



УДК 616.1

DOI 10.17802/2306-1278-2026-15-4-6-21

АССОЦИАЦИЯ ПОЛИМОРФИЗМА *T1565C (RS5918)* ГЕНА ИНТЕГРИНА БЕТА-3 (*ITGB3*) С ХАРАКТЕРИСТИКАМИ ВМЕШАТЕЛЬСТВ, ПЕРИПРОЦЕДУРНЫМИ ОСЛОЖНЕНИЯМИ И ОТДАЛЕННЫМ ПРОГНОЗОМ ПОСЛЕ ПЛАНОВОЙ ЭНДОВАСКУЛЯРНОЙ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ МИОКАРДА

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

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», «Научно-исследовательский институт кардиологии», пер. Кооперативный 5, Томск, Российская Федерация, 634012

Основные положения

- В группе пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца, имеющих показания для плановых чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ), присутствие аллеля *1565T* гена *ITGB3* ассоциировано с сопутствующими нарушениями углеводного обмена, многососудистым характером поражения коронарных артерий, имплантацией 2 и более стентов и более редким достижением полной реваскуляризации миокарда во время индексного ЧКВ.
- Присутствие минорного аллеля *1565C* и гомозиготного генотипа *1565CC* ассоциировано с большей коморбидностью пациентов, особенностями поражения коронарного русла в виде более частого гемодинамически значимого поражения ствола левой коронарной артерии, передней нисходящей артерии, более частым достижением полной реваскуляризации миокарда и более низким значением остаточного индекса SYNTAX при имплантации меньшего количества стентов во время индексного вмешательства, а также с более частым развитием острого перипроцедурного повреждения почек, как осложнения планового ЧКВ, и более выраженным снижением функции почек в отдаленный период.

Цель

Изучить ассоциацию полиморфизма *T1565C (rs5918)* гена *ITGB3* с характеристиками вмешательств, перипроцедурными осложнениями и отдаленным прогнозом пациентов после плановой эндоваскулярной реваскуляризации миокарда.

Материалы и методы

У 364 пациентов, которым было выполнено плановое чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ), определили полиморфные варианты *T1565C (rs5918)* гена *ITGB3*, изучили особенности поражения коронарного русла и выполненных вмешательств, а также оценили частоту острых осложнений, отдаленных (5-летних) неблагоприятных событий и динамику функции почек в отдаленный период в группах пациентов с различными генотипами полиморфизма *rs5918* гена *ITGB3*. Для оценки ассоциации данного полиморфизма с конечными точками использовали таблицы сопряженности с расчетом ОШ.

Результаты

Минорный аллель *1565C* и генотип *1565CC* ассоциированы с более частыми гемодинамически значимыми стенозами ствола левой коронарной артерии (4,4, 6,9 и 30% в группах ТТ, ТС и СС, соответственно, $p = 0,003$) и передней нисходящей артерии (79, 66,7 и 100% в группах ТТ, ТС и СС, соответственно, $p = 0,01$), более частым достижением полной реваскуляризации миокарда (54,4, 70,6, 70% в группах ТТ, ТС и СС, соответственно, $p = 0,01$) и более низкий остаточный индекс SYNTAX ($4,1 \pm 6,7$ (0–43,5); $2,9 \pm 6,2$ (0–28,5) и $2,4 \pm 4,6$ (0–14) в группах ТТ, ТС и СС, соответственно, $p = 0,02$) при имплантации меньшего количества стентов. Кроме того, выявлена ассоциация минорного генотипа *1565CC* с острым перипроцедурным повреждением почек (ОШ 7 200; 95% ДИ [1,827–28,379], $p = 0,011$) и ухудшением функции почек через 5 лет после индексного ЧКВ (скорость клубочковой фильтрации ≤ 60 мл/мин/1,73 м² у 19, 36 и 40% в группах ТТ, ТС и СС, соответственно, $p = 0,04$).

Для корреспонденции: Елена Олеговна Налесник, oliver@cardio-tomsk.ru; адрес: пер. Кооперативный 5, Томск, Российская Федерация, 634012

Corresponding author: Elena O. Nalesnik, oliver@cardio-tomsk.ru; address: 5, Kooperativny Ln., Tomsk, Russian Federation, 634012

Заключение	В условиях применения двойной антиагрегантной терапии, подобранной с учетом остаточной реактивности тромбоцитов по данным агрегатограммы, не выявлено ассоциации полиморфизма <i>T1565C (rs5918)</i> гена <i>ITGB3</i> с острым перипроцедурным повреждением миокарда и отдаленными сердечно-сосудистыми осложнениями. Полиморфизм <i>T1565C (rs5918)</i> ассоциирован с острым перипроцедурным повреждением почек и снижением почечной функции в отдаленный период.
Ключевые слова	Стабильная ишемическая болезнь сердца • Плановое чрескожное коронарное вмешательство • Полиморфизм <i>T1565C (rs5918)</i> гена <i>ITGB3</i> • Острое перипроцедурное повреждение почек

Поступила в редакцию: 24.06.2026; поступила после доработки: 02.07.2026; принята к печати: 24.07.2026

ASSOCIATION OF THE *T1565C (RS5918)* POLYMORPHISM IN THE INTEGRINE-B3 (*ITGB3*) GENE WITH INTERVENTION CHARACTERISTICS, PERIPROCEDURAL COMPLICATIONS, AND LONG-TERM PROGNOSIS AFTER PLANNED ENDOVASCULAR MYOCARDIAL REVASCULARIZATION

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

Cardiology Research Institute, Federal State Budgetary Scientific Institution “Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences”, 5, Kooperativny Ln., Tomsk, Russian Federation, 634012

Highlights

- Polymorphism *rs5918* in the *ITGB3* gene is associated with procedural features, acute complications and long-term prognosis after elective endovascular myocardial revascularization. In the group of patients with stable coronary artery disease who have indications for elective PCI, the presence of the T allele is associated with concomitant carbohydrate metabolism disorders, multivessel coronary artery disease, implantation of 2 or more stents, and a lower rate of achieving complete myocardial revascularization during index PCI.
- The presence of the minor allele C and the homozygous genotype CC is associated with greater comorbidity in patients, features of coronary atherosclerosis in the form of more frequent hemodynamically significant lesions of the left main coronary artery and anterior descending artery, more frequent achievement of complete myocardial revascularization and a lower value of the residual SYNTAX index with the implantation of a smaller number of stents during the index intervention. In the recessive model (TT + TC/CC), the presence of the minor homozygous CC genotype increased the odds of developing periprocedural AKI by 7.2 times (OR 7.200; 95% CI [1.827–28.379], $p = 0.011$). Five years after the index PCI, patients with the minor C allele had worse renal function than those with the T allele (GFR ≤ 60 ml/min/1.73 m² in 19%, 36%, and 40% of patients in the groups with the TT, TC, and CC genotypes, respectively, $p = 0.04$).

Aim	To study the association of the <i>T1565C (rs5918)</i> polymorphism in the <i>ITGB3</i> gene with the characteristics of interventions, periprocedural complications and long-term prognosis of patients after elective endovascular myocardial revascularization.
Methods	Polymorphic variants of the single nucleotide polymorphism <i>T1565C (rs5918)</i> in the <i>ITGB3</i> gene were identified in 364 patients undergoing elective PCI. We studied the characteristics of coronary artery disease and the interventions performed, and also assessed the frequency of acute complications, late (5-year) adverse events, and the dynamics of renal function in the acute and late periods in groups of patients with different genotypes of the <i>rs5918</i> polymorphism in the <i>ITGB3</i> gene. Contingency tables and odds ratio (OR) calculations were used to assess the association of this polymorphism with endpoints.
Results	The minor allele <i>1565C</i> and the <i>1565CC</i> of the polymorphism <i>T1565C (rs5918)</i> in the <i>ITGB3</i> gene genotype are associated with more frequent hemodynamically significant stenosis of the left main coronary artery (4.4, 6.9 and 30% in the TT,

TC and CC groups, respectively, $p = 0.003$) and the anterior descending artery (79, 66.7 and 100% in the TT, TC and CC groups, respectively, $p = 0.01$), more frequent achievement of complete myocardial revascularization (54.4, 70.6, 70% in the TT, TC and CC groups, respectively, $p = 0.01$) and a lower residual SYNTAX index (4.1 ± 6.7 (0–43.5); 2.9 ± 6.2 (0–28.5) and 2.4 ± 4.6 (0–14) in the TT, TC and CC groups, respectively, $p = 0.02$) with implantation of a smaller number of stents. In addition, an association was found between the minor 1565CC genotype with acute periprocedural kidney injury (OR 7.200; 95% CI [1.827–28.379], $p = 0.011$) and deterioration of renal function 5 years after index PCI (SCF ≤ 60 ml/min/1.73 m² in 19, 36 and 40% in the TT, TC and CC groups, respectively, $p = 0.04$).

Conclusion

Under conditions of dual antiplatelet therapy, selected taking into account the residual platelet reactivity according to the aggregogram data, no association was found between the *T1565C* (*rs5918*) polymorphism in the *ITGB3* gene and acute periprocedural myocardial injury and long-term cardiovascular complications. Polymorphism *rs5918* in the *ITGB3* gene is associated with acute periprocedural kidney injury and decreased renal function in the late period.

Keywords

Keywords: Stable coronary artery disease • Elective percutaneous coronary intervention • *T1565C* (*rs5918*) polymorphism in the *ITGB3* gene • Acute periprocedural kidney injury

Received: 24.06.2026; received in revised form: 02.07.2026; accepted: 24.07.2026

Список сокращений

АДФ	– аденозиндифосфат	ОНМК	– острое нарушение мозгового кровообращения
ДААТ	– двойная антиагрегантная терапия	ОПП	– острое повреждение почек
ДИ	– доверительный интервал	ОШ	– отношение шансов
ИБС	– ишемическая болезнь сердца	ПНА	– передняя нисходящая артерия
ИМ	– инфаркт миокарда	СКр	– сывороточный креатинин
КСФ	– кардиоспецифические ферменты	СКФ	– скорость клубочковой фильтрации
КФК-МВ	– МВ фракция креатинфосфокиназы	ХБП	– хроническая болезнь почек
ЛКА	– левая коронарная артерия	ХС-ЛПНП	– холестерин липопротеидов низкой плотности
ОКС	– острый коронарный синдром	ЧКВ	– чрескожное коронарное вмешательство

Введение

Чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) уже более 50 лет является успешным методом лечения пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС). Эта процедура может привести к ряду осложнений, однако имеет доказанные преимущества при определенных клинических условиях, к которым прежде всего относится острый коронарный синдром (ОКС), однососудистое поражение коронарного русла, индекс SYNTAX менее 22 и противопоказания для коронарного шунтирования [1]. В последние годы число плановых ЧКВ стало несколько снижаться, так как рандомизированные контролируемые исследования и последующие метаанализы не смогли проиллюстрировать статистически значимое прогностическое преимущество ЧКВ в предотвращении инфаркта миокарда (ИМ) или сердечно-сосудистой смертности у пациентов со стабильной ИБС [2, 3], но все еще остается высоким. Так в работе Derington С. с соавторами, опубликованной в 2020 г., при анализе административных баз данных системы оказания

медицинской помощи в штате Колорадо США за период с 2015 по 2016 гг., плановыми оказались 19% процедур [4].

