ISSN 2518-1432 (Online); ISSN 2227-4782 (Print) https://doi.org/10.21856/j-PEP.2020.3.08

ВПЛИВ МУТАЦІЇ ГЕНА ІНТЕГРИН БЕТА-3 ТА ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2 ТИПУ НА АКТИВНІСТЬ ТРОМБОЦИТАРНОГО ГЕМОСТАЗУ У ХВОРИХ НА ГОСТРІ ТА ХРОНІЧНІ КОРОНАРНІ СИНДРОМИ*

Нетяженко В. З., Карпенко О. О.

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м.Київ, Україна
vnetiazhenko@ukr.net

Проблемі коморбідності при ішемічній хворобі серця (ІХС) завжди приділялася підвищена увага в силу високої соціальної значимості серцево-судинних захворювань [1]. Смертність від ІХС в популяції осіб, які страждають на цукровий діабет 2 типу (ЦД) продовжує зростати в усьому світі [2]. Гіперглікемія та інсулінорезистентність — два основних механізми, що лежать в основі ЦД і визначають прогресування атеросклерозу за рахунок пошкодження ендотелію, фібринолізу, тромбоутворення, проліферації та посилення окислювального стресу з критичної роллю цитокінів [3]. У зв'язку з розвитком методів молекулярної генетики важливим фактором персоналізації підходу до лікування є вивчення асоціацій генів-кандидатів з ризиком розвитку ІХС. В першу чергу це гени, мутація яких впливає на ланки системи згортання крові або фізіологію стінки судин [4, 5] та мають найбільший внесок у регуляцію гемостазу, забезпечуючи адекватність тромбоцитарної відповіді [6]. За даними M.J. Quinn, E.J. Topol [7–9], внесок генетичних факторів у варіабельність реактивності тромбоцитів становить близько 30%. У роботі C. O'Donnell et al. [10] було показано, що спадкові чинники вносять істотні корективи (20–30%) в стан агрегації тромбоцитів, у той час як на частку різних клінічних параметрів доводиться від 4 до 7%.

Найважливіша особливість при активації тромбоцитів — модифікація комплексу мембранних глікопротеїдів IIb/IIIa. В результаті конформаційних змін комплекс набуває спроможності до зв'язування фібриногену, тим самим створюючи містки

* Дослідження виконано в рамках ініціативно-пошукової науково-дослідної роботи кафедри пропедевтики внутрішньої медицини №1 Національного медичного університету імені О.О.Богомольця «Особливості змін системи гемокоагуляції при коморбідному перебігу ішемічної хвороби серця, лабораторні та генетичні предиктори тромботичних ускладнень» (державний реєстраційний номер №0118U001391).

Дослідження не має зовнішнього фінансування.

Автори гарантують повну відповідальність за все, що опубліковано в статті.

Автори гарантують відсутність конфлікту інтересів і власної фінансової зацікавленості при виконанні роботи та написанні статті.

Рукопис надійшов до редакції 8.04.2020.

між активованими тромбоцитами. Внаслідок цього відбувається агрегація кров'яних пластинок, що закінчується формуванням в зоні ушкодження судинної стінки тромбоцитарного тромбу. Рецептор GP IIb/IIIa є основним тромбоцитарним рецептором, молекулярні дефекти якого можуть призводити до гіперагрегації тромбоцитів. Спираючись на це найбільший інтерес для нас представляє глікопротеїнова бета-субодиниця типу III, підтипу a (GPIIIa), що розташована на довгому (q) плечі 17 хромосоми (17q21.32), має 15 екзонів, а ділянка ДНК, де відбувається заміна тиміну на цитозин в позиції 1565, позначається як генетичний маркер T1565C (rs5918). Ген інтегрину бета-3 (ITGB3) кодує білкову компоненту тромбоцитарного рецептора фібриногену. Даний рецептор забезпечує взаємодію тромбоцитів з фібриногеном плазми крові, в результаті чого відбувається агрегація тромбоцитів та утворення тромбів [11].

