

Идентификация однонуклеотидных полиморфизмов гена интегрина ITGA2 и их ассоциация с тромбоцитами у пациентов с артериальной гипертензией

Назирова В. Б.¹, Гулиев Ф. А.², Гафаров И. А.³

¹ Специальный лечебно-оздоровительный комплекс, Баку, Азербайджан.

² Государственный институт усовершенствования врачей им. А. Алиева, Баку, Азербайджан.

³ Азербайджанский Государственный Медицинский Университет, Баку, Азербайджан.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Назирова Вафа Балабековна*, врач-кардиолог, Специальный лечебно-оздоровительный комплекс, Баку, Азербайджан. ORCID: 0000-0002-4686-1346

Гулиев Фаиг Али Мухтар оглы, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой кардиологии, Азербайджанский Государственный Институт усовершенствования врачей им. А. Алиева, Баку, Азербайджан. ORCID: 0000-0001-9335-4075

Гафаров Исмаил Адил оглы, доцент, кафедра медицинской и биологической физики, Азербайджанский Государственный Медицинский Университет, Баку, Азербайджан. ORCID: 0000-0002-7725-2842

Артериальная гипертензия (АГ) является одной из наиболее социально значимых патологий, ассоциированных с мутациями ядерного генома человека.

Цель — изучение полиморфизмов гена ITGA2B и его ассоциация с тромбоцитарными индексами у азербайджанцев с АГ.

Материалы и методы. Обследовано 76 пациентов с АГ (основная группа) и 24 пациента без этой патологии (контрольная группа). Основная группа была разделена на 3 группы: I группа — 29 пациентов с АГ, II группа — 23 пациента с АГ и ИБС, III группа — 24 пациента с АГ, ИБС и сахарным диабетом (СД) 2 типа. Исследование тромбоцитов проводили на гематологическом анализаторе, полиморфизма гена ITGA2 — методом масс-спектрометрии (MALDI-TOF).

Результаты. Распространенность генотипа C/C, T/C и T/T гена ITGA2 составила у пациентов с АГ —

69,0%, 17,2% и 13,8%, у пациентов с АГ и ИБС — 65,2%, 21,7% и 13,0%, у пациентов с АГ, ИБС и СД 2 типа — 62,5%, 29,2% и 8,3% соответственно. Распространенность аллеля T среди пациентов с АГ составила 31,0%, у пациентов с АГ и ИБС — 34,8%, у пациентов с АГ, ИБС и СД 2 типа — 37,5%. Наибольший уровень тромбоцитов (PLT), ширины распределения тромбоцитов по объему (PDW) и отношения объема крупных тромбоцитов (P-LCR) определялись у пациентов III группы, а наибольший уровень среднего объема тромбоцитов (MPV) — у пациентов II группы. Наиболее высокий PLT отмечался у носителей генотипа T/T в III группе; MPV у носителей генотипа T/T в I группе; PDW — у носителей генотипа T/T в III группе; PCT — у носителей генотипа T/T в III группе; P-LCR — у носителей генотипа T/C в I группе.

- 14 Назирова В. Б. и др.
Идентификация однонуклеотидных полиморфизмов гена интегрин ITGA2 и их ассоциация с тромбоцитами...
doi: 10.24412/2311-1623-2022-36-13-20

Заключение. Согласно полученным результатам, наибольший уровень PLT, ширины PDW и P-LCR выявлены у пациентов с АГ, ИБС и СД 2 типа, а MPV — у пациентов с АГ и ИБС. Заметные изменения тромбоцитарных индексов отмечены у носителей генотипа T/T и T/C. Распространенность генотипа C/C, T/C и T/T гена ITGA2 составила у пациентов с АГ 69,0%, 17,2% и 13,8%, у пациентов с АГ и ИБС — 65,2%, 21,7% и 13,0%, у пациентов с АГ, ИБС и СД 2 типа — 62,5%, 29,2% и 8,3% соответственно. Для подтверждения результатов необходимы исследования с более крупными выборками.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, ген ITGA2, генотипы, аллель, тромбоцитарные индексы.

Конфликт интересов: не заявлен.

Поступила: 23.09.2022

Принята: 15.11.2022



Для цитирования: Назирова В.Б., Гулиев Ф.А., Гафаров И.А. Идентификация однонуклеотидных полиморфизмов гена интегрин ITGA2 и их ассоциация с тромбоцитами у пациентов с артериальной гипертензией. *Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний.* 2022; 10(36):13-20. doi: 10.24412/2311-1623-2022-36-13-20

Identification of single-nucleotide polymorphisms of the ITGA2 integrin gene and their association with platelets in patients with arterial hypertension

Nazirova V.B.¹, Guliev F.A.², Gafarov I.A.³

¹ Special Healing and Recreation Complex, Baku, Azerbaijan.

