

<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2026-41-2-176-183>
УДК 616.132.2-089.819-06:575.174.015.3

Ассоциация полиморфизма *T1565C (rs5918)* гена *ITGB3* с клиническими характеристиками, анатомическими особенностями и отдаленными неблагоприятными событиями у пациентов с хронической ишемической болезнью сердца после плановых эндоваскулярных коронарных вмешательств

Налесник Е.О., Муслимова Э.Ф., Афанасьев С.А., Кавешников В.С., Трубачева И.А.

Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (НИИ кардиологии Томского НИМЦ), 634012, Российская Федерация, Томск, ул. Киевская, 111а

Аннотация

Введение. Полиморфизм гена интегрина (*ITGB3*) *T1565C* (dbSNP ID: *rs5918*) является фактором риска многих заболеваний, таких как ишемическая болезнь сердца (ИБС), венозный тромбоз, онкология. Известно, что минорный аллель *C* изменяет чувствительность к аспирину и повышает агрегацию тромбоцитов, что может влиять на частоту сердечно-сосудистых осложнений после плановых чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ).

Цель: изучить ассоциацию полиморфизма *T1565C (rs5918)* гена *ITGB3* с клиническими характеристиками, анатомическими особенностями и отдаленными неблагоприятными событиями после плановых эндоваскулярных коронарных вмешательств у пациентов с хронической ИБС.

Материал и методы. В исследование включены 364 пациента с хронической ИБС из регистра плановых ЧКВ, выполненных на базе НИИ кардиологии Томского НИМЦ в период с 2010 по 2017 гг. Ассоциацию полиморфных вариантов *rs5918* гена *ITGB3* с отдаленными (5-летними) неблагоприятными событиями оценивали с помощью анализа частот генотипов и показателя отношения шансов (ОШ). К неблагоприятным событиям относили смерть от сердечно-сосудистых и других причин, острый инфаркт миокарда (ИМ), острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) и сопутствующие онкологические заболевания.

Результаты. Частота выявленных генотипов составила: *TT* – 69,2%, *TC* – 28%, *CC* – 2,8%. Частоты аллелей *T* и *C* составили 83,2 и 16,8% от общего числа аллелей. Присутствие аллеля *T* ассоциировано с сопутствующими нарушениями углеводного обмена пациентов (ОШ = 1,502; ДИ [1,005–2,247]; *S* = 0,205; *p* = 0,047). Индекс коморбидности Charlson был выше в группе носителей минорного гомозиготного генотипа *CC* по сравнению с носителями аллеля *T* (группы *TC* + *TT*) (*Me* (*Q1–Q3*): 4 (3–5) vs 3 (2–4) соответственно, *p* = 0,025). Взаимосвязь полиморфизма *rs5918* гена *ITGB3* с отдаленными сердечно-сосудистыми неблагоприятными событиями и смертью от всех причин не выявлена. В присутствии минорного гомозиготного генотипа *CC* шансы сопутствующих онкологических заболеваний значительно увеличиваются (ОШ = 5,750; ДИ [1,359–24,335], *S* = 0,736, *p* = 0,035).

Заключение. Полиморфизм *rs5918* гена *ITGB3* ассоциирован с особенностями фенотипов пациентов с хронической ИБС, имеющих показания для плановых ЧКВ. Этими особенностями являются разная выраженность коморбидной патологии по индексу Charlson, частота нарушений углеводного обмена и онкологических заболеваний, а также тяжесть и локализация поражения коронарного русла, что может влиять на полноту реваскуляризации и отдаленный прогноз пациентов.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца; чрескожное коронарное вмешательство; полиморфизм *T1565C (rs5918)*; ген *ITGB3*; сопутствующие онкологические заболевания.

Финансирование: работа выполнена в рамках Государственного задания Министерства науки и высшего образования № 122020300040-0.

| | |
|----------------------------|---|
| Соответствие этики: | все пациенты, включенные в исследование, подписали информированное согласие. Исследование соответствует принципам Хельсинкской декларации и одобрено локальным комитетом по биомедицинской этике НИИ кардиологии Томского НИМЦ (протокол № 126 от 14.12.2008 г). |
| Для цитирования: | Налесник Е.О., Муслимова Э.Ф., Афанасьев С.А., Кавешников В.С., Трубачева И.А. Ассоциация полиморфизма <i>T1565C (rs5918)</i> гена <i>ITGB3</i> с клиническими характеристиками, анатомическими особенностями и отдаленными неблагоприятными событиями у пациентов с хронической ишемической болезнью сердца после плановых эндоваскулярных коронарных вмешательств. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2026;41(2):176–183. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2026-41-2-176-183 |

Association of the *T1565C (rs5918)* polymorphism of the *ITGB3* gene with clinical characteristics, anatomical features and long-term adverse events in patients with chronic coronary artery disease after elective endovascular coronary interventions

Nalesnik E.O., Muslimova E.F., Afanasiev S.A., Kaveshnikov V.S., Trubacheva I.A.

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC), 111a, Kievskaya str., Tomsk, 634012, Russian Federation

Abstract

Background. The *T1565C* (dbSNP ID: *rs5918*) polymorphism of the integrin gene (*ITGB3*) is a risk factor for many diseases such as coronary heart disease (CHD), venous thrombosis, and oncology.

The minor allele C is known to alter aspirin sensitivity and increase platelet aggregation, which may affect the incidence of cardiovascular complications after elective percutaneous coronary interventions (PCI).

Aim: To study the association of the *T1565C (rs5918)* polymorphism of the *ITGB3* gene with clinical characteristics, anatomical features and long-term adverse events after elective PCI in patients with chronic CHD.

