

# Ассоциация генов *ITGB3* и *NOS3* с тяжестью течения ишемической болезни сердца при наличии и отсутствии сахарного диабета 2-го типа

© Муслимова Э.Ф., Реброва Т.Ю., Афанасьев С.А., Сергиенко Т.Н., Репин А.Н.

ФГБНУ Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск

Сахарный диабет 2-го типа (СД2) является одним из ключевых предикторов ишемической болезни сердца (ИБС) и ее осложнений. Но в настоящее время, наряду с метаболическими факторами риска ИБС, особое внимание уделяется изучению генов-кандидатов, в числе которых рассматривают ген тромбоцитарного рецептора к фибриногену *ITGB3* и ген эндотелиальной NO-синтазы 3 типа *NOS3*.

**Цель.** Оценить ассоциацию полиморфизмов T1565C гена *ITGB3* и T-786C гена *NOS3* при сочетанном развитии ИБС и СД2 с клиническим состоянием пациентов русской национальности, постоянно проживающих на территории Западно-Сибирского региона.

**Материалы и методы.** Обследовано 237 больных ИБС, из которых 78 (32,9%) пациентов имели СД2. Амплификацию полиморфных участков выполнили методом аллель-специфичной ПЦР. Статистический анализ проводили с использованием теста Манна-Уитни или теста Крускала-Уоллиса для количественных данных и критерия  $\chi^2$  Пирсона или точного теста Фишера для дискретных величин.

**Результаты.** В выборке ИБС+СД2 генотип 786CC гена *NOS3* ( $p=0,039$ ) и аллель 1565C гена *ITGB3* ( $p=0,045$ ) встречались реже, чем среди больных ИБС без СД2. Но в группе ИБС+СД2 среди носителей аллеля 1565C была выше частота ожирения, чем у гомозигот 1565TT ( $p=0,039$ ), а носители аллеля 786C отличались наибольшей концентрацией глюкозы по сравнению с гомозиготами 786TT ( $p=0,018$ ). Кроме того, в группе пациентов без СД2 обнаружена ассоциация аллеля 786C с ожирением ( $p=0,015$ ).

**Заключение.** Носительство аллеля 1565C гена *ITGB3* и аллеля 786C гена *NOS3* можно рассматривать в качестве предикторов неблагоприятного течения заболевания при сочетанном развитии ИБС и СД2.

**Ключевые слова:** полиморфизмы; *ITGB3*; *NOS3*; сахарный диабет; ИБС

## The association of *ITGB3* gene and *NOS3* gene with the severity of coronary artery disease with and without type 2 diabetes

Elvira F. Muslimova, Tatiana Y. Rebrova, Sergey A. Afanasiev, Tatiana N. Sergienko, Aleksey N. Repin

Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia

Type 2 diabetes (T2DM) is a key predictor of coronary artery disease (CAD) and its complications. Currently, along with metabolic risk factors for CAD, much attention has been given to study candidate genes, including platelet fibrinogen receptor gene *ITGB3* and *NOS3* gene of endothelial NO-synthase type 3.

**Aim.** To estimate the association of T1565C *ITGB3* and T-786C *NOS3* polymorphisms with the clinical condition of Russian patients from West Siberian region with concomitant development of coronary artery disease and type 2 diabetes.

**Materials and methods.** The study included 237 patients with CAD; 78 (32.9%) of them had T2DM. Genotyping was performed via allele-specific polymerase chain reaction. Comparison of the quantitative variables between groups with different genotypes was performed using Mann-Whitney U test or Kruskal-Wallis test. Comparison of discrete parameters was performed using Pearson's  $\chi^2$  test or Fisher's exact test.

**Results.** Genotype 786CC (*NOS3*) ( $p = 0.039$ ) and allele 1565C (*ITGB3*) ( $p = 0.045$ ) were less common in the CAD + T2DM group than in the CAD only group. However, in the CAD + T2DM group, the incidence of obesity was higher among carriers of 1565C allele than in homozygous 1565TT ( $p = 0.039$ ), and carriers of 786C allele had higher glucose levels compared with homozygous 786TT ( $p = 0.018$ ). Furthermore, 786C allele was associated with obesity in the CAD only group ( $p = 0.015$ ).

