

## Ассоциация генов, кодирующих белки гемостаза, с параметрами периферического гемостаза и предрасположенностью к атеротромбозам у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями

Г.И. Лифшиц<sup>1\*</sup>, С.Т. Данилкина<sup>2</sup>, Е.В. Гуськова<sup>1</sup>, Е.Н. Воронина<sup>1</sup>, М.Л. Филипенко<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН; <sup>2</sup>АНО «Центр новых медицинских технологий в академгородке». Новосибирск, Россия

## Hemostasis protein-coding genes, peripheral hemostasis parameters, and atherothrombosis predisposition in patients with cardiovascular disease

G.I. Lifshits<sup>1\*</sup>, S.T. Danilkina<sup>2</sup>, E.V. Guskova<sup>1</sup>, E.N. Voronina<sup>1</sup>, M.L. Filipenko<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Research Institute of Chemical Biology and Basic Medical Science, Siberian Division of the Russian Academy of Medical Sciences; <sup>2</sup>New Medical Technologies Centre, Akademgorodok, Novosibirsk, Russia

**Цель.** Изучить ассоциации полиморфных вариантов генов, кодирующих белки системы гемостаза с функциональными особенностями этой системы и развитием атеротромбоза у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ).

**Материал и методы.** Определение аллелей полиморфных маркеров генов проводилось методом ПЦР-ПДРФ анализа. В обследование включены 76 пациентов.

**Результаты.** Определена частота распространения генотипов полиморфных вариантов генов F V, F II, Gp Ia, Gp IIIa, Gp Ibα, PAI-1, FBG. **Полиморфные варианты 4G (-675)5G гена PAI-1 у больных ССЗ ассоциированы с изменениями в периферическом гемостазе.**

**Заключение.** Аллель 5G гена PAI-1 ассоциируется с исходно более высокой концентрацией плазминогена и более низким содержанием PAI-1, что снижает тромбогенность плазмы.

**Ключевые слова:** атеротромбоз, периферический гемостаз, гены гемостаза, плазминоген.

**Aim.** To study the associations between polymorphic variants of hemostasis protein-coding genes, hemostasis system functioning, and atherothrombosis development in patients with cardiovascular disease (CVD).

**Material and methods.** The study included 76 patients. Polymorphic gene marker alleles were analyzed by PCR-PDRF method.

**Results.** The genotype prevalence was assessed for the polymorphic variants of F V, F II, Gp Ia, Gp IIIa, Gp Ibα, PAI-1, and FBG genes. In CVD patients, a polymorphic variant 4G (-675)5G of PAI-1 gene was associated with peripheral hemostasis disturbances.

**Conclusion.** 5G allele of PAI-1 gene was associated with higher plasminogen concentration and lower PAI-1 levels, which resulted in reduced plasma thrombogenicity.

**Key words:** Atherothrombosis, peripheral hemostasis, hemostasis genes, plasminogen.

© Коллектив авторов, 2011  
e-mail: gl62@mail.ru,  
Тел.: +7-913-907-16-19.

[<sup>1</sup>Лифшиц Г.И. (\*контактное лицо) — заведующая лабораторией персонализированной медицины, <sup>2</sup>Данилкина С.Т. — заведующая терапевтическим отделением, <sup>1</sup>Гуськова Е.В. — аспирант лаборатории персонализированной медицины, <sup>1</sup>Воронина Е.Н. — научный сотрудник группы фармакогеномики, <sup>1</sup>Филипенко М.Л. — заведующий группой фармакогеномики].

Современная стратегия исследования генетической составляющей многофакторных заболеваний включает в себя поиск полиморфных маркеров в генах-кандидатах, способных вносить вклад в развитие заболевания, и оценку их ассоциации с заболеванием. Атеротромбоз играет существенную роль в реализации атеросклеротического поражения артерий при сердечно-сосудистых заболеваниях (ССЗ) [1]. К кандидатным генам, определяющим развитие атеротромбоза, можно отнести группу (гр.) генов, кодирующих белковые факторы системы гемостаза [2].