² Azerbaijan State Advanced Training Institute for Doctors named after A. Aliyev, Baku, Azerbaijan.

³ Azerbaijan State Medical University, Baku, Azerbaijan.

AUTHORS

Vafa B. Nazirova, M.D., cardiologist, Special Healing and Recreation Complex, Baku, Azerbaijan.

Faig Ali Guliyev Mukhtar, M.D., doctor of medicine, professor, head of the Department of Cardiology, Azerbaijan State Advanced Training Institute for Doctors named after A. Aliyev, Baku, Azerbaijan.

Ismail Adil Gafarov, M.D., assistant professor, the Department of Medical and Biological Physics, Azerbaijan State Medical University, Baku, Azerbaijan.

Abstract. Arterial hypertension (AH) is one of the most socially significant pathologies associated with human nuclear genome mutations. The aim was to study the polymorphisms of the ITGA2B gene and its association with platelet indices among Azerbaijanis with AH.

Methods. The study included 76 patients with AH (main group) and 24 patients without this pathology (control group). The main group was divided into 3 subgroups: group I—29 patients with AH, group II—23 patients with AH and coronary heart disease (CHD), group III—24 patients with AH, CHD and type 2 diabetes mellitus (DM). The analysis of platelets was carried out using hematologic analyzer, the polymorphism of ITGA2 gene — using mass spectrometry (MALDI-TOF).

Results. The prevalence of C/C, T/C and T/T genotypes of the ITGA2 gene was 69.0%, 17.2% and 13.8% in patients with AH; 65.2%, 21.7% and 13.0% in patients with AH and CHD, respectively; 62.5%, 29.2% and 8.3% in patients with

AH, CHD and type 2 DM. The prevalence of the T allele among patients with AH was 31.0%, among patients with AH and CHD — 34.8%, and among patients with AH, CHD, and type 2 DM — 37.5%. The highest level of platelet count (PLT), platelet distribution width (PDW) and platelet-large cell ratio (P-LCR) were determined in group III, and the highest level of mean platelet volume (MPV) was seen in group II. The highest PLT was observed in T/T genotype carriers from group III; MPV in T/T genotype carriers from group I; PDW in T/T genotype carriers from group III; PCT in T/T genotype carriers from group III; P-LCR in T/T genotype carriers from group I.

Conclusions. According to the results obtained, the highest level of PLT, PDW and P-LCR were detected in patients with AH, CHD and DM-2, and MPV — in patients with AH and CHD. Marked changes in platelet indices were noted in carriers of T/T and T/C genotypes. The prevalence of the C/C, T/C, and T/T genotypes of the ITGA2

gene was 69.0%, 17.2%, and 13.8% in patients with AH; 65.2%, 21.7%, and 13.0% in patients with AH and CHD; and 62.5%, 29.2%, and 8.3% in patients with AH, CHD, and DM-2, respectively. Studies with larger samples are needed to confirm the results.

Keywords: arterial hypertension, ITGA2 gene, genotypes, allele, platelet indices.

Conflict of interest: none declared.

Received: 23.09.2022

Accepted: 15.11.2022

For citation: Nazirova V. B., Guliev F. A., Gafarov I. A. Identification of single-nucleotide polymorphisms of ITGA2 integrin gene and their association with platelets in patients with arterial hypertension. *International Journal of Heart and Vascular Diseases*. 2022. 10(36): 13-20. doi: 10.24412/2311-1623-2022-36-13-20

Список сокращений

АГ — артериальная гипертония

ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения

ДАД — диастолическое АД

ИБС — ишемическая болезнь сердца

ИМТ — индекс массы тела

САД — систолическое АД

СД — сахарный диабет

ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания

ЭКГ — электрокардиограмма

ITGA2B — ген интегрин альфа-2

PLT — количество тромбоцитов

PDW — ширина распределения тромбоцитов по объему

MPV — средний объем тромбоцитов

P-LCR — отношение объема крупных тромбоцитов

PCT — тромбокрит

Введение

Артериальная гипертония (АГ) является ведущим предотвратимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и смертности от всех причин во всем мире [1–3]. В совместном пресс-релизе Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) и Имперского колледжа Лондона отмечено, что согласно первому всестороннему глобальному анализу тенденций распространенности гипертонии, число взрослых в возрасте 30–79 лет с АГ увеличилось с 650 млн до 1,28 млрд за последние тридцать лет [4].

