На правах рукописи

УСМАНОВА АЙГУЛЬ ФАРИТОВНА

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ЭКСПРЕССИИ ГЕНОВ, КОДИРУЮЩИХ СИСТЕМУ ГЕМОСТАЗА, У ПАЦИЕНТОВ С ИНФАРКТОМ МИОКАРДА

3.1.20. Кардиология

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Казань – 2026

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор **Маянская Светлана Дмитриевна**

Официальные оппоненты:
Загидуллин Науфаль Шамилевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
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»

Ведущая организация:
Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»

Защита состоится «___» _____ 2026 года в _____ на заседании диссертационного совета 21.2.012.01 при ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России по адресу: 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, 49.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России (420012, Казань, ул. Бутлерова, 49Б) и на сайте организации (https://kazangmu.ru).

Автореферат разослан «___» _____ 2026 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук, профессор Г.Р. Хасанова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) остается одной из ведущих причин смертности и инвалидизации населения во всем мире, несмотря на значительные достижения в области диагностики, медикаментозной терапии и методов реваскуляризации миокарда (Евразийские клинические рекомендации, 2021). Особую клиническую значимость представляют пациенты, перенесшие инфаркт миокарда (ИМ), поскольку даже на фоне современной терапии сохраняется высокий риск развития повторных сердечно-сосудистых событий и летальных исходов (Клинические рекомендации «Стабильная ишемическая болезнь сердца», 2024).

Одним из ключевых механизмов развития ИМ являются нарушения системы гемостаза, включающие активацию коагуляционного каскада, усиление тромбоцитарной агрегации и угнетение процессов фибринолиза. Однако рутинные лабораторные методы обладают ограниченной прогностической ценностью, что определяет необходимость поиска новых молекулярных маркеров сердечно-сосудистого риска (Piepoli M. F. et al., 2010).

Сохраняющийся высокий риск неблагоприятных исходов после ИМ определяет необходимость дальнейшего изучения молекулярных механизмов, участвующих в развитии сердечно-сосудистых событий. Поиск новых молекулярно-генетических маркеров, способных дополнить существующие подходы к оценке сердечно-сосудистого риска, представляет собой актуальное направление современной кардиологии и имеет важное значение для дальнейшего прогнозирования тяжести течения заболевания.

Степень разработанности темы исследования

В настоящее время установлена значимая роль нарушений системы гемостаза в патогенезе ИМ. Особый интерес представляют гены SERPINE-1 (ген ингибитора активатора плазминогена 1-го типа), FGB (ген β-цепи фибриногена), ITGA2 (ген интегрина α2) и ITGB3 (ген интегрина β3), участвующие в регуляции различных звеньев гемостаза. Если роль генетических полиморфизмов данных

генов изучена достаточно подробно, то сведения об их транскрипционной активности при ИМ остаются ограниченными.

В связи с этим изучение экспрессии генов системы гемостаза у пациентов с ИМ является актуальным направлением современной кардиологии и может способствовать совершенствованию подходов к персонализированной стратификации риска и прогнозирования неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов.

Цель исследования

Оценить транскрипционную активность генов-кандидатов, ассоциированных с нарушением гемостаза, у пациентов с инфарктом миокарда для определения вероятности сердечно-сосудистых событий.

Задачи исследования

1. У пациентов с острым инфарктом миокарда определить транскрипционную активность генов SERPINE-1, FGB, ITGA2 и ITGB3, кодирующих систему гемостаза.

2. Оценить экспрессию данных генов у пациентов с инфарктом миокарда в зависимости от клинико-демографических особенностей и сократительной способности левого желудочка.

3. Установить транскрипционную активность исследуемых генов в зависимости от распространенности поражения коронарного русла, особенностей миокардиального повреждения и локализации инфаркт-ассоциированного поражения коронарных артерий.

4. Выявить связь уровня экспрессии генов, кодирующих компоненты системы гемостаза, с риском развития повторных сердечно-сосудистых событий и летальных исходов в течение двухлетнего периода наблюдения после перенесенного инфаркта миокарда.

5. Определить вклад факторов сердечно-сосудистого риска, распространённости поражения коронарного русла и уровня экспрессии исследуемых генов в развитие неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов.