Фактор свертывания крови V. Полиморфный вариант G1691A гена FV. Данному полиморфному варианту соответствует аминокислотный полиморфизм Arg/Gln в положении 506 полипептидной цепи, который получил название “фактор V-Лейден”. Показано, что носительство фактора V-Лейден ассоциируется со склонностью к тромбозам, в основе чего лежит резистентность к активированному протеину С (ПрС). В норме ПрС расщепляет факторы Va и VIIa, которые многократно ускоряют две ключевые реакции свертывания крови, что приводит к прерыванию “каскада” активации и развитию гипокоагуляции. Замена аргинина на глицин в позиции 506 делает невозможным расщепление, в результате инактивация фактора V-Лейден протекает значительно медленнее нормальной. В общей популяции аллель Gln полиморфного маркера Arg306Gln встречается достаточно редко [3]. Максимальная частота его выявления (7 %) наблюдается среди греков-киприотов. Однако в гр. пациентов с венозными тромбозами она достигает 60 %. Это в 10 раз выше, чем суммарная частота всех наследственных причин тромбофилии, известных в настоящее время [4]. Ее частота у пациентов с артериальными тромбозами, в т.ч. инфарктом миокарда (ИМ), мало изучена.

Фактор свертывания крови II. Полиморфный маркер G20210A гена FII. Протромбин (II фактор свертывания) является предшественником тромбина — вещества, завершающего коагуляционный “каскад”, приводящий к образованию тромба. Носители мутации в гене протромбина имеют повышенный уровень протромбина в плазме крови и связанное с этим увеличение риска тромбозов [5].

Фибриноген (ФБ). Полиморфный маркер G (-455) A гена FGB. ФБ — белок острой фазы. Под действием тромбина ФБ полимеризуется в фибрин, формирующий каркас тромба. Связываясь с IIb/IIIa рецепторами тромбоцитов, ФБ делает возможным их агрегацию. Повышение уровня ФБ является общепризнанным фактором риска (ФР) развития ишемической болезни сердца (ИБС) [6]. Полиморфный маркер G (-455) A β-ФБ ассоциируется с повышением уровня ФБ в плазме крови.

Ингибитор активатора пламиногена типа I (PAI-I). Полиморфный маркер 4G (-675)5G гена PAI-I. PAI-I является острофазовым реагентом, который снижает фибринолитическую активность (ФЛА) плазмы. Уровень PAI-I возрастает после повреждения клеток. Повышение активности PAI-I часто встречается у пациентов с ИБС и ассоциируется с острым ИМ (ОИМ) по данным проспективных исследований [7]. Аллель 4G полиморфного варианта 4G (-675)5G гена PAI-I ассоциируется с высокой активностью PAI-I в плазме крови. Имеются данные о том, что распространенность аллеля 4G значительно выше у пациентов с ИМ в возрасте < 45 лет, чем у людей такого же возраста из общей популяции.

Тромбоцитарные мембранные гликопротеины. Адгезия и агрегация тромбоцитов происходят с участием специфических тромбоцитарных мембранных гликопротеинов GPIa/IIa, GPIIb/IIIa, и эти процессы являются начальной ступенью в формировании тромба в развитии острых коронарных синдромов (ОКС).

Тромбоцитарный мембранный гликопротеин Ia (GPIa). Полиморфный маркер C807T гена GPIa. GPIa входит в состав гликопротеинового рецептора Ia/IIa, находящегося на поверхности тромбоцитов. При участии этого рецептора происходят адгезия тромбоцитов к коллагену, размещение их в субэндотелиальных структурах и последующая активация. Точечная мутация гена GPIa C807T ассоциируется с низкой или высокой плотностью тромбоцитарных рецепторов Ia/IIa и соответственно с низкой или высокой скоростью адгезии тромбоцитов. Описанный полиморфизм может лежать в основе нарушений тромбоцитарного гемостаза и генетической предрасположенности к развитию тромбоцитарных заболеваний [8].

Тромбоцитарный мембранный гликопротеин Iba (GPIIb). Полиморфный маркер VNTR гена GPIIb. GPIIb является основным рецептором для фактора Виллебранда (ФВ). Комплекс GPIIb-IX-V играет ключевую роль в адгезии тромбоцитов к поврежденному после разрыва атеросклеротической бляшки (АБ) эндотелию сосудов и способствует стрессиндуцированной активации тромбоцитов [9,10].