АГ вызвана сложным взаимодействием экологических и патофизиологических факторов, а также генетической предрасположенностью. Доказательства генетической основы гипертонии дают ценную информацию о регуляции артериального давления (АД). На основании полногеномных ассоциативных исследований (GWAS — Genome-Wide Association Studies) было идентифицировано более 100 однонуклеотидных полиморфизмов (SNP — Single Nucleotide Polymorphism), связанных с фенотипами АД [5]. Гипертония является одной из наиболее социально значимых патологий, ассоциированных с мутациями ядерного генома человека. Идентификация генов, ассоциированных с данным заболеванием, обеспечит механизм классификации гипертонических фенотипов, позволит создать диагностические маркеры для отдельных пациентов и семей, которые подвергаются наибольшему риску таких осложнений,

как атеросклероз, инсульт, ишемическая болезнь сердца (ИБС), инфаркт миокарда. Главную роль в патогенезе острого тромбоза при ИБС, инсульте и заболеваниях периферических артерий играет агрегация тромбоцитов [3].

Ген интегрин альфа-2 (ITGA2B) является рецептором для фибронектина, фибриногена, плазминогена, протромбина, тромбоспондина и витронектина и участвует в активации тромбоцитов [5, 6]. Тромбоциты представляют собой ключевые компоненты крови, играющие физиологическую роль в инициации эндогенного гемостаза и эффективного восстановления эндотелия после повреждения сосудов. Ключевые функции тромбоцитов, такие как адгезия, активация, агрегация и взаимодействие с факторами свертывания, работают в контексте сложного и сбалансированного взаимодействия рецепторов и медиаторов, которые обеспечивают контроль этого процесса и его целенаправленное воздействие на участки повреждения сосудов [7].

Текущая догма предполагает, что несколько генетических полиморфизмов ITGA2B связаны с широким спектром клинических событий, включая инсульт и резистентность к антиагрегантам [8, 9]. Кроме того, было установлено, что различные мутации этого гена приводят к потере способности к агрегации и выработке иммунного ответа.

Цель исследования заключалась в изучении полиморфизмов гена ITGA2B и его ассоциации с тромбоцитарными индексами у жителей Азербайджана с АГ.

Материалы и методы исследования

В исследование включено 76 пациентов с АГ (основная группа) и 24 пациента без этой патологии (контрольная группа).

Критерии включения в исследование: возраст от 32 до 77 лет; пациенты обоего пола; больные АГ, ИБС и сахарным диабетом 2 типа (СД 2 типа).

Критерии исключения: пациенты моложе 20 лет и старше 80 лет, беременность, врожденные пороки сердца, врожденные и приобретенные заболевания крови, пациенты с онкологией, пациенты, получающие химиотерапию, а также психические расстройства.

Пациенты, принявшие участие в исследовании, были проинформированы о цели изучения в статье, выразили согласие на участие в исследовании в письменном виде. При проведении исследования руководствовались этическими принципами Хельсинкской декларации. При обследовании пациентов руководствовались практическими рекомендациями Международного общества гипертонии 2020 г. [10]. Решение Комиссии по этике Азербайджанского государственного института усовершенствования врачей имени А. Алиева выдано 14.05.2019 на основании протокола № 4.

В основную группу и группу контроля вошли пациенты в возрасте от 32 до 77 лет и от 26 до 61 лет соответственно. В зависимости от наличия ИБС и СД основная группа была разделена на 3 клинические группы: I группа включала 29 пациентов с АГ, II группа — 23 пациента с АГ и ИБС, III группа — 24 пациента с сочетанием АГ с ИБС и СД 2 типа. Контрольную группу составили лица без этих заболеваний.

Всем пациентам проведен общий анализ крови, измерено АД (систолическое АД/диастолическое АД), рассчитан индекс массы тела (ИМТ) по формуле:

$$\text{ИМТ} = \frac{\text{вес (кг)}}{\text{рост (м}^2\text{)}}$$

Исследование тромбоцитов проводили на гематологическом анализаторе «Quintus» (Швеция)

и «Swelab Alfa Standard» (Швеция), используя при этом контрольные и калибровочные реагенты. Материалом для исследования была венозная кровь, которую помещали в пробирку, содержащую антикоагулянт К ЭДТА. Взятие крови производилось утром натощак. На гематологическом анализаторе определяли следующие тромбоцитарные индексы: PLT (109/л) — количество тромбоцитов (импедансный метод), PDW (%) — ширина распределения тромбоцитов по объему, MPV (фл-фемтолитры) — средний объем тромбоцитов, P-LCR — отношение объема крупных тромбоцитов (более 12 фл.) к общему объему тромбоцитов, PCT (%) — тромбокрит. Определение полиморфизма гена ITGA2 проводили методом масс-спектрометрии (MALDI-TOF) на масс-спектрометре фирмы Seguenon (США). Материалом для исследования была цельная кровь.

