

ПОЛИМОРФИЗМЫ ГЕНОВ ИНТЕГРИНА И ФИБРИНОГЕНА ПРИ РАЗНЫХ ФЕНОТИПАХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Гулиев Ф.А., Назирова В.Б.*, Гафаров И.А.

Специальный лечебно-оздоровительный комплекс, Баку, Азербайджан

Введение. Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются ведущей причиной смерти и инвалидности в большинстве стран, включая Азербайджан. Генетические факторы играют важную роль в предрасположенности к ишемической болезни сердца, причем до 40-60% случаев могут быть связаны с наследственностью. **Материалы и методы.** Всего было обследовано 100 пациентов, из них у 76 была АГ, 24 составили контрольную группу. Обследование больных включало сбор анамнеза, антропометрических показателей, инструментальные, лабораторные и генетические исследования. Гены интегринов V3 и A2, а также фибриноген, определяли методом MassARRAY. **Результаты исследования.** Полиморфизмы генов, такие как ITGA2 и ITGB3, связаны с увеличенным риском тромботических заболеваний. Дополнительно, полиморфизм гена ITGB3, который кодирует GPIIb/IIIa, связан с изменением формы бета-3 субъединицы и увеличенным связыванием фибриногена. Различные генотипы генов ITGA2, ITGB3 и FGB имеют связь с различными аспектами сердечно-сосудистой патологии, включая дислипидемию, гипертрофию левого желудочка и диастолическую дисфункцию.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, генотип, полиморфизм, ишемическая болезнь сердца.

Введение. Гипертония является ведущим фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) во всем мире. Хотя сердечно-сосудистые фенотипы связаны с такими факторами риска как курение, малоактивный образ жизни и неправильное питание, также существует их связь с генетическими факторами. В 2019 году число пациентов с ССЗ во всем мире составило 523 миллиона человек, а число умерших от этих заболеваний достигло 18,6 млн [4-7]. Сердечно-сосудистые заболевания относятся к хроническим неинфекционным заболеваниям. Это одна из основных причин смертности и инвалидности как в большинстве стран мира, так и в Азербайджане [2-3]. Число смертей вследствие ишемической болезни сердца (ИБС) в Азербайджане достигло 33 319 или 42,39% от общего числа смертей [3].

Установлено, что полиморфизмы генов, кодирующих гликопротеин IIb/IIIa (GPIIb/IIIa), а точнее генов ITGA2 и ITGB3, связаны с риском тромботических заболеваний. Мутация C807 в гене ITGA2 связана с риском раннего инфаркта миокарда, эмболии и тромбоза. Фибриноген является основным лигандом рецептора тромбоцитов GPIIb/IIIa, и у пациентов, страдающих ИБС, был проанализирован полиморфизм гена ITGB3 (расположенного на хромосоме 17q21.32), кодирующего гликопротеин IIIa (GPIIIa-интегрин бета-3). Полиморфизм P1A1/P1A2 (HRA1-a/HRA-1b) гена ITGB3, кодирующего GPIIIa, связан с измененной конформа-

цией субъединицы бета-3 и высоким связыванием фибриногена [8].

Цель исследования. Оценка клинико-генетических аспектов у пациентов с артериальной гипертензией (АГ), ИБС и сахарным диабетом 2 типа в зависимости от носительства генетических полиморфизмов генов интегрин (ITGA2, ITGB3) и фибриногена (FGB) в Азербайджане.

Материалы и методы. Всего было обследовано 100 пациентов, из них у 76 была АГ, 24 составили контрольную группу. Критерии включения в исследование: пациенты в возрасте 20 – 77 лет, имеющие в анамнезе не менее 4 поколений азербайджанцев. Критерии исключения: пациенты моложе 20 лет и старше 77 лет, беременность, пациенты с врожденными пороками сердца, врожденными и приобретенными заболеваниями крови, хроническая почечная недостаточность, онкологические пациенты и пациенты, получающие химиотерапию, наличие психических расстройств. Основная группа была разделена на 3 клинические подгруппы в зависимости от наличия ИБС и сахарного диабета (СД2): В I подгруппу вошли 29 пациентов с АГ, во II подгруппу — 23 пациента с АГ и ИБС, в III подгруппу — 24 пациента с АГ + ИБС + СД2.

