



DOI: 10.22363/2313-0245-2024-28-1-142-152

EDN: YWJKQG

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ
ORIGINAL RESEARCH

Ассоциация уровня интегрин бета-3 с наличием и выраженностью атеросклероза коронарных артерий у пациентов с хронической ишемической болезнью сердца

Л.В. Колоцей  , Я.Р. Сагун

Гродненский государственный медицинский университет, г. Гродно, Беларусь

 lkolotsey@mail.ru

Аннотация. *Актуальность.* Интегрин бета-3 является критической молекулой в нескольких процессах, участвующих в прогрессировании атеросклероза и стенозирования коронарных артерий (КА). *Цель* — выявить взаимосвязь уровня интегрин бета-3 сыворотки крови с наличием и выраженностью коронарного атеросклероза у пациентов с хронической ишемической болезнью сердца (ИБС). *Материалы и методы.* В исследование включено 100 пациентов с хронической ИБС, направленных для проведения диагностической коронароангиографии (КАГ) с целью верификации диагноза стабильной стенокардии напряжения (ССН). Пациентам выполнялись инструментальные и лабораторные методы исследования, включавшие определение уровней липидных фракций сыворотки крови энзиматическим колориметрическим методом, а также уровня интегрин бета-3 сыворотки крови методом иммуноферментного анализа. Статистический анализ выполнялся с использованием пакета прикладных программ STATISTICA 12.0. *Результаты и обсуждение.* По данным КАГ 32 пациента не имели гемодинамически значимого поражения КА (стенозирование < 50 %) (группа 0), 32 пациента имели однососудистое поражение КА (стенозирование > 50 %) (группа 1) и 36 пациентов — многососудистое поражение КА (группа 2). Пациенты с многососудистым поражением КА характеризовались более высоким функциональным классом ССН и степенью артериальной гипертензии, чаще переносили инфаркт миокарда и имели в анамнезе сахарный диабет 2 типа по сравнению с пациентами без поражения КА ($p < 0,05$). Пациенты группы 0 характеризовались сниженными значениями интегрин бета-3 по сравнению с пациентами группы 1 ($p = 0,006$) и группы 2 ($p = 0,002$). Уровень интегрин бета-3 ≥ 92 пг/мл может быть использован в оценке прогнозирования развития стенозирующего коронарного атеросклероза (ОР = 2,84; 95 % ДИ 1,54–5,22, $p = 0,008$). *Выводы.* Полученные результаты свидетельствуют о важной прогностической роли интегрин бета-3 в патогенезе обструктивного атеросклеротического поражения КА.

Ключевые слова: интегрин бета-3, атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, коронарные артерии, коронароангиография

© Колоцей Л.В., Сагун Я.Р., 2024

This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License
<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/legalcode>

Информация о финансировании. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования.

Вклад авторов. Л.В. Колоцей — концепция и дизайн исследования, Я.Р. Сагун — сбор и обработка материала, Л.В. Колоцей — статистическая обработка, Л.В. Колоцей, Я.Р. Сагун — написание текста, Л.В. Колоцей — редактирование. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Информация о конфликте интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Этическое утверждение. Протокол был одобрен этическим комитетом учреждения образования «Гродненский государственный медицинский университет» № 1 от 27.01.2021

Благодарности — неприменимо.

Информированное согласие на публикацию. Все участники исследования добровольно подписали информированное согласие на участие в исследовании и обработку персональных данных согласно Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (WMA Declaration of Helsinki — Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects, 2013).

Поступила 30.01.2024. Принята 07.03.2024.

Для цитирования: Колоцей Л.В., Сагун Я.Р. Ассоциация уровня интегрин бета-3 с наличием и выраженностью атеросклероза коронарных артерий у пациентов с хронической ишемической болезнью сердца // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2024. Т. 28. № 2. С. 142–152. doi: 10.22363/2313–0245–2024–28–2–142–152

Association of beta-3 integrin level with the presence and severity of coronary atherosclerosis in patients with chronic ischemic heart disease

Liudmila V. Kalatsei  , Yana R. Sagun

Grodno State Medical University, Grodno, Belarus
 lkolotsey@mail.ru

Abstract. Relevance. Integrin beta-3 is a critical molecule in several processes involved in the progression of atherosclerosis and coronary artery (CA) stenosis. *Aim of the study* is to identify the relationship between the serum level of integrin beta-3 and the presence and severity of coronary atherosclerosis in patients with chronic coronary artery disease. *Materials and methods.* We examined 100 patients with chronic coronary artery disease who were referred for diagnostic coronary angiography (CAG) to verify the diagnosis of stable angina. All patients underwent instrumental and laboratory research methods, including determination of the levels of lipid fractions of blood serum using an enzymatic colorimetric method, as well as the level of beta-3 integrin in blood serum using an enzyme-linked immunosorbent assay. Statistical analysis was performed using the STATISTICA 12.0 package. *Results and Discussion.* According to the results of CAG, 32 patients did not have hemodynamically significant coronary lesions (coronary stenosis < 50 %) (group 0), 32 patients had single-vessel coronary lesions (stenosis > 50 %) (group 1) and 36 patients had multi-vessel coronary lesions (group 2). Patients with multi-vessel coronary artery disease were characterized by

higher functional class of stable angina and degree of arterial hypertension, more often suffered a myocardial infarction and had a history of type 2 diabetes mellitus compared to patients without coronary lesions ($p < 0.05$). Patients in the group 0 had a lower level of integrin beta-3 compared to patients of group 1 ($p = 0.006$) and group 2 ($p = 0.002$). Integrin beta-3 level ≥ 92 pg/ml can be used to predict the development of stenotic coronary atherosclerosis (RR = 2.84; 95 % CI 1.54–5.22, $p = 0.008$). **Conclusion.** The results obtained indicate the important role of integrin beta-3 in the pathogenesis of obstructive atherosclerotic lesions of the coronary arteries.

