

Экспрессия генов, ассоциированных с нарушением гемостаза, у пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска

А.Ф. Усманова¹, С.Д. Маянская¹, О.А. Кравцова², Ш.Т. Хаитова², М.Е. Губанова²

¹ Казанский государственный медицинский университет Минздрава России
420012, г. Казань, ул. Бутлерова, 49

² Казанский (Приволжский) федеральный университет
420111, г. Казань, ул. Кремлевская, 18

Резюме

Группа лиц очень высокого сердечно-сосудистого (СС) риска гетерогенна, в нее входят пациенты как с благоприятными, так и с неблагоприятными исходами. Это заставляет осуществлять поиск новых предикторов, ассоциированных с неблагоприятными исходами сердечно-сосудистых заболеваний. Особенно большое внимание уделяется изучению влияния экспрессии генов-кандидатов, кодирующих белки – активаторы системы гемостаза при данных патологических состояниях. **Материал и методы.** Из 100 участников исследования для проведения клинико-молекулярного анализа, в том числе для оценки экспрессии генов, отобран 61 пациент, которые были разделены на две группы: основная группа, пациенты очень высокого СС риска ($n = 43$), и группа сравнения, лица без сердечно-сосудистых заболеваний в анамнезе ($n = 18$). У обследованных методом ПЦР проведена оценка относительного уровня экспрессии генов *SERPINE1*, *FGB*, *ITGA2* и *ITGB3*, ассоциированных с нарушением гемостаза у пациентов с сердечно-сосудистой патологией. **Результаты.** У больных очень высокого СС риска относительный уровень экспрессии генов *SERPINE1* и *ITGB3* выше, чем у лиц группы сравнения. Содержание мРНК гена *ITGB3* существенно больше у пациентов со сниженной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) и многососудистым поражением коронарного русла, мРНК гена *SERPINE1* – у больных 60 лет и младше, со сниженной ФВ ЛЖ, двусосудистым поражением коронарного русла и стентированием правой коронарной артерии. **Заключение.** Обнаружено значимое повышение уровня относительной экспрессии генов *ITGB3* и *SERPINE1* по сравнению с фоновой изоформой актина, используемой в качестве контроля нагрузки (*ACTB*) у пациентов очень высокого СС риска, в том числе с рецидивирующими СС событиями. Уровень экспрессии данных генов и скорость его достижения в группе больных с мультифокальным поражением коронарных артерий и сниженной ФВ ЛЖ, по-видимому, может рассматриваться как универсальный маркер тяжести течения СС заболеваний у пациентов очень высокого СС риска.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, очень высокий сердечно-сосудистый риск, относительный уровень экспрессии генов, *SERPINE1*, *FGB*, *ITGA2*, *ITGB3*.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки. Усманова А.Ф., e-mail: Y.Aigul5543823@yandex.ru

Для цитирования. Усманова А.Ф., Маянская С.Д., Кравцова О.А., Хаитова Ш.Т., Губанова М.Е. Экспрессия генов, ассоциированных с нарушением гемостаза, у пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска. *Сиб. науч. мед. ж.* 2025;45(5):282–290. doi: 10.18699/SSMJ20250526

Expression of genes associated with hemostasis disorders in patients with very high cardiovascular risk

A.F. Usmanova¹, S.D. Mayanskaya¹, O.A. Kravtsova², Sh.T. Khaitova², M.E. Gubanova²

¹ Kazan State Medical University of Minzdrav of Russia
420012, Kazan, Butlerova st., 49

² Kazan Federal University
420111, Kazan, Kremlevskaya st., 18

Abstract

Individuals at very high cardiovascular (CV) risk are a heterogeneous group, including patients with favorable and unfavorable outcomes, which prompt the search for new predictors associated with adverse CV disease outcomes. Especial attention is paid to studying the effect of expression of candidate genes encoding proteins that activate the hemostasis system in these pathological conditions. **Material and methods.** Of the 100 study participants, 61 patients were selected for clinical and molecular analysis, including gene expression assessment, and were divided into 2 groups: the main group, patients with very high CV risk ($n = 43$), and the comparison group, individuals without a history of CV disease ($n = 18$). In those examined using the PCR method, an assessment was made of the relative expression level of *SERPINE1*, *FGB*, *ITGA2* and *ITGB3* genes associated with impaired hemostasis in patients with CV pathology. **Results.** In patients with very high CV risk, the relative expression level of the *SERPINE1* and *ITGB3* genes is higher than in the comparison group. The *ITGB3* gene mRNA content is significantly higher in patients with reduced left ventricular ejection fraction (LVEF) and multivessel coronary artery disease, the *SERPINE1* gene mRNA – in patients 60 years of age and younger, with reduced LVEF, two-vessel coronary artery disease and right coronary artery stenting. **Conclusions.** A significant increase in the relative expression level of *ITGB3* and *SERPINE1* genes was found compared to the background actin isoform used as a load control (*ACTB*) in patients with very high CV risk, including those with recurrent CV events. The expression level of these genes and the rate of its achievement in the group of patients with multifocal coronary artery disease and reduced LVEF, apparently, can be considered as a universal marker of the severity of CV diseases in patients with very high CV risk.