Обследование больных включало сбор анамнеза, антропометрических показателей, инструментальные, лабораторные и генетические исследования. При обследовании пациентов руководствовались практическими рекомендациями международного общества гипертензии за

*e-mail: dr.vafa.nazirova@gmail.com

2018 год [9]. Гены интегринов В3 и А2, а также фибриноген, определяли методом MassARRAY. Статистические расчеты были выполнены в программе IBMStatistics SPSS-26 [1].

Результаты исследования. Результаты определения полиморфизма гена ITGA2, связанного с заменой цитозинового нуклеотида (С) на тимин (Т), у 76 больных АГ показали, что нормальный гомозиготный генотип С/С выявлен у 50 пациентов (65,8%), гетерозиготный мутантный генотип Т/С – у 17 пациентов (22,4%), мутантный гомозиготный генотип Т/Т – у 9 пациентов (11,8%), распространенность в контрольной группе составила 12 (50,0%), 6 (25,0%) и 6 (25,0%) пациентов соответственно.

Полиморфизм гена ITGB3 связан с заменой тимина (Т) на цитозин (С). По данным генотипирования, гомозиготный нормальный генотип Т/Т гена интегрин ITGB3 присутствовал у 56 (73,7) из 76 пациентов с АГ, мутантный гетерозиготный генотип С/Т – у 16 (21,0%), мутантный С/С гомозиготный генотип определен у 4 пациентов (5,3%). В контрольной группе преобладание нормального гомозиготного генотипа Т/Т и гетерозиготного генотипа С/Т составило 19 (79,2%) и 5 (20,8%) пациентов соответственно.

Полиморфизм гена фибриногена FGB связан с заменой нуклеотида гуанина (G) на аденин (A). Определение полиморфизма гена фибриногена FGB показало, что в общей выборке пациентов преобладание нормального гомозиготного генотипа G/G выявлено у 54 (71,1%), преобладание гетерозиготного генотипа G/A – у 16 (21,0%), а преобладание мутантного гомозиготного генотипа A/A выявлено у 6 пациентов (7,9%). Распространенность генотипов G/G и G/A в контрольной группе составила 14 (58,3%) и 10 (41,7%) пациентов соответственно.

При сравнительном анализе встречаемости минорных аллелей изучаемых генов у пациентов основной и контрольной групп достоверных различий не обнаружено.

Самый длинный интервал QT (на ЭКГ) наблюдался у носителей гетерозиготных генотипов изучаемых генов. Так, у носителей гетерозиготного генотипа С/Т гена ITGA2, у носителей гетерозиготного генотипа С/Т гена ITGB3 и у носителей гетерозиготного генотипа G/A гена

FGB интервал QT был больше.

При сравнении основной группы с контрольной группой, у носителей гомозиготного генотипа С/С гена ITGA2 ($p=0,019$) и носителей гомозиготного генотипа Т/Т-мутанта ($p=0,004$), а также у носителей гомозиготного генотипа Т/Т гена ITGB3 ($p<0,001$) и у носителей гомозиготного генотипа гена FGB G/G отмечена достоверная разница в количестве пациентов с гипертрофией левого желудочка ($p<0,001$).

Ген ITGA2 был статистически значимо связан с гипертрофией левого желудочка у пациентов с АГ+ИБС и у пациентов с АГ+ИБС+СД2, несущих гомозиготный генотип С/С. В ходе сравнительного анализа установлена статистически значимая взаимосвязь между гомозиготным генотипом G/G гена FGB и гомозиготным генотипом Т/Т гена ITGB3 у пациентов всех 3 клинических подгрупп по сравнению с контрольным показателем.

Значение индекса E/e' (на доплер-ЭХО-КГ) среди пациентов I группы было сравнительно выше у носителей мутантного гомозиготного генотипа Т/Т и ниже у носителей мутантного гетерозиготного генотипа С/Т; в группе II зарегистрированы носители мутантного гетерозиготного генотипа С/Т и носители нормального гомозиготного генотипа С/С соответственно. В III группе относительно высокое значение показателя E/e' определялось у носителей гомозиготного мутантного генотипа Т/Т гена ITGA2. Это был значительно более высокий показатель по сравнению с контрольным показателем ($t=2,93$, $p=0,032$).

Значение индекса E/e' среди пациентов I группы было выше у носителей гомозиготного генотипа Т/Т и ниже у носителей гомозиготного генотипа С/С; во II группе у носителей гомозиготного генотипа Т/Т и носителей мутантного гетерозиготного генотипа С/Т соответственно. В III группе относительно высокое значение показателя E/e' определялось у носителей нормального гомозиготного генотипа Т/Т гена ITGB3.