Material and methods. The study included 364 patients with chronic CHD from a registry of elective PCI performed at the Research Institute of Cardiology of the Tomsk National Research Medical Center from 2010 to 2017. The association of polymorphic variants of *rs5918* of the *ITGB3* gene with long-term (5-year) adverse events was assessed using genotype frequency analysis and odds ratio (OR). Adverse events included death from cardiovascular and other causes, myocardial infarction (MI), stroke (CVA), and concomitant oncological diseases.

Results. The genotype frequencies were: *TT* – 69.2%, *TC* – 28%, *CC* – 2.8%. The frequencies of *T* and *C* alleles were 83.2% and 16.8%. The presence of the *T* allele was associated with concomitant carbohydrate metabolism disorders in patients (OR = 1.502; CI [1.005–2.247]; S = 0.205; *p* = 0.047). The Charlson comorbidity index was higher in the group of carriers of the minor homozygous *CC* genotype compared to carriers of the *T* allele (*TC* + *TT* groups) (*Me* (Q1–Q3); 4(3–5) vs 3(2–4), respectively, *p* = 0.025). No association was found between the *rs5918* polymorphism of the *ITGB3* gene and late adverse cardiovascular events and death from all causes. In the presence of the minor homozygous *CC* genotype, the chances of concomitant oncological diseases significantly increase (OR = 5.750; CI [1.359–24.335], S = 0.736, *p* = 0.035).

Conclusion. The *rs5918* polymorphism of the *ITGB3* gene is associated with phenotype-specific characteristics of patients with chronic coronary artery disease who are eligible for elective PCI. These characteristics include varying degrees of comorbidity (as measured by the Charlson index), the frequency of carbohydrate metabolism disorders and cancer, as well as the severity and location of coronary lesions, which may impact the completeness of revascularization and the long-term prognosis of these patients.

| | |
|---|---|
| Keywords: | ischemic heart disease; percutaneous coronary intervention; <i>T1565C (rs5918)</i> polymorphism; <i>ITGB3</i> gene; concomitant oncology. |
| Funding: | State Assignment of the Ministry of Science and Higher Education No. 122020300040-0. |
| Compliance with ethical standards: | all included patients provided informed consent. The research complied the principles of Helsinki Declaration and was approved by the local Biomedical Ethics Committee of Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC (Protocol 126, December 14, 2008). |

For citation:

Nalesnik E.O., Muslimova E.F., Afanasiev S.A., Kaveshnikov V.S., Trubacheva I.A. Association of the T1565C (rs5918) polymorphism of the ITGB3 gene with clinical characteristics, anatomical features and long-term adverse events in patients with chronic coronary artery disease after elective endovascular coronary interventions. *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2026;41(2):176–183. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2026-41-2-176-183>

Введение

Благодаря высокой безопасности, возможности облегчать симптомы заболевания и улучшать выживаемость при низком уровне осложнений чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) является распространенным методом реваскуляризации миокарда при лечении ишемической болезни сердца (ИБС) [1]. В последние годы меняется клинический профиль пациентов с ИБС, направляемых на плановые вмешательства. Пациенты становятся старше, при этом у них выше коморбидность, чаще встречаются мультифокальный атеросклероз, цереброваскулярные заболевания, сахарный диабет (СД), тяжелее проявления сердечной и почечной недостаточности [2, 3]. В этих условиях, с учетом увеличения количества ЧКВ у пациентов с многососудистым поражением коронарных артерий, для улучшения результатов вмешательств необходимо понимание изменившегося профиля перипроцедурного риска [4, 5]. Однако анализ клинических, анатомических, процедурных предикторов последующих неблагоприятных событий после плановых ЧКВ не в полной мере объясняет частоту острых и отдаленных сердечно-сосудистых осложнений и сохраняющийся остаточный риск в этой группе пациентов.

В связи с этим в последние десятилетия растет интерес к сердечно-сосудистой геномике [6]. Гликопротеин (GP) IIIa или бета-субъединица рецепторного комплекса адгезивного белка мембраны тромбоцитов GP IIb / IIIa (тромбоцитарного рецептора фибриногена) кодируется геном *ITGB3* и является поверхностным белком, который выявляется в различных тканях и участвует в передаче сигналов на клеточной поверхности и в клеточной адгезии [7]. Экзоны и интроны гена *ITGB3* содержат много полиморфных областей, одна из которых связана с сердечно-сосудистыми заболеваниями [8]. Этот однонуклеотидный полиморфизм (single nucleotide polymorphism – SNP) гена *ITGB3* в кодоне 33 экзона 2 (*T1565C*, dbSNP ID: *rs5918*) соответствует участку ДНК, где происходит замена тимина (Т) на цитозин (С) в позиции 1 565 (обозначается как генетический маркер *T1565C*). В результате аминокислота лейцин замещается на пролин в позиции 59 (*Leu59Pro*) белка *GPIIIa*, что изменяет его биохимические свойства [9].

Сообщалось, что данный SNP является фактором риска многих заболеваний, таких как инфаркт миокарда (ИМ) [10], СД 2-го типа [11], многих видов рака и их склонности к метастазированию [12]. Также было подтверждено, что тромбоциты, несущие субъединицу $\beta 3$ интегрина *allb $\beta 3$* с пролином в положении 33, характеризуются повышенным риском агрегации и измененной чувствительностью к аспирину, но не к клопидогрелу, а также повышенной агрегацией тромбоцитов на фоне различных агонистов [13]. Таким образом, потенциальная роль полиморфизма *1565 T>C (rs5918)* гена *ITGB3* как патогенетического фактора в возникновении серьезных неблагоприятных сердечных событий после ЧКВ представляет особый интерес, однако его влияние как в целом на

сердечно-сосудистые заболевания, так и на отдаленные исходы плановых ЧКВ в настоящее время остается неясным и требует изучения.