Мета дослідження. Встановити особливості змін тромбоцитарної ланки гемостазу у хворих на ішемічну хворобу серця із супутнім цукровим діабетом 2 типу, залежно від поліморфізму T1565C гена GPIIIa.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У процесі дослідження було обстежено 135 осіб: 60 хворих склали I групу — пацієнти з гострими коронарними синдромами (ГКС), серед яких 30 — з супутнім ЦД, а 30 — без; 60 хворих на хронічні коронарні синдроми (ХКС) склали II групу з аналогічним розподілом: 30 хворих на хронічну ішемічну хворобу серця (ХІХС), а 30 — з ХІХС у поєднанні з ЦД; 15 практично здорових пацієнтів, що склали контрольну групу. Серед обстежених хворих 56 чоловіків (46,67%) та 64 жінки (53,33%). Середній вік хворих становив 64 ± 8,69 років.

Вивчення спонтанної агрегації тромбоцитів (САТ) та індукованої агрегації проводили у збагаченій тромбоцитами та бідній на тромбоцити плазмі на лазерному агрегометрі Biola Aggregation Analyser з комп'ютеризованим аналізом кривих світлопропускання та особливостей агрегатів тромбоцитів. Для молекулярно-генетичного аналізу використовували зразки ДНК пацієнтів, виділені з венозної крові сорбентним методом. Поліморфізм T1565C гена ITGB3 визначали методом полімеразної ланцюгової реакції з використанням двопраймерної системи та готових реагентів («Синтол», Росія) на апараті Applied Biosystems 7500.

Статистична обробка результатів здійснювалася за допомогою програми SPSS-23. Кількісні дані аналізувалися на відповідність нормальному закону розподілу за допомогою критерію Шапіро–Уілкі. При порівнянні кількісних непараметричних даних використовувався тест Манна–Уїтні. Відмінності вважалися статистично значущими при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Генотипування хворих показало, що поліморфізм гену ITGB3 в групі I мав наступний розподіл: T/T — 71,7% (n = 43), T/C — 16,6% (n = 10), C/C — 11,7% (n = 7), та у групі II: T/T — 88,3% (n = 53), T/C — 8,3% (n = 5), C/C — 3,3% (n = 2).

Таким чином, у 28% хворих з гострим порушенням коронарного кровообігу спостерігалася мутація C алелю гена ITGB3, натомість при стабільному перебігу ІХС вона була присутня лише у 12% пацієнтів. Отже, хворі із мутованим C-алелем були більше схильні до виникнення гострих форм ІХС, основу яких, як відомо, становить активація тромбоутворення у коронарному руслі.

Для підтвердження ролі поліморфізмів гена ITGB3 в активації процесів гемокоагуляції було вивчено агрегаційну здатність тромбоцитів у групі I (n = 60). Виявлено, що показники ступеня САТ достовірно відрізнялися від групи контролю в усіх підгрупах обстежених хворих, при цьому найвищий показник був зафіксований у підгрупі C/C — 4,81 [4,2; 6,1], який в 5,46 разів перевищував контрольне значення 0,88 [0,5; 1,1] ($p < 0,001$). Відмітимо, що наявність алелю C була пов'язана зі зростанням

ступеню САТ відносно Т/Т поліморфізму (2,47 [1,7; 3,7]) на 76,92% у підгрупі Т/С (4,37 [2,5; 5,9], p < 0,01), та на 94,74% у підгрупі С/С (p < 0,001). Відповідні зміни торкнулися також і швидкості САТ (Т/Т = 2,24 [1,6; 3,1], Т/С = 2,91 [1,9; 5,2], С/С = 3,89 [2,9; 4,2], p > 0,05).

Аналізуючи показники АК-індукованої агрегації тромбоцитів, встановлено, що її ступінь у підгрупі хворих з С/С генотипом (26,25 [21,8; 33,5]) був більший на 22% у порівнянні з підгрупою Т/Т (21,5 [15,3; 30,1]) та на 16,6% - у порівнянні з підгрупою Т/С (22,5 [18,9; 30,1]), при цьому різниця між підгрупами не набувала статистичної значущості (p > 0,05). Достовірно нижчі значення щодо групи контролю в усіх підгрупах пацієнтів можна, очевидно, пояснити лікуванням ацетилсаліциловою кислотою, яка має вплив саме на метаболізм арахідонової кислоти, що призводить до зниження реакції тромбоцитів на цей індуктор. Таким чином, виразність зниження ступеню та швидкості АК-індукованої агрегації тромбоцитів може розглядатись як критерій ефективності терапії.