Значение показателя E/e' среди больных I группы было выше у носителей нормального гомозиготного генотипа G/G и ниже у носителей мутантного гомозиготного генотипа A/A; во II группе у носителей мутантного гомозиготного

генотипа А/А и у носителей нормального гомозиготного генотипа G/G соответственно. В III группе относительно высокое значение индекса E/e' определялось у носителей мутантного гомозиготного генотипа А/А гена FGB.

Высокий уровень ЛПНП определялся среди пациентов с АГ+ИБС у носителей гетерозиготного генотипа С/Т, а в группе больных АГ+ИБС+СД2 у носителей генотипа С/С. В группе с АГ+ИБС+СД2 низкий уровень ЛПВП определялся у носителей минорного аллеля Т/Т, а в группе с АГ+ИБС у носителей генотипа С/Т. Среди обследованных пациентов основной группы с АГ была выявлена ассоциация носительства генотипа гена ITGA2 с высоким индексом атерогенности у носителей генотипа С/Т.

Высокий уровень ЛПНП среди пациентов АГ и АГ+ИБС определялся у носителей генотипа С/Т, а среди пациентов АГ+ИБС+СД2 – у носителей аллеля С/С. В группе пациентов АГ и АГ+ИБС+СД2 низкий уровень ЛПВП определялся у носителей гомозиготного генотипа Т/Т, а в группе пациентов АГ+ИБС – у носителей генотипа С/Т гена ITGB3. Высокий индекс атерогенности был связан с аллелем Т/Т у пациентов с АГ и АГ+ИБС+СД2, а также с генотипом С/Т в группе с АГ+ИБС.

У пациентов с генотипом G/G гена FGB при неосложненной АГ отмечены высокие значения ОХ, ТГ, ЛПНП и индекса атерогенности. Относительно высокое значение ЛПОНП и низкое значение ЛПВП зафиксировано у пациентов

с генотипом А/А.

Заключение. 1) Степень распространенности гена интегрин ITGA2 у азербайджанцев, страдающих АГ, была следующей: генотип С/С – 65,8%, гетерозиготный генотип Т/С – 22,4%, гомозиготный генотип Т/Т – 11,8%. Распространенность гена ITGB3 была следующей: Т/Т нормальный генотип – 73,7%, гетерозиготный генотип С/Т – 21,0%, гомозиготный генотип С/С – 5,3%. Распространенность гена FGB была следующей: нормальный генотип G/G – 71,1%, гетерозиготный генотип G/A – 21,0%, гомозиготный генотип А/А – 7,9%.

2) Дислипидемия ассоциировалась с гетерозиготным генотипом С/Т гена ITGA2, нормальным гомозиготным генотипом Т/Т гена интегрин ITGB3 и нормальным гомозиготным генотипом G/G гена фибриногена FGB у лиц с АГ+ИБС+СД2.

3) В основной группе пациентов более длительный интервал QTc регистрировался у носителей гомозиготного генотипа А/А гена фибриногена FGB, он был статистически достоверным ($p=0,020$).

4) У пациентов с АГ и АГ+ИБС+СД2 признаки гипертрофии ЛЖ ассоциировался с мутантным генотипом гена ITGA2, а в группе с АГ – у носителей мутантного гена FGB ($p=0,048$). В основной группе пациентов диастолическая дисфункция левого желудочка была связана с носительством мутантного гетерозиготного генотипа С/Т гена ITGB3 ($p=0,016$).

ЛИТЕРАТУРА – ƏDƏBİYYAT – REFERENCES

1. Qafarov I.A. Biostatistika. Bakı: Təbib, 2022, 240 s. ISBN: 978-9952-37-813-9
2. Мамедов М.Н., Деев А.Д., Мехдиев С.Х. Приоритеты первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний: результаты многоцентрового международного когортного исследования AHS I (Azerbaijan Heart Study, part I) // Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний, - 2018. 6(18), - с. 4-14.
3. Мехдиев С.Х., Мустафаев И., Мамедов М. Особенности гликемического статуса и факторы риска у больных ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2 типа в азербайджанской популяции // Российский кардиологический журнал - 2019. 6, - с. 85-91.
4. Virani S.S., Alonso A., Aparicio H.J. et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2021 Update: A Report From the American Heart Association // Circulation, - 2021. 143(8), - p. e254-e743.