Тромбоцитарный мембранный гликопротеин IIIa (GpIIIa). Полиморфный маркер T1565C гена GpIIIa. GPIIIa (интегрин β<sub>3</sub>) является составной частью 2 гликопротеиновых рецепторов — GP<sub>IIb/IIIa</sub> фибриногеновых рецепторов в тромбоцитах и GP<sub>V/IIIa</sub> витронектиновых рецепторов в эндотелии и гладкомышечных клетках (ГМК) сосудов. Полиморфная замена T1565C приводит к конформационному изменению дисульфидной петли GPIIIa, относящейся к сайту связывания ФБ, что увеличивает предрасположенность к тромбообразованию [11,12].

Несмотря на то, что результаты проведенных молекулярно-генетических исследований нередко

Таблица 1

Общая характеристика обследованных гр больных ССЗ

Показатель	Атеротромбоз <sup>+</sup> (n = 39)	Атеротромбоз <sup>-</sup> (n = 37)
Возраст, лет (среднее значение $\pm \sigma$ *)	60,59 $\pm$ 11,44	58,62 $\pm$ 12,52
Пол (мужчины / женщины)	24/15	22/15

Примечание: \*  $\sigma$  – стандартное отклонение.

противоречивы, к настоящему времени получены убедительные данные о существенном вкладе генетических особенностей системы гемостаза в формирование атеротромбозов у пациентов с ССЗ.

Цель исследования — изучение ассоциации полиморфных вариантов генов, кодирующих белки системы гемостаза, с функциональными особенностями этой системы и развитием атеротромбоза у пациентов с ССЗ, жителей г. Новосибирска.

Материал и методы

Дизайн исследования был обсужден и утвержден на заседании локального этического комитета по месту проведения работы. В исследование включены 76 последовательных пациентов с ССЗ: ИМ, ИБС, артериальная гипертензия (АГ). Средний возраст больных — 59,60 $\pm$ 14,94 лет. Атеротромбоз — перенесенные ИМ и/или мозговой инсульт (МИ) диагностировали на основании анамнестических данных и критериев ВОЗ. Атеротромбоз в анамнезе имели 39 (52,63 %) больных. Всем больным проводились: биохимический анализ крови, оценка уровня глюкозы, липидного профиля (ЛП) и определение генотипов полиморфных маркеров генов, кодирующих белки системы гемостаза. Определение аллелей полиморфных маркеров генов выполняли методом полимеразной цепной реакции-полиморфизм длины рестриционных фрагментов (ПЦР-ПДРФ) анализа. Выделение геномной дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) из венозной крови проводилось методом фенол-хлороформной экстракции. Амплификацию полиморфных участков гена проводили на амплификаторе “Eppendorf”, с помощью ПЦР.

У 40 больных были исследованы параметры системы гемостаза: агрегатограмма с адреналином, аденозиндифосфатом (АДФ), коллагеном, активность протеина С, резистентность к активированному протеину С, плазминоген, ФБ, протромбиновое время, протромбиновый индекс. Средний возраст больных — 55,65 $\pm$ 12,99 лет. Периферический гемостаз исследовали на автоматическом анализаторе Sysmex CA-1500 (Behring, Германия), на анализаторе агрегации тромбоцитов “Chronolog 450” (США), на водяном термостате.

Статистическая обработка результатов. Для статистической обработки результатов использовали стандартный статистический пакет программ Biostat, Microsoft Excel. Для всех протяженных показателей был проведен анализ распределения и критериев его соответствия нормальному. Данные, соответствующие нормальному распределению, анализировали с использованием t-критерия Стьюдента. Статистически значимыми считали показатели при  $p < 0,05$ . Для протяженных переменных рассчитывали средние величины (М) и их стандартное отклонение ( $\sigma$ ). Тесты на соблюдение равновесия Харди-Вайнберга и выявление ассоциаций методом  $\chi^2$  Пирсона проводили

с помощью программы DeFinetti на сайте Института генетики человека (Мюнхен, Германия).

Результаты и обсуждение

Исследование частот полиморфных вариантов генов, кодирующих белки системы гемостаза

Ассоциацию и исследование частот полиморфных вариантов генов гемостаза с развитием атеротромбоза изучали, используя 2 группы (гр) пациентов, общая характеристика которых приведена в таблице 1. Гр. сравнения (ГС) — пациенты с ССЗ и атеротромбозом (Атеротромбоз<sup>+</sup>), контрольная гр. (КГ) представляла собой выборку из пациентов с ССЗ без атеротромбоза в анамнезе (Атеротромбоз<sup>-</sup>). Выборки были этнически однородны и составлены из русских.

