набора SpectroCLEAN Kit (Sequenom, США) согласно инструкции фирмы-производителя. Входящий в состав набора сорбент в количестве 8 мг растворяли в 16 мкл ультрачистой воды (Merck, Германия), после чего полученную суспензию в объеме 24 мкл вносили в пробирку с продуктами реакции минисеквенирования. Содержимое пробирки тщательно перемешивали и инкубировали при комнатной температуре 15 мин. Затем осаждали сорбент центрифугированием в течение 5 мин при 1000 об/мин. Супернатант использовали для масс-спектрометрического анализа.

Аликвоту образца (0,2-1 мкл) наносили на предварительно высушенную на планшете AnchorChip (600 мкм, Bruker Daltonics, Германия) матрицу, приготовленную из насыщенного раствора 3-гидроксипиридина кислоты (Fluka, Германия) в 50% ацетонитриле (Merck, Германия) с добавлением 10 г/л двухосновного цитрата аммония (Fluka, Германия) и высушивали на воздухе. Спектры получали с использованием MALDI-время пролетного масс-спектрометра Reflex-IV (Bruker Daltonics, Германия), оснащенного азотным лазером ( $\lambda = 337$  нм) с частотой импульсов до 20 Гц. Все измерения проводили в линейном режиме, детектируя положительно заряженные ионы с ускоряющим напряжением – 20,0 кВ, накапливающим электроде – 18,65 кВ, фокусирующей линзе – 9,2 кВ и временем задержки анализатора – 400 нсек. Для получения каждого масс-спектра использовали 50 импульсов лазера с мощностью излучения, установленной на уровне минимального порогового значения, достаточного для десорбции-ионизации образца. Для записи, обработки и анализа масс-спектров использовали программное обеспечение фирмы Bruker Daltonics (Германия): flexControl 2,4 (Build 38) и flexAnalysis 2,4 (Build 11). По наличию в масс-спектрах продуктов реакции пиков, соответствующих ионам определенной ожидаемой молекулярной массы судили о нуклеотидном контексте в данном положении [4].

Статистическая обработка полученных данных выполнялась при помощи программы SPSS, версии 19,0. Описательная статистика результатов исследования представлена для качественных признаков в виде процентных долей, для количественных – в виде средних арифметических ( $M$ ) и стандартных отклонений ( $\sigma$ ). Значимость различий качественных признаков в группах наблюдения оценивали при помощи непараметрического критерия  $\chi^2$  Пирсона с поправкой на непрерывность. При частоте встречаемости признака 5 и менее использовался точный критерий Фишера. Различия во всех случаях оценивали, как статистически значимые при  $p < 0,05$ .

Для оценки риска развития ОНМК по конкретному аллелю или генотипу производили оценку отношения шансов (ОШ) в таблицах сопряженности 2x2 с расчетом доверительных интервалов. Проверка

нормальности распределения значений переменных в группах наблюдения проводилась с использованием критерия Колмогорова-Смирнова. При подтверждении нормального распределения значений переменных в исследуемых группах, проверку статистической значимости различий проводили при помощи t-критерия Стьюдента для независимых выборок. Для оценки значимости статистических различий между исследуемыми группами при отсутствии нормального распределения переменных, проводили сравнение групп по непараметрическому ранговому критерию Манна-Уитни.

**Результаты и обсуждение**

В ходе молекулярно-генетического исследования выявлено, что генотип СТ полиморфизма (-5 T>C) гена Gp1ba статистически значимо чаще встречался в группе с ФП и ОНМК при сравнении с контрольной группой (39,5% против 21,8%, p = 0,026, ОШ - 0,40, ДИ 95% 0,19-0,86 %), а также в группе родственников пробандов при сравнении с группой контроля (37,0% против 21,8%, p = 0,036) (табл. 1,2, рис. 1). Генотип ТТ полиморфизма (-5 T>C) гена Gp1ba статистически значимо реже встречался в группе с ФП и ОНМК при сравнении с контрольной группой (58,1% против 76,1%, p = 0,028), а также в группе родственников пробандов при сравнении с контрольной группой (55,6% против 76,1%, p = 0,006) (табл. 1).