Статистическую обработку результатов и построение таблиц и графиков осуществляли путем использования пакета прикладных программ Microsoft Office Excel, Statistica 16,0 на компьютере по предложенным стандартным методам вариационной статистики. Рассчитывали среднее значение, среднее отклонение. Частоту встречаемости отдельных генотипов определяли, как процентное отношение индивидов к общему числу обследованных. Для нахождения различий между качественными показателями использовали критерий χ^2 , между количественными показателями — t-критерий. Все анализы проводились на уровне достоверности $p < 0,05$.

Результаты

Между группами исследования значительных возрастных и гендерных различий не наблюдалось (табл. 1).

Из таблицы 1 следует, что в клинических группах ИМТ незначительно превышал контрольную величину. САД и ДАД в сравнении с контрольной группой в I, II и III группах было выше на 19,7 и 17,5%, 14,4 и 10,4%, 17,5 и 10,2% соответственно.

Таблица 1

Общая характеристика групп исследования

Показатель	I группа (n = 29)	II группа (n = 23)	III группа (n = 24)	Контрольная группа (n = 24)	p
Средний возраст, лет	50,62 ± 8,55	58,30 ± 7,59	59,21 ± 4,62	45,87 ± 8,35	> 0,05
Мужчины, n (%)	19 (65,5)	17 (73,9)	15 (62,5)	15 (62,5)	> 0,05
Женщины, n (%)	10 (34,5)	6 (26,1)	9 (37,5)	9 (37,5)	> 0,05
ИМТ, кг/м ²	30,49 ± 3,72	29,66 ± 3,80	31,44 ± 3,33	28,08 ± 2,76	> 0,05
САД, мм рт.ст.	148,97 ± 14,86	139,78 ± 15,48	144,88 ± 18,45	119,58 ± 6,42	> 0,05
ДАД, мм рт.ст.	93,08 ± 11,06	85,65 ± 11,98	85,46 ± 13,0	76,75 ± 5,21	> 0,05

Примечание. p — статистическая значимость различий показателей с контрольной группой.

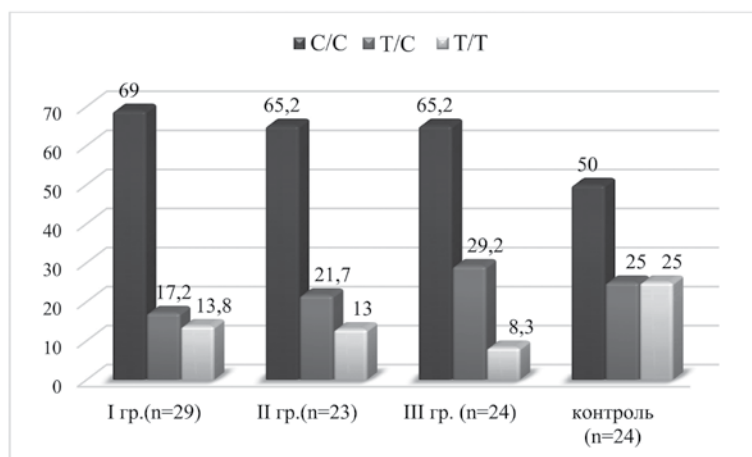


Рис. 1. Распределение генотипов гена интегрин ITGA2 у пациентов в группах исследования

Анализ полиморфизма гена интегрин ITGA2 свидетельствовал о превалировании нормального гомозиготного генотипа C/C во всех группах исследования (рис. 1).

Как следует из рисунка 1, несмотря на то что во всех группах нормальный гомозиготный генотип C/C и встречался чаще других генотипов, распределение генотипов C/C полиморфизма интегрин ITGA2 не показало существенных различий между клиническими группами ($p > 0,05$). Существенного различия частоты встречаемости генотипа C/C у пациентов I ($\chi^2 = 1,974$, $p = 0,160$), II ($\chi^2 = 1,113$, $p = 0,292$) и III группы ($\chi^2 = 0,752$, $p = 0,383$) с группой контроля не выявлено.

Значимых различий в частоте встречаемости гетерозиготного мутантного генотипа T/C и гомозиготного мутантного генотипа T/T у пациентов I, II и III групп и группы контроля, а также между группами не выявлено ($p > 0,05$). Распространенность аллеля T в I группе составила 31,0%, во II и III группах — 34,8% и 37,5% соответственно.

Результаты исследования тромбоцитарных индексов у пациентов клинических групп приведены в таблице 2.

По данным исследования статистически значимого различия тромбоцитарных индексов между клиническими группами и группой контроля, а также между клиническими группами не выявлено.

Из приведенных данных таблицы 2 следует, что наибольшее количество тромбоцитов (PLT), ширина распределения тромбоцитов по объему (PDW) и отношения объема крупных тромбоцитов (P-LCR) определялись у пациентов III группы, среднего объема тромбоцитов (MPV) — у пациентов II группы.