**Conclusion.** Genotypes 1565C (*ITGB3*) and 786C (*NOS3*) alleles may be predictors of the adverse course of the disease at concomitant development of CAD and T2DM

**Keywords:** polymorphisms; *ITGB3*; *NOS3*; diabetes mellitus; CAD

## Актуальность

Сахарный диабет 2-го типа (СД2) рассматривают в качестве одного из ключевых предикторов ишемической болезни сердца (ИБС) и ее осложнений [1]. В развитых странах отмечается увеличение случаев нарушения углеводного обмена [2]. При СД2 риск развития сосудистой патологии, в том числе поражений коронарных артерий, возрастает в 2–4 раза. В свою очередь, сочетание СД2 и коронарной недостаточности более чем в 4 раза повышает риск летального исхода [3, 4].

Наряду с метаболическими предикторами на развитие и тяжесть течения ИБС влияют и генетические полиморфизмы. При этом генетически обусловленные особенности ферментов и рецепторов в сочетании со специфическими средовыми воздействиями формируют широкую клиническую вариабельность патологических состояний [5]. Это в полной мере относится к гену *ITGB3*, кодирующему субъединицу тромбоцитарного рецептора к фибриногену GPIIb/IIIa, и гену *NOS3*, кодирующему эндотелиальную синтазу оксида азота (NO) 3-го типа.

Известно, что наличие аллеля 1565C полиморфизма T1565C гена *ITGB3* определяет функциональные изменения рецептора GPIIb/IIIa, обуславливающие усиление сигнальной функции комплекса и повышение АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов *in vitro* [6]. Носительство аллеля 1565C сопряжено с высоким риском развития инфаркта миокарда (ИМ), агрессивным протеканием атеротромботической болезни и более высокой смертностью [7, 8]. Полиморфизм T-786C гена *NOS3*, а именно аллель 786C определяет меньшую активность фермента eNOS и, следовательно, сниженный синтез NO, что предрасполагает к более длительному коронарному спазму [9]. Поскольку NO ингибирует агрегацию тромбоцитов, адгезию лейкоцитов, пролиферацию гладкомышечных клеток и окисление липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), то формирование недостатка NO будет служить базой для развития ИБС [10, 11].

Значимость проявления генетического полиморфизма и его вклад в патогенез мультифакторных заболеваний, в том числе СД2 и ИБС, во многом определяется своеобразием различных популяций и особенностями образа жизни различных когорт населения. Знание этнотерриториальной специфичности в распределении аллельных вариантов генов-кандидатов важно для оценки риска развития заболевания и его распространенности в регионе [5]. Это обуславливает актуальность изучения ассоциации полиморфизмов генов *ITGB3* и *NOS3* с тяжестью течения ИБС в популяции Западно-Сибирского региона.

## Цель

Оценить ассоциацию полиморфизмов T1565C гена *ITGB3* и T-786C гена *NOS3* при сочетанном развитии ИБС и СД2 с клиническим состоянием пациентов рус-

ской национальности, постоянно проживающих на территории Западно-Сибирского региона.

## Материалы и методы

Набор клинического материала проводился на базе отделения реабилитации больных сердечно-сосудистыми заболеваниями Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт кардиологии» Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук с 2011 по 2014 гг. Работа была одобрена Комитетом по биомедицинской этике НИИ кардиологии. Все пациенты дали информированное согласие на проведение исследований.

Обследовано 237 не состоящих в родстве человек, среди которых было 198 мужчин и 39 женщин. Проводили изучение анамнеза, физикальное обследование, инструментальную и лабораторную диагностику. Всем пациентам был поставлен диагноз ИБС. Они получали стандартную терапию в соответствии с рекомендациями Российского кардиологического сообщества от 2013 г.