Цель исследования: изучить ассоциацию полиморфизма *T1565C (rs5918)* гена *ITGB3* с клиническими характеристиками, анатомическими особенностями и отдаленными неблагоприятными событиями после плановых эндоваскулярных коронарных вмешательств у пациентов с хронической ИБС.

Материал и методы

Было выполнено одноцентровое открытое проспективное когортное исследование, включавшее 364 пациента с хронической коронарной болезнью сердца, у которых имелись показания для плановой эндоваскулярной реваскуляризации миокарда [14] и которые были госпитализированы в НИИ кардиологии Томского НИМЦ. Критерием исключения были острый коронарный синдром (ОКС) и отсутствие информированного согласия пациента на участие в исследовании. Первичные конечные точки исследования: смерть от сердечно-сосудистых причин и смерть от всех причин в течение 5 лет после выполнения индексного ЧКВ. Вторичные конечные точки: частота отдаленных (5-летних) неблагоприятных событий, а именно ОКС, острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), клинически значимых кровотечений и впервые диагностированных онкологических заболеваний. При выполнении индексного вмешательства и после него все пациенты получали оптимальное медикаментозное лечение [15].

Для проведения генетического исследования в стационаре выполнялся забор 1 мл венозной крови в стерильную вакуумную систему с этилендиаминтетрауксусной кислотой. Из лейкоцитов периферической крови выделяли дезоксирибонуклеиновую кислоту с использованием лабораторного набора «Wizard Genomic DNA Purification Kit» (Promega, США). Далее методом полимеразной цепной реакции определяли полиморфные варианты *NSP Leu33Pro (rs5918)* гена *ITGB3* с использованием реактивов и праймеров коммерческого набора ООО НПФ «Литех» (Россия).

Сведения об отдаленных исходах заболевания были собраны у 356 пациентов посредством телефонных интервью и анализа медицинской документации через 5 лет после выполнения индексного ЧКВ и внесены в базу данных, зарегистрированную нами ранее [16].

Статистические расчеты выполняли в пакете Статистика 10. Для проверки нормальности распределения количественных показателей применяли критерий Колмогорова – Смирнова с поправкой Лиллиефорса. Количественные показатели представлены средним значением и стандартным отклонением ($M \pm SD$), медианой и межквартильным диапазоном, $Me (Q1–Q3)$. Для сравнения категориальных переменных в трех независимых группах использовали χ^2 -критерий Пирсона. Для сравнения количественных показателей в трех независимых группах

применяли критерий Краскела – Уоллиса, а также критерий Шеффе для коррекции множественности сравнений. Распределение частот генотипов исследуемых полиморфизмов на соответствие равновесию Харди – Вейнберга проверяли при помощи χ^2 -критерия Пирсона. Для анализа характера связи полиморфных вариантов Leu33Pro (rs5918) гена ITGB3 с частотой неблагоприятных событий после индексных ЧКВ определяли отношения шансов (ОШ) и их 95% доверительные интервалы (ДИ) по таблицам сопряженности. Критический уровень значимости р считали равным 0,05.

Результаты

Клинико-anamnestическая характеристика и результаты обследования пациентов, включенных в исследование, представлены в таблице 1.

Исходная характеристика поражения коронарного русла, согласно данным инвазивной коронарографии пациентов, включенных в исследование, и выполненных индексных плановых ЧКВ представлена в таблице 2.

Частота полиморфных вариантов и аллелей T 1565 C (rs5918) гена ITGB3 у пациентов, включенных в исследование, представлена в таблице 3 и соответствовала равновесию Харди – Вайнберга.

Ассоциации, выявленные при сравнении групп пациентов с различными генотипами и аллелями полиморфизма rs5918 гена ITGB3 по клинико-anamnestическим,

анатомическим и процедурным параметрам, приведены в таблице 4.

Для пациентов со стабильной ИБС, имеющих показания для плановой эндоваскулярной реваскуляризации миокарда, выявлена ассоциация аллеля T SNP T1565C (rs5918) гена ITGB3 с более частым исходным присутствием нарушений углеводного обмена (см. табл. 4). Однако более высокие значения индекса коморбидности Чарлсона и более низкий процент 10-летней выживаемости, рассчитанный по этому индексу, демонстрировали пациенты с гомозиготным минорным генотипом CC: Me (Q1–Q3) индекса коморбидности Charlson – 3 (2–4) для генотипов TT, TC и 4 (3–5) – для генотипа CC, $p = 0,025$; Me (Q1–Q3) 10-летней выживаемости по индексу Charlson (%) – 77(53–90) для генотипов TT, TC и 53 (21–77) для генотипа CC, $p = 0,049$. По остальным клинико-anamnestическим характеристикам пациентов, включенных в исследование, различий между исследуемыми подгруппами пациентов с генотипами полиморфизма rs5918 гена ITGB3 выявлено не было.