Остаточный риск перипроцедурных осложнений и отдаленных неблагоприятных исходов после плановых ЧКВ в условиях применения оптимальной медикаментозной терапии не объясняется в полной мере анализом клинико-анатомических и процедурных факторов [5, 6]. Это заставляет искать новые, в том числе генетические предикторы и биомаркеры, ассоциированные с прогрессированием сердечной и почечной недостаточности, отдаленной сердечно-сосудистой и общей смертностью у пациентов после реваскуляризации миокарда.

Тромбоциты играют важную роль в патофизиологии атеротромбоза и ОКС [7], риски которых возрастают при выполнении реваскуляризации миокарда. Комплекс гликопротеин (или интегрин) альфаIIb-beta3 (GrIIb-IIIa или ITGB3) представляет собой рецептор мембраны тромбоцитов и участвует в процессах тромбоцитарной адгезии, агрегации и формировании тромба за счет высоко-

аффинного связывания фибриногена [8]. Однонуклеотидный полиморфизм (SNP) *rs5918* (*T1565C*, *GpIIIa-PLA1/PLA2*) приводит к чередованию аминокислот лейцина (PLA1) и пролина (PLA2) в положении 33 пептидной цепи GpIIIa [9]. В экспериментальных работах было показано, что изоформа PLA2 связана с конформационными изменениями в ITGB3, которые могут оказывать влияние на наномеханику тромбоцитов, а также на сигнальные пути, запуская тромбоцитарные события [10]. Клинические данные свидетельствуют о том, что минорный аллель C SNP *rs5918*, кодирующий выработку GpIIIa-PLA2, является аллелем риска ИМ и ишемического инсульта [11, 12]. Однако существуют разногласия относительно возможной ассоциации полиморфизмов генов тромбоцитов и повышенного сердечно-сосудистого риска [13]. Таким образом, потенциальная роль полиморфизма *T1565C* (*rs5918*) гена *ITGB3* как патогенетического фактора в возникновении серьезных неблагоприятных сердечных событий после ЧКВ представляет особый интерес, в частности из-за широко обсуждаемого участия этого полиморфизма в формировании резистентности к антиагрегантной терапии [14].

Цель исследования – изучить ассоциацию полиморфизма *T1565C* (*rs5918*) гена *ITGB3* с характеристиками вмешательств, перипроцедурными осложнениями и отдаленным прогнозом пациентов после плановой эндоваскулярной реваскуляризации миокарда.

Материал и методы

В одноцентровое открытое ретроспективное когортное исследование включено 364 пациента, госпитализированных в отделения НИИ кардиологии Томского НИМЦ с 2013 по 2017 г. для выполнения плановых ЧКВ. Критерием включения была хроническая ИБС с показаниями для эндоваскулярной реваскуляризации миокарда [15]. ОКС с показаниями для экстренной ЧКВ был критерием исключения. Генетическое исследование было одобрено локальным этическим комитетом НИИ кардиологии Томского научного центра Сибирского отделения Российской Академии Медицинских наук (№ 101 от 15.01.2013 г.). Регистрация отдаленных исходов плановых ЧКВ выполнялась в рамках темы Государственного задания № 122020300040-0 после одобрения локальным комитетом по биомедицинской этике НИИ кардиологии Томского НИМЦ (протокол № 211 от 15 марта 2021 г.). Все пациенты предоставили письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Стратегия процедуры и тип используемого стента оставались на усмотрение лечащего врача и оперирующего ангиохирурга. ЧКВ выполнялась согласно существующей практике. При выполне-

нии индексного вмешательства и после него пациенты получали оптимальное медикаментозное лечение [1]. Все пациенты, включенные в исследование, получали ацетилсалициловую кислоту в дозе 75–150 мг/сутки. Второй антиагрегантный препарат был назначен при поступлении в стационар или перед ЧКВ в нагрузочной дозе (клопидогрел 300 мг или тикагрелор 180 мг) не менее чем за 24 часа до процедуры для тех, кто не получал двойную антиагрегантную терапию (ДААТ). В качестве поддерживающей терапии использовались клопидогрел 75 мг/сутки или тикагрелор 90 мг/два раза в день.

Остаточную реактивность тромбоцитов на фоне ДААТ определяли накануне индексного ЧКВ с помощью теста индуцированной агрегации тромбоцитов методом оптической агрегометрии с использованием оригинальных реактивов на приборе AggRAM («Helena Laboratories», Великобритания). Индукторами агрегации служили аденозиндифосфат (АДФ) в концентрации 5 мкМ и эпинефрин в концентрации 0,2 мкМ. За 0 агрегации принимали оптическую плотность обогащенной тромбоцитами плазмы, за 100% агрегации – бедной тромбоцитами плазмы. Степень агрегации тромбоцитов (Max %) менее 45% на фоне ДААТ, как при стимуляции АДФ 5 мкМ, так и эпинефрином, принимали за наличие нормального эффекта антиагрегантных препаратов. В тех случаях, когда степень агрегации тромбоцитов с АДФ 5 мкМ превышала 68%, диагностировали наличие высокой остаточной реактивности тромбоцитов, т.е. резистентность к клопидогрелу. В этом случае клопидогрел заменяли на тикагрелор.

Острые перипроцедурные осложнения плановых ЧКВ со стороны сердца и почек были приняты за первичные конечные точки исследования. При повышении уровня кардиоспецифических ферментов (КСФ), а именно МВ фракции креатинкиназы (КФК-МВ) или тропонина I (Tn I), выше 1 × 99 перцентиль верхнего референсного предела в течение 48 часов после ЧКВ диагностировалось острое перипроцедурное повреждение миокарда. Повышение КСФ > 5 × 99 перцентиль верхнего референсного предела и наличие дополнительных признаков новой потери жизнеспособного миокарда позволяло диагностировать острый ИМ 4а типа (перипроцедурный) [16]. Определение перипроцедурного острого повреждения почек (ОПП) включало любое из следующего: повышение уровня креатинина в сыворотке (СКр) на 26,5 мкмоль/л в течение 48 часов; или увеличение СКр в 1,5 раза по сравнению с исходным уровнем в течение предшествующих 7 дней; или объем мочи < 0,5 мл/кг/ч в течение 6 ч после введения контрастного средства [17]. Риск развития контраст-индуцированного ОПП оценивался по шкале R. Mehran [18]. Во всех слу-

чаях умеренного или высокого риска применялась нефропротекция для предотвращения контраст-индуцированной острой почечной недостаточности, включавшая использование низкоосмолярных или изоосмолярных контрастных веществ и гидратацию внутривенными изотоническими кристаллоидными растворами (1 мл/кг/час 3–6 часов до и 6–12 часов после ЧКВ), а также ограничение нефротоксических препаратов.

Взятие крови на биомаркеры (КФК-МВ, Тп I, СКр) проводилось в соответствии со стандартной операционной процедурой исходно, через 12, 24 и 48 часов после индексного ЧКВ. Для проведения генетического исследования в стационаре был выполнен забор венозной крови в вакутейнер с этилендиаминтетрауксусной кислотой, выделена дезоксирибонуклеиновая кислота с использованием набора «Wizard Genomic DNA Purification Kit» (Promega, США). Для определения SNP *Leu33Pro* (*T1565C*, *rs5918*) гена *ITGB3* использовали метод полимеразной цепной реакции с реактивами и праймерами ООО НПФ «Литех» (Россия).

Вторичными конечными точками исследования считались отдаленные (5-летние) неблагоприятные события: смерть от сердечно-сосудистых и всех причин, тромбоз и рестеноз стентов (индексных и неиндексных), клинически значимые кровотечения, комбинированная конечная точка «большое неблагоприятное сердечно-сосудистое событие» (МАССЕ = сердечно-сосудистая смерть + ОКС + острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК)), а также выраженное снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ), рассчитанной по формуле СКД–ЕРІ (СКФ ≤ 60 мл/мин/1,73 м²).

Статистические расчеты выполнялись в программе Статистика 10. Для оценки характера распределения вариант применяли критерий Колмогорова–Смирнова с поправкой Лиллиефорса. Количественные данные представлены как $M \pm SD$, где M – среднее арифметическое, SD – стандартное отклонение, $\min$ – минимальное абсолютное значение показателя, $\max$ – максимальное абсолютное значение показателя, или в виде Me (Q1–Q3), где Me – медиана, Q1 и Q3 – нижний и верхний квартили. Для сравнения категориальных переменных был использован критерий хи-квадрат (χ^2) или точный критерий Фишера. Различия количественных переменных оценивались с помощью критерия Краскела–Уоллиса с коррекцией на множественность сравнений с помощью критерия Шеффе. Ассоциацию SNP *rs5918* гена *ITGB3* с частотой острых осложнений индексных ЧКВ и отдаленных неблагоприятных событий оценивали по показателю отношения шансов (ОШ) и его 95% доверительных интервалов (ДИ) с помощью таблиц сопряженности. Различия считали значимыми при уровне p меньше 0,05.

Результаты

Генотип *1565TT* выявлен у 252 (69,2%) пациентов, генотип *1565TC* – у 102 (28%), генотип *1565CC* – у 10 (2,75%) пациентов. Частоты аллелей *T* и *C* составили 83,2 и 16,8% от общего числа аллелей, соответственно. Распределение частот генотипов соответствовало равновесию Харди–Вайнберга ($p = 0,91$).

