

ВСТРЕЧАЕМОСТЬ ПОЛИМОРФИЗМА LEU33PRO ГЕНА *ITGB3* В ВЫБОРКАХ ИЗ ПОПУЛЯЦИЙ АЛЖИРА, СИРИИ И ЦЕНТРАЛЬНОЙ РОССИИ

© 2016 А. Аит Аисса¹, М. М. Азова², О. О. Гигани³,
О. Б. Гигани⁴, М. Л. Благонравов⁵

¹ аспирант кафедры биологии и общей генетики медицинского института

e-mail: ait.mira90@hotmail.fr

² докт. биол. наук, доцент, заведующая кафедрой биологии
и общей генетики медицинского института

e-mail: [azova mm@pfur.ru](mailto:azova_mm@pfur.ru)

³ канд. биол. наук, доцент кафедры биологии
и общей генетики медицинского института

e-mail: [gigani oo@pfur.ru](mailto:gigani_oo@pfur.ru)

⁴ канд. биол. наук, доцент кафедры биологии
и общей генетики медицинского института

e-mail: [gigani ob@pfur.ru](mailto:gigani_ob@pfur.ru)

⁵ докт. мед. наук, профессор кафедры общей патологии
и патологической физиологии медицинского института

e-mail: [blagonravov ml@pfur.ru](mailto:blagonravov_ml@pfur.ru)

Российский университет дружбы народов (РУДН)

Изучена частота полиморфного маркера сердечно-сосудистых заболеваний Leu33Pro гена *ITGB3* среди арабов из Алжира и Сирии, алжирских берберов и русских из Центральной России. Генотипирование осуществлялось методом аллель-специфичной ПЦР. Между изучаемыми выборками выявлены достоверные различия в распределении генотипов по данному полиморфизму.

Ключевые слова: генный полиморфизм, Leu33Pro, популяция, сердечно-сосудистые заболевания

Тромбоцитарный рецептор фибриногена представляет собой мембранный белковый комплекс, участвующий в агрегации тромбоцитов и формировании тромба. Он относится к семейству интегринов и состоит из двух гликопротеиновых субъединиц – GPIIb и GPIIIa. К настоящему времени в гене *ITGB3*, кодирующем субъединицу GPIIIa, было выявлено около тысячи однонуклеотидных полиморфных вариантов, многие из которых ассоциированы с различной патологией. Активно проводятся исследования, направленные на изучение полиморфизма Leu33Pro, при котором замена тимина на цитозин приводит к замене лейцина на пролин в 33 положении, так как обнаружена ассоциация мутантного аллеля с развитием артериальной гипертензии, ишемического инсульта, инфаркта миокарда, и установлено влияние данного полиморфизма на эффективность некоторых антиагрегантов [Зотова и соавт. 2013; Мяндина и соавт. 2014; Floyd et al. 2015; Floyd et al. 2014; Goodman et al. 2008; Naran et al. 2008]. Известно, что распределение генотипов Leu33Pro географически и этнически варьируется [Naran et al. 2008; Salem et al. 2014]. В связи с широкой распространенностью сердечно-сосудистых заболеваний, занимающих лидирующие места среди причин смертности [ВОЗ 2014], и тем фактом, что до настоящего времени данный полиморфный маркер не был исследован среди сирийского населения, а также практически отсутствуют сведения о его распространенности среди алжирцев,

представляется крайне актуальным изучение встречаемости полиморфизма Leu33Pro гена *ITGB3* среди населения Сирии и Алжира в сравнении с русскими из Центральной России.

Работа проводилась на кафедре биологии и общей генетики медицинского института и ЦКП (НОЦ) Российского университета дружбы народов. В исследуемую группу вошли 56 здоровых алжирцев (33,4 ± 11,6 лет), среди которых 33 араба (31,8 ± 11 лет) и 23 бербера (35,8 ± 1,4 лет), 50 здоровых сирийцев арабского происхождения (26,0 ± 8 лет) и 59 русских из Центральной России (20,5 ± 6,8 лет). ДНК выделяли из венозной крови с помощью реагента «ДНК-экспресс-кровь» (НПФ «Литех», Москва). Полиморфизм Leu33Pro гена *ITGB3* определяли с помощью аллель-специфичной ПЦР (комплект реагентов «SNP-экспресс» производства НПФ «Литех», Москва) с последующей детекцией продуктов амплификации в 3% агарозном геле.

Статистическую обработку данных проводили с использованием программы «R language» [R Core Team 2015], для сравнения частот генотипов и аллелей применяли критерий Хи-квадрат и точный тест Фишера. Результаты считали статистически значимыми при значениях $P < 0,05$.

Результаты исследования встречаемости аллелей гена *ITGB3* представлены в таблицах 1 и 2. Наблюдаемое распределение частот аллелей и генотипов во всех выборках соответствует теоретически ожидаемому ($P > 0,05$).

Сравнение частот аллелей показало отсутствие достоверных отличий как между алжирцами, сирийцами и русскими ($P = 0,532$), так и между алжирскими этническими группами ($P = 0,43$). Таким образом, среди населения Алжира, Сирии и Центральной России частота аллеля Т превышает встречаемость мутантного аллеля С, что соответствует результатам исследований, проведенных в других популяциях, согласно которым встречаемость аллеля С среди белых европейцев колеблется в диапазоне 0,14–0,19, среди арабов – 0,165–0,252 [Naran et al. 2008; Salem et al. 2014].