Также мы обнаружили ассоциацию особенностей анатомии поражения коронарного русла у пациентов с хроническим коронарным синдромом (ХКС), отобранных для проведения плановых ЧКВ, с SNP rs5918 гена ITGB3. Минорный гомозиготный генотип CC ассоциирован с более частым гемодинамически значимым поражением ствола ЛКА и более частым достижением полной рева-

Таблица 1. Клинико-anamnestические характеристики и исходные результаты исследования пациентов

Table 1. Clinical and anamnestic characteristics and baseline investigation results of patients

| Показатели | n = 364 |
|---|--------------------|
| Мужчины, n / % | 292 / 80 |
| Возраст, лет, M ± SD (min–max) | 57,7 ± 8,4 (32–81) |
| Индекс массы тела, Me (Q1–Q3) | 28,6 (26,2–31,7) |
| Курение, n / % | 259 / 71,1 |
| Отягощенная наследственность по сердечно-сосудистым заболеваниям, n / % | 166 / 46,4 |
| Артериальная гипертензия, n / % | 326 / 89,6 |
| Сахарный диабет, n / % | 85 / 23,4 |
| Нарушения углеводного обмена (сахарный диабет + НТГ), n / % | 161 / 44,2 |
| Перенесенное острое нарушение мозгового кровообращения, n / % | 24 / 6,6 |
| Фибрилляция предсердий, n / % | 48 / 13,2 |
| Заболевания почек (включая диабетическую нефропатию), n / % | 195 / 53,6 |
| Хроническая обструктивная болезнь легких, n / % | 46 / 12,6 |
| Язвенная болезнь, n / % | 101 / 27,8 |
| Онкология в анамнезе, n / % | 31 / 8,5 |
| Индекс коморбидности Charlson, баллы, Me (Q1–Q3) | 3 (2–4) |
| 10-летняя выживаемость по индексу Charlson, %, Me (Q1–Q3) | 77 (53–90) |
| Мультифокальный атеросклероз, n / % | 76 / 20,9 |
| Перенесенный инфаркт миокарда, n / % | 250 / 68,68 |
| Реваскуляризация миокарда в анамнезе, n / % | 116 / 31,9 |
| - ЧКВ | 88 / 24,2 |
| - операция КШ | 22 / 6 |
| - ЧКВ + операция КШ | 6 / 1,7 |
| Хроническая сердечная недостаточность, NYHA, n / % | |
| - 1-й ФК | 257 / 70,6 |
| - 2-й ФК | 98 / 26,9 |
| - 3-й ФК | 9 / 2,5 |
| Фракция выброса левого желудочка, %, Me (Q1–Q3) | 62 (56–66) |
| ИНЛС левого желудочка по ЭхоКГ, Me (Q1–Q3) | 1,1 (1–1,3) |
| СКФ, мл/мин/1,73 м ² , Me (Q1–Q3) | 86 (74–95) |
| СКФ ≤ 60 мл/мин/1,73 м ² , n / % | 34 / 9,6 |

Примечание: ИНЛС – индекс нарушения локальной сократимости, КШ – коронарное шунтирование, НТГ – нарушение толерантности к глюкозе, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, оцененная с помощью уравнения, разработанного Сотрудничеством по эпидемиологии хронического заболевания почек, ФК – функциональный класс, ЧКВ – чрескожные коронарные вмешательства, ЭхоКГ – эхокардиография, NYHA – стадии ХСН по функциональной классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца.

Таблица 2. Исходные характеристики поражения коронарного русла

Table 2. Baseline characteristics of coronary lesions

| Показатели | n = 364 |
|--|---------------|
| Число пораженных бассейнов коронарных артерий, n / % | |
| - 1 | 100 / 27,5 |
| - 2 | 125 / 34,3 |
| - 3 | 139 / 38,2 |
| Анатомия поражения коронарного русла, n / %: | |
| Ствол ЛКА | 21 / 5,8 |
| ПНА | 277 / 76,1 |
| ОА | 228 / 62,6 |
| ПКА | 249 / 68,4 |
| Сосуд-мишень, n / %: | |
| Ствол ЛКА | 11 / 3 |
| ПНА | 180 / 49,6 |
| ОА | 124 / 34,2 |
| ПКА | 166 / 45,7 |
| Index SYNTAX, Me (Q1–Q3) | 10,8 (7–16,5) |
| Index SYNTAX остаточный, Me (Q1–Q3) | 0(0–5) |
| Полная реваскуляризация, n / % | 216 / 59,3 |

Примечание: КИН – контраст-индуцированная нефропатия, ЛКА – левая коронарная артерия, ОА – огибающая артерия, ПКА – правая коронарная артерия ПНА – передняя нисходящая артерия, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ХТО – хроническая тотальная окклюзия.

Таблица 3. Частоты генотипов и аллелей полиморфизма *T1565C (rs5918)* гена *ITGB3*
Table 3. Frequency of genotypes and alleles of *T1565C (rs5918)* gene *ITGB3* polymorphism

| Ген | Мутация (полиморфизм) | Генотип, n = 364 | Частота генотипа, n / % | Частота аллеля | p |
|--------------|-----------------------|------------------|-------------------------|------------------------|------|
| <i>ITGB3</i> | <i>T 1565 C</i> | ТТ | 252 / 69,2% | T = 0,832 C = 0,168 | 0,93 |
| | | ТС | 102 / 28,0% | | |
| | | СС | 10 / 2,8% | | |

Примечание: p – уровень значимости, показывающий соответствие распределения частот генотипов равновесию Харди – Вайнберга.

Таблица 4. Ассоциация полиморфизма *rs5918* гена *ITGB3* с клиническими особенностями пациентов, анатомическими особенностями поражения коронарного русла и полнотой реваскуляризации миокарда после чрескожных коронарных вмешательств

Table 4. Association of *T1565C (rs5918)* gene *ITGB3* polymorphism with clinical characteristics of patients, anatomical features of coronary artery disease, and completeness of myocardial revascularization after PCI

| Клинические особенности пациентов | Отношение шансов | Доверительный интервал | Стандартная ошибка отношения шансов (S) | p |
|--|------------------|------------------------|---|-------|
| Ген <i>ITGB3</i> , рисковый аллель С Аллельная модель | | | | |
| Нарушения углеводного обмена (СД + НТГ) | 0,666 | [0,445–0,995] | 0,205 | 0,047 |
| Стеноз ствола ЛКА > 50% | 2,373 | [1,196–4,710] | 0,350 | 0,011 |
| Полная реваскуляризация при иЧКВ | 1,795 | [1,178–2,735] | 0,215 | 0,006 |
| Ген <i>ITGB3</i> , рисковый генотип СС, Рецессивная модель (ТТ+ТС / СС) | | | | |
| Стеноз ствола ЛКА > 50% | 8,000 | [1,908–33,538] | 0,731 | 0,015 |

Примечание: иЧКВ – индексное чрескожное коронарное вмешательство, НТГ – нарушение толерантности к глюкозе, ЛКА – левая коронарная артерия, СД – сахарный диабет.