Щодо ступеню АДФ-індукованої агрегації у підгрупах, відмічено, що найбільший показник зафіксований у підгрупі С/С — 72,9 [56,4; 86,4], він виявився в 1,68 разів вище за групу контролю — 43,5 [36,5; 52,6] (p < 0,01). Необхідно відмітити, що всі хворі отримували лікування клопідогрелем, який має безпосередній вплив саме на АДФ-агрегацію тромбоцитів. Отже, зростання відповіді тромбоцитів на цей індуктор можна розцінювати як парадоксальну реакцію і свідчення неефективності препарату.

Виявлено, що носійство мутантного С-алелю спричиняє зростання АДФ-агрегації відносно Т/Т генотипу на 15,94% у групі Т/С (43,13 [33,2; 60,2] проти 37,2 [21,3; 44,6], p > 0,05) та достовірне збільшення у підгрупі С/С — 72,9 [56,4; 86,4], як відносно групи Т/С (69,02%, p < 0,05), так і відносно групи Т/Т (95,7%, p < 0,001). Швидкість АДФ-індукованої агрегації мала аналогічні тенденції по відношенню до ступеню. Так, показник швидкості у підгрупі С/С (95,7 [88,1; 113,0]) був вищим у 2,19 разів та у 3,8 разів, ніж у підгрупах Т/С (43,65 [26,2; 81,1], p < 0,01) та Т/Т (25,12 [10,4; 64,2], p < 0,001), відповідно.

Вивчаючи зміни тромбоцитарного гемостазу у групі обстежених з ГКС було вирішено провести поділ на дві підгрупи (по n=30 у кожній) в залежності від наявності ЦД та проаналізувати особливості показників при кожному поліморфізмі гена ITGB3 (табл. 1).

Аналізуючи показники, наведені у таблиці, прийнято рішення звернути увагу на ті, що мали достовірну різницю. А саме: ступінь САТ у когорті хворих з ГКС без ЦД незалежно від поліморфізму гена ITGB3 достовірно відрізнявся від контролю та між підгрупами (p_{1-2} < 0,01, p_{1-3} < 0,001 та p_{2-3} < 0,05 відповідно). Серед пацієнтів з ГКС та ЦД відмічено аналогічне, проте більш інтенсивне зростання показника ступеня САТ при появі мутованого С-алелю. Ті ж зміни торкнулися і швидкості САТ, проте без достовірної різниці. Наявність ЦД достовірно вплинула на середній розмір агрегатів лише у підгрупі з Т/Т поліморфізмом (p < 0,05).

Ступінь АК-індукованої агрегації зазнав аналогічних змін, що і середній розмір агрегатів — лише у підгрупі Т/Т виявлена достовірна різниця показників при наявності ЦД (p < 0,01). Швидкість АК-агрегації не відобразила залежності від коморбідного перебігу ГКС.

Показник ступеня АДФ-індукованої агрегації зазнав найбільшої різниці, однак тільки у підгрупі Т/Т (p < 0,001), аналізуючи інші поліморфізми гена ITGB3 — достовірних змін не виявлено. Показники швидкості АДФ-агрегації у групах з та без ЦД підтримували зміни, характерні для загальної групи хворих на ГКС. Достовірної зміни зазнала лише підгрупа з С/С поліморфізмом — саме тут виявлений достовірний вплив наявності ЦД на показник швидкості агрегації.

Отже, для кожної когорти хворих, як з, так і без ЦД характерні загальні тенденції змін: зростання показників при появі мутованого С-алелю. Достовірний вплив ЦД в основному мав на показник ступеня САТ, та, певним чином, на ступінь АК- та АДФ-