5. Ab Khan M., Hashim M.J., Mustafa H. et al. Global Epidemiology of Ischemic Heart Disease: Results from the Global Burden of Disease Study // Cureus, 2020. 12, - p. e9349.
6. World Health Organization. Fact sheets. Cardiovascular diseases (CVDs). 2021. 11 June, 2021.
7. Roth G.A., Mensah G.A., Johnson C.O. et al. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990–2019: Update From the GBD 2019 Study // Journal of the American College of Cardiology, - 2020. 76(25), - p. 2982-3021.
8. Butnariu L.I., Florea L., Badescu M.C. et al. Etiologic Puzzle of Coronary Artery Disease: How Important Is Genetic Component? // Life, - 2022. 12(6), - p. 865.
9. Williams B. Mancia G., Spiering W. et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension // Eur Heart J., - 2018. 39(33), - p. 3021-3104.

XÜLASƏ

ARTERIAL HİPERTENZIYANIN MÜXTƏLİF FENOTİPLƏRİNDƏ İNTEQRİN VƏ FİBRİNOGEN GENLƏRİNİN POLİMORFİZMİ

Quliyev F.A., Nazirova V.B., Qafarov İ.A.

Xüsusi Müalicə Sağlamlıq Kompleksi, Bakı, Azərbaycan

Giriş. Ürək-damar xəstəlikləri əksər ölkələrdə, o cümlədən Azərbaycanda ölüm və əlilliyin əsas səbəbidir. Ürəyin işemik xəstəliyinə meyillikdə genetik faktorlar mühüm rol oynayır və 40-60%-ə qədər irsiyyətlə bağlı ola bilər. **Materiallar və metodlar.** Ümumilikdə 100 xəstə müayinə olunub, onlardan 76-sı arterial hipertenziya xəstəsi olub, 24-ü nəzarət qrupunu təşkil edib. Xəstələrin müayinəsində anamnez toplanması, antropometrik göstəricilər, instrumental, laboratoriya və genetik tədqiqatlar daxildir. B3 və A2 inteqrinlərinin genləri, eləcə də fibrinogen MassARRAY üsulu ilə müəyyən edilmişdir. **Nəticələr.** ITGA2 və ITGB3 kimi gen polimorfizmləri trombotik xəstəliklərin riskinin artması ilə əlaqələndirilir. Bundan əlavə, GPIIIa-nı kodlayan ITGB3 genindəki polimorfizmlər beta-3 alt bölməsinin formasında dəyişikliklər və fibrinogen bağlanması artması ilə əlaqələndirilir. ITGA2, ITGB3 və FGB genlərinin müxtəlif genotipləri ürək-damar patologiyasının müxtəlif aspektləri, o cümlədən dislipidemiya, sol mədəciyin hipertrofiyası və diastolik disfunksiya ilə əlaqələndirilir.

Açar sözlər: arterial hipertenziya, genotip, polimorfizm, ürəyin işemik xəstəliyi.

SUMMARY

POLYMORPHISMS OF INTEGRIN AND FIBRINOGEN GENES IN DIFFERENT PHENOTYPES OF ARTERIAL HYPERTENSION

Guliyev F.A., Nazirova V.B., Gafarov I.A.

Special Treatment Health Complex, Baku, Azerbaijan

Introduction. Cardiovascular diseases are the leading cause of death and disability in most countries, including Azerbaijan. Genetic factors play an important role in susceptibility to coronary heart disease, and up to 40-60% of cases may be due to heredity. **Materials and methods.** A total of 100 patients were examined, of which 76 had hypertension, 24 formed the control group. The examination of patients included the collection of anamnesis, anthropometric indicators, instrumental, laboratory and genetic studies. The genes of integrins B3 and A2, as well as fibrinogen, were determined by the MassARRAY method. **Research results.** Gene polymorphisms such as ITGA2 and ITGB3 are associated with an increased risk of thrombotic diseases. Additionally, polymorphisms in the ITGB3 gene, which encodes GPIIIa, are associated with changes in the shape of the beta-3 subunit and increased fibrinogen binding. Different genotypes of the ITGA2, ITGB3 and FGB genes are associated with various aspects of cardiovascular pathology, including dyslipidemia, left ventricular septal hypertrophy and left ventricular diastolic dysfunction.

Keywords: arterial hypertension, genotype, polymorphism, coronary heart disease.

Redaksiyaya daxil olub: 24.010.2023

Çapa tövsiyə olunub: 14.11.2023

Rəyçi: dosent K.X.Zahidova