скуляризации миокарда при индексном вмешательстве (см. табл. 4). Кроме того, в подгруппе пациентов с гомозиготным минорным генотипом СС было больше пациентов с присутствием гемодинамически значимого поражения передней нисходящей артерии (199 чел. (79%) vs 68 чел. (66,7%) vs 10 чел. (100%) в подгруппах с генотипами ТТ, ТС и СС соответственно, $p = 0,004$). Также исходно в этой подгруппе пациентов был статистически значимо выше индекс нарушения локальной сократимости левого желудочка по данным трансэхокардиальной ЭхоКГ (Me (Q1–Q3): 1,12 (1–1,38) vs 1 (1–1,23) vs 1,28 (1,1–1,5) в подгруппах с генотипами ТТ, ТС и СС соответственно, $p = 0,01$). По другим исходным показателям сократительной функции левого желудочка и поражения коронарного русла межгрупповых различий выявлено не было.

Частота отдаленных неблагоприятных событий через 5 лет после плановой эндоваскулярной реваскуляризации миокарда у пациентов с ХКС представлена в таблице 5. Подгруппы пациентов с вариантами Т/С гена *ITGB3* между собой существенно не различались.

Однако у пациентов с гомозиготным мутантным генотипом СС гена *ITGB3* значимо чаще выявлялись злокачественные онкологические заболевания, диагностированные как до ЧКВ, так и в последующие 5 лет проспективного наблюдения (33,3; 10 и 6,9% соответственно в подгруппах пациентов с генотипами СС, ТС и ТТ, $p = 0,02$). Ассоциация полиморфизма Т/С гена тромبوцитарного рецептора *GP1Ib / IIIa* фибриногена с сопутствующими злокачественными онкологическими заболеваниями (в том числе и вновь диагностированными

в течение 5 лет после индексного ЧКВ) представлена в таблице 6.

Обсуждение

В нашем исследовании частота минорного аллеля *C* SNP *rs5918* гена *ITGB3* составила 16,8%, что соответствует литературным данным. Так, И. Гончарова и соавт. [17] продемонстрировали, что распределение частот генотипов по полиморфному варианту *rs5918* гена *ITGB3* соответствует ожидаемому при равновесии Харди – Вайнберга, а частота редкого аллеля *PLA2* (аллель *C*) находится в пределах значений, полученных для европеоидных популяций, где они колеблются от 14 до 16,2%¹.

В группе пациентов со стабильной ИБС, имеющих показания для плановой эндоваскулярной реваскуляризации миокарда, нами выявлена ассоциация аллеля *T* SNP *rs5918* гена *ITGB3* с более частым присутствием сопутствующих нарушений углеводного обмена (ОШ = 1,502; 95% ДИ [1,005–2,247]; S = 0,205; *p* = 0,047) по сравнению с присутствием мутантного аллеля *C*. В клинических исследованиях было показано, что модуляция β3-интегрин при полиморфизме *Leu33Pro (rs5918)* связана с СД и диабетическими сосудистыми осложнениями [11]. Механизм этого наблюдения пока остается неясным. Однако известно, что важным фактором, который может изменить ответ на антиагрегантную терапию, является СД, который часто сосуществует с диабетическим висцеральным ожирением или гипертонией [18].

Кроме того, нами было показано, что исследуемый SNP *rs5918* гена *ITGB3* ассоциирован с выраженностью коморбидности пациентов. Индекс коморбидности Charlson был существенно выше в группе носителей мутантного гомозиготного генотипа *CC* по сравнению с носителями аллеля *T* (группы *TC* + *TT*). Это наблюдалось, несмотря на существенно меньшее число пациентов с нарушениями углеводного обмена в группе риска.

Теоретической основой ассоциации SNP *rs5918* гена *ITGB3* с частотой коморбидной патологии служит тот факт, что на тромбоцитах присутствуют два интегрин, включающих в себя субъединицу β3: интегрин αβ3 и αIIbβ3. Интегрин αIIbβ3 участвует в основном в агрегации тромбоцитов, но для интегрин αβ3 гемостатической функции в настоящее время не выявлено. Интегрин αβ3 – это рецептор, связывающий фибронектин и еще около 20 белков. Его экспрессируют различные клетки, включая эндотелиальные, гладкомышечные клетки и фибробласты. Этот рецептор регулирует ремоделирование внеклеточного матрикса, участвуя в процессах миграции, инвазии, ангиогенеза, заживления ран, фиброза и хронического воспаления [19].

Нами показана ассоциация SNP *rs5918* гена *ITGB3* с особенностями поражения коронарного русла. Минорный гомозиготный генотип *CC* был ассоциирован с более частым гемодинамически значимым поражением ствола ЛКА и передней нисходящей артерии, что сочеталось с более частым достижением полной реваскуляризации миокарда. Худшая реваскуляризация после индексного вмешательства в группе пациентов с присутствием дикого аллеля *T*, вероятнее всего, является следствием многососудистого характера поражения коронарных артерий у этих пациентов на фоне большей частоты нарушений углеводного обмена.