Частоты распределения генотипов, а также оценка их соответствия равновесию Харди-Вайнберга в исследованных гр. приведены в таблице 2.

Распределение частот генотипов полиморфных маркеров изученных генов соответствовало равновесию Харди-Вайнберга, исключение составили полиморфный маркер G1691A гена FV в гр. пациентов с атеротромбозами и полиморфные маркеры G20210A гена F II и VNTR гена Gr1ba в гр. пациентов без атеротромбоза, что, возможно, связано с небольшой мощностью выборки.

В работе было обнаружено отсутствие статистически достоверной ассоциации между исследованными полиморфными вариантами генов F V, F II, Gr I $\alpha$ , Gr III $\alpha$ , Gr I $\beta$  $\alpha$ , PAI-1, FBG и наличием атеротромбоза в исследованной выборке пациентов (таблица 2).

Отсутствие ассоциации гена FV с ИМ согласуется с данными, полученными на различных популяциях [13]. Работы, обнаружившие ассоциацию полиморфного маркера с ИМ, в основном, проводились на небольших гр. пациентов.

Носители полиморфного варианта AA гена FII имеют повышенный уровень протромбина в плазме крови. В гр. Атеротромбоз<sup>-</sup> данная мутация отсутствовала совсем. Полученные данные согласуются с результатами, полученными на итальянской популяции, а также в большом исследовании, проведенном при участии Atherosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology Italian Study Group [14].

Точечная мутация гена GPIa ассоциируется с низкой или высокой плотностью тромбоцитарных рецепторов Ia/IIa. При сравнении гр. пациентов с атеротромбозами и без них наблюдалась тен-

Таблица 2

Распределение генотипов полиморфных маркеров и их ассоциация с развитием атеротромбоза в гр. больных ССЗ

Исследуемые гр.	Частота распространения генотипа, % (n)				Соответствие закону Харди-Вайнберга, ( $\chi^2$ , df=1), p	p
	G1691A FV					
	G/G	G/A	A/A			
Атеротромбоз <sup>+</sup>	54,17 (39)	0,0 (0)	0,0 (0)		p=0,000000	0,05443
Атеротромбоз <sup>-</sup>	41,67 (30)	4,17 (3)	0,0 (0)		p=0,784430	
	G20210A F II					
	G/G	G/A	A/A			
Атеротромбоз <sup>+</sup>	52,78 (38)	1,39 (1)	0,0 (0)		p=0,935359	0,35428
Атеротромбоз <sup>-</sup>	45,83 (33)	0,0 (0)	0,0 (0)		p=0,000000	
	C807T GpIa					
	C/C	C/T	T/T			
Атеротромбоз <sup>+</sup>	20 (14)	22,86 (16)	11,43 (8)		p=0,400571	0,99229
Атеротромбоз <sup>-</sup>	14,28 (10)	24,29 (17)	7,14 (5)		p=0,614287	
	VNTR GpIba					
	D/D	D/C	C/C	B/C		
Атеротромбоз <sup>+</sup>	1,61 (1)	6,25 (4)	42,19 (27)	1,61 (1)	p=0,935359	0,32863
Атеротромбоз <sup>-</sup>	4,69 (3)	10,94 (7)	32,81 (21)	0 (0)	p=0,000000	
	T1565C GpIIIa					
	T/T	C/T	C/C			
Атеротромбоз <sup>+</sup>	46,77 (29)	4,84 (3)	0,0 (0)		p=0,780854	0,39206
Атеротромбоз <sup>-</sup>	40,32 (25)	8,06 (5)	0,0 (0)		p=0,618534	
	4G (-675)5G PAI-1					
	5G/5G	5G/4G	4G/4G			
Атеротромбоз <sup>+</sup>	20,27 (15)	25,68 (19)	5,41 (4)		p=0,572897	0,21220
Атеротромбоз <sup>-</sup>	16,22 (12)	20,27 (15)	12,16 (9)		p=0,334527	
	G (-455) A FBG					
	G/G	A/G	A/A			
Атеротромбоз <sup>+</sup>	34,29 (24)	14,29 (10)	4,29 (3)		p=0,217843	0,43404
Атеротромбоз <sup>-</sup>	22,86 (16)	22,86 (16)	1,43 (1)		p=0,201754	

Примечание: \* — критерий согласия  $\chi^2$  Пирсона.