Пациенты были разделены на две группы. В одну группу (n=159) вошли больные ИБС без нарушений углеводного обмена (группа ИБС), в другую (n=78) – пациенты, у которых ИБС была сопряжена с СД2 (группа ИБС+СД2). У больных с сочетанной патологией длительность заболевания СД2 составляла на момент исследования 1–3 года. Эти пациенты наблюдались у эндокринолога и получали индивидуально подобранную терапию. Определение гликированного гемоглобина осуществлялось на анализаторе Konelab 20XTi (Thermo Scientific, США). Значение гликированного гемоглобина составило 6,4% (5,7; 7,1). Измерение уровня глюкозы проводилось на автоматическом биохимическом анализаторе Konelab 60i (Thermo Scientific, США). Уровень глюкозы в группе ИБС+СД2 составил 6,4 (5,9; 7,3) ммоль/л.

Выделение ДНК из образцов цельной крови осуществляли с помощью набора реагентов Wizard Genomic DNA Purification Kit (Promega, США). Амплификацию полиморфных участков исследуемых генов выполняли методом аллель-специфичной полимеразной цепной реакции (ПЦР) с использованием коммерческих наборов «SNP-express» (НПФ ЛИТЕХ, Россия). Детекцию продуктов ПЦР осуществляли электрофоретическим методом в 3% агарозном геле на основе однократного трис-боратного буфера (Sigma, USA) с добавлением бромистого этидия (Sigma, США).

Статистическую обработку результатов проводили с использованием стандартного пакета программ SPSS v.13.0 (IBM Corporation, США). Для анализа количественных данных использовали тест Манна-Уитни для двух независимых групп или тест Крускала-Уоллиса для нескольких независимых групп. Результаты представляли в виде медианы и интерквартильного размаха. Для сравнения дискретных величин использовали критерий  $\chi^2$  Пирсона или двусторонний точный тест

Таблица 1

Распространенность факторов риска неблагоприятного течения ИБС при наличии и отсутствии СД2

Показатель	Группы пациентов		p
	ИБС (n=159)	ИБС+СД2 (n=78)	
Возраст, годы	56 (52; 61)	62 (54; 68)	<b>0,001</b>
Уровень глюкозы, ммоль/л	5,6 (5,3; 6,0)	6,4 (5,9; 7,3)	<b>&lt;0,001</b>
Стенокардия напряжения, I/II/III ФК, n (%)	29 (19,9) 64 (43,8) 53 (36,3)	18 (24,6) 34 (46,6) 21 (28,8)	0,492
Артериальная гипертензия, n (%)	135 (84,9)	74 (94,9)	<b>0,026</b>
Гипертрофия ЛЖ, n (%)	33 (20,8)	27 (34,6)	<b>0,021</b>
Ожирение, n (%)	48 (30,2)	43 (55,1)	<b>&lt;0,001</b>

Примечание: p – уровень значимости различий между группами больных ИБС, при наличии и отсутствии СД2.

Фишера. Качественные данные представляли как абсолютные и относительные частоты n (%). Для всех видов анализа статистически значимыми считались различия при уровне  $p < 0,05$ .

## Результаты

В общей выборке больных ИБС стенокардия напряжения диагностирована у 219 (92,4%) пациентов, при этом стенокардию I функционального класса (ФК) имели 47 (21,5%) пациентов. Стенокардия II и III ФК была выявлена у 98 (44,7%) и у 74 (33,8%) пациентов соответственно. Артериальная гипертензия (АГ) обнаружена у 209 (88,2%) человек, причем 60 (25,3%) обследованных лиц имели гипертрофию левого желудочка (ЛЖ). Кроме того, у 91 (38,4%) пациента обнаружено ожирение (индекс массы тела превышал 30 кг/м<sup>2</sup>).

В нашем исследовании группа ИБС+СД2 была представлена пациентами более старшего возраста, чем группа больных ИБС без СД2 ( $p=0,001$ ). Согласно результатам, приведенным в табл. 1, в случае сопряженного развития ИБС и СД2 среди пациентов статистически значимо шире были распространены АГ ( $p=0,026$ ) и ожирение ( $p < 0,001$ ). Кроме того, в данной группе была

Таблица 2

Распределение частот генотипов (n (%)) и аллелей (%) среди больных ИБС, при наличии и отсутствии СД2

Показатель	Ген	Группы пациентов		p
		ИБС	ИБС+СД2	
Частота генотипов TT/TC/CC	Ген NOS3	58 (36,5)	30 (38,5)	0,039
		72 (45,3)	43 (55,1)	
Частота аллелей T/C	Ген NOS3	29 (18,2)	5 (6,4)	0,177
		59,1/40,9	66,0/34,0	
Частота генотипов TT/TC/CC	Ген ITGB3	98 (61,6)	57 (73,1)	0,080
		55 (34,6)	21 (26,9)	
Частота аллелей T/C	Ген ITGB3	6 (3,8)	0	0,045
		78,9/21,1	86,5/13,5	

Примечание: p – уровень значимости при сравнении частот генотипов и аллелей между группами больных ИБС, при наличии и отсутствии СД2.