Ассоциация исследуемого полиморфизма с отдаленными (5-летними) сердечно-сосудистыми осложнениями в нашем исследовании не была подтверждена, возможно, из-за недостаточного числа случаев наблюдения пациентов с минорным аллелем *C* варианта *T/C* гена *ITGB3* и небольшого числа случаев неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в данной популяции пациентов, что является ограничением данного исследования.

Интересным результатом нашей работы явилась выявленная взаимосвязь изучаемого полиморфизма с ча-

Таблица 5. Отдаленные неблагоприятные события, развившиеся в течение 5 лет после индексного чрескожного коронарного вмешательства

Table 5. Remote adverse events developed within 5 years after index PCI

| Отдаленные неблагоприятные события | Генотип <i>TT</i> , <i>n</i> = 247 | Генотип <i>TC</i> , <i>n</i> = 100 | Генотип <i>CC</i> , <i>n</i> = 9 | <i>p</i> |
|---|------------------------------------|------------------------------------|----------------------------------|----------|
| Смерть от сердечно-сосудистых причин, <i>n</i> / % | 11 / 4,5 | 5 / 5 | 1 / 11,1 | 0,72 |
| Смерть от всех причин, <i>n</i> / % | 13 / 5,3 | 9 / 9 | 1 / 11,1 | 0,40 |
| Острый инфаркт миокарда, <i>n</i> / % | 17 / 6,9 | 9 / 9 | 1 / 11,1 | 0,74 |
| Острое нарушение мозгового кровообращения, <i>n</i> / % | 16 / 6,5 | 3 / 3 | 0 / 0 | 0,24 |
| Кровотечение, <i>n</i> / % | 7 / 2,8 | 5 / 5 | 0 / 0 | 0,46 |
| Тромбоз стентов, <i>n</i> / % | 26 / 10,6 | 8 / 8 | 1 / 11,1 | 0,75 |
| Рестеноз стентов (более 40% просвета), <i>n</i> / % | 48 / 19,4 | 14 / 14 | 1 / 11,1 | 0,42 |

Таблица 6. Ассоциация полиморфизма *rs5918* гена *ITGB3* с выявленной сопутствующей онкологической патологией

Table 6. Association of *T1565C (rs5918)* gene *ITGB3* polymorphism with concomitant oncology diseases

| Коморбидность | Отношение шансов | Доверительный интервал | Стандартная ошибка отношения шансов | <i>p</i> |
|---|------------------|------------------------|-------------------------------------|----------|
| Ген <i>ITGB3</i> , рисковый аллель <i>C</i> , Аллельная модель (<i>T/C</i>) | | | | |
| Сопутствующие злокачественные онкологические заболевания | 2,040 | [1,102–3,775] | 0,314 | 0,021 |
| Ген <i>ITGB3</i> , рисковый генотип <i>CC</i> , Рецессивная модель (<i>TT+TC / CC</i>) | | | | |
| Сопутствующие злокачественные онкологические заболевания | 5,750 | [1,359–24,335] | 0,736 | 0,035 |

¹ База данных The National Center for Biotechnology Information (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>).

стотой исходных и вновь диагностированных в течение 5 лет после индексного ЧКВ злокачественных онкологических заболеваний, что не противоречит литературным данным. Так, F. Liu и соавт. документально подтвердили высокую экспрессию интегринов при различных типах рака и их многочисленные функции в онкогенезе [20]. S. Stremitzer и соавт. [21] показали, что пациенты с генотипом *CC* SNP *rs5918* имели значительно более короткую выживаемость по сравнению с пациентами с генотипами *TT* или *TC* при резецированном колоректальном раке, осложненном метастазированием в головной мозг (ОШ = 2,72; 95% ДИ [1,14–6,48], $p = 0,024$). Это исследование впервые показало, что варианты SNP *rs5918*, участвующие в миграции, инвазии и адгезии раковых клеток, а также разрушении гематоэнцефалического барьера, предсказывают восприимчивость к метастазированию и клинический исход у пациентов с этим типом рака.

Таким образом, полиморфизм *rs5918* гена тромбоцитарного рецептора GPIIb/IIIa фибриногена у пациентов с хронической ИБС, имеющих показания для плановой эндоваскулярной реваскуляризации миокарда, ассоциирован с профилем коморбидной патологии, степенью и локализацией поражения коронарного русла. Данные особенности могут оказывать влияние на отдаленный прогноз пациентов с ИБС после планового ЧКВ. Необходимы дополнительные исследования для уточнения степени этого влияния и его механизмов.

Ограничения

Представленная работа имеет ряд ограничений. Прежде всего, это связано с малочисленностью группы с минорным гомозиготным генотипом *CC*, которая представлена 10 пациентами. Малое число пациентов в одной из групп не дает возможности провести многофакторный анализ, делает полученные результаты статистически нестабильными и позволяет рассматривать их преимущественно как гипотезообразующие.

Выводы

1. Частота генотипов полиморфизма *rs5918* гена *ITGB3* в группе пациентов с хронической ИБС, имеющих показания к эндоваскулярной реваскуляризации миокарда, составила: *TT* – 69,2%; *TC* – 28%; *CC* – 2,8%. Частота аллелей: *T* – 83,2%; *C* – 16,8%, что соответствует равновесию Харди – Вайнберга.

2. По данным однофакторного анализа, в группе пациентов с хронической ИБС, имеющих показания к эндоваскулярной реваскуляризации миокарда, присутствие дикого аллеля *T* увеличивает шансы сопутствующих нарушений углеводного обмена в 1,5 раза (ОШ = 1,502; 95% ДИ [1,005–2,247]; $S = 0,205$; $p = 0,047$) по сравнению с присутствием мутантного аллеля *C*. Однако индекс коморбидности Charlson на 33,3% выше в группе носителей мутантного гомозиготного генотипа *CC* по сравнению с носителями аллеля *T* (*TC*+*CC*).