Key words: cardiovascular diseases, very high cardiovascular risk, relative level of gene expression, *SERPINE1*, *FGB*, *ITGA2*, *ITGB3*.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Correspondence author. Usmanova A.F., e-mail: Y.Aigul5543823@yandex.ru

Citation. Usmanova A.F., Mayanskaya S.D., Kravtsova O.A., Khaitova Sh.T., Gubanova M.E. Expression of genes associated with hemostasis disorders in patients with very high cardiovascular risk. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal* = *Siberian Scientific Medical Journal*. 2025;45(5):282–290. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20250526

Введение

В настоящее время, несмотря на постоянное усовершенствование системы оказания неотложной помощи, болезни системы кровообращения занимают первое место в структуре смертности взрослого населения Российской Федерации [1], особой опасности подвержены пациенты категории очень высокого сердечно-сосудистого (СС) риска. Учитывая гетерогенность данной группы, создателями клинических рекомендаций Российского кардиологического общества предложено среди лиц очень высокого СС риска выделить группу экстремального СС риска [2]. Однако независимо от формулировки четких критериев выделения групп очень высокого и экстремального СС риска, а также адекватной его коррекции, причины прогрессирования СС заболеваний у целого ряда пациентов по-прежнему продолжают широко обсуждаться. Это заставляет специалистов осуществлять поиск новых фенотипических и генетических предикторов, ассоциированных с их неблагоприятными исходами [3]. Особенно большое внимание уделяется изучению вопросов эпигенетики, а именно влиянию экспрессии генов-кандидатов, кодирующих белки-активаторы

системы гемостаза, в зависимости от тяжести СС заболевания [4].

Так, в современной литературе все чаще появляются данные о довольно тесных ассоциациях генов *SERPINE1*, *FGB*, *ITGA2*, *ITGB3*, кодирующих соответственно ингибитор активатора плазминогена 1 (PAI-1), бета-полипептидную цепь фибриногена, интегрин альфа-2 (маркер тромбоцитарного рецептора к коллагену) и интегрин бета-3 (маркер тромбоцитарного рецептора к фибриногену), с тяжестью течения и развитием болезней системы кровообращения; а также об их значении как основных показателей, отражающих антифибринолитический потенциал крови, так как, по-видимому, именно данная группа генов ассоциирована с развитием мультифокального поражения коронарного русла, атеротромботических осложнений, а также инициацией систолической дисфункции миокарда левого желудочка (ЛЖ) [4].

Следует отметить, что СС заболевания могут протекать бессимптомно, развиваясь задолго до возникновения первых клинических проявлений, прогрессирование которых нередко связано со спецификой образа жизни и условиями внешней среды. Причем взаимодействие этих двух групп

факторов с наследственной предрасположенностью с большой вероятностью ускоряют процессы антиципации и возникновения клинических симптомов болезней системы кровообращения, что может явиться предиктором преждевременной смерти. Однако полиморфизм генов-ответчиков далеко не всегда коррелирует с тяжестью того или иного состояния и во многом зависит от их активности или экспрессии.

В связи со сказанным выше, для оценки прогноза СС событий, целью данной работы явилось определение экспрессии генов-кандидатов, ассоциированных с нарушением гемостаза, у пациентов очень высокого риска.

Материал и методы

Исследование одобрено на заседании локального этического комитета Казанского государственного медицинского университета Минздрава России (протокол № 10 от 21.11.2023)

Набор больных проводился с января 2023 г. по февраль 2024 г. в отделении кардиологии Республиканской клинической больницы Минздрава Республики Татарстан. Включение пациентов в исследование, в том числе на генетическое тестирование, осуществлялось после получения информированного согласия, из 100 человек для проведения генетического анализа отобран 61 больной. Основную группу составили 43 пациента очень высокого и экстремального СС риска (лица с документированным острым поражением коронарных артерий, имеющие факт проведенного чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) и/или аортокоронарного шунтирования) в возрасте от 30 до 85 лет. В группу сравнения вошли 18 человек без кардиоваскулярных заболеваний в анамнезе в возрасте от 35 до 49 лет. На каждого участника исследования заполнялась индивидуальная карта с указанием пола, возраста, даты верификации СС события, рецидивов, наследственной отягощенности (заболевание, степень родства), полного объема принимаемых лекарственных препаратов. Были проведены общеклинический осмотр, оценка лабораторных и инструментальных показателей, а также результатов коронарной ангиографии и чрескожной транскатетерной коронарной ангиопластики со стентированием (КАГ + ЧТКАС).