выше частота гипертрофии ЛЖ ( $p=0,021$ ). В то же время, рассматриваемые группы пациентов не различались между собой по распространенности I, II, III ФК стенокардии.

При определении частоты полиморфных вариантов в общей выборке пациентов было установлено, что носителями генотипа 1565TT гена *ITGB3* являлись 155 (65,4%) человек, у 76 (32,1%) пациентов выявлен генотип 1565TC и только у 6 (2,5%) пациентов – генотип 1565CC. Частота аллеля 1565T составила 81,4%, а аллеля 1565C – 18,6%. Носителями генотипов 786TT и 786CC гена *NOS3* являлись 88 (37,1%) и 34 (14,3%) пациента соответственно. Генотип 786TC выявлен у 115 (48,5%) человек. Частоты аллелей 786T и 786C составили 61,4% и 38,6%. Распределение частот генотипов полиморфизмов T1565C гена *ITGB3* и T-786C гена *NOS3* в общей выборке пациентов соответствует равновесию Харди-Вайнберга ( $p=0,351$  и  $p=0,716$ ).

В табл. 2 представлены результаты сравнительного анализа распределения частот генотипов и аллелей между группой ИБС и группой ИБС+СД2. Оказалось, что среди пациентов выборки ИБС+СД2 генотип 786CC

Таблица 3

Ассоциация полиморфизма T1565C гена *ITGB3* с факторами риска неблагоприятного течения ИБС при наличии и отсутствии СД2

Показатель	Группы пациентов				p; p <sub>1</sub>
	ИБС		ИБС+СД2		
	TT (n=98)	TC+CC (n=61)	TT (n=57)	TC+CC (n=21)	
Возраст, годы	56 (51; 61)	58 (53; 62)	62 (56; 69)	61 (53; 67)	0,319; 0,414
Уровень глюкозы, ммоль/л	5,6 (5,4; 6,0)	5,6 (5,3; 6,0)	6,4 (6,0; 8,0)	6,3 (6,0; 7,1)	0,381; 0,481
Стенокардия напряжения, I/II/III ФК, n (%)	17 (18,5)	12 (22,2)	16 (30,2)	2 (10,0)	0,645; 0,173
	43 (46,7)	21 (38,9)	22 (41,5)	12 (60,0)	
	32 (34,8)	21 (38,9)	15 (28,3)	6 (30,0)	
Артериальная гипертензия, n (%)	83 (84,7)	52 (85,2)	54 (94,7)	20 (95,2)	0,925; 1,0
Гипертрофия ЛЖ, n (%)	21 (21,4)	12 (19,7)	17 (29,8)	10 (47,6)	0,791; 0,143
Ожирение, n (%)	26 (26,5)	22 (36,1)	27 (47,4)	16 (76,2)	0,203; 0,039

Примечание: p – уровень значимости различий между носителями генотипов TT и TC+CC в группе ИБС; p<sub>1</sub> – уровень значимости различий между носителями генотипов TT и TC+CC в группе ИБС+СД2.