Клиническая и лабораторная характеристика пациентов, направленных на плановые ЧКВ

Исходная клиничко-анамнестическая характеристика пациентов и данные их лабораторного обследования в зависимости от варианта *T1565C* (*rs5918*) гена *ITGB3* представлены в табл. 1–2.

Исходно больший процент пациентов с генотипом *1565TT* имели нарушения углеводного обмена. Тем не менее, пациенты с гомозиготным генотипом *1565CC* демонстрировали более высокие значения индекса коморбидности Чарлсона и более низкий процент 10-летней выживаемости, рассчитанный по этому индексу. По другим клиничко-анамнестическим показателям значимых межгрупповых различий выявлено не было (табл. 1). Уровень холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛПНП) был выше, а уровни лейкоцитов и нейтрофилов в крови ниже у пациентов с минорным гомозиготным генотипом *1565CC* (табл. 2).

Сопутствующая терапия

Статины на госпитальном этапе принимали 83,5% больных, всем пациентам они были назначены при выписке из стационара. Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента получали 68,1%, пациентов, блокаторы рецепторов ангиотензина II – 11,4%, β -адреноблокаторы – 85,4%, блокаторы кальциевых каналов – 29,1%, антиаритмические препараты – 6%. На момент индексной госпитализации 3,6% пациентов принимали пероральные антикоагулянты, которые перед ЧКВ были отменены, а пациенты переведены на парэнтеральное введение гепаринов. Кроме того, 52,9% больных проводилась в/в инфузия нефракционированного гепарина в течение 6–12 часов после вмешательства. Статистически значимых различий в сопутствующей терапии у пациентов с различными генотипами *rs5918* не было, за исключением более частого назначения сахароснижающих препаратов в группе пациентов с генотипом *1565TT* (21,7% в сравнении с 11,8% в группе пациентов с генотипом *1565TC*, $p = 0,031$).

Антиагрегантная терапия и тромбоцитарный ответ

У всех пациентов, включенных в исследование, индексное ЧКВ выполнялось на фоне ДААТ. Клопидогрел получали 94,5%, тикагрелор 5,5% боль-

Таблица 1. Клинико-anamnestическая характеристика пациентов
Table 1. Clinical and anamnestic characteristics of patients

Показатели / Indicators	Генотип <i>TT</i> / Genotype <i>TT</i>	Генотип <i>TC</i> / Genotype <i>TC</i>	Генотип <i>CC</i> / Genotype <i>CC</i>	<i>p</i>
Мужчины / Men, n, %	201/76,8	83/81,4	8/80	0,94
Возраст, годы / Age, years , M ± SD	58,0 ± 8,4	56,9 ± 8,6	55,6 ± 8,4	0,53
Индекс массы тела / Body mass index, Me (Q1–Q3)	28,7 (26,1–31,8)	28,4 (26,4–31,6)	28 (27,1–29,9)	0,39
Окружность талии, см / Waist circumference, cm, Me (Q1–Q3)	99 (90–107)	99 (91–104)	98,7 (93–99)	0,20
Курение / Smoking, n, %	182/72,2	70/68,6	7/70	0,79
Отягощенная наследственность по сердечнососудистым заболеваниям / Family history of cardiovascular diseases, n, %	112/45,3	49/48,5	5/50	0,84
Артериальная гипертензия / Arterial hypertension, n, %	227/90,1	90/88,2	9/90	0,88
Нарушения углеводного обмена (СД + НТГ) / Disorders of carbohydrate metabolism (diabetes + IGT), n, %	119/47,8	36/35,3	4/40	0,09
Перенесенное ОНМК / History of stroke , n, %	14/5,6	10/9,8	0/0	0,19
Фибрилляция предсердий / Atrial fibrillation, n, %	36/14,3	12/11,8	0/0	0,19
ХОБЛ / COPD, n, %	36/14,3	9/8,8	1/10	0,34
Язвенная болезнь / Peptic ulcer, n, %	70/27,8	23/22,55	5/50	0,17
Онкология в анамнезе / History of oncology, n, %	14/5,6	6/5,9	2/20	0,17
Индекс коморбидности Charlson / Charlson Comorbidity Index, Me (Q1–Q3)	3 (2–4)	3 (2–4)	4 (3–5)	0,025
10-летняя выживаемость по Индексу Charlson /10-year survival rate according to the Charlson Index, %, Me (Q1–Q3)	77 (53–90)	77 (53–90)	53 (21–77)	0,049
Мультифокальный атеросклероз / Multifocal atherosclerosis, n, %	55 / 21,8	20 / 19,6	2 / 20	0,89
Перенесенный ИМ / History of MI, n/%	176/69,8	65/63,7	9/90	0,14
Предшествующая реваскуляризация миокарда / History of myocardial revascularization , n, %	81/32,1	32/31,4	3/30	0,98
XCH / CHF, NYHA, n, % – 1 ФК / FC – 2 ФК / FC – 3 ФК / FC	181/71,8 67/26,6 4/1,6	69/67,65 28/27,45 5/4,9	7/70 3/30 0/0	0,45

Примечание: ИМ – инфаркт миокарда; НТГ – нарушение толерантности к глюкозе; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; СД – сахарный диабет; ФК – функциональный класс; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; XCH – хроническая сердечная недостаточность; NYHA – стадии XCH по функциональной классификации нью-йоркской ассоциации сердца.
Note: CHF – chronic heart failure; COPD – chronic obstructive pulmonary disease; FC – functional class; IGT – impaired glucose tolerance; MI – myocardial infarction; NYHA – stages CHF according to the functional classification of the New York Heart Association.

Таблица 2. Исходные показатели липидного спектра, лейкоцитарная формула, общий фибриноген
Table 2. Baseline parameters of the lipid profile, leukocyte formula, total fibrinogen

Показатели / Indicators	Генотип <i>TT</i> / Genotype <i>TT</i>	Генотип <i>TC</i> / Genotype <i>TC</i>	Генотип <i>CC</i> / Genotype <i>CC</i>	<i>p</i>
Лейкоциты / Leukocytes, × 10 ⁹ /L, Me (Q1–Q3)	7,5 (6,5–9,1)	7,1 (6,0–8,5)	6,65 (5,6–7,6)	0,01
Нейтрофилы / Neutrophils, × 10 ⁹ /L, Me (Q1–Q3)	4,3 (3,4–5,2)	3,8 (3,2–5)	3,4 (3,06–4,36)	0,05
Эозинофилы / Eosinophils, × 10 ⁹ /L, Me (Q1–Q3)	0,2 (0,13–0,36)	0,18 (0,09–0,27)	0,14 (0,12–0,15)	0,05
Лимфоциты / Lymphocytes, × 10 ⁹ /L, Me (Q1–Q3)	2,4 (1,92–2,93)	2,4 (1,93–2,76)	2,2 (1,66–2,8)	0,11
Моноциты / Monocytes, × 10 ⁹ /L, Me (Q1–Q3)	0,51 (0,37–0,73)	0,45 (0,33–0,90)	0,36 (0,29–0,52)	0,10
ХС-ЛПНП, ммоль/л / LDL-C, mmol/L, Me (Q1–Q3)	2,95 (2,19–3,815)	3,415 (2,57–4,3)	4,28 (3,035–4,9)	0,04
ХС-ЛПВП, ммоль/л / HDL-C, mmol/L, Me (Q1–Q3)	1,005 (0,86–1,19)	1,01 (0,91–1,17)	1,05 (0,98–1,27)	0,79
Триглицериды, ммоль/л / Triglycerides, mmol/L, Me (Q1–Q3)	1,67 (1,28–2,41)	1,62 (1,28–2,29)	1,72 (1,23–2,09)	0,81
Общий фибриноген, г/л / Total fibrinogen, g/L, Me (Q1–Q3)	3,81 (3,33–4,3)	3,69 (3,3–4,2)	3,66 (2,8–3,85)	0,31

Примечание: ХС-ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности; ХС-ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности.
Note: HDL-C – high-density lipoprotein cholesterol; LDL-C – low-density lipoprotein cholesterol.

ных. Исследование функциональной активности тромбоцитов на фоне ДААТ было выполнено у 231 пациента. Статистически достоверных различий антиагрегантной терапии и показателей остаточной реактивности тромбоцитов перед вмешательством между группами пациентов с различными генотипами *rs5918* не было (табл. 3).

Характеристика поражения коронарного русла и индексных вмешательств

Характеристика выполненных вмешательств, поражения коронарных артерий по данным коронарной ангиографии, исходные показатели глобальной сократимости левого желудочка по данным трансторакального ультразвукового исследования сердца в зависимости от носительства разных генотипов представлены в табл. 4.

Анатомия поражения коронарного русла у пациентов с хроническим коронарным синдромом, отобранных для проведения плановых ЧКВ, была ассоциирована с *rs5918* гена *ITGB3*. В подгруппе пациентов с гомозиготным минорным генотипом *1565CC* было больше пациентов с присутствием гемодинамически значимого поражения ствола левой коронарной артерии (ЛКА) и передней нисходящей артерии (ПНА). Всем пациентам с гомозиготным генотипом *1565CC* при индексном вмешательстве было установлено по 1 стенту с лекарственным покрытием. У 40,1% пациентов в группе с генотипом *1565TT* и у 38,2% – в группе гетерозигот *1565TC* потребовалась имплантация 2 и более стентов. Тем не менее, остаточный Index SYNTAX был ниже и полнота реваскуляризации выше в группе пациентов с минорным гомозиготным генотипом *1565CC*, что связано с преобладанием в этой группе пациентов с однососудистым поражением коронарных артерий (табл. 4).

Особенностью процедуры ЧКВ у пациентов с генотипом *1565CC* в сравнении с генотипами *1565TC* и *1565TT* было более частое пересечение стентом функционально значимой боковой ветви (диаметром более 2 мм) коронарной артерии в индексном участке. Это было, вероятнее всего, свя-

зано с высокой частотой в этой группе индексных вмешательств на сосудах бассейна ПНА, так как известно, что именно ПНА имеет наибольшее количество ветвей первого и второго порядка [19].