Key words: integrin beta-3; atherosclerosis; coronary artery disease; coronary arteries; coronary angiography

Funding. The authors received no financial support for the research.

Author contributions. L.V. Kalatsei — concept and design of the study, Y.R. Sagun — collection and processing of material, L.V. Kalatsei — statistical processing, L.V. Kalatsei, Y.R. Sagun — writing of the text, L.V. Kalatsei — editing. All authors made a significant contribution to the development of the concept, research, and preparation of the manuscript, read and approved the final version before publication.

Conflict of interest statement. The authors declare that there is no conflict of interest.

Ethics approval. The protocol was approved by the ethical committee of the educational institution «Grodno State Medical University» № 1 dated January 27, 2021.

Acknowledgements — not applicable.

Consent for publication. All study participants signed informed consent to participate in the study to participate in the study in accordance with the Declaration of Helsinki of the World Medical Association (WMA Declaration of Helsinki — Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects, 2013), the processing of personal data and consent to publication. Received 30.01.2024. Accepted 07.03.2024.

For citation: Kalatsei LV, Sagun YR. Association of beta-3 integrin level with the presence and severity of coronary atherosclerosis in patients with chronic ischemic heart disease. *RUDN Journal of Medicine*. 2024;28(2):142–152. doi: 10.22363/2313–0245–2024–28–2–142–152

Введение

В основе большинства сердечно-сосудистых заболеваний лежит атеросклероз коронарных артерий (КА), который может протекать как полностью бессимптомно, так и манифестировать в виде хронической ишемической болезни сердца (ИБС) с симптомами стабильной стенокардии напряжения, а также впервые проявляться в виде острого коронарного синдрома или внезапной сердечной смерти [1–3]. Стратификация риска у пациентов с хронической ИБС важна для принятия решений о дальнейшей тактике ведения (консервативной или инвазивной). Решение о реваскуляризации миокарда должно приниматься с учетом снижения риска сердечно-сосудистых событий, а не просто облегчения тяжести стеноза или ишемии [3].

Современные тенденции в стратификации риска пациентов с ИБС варьируют между использованием простых параметров и относительно сложных индексов, традиционных и новых факторов риска, общедоступных и персонализированных шкал.

Классические факторы риска коронарного атеросклероза хорошо известны: так, исследование INTERHEART, включившее население 52 стран, выявило девять факторов риска, ответственных за более чем 90 % риска инфаркта миокарда (ИМ): курение, дислипидемия, гипертония, диабет, ожирение, диета, физическая активность, потребление алкоголя, психосоциальные факторы [4].

Взаимодействие между различными факторами, такими как дислипидемия, курение, ожирение и воспаление, играет решающую роль в формировании

атеросклеротических бляшек, стенозировании КА и развитии симптомов ишемии миокарда.

Кроме того, 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 [5]. В настоящее время в процессе адгезии тромбоцитов на поверхности эндотелия КА большую роль отводят семейству интегринов, в частности, одному из его представителей — интегрину бета-3 [6].

Интегрины представляют собой трансмембранные рецепторы, которые способствуют адгезии между клетками и межклеточным матриксом. Они образуются посредством нековалентной ассоциации двух трансмембранных гликопротеинов I типа: α - и β -субъединицы [7]. При связывании лиганда интегрин активирует пути передачи сигнала, которые опосредуют такие процессы, такие как регуляция клеточного цикла, организация внутриклеточного цитоскелета и перемещение новых рецепторов к клеточной мембране. Присутствие интегринов позволяет быстро и гибко реагировать на события на поверхности клетки (например, отправляет сигнал тромбоцитам инициировать взаимодействие с факторами свертывания крови) [8].

В сердце белки семейства интегринов являются фундаментальными компонентами взаимодействия между межклеточным матриксом и кардиомиоцитами, а также фибробластами. Они выполняют несколько функций, включая регуляцию клеточного фенотипа в развивающемся и постнатальном миокарде, адгезию и миграцию клеток, а также изменение внутриклеточного кислотно-основного равновесия и уровня кальция в цитоплазме [7–9].

Интегрин бета-3 является одним из основных рецепторов гетеродимеров интегрин на поверхности кардиомиоцитов. В 1994 г. в исследовании E.T. Choi и соавт. было впервые продемонстрировано, что миграция гладкомышечных клеток, индуцированная тромбоцитарным фактором роста, опосредуется воздействием интегрин-бета 3. Когда исследователи вводили пептид-антагонист локально в сонную артерию кролика после баллон-

ной ангиопластики, наблюдалось статистически значимое снижение образования неоинтимальных поражений по сравнению с артериями, в которые вводили неактивный пептид или физиологический раствор [10]. В 1995 г. M. Hoshiga и соавт. изучали экспрессию интегрин бета-3 в нормальных и атеросклеротических артериях [11]. Исследователи наблюдали высокую экспрессию интегрин бета-3 в эндотелии вдоль просвета как в виде диффузного утолщения интимы, так и в атеросклеротических бляшках [9, 11].