При определении тромбоцитарных индексов у пациентов носителей различных генотипов наиболее высокий PLT отмечался у носителей мутантного гомозиготного генотипа T/T в III группе ($t = 1,05$, $p > 0,05$ по сравнению с контрольным показателем), наиболее низкий — у носителей мутантного гетерозиготного генотипа T/C во II группе ($t = 0,99$, $p > 0,05$ по сравнению с контрольным показателем) и у носителей мутантного гомозиготного генотипа T/T в I группе ($t = 1,74$, $p > 0,05$ по сравнению с контрольным показателем) (табл. 3).

Из таблицы 3 видно, что самый высокий MPV (средний объем тромбоцитов) был у пациентов-носителей мутантного гомозиготного генотипа T/T в I группе ($t = 1,03$, $p > 0,05$ по сравнению с контрольным показателем), самый низкий MPV — у пациентов III группы, носителей данного генотипа ($t = 0,32$, $p > 0,05$ по сравнению с контрольным показателем) и носителей мутантного гетерозиготного генотипа T/C ($t = 0,50$, $p > 0,05$ по сравнению с контрольным показателем). Максимальный уровень ширины распределения тромбоцитов по объему

Таблица 2

Тромбоцитарные индексы у пациентов в группах исследования

Показатель	I группа (n = 29)	II группа (n = 23)	III группа (n = 24)	Контрольная группа (n = 24)	p
PLT, 10 ⁹ /л	188,95 ± 35,52	205,09 ± 45,41	213,42 ± 39,21	201,71 ± 29,66	p > 0,05
MPV, фл	8,38 ± 0,71	8,44 ± 0,65	7,94 ± 1,23	8,14 ± 1,28	p > 0,05
PDWsd, фл	12,22 ± 2,97	11,54 ± 2,05	12,65 ± 2,61	11,46 ± 1,74	p > 0,05
PCT, %	0,15 ± 0,03	0,16 ± 0,04	0,16 ± 0,04	0,16 ± 0,03	p > 0,05
P-LCR	18,71 ± 5,30	17,79 ± 4,60	19,56 ± 4,79	18,16 ± 4,62	p > 0,05

Тромбоцитарные индексы у пациентов групп исследования с различным полиморфизмом ITGA2

Генотип ITGA2	Группы	PLT, 109 / л	MPV, фл	PDWsd, фл	PCT, %	P-LCR
С/С	I (n = 20)	190,72 ± 29,60	8,19 ± 0,61	11,73 ± 2,59	0,15 ± 0,03	16,64 ± 4,67
	II (n = 15)	224,47 ± 48,83	8,37 ± 0,78	12,17 ± 2,61	0,17 ± 0,04	18,59 ± 5,52
	III (n = 15)	211,87 ± 38,81	8,07 ± 1,18	12,66 ± 2,47	0,17 ± 0,04	20,03 ± 5,02
	Контроль (n = 12)	204,83 ± 38,44	8,0 ± 1,68	12,2 ± 1,88	0,16 ± 0,05	19,95 ± 4,81
Т/С	I (n = 5)	205,0 ± 66,4	8,56 ± 0,68	14,92 ± 4,86	0,16 ± 0,04	23,97 ± 5,72
	II (n = 5)	159,4 ± 22,08	8,54 ± 0,17	10,36 ± 0,25	0,13 ± 0,02	16,52 ± 0,94
	III (n = 7)	205,86 ± 41,31	7,77 ± 1,43	12,26 ± 2,46	0,15 ± 0,04	18,39 ± 3,62
	Контроль (n = 6)	185,17 ± 15,17	8,53 ± 0,49	10,12 ± 0,65	0,15 ± 0,01	15,88 ± 3,39
Т/Т	I (n = 4)	160,0 ± 17,0	9,28 ± 0,32	11,3 ± 0,55	0,14 ± 0,01	21,92 ± 2,22
	II (n = 3)	184,33 ± 18,22	8,57 ± 0,82	10,37 ± 1,15	0,16 ± 0,03	16,13 ± 5,84
	III (n = 2)	251,5 ± 28,5	7,55 ± 0,95	13,95 ± 3,95	0,18 ± 0,01	20,10 ± 5,20
	Контроль (n = 6)	212,0 ± 24,67	8,03 ± 1,17	11,32 ± 1,88	0,17 ± 0,03	16,85 ± 5,29