Генетическое тестирование выполнено на кафедре биохимии и биотехнологии ФГАОУ ВО «Казанский федеральный университет». Для его проведения из локтевой вены забирали 5 мл цельной крови в стерильные пластиковые пробирки, содержащие 50 мкл 0,5М ЭДТА (рН 8,0) в качестве антикоагулянта. Относительный уро-

вень экспрессии целевых генов (*SERPINE1*, *FGB*, *ITGA2*, *ITGB3*) определяли с помощью количественного ПЦР-анализа в реальном времени на амплификаторе CFX96 Touch (Bio-Rad, США) на основе TaqMan-технологии с использованием коммерческих наборов смеси праймеров и зондов (Applied BioSystems, США). При оценке относительного уровня экспрессии генов (RQ) использовали метод $2^{-\Delta\Delta Ct}$. Содержание кДНК, соответствующей транскриптам целевых и референсных генов, определяли по разности количества циклов, необходимого для того, чтобы флуоресценция достигала порогового уровня (Ct) для каждого образца (ΔCt). Уровень экспрессии целевых генов оценивали относительно референсного гена бета-актина (*ACTB*). $\Delta\Delta Ct$ (количество циклов, которое необходимо для достижения порога RQ), рассчитывали как разность ΔCt исследуемой группы и ΔCt группы контроля. Данный метод позволяет определить, во сколько раз меняется экспрессия исследуемых генов у целевой группы по сравнению с группой сравнения. RQ группы сравнения принимали равным единице. Расчет для каждого конкретного пациента проводили по отношению к фоновой экспрессии *ACTB*, переведенный в проценты.

Количественные данные, имеющие нормальное распределение, описывали с помощью средних арифметических величин и стандартных отклонений ($M \pm SD$). Поскольку распределение показателя $\Delta\Delta Ct$ отличалось от нормального, значения представлены в виде медианы и межквартильных интервалов ($Me [Q1; Q3]$). Различия между группами определяли с использованием U-критерия Манна – Уитни, для анализа качественных признаков применяли критерий χ^2 . Критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы (p) принимали равным 0,05.

Результаты

Возраст пациентов очень высокого СС риска составлял $65,5 \pm 16,5$ года (от 43 до 82 лет), их клиническая характеристика представлена в табл. 1. В качестве повторного СС события в 9,7 % случаев у них наблюдалось острое нарушение мозгового кровообращения, у остальных – инфаркт миокарда (ИМ). Более половины пациентов имели многососудистое поражение коронарных артерий (КА), 9,7 % из них были направлены на аортокоронарное шунтирование, остальным проводилось стентирование инфаркт-зависимой артерии, чаще всего – передней межжелудочковой ветви (ПМЖВ) (41,9 %). Выявлено статистически значимое повышение экспрессии генов *SERPINE1* и *ITGB3* (табл. 2), и для дости-

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов очень высокого СС риска на момент поступления**Table 1.** Clinical characteristics of patients with very high cardiovascular risk at admission

Показатель	Доля пациентов, %
Количество мужчин, %	76,9
Количество женщин, %	23,1
Систолическое артериальное давление:	
до 140 мм рт. ст.	51,6
141–179 мм рт. ст.	32,3
180 мм рт. ст. и более	16,1
ФВ ЛЖ:	
50 % и более	50,00
40–49 %	38,46
39 % и менее	11,54
Уровень общего холестерина:	
до 5 ммоль/л	64,5
более 5 ммоль/л	35,5
Уровень холестерина липопротеинов низкой плотности:	
до 1,4 ммоль/л	7,69
1,5–2,0 ммоль/л	11,54
2,01–3,0 ммоль/л	38,42
3,01 и более ммоль/л	42,35
Объем поражения коронарного русла:	
многососудистое	58,1
двухсосудистое	29,0
однососудистое	12,9
Количество СС событий:	
первичное	71,9
повторное	28,1
в том числе рецидивы в течение двух лет	18,5
ЧТКАС:	
правая КА (ПКА)	19,3
ПМЖВ левой КА (ЛКА)	41,9
огибающая ветвь (ОВ) ЛКА	22,6
без стентирования	16,2
Сахарный диабет	14,8

Примечание. СС события – острый коронарный синдром и острое нарушение мозгового кровообращения.

жения порога экспрессии этих генов требовалось существенно меньше циклов $\Delta\Delta Ct$, чем в случае *FGF* и *ITGA2*.

Следующий этап исследования заключался в анализе экспрессии исследуемых генов в зависимости от возраста, величины ФВ, количества пораженных и стентированных КА. Для этого

Таблица 2. Уровень экспрессии генов, контролирующих гемостаз, у пациентов очень высокого СС риска**Table 2.** The level of expression of genes controlling hemostasis in patients with very high cardiovascular risk

Показатель	<i>SERPINE1</i>	<i>FGF</i>	<i>ITGA2</i>	<i>ITGB3</i>
RQ	3,35* [2,81; 4,00]	0,00 [–0,36; 0,33]	0,68 [0,56; 0,87]	5,02** [2,98; 7,56]
$\Delta\Delta Ct$	–1,74** [–2,01; 5,07]	8,73 [7,40; 10,86]	2,21 [0,30; 4,44]	–2,39** [–2,92; 6,57]

Примечание. Обозначены статистически значимые отклонения от величин соответствующих показателей группы сравнения: * – при $p < 0,05$, ** – при $p < 0,01$.