Научная новизна

Выявлена диагностическая и прогностическая значимость исследуемых молекулярно-генетических маркеров у пациентов с инфарктом миокарда. Установлено, что наибольшей прогностической ценностью обладают показатели экспрессии генов ITGB3, SERPINE-1 и ITGA2.

Впервые показано, что гиперэкспрессия SERPINE-1 у пациентов с инфарктом миокарда ассоциирована с возрастом моложе 60 лет, женским полом, односсудистым поражением коронарного русла, инфарктом миокарда без подъема сегмента ST, связана с поражением правой коронарной артерии (ПКА).

Впервые выявлена связь между преимущественной локализацией поражения коронарного русла и транскрипционной активностью разных генов, контролирующих гемостаз. Так, повреждение ПКА при остром инфаркте миокарда ассоциировано с повышением экспрессии генов SERPINE-1 и ITGA2, тогда как активность гена ITGB3 была выше у пациентов с преимущественным поражением передней межжелудочковой ветви левой коронарной артерии (ПМЖВ ЛКА).

Показано, что высокая экспрессия гена ITGB3 у пациентов с инфарктом миокарда связана с низкой и умеренно сниженной сократительной способностью левого желудочка, многососудистым поражением коронарных артерий, преимущественно ПМЖВ ЛКА, инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. Более высокая экспрессия ITGB3 также отмечалась у мужчин и была связана с развитием повторных сердечно-сосудистых событий и летальным исходом от сердечно-сосудистых причин в течение двух лет после перенесенного инфаркта миокарда.

Впервые продемонстрировано, что гиперэкспрессия ITGB3, наряду с высокой выраженностью коронарного атеросклероза по шкале SYNTAX, статистически значимо ассоциирована с неблагоприятным течением инфаркта миокарда, включая повторные сердечно-сосудистые события и летальный исход от сердечно-сосудистых причин, в течение двух лет наблюдения.

Теоретическая и практическая значимость работы

1. Расширены современные представления о роли транскрипционной активности генов системы гемостаза в патогенезе атеротромбоза у пациентов с инфарктом миокарда.

2. Установлены связи уровней экспрессии генов SERPINE-1, FGB, ITGA2 и ITGB3 с особенностями клинического течения инфаркта миокарда, фракцией выброса левого желудочка, распространенностью коронарного атеросклероза, развитием повторных сердечно-сосудистых событий в течение двух лет после перенесенного инфаркта миокарда и летальным исходом от сердечно-сосудистых причин.

3. Дополнены существующие данные о молекулярно-генетических аспектах, связанных с особенностями поражения коронарного русла, развитием повторных сердечно-сосудистых событий и вероятностью двухлетнего летального исхода от сердечно-сосуд истых причин.

4. Установлено, что гиперэкспрессия гена ITGB3 может рассматриваться как дополнительный молекулярно-генетический маркер неблагоприятного течения заболевания и повторных сердечно-сосудистых событий, а транскрипционная активность гена SERPINE-1 ассоциирована с более благоприятным течением заболевания и инфарктом миокарда до 60 лет.

5. Установлена статистически значимая ассоциация повышенной транскрипционной активности гена ITGB3 и выраженности коронарного атеросклероза по шкале SYNTAX с неблагоприятным течением инфаркта миокарда.

6. Полученные результаты расширяют современные представления о роли транскрипционной активности генов системы гемостаза в патогенезе атеротромбоза и обосновывают возможность использования молекулярно-генетических маркеров для персонализированной стратификации риска у пациентов с ишемической болезнью сердца.

7. Выявленные молекулярно-генетические маркеры могут быть использованы для совершенствования методов вторичной профилактики,

динамического наблюдения и индивидуализации лечебно-диагностической тактики у пациентов с инфарктом миокарда.

Методология и методы исследования

Исследование одобрено на заседании локального этического комитета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Методология диссертационного исследования соответствует поставленным цели и задачам, а также современным принципам проведения медицинских научных исследований. При выполнении работы были применены клинические, лабораторные и инструментальные методы исследования.

Положения, выносимые на защиту

1. Транскрипционная активность генов SERPINE-1, ITGB3 и ITGA2 ассоциирована с фенотипическими особенностями и исходами острого инфаркта миокарда.