Полученные данные свидетельствуют о том, что интегрин бета-3 является критической молекулой в нескольких процессах, участвующих в прогрессировании атеросклероза и стенозирования КА. Однако в клинических исследованиях к настоящему моменту взаимосвязь уровня интегрин с выраженностью атеросклеротического поражения КА изучена недостаточно, чем и обусловлена актуальность настоящего исследования.

Цель исследования — выявить взаимосвязь уровня интегрин бета-3 сыворотки крови с наличием и выраженностью коронарного атеросклероза у пациентов с хронической ИБС.

Материалы и методы

В исследование включено 100 пациентов с хронической ИБС и стабильной стенокардией напряжения функционального класса (ССН ФК) I–III, направленных для проведения диагностической коронароангиографии (КАГ) с целью верификации диагноза стабильной стенокардии напряжения.

Все участники исследования добровольно подписали информированное согласие на участие в исследовании и обработку персональных данных согласно Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (WMA Declaration of Helsinki — Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects, 2013).

Критериями исключения из исследования были: перенесенное менее 12 месяцев назад острое осложнение коронарного атеросклероза (ИМ или прогрессирующая стенокардия); хроническая сердечная

недостаточность со сниженной фракцией выброса левого желудочка (< 40 %); активный воспалительный процесс любой локализации инфекционной, аутоиммунной или иной этиологии; онкологические заболевания; беременность или период кормления; отказ пациента от участия в исследовании.

Всем пациентам была выполнена КАГ по методике Judkins (1967 г.) в условиях рентгеноперационной на ангиографических установках «Philips Azurion 7» и «GE Innova 3100 IQ». Для количественной оценки стенозов применялась компьютерная программа установки «GE Innova 3100 IQ».

Пациенты до госпитализации и во время пребывания в стационаре получали необходимые лекарственные средства в соответствии с их диагнозом и клиническим состоянием. Все пациенты до включения в исследование получали терапию статинами (аторвастатин (44 %) либо розувастатин (56 %)) в дозировках 10 или 20 мг на протяжении не менее 3 месяцев.

Пациентам, включенным в исследование, выполнялись инструментальные и лабораторные методы исследования, в том числе определение уровней липидных фракций сыворотки крови энзиматическим колориметрическим методом, а также уровня интегрин бета-3 сыворотки крови методом иммуноферментного анализа.

Статистический анализ выполнялся с использованием пакета прикладных программ STATISTICA 12.0. Сравнение численных показателей между двумя независимыми группами проводилось с использованием непараметрического U-критерия Манна–

Уитни. Статистическую значимость различий между качественными характеристиками оценивали при помощи критерия χ^2 -Пирсона. Пороговое значение уровня статистической значимости было принято равным 0,05. Для изучения связи интервальных переменных применяли коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Анализ между дихотомическими и интервальными величинами проводили с помощью точно-бисериального коэффициента корреляции. Для сопоставления диагностической ценности показателей, продемонстрировавших статистически значимые различия между группами, применяли ROC-анализ с помощью построения характеристических кривых зависимости чувствительности и специфичности исследуемых признаков.

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (ICH-GCP) и принципами Хельсинской Декларации. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Результаты и обсуждение

По результатам КАГ 32 пациента не имели гемодинамически значимого поражения КА (стенозирование КА < 50 %) (группа 0), 32 пациента имели однососудистое поражение КА (стенозирование > 50 %) (группа 1) и 36 пациентов — многососудистое поражение коронарного русла (группа 2).

Клиническая характеристика исследуемых групп пациентов представлена в таблице 1.

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов

Clinical characteristics of the patients

Table 1

Параметры / Parameters	Критерии/ Criteria	Группа 0 / Group 0 (n = 32)	Группа 1 / Group 1 (n = 32)	Группа 2 / Group 2 (n = 36)
Мужчины, n (%) / Male sex, n (%)	-	14 (43,7 %)	21 (65,6 %)	25 (69,4 %)*
Возраст, лет (M±SD) / Age, years (M±SD)	-	57,4±6,3	59,1±7,7	60,8±6,5
ИМТ, кг/м ² (M±SD) / BMI, kg/m ² (M±SD)	-	28,9±4,7	31,1±3,9	29,2±4,8
Ожирение 1 степени, n (%) / Stage 1 obesity, n (%)	-	10 (31,3 %)	14 (43,8 %)	8 (22,2 %)#