Частота встречаемости полиморфного аллельного варианта (генотипы СС+СТ) была выше у больных

с ФП и ОНМК по сравнению с контрольной группой (41,9% против 23,9%, p = 0,028, ОШ - 2,28, ДИ 95% 1,15-3,27 %), а также в группе родственников пробандов по сравнению с контрольной группой (44,4% против 23,9%, p = 0,006, ОШ - 2,54, ДИ 95% 1,35-4,79 %) (табл. 2, рис. 1). У трех родственников пробандов была выявлена ФП, у двух из них ОНМК в анамнезе. У двух родственников с ФП и ОНМК в анамнезе был выявлен генотип СТ полиморфизма (-5 T>C) гена гликопротеина Iβa.

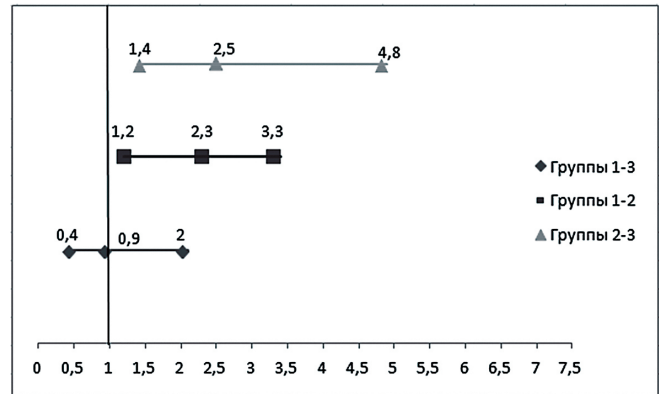


Рис. 1. Отношение шансов частоты встречаемости полиморфного аллельного варианта (-5 T>C) гена альфа-цепи тромбоцитарного гликопротеина 1-бета у пробандов, родственников I, II, III степени родства и лиц контрольной группы (СС относительно СТ+ТТ).

Таблица 1

**Частоты генотипов полиморфизма гена альфа-цепи тромбоцитарного гликопротеина 1-бета у пробандов, родственников I, II, III степени родства и лиц контрольной группы**

Генотипы	Больные ФП с ОНМК			Родственники			Контрольная группа			P <sub>1-2</sub>	P <sub>1-3</sub>	P <sub>2-3</sub>
	Абс.	%	±m	Абс.	%	±m	Абс.	%	±m			
СС	1	2,3	2,3	4	7,4	3,6	4	2,1	1,1	>0,05	>0,05	>0,05
СТ	17	39,5	7,5	20	37,0	6,6	41	21,8	3,0	>0,05	0,026	0,036
ТТ	25	58,1	7,5	30	55,6	6,8	143	76,1	3,1	>0,05	0,028	0,006
Всего	43	100%		54	100%		188	100%				

Таблица 2

**Частоты генотипов полиморфизма гена альфа-цепи тромбоцитарного гликопротеина 1-бета у пробандов, родственников I, II, III степени родства и лиц контрольной группы (суммарно генотипы с редиким аллелем)**

Генотипы	Больные ФП с ОНМК		Родственники		Контрольные группы		P <sub>1-2</sub>	P <sub>1-3</sub>	P <sub>2-3</sub>
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%			
СС	1	2,3	4	7,4	4	2,1	>0,05	>0,05	>0,05
СТ+ ТТ	42	97,7	50	92,6	184	97,9	>0,05	>0,05	>0,05
ОШ (СТ+ ТТ/ СС), ДИ 95%							0,30 (ДИ 95% 0,03-2,77)	1,10 (ДИ 95% 0,12-10,05)	3,68 (ДИ 95% 0,89-15,24)
СС+СТ	18	41,9	24	44,4	45	23,9	>0,05	0,028	0,006
ТТ	25	58,1	30	55,6	143	76,1	>0,05	0,028	0,006
ОШ (ТТ/ СС+СТ), ДИ 95%							0,90 (ДИ 95% 0,40-2,02)	2,28 (ДИ 95% 1,15-3,27)	2,54 (ДИ 95% 1,35-4,79)
Всего	43	100%	54	100%	188	100%			