Острые осложнения плановых ЧКВ

У 355 пациентов, включенных в исследование, была оценена частота острых перипроцедурных осложнений. У 52 (14,7%) пациентов плановое ЧКВ сопровождалось техническими осложнениями, такими как острый тромбоз индексного стента, диссекция интимы коронарной артерии, пересечение боковой ветви целевой коронарной артерии, невозможность по техническим причинам выполнить имплантацию стента или механическую реканализацию индексного участка. Осложнения в месте артериального доступа в виде подкожной гематомы, незначительного кровотечения из места пункции или развития ложной аневризмы были зарегистрированы у 83 (23,4%) больных. Интенсивные ангинозные боли во время выполнения ЧКВ, потребовавшие назначения антиангинальных препаратов, были зарегистрированы у 82 (23,1%) пациентов. Клинически значимое повышение артериального давления, потребовавшее назначения дополнительной гипотензивной терапии, было зарегистрировано у 14 (3,9%) больных. В целом по частоте всех этих осложнений различий между группами пациентов с разными генотипами *rs5918* выявлено не было. Острое перипроцедурное повреждение миокарда было диагностировано у 99 (37,9%) из 261 больных, а острый ИМ 4а типа развился у 13 (5%) пациентов. Межгрупповых различий в зависимости от полиморфизма *rs5918* гена *ITGB3* по величине повышения КСФ и частоте перипроцедурного повреждения миокарда не наблюдалось.

Влияние полиморфизма *rs5918* гена *ITGB3* на развитие ОПП было оценено у 289 пациентов. Перипроцедурное ОПП было выявлено у 32 (11,1%) больных. Исходно функция почек у пациентов в исследуемых подгруппах не различалась. Не различались пациенты и по сопутствующим заболева-

Таблица 3. Антитромботическая терапия и данные агрегатограммы перед индексным ЧКВ
Table 3. Antithrombotic therapy and aggregation data before index PCI

Показатели / Indicators	Генотип TT / Genotype TT	Генотип TC / Genotype TC	Генотип CC / Genotype CC	P
Блокаторы P2Y12-рецепторов / P2Y12 receptor blockers, n, %: – Клопидогрел / Clopidogrel – Тикагрелор / Ticagrelor	239/94,8 13/5,2	96/94,1 6/5,9	9/90 1/10	0,79
АДФ, 5 мкМоль/л / ADP, 5 μmol/L, Max %, Me (Q1–Q3)	51,7 (40–60,1)	51,3 (39,3–60,6)	42,9 (38–51)	0,26
Доза АСК, мг / ASA dose, mg, Me (Q1–Q3)	75 (75–100,5)	75 (75–100)	87,5 (75–100)	0,83
Эпинефрин (адреналин) / Epinephrine (adrenaline), Max %, Me (Q1–Q3)	62 (46–72,6)	60,2 (44,7–72,2)	57,3 (46,9–59,9)	0,21

Примечание: АДФ – аденозиндифосфат; АСК – ацетилсалициловая кислота.
Note: ADP – adenosine diphosphate; ASA – acetylsalicylic acid.

ниям почек и мочевыводящих путей, факторам риска хронической почечной недостаточности, объему введенного контрастного средства и риску контраст-индуцированной нефропатии, рассчитанному по шкале R. Mehran (табл. 4, 5). Однако процент повышения креатинина в послеоперационный период и частота перипроцедурного ОПП оказались значимо больше в подгруппе пациентов с гомозиготным минорным генотипом *1565CC* (табл. 5).

Отдаленные исходы

Отдаленные (5-летние) исходы заболевания и были зарегистрированы у 356 (97,8%) пациентов, включенных в исследование. Через 5 лет после индексного ЧКВ смерть от сердечно-сосудистых осложнений составила 5,1%, смерть от любых причин – 6,5%. ОКС в течение периода наблюдения развился у 18,3%, ОНМК – у 5,3% пациентов. Тромбозы стентов были выявлены у 9,6%, а рестенозы с сужением просвета сосуда $\geq 40\%$ – у 17,7%

Таблица 4. Исходная характеристика сократительной функции левого желудочка, поражения коронарного русла и индексных ЧКВ				
Table 4. Baseline characteristics of left ventricle contractile function, coronary lesions and index PCI				
Показатели / Indicators	Генотип <i>TT</i> / Genotype <i>TT</i>	Генотип <i>TC</i> / Genotype <i>TC</i>	Генотип <i>CC</i> / Genotype <i>CC</i>	P
ФВ ЛЖ / LV EF, %, Me (Q1–Q3)	62 (56–66)	62,5 (55–65)	63 (52–66)	0,91
Число пораженных бассейнов коронарных артерий / Number of affected coronary artery basins, %				
– 1	66/26,2	29/28,4	5/50	0,58
– 2	88/34,9	35/34,3	2/20	
– 3	98/38,9	38/37,3	3/30	
Анатомия поражения коронарного русла / Anatomy of a coronary lesion, %:				
– Ствол ЛКА / LMCA	11/4,4	7/6,9	3/30	0,003
– ПНА / LAD	199/79	68/66,7	10/100	0,01
– ОА / LCX	160/63,5	64/62,8	4/40	0,32
– ПКА / RCA	175/69,4	70/68,6	4/40	0,15
Index SYNTAX исходный / Baseline Index SYNTAX, M $\pm$ SD (min–max)	13,1 $\pm$ 8,7 (0–54)	11,5 $\pm$ 8,7(1– 9,5)	13,4 $\pm$ 8,1(3–6,5)	0,11
Index SYNTAX остаточный / Residual Index SYNTAX, M $\pm$ SD (min–max)	4,1 $\pm$ 6,7(0–43,5)	2,9 $\pm$ 6,2 (0–28,5)	2,4 $\pm$ 4,6 (0–14)	0,02
Полная реваскуляризация / Complete revascularization, n, %	137/54,4	72/70,6	7/70	0,01
Количество стентов, установленных при индексном вмешательстве / Number of stents installed during the index intervention, %:				
– 0	10/4	1/1	0/0	0,04
– 1	141/56	62/60,8	10/100	
– более 1	101/40,1	39/38,2	0/0	
Диаметр стента, мм / Stent diameter, mm, Me (Q1–Q3)	3 (3–3,5)	3 (3–3,5)	3 (3–3,5)	0,92
Максимальная длина стентированного участка, мм / Stent length, mm, Me (Q1–Q3)	28 (22–38)	25 (23–38)	26,5 (19–28)	0,37
Стенты с лекарственным покрытием / Drug-eluting stents, %	294/80,8% (из 364)	125/79,6% (из 157)	10/100% (из 10)	0,30
Сосуд-мишень / Target vessel, %:				
– Ствол ЛКА / LMCA	7/2,8	4/3,9	0/0	0,63
– ПНА / LAD	130/51,8	43/42,2	7/70	0,11
– ОА / LCX	84/34,5	39/38,3	1/10	0,14
– ПКА / RCA	116/46,2	48/47,1	2/20	0,22
Пересечение индексным стентом функционально значимой боковой ветви (более 2 мм в диаметре) / Crossing of the functionally significant (more than 2 mm in diameter) lateral branch, n, %	12/4,9	12/12	3/30	0,01
Объем введенного контрастного средства, мл / Contrast medium volume, ml, Me (Q1–Q3)	250 (200–300)	250 (200–350)	275 (250–350)	0,68
Объем контраста / СКФ (Contrast volume/GFR), Me (Q1–Q3)	2,9 (2,2–4,0)	3,2 (2,2–4,3)	3,3 (1,6–5,1)	0,61
Риск КИН по R. Mehan / Risk of CIN according to R. Mehan, Me (Q1–Q3)	4 (3–5)	3 (2–5)	4 (3–4)	0,25
Примечание: КИН – контраст-индуцированная нефропатия; ЛКА – левая коронарная артерия; ОА – огибающая артерия; ПКА – правая коронарная артерия; ПНА – передняя нисходящая артерия; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка.				
Note: CIN – contrast-induced nephropathy; GFR – glomerular filtration rate; LAD – left anterior descending artery; LCX – left circumflex artery; LMCA – left main coronary artery; LVEF – left ventricular ejection fraction; RCA – right coronary artery.				

пациентов. Отдаленные исходы, оцененные через 5 лет после плановой эндоваскулярной реваскуляризации миокарда у пациентов с хроническим коронарным синдромом в зависимости от *rs5918* гена *ITGB3*, представлены в табл. 6.

В течение 5 лет после индексного ЧКВ из оставшихся под наблюдением пациентов острый ИМ был диагностирован у 28 пациентов (7,9%), из них только у 4 (1,1%) – фатальный. При этом у 60,7% пациентов причиной ИМ стали окклюзии и рестенозы стентов (индексных и неиндексных), а у 39,3% – вновь образованные бляшки в коронарных артериях. Ассоциации полиморфизма *rs5918* гена *ITGB3* с частотой ИМ, его тяжестью и причинами его развития выявлено не было.

Выявлены межгрупповые различия функции почек в отдаленный период наблюдения. Если исходно функция почек у пациентов с различными генотипами *rs5918* гена *ITGB3* существенно не различалась, то через 5 лет после индексного

ЧКВ в группе с генотипом *TT* был ниже уровень СКр, выше СКФ и меньше пациентов с клинически значимой хронической болезнью почек (ХБП) (рисунок).

Ассоциация SNP *rs5918* гена *ITGB3* с исходным фенотипом пациентов, направленных на плановые ЧКВ, особенностями и острыми осложнениями вмешательств и отдаленными (5-летними) исходами заболевания по данным однофакторного анализа представлена в табл. 7.