Окончание табл. 1

Параметры / Parameters	Критерии/ Criteria	Группа 0 / Group 0 (n = 32)	Группа 1 / Group 1 (n = 32)	Группа 2 / Group 2 (n = 36)
Ожирение 2 и 3 степени, n (%) / Stage 2 and 3 obesity, n (%)	-	2 (6,2 %)	3 (9,3 %)	6 (16,7 %)*
Курение, n (%) / smoking, n (%)	-	11 (34,4 %)	14 (41,6 %)	15 (43,7 %)
Артериальная гипертензия / hypertension	Нет АГ, n (%) / no hypertension, n (%)	6 (18,7 %)	1 (3,2 %)*	3 (8,3 %)
	1 ст., n (%) / Stage 1, n (%)	12 (37,5 %)	7 (21,9 %)*	3 (8,3 %)*
	2 ст., n (%) / Stage 2, n (%)	12 (37,5 %)	22 (68,6 %)*	26 (77,8 %)*
	3 ст., n (%) / Stage 3, n (%)	2 (6,3 %)	2 (6,3 %)	2 (5,6 %)
ИБС ССН ФК / CAD CCS grade	ФК 1, n (%) / Grade 1, n (%)	6 (18,7 %)	0 (0 %)*	0 (0 %)*
	ФК 2, n (%) / Grade 2, n (%)	26 (81,3 %)	28 (87,5 %)	24 (66,7 %)
	ФК 3, n (%) / Grade 3, n (%)	0 (0 %)	4 (12,5 %)*	12 (33,3 %)*#
ИМ в анамнезе, n (%) / myocardial infarction history, n (%)	-	0 (0 %)	5 (15,6 %)	11 (30,6 %)*
Сахарный диабет 2 типа, n (%) / Diabetes mellitus, n (%)	-	4 (12,5 %)	10 (31,2 %)	13 (36,1 %)*
ФК ХСН, n (%) / Heart failure Class (%)	ФК 0, n (%) / Class 0, n (%)	2 (6,2 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
	ФК I, n (%) / Class I, n (%)	20 (62,5 %)	15 (46,9 %)	10 (28,7 %)*
	ФК II, n (%) / Class II, n (%)	10 (31,3 %)	15 (46,9 %)	18 (50 %)
	ФК III, n (%) / Class III, n (%)	0 (0 %)	2 (6,2 %)	4 (11,1 %)

Примечание: * – значение $p < 0,05$ по сравнению с группой 0; # – значение $p < 0,05$ по сравнению с группой 1.

Note: * – $p < 0.05$ value compared to the Group 0; # – $p < 0.05$ value compared to the Group 1.

Сокращения: ИМТ – индекс массы тела; АГ – артериальная гипертензия; ИБС – ишемическая болезнь сердца, ССН – стабильная стенокардия напряжения; ФК – функциональный класс; ИМ – инфаркт миокарда; ХСН – хроническая сердечная недостаточность.

Abbreviations: BMI – body mass index; CAD – coronary heart disease; CCS – Canadian Cardiovascular Society.

Среди пациентов группы 0 было больше женщин по сравнению с группой 2 (56,3 % против 30,6 %, $\chi^2 = 3,59$, $p = 0,05$), однако данные различия не носили статистически значимого характера по сравнению с группой 1 (56,3 % против 34,4 %, $\chi^2 = 2,27$, $p = 0,13$). Среднее значение индекса массы тела (ИМТ) пациентов составило $29,9 \pm 4,4$ кг/м², причем 85 % пациентов имели избыточную массу тела, а 43 % имели ожирение 1 степени и выше.

Сравнение частоты ФК стенокардии показало, что ФК I встречался только у пациентов группы 0, в то время как у пациентов групп 1 и 2 ФК I не диагностировался ($\chi^2 = 4,69$, $p = 0,03$ и $\chi^2 = 5,25$, $p = 0,02$, соответственно). У пациентов с мультифокальным

атеросклерозом чаще выявлялся ФК III (33,3 %) не только по сравнению с пациентами без стенозирования ($\chi^2 = 10,76$, $p = 0,001$), но и с пациентами с однососудистым поражением ($p = 0,04$). Таким образом, стенокардия напряжения протекала более тяжело у пациентов с многососудистым поражением коронарного русла.

В исследовании не было получено статистически значимых различий между группами по распространенности артериальной гипертензии (АГ). Тем не менее, ее частота было крайне высокой, в группах с поражением коронарных артерий она составила 96,8 % и 91,3 % соответственно, в группе без поражения коронарного русла — 81,3 %.

Оценка по шкале SYNTAX в группе пациентов с однососудистым поражением составила 6,53 [3; 8,25] балла, в группе с многососудистым поражением — 17,9 [10,5; 23,5] баллов, $p < 0,001$.

Показатели липидного спектра исследуемых групп пациентов отражены в таблице 2.

Показатели липидного спектра в исследуемых группах пациентов

Таблица 2

Table 2

Lipid spectrum parameters in the studied groups of patients

Параметр / Parameter	Группа 0 / Group 0 (n = 32)	Группа 1 / Group 1 (n = 32)	Группа 2 / Group 2 (n = 36)
ОХС, ммоль/л / total cholesterol, mmol/L	4,67 [3,81; 5,56]	4,95 [3,91; 5,99]	4,96 [3,89; 6,09]
ТГ, ммоль/л / triglycerides, mmol/L	1,83 [1,2; 2,19]	1,74 [1,1; 1,96]	1,85 [1,08; 2,3]
ЛПНП, ммоль/л / LDL-C, mmol/L	2,34 [1,81; 2,95]	2,74 [1,8; 3,4]	2,9 [2,0; 4,04]
ЛПВП, ммоль/л / HDL-C, mmol/L	1,54 [1,22; 1,85]	1,61 [1,4; 1,88]	1,43 [1,17; 1,71]

Как следует из таблицы 2, между группами пациентов не было выявлено значимых различий в содержании липидных фракций сыворотки крови. Отмечалась тенденция к более низкому уровню ЛПВП у пациентов с многососудистым поражением КА по сравнению с однососудистым, однако, не достигшая критериев статистической достоверности ($p = 0,084$).

