

ISSN 1814-6023 (Print)

ISSN 2524-2350 (Online)

УДК 616.12-005.4:575.224

<https://doi.org/10.29235/1814-6023-2025-22-2-134-143>

Поступила в редакцию 13.02.2025

Received 13.02.2025

А. А. Черняк¹, В. А. Снежицкий², Т. Л. Степура², М. Л. Гладкий², А. В. Янушко³¹Госпиталь общего профиля «Шелковый путь», Аддис-Абеба, Эфиопия²Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Республика Беларусь³Гродненский областной клинический кардиологический центр, Гродно, Республика Беларусь

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ПОЛИМОРФИЗМОВ Leu33Pro ГЕНА *ITGB3* И Thr715Pro ГЕНА *SELP* В ПОПУЛЯЦИИ ЗДОРОВЫХ ПАЦИЕНТОВ И ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Аннотация. Ишемическая болезнь сердца (ИБС) остается ведущей причиной смертности и инвалидности во всем мире, несмотря на успехи в лечении. Генетические факторы (полиморфизмы генов) играют важную роль в патогенезе ИБС. Изучение полиморфизмов позволит улучшить понимание генетической предрасположенности к ИБС и персонализировать подходы к лечению.

Цель исследования – изучить распределение генотипов и аллелей полиморфизмов Leu33Pro (rs5918) гена *ITGB3* и Thr715Pro (rs6136) гена *SELP* в группах пациентов с ИБС и у здоровых лиц.

В исследование были включены 209 пациентов, разделенных на три группы: здоровые лица ($n = 31$); пациенты с хроническим течением ИБС без показаний к инвазивной коронарографии ($n = 30$); пациенты с ИБС, которым выполнено плановое чрескожное коронарное вмешательство ($n = 148$). Для генотипирования полиморфизмов *ITGB3* (Leu33Pro) и *SELP* (Thr715Pro) применяли метод полимеразной цепной реакции с использованием наборов реагентов производства «Синтол» (РФ), для статистической обработки данных – программу StatSoft STATISTICA 10.0. Использованы непараметрические методы анализа, включая критерии Манна–Уитни, Краскела–Уоллиса и точный критерий Фишера; уровень статистической значимости принят равным $p < 0,05$.

В исследовании продемонстрировано, что распределение генотипов и аллелей полиморфных вариантов Leu33Pro гена *ITGB3* и Thr715Pro гена *SELP* в исследуемой популяции, а также в каждой выделенной группе соответствует равновесию Харди–Вайнберга. При анализе частот встречаемости генотипов и аллелей в кодоминантной, доминантной, рецессивной и сверхдоминантной моделях наследования статистически значимых различий между группами не выявлено. Для полиморфизма Leu33Pro (T>C, rs5918) гена *ITGB3* отмечалось преобладание аллеля Т (от 79,53 до 82,76 %), однако межгрупповые различия по генотипам и аллелям не достигли уровня статистической значимости. Сходная картина наблюдалась и для полиморфизма Thr715Pro (rs6136) гена *SELP*, показатели частоты генотипов и аллелей не различались между группами ни в одной из рассмотренных моделей наследования.

По результатам проведенного исследования по обоим изученным полиморфизмам (Leu33Pro (rs5918) гена *ITGB3* и Thr715Pro (rs6136) гена *SELP*) не выявлено статистически значимых различий в распределении генотипов и аллелей между группами пациентов с ИБС и у здоровых лиц, что указывает на важность проведения более масштабных исследований с учетом этнических, поведенческих и иных факторов риска.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, генетические полиморфизмы, атеросклероз, чрескожное коронарное вмешательство

Для цитирования: Распределение генетических полиморфизмов Leu33Pro гена *ITGB3* и Thr715Pro гена *SELP* в популяции здоровых пациентов и пациентов с ишемической болезнью сердца / А. А. Черняк [и др.] // Весці Нацыянальнай акадэміі навук Беларусі. Серыя медыцынскіх навук. – 2025. – Т. 22, № 2. – С. 134–143. <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2025-22-2-134-143>

Alexander A. Chernyak¹, Victor A. Snezhitskiy², Tatiana L. Stepuro²,
Maksim L. Hladki², Andrey V. Yanushka³

¹Silk Road General Hospital, Addis Ababa, Ethiopia²Grodno State Medical University, Grodno, Republic of Belarus³Grodno Regional Clinical Cardiology Center, Grodno, Republic of Belarus

DISTRIBUTION OF THE Leu33Pro POLYMORPHISMS OF THE *ITGB3* GENE AND THE Thr715Pro POLYMORPHISMS OF THE *SELP* GENE IN THE POPULATION OF HEALTHY INDIVIDUALS AND PATIENTS WITH CORONARY ARTERY DISEASE

Abstract. Ischemic heart disease (IHD) remains a leading cause of mortality and disability worldwide despite advances in treatment. Genetic factors (polymorphisms of the genes) play a significant role in the pathogenesis of IHD. Studying polymorphisms may improve understanding of genetic predisposition to IHD and aid in personalizing therapeutic approaches.

The aim of the study is to investigate the distribution of genotypes and alleles of the Leu33Pro (rs5918) polymorphism in the *ITGB3* gene and the Thr715Pro (rs6136) polymorphism in the *SELP* gene in groups of patients with IHD and healthy individuals.

The study included 209 participants divided into three groups: healthy individuals ($n = 31$), patients with chronic IHD without indications for invasive coronary angiography ($n = 30$), and patients with IHD who underwent elective PCI ($n = 148$). Genotyping of *ITGB3* (Leu33Pro) and *SELP* (Thr715Pro) polymorphisms was performed using polymerase chain reaction with reagent kits manufactured by “Syntol” (Russia). Statistical analysis was conducted using the StatSoft STATISTICA 10.0 software. Non-parametric methods, including the Mann–Whitney test, Kruskal–Wallis test, and Fisher’s exact test, were used; the level of statistical significance was set at $p < 0.05$.

The study demonstrated that the distribution of genotypes and alleles of the Leu33Pro (rs5918) polymorphism in the *ITGB3* gene and the Thr715Pro (rs6136) polymorphism in the *SELP* gene in the studied population, as well as in each group, conforms to Hardy–Weinberg equilibrium. Analysis of genotype and allele frequencies across codominant, dominant, recessive, and overdominant inheritance models revealed no statistically significant differences between the groups. For the Leu33Pro (T>C, rs5918) polymorphism in the *ITGB3* gene, allele T predominated (ranging from 79.53 to 82.76 %); however, inter-group differences in genotypes and alleles did not reach statistical significance. A similar pattern was observed for the Thr715Pro (rs6136) polymorphism in the *SELP* gene, where genotype and allele frequencies did not differ between groups in any of the inheritance models analyzed.