Таким образом, для пациентов со стабильной ИБС, имеющих показания для плановой эндоваскулярной реваскуляризации миокарда, выявлена ассоциация гомозиготного генотипа *1565TT* с более частым исходным присутствием сопутствующих нарушений углеводного обмена (табл. 1). Минорный аллель *1565C* ассоциирован с более высоким уровнем ХС-ЛПНП, а также более частым однососудистым поражением коронарных артерий с гемодинамически значимыми стеноза-

Таблица 5. Функция почек исходно и в острый период после плановых чрескожных коронарных вмешательств в зависимости от полиморфизма *rs5918* гена *ITGB3*
Table 5. Kidney function at baseline and in the acute period after elective percutaneous coronary interventions depending on the *rs5918* polymorphism of the *ITGB3* gene

Показатели / Indicators	Генотип <i>TT</i> / Genotype <i>TT</i>	Генотип <i>TC</i> / Genotype <i>TC</i>	Генотип <i>CC</i> / Genotype <i>CC</i>	Р
Заболевания почек и мочевыводящих путей (включая диабетическую нефропатию) / Diseases of the kidneys and urinary tract (including diabetic nephropathy), n, %	109/55,6	42/50	3/33,3	0,33
Креатинин исходно, мкмоль/л / Baseline serum creatinine level, μmol/L, Me (Q1–Q3)	83,6 (73–92)	84 (76–99)	79 (71–98)	0,23
СКФ исходно, мл/мин/1,73 м ² / Baseline GFR, mL/min/1.73 m ² (CKD–EPI), Me (Q1–Q3)	84,3 (76–95)	85 (71–93)	89 (73–101)	0,81
СКФ ≤ 60 мл/мин/1,73 м ² исходно / GFR ≤ 60 mL/min/1.73 m ² , baseline, (CKD–EPI), n, %	20/8,2	13/12,9	1/10	0,42
Повышение креатинина в послеоперационном периоде / Increased creatinine in the post-procedural period, %, Me (Q1–Q3)	13,3 (6,25–23,2)	10,7 (4,4–18,6)	39,7 (14,7–50,8)	0,04
Острое перипроцедурное повреждение почек / Acute periprocedural kidney injury, n, %	20/10,2	8/9,6	4/44,4	0,03

Примечание: СКФ (CKD–EPI) – скорость клубочковой фильтрации, оцененная с помощью уравнения, разработанного Сотрудничеством по эпидемиологии хронического заболевания почек.
Note: GFR (CKD–EPI) – is the glomerular filtration rate estimated using the equation developed by the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration.

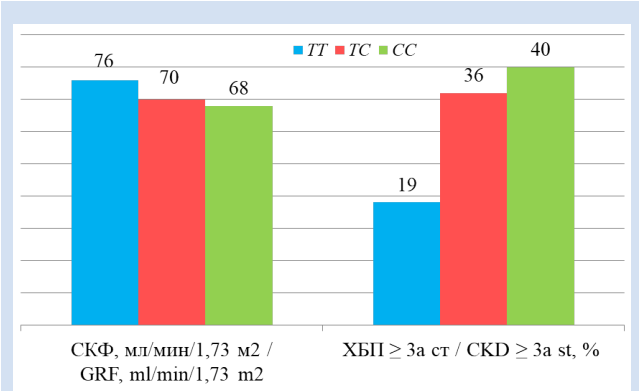
Таблица 6. Отдаленные исходы (5-летние) после индексного ЧКВ
Table 6. Long-term outcomes (5 years) after index PCI

Показатели / Indicators	Генотип <i>TT</i> / Genotype <i>TT</i>	Генотип <i>TC</i> / Genotype <i>TC</i>	Генотип <i>CC</i> / Genotype <i>CC</i>	Р
Смерть от всех причин / Death from all causes, n, %	13/5,3	9/9	1/11,1	0,37
МАССЕ, n, %	59/23,8	24/24	1/11,1	0,63
Кровотечение / Bleeding, n, %	7/2,8	5/5	0/0	0,46
Тромбоз стентов / Stent thrombosis, n, %	26/10,5	7/7	1/11,1	0,57
Рестеноз стентов (более 40% просвета) / Stent restenosis (more than 40% of the lumen), n, %	49/19,5	14/3,9	1/11,1	0,38

Примечание: МАССЕ – комбинированная конечная точка «Большое неблагоприятное сердечно-сосудистое событие» (смерть от сердечно-сосудистых причин + острый коронарный синдром + острое нарушение мозгового кровообращения).
Note: MACCE is a combination of adverse cardiovascular events (death from cardiovascular causes + acute coronary syndrome + acute cerebrovascular accident).

ми ствола ЛКА и ПНА (табл. 2, 4). Эти фенотипические и анатомические особенности пациентов с присутствием аллеля *1565C* обуславливают и особенности индексных ЧКВ: более частое достижение полной реваскуляризации миокарда при индексном вмешательстве; более частое пересечение боковых ветвей коронарных артерий при имплан-

тации стентов (табл. 4). Кроме того, выявлена ассоциация минорного аллеля *1565C* с ухудшением функции почек через 5 лет после индексного ЧКВ (табл. 7). Кроме вышеперечисленного, минорный гомозиготный генотип *1565CC* был ассоциирован с более тяжелым коморбидным статусом пациентов (табл. 1) и перипроцедурным ОПП (табл. 7).



Функция почек и частота клинически значимой ХБП через 5 лет после индексного ЧКВ в зависимости от SNP rs5918 гена *ITGB3*
Примечание: СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ХБП – хроническая болезнь почек.
Kidney function and the incidence of clinically significant CKD 5 years after index PCI depending on the rs5918 SNP in the *ITGB3* gene
Note: CKD – chronic kidney diseases; GFR – glomerular filtration rate.

Обсуждение

Совокупность экспериментальных и клинических данных позволяет предположить, что носительство аллеля *1565C (PLA2)* вызывает модуляцию функции тромбоцитов, что приводит к усилению их активации и агрегации. Клиническим проявлением этой модуляции является повышенная склонность к тромбообразованию. Floyd С. с соавторами [20] показали, что пациенты, которые были гомозиготны по мутантному аллелю *1565C*, имели повышенную агрегационную реакцию на АДФ, коллаген, адреналин, ристоцетин, пептид 6, активирующий рецептор тромбина. Эти данные подтвердили гипотезу о том, что носительство мутантного аллеля *C* опосредует повышенный риск сердечно-сосудистых событий за счет модуляции реактивности тромбоцитов. Было высказано предположение, что полиморфизм *rs5918* влияет на эффективность антитромбоцитарной лекарственной терапии, в част-

Таблица 7. Ассоциация полиморфизма *rs5918* гена *ITGB3* с исходными фенотипами пациентов, перипроцедурными осложнениями и отдаленными исходами плановых ЧКВ по результатам однофакторного анализа
Table 7. Association of the *rs5918* polymorphism in the *ITGB3* gene with baseline patient phenotypes, periprocedural complications, and long-term outcomes of elective PCI according to the results of one-way analysis

	Отношение шансов / Odds ratio	Доверительный интервал / Confidence interval	Стандартная ошибка отношения шансов / S	p
Ген <i>GPIIb/IIIa</i>, рисковый аллель <i>C</i> / <i>GPIIb/IIIa</i> gene, risk allele <i>C</i> Аллельная модель / Allelic model (<i>T/C</i>)				
Нарушения углеводного обмена (СД + НТГ) / Disorders of carbohydrate metabolism (diabetes + IGT)	0,666	[0,445–0,995]	0,205	0,047
Стеноз ствола ЛКА > 50% / LMCA stenosis > 50%	2,373	[1,196–4,710]	0,350	0,011
Достижение полной реваскуляризации при индексном ЧКВ / Achieving complete revascularization with index PCI	1,795	[1,178–2,735]	0,215	0,006
Пересечение индексным стентом функционально значимой боковой ветви (более 2 мм в диаметре) / Crossing of the functionally significant (more than 2 mm in diameter) lateral branch, n, %	2,725	[1,49–4,986]	0,308	0,001
СКФ ≤ 60 мл/мин/1,73 м ² через 5 лет после индексного ЧКВ / GFR ≤ 60 mL/min/1.73 m ² 5 years after index PCI	1,985	[1,137–3,465]	0,284	0,015
Ген <i>GPIIb/IIIa</i>, рисковый генотип <i>CC</i> / The <i>GPIIb/IIIa</i> gene, risk genotype <i>CC</i> Рецессивная модель / Recursive model (<i>TT + TC / CC</i>)				
Стеноз ствола ЛКА > 50% / LMCA stenosis > 50%	8,000	[1,908–33,538]	0,731	0,015
Пересечение индексным стентом функционально значимой боковой ветви (более 2 мм в диаметре) / Crossing of the functionally significant (more than 2 mm in diameter) lateral branch, n, %	5,750	[1,397–23,662]	0,722	0,033
Перипроцедурное ОПП / Periprocedural AKI	7,200	[1,827–28,379]	0,700	0,011

Примечание: ЛКА – левая коронарная артерия; НТГ – нарушение толерантности к глюкозе; ОПП – острое почечное повреждение; СД – сахарный диабет 2 типа; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ЧКВ – чрескожные коронарные вмешательства.
Note: LMCA – left main coronary artery; IGT – impaired glucose tolerance; AKI – acute kidney injury; GFR – glomerular filtration rate; PCI – percutaneous coronary interventions.

ности может быть ответственным за резистентность к аспирину [21], и, следовательно, влияет на остаточный сердечно-сосудистый риск. Однако метаанализ, выполненный Floyd C. с соавторами, не подтвердил эту гипотезу [14].

В нашей работе показатели агрегации тромбоцитов с АДФ и эпинефрином, выполненной перед индексным ЧКВ, оказались сопоставимыми у пациентов с разными генотипами *rs5918* гена *ITGB3*, не различалась и ДААТ. Также мы не выявили различий в отношении отдаленных неблагоприятных событий, таких как смерть от любых и сердечно-сосудистых причин, кровотечение, тромбоз и рестеноз стентов, большое сердечно-сосудистое событие (сердечно-сосудистая смерть + ОКС + ОНМК). Как известно, ДААТ предотвращает ишемические и сердечно-сосудистые события после ЧКВ более чем на 80% [22]. По-видимому, в условиях ДААТ, применяемой после ЧКВ, повышенная реакция тромбоцитов на активаторы их агрегации и резистентность к аспирину под влиянием мутантного аллеля С утрачивают клиническое и прогностическое значение.

Более того, в ряде работ показано, что минорный аллель *1565C*, рассматриваемый как вариант усиления функции, демонстрирует лучший ответ тромбоцитов на терапию клопидогрелом и снижение частоты клинических событий после ЧКВ, в частности раннего тромбоза стента (скорректированное ОШ 0,52; 95% ДИ, 0,28–0,95) [22]. Это противоречие также может быть связано с более высоким процентом пациентов с нарушениями углеводного обмена в группе носителей гомозиготного генотипа *1565TT*. Как известно, сахарный диабет через механизмы гипергликемии, артериальной гипертензии и ожирения ослабляет ответ на антиагреганты. Кроме того, в присутствии аллеля *1565T* увеличивается генерация тромбоксана В₂, что является еще одной причиной усиления резистентности к аспирину [23].