При оценке уровня интегрин бета-3 в исследуемых группах установлено, что у пациентов без гемодинамически значимого поражения КА отмечается более низкий уровень интегрин бета-3 (90 [55; 93] пг/мл) по сравнению с пациентами с однососудистым поражением КА (230 [91; 299] пг/мл, $p = 0,006$), а также пациентами с мультифокальным

поражением (234 [90; 335] пг/мл, $p = 0,002$). При этом статистически значимых различий между группами пациентов с одно- и многососудистым поражением выявлено не было ($p = 0,676$).

При проведении корреляционного анализа установлена корреляционная связь между уровнем интегрин бета-3 и количеством пораженных коронарных артерий ($R = 0,354$, $p = 0,003$). Выявлены положительные связи между уровнем интегрин бета-3 и оценкой по шкале Gensini ($R = 0,358$, $p = 0,002$), а также оценкой по шкале SYNTAX ($R = 0,361$, $p = 0,002$).

Также был проведен корреляционный анализ между значениями интегрин бета-3 и уровнем поражения КА (таблица 3).

Корреляционные связи между значениями интегрин бета-3 и уровнем поражения КА

Таблица 3

Table 3

Correlation between beta-3 integrin values and the level of coronary artery disease

Параметр / Parameter	Уровень интегрин бета-3 / Integrin beta-3 level	
	R	p
Ствол левой коронарной артерии / left main coronary artery	0,093	0,353
1-й сегмент ПМЖВ / Proximal LAD	0,135	0,179
2-й сегмент ПМЖВ / Mid LAD	0,251	0,017
3-й сегмент ПМЖВ / Distal LAD	- 0,05	0,602
1-й сегмент ОБ / Proximal RCX	0,014	0,891
2-й сегмент ОБ / Mid RCX	- 0,04	0,670

Параметр / Parameter	Уровень интегрин бета-3 / Integrin beta-3 level	
	R	p
3-й сегмент ОБ / Distal RCX	0,008	0,936
1-й сегмент ПКА / Proximal RCA	0,258	0,011
2-й сегмент ПКА / Mid RCA	0,005	0,956
3-й сегмент ПКА / Distal RCA	0,058	0,562

Примечания: ПМЖВ – передняя межжелудочковая ветвь; ОБ – огибающая ветвь; ПКА – правая коронарная артерия.

Notes: LAD – left anterior descending artery; RCX – left circumflex artery; RCA – right coronary artery.

Так, установлена статистически значимая корреляционная связь между уровнем интегрин бета-3 и поражением 2-го сегмента передней межжелудочковой ветви левой коронарной артерии ($R = 0,251$, $p = 0,017$), а также 1-го сегмента правой коронарной артерии ($R = 0,258$, $p = 0,011$). Ассоциации между поражением огибающей ветви левой коронарной артерии и уровнем интегрин бета-3 оказались статистически не достоверными.

При значении интегрин бета-3 сыворотки крови ≥ 92 пг/мл определяется высокая вероятность развития стенозирующего атеросклероза КА с чувствительностью 75,8 %, специфичностью 73,3 % и площадью под ROC-кривой — 0,76 (95 % ДИ 0,66–0,85), $p = 0,007$ (рис. 1).

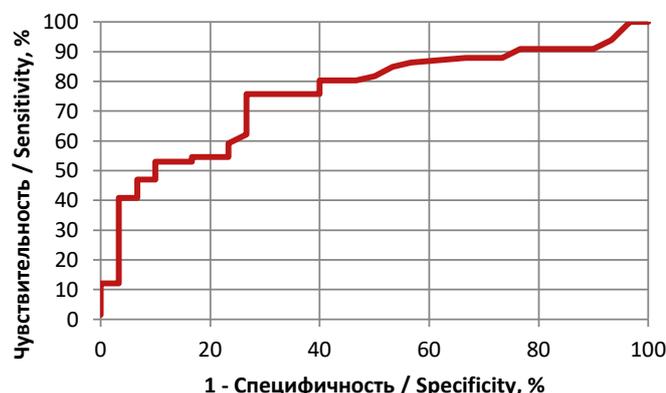


Рис. 1. ROC-кривая развития стенозирующего коронарного атеросклероза в зависимости от уровня интегрин бета-3

Fig. 1. ROC curve of the development of stenotic coronary atherosclerosis depending on the integrin beta-3 level

Относительный риск развития стенозирующего коронарного атеросклероза при уровне интегрин бета-3 ≥ 92 пг/мл составил 2,84; 95 % ДИ 1,54–5,22, $p = 0,008$.

К настоящему моменту в экспериментальных работах показано, что белки семейства интегринов способны влиять на множество процессов, ведущих к развитию коронарного атеросклероза, включая дисфункцию и активацию эндотелия, хоминг лейкоцитов в бляшки, миграцию гладкомышечных клеток и развитие тромбоза [11, 12].