**Частота встречаемости полиморфных аллельных вариантов гена альфа-цепи тромбоцитарного гликопротеина 1-бета у пробандов, родственников I, II, III степени родства и лиц контрольной группы**

Аллели	Больные ФП с ОНМК		Родственники		Контроль		P <sub>1-2</sub>	P <sub>1-3</sub>	P <sub>2-3</sub>	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%				
С	19	19,8	28	25,9	49	13,0	0,402	0,049	0,002	
Т	67	80,2	80	74,1	327	87,0	0,402	0,049	0,002	
Всего	86	100	108	100	376	100				
ОШ (А/С), ДИ 95%							0,81 (ДИ 95% 0,42-1,58)	1,89 (ДИ 95% 1,05-3,42)	3,11 (ДИ 95% 1,82-5,34)	

Выявлено также достоверное преобладание аллеля С у больных с ФП и ОНМК в анамнезе при сравнении с лицами контрольной группы (19,8% против 13,0%,  $p = 0,049$ ) (табл. 3).

Таким образом, учитывая полученные результаты исследования, показано, что имеется связь между генотипом СТ (с редким аллелем С) и развитием ишемического инсульта при фибрилляции предсердий.

Gp1ba является субъединицей тромбоцитарного рецептора к коллагену, фактору Виллебранда, фибронектину и ламинину. Взаимодействие рецепторов тромбоцита с ними приводит к прикреплению тромбоцитов к стенке поврежденного сосуда и их активации. Таким образом, Gp1ba играет важную роль в первичном и вторичном гемостазе. Замена тимина на цитозин в 5 положении приводит к повышению его функциональной активности. Происходит увеличение скорости адгезии тромбоцитов к коллагену типа 1, что приводит к повышенной агрегации тромбоцитов и риску тромбообразования [10].

Таким образом, в настоящем исследовании показана ассоциация генотипа СТ полиморфизма (-5 T>C) гена Gp1ba с ОНМК в семьях больных с фибрилляцией предсердий. Это обуславливает актуальность дальнейшей разработки молекулярно-генетических методов превентивной диагностики – выявление гомозиготных и гетерозиготных носителей полиморфного аллельного варианта (-5 T>C) гена Gp1ba и проведение профилактических мероприятий, включая индивидуально подобранное медикаментозное лечение для снижения риска кардиоэмболического ОНМК.

Определение носительства полиморфизмов генов, ассоциированных с высоким риском кардиоэмболического инсульта у больных с ФП, целесообразно в условиях клинической неопределенности, то есть в случае, когда у пациента имеется 0 или 1 балл по шкале CHADS2 или CHA2DS2-VASc, и возможен выбор между назначением ацетилсалициловой кислоты и антикоагулянтов (варфарин, дабигатран и др.). В этих случаях при выявлении генотипа СТ полиморфизма -5 T>C гена Gp1ba более целесообразно, по-видимому, назначение ацетилсалициловой кислоты.

**THE RELATIONSHIP OF GENE POLYMORPHISM ALPHA-CHAIN THROMBO-CYTE GLYCOPROTEIN 1-BETA WITH DEVELOPMENT OF CARDIOEMBOLIC STROKE IN FAMILIES OF PATIENTS WITH ATRIAL FIBRILLATION**

N. V. Aksutina <sup>1</sup>, S. U. Nikulina <sup>1</sup>, V. A. Shulman <sup>1</sup>,  
B. V. Nazarovv, V. N. Maksimov <sup>2</sup>, M. L. Rossovskaya <sup>1</sup>,  
V. V. Kozlov <sup>1</sup>, E. E. Poplavskaya <sup>1</sup>, A. V. Bepalov <sup>1</sup>

<sup>1</sup> Krasnoyarsk State Medical University  
named after Prof. V. F. Voyno-Yasenetsky;