Таблиця 1

Показники тромбоцитарного гемостазу у обстежених з ГКС з та без ЦД

	Поліморфізм ITGB3			Контроль (n = 15)
	T/T	T/C	C/C	
	1	2	3	
Ступінь САТ, %:				
без ЦД	1,70 [1,24; 2,47]***	2,49 [2,45; 2,92]***	4,39 [3,99; 4,7]***	0,88 [0,5; 1,1]
з ЦД	3,43 [2,47; 4,31]***	5,87 [5,83; 6,77]***	6,11 [6,04; 6,64]***	
P	< 0,001	< 0,05	> 0,05	
Швидкість САТ, %/хв				
без ЦД	2,14 [1,54; 2,91]	2,91 [1,43; 2,91]	3,07 [2,08; 3,56]	1,64 [1,3; 2,8]
з ЦД	2,53 [2,1; 3,43]	5,15 [2,34; 5,26]	4,22 [4,04; 8,19]	
P	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Середній розмір агрегатів				
без ЦД	1,44 [1,11; 2,48]**	1,3 [0,94; 2,45]	1,72 [0,9; 2,5]	1 [0,9; 1,1]
з ЦД	1,14 [0,87; 1,35]**	0,95 [0,93; 1,3]	0,94 [0,87; 3,21]	
P	< 0,05	> 0,05	> 0,05	
Ступінь АК-агрегації, %				
без ЦД	18,46 [12,1; 21,7]***	19,8 [11,4; 30,1]*	25,46 [18,0; 31,31]*	36,4 [32,0; 42,6]
з ЦД	24,38 [20,8; 32,9]***	23,21 [21,8; 29,81]*	26,25 [23,2; 34,2]*	
P	< 0,01	> 0,05	> 0,05	
Швидкість АК-агрегації, %/хв				
без ЦД	16,35 [9,59; 24,3]	19,4 [11,56; 29,4]*	25,87 [18,63; 77,9]	41,9 [24,1; 56,0]
з ЦД	16,75 [12,68; 24,3]	14,3 [12,3; 26,01]*	24,02 [6,54; 49,2]	
P	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Ступінь АДФ-агрегації, %				
без ЦД	21,3 [11,4; 33,2]***	46,8 [46,4; 49,3]	58,9 [55,6; 67,15]*	43,5 [36,5; 52,6]
з ЦД	42,14 [37,2; 51,5]***	67,8 [60,2; 80,4]	86,4 [76,4; 92,9]*	
P	< 0,001	> 0,05	> 0,05	
Швидкість АДФ-агрегації, %/хв				
без ЦД	11,30 [10,1; 47,9]**	40,28 [39,4; 44,3]	88,1 [87,45; 91,9]***	48,9 [44,4; 73,5]
з ЦД	33,4 [14,18; 64,2]**	88,1 [81,1; 88,1]	113,0 [101,0; 131,0]***	
P	> 0,05	> 0,05	< 0,05	

Примітки:
*, **, *** — вірогідність різниці відносно групи контролю p < 0,05, p < 0,01, p < 0,001.

індукованої агрегації, проте тільки у підгрупах з T/T поліморфізмом гена ITGB3.

У групі хворих з ХКС показники ступеня САТ достовірно відрізнялися від групи контролю у всіх підгрупах обстежених хворих, тобто аналогічно до тенденції, відміченої у пацієнтів I групи. Найвищий показник ступеня спонтанної агрегації був зафіксований у підгрупі C/C — 2,18 [2,04; 2,31], що у 2,48 рази перевищувало контрольне значення 0,88 [0,5; 1,1] (p < 0,05). І хоча міжгрупове порівняння не виявило значущої різниці, тенденція до посилення САТ чітко простежувалась у хворих із наявним C-алелем. При цьому подібних змін з боку швидкості САТ не спостерігалось.

Встановлено, що показник ступеня АК-індукованої агрегації тромбоцитів у підгрупі

хворих з С/С генотипом був більший на 21 % у порівнянні з підгрупою Т/Т (p > 0,05) та на 11,9 % — у порівнянні з підгрупою Т/С (p > 0,05).

При порівнянні показників ступеню агрегації у підгрупах з групою контролю встановлена відсутність достовірної різниці (p > 0,05). Швидкість АК-індукованої агрегації у підгрупі з мутацією С/С була вищою на 125,51 % та на 59,74 %, ніж у підгрупах Т/Т та Т/С відповідно (p > 0,05 для обох випадків).

Аналізуючи показники ступеню АДФ-індукованої агрегації у підгрупах, відмічено, що найбільший показник зафіксований у підгрупі С/С — в 1,68 разів вище за групу контролю (p < 0,01). Виявлено, що носійство мутантного С-алелю спричиняє зростан-