В более ранних работах была показана связь SNP *rs5918* гена *ITGB3* с рестенозом и тромбозом стента после имплантации голометаллических стентов [24, 25]. В последующем при использовании стентов с лекарственным покрытием эта связь не была подтверждена [26]. Motovskaa Z. С соавторами опубликовали в 2010 г. результаты исследования PRAGUE-8, целью которого была оценка влияния восьми полиморфизмов генов, кодирующих рецепторы тромбоцитов и ферменты, в том числе и GPIIb (*rs5918*), на риск кровотечений у пациентов, перенесших плановую коронарографию. Авторы не выявили влияния данного полиморфизма на риск кровотечения [27].

По-видимому, остаточный риск отдаленных неблагоприятных исходов реваскуляризации миокарда, в большей степени зависит от сочетанного

влияния многих факторов, пока не охваченных контролем современного оптимального медикаментозного лечения, в том числе и генетических. В частности, важным итогом нашего исследования стала выявленная ассоциация изучаемого SNP *rs5918* гена *ITGB3* с частотой развития перипроцедурного ОПП и снижением функции почек в отдаленный период после индексного ЧКВ. В рецессивной модели присутствие минорного гомозиготного генотипа *1565CC* в 7,2 раза повышало шансы развития перипроцедурного повреждения почек (ОШ 7,2; 95% ДИ [1.827–28.379], $p = 0,011$). Кроме того, мы показали, что при исходном отсутствии значимых различий функции почек в подгруппах пациентов с генотипами SNP *rs5918* гена *ITGB3* через 5 лет после индексного ЧКВ присутствие минорного аллеля *1565C* почти в 2 раза увеличивало шансы развития у пациентов клинически значимой ХБП (рисунок, табл. 7).

При анализе литературных данных мы не нашли работ, свидетельствующих о связи полиморфизма *rs5918* гена *ITGB3* с острой или хронической почечной недостаточностью. Более того, в работах, посвященных генетическим предикторам ОПП, этот ген и его полиморфизмы не изучались. Считается, что в развитие ОПП значительный вклад вносит системный воспалительный ответ и соответствующие гены, состояние клеточного метаболизма, ренин-ангиотензин-альдостероновая система, катехоламинергический каскад [28]. Полиморфизмы генов, отвечающих за гемостаз и, в частности, агрегационные свойства тромбоцитов, как факторы риска развития ОПП, в проанализированных нами литературных источниках не изучались.

Однако о возможности такой связи может свидетельствовать выявленная ассоциация полиморфизма *rs5918* гена *ITGB3* с артериальной гипертензией [29] и развитием преэклампсии у беременных [30], так как известно, что в развитии этих заболеваний важную роль играют ренальные механизмы.

Более того, Helmer P. с соавторами обнаружили, что у пациентов с диабетом относительная частота диабетической нефропатии составляла 50% у пациентов с генотипом *1565CC*, 21% – у пациентов с диабетом и генотипом *1565TT*, и 12% – у гетерозиготных пациентов. Также авторы обнаружили значимые различия СКФ в зависимости от генотипа с более высоким уровнем креатинина в группе мутантных гомозигот (генотип *1565CC*) по сравнению с группой *1565TT* [31]. Косвенно эти результаты подтверждает исследование, которое показало участие активации β_3 -интегрина в развитии повреждения подоцитов при диабетической нефропатии человека [32]. Механизм, с помощью которого активация β_3 -интегрина может привести

к прогрессированию диабетической болезни почек, остается неясным. Предполагается, что конститутивно активный $\beta 3$ -интегрин может приводить к реорганизации цитоскелета, способствующей нарушению барьерной функции подоцитов [33].

Большую частоту развития острой и хронической почечной недостаточности после плановых ЧКВ у пациентов с присутствием минорного аллеля *C* полиморфизма *rs5918* гена *ITGB3* нельзя объяснить механизмами кардио-ренального синдрома. Мы проанализировали особенности поражения коронарного русла и индексных ЧКВ в зависимости от изучаемого полиморфизма. Остаточный индекс SYNTAX был ниже, а полнота реваскуляризации выше у пациентов с минорным аллелем *C* и генотипом *CC*, что было обусловлено преобладанием в этой группе пациентов с однососудистым поражением коронарных артерий (табл. 4, 7).

Механизмы этих фенотипических и анатомических различий между группами пациентов, ассоциированных с различными вариантами полиморфизма *rs5918* гена *ITGB3*, могут касаться особенностей иммунно-воспалительных реакций, липидного и углеводного обменов. Нами выявлены существенные межгрупповые различия по исходному уровню лейкоцитов, нейтрофилов и эозинофилов в крови. Кроме того, в нашем исследовании исходный уровень ХС-ЛПНП был ассоциирован с генотипами SNP *rs5918* гена *ITGB3* (табл. 2). Также мы наблюдали значимую связь низкого уровня липопротеидов высокой плотности ($< 1,0$ ммоль/л у мужчин; $< 1,2$ ммоль/л у женщин) с присутствием аллеля *T* в аллельной модели (ОШ 0,605; 95% CI [0,372–0,985]; $p = 0,041$). Литературные данные по этому вопросу противоречивы и необходимы дальнейшие исследования для уточнения характера этих ассоциаций в обсуждаемой популяции пациентов с далеко зашедшей ИБС.

Кроме того, ранее мы опубликовали данные об ассоциации полиморфизма *rs5918* гена *ITGB3* с величиной индекса коморбидности Charlson и частотой сопутствующих злокачественных онкологических заболеваний (в том числе и вновь диагностированных в течение 5 лет наблюдения после индексного ЧКВ) в этой группе пациентов. Присутствие минорного аллеля *T* в 2 раза увеличивает риск выявления сопутствующей онкологической патологии (ОШ 2,040; 95% ДИ [1,102–3,775], $p = 0,021$). В присутствии минорного гомозиготного генотипа *TT* этот риск увеличивается (ОШ 5,750; 95% ДИ [1,359–24,335], $p = 0,035$) [34]. Эти ассоциации также могут лежать в основе развития ОПП и ХБП в присутствии минорного аллеля *T* в описываемой популяции пациентов.

Теоретической основой ассоциации SNP *rs5918* гена *ITGB3* с частотой и вариативностью комор-

бидной патологии служит тот факт, что на тромбоцитах присутствуют два интегрин, включающих в себя субединицу $\beta 3$: интегрин $\alpha v\beta 3$ и $\alpha IIb\beta 3$ [35]. Интегрин $\alpha IIb\beta 3$ участвует в основном в агрегации тромбоцитов, но для интегрин $\alpha v\beta 3$ гемостатической функции в настоящее время не выявлено. Интегрин $\alpha v\beta 3$ – 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 [36].

Таким образом, в условиях ДААТ, подобранной с учетом остаточной реактивности тромбоцитов по данным агрегатограммы, не выявлено ассоциации полиморфизма *rs5918* гена *ITGB3* с острым перипроцедурным повреждением миокарда и отдаленными сердечно-сосудистыми осложнениями. Полиморфизм *rs5918* гена *ITGB3* ассоциирован с острым перипроцедурным повреждением почек и снижением почечной функции в отдаленный период.

Ограничения исследования

Ограничения нашей работы связаны с малочисленностью группы с минорным гомозиготным генотипом *TT*. Она представлена 10 пациентами, что составило 2,8% в представленной выборке и соответствует литературным данным о частоте редкого аллеля *T* в европейских популяциях. Неравномерность численности рассматриваемых групп не позволила провести многофакторный анализ для доказательства независимости полученных эффектов рассматриваемых генотипов на острые и отдаленные осложнения ЧКВ от влияния других вмешивающихся факторов, таких как возраст, коморбидность, степень поражения коронарного русла, особенности вмешательств и других. Таким образом, наша работа носит пилотный характер, и полученные результаты, хотя не раскрывают причинно-следственные взаимоотношения, но показывают наличие ассоциации полиморфизма *T* гена *ITGB3* с процедурными особенностями, осложнениями и отдаленным прогнозом плановой эндоваскулярной реваскуляризации миокарда. Это направляет дальнейшие исследования на решение задач, заключающихся в том, является ли этот полиморфизм носителем остаточного генетического риска для этой группы пациентов или только его биомаркером.

Заключение

У пациентов со стабильной ИБС, имеющих показания для эндоваскулярной реваскуляризации миокарда присутствие минорного гомозиготного

генотипа *1565CC* ассоциировано с более частым гемодинамически значимым поражением ствола ЛКА, ПНА, однососудистым поражением коронарных артерий, более частым достижением полной реваскуляризации миокарда при имплантации одного стента во время индексного вмешательства и более низким значением остаточного индекса SYNTAX. Присутствие аллеля *1565T* ассоциировано с многососудистым характером поражения коронарных артерий, имплантацией 2 и более стентов, более редким достижением полной реваскуляризации миокарда во время индексного ЧКВ.

Полиморфизм *rs5918* гена *ITGB3* ассоциирован с острым перипроцедурным повреждением почек. В рецессивной модели (ТТ + ТС против СС) присутствие минорного гомозиготного генотипа *1565CC* в 7,2 раза повышает шансы развития перипроцедурного ОПП (ОШ 7,200; 95% ДИ [1,827–28,379], $p = 0,011$).

Не выявлена связь полиморфизма *rs5918* гена *ITGB3* с отдаленными (5-летними) сердечно-сосудистыми неблагоприятными событиями, такими, как сердечно-сосудистая смерть и смерть от всех причин, МАССЕ, кровотечения, тромбоз и рестеноз стентов.

Выявлена ассоциация полиморфизма *rs5918* гена *ITGB3* с прогрессированием хронической почечной недостаточности в отдаленный период. При исходном отсутствии значимых различий функции почек в подгруппах пациентов с генотипами SNP *rs5918* гена *ITGB3* через 5 лет после индексного ЧКВ присутствие минорного аллеля *1565C* почти в 2 раза увеличивает шансы развития у пациентов клинически значимой ХБП (ОШ 1,985; 95% ДИ [1,137–3,465]; $p = 0,015$).

Конфликт интересов

Е.О. Налесник заявляет об отсутствии конфликта интересов. Э.Ф. Муслимова заявляет об отсутствии конфликта интересов. В. С. Кавешников заявляет об отсутствии конфликта интересов. С.А. Афанасьев заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Работа выполнена в рамках Государственного задания Министерства науки и высшего образования № 122020300040-0.

