

нитрофурантоину, триметоприму. Данный возбудитель (*Ac. baumannii*) сохранил лишь незначительную чувствительность к миноциклину (группа тетрациклина), тайгециклину, колистину и ампициллину/сульбактаму.

**Выводы.** COVID-19 инфекция в течение небольшого периода времени значительно повлияла на изменение нозологии и бактериологического «зеркала» у пациентов ОАиР. Еще в большей степени инфекция-SARS-CoV-2 привела к увеличению микробиологического спектра за счет значительного увеличения «классических» внутрибольничных штаммов. Выделенные госпитальные штаммы, отличающиеся резистентностью к антибиотикам, в течение непродолжительного времени сформировали полирезистентность к применяемым в клинике антибиотикам, что стало одной из причин снижения эффективности терапии и развития осложнений. Одной из причин распространения внутрибольничных штаммов стала перегруженность ОАиР пациентами COVID-19, требующими респираторной поддержки, включая ИВЛ, значительно снижающая эффективность профилактических мероприятий, направленных на предупреждение распространения внутрибольничных штаммов.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. COVID-19: what has been learned and to be learned about the novel coronavirus disease / Y. Yi, P.N.P. Lagniton, S. Ye // *Int J Biol Sci.* –2020. – Vol. 16(10). – P. 1753-1766. doi: 10.7150/ijbs.45134. PMID: 32226295; PMCID: PMC7098028.
2. Alekshun, M. N. Molecular mechanisms of antibacterial multidrug resistance / M. N. Alekshun, S. B. Levy // *Cell.* – 2007. – Vol. 128. – P.1037-1050. doi: 10.1016/j.cell.2007.03.004. PMID: 17382878.
3. Smith, P. W. Infection control through the ages / P. W. Smith, K. Watkins, A. Hewlett // *Am J Infect Control.* – 2012. – Vol. 40(1). – P. 35-42. doi: 10.1016/j.ajic.2011.02.019. Epub 2011 Jul 23. PMID: 21783278.

### **ВЛИЯНИЕ ОДНОНУКЛЕОТИДНЫХ ПОЛИМОРФИЗМОВ CYP2C19, ITGA2, ITGB3, P2RY12 И ИХ КОМБИНАЦИЙ НА ПРОГНОЗ У ПАЦИЕНТОВ СО СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ**

**Пронько Т.П., Снежицкий В.А., Горчакова О.В., Степура Т.Л.**

Гродненский государственный медицинский университет

**Актуальность.** Генетический полиморфизм может влиять на эффективность антитромбоцитарной терапии и таким образом влиять на индивидуальный риск развития повторных сердечно-сосудистых событий среди пациентов со стабильной стенокардией напряжения (ССН), которым проводилось чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ). Основными рецепторами тромбоцита, участвующими в активации клетки и формировании тромба, являются АДФ-рецепторы, рецепторы к коллагену, рецепторы к фибриногену. Согласно литературным данным, олигонуклетидный

полиморфизм С807Т гена тромбоцитарного рецептора коллагена (ITGA2), Т1565С гена тромбоцитарного рецептора фибриногена (ITGB3), аллельные варианты Н1/Н2 генотипа АДФ рецептора тромбоцитов (P2RY12) могут быть связаны с повышенным риском развития инфаркта миокарда, ишемического инсульта, повышенного риска послеоперационных тромбозов [1]. Еще одним из факторов, влияющих на эффективность антитромбоцитарной терапии, является полиморфизм G681A гена CYP2C19, а именно наличие аллеля 681A, ассоциированного с низкой ферментативной активностью изофермента, что ведет к уменьшению антиагрегантного эффекта клопидогрела [2].

**Цель.** Оценить влияние однонуклеотидных полиморфизмов CYP2C19, ITGA2, ITGB3, P2RY12 и их комбинаций на исходы у пациентов со ССН, перенесших ЧКВ.

**Методы исследования.** Обследованы 92 пациента со ССН, за ними проводилось динамическое наблюдение в течение  $15,3 \pm 8,3$  мес. Пациенты были разделены на подгруппы (ПГ): ПГ1 (n = 81) – лица без событий, ПГ2 (n = 11) – лица с сердечно-сосудистыми событиями (повторное стентирование из-за рестеноза стента, инфаркт миокарда, инфаркт мозга и смерть от сердечно-сосудистых причин).

Экстракцию геномной ДНК из лейкоцитов цельной крови проводили набором реагентов «ДНК-ЭКСТРАН-1», ООО «Синтол», РФ. Молекулярно-биологическое исследование генотипов полиморфных локусов гена тромбоцитарного рецептора фибриногена ITGB3 (Leu33Pro) rs5918, гена фермента-метаболизатора цитохрома CYP2C19 (G681A) rs4244285 и гена тромбоцитарного рецептора коллагена ITGA2 (C807T) rs1126643 проводили методом ПЦР с флуоресцентной детекцией в режиме реального времени и с применением реагентов ООО «Синтол», РФ на амплификаторе Rotor Gene, Qiagen, Германия. Определение аллельных вариантов генотипа АДФ рецептора тромбоцитов P2RY12, Н1/Н2 (Т744С) rs2046934 проводили методом ПЦР с электрофоретической детекцией в камере транслюминатора GelDoc™ XR+ BioRad, США и использованием комплекта реагентов ООО НПФ «Литех», РФ. ПЦР выполнена на амплификаторе термоциклере AppliedBiosystems 2720 ThermalCycler, США.