The results of this study revealed no statistically significant differences in the distribution of genotypes and alleles for the two investigated polymorphisms (Leu33Pro (rs5918) in the *ITGB3* gene and Thr715Pro (rs6136) in the *SELP* gene) between patients and healthy individuals. The absence of statistically significant differences highlights the importance of further large-scale studies considering ethnic, and other risk factors.

Keywords: coronary artery disease, genetic polymorphisms, atherosclerosis, percutaneous coronary intervention

For citation: Chernyak A. A., Snezhitskiy V. A., Stepuro T. L., Hladki M. L., Yanushka A. V. Distribution of the Leu33Pro polymorphisms of the *ITGB3* gene and the Thr715Pro polymorphisms of the *SELP* gene in the population of healthy individuals and patients with coronary artery disease. *Vesti Natsyyanal'nei akademii nauk Belarusi. Seriya medytsynskikh nauk* = *Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2025, vol. 22, no. 2, pp. 134–143 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2025-22-2-134-143>

Введение. Ишемическая болезнь сердца (ИБС) – одна из ведущих причин смертности и инвалидности в мире. Ее развитие связано в основном с атеросклерозом коронарных артерий, при котором в стенках сосудов происходит накопление липидов, воспалительных клеток, что вызывает пролиферацию гладкомышечных клеток. Несмотря на успехи в профилактике и лечении, уровень заболеваемости и смертности от ИБС остается высоким, что подчеркивает необходимость более глубокого изучения ее патогенеза.

В последние годы внимание ученых сосредоточено на генетических факторах, влияющих на развитие и прогрессирование атеросклероза. Полиморфизмы генов могут быть ассоциированы с изменением функциональной активности белков, вовлеченных в воспаление, тромбообразование и эндотелиальную дисфункцию – ключевые механизмы патогенеза ИБС [1, 2].

Ген *ITGB3* кодирует $\beta 3$ -субъединицу интегрина $\alpha \text{IIb} \beta 3$, расположенную на поверхности тромбоцитов. Этот белок играет важную роль в их агрегации и прикреплении к поврежденным сосудам. Полиморфизм Leu33Pro (rs5918) в этом гене вызывает замену лейцина на пролин в 33-й позиции, что может изменять структуру рецептора и его функции. Исследования показывают, что данный полиморфизм может увеличивать склонность к тромбообразованию, однако результаты влияния данного полиморфизма на течение заболеваний сердечно-сосудистой системы остаются противоречивыми [3].

Ген *SELP* кодирует Р-селектин, молекулу адгезии, синтезируемую активированными тромбоцитами и эндотелиальными клетками. Р-селектин играет ключевую роль на ранних этапах взаимодействия тромбоцитов и лейкоцитов, инициируя воспалительные реакции и образование атеросклеротических бляшек. Полиморфизм Thr715Pro (rs6136) приводит к замене треонина на пролин в позиции 715, что может влиять на экспрессию и функции Р-селектина. Однако влияние этого полиморфизма на риск развития сердечно-сосудистых заболеваний также неоднозначно [4, 5].

Интегрин $\alpha \text{IIb} \beta 3$ и Р-селектин играют важную роль в развитии атеротромбоза, что делает изучение генетических полиморфизмов генов *ITGB3* и *SELP* перспективным направлением для выявления генетических факторов риска ИБС. Такой подход может открыть новые возможности в диагностике и персонализированном лечении ИБС.

Цель исследования – изучить распределение генотипов и аллелей полиморфных вариантов Leu33Pro (rs5918) гена *ITGB3* и Thr715Pro (rs6136) гена *SELP* в различных группах пациентов с ишемической болезнью сердца и у здоровых лиц.

Материалы и методы исследования. Исследование проводили на базе УЗ «Гродненский областной клинический кардиологический центр» в период с 2017 г. по 2023 г. Медиана времени наблюдения пациентов в исследовании составила 60 (52; 65) мес. В исследование было включено 209 пациентов (табл. 1), которых разделили на группы: группа 1 ($n = 31$, или 14,83 %) – здоровые лица; группа 2 ($n = 30$, или 14,35 %) – пациенты с хроническим течением ИБС, с выставленным диагнозом, без показаний к инвазивной коронарографии (КАГ); группа 3 ($n = 148$, или 70,82 %) – пациенты с ИБС, которым выполнили в плановом порядке инвазивную КАГ и выставили показания к выполнению чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) в плановом порядке.

В табл. 1 приведены основные антропометрические характеристики пациентов, а также основные клиничко-anamnestические данные.

Т а б л и ц а 1. Клиничко-anamnestическая характеристика включенных в исследование пациентов

Table 1. Clinical and anamnestical characteristics of patients included in the study

Параметр	Группа		
	1	2	3
Возраст, лет (Me (Q ₁ ; Q ₃))	51 (50; 54)	55 (50; 61)	58 (55; 63)***
Пол муж., n (%)	5 (16,13)	12 (40)	118 (79,19)***###
Вес, кг (Me (Q ₁ ; Q ₃))	72 (65; 80)	90 (80; 100)***	89 (76; 97)***
Рост, см (Me (Q ₁ ; Q ₃))	165 (164; 172)	167 (161; 180)	173 (167; 178)**
ИМТ, кг/м ² (Me (Q ₁ ; Q ₃))	26,04 (23,23; 28,13)	30,42 (26,23; 35,16)***	29,39 (26,12; 32,71)***
Курение, n (%)	8 (25,8)	9 (30)	49 (33,1)
АД сист., мм рт. ст. (Me (Q ₁ ; Q ₃))	120 (115; 140)	148 (140; 155)***	140 (130; 145)***###
АД диаст., мм рт. ст. (Me (Q ₁ ; Q ₃))	80 (75; 90)	90 (85; 95)***	80 (80; 90)###
ССН ФК II–III, n (%)	0 (0)	2 (6,67)*	121 (83)**##
NYHA II–III, n (%)	0 (0)	2 (6,67)*	56 (38)***##
СД II типа, n (%)	0 (0)	4 (13,33)	23 (15,54)*
СКД-EPI, мл/мин/1,73 м ² (Me (Q ₁ ; Q ₃))	98,1 (79,4; 114,8)	97,2 (80,9; 104,7)	77,9 (63,8; 86,2)***###
ХОБЛ, n (%)	0 (0)	1 (3,33)	10 (6,76)
АГ, n (%)	4 (12,9)	26 (86,67)***	142 (95,95)***
ИМ q/не q, n (%)	0 (0)/0 (0)	0 (0)/0 (0)	44 (29,73)/22 (14,86)**
ФП, n (%):			
пароксизмальная	0 (0)	2 (6,67)	16 (10,81)
персистирующая	0 (0)	0 (0)	5 (3,38)
постоянная	0 (0)	0 (0)	6 (4,05)
ЖЭ, n (%)	1 (3,23)	1 (3,33)	38 (25,68)*#
НЖТ, n (%)	0 (0)	0 (0)	21 (14,19)
УЖТ мономорф. / УЖТ полиморф., n (%)	0 (0)/0 (0)	0 (0)/0 (0)	4 (2,7)/2 (1,35)
Рецидив ЖТ, n (%)	0 (0)	0 (0)	10 (6,76)
Предшест. ЧКВ, n (%)	0 (0)	0 (0)	16 (10,81)