3. Выявлена ассоциация полиморфизма *rs5918* гена *ITGB3* с сопутствующими злокачественными заболеваниями. Присутствие минорного аллеля *C* в 2 раза увеличивает шансы наличия у пациентов сопутствующей онкологической патологии, а гомозиготного генотипа *CC* – в 5,7 раза.

Литература / References

1. Maron D.J., Hochman J.S., Reynolds H.R. et al.; ISCHEMIA Research Group. Initial Invasive or Conservative Strategy for Stable Coronary Disease. *N. Engl. J. Med.* 2020;382(15):1395–1407. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1915922>
2. Вершинина Е.О., Репин А.Н., Рябова Т.Р. Влияние мультифокального атеросклероза на ближайшие и отдаленные результаты планового эндоваскулярного лечения ишемической болезни сердца. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины.* 2014;29(3):87–93. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2014-29-3-87-93>
Vershina E.O., Repin A.N., Ryabova T.R. The impact of multifocal atherosclerosis on the early and late outcomes of elective endovascular treatment of ischemic heart disease. *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine.* 2014;29(3):87–93. (In Russ.) <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2014-29-3-87-93>
3. Nguyen M.T., Ali A., Ngo L. et al. Thirty-day unplanned readmissions following elective and acute percutaneous coronary intervention. *Heart Lung Circ.* 2023;32(5):619–628. <https://doi.org/10.1016/j.hlc.2023.02.013>
4. Налесник Е.О., Репин А.Н. Оценка риска отдаленных смертельных сердечно-сосудистых событий у пациентов с хроническим коронарным синдромом после эндоваскулярной реваскуляризации миокарда. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний.* 2022;11(3):40–50. <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2022-11-3-40-50>
Nalesnik E.O., Repin A.N. Risk assessment of remotely fatal cardiovascular events after elective percutaneous coronary intervention. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases.* 2022;11(3):40–50. (In Russ.) <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2022-11-3-40-50>
5. Yager N., Schulman-Marcus J., Torosoff M. Coronary anatomy and comorbidities impact on elective PCI outcomes in left main and multivessel coronary artery disease. *Catheter Cardiovasc. Interv.* 2021;98(3):436–444. <https://doi.org/10.1002/ccd.29368>
6. Zhao Y., Tu X. Editorial for the Molecular Genetics and Genomics of Metabolic Disorders in Cardiovascular and Cerebrovascular Diseases Special Issue: June 2023. *Genes (Basel).* 2023;14(8):1568. <https://doi.org/10.3390/genes14081568>
7. Bachmann M., Kukkurainen S., Hytönen V.P., Wehrle-Haller B. Cell Adhesion by Integrins. *Physiological Reviews.* 2019;99(4):1655–1699. <https://doi.org/10.1152/physrev.00036.2018>
8. Khatami M., Heidari M.M., Soheilifar S. Common *rs5918* (*PIA1/A2*) polymorphism in the *ITGB3* gene and risk of coronary artery disease. *Archives of Medical Science – Atherosclerotic Diseases.* 2016;1(1):e9–e15. <https://doi.org/10.5114/amsad.2016.59587>
9. Todinova S., Komsa-Penkova R., Krumova S. et al. *PIA2* Polymorphism in Glycoprotein IIb/IIIa Modulates the Morphology and Nanomechanics of Platelets. *Clin. Appl. Thromb. Hemost.* 2017;23(8):951–960. <https://doi.org/10.1177/1076029616687847>
10. Sheikhhvatani M., Boroumand M.A., Behmanesh M. Integrin Beta-3 gene polymorphism and risk for myocardial infarction in premature coronary disease. *Iran J. Biotechnol.* 2019;17(2):e1921. <https://doi.org/10.21859/ijb.1921>
11. Tschoepe D., Menart B., Ferber P. et al. Genetic variation of the platelet-surface integrin *GPIIb-IIIa* (*PIA1/A2-SNP*) shows a high association with Type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia.* 2003;46(7):984–989. <https://doi.org/10.1007/s00125-003-1132-6>
12. Wang G., Wang D., Sun M. et al. Identification of prognostic and immune-related gene signatures in the tumor microenvironment of endometrial cancer. *Int. Immunopharmacol.* 2020;88:106931. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.106931>
13. Cooke G.E., Liu-Stratton Y., Ferketich A.K. et al. Effect of platelet antigen polymorphism on platelet inhibition by aspirin, clopidogrel, or their combination. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006;47(3):541–546. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2005.09.034>
14. Барбараш О.Л., Карпов Ю.А., Кашталп В.В. и др. Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал.* 2020;25:4076. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-4076>
Barbarash O. L., Karpov Yu. A., Kashtalap V.V. et al. 2020 Clinical practice guidelines for stable coronary artery disease. *Russian Journal of Cardiology.* 2020;25:4076. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-4076>
15. Neumann F.J., Sousa-Uva M., Ahlsson A. et al.; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur. Heart J.* 2019;40(2):87–165. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy394>