Таблица 4

Ассоциация полиморфизма T-786C гена *NOS3* с факторами риска неблагоприятного течения ИБС при наличии и отсутствии СД2

Показатель	Группы пациентов						p; p <sub>1</sub>
	ИБС			ИБС+СД2			
	ТТ (n=58)	ТС (n=72)	СС (n=29)	ТТ (n=30)	ТС (n=43)	СС (n=5)	
Возраст, годы	58 (54; 62)	55 (51; 61)	56 (52; 61)	62 (53; 68)	62 (54; 68)	62 (61; 64)	0,096; 0,810
Уровень глюкозы, ммоль/л	5,7 (5,3; 5,9)	5,6 (5,3; 6,0)	5,5 (5,4; 6,0)	6,0 (5,6; 7,0)	6,4 (6,1; 7,3)	8,0 (7,2; 8,6)	0,928; 0,018
Стенокардия напряжения, I/II/III ФК, n (%)	14 (26,9) 16 (30,8) 22 (42,3)	12 (17,9) 36 (53,7) 19 (28,4)	3 (11,1) 12 (44,4) 12 (44,4)	8 (29,6) 11 (40,8) 8 (29,6)	10 (24,4) 20 (48,8) 11 (26,8)	0 3 (60,0) 2 (40,0)	0,085; 0,759
Артериальная гипертензия, n (%)	48 (82,8)	62 (86,1)	25 (86,2)	28 (93,3)	41 (95,3)	5 (100)	0,840; 1,0
Гипертрофия ЛЖ, n (%)	9 (15,5)	18 (25,0)	6 (20,7)	8 (26,7)	19 (44,2)	0	0,416; 0,083
Ожирение, n (%)	12 (20,7)	23 (31,9)	13 (44,8)	17 (56,7)	24 (55,8)	2 (40,0)	0,063; 0,872

Примечание: p – уровень значимости различий между носителями генотипов ТТ и ТС+СС в группе ИБС; p<sub>1</sub> – уровень значимости различий между носителями генотипов ТТ и ТС+СС в группе ИБС+СД2.

гена *NOS3* встречался почти в 3 раза реже (p=0,039), чем среди больных ИБС без нарушений углеводного обмена. В группе ИБС+СД2 была также обнаружена более низкая (p=0,045) частота аллеля 1565С гена *ITGB3*.

Согласно результатам, представленным в табл. 3, в группе больных ИБС без нарушений углеводного обмена носители разных полиморфных вариантов гена *ITGB3* оказались сопоставимыми по частоте ФК стенокардии, АГ, гипертрофии ЛЖ и ожирения. Напротив, в группе ИБС+СД2 обнаружены различия в частоте ожирения между гомозиготами 1565ТТ и носителями аллеля 1565С (генотипы ТС и СС), причем случаи ожирения встречались чаще в выборке пациентов с аллелем 1565С (p=0,039).

Данные, полученные при анализе ассоциации полиморфизма T-786C гена *NOS3* с факторами неблагоприятного течения ИБС при наличии СД2, отражены в табл. 4. В группе больных ИБС без СД2 среди гомозигот 786ТТ стенокардия I ФК встречалась чаще, чем среди носителей аллеля 786С, но наблюдаемая тенденция не была статистически значимой (p=0,085). В обеих рассматриваемых группах отсутствовали различия по частоте встречаемости АГ и гипертрофии ЛЖ. Но в выборке пациентов без СД2 обнаружена ассоциация аллеля 786С с ожирением (p=0,015), так как показатель отношения шансов для аллеля 786С составил 1,82 [95% CI: 1,12–2,95]. В то же время в группе ИБС+СД2 гомозиготы 786ТТ отличались наименьшей концентрацией глюкозы по сравнению с носителями генотипов 786ТС и 786СС, что может свидетельствовать о более тяжелом течении СД2 при наличии аллеля 786С.

## Обсуждение

В нашем исследовании среди пациентов с сочетанной патологией ИБС и СД2 доля лиц с ожирением, АГ, а также гипертрофией ЛЖ преобладала по сравнению с группой больных ИБС, не имеющих нарушений углеводного обмена. Эти результаты полностью согласу-

ются с известным фактом, что инсулинорезистентность взаимосвязана с АГ, нарушением функций микроциркуляции, сочетается с ожирением и хроническим слабо-выраженным воспалением [12].

В то же время, согласно полученным нами данным, между группами пациентов с ИБС, при наличии и отсутствии СД2, отсутствовали различия по тяжести течения стенокардии напряжения. Эти результаты могут быть отражением особенности течения разных стадий коморбидных заболеваний. При сочетании ИБС и гипергликемии в результате перекрестной адаптации и включения альтернативных механизмов кардиопротекции может происходить повышение устойчивости миокарда к ишемии, что находит подтверждение как в клинической практике при наблюдении за пациентами [13], так и в экспериментах на животных [14].