2. Гиперэкспрессия гена ITGB3 ассоциирована с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST и с поражением передней межжелудочковой ветви левой коронарной артерии, мультифокальным атеросклерозом коронарного русла и снижением сократительной способности левого желудочка, тогда как повышенная активность гена SERPINE-1 выявлена у пациентов с инфарктом миокарда моложе 60 лет, с односсудистым поражением преимущественно правой коронарной артерии.

3. Гиперэкспрессия гена ITGB3 и выраженность поражения коронарного русла по шкале SYNTAX статистически значимо ассоциированы с повторным инфарктом миокарда и летальными исходами от сердечно-сосудистых причин в течение двух лет после перенесённого инфаркта миокарда.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность полученных результатов обеспечена рационально разработанным дизайном исследования, достаточным для выполнения

поставленных задач объемом выборки и использованием современных клинико-лабораторных и генетических методов исследования.

Основные положения, результаты и материалы исследования изложены на российских и международных медицинских конференциях и форумах:

– 13-я Всероссийская конференция «ПРОТИВОРЕЧИЯ. Современная кардиология: спорные и нерешенные вопросы» (Самара, 2024);

– 31-я Международная научно-практическая конференция молодых ученых «Белые цветы» (Казань, 2025);

– XIX Международная научно-практическая конференция молодых ученых-медиков «Сова-2025» (Казань, 2025);

– Российский национальный конгресс кардиологов в рамках конкурса молодых ученых (Казань, 2025);

– Ежегодная Всероссийская научно-практическая конференция «КАРДИОЛОГИЯ НА МАРШЕ 2026» в рамках конкурса молодых ученых (Москва, 2026);

– 66-я сессия ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е. И. Чазова» Минздрава России, секция «Кардиогенетика» (Москва, 2026).

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты диссертационного исследования внедрены в практическую деятельность кардиологического отделения ГАУЗ «Республиканская клиническая больница» Министерства здравоохранения Республики Татарстан. Основные положения и результаты работы используются в образовательном процессе кафедры госпитальной терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации при подготовке студентов, ординаторов и врачей.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 12 научных работ, из них 3 статьи в журналах из перечня ВАК при Министерстве науки и высшего образования РФ, в том числе 2 публикации в изданиях, индексируемых в базе данных SCOPUS. В

дополнение к этому 1 статья опубликована в журнале, индексируемом в базе данных GeoRef. Получен 1 патент на изобретение (Патент РФ № RU 2860108).

Личный вклад диссертанта

Автором самостоятельно проведен обзор современной отечественной и зарубежной литературы, определен дизайн исследования. В соответствии с дизайном исследования сформированы исследуемая и контрольная группы, проведено полное клиническое обследование пациентов, осуществлен сбор данных анамнеза, результатов клинико-инструментальных и лабораторных методов исследования, создана и структурирована база данных. Автор принимал непосредственное участие в заборе биологического материала и оценке экспрессии генов, ассоциированных с нарушением гемостаза у пациентов с ИМ – SERPINE-1, FGB, ITGA2, ITGB3.

Проведена статистическая обработка данных с последующей интерпретацией результатов исследования, выполнена оценка диагностической и прогностической значимости исследуемых молекулярно-генетических маркеров.

Объём и структура диссертации

Объем диссертации составляет 139 страниц. Диссертационная работа состоит из оглавления, введения, обзора литературы, материала и методов исследования, результатов собственного исследования, обсуждения полученных результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Список литературы включает 147 источников, из них 18 отечественных и 129 зарубежных. Диссертационное исследование содержит 29 таблиц, 15 рисунков и 2 приложения.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

В исследовании приняли участие 130 пациентов, набор которых осуществлялся на базе отделения кардиологии ГАУЗ «Республиканская клиническая больница» Министерства здравоохранения Республики Татарстан с

ноября 2023 г. по февраль 2024 г. Проспективное наблюдение за исследуемой группой проводилось в течение 2 лет.

Группу исследования составили 112 человек с документированным острым ИМ в возрасте от 36 до 90 лет.

Группу контроля составили 18 человек без коронарной патологии и других кардиоваскулярных заболеваний, с низким сердечно-сосудистым риском, в возрасте от 30 до 45 лет. В анамнезе у пациентов группы контроля не отмечено сердечно-сосудистых заболеваний.

Из 112 пациентов 10-м была проведена тромболитическая терапия (с последующим ЧКВ), причем включение в исследование этой группы пациентов обусловлено необходимостью оценки влияния системного тромболизиса на транскрипционную активность генов, кодирующих систему гемостаза.