Воздействие окисленных липопротеинов низкой плотности приводит к развитию дисфункции эндотелия, что, в свою очередь, способствует хомингу лейкоцитов и инфильтрации воспалительными клетками. Моноциты мигрируют в субэндотелий, трансформируются в макрофаги и инициируют развитие атеросклероза [13]. Клетки гладких мышц сосудов также имеют большое значение для прогрессирования атеросклероза, поскольку они могут трансдифференцироваться в пролиферативный и мигрирующий фенотипы.

Работы J. Chen и соавт. подтверждают ключевую роль передачи сигналов интегрин бета-3 в пролиферации и миграции гладкомышечных клеток [14]. Показано, что интегрин бета-1 и интегрин бета-3 связываются с белком фибронектином, а их ингибиторы уменьшают образование атеросклеротических бляшек, а ингибирование интегрин бета-3 снижает еще и частоту образования фиброзной капсулы [9, 14, 15].

Адгезия тромбоцитов, которой способствует интегрин бета-1, также индуцирует активацию интегрин бета-3. Вследствие этого неактивный интегрин

бета-3 на покоящихся тромбоцитах конформационно превращается в активный, связывающий фибриноген, запуская агрегацию тромбоцитов и усиливая тромбообразование [16].

Мы обнаружили в научной литературе ряд исследований, посвященных поиску генетических мутаций в гене интегрин бета-3 [17–20]. Так, К. Богатыревой и соавт. установлено, что носительство аллеля С полиморфизма T1565C гена ITGB3 можно рассматривать в качестве предиктора диффузного поражения КА с развитием окклюзий до одного года после процедуры стентирования [17]. Наличие аллеля С данного полиморфизма в исследовании, проведенном E. Parr, было связано с повышенным риском возникновения острого коронарного синдрома (ОКС), причем носители аллеля С имели значительно более высокий риск развития ОКС даже после коррекции факторов риска [18].

Кроме того, что наличие аллеля С гена ITGB3 было связано с риском возникновения ОКС, в исследовании Т. Зотовой и соавт. продемонстрирована его роль и при хронических формах ИБС, при которых она сочетается с артериальной гипертензией и дислипидемией [20].

Однако в данных работах не изучались уровни интегрин бета-3 в сыворотке крови, а проводились только молекулярно-генетические методы исследования. В то время как в нашей работе впервые выявлены уровни интегрин бета-3 у пациентов с хронической ИБС и оценено значение данного биомаркера для прогнозирования развития мультифокального атеросклеротического поражения коронарного русла.

Проведенное исследование имело некоторые ограничения. Во-первых, исследование носило одноцентровой характер. Во-вторых, размер выборки был ограничен, что могло способствовать переоценке или недооценке величины обнаруженных ассоциаций, а также повлиять на уровень достоверности полученных различий. В связи с чем полученные результаты требуют уточнения и проверки на более многочисленной и разнородной группе пациентов.

Выводы

1) Пациенты с гемодинамически значимым стенозированием КА характеризовались более высокими значениями интегрин бета-3 сыворотки крови по сравнению с пациентами без гемодинамически значимого стенозирования ($p < 0,01$).

2) Установлен ряд положительных корреляционных связей между уровнем интегрин бета-3 и степенью выраженности коронарного атеросклероза, количественно определенной с помощью шкал Gensini и SYNTAX, а также уровнем поражения КА.

3) Значение интегрин бета-3 ≥ 92 пг/мл может быть использовано как пороговое при прогнозировании риска развития стенозирующего атеросклероза КА у пациентов с хронической ИБС.

Библиографический список

1. Веселовская Н.Г., Чумакова Г.А., Шенкова Н.Н., Осипова Е.С., Гриценко О.В. Модель прогнозирования риска коронарного атеросклероза у пациентов с висцеральным ожирением. *Российский кардиологический журнал* // 2015. № 4. С. 49–54. doi:10.15829/1560-4071-2015-4-49-54
2. Thomas M.R., Lip G.Y. Novel Risk Markers and Risk Assessments for Cardiovascular Disease. *Circ Res*. 2017. Vol. 120. № 1. P. 133–149. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.309955
3. Ghingina C., Bejan I., Ceck C.D. Modern risk stratification in coronary heart disease. *J Med Life*. 2011. Vol. 4. № 4. P. 377–386.
4. Yusuf S., Hawken S., Ounpuu S., Dans T., Avezum A.; INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004. Vol. 364. № 438. P. 937–952. doi: 10.1016/S0140-6736(04)17018-9
5. 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. Vol. 8. P. 65–75. doi: 10.2147/VHRM.S28090
6. Sheikvatan M., Boroumand M.A., Behmanesh M., Ziaee S., Cheraghe S. Integrin Beta-3 Gene Polymorphism and Risk for Myocardial Infarction in Premature Coronary Disease. *Iran J Biotechnol*. 2019. Vol. 17. № 2. P. e1921. doi: 10.21859/ijb.1921
7. Chen C., Li R., Ross R.S., Manso A.M. Integrins and integrin-related proteins in cardiac fibrosis. *J Mol Cell Cardiol*. 2016. Vol. 93. P. 162–174. doi: 10.1016/j.yjmcc.2015.11.010.
8. Черняк А.А., Снежицкий В.А. Перспективы использования биомаркеров (адипонектина, р-селектина, интегрин β 3) в качестве биохимических предикторов рестеноза у пациентов с ишемической болезнью сердца после коронарного стентирования. *Журнал Гродненского государственного медицинского университета*. 2018. Т. 16. № 1. С. 5–11.