Информация об авторах

Налесник Елена Олеговна, кандидат медицинских наук научный сотрудник лаборатории регистров сердечно-сосудистых заболеваний, высокотехнологичных вмешательств и телемедицины Научно-исследовательского института кардиологии – филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-2665-9108

Муслимова Эльвира Фаритовна, кандидат медицинских наук научный сотрудник лаборатории молекулярно-клеточной патологии и генодиагностики Научно-исследовательского института кардиологии – филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-7361-2161

Кавешников Владимир Сергеевич, кандидат медицинских наук ведущий научный сотрудник, исполняющий обязанности заведующего лабораторией регистров сердечно-сосудистых заболеваний, высокотехнологичных вмешательств и телемедицины Научно-исследовательского института кардиологии – филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-0211-4525

Афанасьев Сергей Александрович, доктор медицинских наук профессор заведующий лабораторией молекулярно-клеточной патологии и генодиагностики Научно-исследовательского института кардиологии – филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-6066-3998

Author Information Form

Nalesnik Elena O., PhD, Researcher at the Laboratory of Cardiovascular Disease Registries, High-Tech Interventions, and Telemedicine of the Cardiology Research Institute, Federal State Budgetary Scientific Institution “Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences”, Tomsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-2665-9108

Muslimova Elvira F., PhD, Researcher at the Laboratory of Molecular Cell Pathology and Genodiagnostics of the Cardiology Research Institute, Federal State Budgetary Scientific Institution “Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences”, Tomsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-7361-2161

Kaveshnikov Vladimir S., PhD, Leading Researcher, Acting Head of the Laboratory of Cardiovascular Disease Registries of the Cardiology Research Institute, Federal State Budgetary Scientific Institution “Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences”, Tomsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-0211-4525

Afanasyev Sergei A., PhD, MD, Professor, Head of the Laboratory of Molecular Cell Pathology and Genodiagnostics of the Cardiology Research Institute, Federal State Budgetary Scientific Institution “Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences”, Tomsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-6066-3998

Вклад авторов в статью

HEO – вклад в концепцию и дизайн исследования, анализ данных исследования, написание и корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

МЭФ – вклад в концепцию и дизайн исследования, получение и интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

KBC – вклад в концепцию и дизайн исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

АСА – вклад в концепцию и дизайн исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

Author Contribution Statement

NEO – contribution to the concept and design of the study, data analysis, manuscript writing, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

MEF – contribution to the concept and design of the study, data collection and interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

KVS – contribution to the concept and design of the study, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

ASA – contribution to the concept and design of the study, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. 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. doi: 10.1093/eurheartj/ehy394.
2. Thomas S., Gokhale R., Boden W.E., et al. A meta-analysis of randomized controlled trials comparing percutaneous coronary intervention with medical therapy in stable angina pectoris. *Can J Cardiol.* 2013;29(4):472-82. doi: 10.1016/j.cjca.2012.07.010.
3. Al-Lamee R., Thompson D., Dehbi H.M., et al; ORBITA investigators. Percutaneous coronary intervention in stable angina (ORBITA): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet.* 2018;391(10115):31-40. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32714-9.
4. Derington C.G., Heath L.J., Kao D.P., et al. Validation of algorithms to identify elective percutaneous coronary interventions in administrative databases. *PLoS One.* 2020;15(4):e0231100. doi: 10.1371/journal.pone.0231100.
5. Налесник Е.О., Репин А.Н. Предикторы острого перипроцедурного повреждения миокарда при плановых чрескожных коронарных вмешательствах. Атеросклероз и дислипидемии. 2024;3(56):21–44. doi: 10.34687/2219-8202.JAD.2024.03.0003.
6. 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. doi: 10.17802/2306-1278-2022-11-3-40-50.
7. Gawaz M. Role of platelets in coronary thrombosis and reperfusion of ischemic myocardium. *Cardiovasc Res.* 2004;61(3):498-511. doi: 10.1016/j.cardiores.2003.11.036.
8. Huang, J., Li, X., Shi, X. et al. Platelet integrin $\alpha\text{IIb}\beta 3$: signal transduction, regulation, and its therapeutic targeting. *Journal of Hematology & Oncology.* 2019;12(1):26. doi: 10.1186/s13045-019-0709-6
9. Newman P.J., Derbes R.S., Aster R.H. The human platelet alloantigens, PIA1 and PIA2, are associated with a leucine33/proline33 amino acid polymorphism in membrane glycoprotein IIIa, and are distinguishable by DNA typing. *J Clin Invest.* 1989;83(5):1778-81. doi: 10.1172/JCI114082.
10. 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. doi: 10.1177/1076029616687847
11. Floyd C.N., Ellis B.H., Ferro A. The PIA1/A2 polymorphism of glycoprotein IIIa as a risk factor for stroke: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2014;9(7):e100239. doi: 10.1371/journal.pone.0100239.
12. Floyd C.N., Mustafa A., Ferro A. The PIA1/A2 polymorphism of glycoprotein IIIa as a risk factor for myocardial infarction: a meta-analysis. *PLoS One.* 2014;9(7):e101518. doi: 10.1371/journal.pone.0101518.
13. Montagnana M., Danese E., Lippi G. Genetic risk factors of atherothrombosis. *Pol Arch Med Wewn.* 2014;124(9):474-82. doi: 10.20452/pamw.2409.
14. Floyd C.N., Ferro A. The PIA1/A2 polymorphism of glycoprotein IIIa in relation to efficacy of antiplatelet drugs: a systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol.* 2014;77(3):446-57. doi: 10.1111/bcp.12204.
15. Барбараш О.Л., Карпов Ю.А., Кашталап В.В., Бощенко А.А., Руда М.М. и др. Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25:4076. doi: 10.15829/1560-4071-2020-4076.
16. Thygesen K., Alpert J.S., Jaffe A.S., et al; ESC Scientific Document Group. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *Eur Heart J.* 2019;40(3):237-269. doi: 10.1093/eurheartj/ehy462.
17. Kellum J.A., Lameire N.; KDIGO AKI Guideline Work Group. Diagnosis, evaluation, and management of acute kidney injury: a KDIGO summary (Part 1). *Crit Care.* 2013;17(1):204. doi: 10.1186/cc11454.
18. Mehran R., Aymong E.D., Nikolsky E., et al. A simple risk score for prediction of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention: development and initial validation. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:1393–1399. doi: 10.1016/j.jacc.2004.06.068.
19. Lawton J., Tamis-Holland J., Bangalore S., et al. 2021 ACC/AHA/SCAI Guideline for Coronary Artery Revascularization: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2022. Vol. 79, № 2. P. 21–129. doi: 10.1016/j.jacc.2021.09.006.
20. Floyd C.N., Ferro A., Warner T.D. Expression of the PIA2 allele of glycoprotein IIIa and its impact on platelet function. *JRSM Cardiovascular Disease.* 2015;4:2048004015610252. doi: 10.1177/2048004015610252.
21. Strisciuglio T., Franco D., Di Gioia G., et al. Impact of genetic polymorphisms on platelet function and response to anti platelet drugs. *Cardiovascular Diagnosis and Therapy.* 2018;8(5):610-620. doi: 10.21037/cdt.2018.05.06.
22. Cayla G., Hulot J.S., O'Connor S.A., et al. Clinical, angiographic, and genetic factors associated with early coronary stent thrombosis. *JAMA.* 2011;306(16):1765-74. doi: 10.1001/jama.2011.1529.
23. Jastrzebska M., Lisman D., Szelepajlo A., et al. 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. *J Physiol Pharmacol.* 2019;70(2). doi: 10.26402/jpp.2019.2.01.

24. Kastrati A., Schömig A., Seyfarth M., et al. PLA polymorphism of platelet glycoprotein IIIa and risk of restenosis after coronary stent placement. *Circulation.* 1999 Mar 2;99(8):1005-10. doi: 10.1161/01.cir.99.8.1005.

25. Walter D.H., Schächinger V., Elsner M., et al. Platelet glycoprotein IIIa polymorphisms and risk of coronary stent thrombosis. *Lancet.* 1997;350(9086):1217-9. doi: 10.1016/s0140-6736(97)05399-3.

26. Hoppmann P., Koch W., Laugwitz K.L., et al. Genetic risk of restenosis after percutaneous coronary interventions in the era of drug-eluting stents. *Coron Artery Dis.* 2014;25(8):658-64. doi: 10.1097/MCA.000000000000149.

27. Motovska Z., Kvasnicka J., Hajkova J., et al. Platelet gene polymorphisms and risk of bleeding in patients undergoing elective coronary angiography: a genetic substudy of the PRAGUE-8 trial. *Atherosclerosis.* 2010;212(2):548-52. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2010.07.006.

28. Калесник М. В. Генетические предикторы развития острого почечного повреждения. *Журнал Гродненского государственного медицинского университета.* 2022;20(5): 479-484. doi: 10.25298/2221-8785-2022-20-5-479-484.

29. Nazirova V., Ismibayli Z., Gafarov I., et al. Association of ITGA2 C807T and ITGB3 T1565C polymorphisms with platelet characteristics in hypertensive Azerbaijani patients. *Glob Cardiol Sci Pract.* 2025;2025(3):e202528. doi: 10.21542/gcsp.2025.28.

30. Головаченко О.В., Пономаренко И.В., Чурносков М.И. Полиморфизм rs5918 гена ITGB3 повышает риск развития преэклампсии у беременных с задержкой роста плода. *Гинекология.* 2021;23(4):330–334. doi: 10.26442/20795696.2021.4.200863.

31. Helmer P., Damm E., Schiekofer S., et al. β 3-integrin Leu33Pro gain of function variant does not modulate inflammatory activity in human derived macrophages in diabetes. *Int J Med Sci.* 2021;18(12):2661-2665. doi: 10.7150/ijms.55648.

32. Staack O., Slowinski T., Lieker I., et al. Recurrent Primary Focal Segmental Glomerulosclerosis Managed With Intensified Plasma Exchange and Concomitant Monitoring of Soluble Urokinase-Type Plasminogen Activator Receptor-Mediated Podocyte β 3-integrin Activation. *Transplantation.* 2015;99(12):2593-7. doi: 10.1097/TP.0000000000000914.

33. Maile L.A., Busby W.H., Gollahon K.A., et al. Blocking ligand occupancy of the α V β 3 integrin inhibits the development of nephropathy in diabetic pigs. *Endocrinology.* 2014;155(12):4665-75. doi: 10.1210/en.2014-1318.