Пр и м е ч а н и е. Статистически значимые различия: по сравнению с группой 1 (* – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$) и группой 2 (# – $p < 0,05$, ## – $p < 0,01$, ### – $p < 0,001$). ИМТ – индекс массы тела; АД – артериальное давление; ССН ФК – стабильная стенокардия напряжения, функциональный класс; NYHA – New York Heart Association (оценка степени сердечной недостаточности по симптомам); СД – сахарный диабет; СКД-EPI – Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (уравнение для расчета скорости клубочковой фильтрации); ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; АГ – артериальная гипертензия; ИМ q/не q – Q-инфаркт миокарда (трансмуральный инфаркт миокарда)/не-Q инфаркт миокарда (субэндокардиальный инфаркт); ФП – фибрилляция предсердий; ЖЭ – желудочковая экстрасистолия; ЖТ – желудочковая тахикардия; НЖТ – наджелудочковая тахикардия; УЖТ – устойчивая желудочковая тахикардия; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство.

Критерии включения в исследование (показания к плановой КАГ выставлялись согласно инструкции МЗ РБ № 087-1107 от 03.05.2008 г. «Показания к проведению диагностической коронарографии»): пациенты с III–IV классом стенокардии по Канадской классификации на фоне меди-

каментозной терапии или со стабильной стенокардией, которая снизилась до I–II класса после лечения; пациенты с критериями высокого риска по неинвазивным тестам, а также те, у кого невозможно провести стратификацию риска из-за физических ограничений.

Критерии исключения из исследования: наличие острого коронарного синдрома, острой сердечной недостаточности IV класса по Killip; систолическое АД <90 мм рт. ст. на момент забора исследуемой биосреды; фракция выброса <25 %; беременность и/или кормление грудью; в анамнезе инсульт с остаточной неврологической симптоматикой; острая и хроническая почечная и/или печеночная недостаточность; заболевания кроветворной системы; онкологические заболевания; возраст старше 70 лет.

Всем пациентам проводились клинико-лабораторные и инструментальные исследования, включавшие в себя сбор анамнеза, физикальные исследования, запись ЭКГ в 12 отведениях, эхокардиографическое исследование, 24-часовое холтеровское мониторирование ЭКГ, нагрузочное неинвазивное тестирование (протокол Брюса (Bruce protocol)), общеклинические лабораторные исследования.

Показаниями к плановому ЧКВ (выставлялись на основании рекомендаций ESC/EACTS по реваскуляризации миокарда 2018 г.) являлись: стеноз ствола левой коронарной артерии более 50 % по площади; проксимальный стеноз передней межжелудочковой ветви более 50 % ангиографически по диаметру (более 75 % по площади); двух- или трехсосудистое поражение со стенозом более 50 % ангиографически по диаметру (более 75 % по площади) и сниженной функцией левого желудочка (фракция выброса ≤ 35 %); значительная зона ишемии (более 10 % миокарда левого желудочка) по данным функциональных тестов или при фракционном резерве кровотока <0,80; наличие одной функционирующей коронарной артерии со стенозом более 50 % ангиографически по диаметру (более 75 % по площади); гемодинамически значимые стенозы, вызывающие стенокардию или ее эквиваленты, если симптомы не контролируются оптимальной медикаментозной терапией. Для пациентов с многососудистым поражением коронарных артерий и низким показателем по шкале SYNTAX (≤ 22) предпочтение отдавалось ЧКВ.

Лицам, включенным в исследование, было выполнено молекулярно-генетическое исследование с последующим анализом распределения частот аллелей и генотипов генов *ITGB3*, *SELP*.

Экстракция геномной ДНК проводилась из образцов крови, полученных с использованием вакуумных систем с ЭДТА и комплекта реагентов «ДНК-ЭКСТРАН-1» для выделения ДНК из цельной крови (СООО «Синтол», РФ).

Генотипирование олигонуклеотидных полиморфизмов проводили методом полимеразной цепной реакции с использованием набора реагентов производства ООО НПФ «Литех» (РФ), с применением термоциклирующей системы 2720 Thermal Cycler (Applied Biosystems, США), а также посредством системы гель-электрофореза BIO-RAD (PowerPac Universal, США) с последующим документированием в системе BIO-RAD (Gel Doc XR+, США).

Интерпретирование результатов проводили в соответствии с инструкцией по применению фирмы-производителя ООО НПФ «Литех» (РФ) к указанным полиморфизмам, качественную и количественную оценку содержания ДНК в полученных препаратах – спектрофотометрически, используя прибор SpectroStarNano (BMGLABTECH, Германия), при длине волны 260 нм.

Статистическую обработку данных проводили с применением пакета прикладных программ StatSoft STATISTICA 10.0. Описательные статистики численных показателей представлены в виде $Me (Q_n; Q_v)$, где Me – медиана, Q_n – нижний квартиль, Q_v – верхний квартиль. Сравнение двух групп по численному показателю выполняли при помощи непараметрического статистического U -критерия Манна–Уитни. Для сравнения трех групп между собой использовали непараметрический статистический H -критерий Краскела–Уоллиса с последующими попарными сравнениями по критерию Дваса–Стила–Кричлоу–Флигнера. Описательные статистики дихотомических показателей представлены в виде n (%), где n – абсолютная частота (доля) встречаемости признака в группе, % – ее относительная частота. Распределение долей между группами определяли, используя критерий однородности χ^2 Пирсона с последующими попарными сравнениями при помощи этого же критерия с поправкой Йетса и коррекцией p -значений по методу Холма–Бонферрони. Различия между группами и связи между численными показателями считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Для анализа соответствия распределения частот генотипов равновесию Харди–Вайнберга и сравнения частот аллелей и генотипов между группами использовали критерий однородности χ^2 Пирсона (или точный критерий Фишера при нарушении условий использования χ^2 -критерия).