9. Pang X., He X., Qiu Z., Zhang H., Xie R. Targeting integrin pathways: mechanisms and advances in therapy. *Signal Transduct Target Ther*. 2023. Vol. 8. № 1. P. 1. doi: 10.1038/s41392-022-01259-6.
10. Kokubo T., Uchida H., Choi E.T. Integrin alpha(v)beta(3) as a target in the prevention of neointimal hyperplasia. *J. Vasc. Surg.* 2007. Vol. 45, № 6S. P. A33–A38. doi: 10.1016/j.jvs.2007.02.069.
11. Hoshiga M., Alpers C.E., Smith L.L., Giachelli C.M., Schwartz S.M. Alpha-v beta-3 integrin expression in normal and atherosclerotic artery. *Circulation research*. 1995. Vol. 77. № 6. P. 1129–1135. doi: 10.1161/01.res.77.6.1129.
12. Finney A.C., Stokes K.Y., Pattillo C.B., Orr A.W. Integrin signaling in atherosclerosis. *Cell Mol Life Sci*. 2017. Vol. 74. № 12. P. 2263–2282. doi: 10.1007/s00018-017-2490-4.
13. Yurdagul A., Sulzmaier F.J., Chen X.L., Pattillo C.B., Schlaepfer D.D., Orr A.W. Oxidized LDL induces FAK-dependent RSK signaling to drive NF-κB activation and VCAM-1 expression. *J Cell Sci*. 2016. Vol. 129. № 8. P. 1580–1591. doi:10.1242/jcs.182097.
14. Chen J., Green J., Yurdagul A., Albert P., McInnis M.C., Orr A.W. αvβ3 Integrins Mediate Flow-Induced NF-κB Activation, Proinflammatory Gene Expression, and Early Atherogenic Inflammation. *Am J Pathol*. 2015. Vol. 185. № 9. P. 2575–2589. doi: 10.1016/j.ajpath.2015.05.013.
15. Hu H.J., Xiao X.R., Li T., Liu D.M., Geng X., Han M. Integrin beta 3-overexpressing mesenchymal stromal cells display enhanced homing and can reduce atherosclerotic plaque. *World J Stem Cells*. 2023. Vol. 15. № 9. P. 931–946. doi:10.4252/wjsc.v15.i9.931.
16. Estevez B., Shen B., Du X. Targeting integrin and integrin signaling in treating thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2015. Vol. 35. № 1. P. 24–29. doi: 10.1161/ATVBAHA.114.303411.
17. Богатырева К.Б., Азова М.М., Агаджанян А.В., Цховребова Л.В., Аум А.А., Шугушев З.Х. Ассоциация полиморфизма T1565C гена ITGB3 с развитием атеросклероза и ин-стент рестеноза коронарных артерий у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца. Научные результаты биомедицинских исследований. 2018. Т. 4, № 4. С. 3–9. doi:10.18413/2313-8955-2018-4-4-0-1
18. Papp E., Havasi V., Bene J., Komlosi K., Czopf L., Magyar E. Glycoprotein IIIa gene (PIA) polymorphism and aspirin resistance: is there any correlation? *Ann Pharmacother*. 2005. Vol. 39. № 6. P. 1013–1018. doi: 10.1345/aph.1E227
19. Изможерова Н.В., Попов А.А., Антропова И.П., Кадников Л.И., Испавский В.Е., Шамбатов М.А., Браженко Г.Г., Салов Д.В. Роль полиморфизма гена T1565C, кодирующего интегрин бета-3 в развитии тромботических событий и его влияние на эффективность антитромбоцитарной терапии. Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2023. Т. 67. № 2. С. 94–105.
20. Зотова Т.Ю., Мяндина Г.И., Фролов В.А., Комарова А.Г., Зотов А.К. Влияние полиморфизма гена ITGB3 на частоту развития артериальной гипертензии у больных с острым коронарным синдромом. Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2013. Т. 91. № 8. P. 22–24. doi:10.25557/0031-2991.2023.02.94-105
- in patients with visceral obesity. *Russian Journal of Cardiology*. 2015;4;49–54. (in Russian) doi:10.15829/1560-4071-2015-4-49-54
2. Thomas MR, Lip GY. Novel Risk Markers and Risk Assessments for Cardiovascular Disease. *Circ Res*. 2017;120(1):133–149. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.309955.
3. Gingham C, Bejan I, Ceck CD. Modern risk stratification in coronary heart disease. *J Med Life*. 2011;4(4):377–386.
4. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004;364(9438):937–952. doi:10.1016/S0140-6736(04)17018-9
5. Sharma RK, Voelker DJ, Sharma R, Reddy HK, Dod H, Marsh JD. Evolving role of platelet function testing in coronary artery interventions. *Vasc Health Risk Manag*. 2012;8:65–75. doi: 10.2147/VHRM.S28090
6. Sheikhvatan M, Boroumand MA, 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): e1921. doi: 10.21859/ijb.1921
7. Chen C, Li R, Ross RS, Manso AM. Integrins and integrin-related proteins in cardiac fibrosis. *J Mol Cell Cardiol*. 2016;93:162–174. doi: 10.1016/j.yjmcc.2015.11.010
8. Chernyak A.A., Snezhickij V.A. Prospects for the use of biomarkers (adiponectin, p-selectin, βB3 integrin) as biochemical predictors of restenosis in patients with coronary heart disease after coronary stenting. *Journal of Grodno State Medical University*. 2018;16(1):5–11. (in Russ.)
9. Pang X, He X, Qiu Z, Zhang H, Xie R. Targeting integrin pathways: mechanisms and advances in therapy. *Signal Transduct Target Ther*. 2023;8(1):1. doi: 10.1038/s41392-022-01259-6
10. Kokubo T, Uchida H, Choi ET. Integrin alpha(v)beta(3) as a target in the prevention of neointimal hyperplasia. *J Vasc Surg*. 2007;45 Suppl A(6S): A33–A38. doi:10.1016/j.jvs.2007.02.069
11. Hoshiga M, Alpers CE, Smith LL, Giachelli CM, Schwartz SM. Alpha-v beta-3 integrin expression in normal and atherosclerotic artery. *Circ Res*. 1995;77(6):1129–1135. doi: 10.1161/01.res.77.6.1129
12. Finney AC, Stokes KY, Pattillo CB, Orr AW. Integrin signaling in atherosclerosis. *Cell Mol Life Sci*. 2017;74(12):2263–2282. doi: 10.1007/s00018-017-2490-4
13. Yurdagul A, Sulzmaier FJ, Chen XL, Pattillo CB, Schlaepfer DD, Orr AW. Oxidized LDL induces FAK-dependent RSK signaling to drive NF-κB activation and VCAM-1 expression. *J Cell Sci*. 2016;129(8):1580–1591. doi: 10.1242/jcs.182097
14. Chen J, Green J, Yurdagul A, Albert P, McInnis MC, Orr AW. αvβ3 Integrins Mediate Flow-Induced NF-κB Activation, Proinflammatory Gene Expression, and Early Atherogenic Inflammation. *Am J Pathol*. 2015;185(9):2575–2589. doi: 10.1016/j.ajpath.2015.05.013
15. Hu HJ, Xiao XR, Li T, Liu DM, Geng X, Han M. Integrin beta 3-overexpressing mesenchymal stromal cells display enhanced homing and can reduce atherosclerotic plaque. *World J Stem Cells*. 2023;15(9):931–946. doi: 10.4252/wjsc.v15.i9.931
16. Estevez B, Shen B, Du X. Targeting integrin and integrin signaling in treating thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2015;35(1):24–29. doi: 10.1161/ATVBAHA.114.303411