(PDW) определялся у носителей мутантного гомозиготного генотипа Т/Т в III группе ($t = 0,60$, $p > 0,05$ по сравнению с контрольным показателем), минимальный уровень — у пациентов-носителей гетерозиготного генотипов Т/С ($t = 0,34$, $p > 0,05$ по сравнению с контрольным показателем) и гомозиготного Т/Т во II группе ($t = 0,43$, $p > 0,05$). Наиболее высокое значение тромбокрита (PCT) у носителей мутантного гомозиготного генотипа Т/Т отмечалось в III группе ($t = 0,32$, $p > 0,05$ по сравнению с контрольным показателем), минимальное значение — у носителей гетерозиготного генотипа Т/С во II группе ($t = 0,89$, $p > 0,05$ по сравнению с контрольным показателем). Наибольший показатель отношения объема крупных тромбоцитов к общему объему тромбоцитов (P-LCR) определялся у носителей гетерозиготного генотипа Т/С в I группе ($t = 1,22$, $p > 0,05$ по сравнению с контрольным показателем), наименьший P-LCR выявлялся у носителей мутантного гомозиготного генотипа Т/Т во II группе ($t = 0,09$, $p > 0,05$ по сравнению с контрольным показателем).

Обсуждение

В последние десятилетия геномика ССЗ вызывает все больший интерес: появилась возможность идентификации полиморфных генов, ответственных за предрасположенность к ССЗ, включая ИБС. Известно, что интегрины — это молекулы адгезии, которые способствуют агрегации тромбоцитов, приводя к образованию тромбов [11]. Открытия интегринов происходили в течение длительного времени, и эта область постоянно расширяется.

Мы генотипировали ITGA2 у пациентов с АГ (I группа), пациентов с АГ и ИБС (II группа) и у пациентов с АГ, ИБС и СД 2 типа (III группа). Согласно полученным результатам, во всех группах чаще встречались носители гомозиготного нормаль-

ного гомозиготного генотипа С/С и реже — носители мутантного гомозиготного генотипа Т/Т. Наши результаты несколько отличаются от данных Е.А. Шишкиной и соавт. [11], которые идентифицировали мутантный гетерозиготный генотип С/Т и мутантный гомозиготный Т/Т, носительство аллеля Т гена ITGA2, среди пациентов с АГ в 61,7% случаев.

Аллель Т полиморфного маркера С807Т гена ITGA2 (rs 1126643) связывают с повышенной экспрессией GPIa-рецепторов тромбоцитов и повышенной адгезией тромбоцитов к коллагену [12]. Молекулы адгезии представляют собой гликопротеины, которые могут опосредовать взаимодействия между клетками или между клетками и внеклеточным матриксом. Эти белки могут помочь лейкоцитам и тромбоцитам прилипнуть к эндотелию сосудов, тем самым способствуя образованию церебральных атеросклеротических бляшек [12]. В литературе представлены данные об ассоциации аллеля Т с повышением скорости адгезии тромбоцитов [13].

Известно, что тромбоциты представляют собой цитоплазматические фрагменты мегакариоцитов костного мозга диаметром 3–5 мкм и объемом 4,5–11 фемтолитров. Мы определили тромбоцитарные индексы у пациентов-носителей генотипов ITGA2. Тромбоцитарные индексы могут рассматриваться как перспективные диагностические и прогностические маркеры тромботических осложнений [14]. Были измерены: количество тромбоцитов (PLT — platelet count); средний объем тромбоцитов (MPV — mean platelet volume), характеризующий размеры тромбоцитов; ширина распределения тромбоцитов по объему (PDW — platelet size distribution width), показывающая степень гетерогенности тромбоцитов по размеру; тромбоцит (PCT — plateletcrit), выражающий отношение объема тромбоцитов

в крови к общему объему крови и зависящий от числа тромбоцитов и их размеров; отношение объема тромбоцитов к общему объему тромбоцитов (P-LCR — platelets large cell ratio) — количество крупных тромбоцитов. Тромбоцитарные индексы у пациентов клинических групп отличались от группы контроля, но изменения были статистически незначимы ($p > 0,05$).

Тромбоциты с высокой гемостатической активностью играют важную роль в патофизиологии ИБС, и средний объем тромбоцитов (MPV) был предложен в качестве индикатора реактивности тромбоцитов. Имеются данные о связи высокого MPV с ИБС [15]. По нашим данным, максимальный уровень MPV выявлен у пациентов с АГ, носителей мутантного гомозиготного генотипа Т/Т. У пациентов с АГ и ИБС отмечался максимально повышенный MPV по сравнению с показателями других клинических групп и контрольной величиной. Сообщается, что индексы объема тромбоцитов (PVI), такие как средний объем тромбоцитов (MPV), ширина распределения тромбоцитов (PDW) и отношение тромбоцитов к крупным клеткам (P-LCR), могут повышаться у пациентов с острым коронарным синдромом, что может быть связано с более крупными тромбоцитами, содержащими больше проагрегирующих медиаторов и представляющими более расширенные функции [16]. Исследователи предполагают, что тромбоциты не только участвуют в тромбозе коронарных артерий, но также способствуют атеросклерозу и повреждению эндотелия, секретируя медиаторы при развитии ИБС [17, 18]. Отметим, что тромбоцитарные индексы, маркеры активации тромбоцитов, представляют собой параметры, получаемые ежедневно в рамках автоматического анализа крови.