Статистический анализ проводился с помощью программы STATISTICA 10.0. При сравнении долей (процентов) использовался критерий  $\chi^2$  либо Difference tests. Уровень статистической значимости был принят на уровне  $p \leq 0,05$ .

**Результаты и их обсуждение.** Распределение частот генотипов генов ITGA2, P2RY12, ITGB3, CYP2C19 соответствовало ожидаемому равновесию Харди-Вайнберга, ( $\chi^2 = 0,013$ ,  $p = 0,91$ ;  $\chi^2 = 0,32$ ,  $p = 0,57$ ;  $\chi^2 = 0,025$ ,  $p = 0,87$ ;  $\chi^2 = 3,45$ ,  $p = 0,06$  соответственно).

Таблица 1. Распределение частот аллелей и генотипов полиморфных локусов С807Т гена ITGA2, Н1/Н2 гена P2RY12, Т1565С гена ITGB3 и G681А гена CYP2C19 у обследуемых лиц

Генотипы/аллели		СНН n=92	ПГ 1 n=81	ПГ 2 n=11
Полиморфный локус С807Т гена ITGA2, rs1126643				
Генотипы	СС	28 (30,4%)	25 (30,9%)	3 (27,3%)
	СТ	46 (50,0%)	41 (50,6%)	5 (45,4%)
	ТТ	18 (19,6%)	15 (18,5%)	3 (27,3%)
Аллели	С	55,4%	56,2%	50,0%
	Т	44,6%	43,8%	50,0%
Полиморфный локус Н1/Н2 гена P2RY12, rs2046934				
Генотипы	Н1/Н1	55 (59,8%)	48 (59,3%)	7 (63,6%)
	Н1/Н2	31 (33,7%)	28 (34,6%)	3 (27,3%)
	Н2/Н2	6 (6,5%)	5 (6,1%)	1 (9,1%)
Аллели	Н1	76,6%	76,5%	77,3%
	Н2	23,4%	23,5%	22,7%
Полиморфный локус Т1565С гена ITGB3, rs5918				
Генотипы	ТТ	63 (68,5%)	58 (65,1%)	5 (45,5%)
	ТС	26 (28,2%)	20 (22,5%)	6 (54,5%)#
	СС	3 (3,3%)	3 (3,4%)	-
Аллели	Т	82,6%	83,9%	72,7%
	С	17,4%	16,1%	27,3%
Полиморфный локус G681А гена CYP2C19, rs4244285				
Генотипы	GG	70 (76,1%)	60 (74,1%)	10 (90,9%)
	GA	18 (19,6%)	17 (20,9%)	1 (9,1%)
	AA	4 (4,3%)	4 (4,9%)	-
Аллели	G	85,9%	84,6%	95,5%
	A	14,1%	15,4%	4,6%

Примечание: # – достоверные отличия между ПГ1 и ПГ2,  $p < 0,05$ .

Как видно из таблицы 1, пациенты ПГ1 и ПГ2 не различались по распределению частот аллелей и генотипов полиморфных локусов С807Т гена ITGA2, Н1/Н2 гена P2RY12, G681А гена CYP2C19. Однако отмечена большая частота гетерозиготного варианта полиморфного локуса Т1565С гена ITGB3 в ПГ 2,  $p < 0,05$ .

Таблица 2. Частота нескольких мутаций одновременно у одного человека в подгруппах с разным прогнозом

Количество мутаций и их комбинации	СНН n=92	ПГ 1 n=81	ПГ 2 n=11
<b>0</b>	<b>7</b>	<b>7 (8,6%)</b>	-
<b>1</b>	<b>30</b>	<b>26 (32,1%)</b>	<b>4 (36,4%)</b>

<b>2</b>	<b>44</b>	<b>38 (47,0%)</b>	<b>6 (54,5%)</b>
2 – ITGA2 + ITGB3	11	8 (9,9%)	3 (27,3%)
2 – ITGA2 + P2RY12	15	15 (18,5%)	-
2 – ITGB3 + P2RY12	4	2 (2,5%)	2 (18,2%) #
2 – Cyp2C19 + ITGA2	9	8 (9,9%)	1 (9,1%)
2 – Cyp2C19 + ITGB3	3	3 (3,7%)	-
2 – Cyp2C19 + P2RY12	2	2 (2,5%)	-
<b>3</b>	<b>11</b>	<b>10 (12,3%)</b>	<b>1 (9,1%)</b>

Примечание: # – достоверные различия между ПГ1 и ПГ2,  $p < 0,05$

Как видно из таблицы 2, в ПГ2 пациентов без мутаций не было. По количеству мутаций одновременно у одного человека группы были сопоставимы. Однако комбинация мутаций в генах ITGB3 и P2RY12 чаще встречалась у пациентов ПГ2,  $p < 0,05$ .