У всех пациентов-участников до включения в исследование получали письменное информированное согласие. Исследование выполняли в полном соответствии с принципами Хельсинской декларации и стандартов надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice).

Результаты исследования. Распределение частот генотипов и аллелей полиморфных вариантов Leu33Pro (rs5918) гена *ITGB3* и Thr715Pro (rs6136) гена *SELP* в исследуемой популяции, как и в каждой группе, соответствовало равновесию Харди–Вайнберга.

В ходе исследования изучены частоты встречаемости генотипов и аллелей полиморфных вариантов Leu33Pro гена *ITGB3* и Thr715Pro гена *SELP* и их распределение в исследуемой популяции.

Полиморфизм Leu33Pro (T>C, rs5918). Анализ распределения генотипов ТТ, ТС, СС показал следующие результаты: генотип ТТ являлся доминирующим (64,9 %), за ним следовали ТС (30,77 %) и СС (4,33 %) (рис. 1).

Аллель Т. Зафиксирован у 95,67 % обследуемых.

Аллель С. Выявлен у 35,1 % пациентов, у 64,9 % он отсутствовал.

Полиморфизм Thr715Pro (rs6136). Анализ распределения генотипов Thr/Thr, Thr/Pro, Pro/Pro показал следующие результаты: Thr/Thr – 61,35 %, Thr/Pro – 34,78, Pro/Pro – 3,86 % (рис. 2).

Аллель Thr. Зафиксирован у 96,14 % обследуемых.

Аллель Pro. Выявлен у 38,65 % пациентов.

В исследовании изучены частоты встречаемости генотипов и аллелей полиморфных вариантов Leu33Pro (T>C, rs5918) гена *ITGB3* и Thr715Pro (rs6136) гена *SELP* в отдельных группах с применением различных моделей наследования.

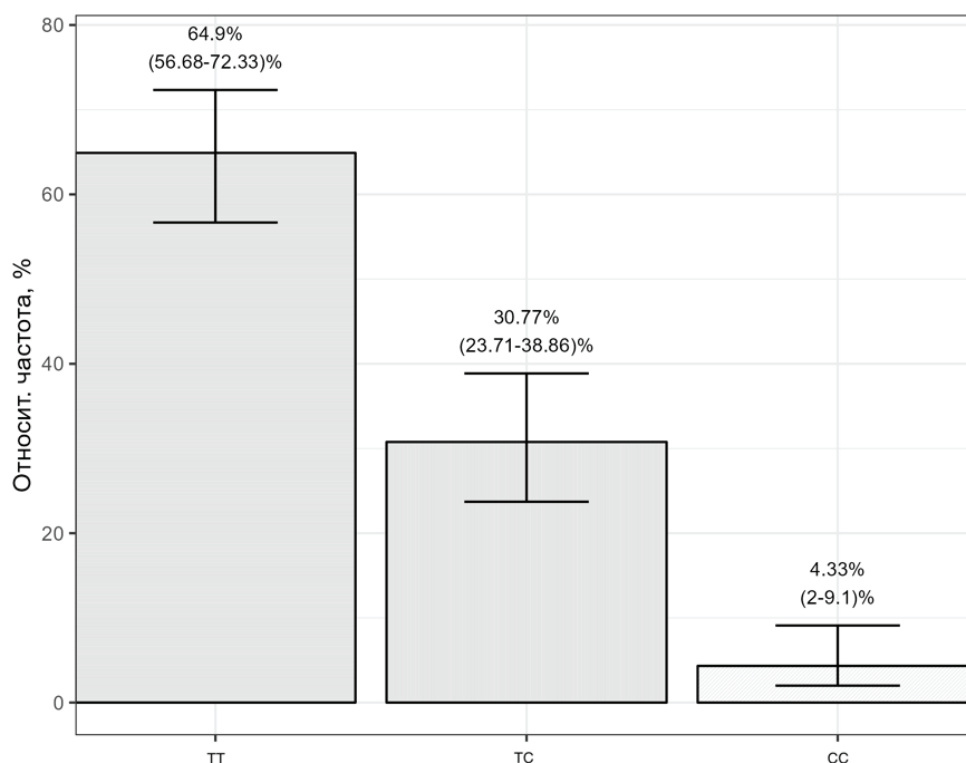


Рис. 1. Распределение частот генотипов полиморфного варианта Leu33Pro (T>C, rs5918) гена *ITGB3* в исследуемой популяции

Fig. 1. Distribution of genotype frequencies of the Leu33Pro (T>C, rs5918) polymorphic variant of the *ITGB3* gene in the study population

Распределение генотипов полиморфизма Leu33Pro гена *ITGB3* в кодоминантной модели показало следующее их соотношение в группах (рис. 3): в группе 1 генотип Т/Т встречался в 65,52 % случаев ($n = 19$), Т/С – в 34,48 % ($n = 10$), а С/С не выявлен; в группе 2 – в 73,33 % случаев ($n = 22$), 16,67 % ($n = 5$) и 10 % ($n = 3$); в группе 3 – в 63,09 % ($n = 94$), 32,89 % ($n = 49$) и 4,03 % ($n = 6$) соответственно. Согласно кодоминантной модели наследования, статистически значимых различий между группами в частоте встречаемости генотипов не выявлено ($p = 0,1854$, AIC = 334,641, BIC = 354,666).

В доминантной модели наследования частота генотипа Т/Т в группе 1 составила 65,52 % ($n = 19$), а Т/С-С/С – 34,48 % ($n = 10$); в группе 2 – 73,33 % ($n = 22$) и 26,67 % ($n = 8$); в группе 3 – 63,09 % ($n = 94$) и 36,91 % ($n = 55$) соответственно. Различия между группами статистически незначимы ($\chi^2 = 1,156$, $p = 0,5609$, AIC = 336,668, BIC = 350,018).

В рецессивной модели наследования генотипы Т/Т-Т/С в группе 1 составили 100 % ($n = 29$), а генотип С/С отсутствовал; в группе 2 – 90 % ($n = 27$) и 10 % ($n = 3$); в группе 3 – 95,97 % ($n = 143$) и 4,03 % ($n = 6$) соответственно. Различия между группами в данной модели наследования также статистически незначимы ($p = 0,1549$, AIC = 333,543, BIC = 346,893).

Анализ распределения частот генотипов в модели сверхдоминирования также не выявил различий между группами ($\chi^2 = 3,302$, $p = 0,1919$, AIC = 334,232, BIC = 347,582). В группе 1 генотипы Т/Т-С/С встречались в 65,52 % случаев ($n = 19$), а Т/С – в 34,48 % ($n = 10$); в группе 2 – в 83,33 % ($n = 25$) и 16,67 % ($n = 5$); в группе 3 – в 67,11 % ($n = 100$) и 32,89 % ($n = 49$) соответственно.