Таблиця 2

Показники тромбоцитарного гемостазу у обстежених з ХКС з та без ЦД

	Поліморфізм ITGB3			**Контроль (n = 15)**
	Т/Т	**Т/С**	**С/С**	
	1	**2**	**3**	
Ступінь САТ, %:				
з ЦД	1,19 [0,77; 2,47]*	1,59 [1,45; 2,49]**	-	0,88 [0,5; 1,1]
без ЦД	1,11 [0,84; 1,24]*	1,71 [1,54; 1,87]*	2,18 [2,04; 2,31]*	
P	> 0,05	> 0,05		
Швидкість САТ, %/хв				
з ЦД	2,1 [1,3; 2,91]	2,91 [2,45; 2,91]	—	1,64 [1,3; 2,8]
без ЦД	1,91 [1,17; 2,87]	2,12 [1,32; 2,91]	2,13 [1,64; 2,62]	
P	> 0,05	> 0,05		
Середній розмір агрегатів				
з ЦД	1,01 [0,87; 1,17]	0,84 [0,74; 1,19]	—	1 [0,9; 1,1]
без ЦД	0,95 [0,78; 1,16]	0,67 [0,55; 0,78]	1,53 [1,01; 2,04]	
P	> 0,05	> 0,05		
Ступінь АК-агрегації, %				
з ЦД	41,65 [36,2; 51,8]	40,80 [33,99; 56,32]	—	36,4 [32,0; 42,6]
без ЦД	24,8 [21,4; 32,25]**	36,35 [36,2; 36,5]	40,52 [38,9; 42,14]	
P	< 0,001	> 0,05		
Швидкість АК-агрегації, %/хв				
з ЦД	44,3 [37,18; 53,25]	64,8 [61,56; 79,59]	—	41,9 [24,1; 56,0]
без ЦД	40,27 [32,9; 49,2]	65,8 [64,8; 66,8]	99,52 [70,03; 129]	
P	> 0,05	> 0,05		
Ступінь АДФ-агрегації, %				
з ЦД	37,2 [32,8; 44,6]*	76,4 [54,8; 80,4]*	—	43,5 [36,5; 52,6]
без ЦД	30,28 [19,01; 40,1]**	66,1 [66,1; 66,1]*	81,4 [76,4; 86,4]*	
P	< 0,05	> 0,05		
Швидкість АДФ-агрегації, %/хв				
з ЦД	33,6 [14,2; 60,1]*	101 [81,1; 113]**	—	48,9 [44,4; 73,5]
без ЦД	22,79 [10,4; 39,4]***	82,7 [78,6; 86,8]*	94,55 [88,1; 101]*	
P	> 0,05	> 0,05		

Примітки:
*, **, *** — вірогідність різниці відносно групи контролю p < 0,05, p < 0,01, p < 0,001.

ня АДФ-агрегації відносно T/T генотипу на 63,1% у групі T/C ($p < 0,01$) та достовірне збільшення у підгрупі C/C, як відносно групи T/C (48,5%, $p > 0,05$), так і відносно групи T/T (142,26%, $p < 0,05$). Швидкість АДФ-індукованої агрегації мала аналогічні тенденції по відношенню до ступеню. Так, показник швидкості у підгрупі C/C був вищим у 1,23 рази та у 3,42 рази, ніж у підгрупах T/C ($p > 0,05$) та T/T ($p < 0,05$) відповідно.

Як і у випадку з групою I було вирішено оцінити вплив ЦД на показники агрегації тромбоцитів серед пацієнтів з ХКС в залежності від поліморфізму гена ITGB3 (табл. 2). Пацієнти розподілені на підгрупи по n = 30 в залежності від наявності супутнього ЦД. Відразу відмітимо, що у когорті пацієнтів з поєднаним перебігом ХІХС та ЦД не виявлено пацієнтів з гомозиготним носійством С-алелю, у той час без ЦД їх кількість склала 2 пацієнти.

Загальна тенденція змін показників агрегації тромбоцитів по підгрупам з та без ЦД повторювала зміни, характерні для групи II, а саме: зростання показника ступеню та швидкості спонтанної, АК- та АДФ-індукованої агрегації з появою мутованого С-алелю, проте при міжгруповому аналізі достовірної різниці зазнали лише показники ступеню агрегації.

Звернули на себе увагу показники ступеня АК- та АДФ-індукованої агрегації, які тільки при поліморфізмі T/T зазнали достовірної різниці при наявності ЦД (41,65 [36,2; 51,8] проти 24,8 [21,4; 32,25], $p < 0,001$; 37,2 [32,8; 44,6] проти 30,28 [19,01; 40,1], $p < 0,05$ відповідно). Всі інші показники не продемонстрували достовірних змін в жодному поліморфізмі гена ITGB3 незалежно від наявності чи відсутності ЦД серед хворих на ХКС.