все пациенты были разделены на две группы согласно возрасту: ≤ 60 лет и > 60 лет. Установлено, что лица очень высокого СС риска старше 60 лет имели многососудистое поражение КА, им чаще проводилось стентирование ПМЖВ (табл. 3). У более молодых людей выявлено существенное увеличение экспрессии гена *SERPINE1* (табл. 4); *ITGA2* и *ITGB3* также имели высокий уровень относительной экспрессии, но без значимой разницы в сравниваемых группах. При разделении пациентов очень высокого СС риска согласно величине ФВ ЛЖ на две группы (< 50 % и ≥ 50 %) обнаружено, что ФВ ЛЖ < 50 % наблюдалась у пациентов более старшего возраста с многососудистым поражением КА (см. табл. 3). Тенденция к наличию более высокого показателя RQ и меньшего количества циклов до достижения порогового уровня экспрессии генов *SERPINE1*, *FGF* и *ITGA2* также отмечалась у пациентов с ФВ ЛЖ < 50 %, для гена *ITGB3* достигая статистической значимости.

В дальнейшем пациенты были разделены в зависимости от объема поражения коронарного русла (табл. 5); среди лиц с поражением трех и более КА большую часть составляли мужчины с повторными СС событиями, ПМЖВ ЛКА у них была стентирована чаще, а ОВ ЛКА – реже, чем при одно- и двусосудистом поражении. Относительный уровень экспрессии генов *SERPINE1* и *ITGB3* многократно повышался в группе пациентов с многососудистым поражением КА относительно группы сравнения (табл. 6), что свидетельствовало о довольно высокой активности генов, отвечающих за гемостаз, при тяжелом поражении коронарного русла. Также у этих больных относительный уровень экспрессии генов *SERPINE1* и *ITGB3* был статистически значимо выше, чем у

Таблица 3. Клиническая характеристика пациентов очень высокого СС риска в зависимости от возраста и ФВ ЛЖ**Table 3.** Clinical characteristics of patients with very high cardiovascular risk depending on age and on left ventricle ejection fraction

Показатель	≤ 60 лет (n = 11)	> 60 лет (n = 32)	ФВ ЛЖ ≤ 50 % (n = 21)	ФВ ЛЖ ≥ 50 % (n = 22)
Возраст, лет	54,0 ± 2,84*	70,0 ± 3,31	68,9 ± 4,16*	62,0 ± 5,18
Количество мужчин, n (%)	9 (20,9)	20 (46,5)	17 (39,5)	14 (32,5)
Количество женщин, n (%)	2 (4,7)	12 (27,9)	4 (9,3)	8 (18,7)
Повторные СС события, n (%)	4 (9,8)	6 (14,6)	17 (41,5)	16 (39)
ФВ ЛЖ, %	53 [46; 60]	49 [43; 55]	41* [36; 45]	59 [56; 63]
ЧТКАС ПМЖВ, n (%)	1* (2,4)	19 (46,3)	12 (29,3)	9 (21,9)
ЧТКАС ПКА, n (%)	3 (7,3)	7 (17,1)	5 (12,2)	6 (14,6)
ЧТКАС ОВ, n (%)	6* (14,6)	4 (9,75)	4 (9,8)	4 (9,8)
Однососудистые стенозы, n (%)	3 (7,3)	5 (12,9)	2 (4,9)	6 (14,6)
Двусосудистые стенозы, n (%)	6* (14,6)	6 (14,6)	7 (17,1)	9 (21,9)
Многососудистые стенозы, n (%)	1* (2,4)	19 (46,3)	12* (29,3)	5 (12,2)

Примечание. * – отличие от величины соответствующего показателя лиц старше 60 лет статистически значимо при $p < 0,05$.

Таблица 4. Уровень экспрессии генов, контролирующих гемостаз, у пациентов очень высокого СС риска в зависимости от возраста**Table 4.** The level of expression of genes controlling hemostasis in patients with very high cardiovascular risk depending on age