Особенности течения ИБС при наличии сахарного диабета могут определяться и эффектами, обусловленными полиморфизмами генов. Так, нами были обнаружены различия в распределении частот генотипов и аллелей у больных ИБС, при наличии и отсутствии СД2. При этом гомозиготный генотип 786СС гена *NOS3* чаще встречался среди пациентов без СД2, чем в группе пациентов, имеющих ИБС, сопряженную с СД2. Возможно, обнаруженное перераспределение частот встречаемости генотипов обусловлено тем, что у пациентов с сопряженным развитием ИБС и СД2 могут развиваться специфические осложнения, приводящие к элиминации этих больных из выборки еще до начала исследования. В пользу этого свидетельствует тот факт, что в группе больных ИБС, с СД2, носительство аллеля 786С гена *NOS3* оказалось сопряжено с более высокой концентрацией глюкозы.

Неблагоприятное прогностическое значение носительства гомозиготного генотипа 786СС гена *NOS3* продемонстрировано в работе С. Vecoli et al. (2012) [15]. Авторами этого исследования было показано, что пациенты с систолической дисфункцией ЛЖ, являющиеся носителями генотипа 786СС, отличались большим уров-

нем глюкозы и инсулина в крови. При этом носительство данного генотипа являлось независимым предиктором инсулинорезистентности. В свою очередь, инсулинорезистентность приводит к повышению концентрации свободных жирных кислот, что индуцирует нарушение функционирования eNOS и приводит к снижению продукции NO. Кроме того, гипергликемия сопровождается усилением окислительного стресса, одним из последствий которого является ингибирование вазодилатационного, противовоспалительного и антиагрегантного действия NO, что способствует прогрессированию ИБС [2, 16].

Согласно полученным нами данным, аллель 1565С гена *ITGB3* также был более распространен в группе больных ИБС без СД2 по сравнению с группой ИБС+СД2. Хотя в обеих рассматриваемых группах отсутствовала сопряженность между носительством аллеля 1565С и содержанием глюкозы, результаты других исследователей показывают ассоциацию аллеля 1565С с повышенным уровнем гликированного гемоглобина у больных сахарным диабетом и более высоким риском смерти в выборке пациентов без диабета при уровне HbA<sub>1c</sub> от 5,5% до 6,5% [17]. Однако среди носителей аллеля 1565С с сочетанной патологией ИБС и СД2 было более распространено ожирение, чем среди гомозигот 1565ТТ. Ожирение также является значимым фактором риска прогрессирования и ИБС, и СД2. Кроме того, указывается на сопряженность аллеля 1565С гена *ITGB3* с низким порогом активации тромбоцитов и их повышенной агрегацией, что обуславливает более высокий риск неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [6, 8].

## Заключение

Наличие СД2 в выборке больных ИБС сопряжено с АГ, гипертрофией ЛЖ и ожирением. Однако тяжесть ФК стенокардии не различалась между группой паци-

ентов с ИБС, сопряженной с СД2, и больными без нарушения углеводного обмена. Генотип 786СС гена *NOS3* и аллель 1565С гена *ITGB3* в группе ИБС, с СД2, встречались с меньшей частотой, чем в группе пациентов без СД2. В то же время в выборке больных ИБС, сочетанной с СД2, имела место ассоциация между носительством аллеля 1565С гена *ITGB3* с более высокой частотой ожирения. В этой же группе пациенты с аллелем 786С гена *NOS3* отличались повышенной концентрацией глюкозы, что может быть расценено как свидетельство более тяжелого течения СД2. Это позволяет рассматривать носительство аллеля 1565С гена *ITGB3* и аллеля 786С гена *NOS3* в качестве предикторов неблагоприятного течения заболевания при сочетанном развитии ИБС и СД2.

Необходимы дальнейшие исследования роли полиморфизмов Т-786С гена *NOS3* и Т1565С гена *ITGB3* в прогрессировании ИБС при наличии СД2 для более глубокого понимания патогенетических механизмов, лежащих в основе этих заболеваний.