Критерии исключения из исследования: отсутствие согласия на участие в клиническом исследовании; документированные психические нарушения в анамнезе; пациенты, наблюдающиеся у нарколога в связи с хроническим алкоголизмом и наркоманией; тяжелые нарушения функции печени и почек; цирроз печени; пациенты со злокачественными заболеваниями; острые и хронические воспалительные заболевания в состоянии обострения; аллергические заболевания; острые инфекционные заболевания.

В группе исследования преобладали мужчины – 80 человек (71,43%). Средний возраст пациентов составил 66,62±9,81 года. По данным эхокардиографии сохраненная фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) выявлена у 63 пациентов (56,25%), тогда как умеренно сниженная и низкая ФВ ЛЖ отмечались у 49 пациентов (43,75%). Анализ липидного профиля показал, что уровень общего холестерина до 5 ммоль/л имели 56 пациентов (50%), тогда как у остальных 56 пациентов данный показатель превышал 5 ммоль/л. По результатам коронарной ангиографии многососудистое поражение коронарных артерий было выявлено у 57 пациентов (50,89%), двусосудистое поражение – у 36 пациентов (32,15%), а однососудистое – у 19 пациентов (16,96%). Первичное сердечно-сосудистое событие на момент включения в исследование было

зарегистрировано у 67 пациентов (59,82%), повторное – у 45 пациентов (40,18%). В течение двухлетнего периода наблюдения повторные сердечно-сосудистых событий отмечены у 42 пациентов (37,50%), в том числе у 25 пациентов (22,32%) с первичным инфарктом и у 17 пациентов (15,17%) с повторным сердечно-сосудистым событием. Средний стаж ИБС составил 4 года. Средний возраст дебюта ИБС – 63,30±9,10 лет. Чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика со стентированием (ЧТКАС) инфаркт-связанной артерии была выполнена в бассейне передней межжелудочковой ветви левой коронарной артерии (ПМЖВ ЛКА) у 53 пациентов (47,32%), правой коронарной артерии (ПКА) – у 31 пациента (27,68%) и огибающей ветви левой коронарной артерии (ОВ ЛКА) – у 28 пациентов (25%).

Для количественной оценки анатомической сложности коронарного атеросклероза использовали шкалу SYNTAX. Значения до 22 баллов соответствовали низкой сложности поражения коронарного русла, 23–32 балла – промежуточной, 33 балла и более – высокой сложности. Высокий риск по шкале SYNTAX выявлен у 54 (48,21%) пациентов, промежуточный – у 38 (33,93%), низкий – у 20 (17,86%).

Забор периферической венозной крови проводили при поступлении пациентов в стационар до выполнения коронарного вмешательства. Полученный материал использовали для выделения геномной дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) и тотальной рибонуклеиновой кислоты (РНК). Исследование экспрессии генов выполнялось на базе кафедры биохимии и биотехнологии Казанского федерального университета. Анализу подвергались гены SERPINE-1, FGB, ITGA2 и ITGB3, участвующие в регуляции коагуляционного, тромбоцитарного и фибринолитического звеньев гемостаза. В качестве референсного гена использовали ген β-актина (ACTB).

Выделение РНК проводили с использованием реагента TRIzol, после чего выполняли реакцию обратной транскрипции с синтезом комплементарной ДНК. Оценку уровня экспрессии генов осуществляли методом количественной

полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (Real-Time PCR) на амплификаторе CFX96 (Bio-Rad, США) с использованием TaqMan-зондов.

Относительный уровень экспрессии генов (RQ) рассчитывали методом сравнительного анализа $2^{-\Delta\Delta Ct}$ (Cycle threshold (пороговый цикл)) по Livak и Schmittgen:

$$\Delta\Delta Ct = \Delta Ct_{\text{исследуемая группа}} - \Delta Ct_{\text{контрольная группа.}} \quad (1)$$

В качестве калибровочной группы использовались показатели пациентов контрольной группы. Группа контроля была принята за условную единицу (RQ=1). Чем меньше значение Ct, тем выше исходный уровень экспрессии изучаемого гена. Значения RQ более 1 в группе исследования расценивались как повышение транскрипционной активности исследуемого гена, а значения менее 1 – как снижение экспрессии.