денция к увеличению частоты генотипа ТТ среди пациентов с атеротромбозами, однако различия частот генотипов носили статистически недостоверный характер (таблица 2). Данные свидетельствуют об отсутствии ассоциации полиморфного локуса с развитием атеротромбоза. Это согласуется с результатами, полученными на немецкой популяции [8].

При сравнительном анализе статистически достоверных различий между гр. получено не было и по генам GpIba и GpIIIa (таблица 2). Обнаружено также, что носители аллеля 1565C гена GpIIIa более чувствительны к ингибированию агрегации тромбоцитов аспиринном.

Повышение активности PAI-1 часто встречается у больных ИБС и ассоциируется с ОИМ по данным проспективных исследований [7]. Аллель 4G полиморфного маркера 5G/4G гена PAI-1 ассоциируется с высокой активностью PAI-1. Отсутствие

ассоциации данного полиморфного маркера с ИМ согласуется с исследованиями на гр. мужчин-американцев [15], на гр. пожилых женщин европеоидов и в японской популяции [16]. Работы, обнаружившие ассоциацию данного полиморфного маркера с ИМ, в основном проводились на небольших популяционных гр.

Уровень ФБ плазмы крови — один из важных факторов риска (ФР) развития ССЗ, большое количество работ посвящено изучению взаимосвязи полиморфного маркера G (-455) A с возникновением атеротромбозов [17]. В настоящей работе не выявлены достоверные ассоциации.

Отсутствие связи исследованных полиморфных маркеров генов F V, F II, Gp Ia, Gp IIIa, Gp Iβa, PAI-1, FBG с развитием атеротромбоза в этом исследовании не исключает роли этих генов в возникновении ССЗ, что требует дальнейшего изучения с набором мощной выборки пациентов.



Таблица 3

ПГ крови у больных ССЗ с различными генотипами полиморфного маркера 4G (-675)5G гена PAI-1

Генотипы	Число носителей	Частота, %	ПГ, % (70-140)
Генотип 4G/4G	10	25,64	96,73±14,17
Генотип 4G/5G	18	46,16	114,34±23,29
Генотип 5G/5G	11	28,20	124,52±41,09

#### Состояние системы гемостаза и полиморфизмы кандидатных генов, кодирующих белки системы гемостаза.

Был изучен исходный уровень параметров системы гемостаза у больных ССЗ с разными генотипами полиморфных маркеров генов FV, FII, Gr Ia, Gr Iba, Gr IIIa, FBG, PAI-1.

Полиморфный маркер G1691A гена FV. При сравнении исходного уровня активности ПрС у 39 пациентов ССЗ с генотипами AG и GG гена FV не выявлено достоверных различий —  $141,00 \pm 48,28$  % vs  $118,98 \pm 22,54$  % ( $p=0,145$ ). Генотип AA не встретился.

Полиморфный маркер G20210A гена F II. Сравнение основных параметров гемостаза, а именно, протромбиновое время, протромбиновый индекс, выполнено у 39 пациентов с ССЗ. Во всех случаях присутствовал генотип GG маркера G20210A гена F II.

Полиморфный маркер C807T гена GrIa. При сравнении основных параметров гемостаза у 36 пациентов с ССЗ с генотипами CC, CT, TT гена Gr Ia, и после объединения в одну гр. носителей генотипов CC и CT не обнаружено достоверных различий в исходном уровне агрегации тромбоцитов с адреналином, АДФ. У носителей генотипа TT были наиболее высокие показатели агрегации тромбоцитов с адреналином и АДФ, в отличие от больных с генотипами CC и CT, но различия оказались недостоверны —  $90,45 \pm 28,92$  vs  $57,31 \pm 40,68$  ( $p=0,274$ ) и  $74,80 \pm 49,21$  vs  $61,99 \pm 38,60$  ( $p=0,654$ ).

Полиморфный маркер VNTR гена GrIba. У носителей генотипа DD были наиболее низкие показатели агрегации тромбоцитов с адреналином и АДФ, в отличие от больных с генотипами CC и CD, но различия оказались недостоверны —  $38,25 \pm 22,43$  vs  $63,49 \pm 43,29$  ( $p=0,534$ ) и  $43,25 \pm 20,53$  vs  $71,91 \pm 45,53$  ( $p=0,904$ ).