PDW, также известный как индикатор разнообразия тромбоцитов, увеличивается при ССЗ в результате активации тромбоцитов [19]. Представленные в литературе результаты сравнительного анализа подтверждаются выявленной положительной корреляционной связью между

наличием ИБС в анамнезе и PLT и отрицательной связью с PDW и P-LCR [20].

Полученные нами результаты свидетельствовали о повышенном уровне PLT у пациентов — носителей мутантного гомозиготного генотипа Т/Т, страдающих АГ, сочетанным с ИБС и СД 2 типа.

Данные, изученные в настоящем исследовании, являются предметом исследований в связи с ключевой ролью тромбоцитов в гемостазе, воспалении, защите от патогенов, заживлении ран и ангиогенезе.

Заключение

Согласно полученным результатам, повышенные параметры PLT, ширина PDW и P-LCR выявлены у пациентов с АГ, ИБС и СД 2 типа, а высокий уровень MPV — у пациентов с АГ и ИБС.

Распространенность нормального гомозиготного генотипа С/С, мутантных гетерозиготного генотипа Т/С и гомозиготного генотипа Т/Т гена ITGA2 составила у пациентов с АГ 69,0%, 17,2% и 13,8%, у пациентов с АГ и ИБС — 65,2%, 21,7% и 13,0%, у пациентов с АГ, ИБС и СД 2 типа — 62,5%, 29,2% и 8,3% соответственно. Распространенность аллели Т среди пациентов с АГ составила 31,0%, у пациентов с АГ и ИБС — 34,8%, у пациентов с АГ, ИБС и СД 2 типа — 37,5%. Тромбоцитарные индексы PLT, PDW, PCT имели тенденцию к более высоким значениям среди пациентов с АГ, ИБС и СД 2 типа носителей мутантного гомозиготного генотипа Т/Т. Сравнительно высокий уровень MPV отмечался среди пациентов с АГ носителей мутантного гомозиготного генотипа Т/Т, P-LCR — среди пациентов с АГ носителей мутантного гетерозиготного генотипа Т/С. Однако различия не носили статистически значимый характер ($p > 0,05$). Для подтверждения результатов необходимы исследования с более крупными выборками.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература / References

1. Mustafayeva A.G. Mechanisms of development of arterial hypertension in overweight young people. Problems of endocrinology. 2019;65(3): 191–196. Russian (Мустафаева А.Г. Механизмы развития артериальной гипертензии у лиц молодого возраста с избыточным весом. Проблемы эндокринологии. 2019;65(3): 191–196). doi: 10.14341/probl9651
2. Mills K.T., Stefanescu A., He J. The global epidemiology of hypertension. Nat Rev Nephrol. 2020;16(4):223–237. doi:10.1038/s41581-019-0244-2
3. Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioral, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks for 195 countries and territories, 1990–2017: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Stu. Lancet. 2018; 392:1923–1994. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32225-6
4. Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million