Проспективное наблюдение за пациентами продолжалось 24 месяца. Контроль осуществлялся посредством амбулаторных визитов и телефонного мониторинга каждые три месяца. В ходе наблюдения регистрировались повторные ИМ, другие сердечно-сосудистые события, случаи сердечно-сосудистой смертности, а также оценивалась приверженность терапии с использованием валидизированного опросника количественной оценки приверженности (опросник из 25 вопросов) (КОП-25).

Статистическую обработку результатов проводили с использованием программ Microsoft Excel 2007 и STATTECH. Для оценки распределения количественных признаков использовали критерий Колмогорова–Смирнова. Межгрупповые различия количественных показателей оценивали с помощью U-критерия Манна – Уитни, качественных признаков – критерия χ^2 (критерий хи-квадрат). Для оценки точности полученных статистических оценок рассчитывали 95% доверительные интервалы. Количественные показатели при распределении, отличном от нормального, представлены в виде медианы и межквартильного интервала, где Q1 – первый квартиль, Q3 – третий квартиль. С целью определения ассоциации исследуемых факторов с неблагоприятным течением ИМ был выполнен множественный линейный регрессионный анализ.

Прогностическую значимость исследуемых генов оценивали методом ROC-анализа с расчетом площади под ROC-кривой (AUC, Area Under the Receiver Operating Characteristic Curve, площадь под ROC-кривой). Статистически значимыми считали различия при $p<0,05$.

Результаты собственного исследования и их обсуждение

В ходе исследования установлено, что у пациентов с ИМ выявляются выраженные изменения транскрипционной активности генов системы гемостаза. Наиболее значимые различия по сравнению с контрольной группой зарегистрированы для генов SERPINE-1 и ITGB3. Относительный уровень экспрессии SERPINE-1 составил 3,11 ($p<0,05$), а ITGB3 – 4,04 ($p<0,05$). Полученные данные свидетельствуют об активации антифибринолитического и тромбоцитарного звеньев гемостаза при остром инфаркте миокарда (Таблица 1).

Таблица 1 – Уровень экспрессии генов, контролирующих гемостаз, у пациентов с инфарктом миокарда

Показатель	**SERPINE-1**	FGB	ITGA2	**ITGB3**
RQ, (95% ДИ)	**3,11 (1,76-4,07)**	0,07 (0,05-0,10)	1,21 (0,68-1,57)	**4,04 (2,29-5,29)**
ΔΔCt, ΔCt [Q1; Q3]	**-1,64 [-3,54; 8,56]**	3,65 [1,29; 15,39]	-0,27 [-1,57; 5,30]	**-2,02 [-2,04; 4,15]**
p*	**p<0,05**	p=0,06	p=0,81	**p<0,05**

Примечание – * – различия в сравнении с группой контроля ($p<0,05$).

Дополнительный анализ группы пациентов, получивших тромболитическую терапию, показал, что после проведения реперфузии сохранялась статистически значимая гиперэкспрессия гена ITGB3 (RQ=2,74; $p<0,05$), тогда как экспрессия SERPINE-1, FGB и ITGA2 достоверно не отличалась от контрольных значений. Это позволяет предположить, что после тромболизиса ведущую роль продолжают играть механизмы тромбоцитарной активации.

Для более детального анализа взаимосвязей между молекулярными маркерами и особенностями течения заболевания исследуемая когорта была

подвергнута многофакторной стратификации. Пациенты были распределены на клинически и прогностически значимые подгруппы на основе комплекса ключевых параметров, отражающих общее состояние пациента, функцию миокарда, распространенность и локализацию поражения коронарного русла, а также объем выполненного реваскуляризирующего вмешательства (Таблица 2).

Таблица 2 – Уровень экспрессии генов в зависимости от возраста, пола, фракции выброса левого желудочка, количества и локализации пораженных артерий