Полиморфный маркер T1565C гена GrIIIa. У 33 пациентов ССЗ с разными генотипами полиморфного маркера T1565C гена GrIIIa не получено достоверных различий в уровне агрегации тромбоцитов с адреналином, АДФ. У 32 больных присутствовал генотип TT и у одного — генотип TC. По литературным данным наличие аллеля 1565C ассоциируется с увеличением способности тромбоцитов к агрегации. Авторы [12] показали, что тромбоциты, выделенные из крови пациентов носителей аллеля 1565C, требуют более низкой концентрации

адреналина и АДФ для агрегации, чем тромбоциты, выделенные у носителей аллеля 1565T. В работе показано отсутствие достоверных различий в уровне агрегации тромбоцитов с адреналином, АДФ при наличии аллеля C.

Полиморфный маркер G (-455) A гена FBG. При сравнении уровня ФБ плазмы крови у 35 пациентов с ССЗ, носителей разных генотипов полиморфного маркера G (-455) A гена FBG, достоверные различия не обнаружены. Уровень ФБ в крови влияет на способность тромбоцитов к агрегации. По литературным данным низкий уровень ФБ ассоциируется с низким коронарным риском, даже если содержание общего холестерина (ОХС) или ХС липопротеидов низкой плотности (ЛНП) при этом высокое. В крупном популяционном исследовании, при участии 9127 жителей Копенгагена было показано, что аллель A полиморфного маркера G (-455) A гена FBG ассоциирован с повышенным уровнем ФБ у мужчин и женщин, как среди здоровых, так и среди больных ИБС.

Полиморфный маркер 4G (-675)5G гена PAI-1. Основные параметры системы гемостаза сравнивались у 39 пациентов с ССЗ с разными генотипами полиморфного маркера 4G (-675)5G гена PAI-1. У носителей генотипов 4G/4G и 4G/5G наблюдалась более низкая исходная активность плазминогена (ПГ), тогда как для носителей генотипа 5G/5G была характерна максимальная исходная активность этого фактора ( $p=0,053$ ) (таблица 3).

При объединении в одну гр. носителей генотипов 4G/4G и 4G/5G получена еще более достоверная связь активности ПГ с генотипами полиморфного маркера 4G (-675)5G гена PAI-1. У гомозиготных носителей аллеля 5G регистрировалась более высокая исходная концентрация ПГ —  $124,52 \pm 41,09$  % в отличие от больных с аллелем 4G — средняя концентрация  $105,53 \pm 18,73$  % ( $p=0,039$ ). PAI-1 ингибирует ферменты, которые превращают ПГ в плазмин. Он синтезируется и секретируется в кровь эндотелием сосудов, гепатоцитами, моноцитами, фибробластами и гладкомышечными клетками. Повышенный уровень PAI-1 является часто встречающейся причиной снижения ФЛА плазмы. По литературным данным уровень PAI-1 в плазме снижается при увеличении содержания 5G аллели, и у 4G/4G гомозигот он выше на 30 %, чем у 5G/5G [18]. Конвертация ПГ в плазмин является сложным биохимическим процессом, в котором участвует

большое количество разнонаправленных ферментов — активаторов и ингибиторов. В настоящем исследовании у пациентов — гомозигот по аллелю 5G при более высоком исходном уровне ПГ и более низком содержании PAI-1 будет конвертироваться большее количество плазмина, что снижает тромбогенность плазмы.

## Выводы

Для исследованных полиморфных вариантов генов гемостаза F V, F II, Gr Ia, Gr IIIa, Gr Iβa, PAI-1, FVG показано отсутствие ассоциации с наличием атеротромбоза в гр. пациентов ССЗ, жителей г. Новосибирска.

Полиморфные варианты 4G (-675)5G гена PAI-1 у больных ССЗ ассоциированы с изменениями в периферическом гемостазе. При этом аллель

5G полиморфного маркера 4G (-675)5G гена PAI-1 ассоциируется с исходно более высокой концентрацией ПГ и, вероятно, более низким содержанием PAI-1, что снижает тромбогенность плазмы.