Вивчення асоціації поліморфізму гена ITGB3 з наявною ішемічною хворобою серця залишається актуальною проблемою, що підтверджується результатами досліджень Зотової і співавт. 2016, Мяндіної і співавт. 2014, Floyd et al. 2014, спрямованих на вивчення поліморфізму Leu33Pro, при якому заміна тиміну на цитозин призводить до заміни лейцину на пролін в 33 положенні [12–15]. Відомо, що розподіл генотипів Leu33Pro географічно і етнічно варіюється [16, 17]. Та цікавим для нас залишався факт розподілу даного генотипу серед українського населення та оцінка впливу супутнього цукрового діабету 2 типу на стан тромбоцитарного гемостазу у підгрупах хворих в залежності від поліморфізму гена ITGB3.

J. W. Knowles та співавтори відмічають, що мінорний алель С частіше зустрічається у пацієнтів з гострими формами ІХС [18], що підтверджується нашим дослідженням, а саме у 28% хворих з ГКС проти 12% хворих з ХКС спостерігалася мутація С алелю гена ITGB3.

В той же час нами помічено, що алель 1565С частіше зустрічалася у когорті пацієнтів без супутнього ЦД. Ця знахідка може бути пояснена тим, що у пацієнтів з коморбідним перебігом розвивалися специфічні ускладнення, що привели до елімінації даних пацієнтів із вибірки ще до початку дослідження.

Відомо, що мутація на сайті rs5918 гена TGB3 асоційована зі збільшенням взаємодії з фібриногеном, що призводить до неправильної відповіді на стимуляцію тромбоксана та підвищує агрегацію тромбоцитів [17], що було підтверджено у нашій роботі з огляду на показники спонтанної агрегації тромбоцитів.

Парадоксальна реакція тромбоцитів на АДФ-індуктор, незважаючи на прийом антиагрегантної терапії, у підгрупі хворих з С-алелем гена ITGB3, може свідчити про неефективність препарату, що підтверджується даними дослідження Муслімової Е.Ф. та співаторів та розглядається як фактор ризику зниженої ефективності антиагрегантів в запобіганні серцево-судинних ускладнень [19].

Отже, необхідне подальше вивчення ролі поліморфізмів T1565C гена ITGB3 у прогресуванні гострих та хронічних форм ішемічної хвороби серця при наявності цукрового діабету 2 типу для більш глибокого розуміння патогенетичних механізмів, що лежать в основі цих захворювань та персоналізованого підходу до лікування цієї когорти пацієнтів.

ВИСНОВКИ

1. Ступінь спонтанної агрегації тромбоцитів має чітку залежність із генотипом ITGB3, при цьому наявність мутованого С-алелю супроводжується збільшенням агрегаційної здатності, максимальні значення якої спостерігаються у випадку гомозиготної С/С мутації.
2. Для кожної когорти хворих, як з, так і без ЦД, характерні загальні тенденції змін: зростання показників при появі мутованого С-алелю. Достовірний вплив цукровий діабет в основному мав на показник ступеня спонтанної агрегації, та, певним чином, на ступінь АК- та АДФ-індукованої агрегації, проте тільки у підгрупах з Т/Т поліморфізмом гену ITGB3.

ЛІТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Gracheva S, Klefortova I, Shamshalova M. *Sakharnyy Diabet* 2012; 15(1): 49-55. https://doi.org/10.14341/2072-0351-5979.
2. Aleksandrov A, et al. *Sakharnyi Diabet* 2005; 3.
3. Mukhamedova B, et al. *Vestnik Ekstrennoi Mediciny* 2016; 4.
4. Jastrzebska M, et al. *J Physiol Pharmacol* 2019; 70(2): 175-185. doi: 10.26402/jpp.2019.2.01.
5. Kafian S, et al. *Scandinavian J Clin Lab Invest* 2019; 79(7): 507-512. https://doi.org/10.1080/00365513.2019.1663554.
6. Grinstein Y, et al. *Genetic testing and molecular biomarkers* 2018; 22(4): 259-265. doi: 10.1089/gtmb.2017.0177.
7. Quinn M, Plow E, Topol E. *Circulation* 2002; 106(3): 379-385. doi: 10.1161/01.cir.0000019581.22812.b2.
8. Quinn M, et al. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* 2003; 23(6):945-952. https://doi.org/10.1161/01.ATV.0000066686.46338.F1
9. Quinn M, Topol E. *Pharmacogenomics* 2001; 2(4): 341-352. doi: 10.1517/14622416.2.4.341.
10. Feng D, et al. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* 1999; 19(4): 1142-1147. doi: 10.1161/01.atv.19.4.1142.
11. Tsantes A, et al. *Thrombosis Res* 2019; 180: 47-54. doi: 10.1016/j.thromres.2019.06.001.
12. Zotova TYu, et al. *Bull Experim Biol Med* 2016; 161(3): 334-338. doi: 10.1007/s10517-016-3408-0.
13. Mjandina GI, et al. *Pul's* 2014; 16(4).
14. Christopher FN, Benjamin EH, Ferro A. *PLoS One* 2014; 9(7). doi: 10.1371/journal.pone.0100239.
15. Christopher FN, Ferro A. *Brit J Clin Pharmacol* 2014; 77(3): 446-457. doi: 10.1111/bcp.12204.
16. Hira NN, Nanthakumarn C, John CN. *Atherosclerosis* 2008; 196(1): 155-163. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2007.03.024.
17. Salem Abdel Halim A, et al. *Blood Transfusion* 2014; 12(1): s281. doi: 10.2450/2013.0220-12.
18. Knowles Joshua W, et al. *Am Heart J* 2007; 154(6): 1052-1058. doi: 10.1016/j.ahj.2007.05.021.
19. Muslimova JeF, et al. *Terapevt Arh* 2017; 89(5): 74-78.
20. Proscia C, et al. *Int Cardiol* 2015; 7(3): 283.

ВПЛИВ МУТАЦІЇ ГЕНА ІНТЕГРИН БЕТА-3 ТА ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2 ТИПУ НА АКТИВНІСТЬ ТРОМБОЦИТАРНОГО ГЕМОСТАЗУ У ХВОРИХ НА ГОСТРІ ТА ХРОНІЧНІ КОРОНАРНІ СИНДРОМИ

Нетяженко В. З., Карпенко О. О.

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна
vnetiazhenko@ukr.net

Вступ. Реактивність тромбоцитарної складової гемостазу розглядається останнім часом як провідна ланка розвитку, перебігу та формування ускладнень багатьох захворювань. І у цьому зв'язку найбільш часте на сьогоднішній день та загрозливе поєднання становить ішемічна хвороба серця та цукровий діабет. Саме судинні ускладнення останнього вважаються найбільш частою причиною ранньої інвалідизації та смерті цієї когорти хворих. У своїй роботі автори зробили акцент на виключну роль тромбоцитів у патогенезі коронаротромбозу та значення глікопротеїнових рецепторів у його реалізації, що дає змогу стверджувати про важливість генетичної схильності до перебігу захворювання саме за цим сценарієм.

Метою роботи було встановлення особливостей змін тромбоцитарної ланки гемостазу у хворих на ішемічну хворобу серця із супутнім цукровим діабетом 2 типу, залежно від поліморфізму T1565C гена GPIIIa.

Матеріали та методи. Аналізуючи сучасні геномні бази (National Center for Biotechnology Information, Online Mendelian Inheritance in Man) серед SNP генів, що залучені до патогенезу серцево-судинних захворювань нами був обраний ген тромбоцитарного інтегрину бета-3. Ген локалізується на довгому (q) плечі 17 хромосоми (17q21.32), має 15 екзонів, а ділянка ДНК, де відбувається заміна тиміну на цитозин в позиції 1565, позначається як генетичний маркер T1565C (rs5918). В результаті такої заміни змінюються біохімічні властивості білка GPIIIa, в якому амінокислота лейцин заміщається на пролін в позиції 33 (Leu33Pro).

Результати. Отримані у дослідженні результати функціональної активності тромбоцитів дозволяють розглядати цукровий діабет 2 типу у хворих із гострими та хронічними коронарними синдромами як додатковий фактор ризику у формуванні підвищеного агрегаційного потенціалу саме у когорті пацієнтів з гетеро- та, особливо, гомозиготною мутацією С-алелі гена тромбоцитарного інтегрину бета-3.

Ключові слова: агрегація тромбоцитів, цукровий діабет, поліморфізм.

ВЛИЯНИЕ МУТАЦИИ ГЕНА ИНТЕГРИНА БЕТА-3 И САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА НА АКТИВНОСТЬ ТРОМБОЦИТАРНОГО ГЕМОСТАЗА У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМИ И ХРОНИЧЕСКИМИ КОРОНАРНЫМИ СИНДРОМАМИ

Нетяженко В. З., Карпенко Е. А.