34. Налесник Е.О., Муслимова Э.Ф., Афанасьев С.А., с соавт. 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. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины.* 2026;41(2):176-183. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2026-41-2-176-183>

35. Janus-Bell E., Mangin P.H. The relative importance of platelet integrins in hemostasis, thrombosis and beyond. *Haematologica.* 2023;108(7):1734-1747. doi: 10.3324/haematol.2022.282136.

36. Zoppi N., Chiarelli N., Ritelli M., et al. Multifaced Roles of the α V β 3 Integrin in Ehlers-Danlos and Arterial Tortuosity Syndromes' Dermal Fibroblasts. *Int J Mol Sci.* 2018;19(4):982. doi: 10.3390/ijms19040982.

REFERENCES

1. 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. doi: 10.1093/eurheartj/ehy394.

2. Thomas S., Gokhale R., Boden W.E., et al. A meta-analysis of randomized controlled trials comparing percutaneous coronary intervention with medical therapy in stable angina pectoris. *Can J Cardiol.* 2013;29(4):472-82. doi: 10.1016/j.cjca.2012.07.010.

3. Al-Lamee R., Thompson D., Dehbi H.M., et al; ORBITA investigators. Percutaneous coronary intervention in stable angina (ORBITA): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet.* 2018;391(10115):31-40. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32714-9.

4. Derington C.G., Heath L.J., Kao D.P., et al. Validation of algorithms to identify elective percutaneous coronary interventions in administrative databases. *PLoS One.* 2020;15(4):e0231100. doi: 10.1371/journal.pone.0231100.

5. Nalesnik E.O., Repin A.N. Predictors of acute periprocedural myocardial injury during elective percutaneous coronary interventions. *Atherosclerosis and dyslipidemias.* 2024;3(56):21–44. doi: 10.34687/2219-8202.JAD.2024.03.0001.

6. 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.) doi: 10.17802/2306-1278-2022-11-3-40-50.

7. Gawaz M. Role of platelets in coronary thrombosis and reperfusion of ischemic myocardium. *Cardiovasc Res.* 2004;61(3):498-511. doi: 10.1016/j.cardiores.2003.11.036.

8. Huang, J., Li, X., Shi, X. et al. Platelet integrin α Ib β 3: signal transduction, regulation, and its therapeutic targeting. *Journal of Hematology & Oncology.* 2019;12(1):26. doi:

10.1186/s13045-019-0709-6

9. Newman P.J., Derbes R.S., Aster R.H. The human platelet alloantigens, PLA1 and PLA2, are associated with a leucine33/proline33 amino acid polymorphism in membrane glycoprotein IIIa, and are distinguishable by DNA typing. *J Clin Invest.* 1989;83(5):1778-81. doi: 10.1172/JCI114082.

10. Todinova S., Komsa-Penkova R., Krumova S., et al. PLA2 Polymorphism in Glycoprotein IIb/IIIa Modulates the Morphology and Nanomechanics of Platelets. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2017;23(8):951-960. doi: 10.1177/1076029616687847

11. Floyd C.N., Ellis B.H., Ferro A. The PLA1/A2 polymorphism of glycoprotein IIIa as a risk factor for stroke: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2014;9(7):e100239. doi: 10.1371/journal.pone.0100239.

12. Floyd C.N., Mustafa A., Ferro A. The PLA1/A2 polymorphism of glycoprotein IIIa as a risk factor for myocardial infarction: a meta-analysis. *PLoS One.* 2014;9(7):e101518. doi: 10.1371/journal.pone.0101518.

13. Montagnana M., Danese E., Lippi G. Genetic risk factors of atherothrombosis. *Pol Arch Med Wewn.* 2014;124(9):474-82. doi: 10.20452/pamw.2409.

14. Floyd C.N., Ferro A. The PLA1/A2 polymorphism of glycoprotein IIIa in relation to efficacy of antiplatelet drugs: a systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol.* 2014;77(3):446-57. doi: 10.1111/bcp.12204.

15. Barbarash O. L., Karpov Yu. A., Kashtalov V. V.*, Boschenko A. A., Ruda M. M. et al. 2020 Clinical practice guidelines for stable coronary artery disease. *Russian Journal of Cardiology.* 2020;25:4076. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-4076. (In Russ.)

16. Thygesen K., Alpert J.S., Jaffe A.S., et al; ESC Scientific Document Group. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *Eur Heart J.* 2019;40(3):237-269. doi: 10.1093/eurheartj/ehy462.

17. Kellum J.A., Lameire N.; KDIGO AKI Guideline Work Group. Diagnosis, evaluation, and management of acute kidney injury: a KDIGO summary (Part 1). *Crit Care*. 2013;17(1):204. doi: 10.1186/cc11454.
18. Mehran R., Aymong E.D., Nikolsky E., et al. A simple risk score for prediction of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention: development and initial validation. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:1393–1399. doi: 10.1016/j.jacc.2004.06.068.
19. Lawton J., Tamis-Holland J., Bangalore S., et al. 2021 ACC/AHA/SCAI Guideline for Coronary Artery Revascularization: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2022. Vol. 79, № 2. P. 21–129. doi: 10.1016/j.jacc.2021.09.006.
20. Floyd C.N., Ferro A., Warner T.D. Expression of the PIA2 allele of glycoprotein IIIa and its impact on platelet function. *JRSM Cardiovascular Disease*. 2015;4:2048004015610252. doi: 10.1177/2048004015610252.
21. Strisciuglio T., Franco D., Di Gioia G., et al. Impact of genetic polymorphisms on platelet function and response to anti platelet drugs. *Cardiovascular Diagnosis and Therapy*. 2018;8(5):610–620. doi: 10.21037/cdt.2018.05.06.
22. Cayla G., Hulot J.S., O'Connor S.A., et al. Clinical, angiographic, and genetic factors associated with early coronary stent thrombosis. *JAMA*. 2011;306(16):1765–74. doi: 10.1001/jama.2011.1529.
23. Jastrzebska M., Lisman D., Szelepajlo A., et al. 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. *J Physiol Pharmacol*. 2019;70(2). doi: 10.26402/jpp.2019.2.01.
24. Kastrati A., Schömig A., Seyfarth M., et al. PIA polymorphism of platelet glycoprotein IIIa and risk of restenosis after coronary stent placement. *Circulation*. 1999 Mar 2;99(8):1005–10. doi: 10.1161/01.cir.99.8.1005.
25. Walter D.H., Schächinger V., Elsner M., et al. Platelet glycoprotein IIIa polymorphisms and risk of coronary stent thrombosis. *Lancet*. 1997;350(9086):1217–9. doi: 10.1016/s0140-6736(97)05399-3.
26. Hoppmann P., Koch W., Laugwitz K.L., et al. Genetic risk of restenosis after percutaneous coronary interventions in the era of drug-eluting stents. *Coron Artery Dis*. 2014;25(8):658–64. doi: 10.1097/MCA.0000000000000149.
27. Motovska Z., Kvasnicka J., Hajkova J., et al. Platelet gene polymorphisms and risk of bleeding in patients undergoing elective coronary angiography: a genetic substudy of the PRAGUE-8 trial. *Atherosclerosis*. 2010;212(2):548–52. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2010.07.006.
28. Kalesnik M.V. Genetic predictors of acute kidney injury development. *Journal of Grodno State Medical University*. 2022;20(5): 479–484. doi: 10.25298/2221-8785-2022-20-5-479-484. (In Russ.)
29. Nazirova V., Ismibayli Z., Gafarov I., et al. Association of ITGA2 C807T and ITGB3 T1565C polymorphisms with platelet characteristics in hypertensive Azerbaijani patients. *Glob Cardiol Sci Pract*. 2025;2025(3):e202528. doi: 10.21542/gcsp.2025.28.
30. Golovchenko O.V., Ponomarenko I.V., Churnosov M.I. The rs5918 polymorphism in the ITGB3 gene increases the risk for preeclampsia in pregnant women with fetal growth retardation. *Gynecology*. 2021;23(4):330–334. doi: 10.26442/20795696.2021.4.200863. (In Russ.)
31. Helmer P., Damm E., Schiekofer S., et al. β 3-integrin Leu33Pro gain of function variant does not modulate inflammatory activity in human derived macrophages in diabetes. *Int J Med Sci*. 2021;18(12):2661–2665. doi: 10.7150/ijms.55648.
32. Staeck O., Slowinski T., Lieker I., et al. Recurrent Primary Focal Segmental Glomerulosclerosis Managed With Intensified Plasma Exchange and Concomitant Monitoring of Soluble Urokinase-Type Plasminogen Activator Receptor-Mediated Podocyte β 3-integrin Activation. *Transplantation*. 2015;99(12):2593–7. doi: 10.1097/TP.0000000000000914.
33. Maile L.A., Busby W.H., Gollahon K.A., et al. Blocking ligand occupancy of the α V β 3 integrin inhibits the development of nephropathy in diabetic pigs. *Endocrinology*. 2014;155(12):4665–75. doi: 10.1210/en.2014-1318.
34. Nalesnik E.O., Muslimova E.F., Afanasiev S.A., et al. 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. (In Russ.) <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2026-41-2-176-183>
35. Janus-Bell E., Mangin P.H. The relative importance of platelet integrins in hemostasis, thrombosis and beyond. *Haematologica*. 2023;108(7):1734–1747. doi: 10.3324/haematol.2022.282136.
36. Zoppi N., Chiarelli N., Ritelli M., et al. Multifaced Roles of the α V β 3 Integrin in Ehlers-Danlos and Arterial Tortuosity Syndromes' Dermal Fibroblasts. *Int J Mol Sci*. 2018;19(4):982. doi: 10.3390/ijms19040982.

Для цитирования: Налесник Е.О., Муслимова Э.Ф., Кавешников В.С., Афанасьев С.А. Ассоциация полиморфизма T1565C (RS5918) гена интегрина бета-3 (ITGB3) с характеристиками вмешательств, перипроцедурными осложнениями и отдаленным прогнозом после плановой эндоваскулярной реваскуляризации миокарда. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2026;15(4): 6–17. DOI: 10.17802/2306-1278-2026-15-4-6-21

To cite: Nalesnik E.O., Muslimova E.F., Kaveshnikov V.S., Afanasiev S.A. Association of the T1565C (RS5918) polymorphism in the integrine-B3 (ITGB3) gene with intervention characteristics, periprocedural complications, and long-term prognosis after planned endovascular myocardial revascularization. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2026;15(4): 6–17. DOI: 10.17802/2306-1278-2026-15-4-6-21