## Дополнительная информация

### Информация о конфликте интересов и спонсорстве

Работа выполнена по открытому плану НИИ кардиологии. Авторы статьи заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

### Участие авторов

Муслимова Э.Ф. – генетический анализ, статистический анализ, интерпретация результатов, подготовка текста статьи; Реброва Т.Ю. – интерпретация результатов, проверка критически важного интеллектуального содержания; Афанасьев С.А. – концепция и дизайн исследования, проверка критически важного интеллектуального содержания; окончательное утверждение для публикации рукописи; Сергиенко Т.Н. – формирование групп исследования; Репин А.Н. – концепция и дизайн исследования, окончательное утверждение для публикации рукописи.

## Список литературы | References

- Mendis S, Puska P, Norrving B, editors. Global atlas on cardiovascular disease prevention and control. Geneva: WHO; 2011.
- Ryden L, Grant PJ, Anker SD, et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J*. 2014;35(27):1824-1824. doi: 10.1093/eurheartj/ehu076
- Nwaneri C, Cooper H, Bowen-Jones D. Mortality in type 2 diabetes mellitus: magnitude of the evidence from a systematic review and meta-analysis. *The British Journal of Diabetes & Vascular Disease*. 2013;13(4):192-207. doi: 10.1177/1474651413495703
- Juutilainen A, Lehto S, Ronnema T, et al. Type 2 Diabetes as a «Coronary Heart Disease Equivalent»: An 18-year prospective population-based study in Finnish subjects. *Diabetes Care*. 2005;28(12):2901-2907. doi: 10.2337/diacare.28.12.2901
- Пузырев В.П., Фрейдин М.Б., Кучер А.Н. Генетическое разнообразие народонаселения и болезни человека. – Томск: Печатная мануфактура; 2007. [Puzyrev VP, Makeeva OA, Freidin MB. Geneticheskoe raznoobrazie narodonaseleniya i bolezni cheloveka. Tomsk: Pechatnaya manufaktura; 2007. (in Russ).]
- Сироткина О.В. Молекулярно-генетические механизмы активации тромбоцитов и чувствительности к антиагрегантным препаратам у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. // Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. – 2010. – №4-1 – С. 69-76. [Sirotkina OV. The molecular-genetic mechanisms of platelets activation and sensitivity to antiplatelet therapy in patients with cardio-vascular disease. *Medico-biological and socio-psychological problems of safety in emergency situations*. 2010;(4-1):69-76. (in Russ).]
- Пчелина С.Н., Сироткина О.В., Шейдина А.М., и др. Генетические факторы риска развития инфаркта миокарда у мужчин молодого возраста, проживающих в Северо-Западном регионе России. // Кардиология. – 2007. – Т. 47. – №7 – С. 29-34. [Pchelina SN, Sirotkina OV, Sheidina AM, et al. Genetic factors of risk of development of myocardial infarction in young men living in north-west region of Russia. *Cardiology*. 2007;47(7):29-34. (in Russ).]
- Galasso G, Santulli G, Piscione F, et al. The GPIIIa P1A2 polymorphism is associated with an increased risk of cardiovascular adverse events. *BMC Cardiovasc Disord*. 2010;10:41. doi: 10.1186/1471-2261-10-41
- Nakayama M, Yasue H, Yoshimura M, et al. T-786>C Mutation in the 5'-Flanking Region of the Endothelial Nitric Oxide Synthase Gene Is Associated With Coronary Spasm. *Circulation*. 1999;99(22):2864-2870. doi: 10.1161/01.cir.99.22.2864
- Erbs S, Baither Y, Linke A, et al. Promoter but not exon 7 polymorphism of endothelial nitric oxide synthase affects training-induced correction of endothelial dysfunction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003;23(10):1814-1819. doi: 10.1161/01.ATV.0000090128.11465.18