Частоты встречаемости аллелей распределились следующим образом.

В группе 1 аллель Т был обнаружен в 82,76 % случаев ($n = 48$), а аллель С – в 17,24 % ($n = 10$); в группе 2 – в 81,67 % ($n = 49$) и 18,33 % ($n = 11$); в группе 3 – в 79,53 % ($n = 237$) и 20,47 % ($n = 61$) соответственно. Различий между группами не выявлено ($\chi^2 = 0,404$, $p = 0,8171$, AIC = 667,318, BIC = 683,441).

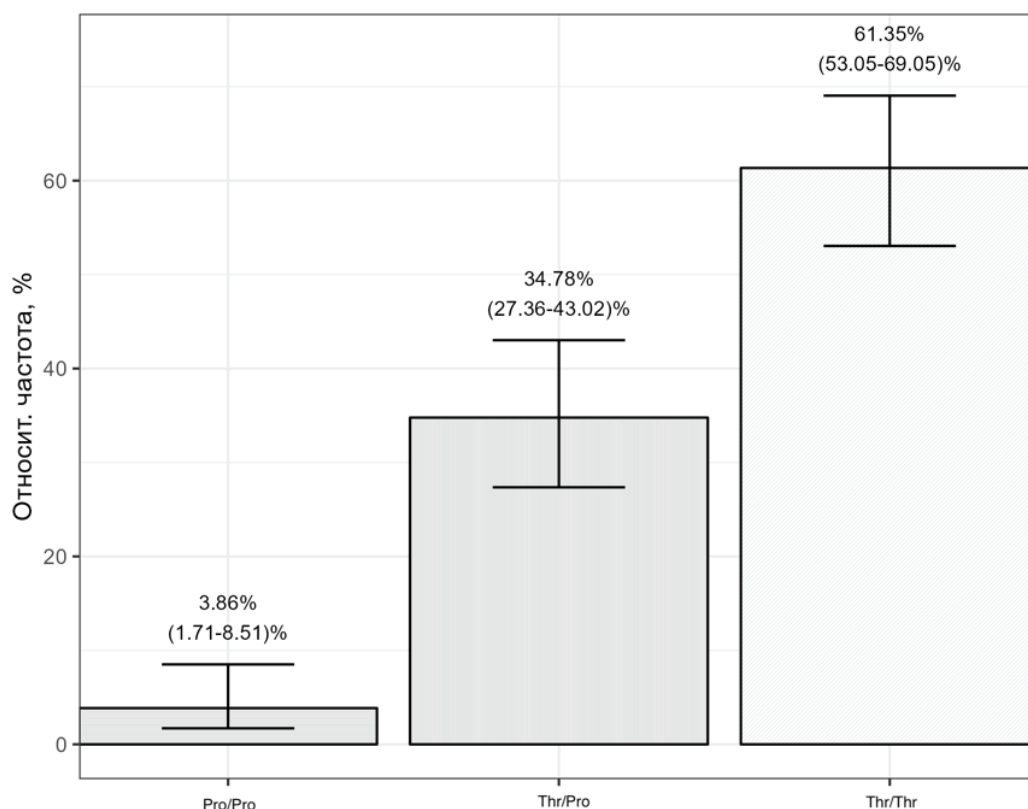


Рис. 2. Распределение частот генотипов полиморфного варианта Thr715Pro гена *SELP* в исследуемой популяции
Fig. 2. Distribution of genotype frequencies of the Thr715Pro polymorphic variant of the *SELP* gene in the study population

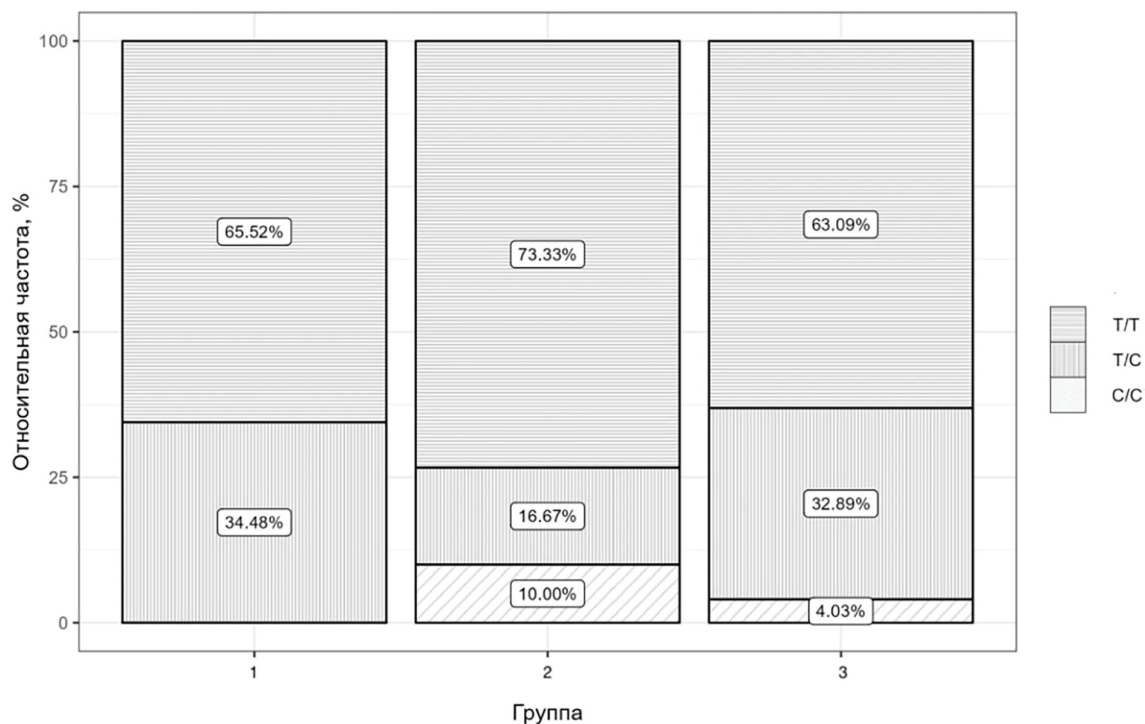


Рис. 3. Распределение частот генотипов полиморфного варианта Leo33Pro (T>C, rs5918) гена *ITGB-3*.