Ген	Показатель	≤ 60 лет (n = 11)	> 60 лет (n = 32)	ФВ ЛЖ ≤ 50 % (n = 21)	ФВ ЛЖ ≥ 50 % (n = 22)
SERPINE1	RQ	7,34* [6,38; 9,96]	1,40 [0,58; 1,53]	3,88 [0,67; 9,13]	2,88 [0,57; 11,92]
	ΔΔCt	-2,88** [-5,72; 1,08]	-0,48 [-0,60; 1,09]	-1,95 [-3,83; 1,08]	-1,53 [-2,72; 1,27]
FGB	RQ	0,80 [0,66; 0,86]	0,22 [0,06; 0,78]	0,89 [0,71; 0,94]	0,11 [0,06; 0,75]
	ΔΔCt	0,32 [0,29; 1,70]	2,19 [0,72; 4,71]	0,16 [0,05; 1,29]	3,22 [0,79; 5,65]
ITGA2	RQ	2,21 [0,87; 10,7]	0,45 [0,08; 0,98]	2,71 [0,89; 10,9]	0,18 [0,07; 0,94]
	ΔΔCt	-1,14 [-3,32; 0,07]	1,14 [-1,25; 8,26]	-1,43 [-2,45; 1,42]	2,45 [0,07; 10,14]
ITGB3	RQ	3,41 [0,82; 11,60]	1,61 [0,84; 10,60]	5,84* [0,09; 11,32]	0,74 [0,72; 1,05]
	ΔΔCt	-1,76 [-9,14; -1,15]	-0,68 [-2,04; 5,03]	-2,54** [-4,25; 0,35]	0,42 [-2,92; 7,40]

Примечание. Обозначены статистически значимые отличия от соответствующих показателей группы сравнения: * – при $p < 0,05$, ** – при $p < 0,01$.

Таблица 5. Клиническая характеристика пациентов очень высокого СС риска в зависимости от объема поражения КА**Table 5.** Clinical characteristics of patients with very high cardiovascular risk depending on the lesion volume of coronary arteries

Количество пораженных КА	Однососудистые стенозы (n = 11)	Двусосудистые стенозы (n = 13)	Многососудистые стенозы (n = 19)
Возраст, лет	71 ± 7	62 ± 7	67 ± 4
Количество мужчин, n (%)	5 (11,6)	10* (23,3)	15* (34,9)
Количество женщин, n (%)	6 (13,9)	3* (6,9)	4* (9,4)
Повторные СС события, n (%)	1 (2,4)	5 (12,2)	9* (21,9)
ЧТКАС ПМЖВ ЛКА, n (%)	4 (9,8)	4 (9,8)	11*. [#] (26,8)
ЧТКАС ПКА, n (%)	2 (4,9)	4 (9,8)	4 (9,8)
ЧТКАС ОВ ЛКА, n (%)	4 (9,8)	5 (12,2)	2*. [#] (4,9)

Примечание. Обозначены статистически значимые ($p < 0,05$) отличия от соответствующих показателей пациентов с одно- (*) и двусосудистым поражением (#).

Таблица 6. Уровень экспрессии генов, контролирующих гемостаз, у пациентов очень высокого СС риска в зависимости от объема поражения коронарного русла**Table 6.** The level of expression of genes controlling hemostasis in patients with very high cardiovascular risk depending on the volume of coronary artery damage

Ген	Показатель	Однососудистые стенозы ($n = 11$)	Двусосудистые стенозы ($n = 13$)	Многососудистые стенозы ($n = 19$)
<i>SERPINE1</i>	RQ	13,86 [3,25; 14,10]	0,46* [0,62; 1,32]	14,65# [6,66; 15,20]
	$\Delta\Delta Ct$	-3,79 [-11,32; 10,15]	1,12 [-0,72; 1,76]	-3,87 [-4,69; 11,31]
<i>FGB</i>	RQ	0,064 [0,061; 0,127]	0,29 [0,06; 1,38]	0,71 [0,64; 1,49]
	$\Delta\Delta Ct$	3,95 [0,97; 14,81]	1,76 [0,68; 1,86]	0,49 [0,38; 1,15]
<i>ITGA2</i>	RQ	0,58 [0,08; 1,73]	0,44 [0,08; 1,69]	1,19 [0,78; 1,74]
	$\Delta\Delta Ct$	0,79 [0,1; 3,81]	1,17 [0,74; 3,74]	-0,26 [-3,38; -1,82]
<i>ITGB3</i>	RQ	0,40 [0,08; 1,64]	1,24 [0,84; 1,76]	8,42*# [8,03; 19,07]
	$\Delta\Delta Ct$	1,32 [0,52; 4,14]	-0,31 [-0,52; 1,78]	-3,07 [-5,75; 6,53]

Примечание. Обозначены статистически значимые отличия от величин соответствующих показателей пациентов с одно- (* – при $p < 0,05$, ** – при $p < 0,01$) и двусосудистым поражением (# – при $p < 0,05$, ## – при $p < 0,01$).

лиц с одно- и двусосудистым поражением, и, соответственно, для достижения их пороговой экспрессии требовалось меньше циклов.

При оценке уровня экспрессии генов в зависимости от вида стентированной артерии были получены довольно противоречивые результаты (табл. 7). Так, у лиц со стентированными ПМЖВ и ОВ ЛКА RQ гена *ITGB3* был статистически значимо или на уровне тенденции выше, чем в группе со стентированной ПКА, что, вероятно, также сопоставимо с высокой активностью генов гемостаза в более тяжелой группе (пациенты с осложнениями острого ИМ). Однако уровень экспрессии *SERPINE1*, наоборот, был значимо больше у пациентов со стентированной ПКА, чем в группах ПМЖВ и ОВ ЛКА.