Ген	*Показатели*			*p*
Возраст				
	≤60 лет (n=30)	>60 лет (n=82)		
SERPINE-1 RQ, (95% ДИ)	**7,26 (4,11-9,47)**	1,21 (0,68-1,56)		**p<0,05**
ITGB3, RQ, (95% ДИ)	0,25 (0,15-0,33)	0,21 (0,12-0,27)		p=0,11
Пол				
	Мужчины (n=80)	Женщины (n=32)		
SERPINE-1 RQ, (95% ДИ)	1,85 (1,04-2,42)	**8,31 (4,69-10,81)**		**p<0,05**
ITGB3, RQ, (95% ДИ)	**3,49 (1,97-4,55)**	0,53 (0,29-0,69)		**p<0,05**
ФВ ЛЖ				
	ФВ ЛЖ≤49% (n=49)	ФВ ЛЖ≥50% (n=63)		
SERPINE-1 RQ, (95% ДИ)	1,75 (0,99-2,29)	0,72 (0,41-0,94)		p=0,24
ITGB3, RQ, (95% ДИ)	**3,04 (1,72-3,95)**	0,99 (0,56-1,29)		**p<0,05**
Распространенность поражения коронарного русла				
	1, n=19	2, n = 36	3, n=57	
SERPINE-1 RQ, (95% ДИ)	**4,93 (2,78-6,43)**	0,82 (0,47-1,08)	3,86 (2,18-5,04)	**$p_{1,2}$<0,05** $p_{2,3}$=0,09 $p_{1,3}$=0,55
ITGB3, RQ, (95% ДИ)	0,27 (0,16-0,36)	0,43 (0,24-0,56)	**3,69 (2,08-4,80)**	$p_{1,2}$=0,83 **$p_{2,3}$<0,05** **$p_{1,3}$<0,05**

Продолжение таблицы 2

Локализация инфаркт-связанного поражения коронарных артерий				
	ЧТКАС ПМЖВ, n=53	ЧТКАС ОВ n=28	ЧТКАС ПКА n=31	
SERPINE-1 RQ, (95% ДИ)	0,35 (0,19-0,45)	3,77 (2,12-4,91)	**12,13 (6,87-15,83)**	$p_{1,2}$=0,11 **$p_{2,3}$<0,05** **$p_{1,3}$<0,05**
ITGB3, RQ, (95% ДИ)	**4,21 (2,38-5,48)**	0,15 (0,09-0,20)	1,42 (0,81-1,86)	**$p_{1,2}$<0,05** $p_{2,3}$=0,06 **$p_{1,3}$<0,05**
ITGA2 RQ, (95% ДИ)	0,38 (0,22-0,49)	0,21 (0,12-0,27)	**2,79 (1,58-3,64)**	$p_{1,2}$=0,55 **$p_{2,3}$<0,05** $p_{1,3}$=0,05

При изучении молекулярно-генетических особенностей установлено, что у пациентов с ИМ моложе 60 лет уровень экспрессии SERPINE-1 был значительно выше и составил 7,26 против 1,21 у пациентов старшего возраста ($p<0,05$). Проведенный ROC-анализ показал, что экспрессия гена SERPINE-1 статистически ассоциирована с ИМ у пациентов в возрасте до 60 лет. Площадь под ROC-кривой (AUC) составила 0,75 (95% ДИ: 0,59–0,91; p=0,005), что соответствует удовлетворительному качеству прогностической модели.

При анализе половых различий установлено, что у женщин с ИМ зарегистрирована гиперэкспрессия SERPINE-1 (RQ=8,31; $p<0,05$), тогда как у мужчин отмечалось статистически значимое повышение экспрессии ITGB3 (RQ=3,49; $p<0,05$). По результатам ROC-анализа установлено, что экспрессия гена SERPINE-1 статистически значимо чаще наблюдалась у женщин с ИМ (AUC=0,67; 95% ДИ: 0,55–0,80; p=0,01), а экспрессия ITGB3 статистически значимо чаще наблюдалась у мужчин с ИМ (AUC=0,68; 95% ДИ: 0,55–0,79; p=0,02).

Оценка влияния сопутствующей патологии показала отсутствие самостоятельного влияния сахарного диабета 2 типа на уровень экспрессии исследуемых генов. У пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) отмечалось повышение экспрессии SERPINE-1 и ITGB3, однако данные изменения соответствовали общей тенденции, характерной для пациентов с ИМ,

что не позволило рассматривать ХБП как независимый фактор, определяющий транскрипционную активность генов системы гемостаза.