<sup>2</sup> FSBU SRI of therapy SB of RAMS

**Abstract.** The purpose – to study the polymorphism (-5 T> C) gene alpha-chain of thrombocyte glycoprotein 1-beta (Gp1ba) with cerebrovascular accident (CVA) in families of patients with atrial fibrillation (AF). Materials and Methods: The study group – 43 people with chronic AF and CVA in the anamnesis, and 54 their relatives of 1-3 stage of cognation. The control group – 188 people without cardiovascular disease. The average age of patients with CVA –  $63,7 \pm 18,9$  years old, their relatives –  $53,6 \pm 16,8$  years old, the control group –  $52,4 \pm 16,4$  years old. Results: CT genotype was significantly more common in the group with AF and CVA (39,5% vs. 21,8%,  $p = 0,026$ ) and in the group of relatives of probands (37,0% vs. 21,8%,  $p = 0,036$ ) in compared with the control group. TT genotype was significantly less common in the group with AF and CVA (58,1% vs. 76,1%,  $p = 0,028$ ) and in the group of relatives of probands (55,6% vs. 76,1%,  $p = 0,006$ ) when compared with the control group. The frequency of polymorphic allelic variant C (genotype CC + CT) was higher in patients with AF and CVA (41,9% vs. 23,9%,  $p = 0,028$ ) and among the relatives of probands (44,4% vs. 23,9%;  $p = 0,006$ ) compared with control group. It was shown a statistically significant prevalence of C allele in patients with atrial fibrillation and stroke when compared with the control group (19,8% vs. 13,0%,  $p = 0,049$ ). The present study shows a statistically significant association of genotype CT polymorphism (-5 T> C) gene Gp1ba with CVA in families of patients with AF ( $p \leq 0,05$ ).

**Key words:** atrial fibrillation, cardioembolic stroke, the gene alpha-chain of thrombocyte glycoprotein 1-beta, one-nucleotide polymorphisms.

### Литература

1. Бокерия Л. А., Ревинши А. Ш., Оганов Р. Г. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению пациентов с фибрилляцией предсердий // Вестник аритмологии. – 2010. – № 59. – С. 53-77.
2. Воронина Е. Н., Филипенко М. Л., Сергеевичев Д. С. и др. Мембранные рецепторы тромбоцитов: функции и полиморфизм // Вестник ВОГиС. – 2006. – Т. 10, №3. – С. 553-564.
3. Симонова Г. И., Богатырев С. Н., Горбунова О. Г. и др. Качество жизни населения Сибири // Бюллетень СО РАМН. – 2006. – №4. – С. 52-55.
4. Смит К., Калко С., Кантор Ч. Пульс-электрофорез и методы работы с большими молекулами ДНК // Анализ генома / Под ред. К. Дейвиса: пер. с англ. – М.: Мир, 1990. – С. 58-94.
5. Суслина З. А., Фоякин А. В. Кардиальные аспекты патогенеза и профилактики ишемического инсульта // Креативная кардиология. – 2007. – № 1-2. – С. 220-230.
6. Camm A. J., Kirchhof P., Lip G. Y. H. et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation. The Task force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) // Eur. Heart J. – 2010. – Vol. 31. – P. 2369-2429.
7. Falk R. H. Atrial fibrillation // New Engl. J. Med. – 2001. – Vol. 344. – P. 1067-1078.
8. Gudbjartsson D. F., Holm H., Gretarsdottir S. et al. A sequence variant in ZFX3 on 16q22 associates with atrial fibrillation and ischemic stroke // Nat. Genet. – 2009. –

Vol. 41. – P. 876 - 878.

9. Kritzik M., Savage B., Nugent D. J. et al. Nucleotide polymorphisms in the alpha 2 gene define multiple alleles which are associated with differences in platelet alpha 2 beta 1 // Blood. – 1998. – Vol. 92. – P. 2382 - 2388.
10. Kunicki T. J., Orzechowski R., Annis D. et al. Variability of integrin alpha 2 beta 1 activity on human platelets // Blood. – 1993. – Vol. 82. – P. 2693 - 2703.
11. Levy S., Breithardt G., Campbell R. Atrial fibrillation: current knowledge and recommendation for anagemet. The Working Group. Report of the European society of cardiology // Eur. Hert J. – 1998. – Vol. 19. – P. 1294-320.