Обсуждение

Оценке гемостаза у пациентов очень высокого и экстремального СС риска уделяется большое внимание. Атеротромбоз играет ключевую роль в развитии СС катастроф, что заставляет осуществлять поиск его новых маркеров и предикторов. Общепринятые биохимические параметры и показатели коагулограммы, такие как уровень фибриногена, протромбиновый индекс, международное нормализованное отношение, не дают полной информации о процессах, связанных с нарушением гемостаза у этих пациентов, в связи с чем важнейшее значение играет изучение особенностей генотипов, контролирующих развитие атеротромбоза в КА. На сегодняшний день активно изучаются полиморфные варианты генов, ответственных за гемостатическое равновесие в

Таблица 7. Уровень экспрессии генов, контролирующих гемостаз, у пациентов очень высокого СС риска в зависимости от вида стентированной КА**Table 7.** The level of expression of genes controlling hemostasis in patients with very high cardiovascular risk depending on the type of stented coronary artery

Ген	Показатель	ЧТКАС ПМЖВ ЛКА ($n = 20$)	ЧТКАС ОВ ЛКА ($n = 11$)	ЧТКАС ПКА ($n = 12$)
<i>SERPINE1</i>	RQ	2,55 [0,61; 9,56]	2,97 [0,65; 8,74]	8,86*# [4,42; 15,84]
	$\Delta\Delta Ct$	-1,34 [-2,59; 1,32]	-1,57 [-4,06; 1,13]	-3,14*# [-5,32; 14,58]
<i>FGB</i>	RQ	1,00 [0,70; 3,24]	0,64 [0,06; 0,87]	0,03 [0,01; 0,07]
	$\Delta\Delta Ct$	-0,004 [-0,03; 1,05]	0,63 [0,54; 1,02]	5,02 [4,71; 6,34]
<i>ITGA2</i>	RQ	1,80 [0,86; 1,84]	1,67 [0,86; 1,96]	0,07 [0,06; 0,10]
	$\Delta\Delta Ct$	-0,84 [-2,45; 2,17]	-0,73 [-3,32; 5,57]	3,82 [-0,67; 10,06]
<i>ITGB3</i>	RQ	5,39 [0,83; 12,38]	5,17 [0,84; 12,26]	0,33*# [0,06; 1,07]
	$\Delta\Delta Ct$	-2,43 [-4,39; 4,12]	-2,37 [-9,14; 4,13]	1,59 [-1,68; 9,46]

Примечание. Обозначены статистически значимые отличия от величин соответствующих показателей пациентов с ЧТКАС ПМЖВ ЛКА (*) и ОВ ЛКА (#).

системе свертывания [5–8], однако эпигенетические исследования по изучению их экспрессии ограничены, что определяет актуальность настоящей работы.

Продукты генов *SERPINE1*, *FGB*, *ITGA2* и *ITGB3*, согласно данным мировой статистики, в большой степени ассоциированы с нарушением гемостаза у пациентов с сердечно-сосудистой патологией [9]. На основании определения относительного уровня экспрессии RQ и количества циклов амплификации генов, необходимых для регистрации пороговой экспрессии $\Delta\Delta C_t$, нами выявлено повышение активности как минимум двух из четырех изученных генов – *SERPINE1* и *ITGB3*. Вернемся к данным клинических исследований, доказывающих их значимость. Так, группа R.D. Rosenberg et al. определила, что тканевой и урокиназный активаторы плазминогена в сочетании с тромбомодулином служат факторами эндогенной протекции от тромбоза в коронарном кровообращении, а значит, гиперпродукция PAI-1 увеличивает риск сердечно-сосудистых катастроф [10]. Одной из задач настоящей работы был поиск генетических факторов, влияющих на возникновение ОКС у пациентов в возрасте до 60 лет. В результате выявлена гиперэкспрессия PAI-1 у этой группы больных, что согласуется с исследованием A. Hamsten et al. [11], где избыток PAI-1 был определен у молодых мужчин и женщин, перенесших острый ИМ. Любопытно, что гиперсекреция PAI-1 наблюдается и у пациентов с сахарным диабетом 2 типа [12], что перекликается с выводами работ В.Е. Sobel et al., а гипергликемия в свою очередь усиливает атерогенез.