- 20 Назирова В. Б. и др.
Идентификация однонуклеотидных полиморфизмов гена интегрина ITGA2 и их ассоциация с тромбоцитами...
doi: 10.24412/2311-1623-2022-36-13-20
-
- participants. World Health Organization and Imperial College London joint press release 25 August 2021 Joint News Release Geneva, Switzerland. *Lancet*. 2021; 398: 957–80. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01330-1
5. Padmanabhan S., Aman A., Dominiczak A.F. Genomics of hypertension. *Pharmacol Res*. 2017; 121:219–29. doi: 10.1016/j.phrs.2017.04.031
6. Xiang Q., Ji S-D., Zhang Z., Zhao X., Cui Y-M. Research Article Identification of ITGA2B and ITGB3 Single-Nucleotide Polymorphisms and Their Influences on the Platelet Function. *BioMed Research International* 2016(1):1-11. doi:10.1155/2016/5675084
7. Budak Y.U., Polat M., Huysal K. The use of platelet indices, plateletcrit, mean platelet volume and platelet distribution width in emergency non-traumatic abdominal surgery: a systematic review. *Biochem Med (Zagreb)*. 2016;26(2):178–193. doi: 10.11613/BM.2016.020
8. Pyo J-S., Cho W.J. Mean Platelet Volume, Platelet Distribution Width, and Platelet Count in Varicocele: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cell Physiol Biochem*. 2016; 38:2239–2246. doi: 10.1159/000445579
9. Wang Z., Liu C., Fang H. Blood Cell Parameters and Predicting Coronary In-Stent Restenosis. *Angiology*. 2019;70(8):711–8. doi: 10.1177/0003319719830495
10. Unger T., Borghi C., Charchar F., Khan N.A., Poulter N.R., Prabhakaran D. et al. 2020. International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. *Hypertension*. 2020; 75:1334–1357. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15026
11. Shishkina E.A., Khlynova O.V., Vasilets L.M., Sakhena V., Krivtsov A.V. Significance of ITGA2 collagen receptor C807T polymorphism and platelet aggregation activity in patients with arterial hypertension. *Kazan Medical Journal*. 2019; 100(3): 386–391. Russian (Шишкина Е.А., Хлынова О.В., Василец Л.М., Сахена В., Кривцов А.В. Значимость полиморфизма C807T гена рецептора к коллагену ITGA2 и агрегационной активности тромбоцитов у пациентов с артериальной гипертензией. *Казанский медицинский журнал*. 2019; 100 (3): 386–391). DOI: 10.17816/KMJ2019-386
12. Lu J-X., Lu Z-Q., Zhang S-L., Zhi J., Chen Z-P., Wang W-X. Polymorphism in Integrin ITGA2 is Associated with Ischemic Stroke and Altered Serum Cholesterol in Chinese Individuals. *Balkan. Med J*. 2014; 31: 55-59.
13. Liu H., Wang Y., Zheng J., Li G., Chen T., Lei J. et al. Platelet glycoprotein gene Ia C807T, HPA-3, and Iba VNTR polymorphisms are associated with increased ischemic stroke risk: Evidence from a comprehensive meta-analysis. *Int. J. Stroke*. 2017; 12(1): 46–70. doi: 10.1177/1747493016672085
14. Malinova L.I., Furman N.V., Dolotovskaya P.V., Puchinyan N.F., Kiselev A.R. Platelet indices as markers of the intensity of thrombocytopoiesis and platelet aggregation activity: pathophysiological interpretation, clinical significance, research prospects (review). *Saratov Scientific Medical Journal*. 2017; 13(4): 813–820. Russian (Малинова Л.И., Фурман Н.В., Долотовская П.В., Пучиньян Н.Ф., Киселев А.Р. Тромбоцитарные индексы как маркеры интенсивности тромбоцитогенеза и агрегационной активности тромбоцитов: патофизиологическая трактовка, клиническое значение, перспективы исследования (обзор). *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2017; 13 (4): 813–820).
15. Sansanayudh N., Anothaisintawee T., Muntham D., McEvoy M., Attia J., Thakkinstian A. Mean platelet volume and coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Cardiology*. 2014; 175(3): 433-440. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.06.028
16. Assiri A.S., Jamil A.M., Mahfouz A.A., Mahmoud Z.S., Ghallab M. Diagnostic importance of platelet parameters in patients with acute coronary syndrome admitted to a tertiary care hospital in southwest region, Saudi Arabia. *J Saudi Heart Assoc*. 2012; 24:17-21. doi: 10.1016/j.jsha.2011.08.004
17. Lv H-C., Wu H-Y., Yin J-S., Ge J-B. Thrombin induced platelet-fibrin clot strength in relation to platelet volume indices and inflammatory markers in patients with coronary artery disease. *Oncotarget*. 2017; 8: 64217-64223. doi: 10.18632/oncotarget.19450
18. Langer H.F., Bigalke B., Seizer P., Stellos K., Fateh-Moghadam S., Gawaz M. Interaction of platelets and inflammatory endothelium in the development and progression of coronary artery disease. *Semin Thromb Hemost*. 2010; 36:131-138. doi:10.1055/s-0030-1251496
19. Pogorzelska K., Krętkowska A., Krawczuk-Rybak M., Sawicka-Żukowska M. Characteristics of platelet indices and their prognostic significance in selected medical condition – a systematic review. *Advances in Medical Sciences*. 2020; 65(2): 310-315. doi: 10.1016/j.advms.2020.05.002
20. Khazhieva E.A., Sharipova E.V., Dautova A.Z., Shamratova V.G. Clinical and diagnostic significance of hematological indices in assessing coronary heart disease. *Modern problems of science and education*. 2020; 3:15. Russian (Хажиева Е.А., Шарипова Э.В., Даутова А.З., Шамратова В.Г. Клинико-диагностическое значение гематологических индексов при оценке ишемической болезни сердца. *Современные проблемы науки и образования*. 2020; 3: 15). doi: 10.17513/spno.29835