Здесь и на рис. 4: группа 1 – здоровые лица; группа 2 – пациенты с хроническим течением ИБС без показаний к инвазивной коронарографии; группа 3 – пациенты с ИБС, прошедшие инвазивную коронарную ангиографию и имевшие показания к проведению чрескожного коронарного вмешательства (было выполнено)

Fig. 3. Distribution of genotype frequencies of the polymorphic variant Leo33Pro (T>C, rs5918) of the *ITGB-3* gene.

Here and in Fig. 4: group 1 – healthy individuals; group 2 – patients with chronic coronary artery disease without indications for invasive coronary angiography; group 3 – patients with coronary artery disease who underwent invasive coronary angiography have indications for percutaneous coronary intervention (was performed)

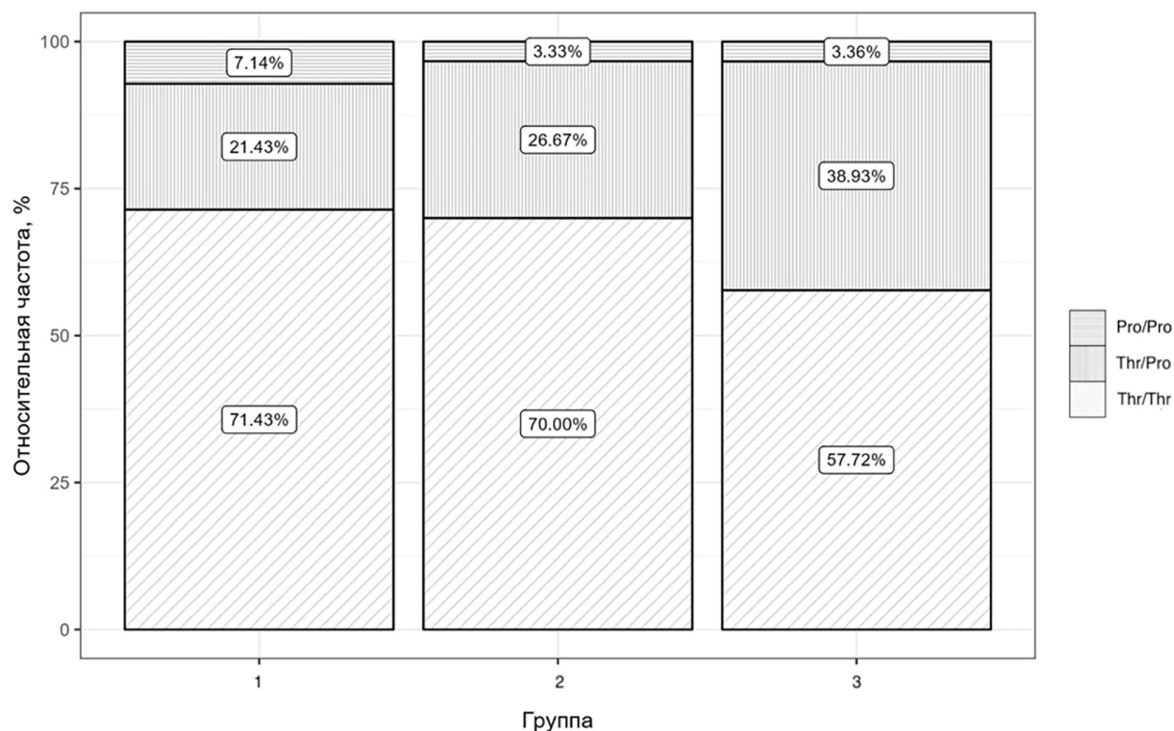
Анализ распределения частот генотипов полиморфного варианта Thr715Pro (rs6136) гена *SELP* в кодоминантной модели наследования показал, что в группе 1 генотип Thr/Thr наблюдался в 71,43 % случаев ($n = 20$), Thr/Pro – в 21,43 % ($n = 6$), а Pro/Pro – в 7,14 % ($n = 2$); в группе 2 – в 70 % ($n = 21$), 26,67 % ($n = 8$) и 3,33 % ($n = 1$); в группе 3 – в 57,72 % ($n = 86$), 38,93 % ($n = 58$) и 3,36 % ($n = 5$) соответственно (рис. 4). Статистически значимых различий между группами в частоте встречаемости генотипов не выявлено ($p = 0,2306$, AIC = 333,037, BIC = 353,033). При попарных сравнениях различия также не выявлены.

В доминантной модели наследования генотипы распределились следующим образом: в группе 1 частота генотипа Thr/Thr составила 71,43 % ($n = 20$), а Thr/Pro-Pro/Pro – 28,57 % ($n = 8$); в группе 2 – 70 % ($n = 21$) и 30 % ($n = 9$); в группе 3 – 57,72 % ($n = 86$) и 42,28 % ($n = 63$) соответственно. Статистически значимых различий между группами не выявлено ($\chi^2 = 2,975$, $p = 0,2259$, AIC = 330,845, BIC = 344,176).

В рецессивной модели наследования генотипы Thr/Thr-Thr/Pro в группе 1 встречались в 92,86 % случаев ($n = 26$), а Pro/Pro – в 7,14 % ($n = 2$); в группе 2 – в 96,67 % ($n = 29$) и 3,33 % ($n = 1$); в группе 3 – в 96,64 % ($n = 144$) и 3,36 % ($n = 5$) соответственно. Различия между группами статистически незначимы ($p = 0,5240$, AIC = 333,109, BIC = 346,44).

В модели сверхдоминирования частота генотипов Thr/Thr-Pro/Pro в группе 1 составила 78,57 % ($n = 22$), а Thr/Pro – 21,43 % ($n = 6$); в группе 2 – 73,33 % ($n = 22$) и 26,67 % ($n = 8$); в группе 3 – 61,07 % ($n = 91$) и 38,93 % ($n = 58$). Различия между группами статистически незначимы ($\chi^2 = 4,200$, $p = 0,1225$, AIC = 329,492, BIC = 342,823).

Частота аллеля Thr в группе 1 составила 82,14 % ($n = 46$), а аллеля Pro – 17,86 % ($n = 10$); в группе 2 – 83,33 % ($n = 50$) и 16,67 % ($n = 10$); в группе 3 – 77,18 % ($n = 230$) и 22,82 % ($n = 68$)

Рис. 4. Распределение частот генотипов полиморфного варианта Thr715Pro гена *SELP*Fig. 4. Distribution of genotype frequencies of the Thr715Pro polymorphic variant of the *SELP* gene

соответственно. Критерий χ^2 показал отсутствие статистически значимых различий между группами ($\chi^2 = 1,576$, $p = 0,4547$, AIC = 658,158, BIC = 674,262).