Появление и прогрессирование атеросклеротического поражения КА зависит от свойств артериальной стенки, таких как размер бляшки, скорость коронарного кровотока и восприимчивость эндотелия к факторам свертывания крови [12]. Большую роль в процессе адгезии тромбоцитов на поверхности эндотелия отводят семейству интегринов, в том числе такому его представителю, как ITGB3 [13] – одному из основных рецепторов на поверхности кардиомиоцитов. Так, в исследовании R.K. Sharma et al. определена роль ITGB3 как основного интегрин, способствующему миграции гладкомышечных клеток. Собственно гиперсекрецию ITGB3 можно рассматривать в качестве ключевого фактора диффузного поражения КА [14]. Нами установлено статистически значимое повышение экспрессии *ITGB3* у пациентов очень высокого риска, с поражением коронарного русла, перенесших острый ИМ, ее активность зависела от возраста, ФВ ЛЖ, объема пораженных артерий, а также стентирования ПКА. Зарегистрировано два случая летального исхода с разви-

тием тяжелых осложнений острого ИМ у пациентов в старшей возрастной группе, смерть одного из пациентов наступила вследствие острого ИМ, осложненного кардиогенным шоком. В данном случае биомаркеры коагуляционного синдрома, такие как содержание фибриногена, протромбиновый индекс, международное нормализованное отношение, активированное частичное тромбопластиновое время, не показали диагностическую значимость, особенно учитывая то, что больные получали антиагрегантную и антикоагулянтную терапию. Обнаружена гиперэкспрессия всех исследуемых генов умершего, тогда как у пациентов, заболевание которых завершилось благоприятно, но протекало также с развитием острой левожелудочковой недостаточности, выявлена гиперэкспрессия двух из четырех генов – *SERPINE1* и *ITGB3*, что свидетельствует об их высокой прогностической значимости.

Заключение

В ходе выполненного исследования выявлено значимое повышение уровня относительной экспрессии генов *ITGB3* и *SERPINE1* у пациентов очень высокого риска, в том числе с рецидивирующими СС событиями. Это может свидетельствовать в пользу наличия гораздо большего, чем в норме, числа копий их продуктов на мембранах тромбоцитов. Данный факт, по-видимому, свидетельствует о большей активности *ITGB3* и *SERPINE1* по сравнению с другими исследуемыми генами, что, вероятно, является причиной высокого риска тромбообразования у данной категории пациентов и способствует развитию СС осложнений. Учитывая высокий уровень экспрессии данных генов и скорость ее достижения у больных с мультифокальным поражением КА и сниженной ФВ ЛЖ, *ITGB3* и *SERPINE1*, по-видимому, могут рассматриваться как универсальные маркеры тяжести течения СС заболеваний у пациентов очень высокого риска, а дальнейшее увеличение выборки будет способствовать персонификации прогнозирования исходов сердечно-сосудистой патологии.

Список литературы / References

1. Аверков О.В., Арутюнян Г.К., Дупляков Д.В., Константинова Е.В., Никулина Н.Н., Шахнович Р.М., Явелов И.С., Яковлев А.Н., Абугов С.А., Алекян Б.Г., ... Якушин С.С. Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2024. *Рос. кардиол. ж.* 2025;30(3): 6306. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6306
- Averkov O.V., Arutyunyan G.K., Duplyakov D.V., Konstantinova E.V., Nikulina N.N., Shakhnovich R.M.,