Данные об ассоциации исследуемых нами полиморфизмов и развитием ишемических сердечно-сосудистых событий в литературе противоречивы. Есть работы, которые показывают негативное влияние аллеля Т и генотипа ТТ гена ITGA2 на возрастание 3,85 раз риска повторных ишемических событий после острого коронарного синдрома у мужчин [3]. Есть работы, в которых связь аллеля Т с ишемическими событиями обнаружена не была [4]. В нашей работе, мы также не обнаружили связи аллеля 807Т с негативным прогнозом.

Замена Т на С в положении 1565 гена тромбоцитарного рецептора фибриногена (ITGB3) способствует повышенной склонности тромбоцитов к агрегации, что увеличивает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний [4, 5], риск развития ранних тромбозов стента [6]. Однако имеются работы, в которых не было обнаружено связи полиморфизма T1565C гена ITGB3 и ишемических сердечно-сосудистых событий как в группе мужчин, так и в группе женщин [3]. В нашей работе мы обнаружили ассоциацию носительства аллеля 1565С гена ITGB3 и развитием повторных сердечно-сосудистых событий.

Гаплотип Н2 гена P2Y12 ассоциируется с гиперактивностью тромбоцитов и с повышенным риском атеротромбоза [4], повышенным риском развития резистентности к клопидогрелу и повторных коронарных событий после ЧКВ при остром коронарном синдроме [7]. В нашем исследовании носительство гаплотипа Н2 не влияло на развитие повторных ишемических событий, однако носительство комбинации мутаций полиморфного локуса Н1/Н2 гена P2RY12 и полиморфного локуса T1565C гена ITGB3 ассоциировалось с развитием повторных сердечно-сосудистых событий у пациентов с ССН.

Полиморфизм G681A гена CYP2C19 не только ассоциирован с высокой остаточной реактивностью тромбоцитов на фоне приема клопидогрела, но и является независимым предиктором неблагоприятных сердечно-сосудистых событий после имплантации стента при ССН [8]. Однако имеются исследования, в которых не выявлено взаимосвязи полиморфизма G681A гена

CYP2C19 с неблагоприятным прогнозом [9]. В нашем исследовании мы также не выявили взаимосвязи данного полиморфизма и прогноза.

**Выводы.** Носительство генотипа TC гена ITGB3, носительство комбинации мутаций полиморфного локуса H1/H2 гена P2RY12 и полиморфного локуса T1565C гена ITGB3 ассоциировано с неблагоприятным прогнозом и чаще встречается у пациентов с повторными сердечно-сосудистыми событиями.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Genetic variation of platelet function and pharmacology: An update of current knowledge / T. Geisler [et al.] // *Thrombosis and Haemostasis*. – 2013 – Vol. 110. – P. 876–887.
2. Cytochrome allelic variants and clopidogrel metabolism in cardiovascular diseases therapy / M. Jarrar [et al.] // *Mol Biol Rep*. – 2016. – Vol. 43. – P. 473–484.
3. Курупанова, А. С. Ассоциация полиморфизмов генов ITGB3 и ITGA2 с клиническим течением и исходами при остром коронарном синдроме с подъемом сегмента ST / А. С. Курупанова, Н. В. Ларёва // *Забайкальский медицинский вестник*. – 2019. – № 2. – С. 27–39.
4. The prognostic value of combinations of genetic polymorphisms in the ITGB3, ITGA2, and CYP2C19\*2 genes in predicting cardiovascular outcomes after coronary bypass grafting / Y. I. Grinshtein [et al.] // *Genetic testing and molecular biomarkers*. – 2018. – Vol. 22, № 4. – P. 1–7.
5. Identification of ITGA2B and ITGB3 single-nucleotide polymorphisms and their influences on the platelet function / Q. Xiang [et al.] // *BioMed Research International*. – 2016. – № 1. – P. 1–11.
6. Evaluation of platelet reactivity during combined antiplatelet therapy in patients with stable coronary artery disease in relation to diabetes type 2 and the GPIIb/IIIa receptor gene polymorphism / M. Jastrzebska [et al.] // *Journal Of Physiology And Pharmacology*. – 2019. – Vol. 70, № 2. – P. 175–185.
7. Li M., Wang H., Xuan L., Shi X., Zhou T., Zhang N., Huang Y. Associations between P2RY12 gene polymorphisms and risks of clopidogrel resistance and adverse cardiovascular events after PCI in patients with acute coronary syndrome / M. Li [et al.] // *Medicine (Baltimore)*. – 2017. – Vol. 96, № 14. – P. e6553.
8. Effects of genetic variants on platelet reactivity and one-year clinical outcomes after percutaneous coronary intervention: A prospective multicentre registry study / J. J. Hyung [et al.] // *SCIENTIFIC Reports*. – 2018. – Vol. 8. – P. 1229.
9. Genetic and platelet function testing of antiplatelet therapy for percutaneous coronary intervention: the ARCTIC-GENE study / J.-P. Collet [et al.] // *Eur J Clin Pharmacol*. – 2015. – Vol. 71, № 11. – P.1315–1324.