Национальный медицинский университет имени Богомольца, г. Киев, Украина
vnetiazhenko@ukr.net

Вступление. Реактивность тромбоцитарной составляющей гемостаза рассматривается в последнее время как ведущее звено развития, течения и формирования осложнений многих заболеваний. И в этой связи наиболее частое на сегодняшний день и угрожающее сочетание составляет ишемическая болезнь сердца и сахарный диабет. Именно сосудистые осложнения сахарного диабета считаются наиболее частой причиной ранней инвалидизации и смерти этой когорты больных. В своей работе авторы сделали акцент на исключительную роль тромбоцитов в патогенезе коронаротромбоза и значение гликопротеиновых рецепторов в его реализации, что позволяет утверждать о важности генетической предрасположенности к течению заболевания именно по этому сценарию.

Целью работы было установление особенностей изменений тромбоцитарного звена гемостаза у больных ишемической болезнью сердца с сопутствующим сахарным диабетом 2 типа, в зависимости от полиморфизма T1565C гена GPIIIa.

Материалы и методы. Анализируя современные геномные базы (National Center for Biotechnology Information, Online Mendelian Inheritance in Man) среди SNP генов, привлеченных к патогенезу сердечно-сосудистых заболеваний нами был выбран ген тромбоцитарного интегрина бета-3. Ген локализуется на длинном (q) плече 17 хромосомы (17q21.32), имеет 15 экзонов, а участок ДНК, где происходит замена тимина на цитозин в позиции 1565, обозначается как генетический маркер T1565C (rs5918). В результате такой замены меняются биохимические свойства белка GPIIIa, в котором аминокислота лейцин замещается на пролин в позиции 33 (Leu33Pro).

Результаты. Полученные в исследовании результаты функциональной активности тромбоцитов позволяют рассматривать сахарный диабет 2 типа у больных с острыми и хроническими коронарными синдромами как дополнительный фактор риска в формировании повышенного агрегационного потенциала именно в когорте пациентов с гетеро- и, особенно, гомозиготной мутацией С-аллеля гена интегрин бета 3.

Ключевые слова: агрегация тромбоцитов, сахарный диабет, полиморфизм.

INFLUENCE OF INTEGRIN BETA-3 GENE MUTATION AND TYPE 2 DIABETES MELLITUS ON PLATELET`S HEMOSTASIS IN PATIENTS WITH ACUTE AND CHRONIC CORONARY SYNDROMES

V. Z. Netyazhenko, E.A. Karpenko

National Medical University named after Bogomolets, Kiev, Ukraine
vnetiazhenko@ukr.net

Introduction. The reactivity of the platelet component of hemostasis has been recently considered as the leading link in the development, course and formation of complications of many diseases. And in this regard, the most frequent and threatening combination to date is coronary heart disease and type 2 diabetes mellitus. It is the vascular complications of diabetes that are considered the most common cause of early disability and death of this cohort of patients. Authors emphasized in their study the exceptional role of platelets in the pathogenesis of coronarothrombosis and the importance of glycoprotein receptors in its implementation, which allows us to state the importance of a genetic predisposition to the course of the disease according to this scenario.

The **aim** of the study was to establish the characteristics of platelet hemostasis changes in patients with coronary heart disease with concomitant type 2 diabetes mellitus, depending on the T1565C polymorphism of the GPIIIa gene.

Materials and Methods. Analyzing modern genomic bases (National Center for Biotechnology Information, Online Mendelian Inheritance in Man) among the SNP genes involved in the pathogenesis of cardiovascular diseases, we selected the platelet integrin beta-3 gene. The gene is localized on the long (q) arms of chromosome 17 (17q21.32), has 15 exons, and the DNA site where thymine is replaced by cytosine at position 1565 is designated as the genetic marker T1565C (rs5918). As a result of this substitution, the biochemical properties of the GPIIIa protein are changed, in which the amino acid leucine is replaced by proline at position 33 (Leu33Pro).

Results. The results of platelets functional activity obtained in the study allow us to consider type 2 diabetes mellitus in patients with acute and chronic coronary syndromes as an additional risk factor in the formation of increased aggregation potential precisely in the cohort of patients with hetero- and, especially, homozygous mutation of the C-allele of the integrin beta 3 gene.

Key words: platelet aggregation, diabetes mellitus, polymorphism.