11. Yaghoubi AR, Khaki-Khatibi F. T-786C single-nucleotide polymorphism (SNP) of endothelial nitric oxide synthase gene and serum level of vascular endothelial relaxant factor (VERF) in non-diabetic patients with coronary artery disease. *African Journal of Biotechnology*. 2012;11(93):15945-15949. doi: 10.5897/ajb12.104
12. Ивашкин В.Т., Драпкина О.М., Корнеева О.Н. Клинические варианты метаболического синдрома. – М.: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство»; 2012. [Ivashkin VT, Drapkina OM, Korneeva ON. Klinicheskie varianty metabolicheskogo sindroma. Moscow: Izdatel'stvo «Meditsinskoe informatsionnoe agentsvo»; 2012. (in Russ.)]
13. Кондратьева Д.С., Афанасьев С.А., Козлов Б.Н., и др. Функциональная недостаточность саркоплазматического ретикулума кардиомиоцитов при хронических патологиях сердца. // Трансляционная медицина. – 2012. – Т. 13. – №2 – С. 61-65. [Kondratieva DS, Afanasiev SA, Koslov BN, Popov SV. Functional insufficiency of the sarcoplasmic reticulum of cardiomyocytes in chronic heart disease. *Translational Medicine*. 2012;13(2):61-65. (in Russ)]
14. Afanasiev SA, Kondratieva DS, Rebrova TY, et al. Coupling of the Functional Stability of Rat Myocardium and Activity of Lipid Peroxidation in Combined Development of Postinfarction Remodeling and Diabetes Mellitus. *J Diabetes Res*. 2016;2016:2548689. doi: 10.1155/2016/2548689
15. Vecoli C, Andreassi MG, Liga R, et al. T(-786)-->C polymorphism of the endothelial nitric oxide synthase gene is associated with insulin resistance in patients with ischemic or non ischemic cardiomyopathy. *BMC Med Genet*. 2012;13:92. doi: 10.1186/1471-2350-13-92
16. Кравченко Н.А., Ярмыш Н.В. Регуляция экспрессии эндотелиальной NO-синтазы и дисфункция сосудистого эндотелия при сердечно-сосудистой патологии // Цитология и генетика. – 2008. – Т. 42. – №4 – С. 69-81. [Kravchenko NA, Yarmish NV. Regulation of endothelial NO synthase expression and dysfunction of vessel endothelium at cardiovascular pathology. *Cytology and Genetics*. 2008;42(4):69-81. (in Russ.)]
17. Stratmann B, Xu T, Meisinger C, et al. PLA1A2 platelet polymorphism predicts mortality in prediabetic subjects of the population based KORA S4-Cohort. *Cardiovasc Diabetol*. 2014;13:90. doi: 10.1186/1475-2840-13-90

#### Информация об авторах [Authors Info]

Муслимова Эльвира Фаритовна, м.н.с. [Elvira F. Muslimova, junior research associate]; адрес: 634012, Томск, ул. Киевская, д. 111а [address: 111a, Kievskaya st., Tomsk, 63012 Russian Federation]; eLibrary SPIN: 4121-4198; e-mail: muslimovef@yandex.ru

Реброва Татьяна Юрьевна, к.м.н., н.с. [Tatiana Yu. Rebrova, MD, PhD, research associate]; eLibrary SPIN: 4726-3927. Афанасьев Сергей Александрович, д.м.н., профессор [Sergey A. Afanasiev, MD, PhD, Professor]; eLibrary SPIN: 7625-0960; Сергиенко Татьяна Николаевна, к.м.н., научный сотрудник [Tatiana N. Sergienko, MD, PhD, research associate]; eLibrary SPIN: 3236-2347. Репин Алексей Николаевич, д.м.н., профессор [Aleksey N. Repin, MD, PhD, Professor]; eLibrary SPIN: 1925-7030.

#### Цитировать:

Муслимова Э.Ф., Реброва Т.Ю., Афанасьев С.А., Сергиенко Т.Н., Репин А.Н. Ассоциация генов *ITGB3* и *NOS3* с тяжестью течения ишемической болезни сердца при наличии и отсутствии сахарного диабета 2-го типа // Сахарный диабет. – 2016. – Т. 19. – №4. – С. 303-308. doi: 10.14341/DM7875

#### To cite this article:

Muslimova EF, Rebrova TY, Afanasiev SA, Sergienko TN, Repin AN. The association of *ITGB3* gene and *NOS3* gene with the severity of coronary artery disease with and without type 2 diabetes. *Diabetes mellitus*. 2016;19(4):303-308. doi: 10.14341/DM7875