### Сведения об авторах

Аксютин Наталья Валерьевна – к. м. н., ассистент кафедры внутренних болезней №1 КрасГМУ; e-mail: aks-n-v@yandex.ru.

Никулина Светлана Юрьевна – г.м.н., проф., зав. кафедрой внутренних болезней №1 КрасГМУ; e-mail: nicoulina@mail.ru

Шульман Владимир Абрамович – г. м. н., проф. кафедры внутренних болезней №1 КрасГМУ; e-mail: shulman36@mail.ru.

Назаров Борис Васильевич – к. м. н., доцент кафедры внутренних болезней №1 КрасГМУ; e-mail: zdrav\_nva@list.ru.

Максимов Владимир Николаевич – г. м. н., заведующий лабораторией молекулярно-генетических исследований НИИ терапии СО РАМН г. Новосибирск; e-mail: medik11@mail.ru.

Россовская Мария Львовна – к. м. н., ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней КрасГМУ; e-mail: mgross@mail.ru.

Козлов Василий Владимирович – к. м. н., доцент кафедры ОЗиЗ КрасГМУ; e-mail: kvv.doc@gmail.com.

Поплавская Елена Евгеньевна – студентка 6 курса лечебного факультета КрасГМУ; e-mail: alenka2112@mail.ru.

Беспалов Андрей Владимирович – студент 5 курса лечебного факультета КрасГМУ; e-mail: farsajin@yandex.ru.

© ПЛАТУНОВА И. М., НИКУЛИНА С. Ю., ЧЕРКАШИНА И. И., ВОЕВОДА М. И., ОРЛОВ П. С., МАКСИМОВ В. Н., НИКУЛИН Д. А., ПРОКОПЕНКО С. В.

УДК 575.174.015.3:616.831-005.4

## АССОЦИАЦИЯ ПОЛИМОРФИЗМА RS699 ГЕНА АНГИОТЕНЗИНОГЕНА (AGT) С ГЕМОРАГИЧЕСКИМ И ИШЕМИЧЕСКИМ ИНСУЛЬТАМИ

И. М. Платунова<sup>1</sup>, С. Ю. Никулина<sup>1</sup>, И. И. Черкашина<sup>1</sup>, М. И. Воевода<sup>2</sup>, П. С. Орлов<sup>3</sup>,  
В. Н. Максимов<sup>2</sup>, Д. А. Никулин<sup>4</sup>, С. В. Прокопенко<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Министерства здравоохранения РФ, ректор – д. м. н., проф. И. П. Артюхов; <sup>2</sup>ФГБУ НИИ терапии СО РАМН, директор – член-корр. РАМН, М. И. Воевода; <sup>3</sup>ФГБУ Институт цитологии и генетики СО РАН, директор – академик РАН Н. А. Колчанов; <sup>4</sup>ФГБУЗ Сибирский клинический центр ФМБА России, гл. врач – Б. В. Баранкин.

**Резюме.** Целью настоящего исследования было изучение частоты встречаемости генотипов и аллелей rs699 гена ангиотензиногена (AGT) у больных ишемическим и геморрагическим инсультом. В исследование включены 170 человек в возрасте до 70 лет с верифицированным инсультом, лица группы сравнения, страдающие гипертонической болезнью в количестве 276 человек. Установлено, что полиморфизм rs699 гена AGT ассоциирован с инсультом и является важным компонентом наследственной предрасположенности к развитию гипертонической болезни и инсульта.

**Ключевые слова:** AGT, генетический полиморфизм, rs699, гипертоническая болезнь, факторы риска, инсульт.

Сердечно-сосудистая патология в течение многих десятилетий удерживает лидирующие позиции среди заболеваний, приводящих к летальным исходам, как в Российской Федерации, так и во всем мире. Артериальная гипертензия

является одним из наиболее значимых факторов в развитии острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК). Инсульт занимает 2-е место среди причин смерти и первичной инвалидизации [1, 2, 5], что является причиной