16. Налесник Е.О., Сваровская А.В., Репин А.Н., Трубачева И.А. База данных 5-летнего наблюдения за пациентами с хроническим коронарным синдромом и выполненными плановыми чрескожными коронарными вмешательствами. Свидетельство о регистрации № 2024621119. Дата регистрации: 14.03.2024.
Nalesnik E.O., Svarovskaya A.V., Repin A.N., Trubacheva I.A. A 5-year follow-up database of patients with chronic coronary syndrome who underwent elective percutaneous coronary interventions. Certificate of registration No. 2024621119. Date of registration: March 14, 2024. (RU).
17. Гончарова И.А., Бабушкина Н.П., Минайчева Л.И. и др. Распространенность аллелей полиморфных вариантов *Leu33Pro* и *Leu66Arg* гена *ITGB3* у жителей Сибирского региона. *Генетика*. 2013;49(8):1008–1012. <https://doi.org/10.7868/S0016675813070059>
Goncharova I.A., Babushkina N.P., Minaycheva L.I. et al. Prevalence of Alleles of Polymorphic Variants *Leu33Pro* and *Leu66Arg* Gene *ITGB3* among Inhabitants of Siberia. *Genetics*. 2013;49(8):1008–12. (In Russ.). <https://doi.org/10.7868/S0016675813070059>
18. Patrono C., Rocca B. Type 2 Diabetes, Obesity, and Aspirin Responsiveness. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2017;69(6):613–615. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.11.049>
19. Janus-Bell E., Mangin P.H. The relative importance of platelet integrins in hemostasis, thrombosis and beyond. *Haematologica*. 2023;108(7):1734–1747. <https://doi.org/10.3324/haematol.2022.282136>
20. Liu F., Wu Q., Dong Z., Liu K. Integrins in cancer: Emerging mechanisms and therapeutic opportunities. *Pharmacol. Ther.* 2023;247:108458. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2023.108458>
21. Stremitzer S., Berghoff A.S., Volz N.B. et al. Genetic variants associated with colorectal brain metastases susceptibility and survival. *Pharmacogenomics J.* 2017;17(1):29–35. <https://doi.org/10.1038/tj.2015.86>

Информация о вкладе авторов

Налесник Е.О. – концепция и дизайн исследования, получение данных, их анализ и интерпретация; написание черновика рукописи и переработка статьи; Муслимова Э.Ф. – получение данных, их анализ и интерпретация; Афанасьев С.А. – правка и одобрение версии рукописи, подаваемой в журнал; Кавешников В.С. – правка и одобрение версии рукописи, подаваемой в журнал; Трубачева И.А. – правка и одобрение версии рукописи, подаваемой в журнал, переработка статьи.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Сведения об авторах

Налесник Елена Олеговна, канд. мед. наук, научный сотрудник, лаборатория регистров сердечно-сосудистых заболеваний, высокотехнологических вмешательств и телемедицины, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, Россия, e-mail: oliver@cardio-tomsk.ru; <http://orcid.org/0000-0002-2665-9108>.

Муслимова Эльвира Фаритовна, канд. мед. наук, научный сотрудник, лаборатория молекулярно-клеточной патологии и генодиагностики, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, Россия, e-mail: muslimova@cardio-tomsk.ru; <http://orcid.org/0000-0001-7361-2161>.

Афанасьев Сергей Александрович, д-р мед. наук, профессор, заведующий лабораторией молекулярно-клеточной патологии и генодиагностики, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, Россия, e-mail: tursky@cardio-tomsk.ru; <http://orcid.org/0000-0001-6066-3998>.

Кавешников Владимир Сергеевич, канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник, исполняющий обязанности заведующего лабораторией регистров сердечно-сосудистых заболеваний, высокотехнологических вмешательств и телемедицины, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, Россия, e-mail: kv@cardio-tomsk.ru; <http://orcid.org/0000-0002-0211-4525>.

Трубачева Ирина Анатольевна, д-р мед. наук, исполняющий обязанности заведующего отделом популяционной кардиологии, заместитель директора по научно-организационной работе НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, Россия, e-mail: tia@cardio-tomsk.ru; <http://orcid.org/0000-0003-1063-7382>.

Поступила 31.03.2026;
рецензия получена 20.05.2026;
принята к публикации 03.06.2026.

Information on author contributions

Nalesnik E.O. – study concept and design, data acquisition, analysis, and interpretation; drafting and revision; Muslimova E.F. – data acquisition, analysis, and interpretation; Afanasyev S.A. – editing and approval of the manuscript; Kaveshnikov V.S. – editing and approval of the manuscript; Trubacheva I.A. – editing and approval of the manuscript, manuscript revision.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

Information about the authors

Elena O. Nalesnik, Cand. Sci. (Med.), Research Scientist, Laboratory of Cardiovascular Disease Registries, High-Tech Interventions, and Telemedicine, Cardiology Research Institute, Tomsk NRCM, Tomsk, Russia, e-mail: oliver@cardio-tomsk.ru; <http://orcid.org/0000-0002-2665-9108>.

Elvira F. Muslimova, Cand. Sci. (Med.), Research Scientist, Laboratory of Molecular Cell Pathology and Genodiagnosics, Cardiology Research Institute, Tomsk NRCM, Tomsk, Russia, e-mail: muslimova@cardio-tomsk.ru; <http://orcid.org/0000-0001-7361-2161>.

Sergej A. Afanasiev, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Laboratory of Molecular Cell Pathology and Genodiagnosics, Cardiology Research Institute, Tomsk NRCM, Tomsk, Russia, e-mail: tursky@cardio-tomsk.ru; <http://orcid.org/0000-0001-6066-3998>.

Vladimir S. Kaveshnikov, Cand. Sci. (Med.), Leading Research Scientist, Acting Head of the Laboratory of Cardiovascular Disease Registries, Cardiology Research Institute, Tomsk NRCM, Tomsk, Russia, e-mail: kv@cardio-tomsk.ru; <http://orcid.org/0000-0002-0211-4525>.

Irina A. Trubacheva, Dr. Sci. (Med.), Acting Head of the Department of Population Cardiology, Deputy Director for Scientific and Organizational Work, Cardiology Research Institute, Tomsk NRCM, Tomsk, Russia, e-mail: tia@cardio-tomsk.ru; <http://orcid.org/0000-0003-1063-7382>.

Received 31.03.2026;
review received 20.05.2026;
accepted for publication 03.06.2026.