- Yavelov I.S., Yakovlev A.N., Abugov S.A., Alekyan B.G., ... Yakushin S.S. 2024 Clinical practice guidelines for Acute myocardial infarction with ST segment elevation electrocardiogram. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Cardiology*. 2025;30(3):6306. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6306
2. Кухарчук В.В., Ежов М.В., Сергиенко И.В., Арабидзе Г.Г., Бубнова М.Г., Балахонова Т.В., Гуревич В.С., Качковский М.А., Коновалов Г.А., Константинов В.О., Якушин С.С. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации. VII пересмотр. *Атеросклероз и дислипидемия*. 2020;1(1):7–40. doi: 10.34687/2219-8202.JAD.2020.01.0002
- Kukharchuk V.V., Ezhov M.V., Sergienko I.V., Arabidze G.G., Bubnova M.G., Balakhonova T.V., Gurevich V.S., Kachkovsky M.A., Kononov G.A., Konstantinov V.O., ... Yakushin S.S. Diagnostics and correction of lipid metabolism disorders in order to prevent and treat of atherosclerosis. Russian recommendations VII revision. *Atherosclerosis i dyslipidemiya = Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias*. 2020;1(1):7–40. doi: 10.34687/2219-8202.JAD.2020.01.0002
3. Piepoli M.F., Corrà U., Benzer C., Bjarnason-Wehrens B., Dendale P., Gaita D., McGee H., Mendes M., Niebauer J., Zwisler A.O., Schmid J.P.; Cardiac Rehabilitation Section of the European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. Secondary prevention through cardiac rehabilitation: from knowledge to implementation. A position paper from the Cardiac Rehabilitation Section of the European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. *Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil.* 2010;17(1):1–17. doi: 10.1097/HJR.0b013e3283313592
4. Плехова Н.Г., Бродская Т.А., Невзорова В.А., Репина Н.И., Елисеева В.С. Варианты однонуклеотидных замен в гене матриксной металлопротеиназы 9 при артериальной гипертензии у лиц европейской и южно-азиатской этнической принадлежности Дальневосточного округа. *Кардиоваскуляр. терапия и профилактика*. 2022;21(1):2874. doi: 10.15829/1728-8800-2022-2874
- Plekhova N.G., Brodskaya T.A., Nevzorova V.A., Repina N.I., Eliseeva V.S. Single nucleotide substitution in the matrix metalloproteinase 9 gene hypertensive individuals of European and South Asian ethnicity in the Far Eastern Federal District. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(1):2874 [In Russian]. doi: 10.15829/1728-8800-2022-2874.
5. Placencio V.R., DeClerck Y.A. Plasminogen activator inhibitor-1 in cancer: rational and insight for future therapeutic testing. *Cancer Res*. 2015;75(15):2969–2974. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-15-0876
6. Divella R., Daniele A., Abbate I., Savino E., Casamassima P., Sciortino G., Simone G., Gadaleta-Caldarola G., Fazio V., Gadaleta C.D., Sabbà C., Maz-zocca A. Circulating levels of PAI-1 and SERPINE1 4G/4G polymorphism are predictive of poor prognosis in HCC patients undergoing TACE. *Transl. Oncol.* 2015;8(4):273–278. doi: 10.1016/j.tranon.2015.05.002
7. Zhang X., Cai X., Pan J. Correlation between PAI-1 gene 4G/5G polymorphism and the risk of thrombosis in ph chromosome-negative myeloproliferative neoplasms. *Clin. Appl. Thromb. Hemost.* 2020;26:1076029620935207. doi: 10.1177/1076029620935207
8. Onalan O., Balta G., Oto A., Kabakci G., Tokgozoglu L., Aytemir K., Altay C., Aytemiz G., Nazli N. Plasminogen activator inhibitor-1 4G4G genotype is associated with myocardial infarction but not with stable coronary artery disease. *J. Thromb. Thrombolysis*. 2008;26(3):211–217. doi: 10.1007/s11239-007-0083-z
9. Sukhija R., Fahdi I., Garza L., Fink L., Scott M., Aude W., Pacheco R., Bursac Z., Grant A., Mehta J.L. Inflammatory markers, angiographic severity of coronary artery disease, and patient outcome. *Am. J. Cardiol.* 2007;99(7):879–884. doi: 10.1016/j.amjcard.2006.11.032
10. Rosenberg R.D., Arid W.C. Vascular-bed-specific hemostasis and hypercoagulable states. *N. Engl. J. Med.* 1999;340(20):1555–1564. doi: 10.1056/NEJM199905203402007
11. Hamsten A., Wiman B., Faire U., Blombäck M. Increased plasma levels of a rapid inhibitor of tissue plasminogen activator in young survivors of myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 1985;313(25):1557–1563. doi: 10.1056/NEJM198512193132501
12. Sobel B.E., Woodcock-Mitchell J., Schneider D.J., Holt R.E., Marutsuka K., Gold H. Increased plasminogen activator inhibitor type 1 in coronary artery atherectomy specimens from type 2 diabetic compared with nondiabetic patients. *Circulation*. 1998;97(22):2213–2221. doi: 10.1161/01.cir.97.22.2213
13. Sharma R.K., Voelker D.J., Sharma R., Reddy H.K., Dod H., Marsh J.D. Evolving role of platelet function testing in coronary artery interventions. *Vasc. Health. Risk Manag.* 2012;8:65–75. doi: 10.2147/VHRM.S28090
14. Sheikhhvatan M., Boroumand M.A., Behmanesh M., Ziaee S., Cheraghee S. Integrin Beta 3 gene polymorphism and risk for myocardial infarction in premature coronary disease. *Iran. J. Biotechnol.* 2019;17(2):79–88. doi: 10.21859/ijb.1921

Сведения об авторах:

Усманова Айгуль Фаритовна, ORCID: 0000-0001-8850-1843, e-mail: Y.Aigul5543823@yandex.ru
Маянская Светлана Дмитриевна, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0001-6701-5395, e-mail: smayanskaya@mail.ru
Кравцова Ольга Александровна, к.м.н., ORCID: 0000-0002-4227-008X, e-mail: okravz@yandex.ru
Хайтова Шабнам Турсуновна, ORCID: 0009-0008-5359-5315, e-mail: s.khaitova69@gmail.com
Губанова Мария Егоровна, ORCID: 0009-0008-1689-0489, e-mail: masha-0502@mail.ru

Information about the authors:

Aigul F. Usmanova, ORCID: 0000-0001-8850-1843, e-mail: Y.Aigul5543823@yandex.ru
Svetlana D. Mayanskaya, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0001-6701-5395,
e-mail: smayanskaya@mail.ru
Olga A. Kravtsova, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-4227-008X, e-mail: okravz@yandex.ru
Shabnam T. Khaitova, ORCID: 0009-0008-5359-5315, e-mail: s.khaitova69@gmail.com
Maria E. Gubanova, ORCID: 0009-0008-1689-0489, e-mail: masha-0502@mail.ru

Поступила в редакцию 25.12.2024
После доработки 04.07.2025
После повторной доработки 23.09.2025
Принята к публикации 24.09.2025

Received 25.12.2024
Revision received 4.07.2025
Second revision received 23.09.2025
Accepted 24.09.2025