Представляется целесообразным проведение молекулярно-генетического исследования генов системы гемостаза у пациентов ССЗ с обязательным определением полиморфного варианта гена PAI-1 и уровня ПГ для оценки тромбогенности плазмы.

Работа поддержана Междисциплинарным интеграционным проектом СО РАН № 90 “Медицинская протеомика и метаболомика человека. Химические и генетические подходы к персонализированной терапии”.

## Литература

1. Бокарев И. Н. Атеротромбоз — 2001. Атеротромбоз, артериальная гипертензия. Москва 2001; 70-3.
2. Пузырев В.П., Степанов В.А., Макеева О.А. Синтропные гены болезней сердечно-сосудистого континуума. Мед генетика 2009; 3: 31-8.
3. Baranovskaya S, Kudinov S, Fomicheva E, et al. Age as a risk factor for myocardial infarction in Leiden mutation carriers. Mol Genet Metab 1998; 64(2): 155-7.
4. Doggen CJ, Cats VM, Bertina RM, Rosendaal FR. Interaction of coagulation defects and cardiovascular risk factors: increased risk of myocardial infarction associated with factor V Leiden or prothrombin 20210A. Circulation 1998; 97: 1037-41.
5. Сироткина О.В., Баженова Е.А., Беркович О.Ф., Пчелина С.Н. Сочетанное носительство аллельных вариантов генов системы тромбообразования как фактор риска развития инфаркта миокарда у мужчин молодого возраста. Материалы конгресса “Российская кардиология: от центра к регионам”. Приложение 2. Кардиоваск тер профил 2004; 4: 447-8.
6. Folsom AR, Aleksic N, Ann C, et al. Beta-fibrinogen gene -455G/A polymorphism and coronary heart disease incidence: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. Ann Epidemiol 2001; 11: 3: 166-70.
7. Lijnen HR. Pleiotropic functions of plasminogen activator inhibitor-1. J Thromb Haemost 2004; 3: 35-45.
8. Berne G, Heinrich J, Schulte H, et al. Association of the GPIa C807T and GPIIb P1A1/A2 polymorphisms with premature myocardial infarction in men. Eur Heart J 2002; 23(6): 325-30.
9. Donahue BS, Byrne DW, Gailani D, George AL. Tissue Factor and Platelet Glycoprotein Ib-6 Alleles Are Associated with Age at First Coronary Bypass Operation. Anesthesiology 2003; 99: 1287-94.
10. Frank MB, Reiner AP, Schwartz SM, et al. The Kozak sequence polymorphism of platelet glycoprotein Iba and risk of nonfatal myocardial infarction and nonfatal stroke in young women. Blood 2001; 97: 875-9.
11. Lagercrantz J, Bergman AC, Lundman P, et al. No evidence that the PLA1/PLA2 polymorphism of platelet glycoprotein IIIa is implicated in angiographically characterized coronary atherosclerosis and premature myocardial infarction. Blood Coagul Fibrinol 2003; 14(8): 749-53.
12. Mikkelsen J, Perola M, Penttilä A, et al. The GPIIb (P<sub>5</sub> integrin) P1<sup>A</sup> polymorphism in the early development of coronary atherosclerosis. Atherosclerosis 2001; 154: 721-7.
13. Ardissino D, Mannucci PM, Merlini PA, et al. Prothrombotic genetic risk factors in young survivors of myocardial infarction. Blood 1999; 94(1): 46-51.
14. Atherosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology Italian Study Group. No Evidence of Association Between Prothrombotic Gene Polymorphisms and the Development of Acute Myocardial Infarction at a Young Age. Circulation 2003; 107: 1117.
15. Winkelmann BR, Hager J, Kraus WE, et al. Genetics of coronary heart disease: Current knowledge and research principles. Am Heart J 2000; 140(4): S11-26.
16. Roest Crolius H, Jaillon O, Bernot A, et al. Estimate of human gene number provided by genome-wide analysis using DNA sequence. Nat Genetics 2000; 25: 235-8.
17. Grant PJ. Polymorphisms of coagulation/fibrinolysis genes: gene environment interactions and vascular risk. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids 1997; 57: 473-7.
18. McCarthy JJ, Parker A, Salem R, et al. Large scale association analysis for identification of genes underlying premature coronary heart disease: cumulative perspective from analysis of 111 candidate genes. J Med Genet 2004; 41: 334-41.

Поступила 02/11-2009