Таблица 1

Частоты аллелей по полиморфизму Leu33Pro гена *ITGB3* среди алжирцев, сирийцев и русских

Аллель	Алжирцы (N=56)	Сирийцы (N=50)	Русские (N=59)
Т	0.77	0.78	0.83
С	0.23	0.22	0.17

Таблица 2

Частоты аллелей по полиморфизму Leu33Pro гена *ITGB3* среди алжирских берберов и арабов

Аллель	Алжирские берберы (N=23)	Алжирские арабы (N=33)
Т	0.83	0.73
С	0.17	0.27

При сравнении встречаемости генотипов Т/Т, Т/С и С/С в трех популяциях (табл. 3) выявлено, что частота гомозигот ТТ превышает частоту гетерозигот, причем это более выражено у русских. Для сирийцев характерна наиболее высокая встречаемость гетерозигот, в то время как в данной выборке гомозиготы по мутантному аллелю С обнаружены не были. Установлено, что сирийцы и русские достоверно отличаются по частотам изучаемых генотипов ($P = 0,006$), однако отличие по соответствующим показателям между русскими и алжирцами, несмотря на

выраженную тенденцию, не оказалось статистически значимым ($P=0.206$), что можно объяснить неоднородностью алжирской популяции, состоящей из арабов и берберов. В этой связи для дальнейшего исследования группа алжирцев была разделена на арабов и берберов (табл. 4). Последующий анализ выявил достоверные отличия по встречаемости генотипов между алжирскими арабами и русскими ($P=0.034$), а также между алжирскими арабами и берберами ($P=0.012$).

Таблица 3

Частоты генотипов по полиморфизму Leu33Pro гена *ITGB3*
среди алжирцев, сирийцев и русских

Генотип	Алжирцы (N=56)	Сирийцы (N=50)	Русские (N=59)
ТТ	57.14%	56%	69.49%
ТС	39.29%	44%	27.12%
СС	3.57%	0	3.39%

Таблица 4

Частоты генотипов по полиморфизму Leu33Pro гена *ITGB3*
среди алжирских берберов и арабов

Генотип	Алжирские берберы (N=23)	Алжирские арабы (N=33)
ТТ	65.22%	51.52%
ТС	34.78%	42.42%
СС	0	6.06%

В результате проведенного исследования обнаружено, что частоты генотипов по полиморфизму Leu33Pro гена *ITGB3* достоверно различаются у алжирцев, сирийцев и этнических русских. Частота мутантного аллеля С повышена среди арабов по сравнению с русскими и берберами, и, возможно, в более крупных выборках отличие достигнет статистически значимого порога. Таким образом, необходимо учитывать этнические особенности арабов и алжирского населения при исследовании патогенеза сердечно-сосудистых заболеваний в странах Африки и Ближнего Востока и изучении влияния указанного полиморфизма на деятельность сердечно-сосудистой системы.

Библиографический список

ВОЗ, 2014. World Health Organization – Noncommunicable Diseases (NCD) Country Profiles, 2014. URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/ru/> (дата обращения: 12.04.2016).

Зотова Т.Ю., Мяндина Г.И., Фролов В.А., Комарова А.Г., Зотов А.К. Влияние полиморфизма гена *ITGB3* на частоту развития артериальной гипертензии у больных с острым коронарным синдромом // Клиническая медицина. 2013. № 8. Т. 91. С. 22–24.

Мяндина Г.И., Зотова Т.Ю., Вареха Л.А., Касапова Е.Н. Полиморфизмы генов *ITGB3* и протромбина среди пациентов с дислипидемиями, страдающих гипертонической болезнью и ишемической болезнью сердца // The journal of scientific articles “Health & education millennium”. 2014. Vol. 16. N 4. P. 56–59.

Floyd C.N., Ferro A., Warner TD. Expression of the P1A2 allele of glycoprotein IIIa and its impact on platelet function // JRSM Cardiovasc Dis. 2015.Vol. 4. P. 1–4.

Floyd CN, Ellis BH, Ferro A. The P1A1/A2 polymorphism of glycoprotein IIIa as a risk factor for stroke: a systematic review and meta-analysis // PLoS ONE 9.2014. Vol. 9. N 7. P. 1–8.

Goodman T., Ferro A., Sharma P. Pharmacogenetics of aspirin resistance: a comprehensive systematic review // Br J Clin Pharmacol. 2008. N 66. P. 222–232.

Naran N.H., Chetty N., Crowther NJ. The prevalence of the platelet glycoprotein IIIa Pl(A1/A2) polymorphism in three South African ethnic groups and its effect on platelet function // Thromb Res. 2008.Vol. 123. N 2. P. 316–323.

Core Team. 2015. R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <http://www.R-project.org/>.

Salem AH, Abdel Hamed A.E., Abdalla EM., Almawi W. Gene frequencies of human platelet alloantigens 1-5 in two Arab populations // Blood Transfus. 2014. N 12. Suppl 1. P. 281–285