References

1. Veselovskaya NG, Chumakova GA, Shenkova NN, Osipova ES, Gricenko OV. A model for predicting the risk of coronary atherosclerosis

17. Bogatyreva KB, Azova MM, Agadzhanian AV, Ckhovrebova LV, Ait AA, Shugushev ZH. Association of the ITGB3 gene T1565C polymorphism with the development of atherosclerosis and in-stent restenosis in patients with stable coronary artery disease. *Research Results in Biomedicine*. 2018;4(4):3–9. (In Russian). doi: 10.18413/2313–8955–2018–4–4–0–1

18. Papp E, Havasi V, Bene J, Komlosi K, Czopf L, Magyar E. Glycoprotein IIIA gene (PIA) polymorphism and aspirin resistance: is there any correlation? *Ann Pharmacother*. 2005;39(6):1013–1018. doi: 10.1345/aph.1E227

19. Izmozherova NV, Popov AA, Antropova IP, Kadnikov LI, Ispavskij VE, SHambatov M.A., Brazhenko G.G., Salov D.V. The role of the T1565C gene polymorphism, encoding beta-3 integrin, in the development of thrombotic events and its impact on the effectiveness of antiplatelet therapy. *Pathological physiology and experimental therapy*. 2023;67(2):94–105. (In Russian).

20. Zotova TY, Myandina GI, Frolov VA, Komarova AG, Zotov AK. The influence of ITGB3 gene polymorphism on the frequency of arterial hypertension in patients with acute coronary syndrome. *Klin Med (Mosk)*. 2013;91(8):22–24. (In Russian)

Ответственный за переписку: Колоцей Людмила Владимировна — кандидат медицинских наук, ассистент 1-й кафедры внутренних болезней УО «Гродненский государственный медицинский университет», Республика Беларусь, 230029, г. Гродно, улица Горького, д. 80. E-mail: lkolotsey@mail.ru
Колоцей Л.В. SPIN: 8435–3422; ORCID 0000–0001–5211–709X

Corresponding author: Kalatsei Liudmila Vladimirovna — MD, PhD, assistant of the Department of Internal Medicine I, Grodno State Medical University, 230029, Gorkogo street, 80, Grodno, Belarus, E-mail: lkolotsey@mail.ru
Kalatsei L.V. SPIN: 8435–3422; ORCID 0000–0001–5211–709