Обсуждение. Полиморфизм *Leu33Pro* (*rs5918*) гена *ITGB3*. Статистический анализ показал отсутствие значимых различий между группами в распределении генотипов как в кодоминантной ($p = 0,1854$), так и в доминантной ($p = 0,5609$), рецессивной ($p = 0,1549$) и сверхдоминантной ($p = 0,1919$) моделях наследования. Анализ аллельных частот подтвердил преобладание аллеля Т в исследуемой популяции и в каждой отдельной группе (от 79,53 до 82,76 %), однако статистически значимых различий между группами не выявлено ($p = 0,8171$).

Полученные результаты не противоречат данным об исследуемом полиморфизме *Leu33Pro* (*rs5918*) гена *ITGB3*, который, как было показано [6, 7], влияет на активность тромбоцитов, но не имеет значимого влияния на риск ИБС. Исследование Рауне с соавт. демонстрирует, что полиморфизм *Leu33Pro* (*rs5918*) влияет на активность тромбоцитов, изменяя функциональное состояние рецепторов альфа-IIb-бета-3 и их взаимодействие с фактором фон Виллебранда, что объясняет индивидуальные различия в риске развития тромбообразования и сердечно-сосудистых заболеваний [6].

Кроме того, обнаружено, что у лиц, гомозиготных по рисковому аллелю (C/C), наблюдаются изменения в морфологии атеросклеротических бляшек (в частности, уменьшение толщины фиброзной капсулы), что может увеличивать риск ее разрыва [7].

Полиморфизм Thr715Pro гена SELP. Анализ распределения генотипов полиморфизма Thr715Pro (*rs6136*) гена *SELP* показал, что различия в частотах встречаемости генотипов в группах данного исследования были статистически незначимы независимо от используемой для анализа модели наследования.

Однако исследования, проведенные на других этнических популяциях, выявили ассоциацию указанного полиморфизма с заболеваниями сердечно-сосудистой системы. Так, в работе Herrera-Maya с соавт. выявлена связь носительства аллеля 715Pro с пониженным риском развития острого коронарного синдрома и снижением уровня растворимого Р-селектина в мексиканской популяции [4]. В то же время в исследовании Коу с соавт. показано, что носительство аллеля 715Pro

связано с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний в китайской популяции [8]. Tuguz с соавт. также отметили роль аллеля 715Pro как фактора предрасположенности к атеросклерозу периферических сосудов в популяции жителей Республики Адыгея [9].

Заключение. В ходе настоящего исследования статистически значимые различия в частоте встречаемости генотипов и аллелей исследуемых полиморфных вариантов генов между группами не выявлены ни в одном из рассмотренных вариантов наследования.

Анализ полиморфизма Leu33Pro (rs5918) гена *ITGB3* показал, что среди пациентов группы 1 (здоровые лица) генотип CC не встречался. Установлено также преобладание аллеля T во всех исследованных группах.

Аналогичные выводы сделаны и в отношении полиморфизма Thr715Pro (rs6136) гена *SELP*, который не продемонстрировал достоверных различий в распределении генотипов и аллелей между обследованными пациентами и лицами контрольной группы.

Отсутствие выраженных различий подчеркивает важность проведения более масштабных исследований, учитывающих возможное влияние этнических и прочих факторов риска. Противоречивые данные литературы указывают на различное влияние полиморфных вариантов генов в разных популяциях, подтверждают необходимость комплексного подхода при оценке роли данных полиморфизмов в патогенезе и прогнозировании сердечно-сосудистых заболеваний. Настоящие результаты могут служить основой для дальнейшей разработки персонализированных методов диагностики и профилактики стенозирующего атеросклероза коронарных артерий.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список использованных источников

1. Individual and summed effects of high-risk genetic polymorphisms on recurrent cardiovascular events following ischemic heart disease / M. G. Andreassi, D. Adlerstein, C. Carpeggiani [et al.] // *Atherosclerosis*. – 2012. – Vol. 223, N 2. – P. 409–415. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2012.05.029>
2. Soluble P-selectin, SELP polymorphisms, and atherosclerotic risk in European-American and African-American young adults: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) Study / A. P. Reiner, C. S. Carlson, B. Thyagarajan [et al.] // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. – 2008. – Vol. 28, N 8. – P. 1549–1555. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.108.169532>
3. Genetic polymorphism of platelet glycoprotein IIIa in patients with acute myocardial infarction and acute ischaemic stroke / S. Kekomäki, L. Hämmäläinen, R. Kauppinen-Mäkelin [et al.] // *Journal of Cardiovascular Risk*. – 1999. – Vol. 6, N 1. – P. 13–17. <https://doi.org/10.1177/204748739900600103>
4. The Ser290Asn and Thr715Pro polymorphisms of the SELP gene are associated with a lower risk of developing acute coronary syndrome and low soluble P-selectin levels in a Mexican population / G. Herrera-Maya, G. Vargas-Alarcón, O. Pérez-Méndez [et al.] // *Biomolecules*. – 2020. – Vol. 10, N 2. – P. 270. <https://doi.org/10.3390/biom10020270>
5. P-selectin Thr715Pro polymorphism predicts P-selectin levels but not risk of incident coronary heart disease or ischemic stroke in a cohort of 14,595 participants: the Atherosclerosis Risk in Communities Study / K. A. Volcik, C. M. Ballantyne, J. Coresh [et al.] // *Atherosclerosis*. – 2006. – Vol. 186, N 1. – P. 74–79. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2005.07.010>
6. Beta3 integrin haplotype influences gene regulation and plasma von Willebrand factor activity / K. E. Payne, P. F. Bray, P. J. Grant, A. M. Carter // *Atherosclerosis*. – 2008. – Vol. 198, N 2. – P. 280–286. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2007.10.005>
7. Association of the platelet GPIIb/IIIa polymorphism with atherosclerotic plaque morphology: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study / A. M. Kucharska-Newton, K. L. Monda, S. Campbell [et al.] // *Atherosclerosis*. – 2011. – Vol. 216, N 1. – P. 151–156. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2011.01.038>
8. Interaction between SELP genetic polymorphisms with inflammatory cytokine interleukin-6 (IL-6) gene variants on cardiovascular disease in Chinese Han population / L. Kou, N. Yang, B. Dong [et al.] // *Mammalian Genome*. – 2017. – Vol. 28, N 9–10. – P. 436–442. <https://doi.org/10.1007/s00335-017-9712-9>
9. ITG and SEL genes polymorphisms associated with bronchial asthma, complications of peripheral and coronary atherosclerosis, and mammary adenocarcinoma among residents of the Republic of Adygea / A. Tuguz, E. Tatarkova, K. Rudenko [et al.] // *Indian Journal of Science and Technology*. – 2015. – Vol. 8, N 29. – P. 1–8. <https://doi.org/10.17485/IJST/2015/V8I29/86841>

References

1. Andreassi M. G., Adlerstein D., Carpeggiani C., Shehi E., Fantinato S., Ghezzi E., Botto N., Cocceani M., L'abbate A. Individual and summed effects of high-risk genetic polymorphisms on recurrent cardiovascular events following ischemic heart disease. *Atherosclerosis*, 2012, vol. 223, no. 2, pp. 409–415. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2012.05.029>
2. Reiner A. P., Carlson C. S., Thyagarajan B., Rieder M. J., Polak J. F., Siscovick D. S., Nickerson D. A., Jacobs D. R. Jr, Gross M. D. Soluble P-selectin, SELP polymorphisms, and atherosclerotic risk in European-American and African-American

young adults: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) Study. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 2008, vol. 28, no. 8, pp. 1549–1555. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.108.169532>

3. Kekomäki S., Hämmäläinen L., Kauppinen-Mäkelin R., Palomäki H., Kaste M., Kontula K. Genetic polymorphism of platelet glycoprotein IIIa in patients with acute myocardial infarction and acute ischaemic stroke. *Journal of Cardiovascular Risk*, 1999, vol. 6, no. 1, pp. 13–17. <https://doi.org/10.1177/204748739900600103>

4. Herrera-Maya G., Vargas-Alarcón G., Pérez-Méndez O., Posadas-Sánchez R., Masso F., Juárez-Cedillo T., Escobedo G., Vázquez-Montero A., Fragoso J. M. The Ser290Asn and Thr715Pro polymorphisms of the selp gene are associated with a lower risk of developing acute coronary syndrome and low soluble P-selectin levels in a mexican population. *Biomolecules*, 2020, vol. 10, no. 2, p. 270. <https://doi.org/10.3390/biom10020270>

5. Volcik K. A., Ballantyne C. M., Coresh J., Folsom A. R., Wu K. K., Boerwinkle E. P-selectin Thr715Pro polymorphism predicts P-selectin levels but not risk of incident coronary heart disease or ischemic stroke in a cohort of 14595 participants: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Atherosclerosis*, 2006, vol. 186, no. 1, pp. 74–79. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2005.07.010>

6. Payne K. E., Bray P. F., Grant P. J., Carter A. M. Beta3 integrin haplotype influences gene regulation and plasma von Willebrand factor activity. *Atherosclerosis*, 2008, vol. 198, no. 2, pp. 280–286. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2007.10.005>

7. Kucharska-Newton A. M., Monda K. L., Campbell S., Bradshaw P. T., Wagenknecht L. E., Boerwinkle E., Wasserman B. A., Heiss G. Association of the platelet GPIIb/IIIa polymorphism with atherosclerotic plaque morphology: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Atherosclerosis*, 2011, vol. 216, no. 1, pp. 151–156. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2011.01.038>

8. Kou L., Yang N., Dong B., Li Y., Yang J., Qin Q. Interaction between SELP genetic polymorphisms with inflammatory cytokine interleukin-6 (IL-6) gene variants on cardiovascular disease in Chinese Han population. *Mammalian Genome*, 2017, vol. 28, no. 9–10, pp. 436–442. <https://doi.org/10.1007/s00335-017-9712-9>

9. Tuguz A., Tatarkova E., Rudenko K., Smolkov I., Shumilov D., Muzhenya D., Anokhina E., Ashkanova T. ITG and SEL genes polymorphisms associated with bronchial asthma, complications of peripheral and coronary atherosclerosis, and mammary adenocarcinoma among residents of the Republic of Adygea. *Indian Journal of Science and Technology*, 2015, vol. 8, no. 29, pp. 1–8. <https://doi.org/10.17485/IJST/2015/V8I29/86841>

Информация об авторах

Черняк Александр Александрович – руководитель отделения. Госпиталь общего профиля «Шелковый путь» (ул. Вореда, 04, район Лидета, Аддис-Абеба, Эфиопия). <https://orcid.org/0000-0001-5017-9019>. E-mail: chernyak.evs@gmail.com

Снежицкий Виктор Александрович – член-корреспондент, д-р мед. наук, профессор. Гродненский государственный медицинский университет (ул. Горького, 80, 230009, г. Гродно, Республика Беларусь). <https://orcid.org/0000-0002-1706-1243>. E-mail: snezh@grsmu.by

Степура Татьяна Леонидовна – канд. биол. наук, доцент. Гродненский государственный медицинский университет (ул. Горького, 80, 230009, г. Гродно, Республика Беларусь). <https://orcid.org/0000-0002-3337-4231>. E-mail: tatianastepuro31@gmail.com

Гладкий Максим Леонидович – науч. сотрудник. Гродненский государственный медицинский университет (ул. Горького, 80, 230009, г. Гродно, Республика Беларусь). <https://orcid.org/0000-0001-9369-4977>. E-mail: maximhladki@gmail.com

Янушко Андрей Вячеславович – канд. мед. наук, доцент, глав. врач. Гродненский областной клинический кардиологический центр (ул. Болдина, 9, 230030, г. Гродно, Республика Беларусь). <https://orcid.org/0000-0002-1244-2493>. E-mail: yanushkoa@mail.ru

Information about the authors

Alexander A. Chernyak – Head of the Department. Silk Road General Hospital (Woreda 04 Str., sub-city Lideta, Addis Ababa, Ethiopia). <https://orcid.org/0000-0001-5017-9019>. E-mail: chernyak.evs@gmail.com

Victor A. Snezhitskiy – Corresponding Member, D. Sc. (Med.), Professor. Grodno State Medical University (80, Gorky Str., 230009, Grodno, Republic of Belarus). <https://orcid.org/0000-0002-1706-1243>. E-mail: snezh@grsmu.by

Tatiana L. Stepuro – Ph. D. (Biol.), Associate Professor. Grodno State Medical University (80, Gorky Str., 230009, Grodno, Republic of Belarus). <https://orcid.org/0000-0002-3337-4231>. E-mail: tatianastepuro31@gmail.com

Maksim L. Hladki – Researcher. Grodno State Medical University (80, Gorky Str., 230009, Grodno, Republic of Belarus). <https://orcid.org/0000-0001-9369-4977>. E-mail: maximhladki@gmail.com

Andrey V. Yanushka – Ph. D. (Med.), Associate Professor, Chief Physician. Grodno Regional Clinical Cardiology Center (9, Boldin Str., 230030, Grodno, Republic of Belarus). <https://orcid.org/0000-0002-1244-2493>. E-mail: yanushkoa@mail.ru