Одной из задач исследования являлась оценка взаимосвязи экспрессии генов с сократительной функцией миокарда. Среди исследуемых генов наиболее тесная связь с ИМ с нарушением сократительной функции выявлена для ITGB3. У пациентов с ИМ и ФВ ЛЖ менее 49% уровень экспрессии ITGB3 составил 3,04, что статистически значимо превышало показатели группы с сохраненной сократительной функцией ($p<0,05$). Проведенный ROC-анализ показал статистически значимую связь высокой экспрессии гена ITGB3 со снижением ФВ ЛЖ <50% у пациентов с ИМ. Площадь под ROC-кривой (AUC) составила 0,65 (95% ДИ: 0,53–0,77; $p=0,03$), что соответствует удовлетворительному качеству прогностической модели.

Важным этапом исследования стала оценка экспрессии генов в зависимости от особенностей миокардиального повреждения. Установлено, что при ИМ без подъема сегмента ST отмечалась гиперэкспрессия SERPINE-1 ($RQ=2,92$; $p<0,05$), тогда как для ИМ с подъемом сегмента ST была характерна гиперэкспрессия ITGB3 ($RQ=2,29$; $p<0,05$). ROC-анализ подтвердил прогностическую значимость SERPINE-1 в отношении ИМ без подъема сегмента ST (AUC=0,74; 95% ДИ: 0,64–0,84; $p<0,001$) и ITGB3 в отношении ИМ с подъемом сегмента ST (AUC=0,68; 95% ДИ: 0,54–0,81; $p=0,02$).

Для пациентов с одососудистым поражением была характерна гиперэкспрессия SERPINE-1 ($RQ=4,93$; $p<0,05$), тогда как многососудистое поражение сопровождалось повышением экспрессии ITGB3 ($RQ=3,69$; $p<0,05$). ROC-анализ продемонстрировал, что экспрессия SERPINE-1 обладает удовлетворительным прогностическим значением в отношении пациентов с ИМ с одососудистым поражением коронарного русла (AUC=0,77; 95% ДИ: 0,65–0,89; $p=0,03$), а экспрессия ITGB3 – с многососудистым поражением (AUC=0,73; 95% ДИ: 0,63–0,83; $p=0,001$).

Максимальная экспрессия SERPINE-1 и ITGA2 наблюдалась у пациентов со стентированием ПКА. Для SERPINE-1 уровень экспрессии составил 12,13, для

ITGA2 – 2,79 ($p<0,05$). Напротив, наиболее высокая экспрессия ITGB3 регистрировалась у пациентов со стентированием ПМЖВ ЛКА (RQ=4,21; $p<0,05$). ROC-анализ подтвердил прогностическую значимость SERPINE-1 и ITGA2 в отношении поражения ПКА, а также ITGB3 в отношении поражения ПМЖВ ЛКА.

Для оценки прогностического значения экспрессии генов системы гемостаза был проведен анализ их связи с повторным ИМ и летальным исходом в течение двух лет после перенесенного ИМ. Установлено, что пациенты с повторными событиями характеризовались более низкой фракцией выброса левого желудочка, более частым поражением ПМЖВ ЛКА и многососудистым атеросклерозом. При этом у пациентов с повторными инфарктом выявлена гиперэкспрессия генов SERPINE-1 (RQ=2,33; $p<0,05$) и ITGB3 (RQ=4,94; $p<0,05$), тогда как у пациентов с единственным эпизодом ИМ в течение двух лет наблюдения определялась достоверная гиперэкспрессия ITGA2 (RQ=2,27; $p<0,05$) (Таблица 3).

Таблица 3 – Уровень экспрессии генов, контролирующих гемостаз, у пациентов с единственным эпизодом и повторным инфарктом миокарда в течение 2 лет наблюдения

Ген	*Показатели*	
	Единственный эпизод ИМ в течение 2 лет наблюдения, n=70	Повторный ИМ в течение 2 лет наблюдения, n=42
SERPINE-1 RQ, (95% ДИ)	1,47 (0,83-1,91)	**2,33*** **(1,32-3,04)**
ITGB3 RQ, (95% ДИ)	1,08 (0,61-1,41)	**4,94*** **(2,81-6,47)**
ITGA2 RQ, (95% ДИ)	**2,27*** **(1,28-2,96)**	0,75 (0,42-0,98)

Примечание – * – различия в сравнении с группой контроля ($p<0,05$).

ROC-анализ подтвердил прогностическую значимость ITGB3 (AUC=0,74) и SERPINE-1 (AUC=0,68) в отношении риска повторных сердечно-сосудистых событий (Рисунки 1, 2).

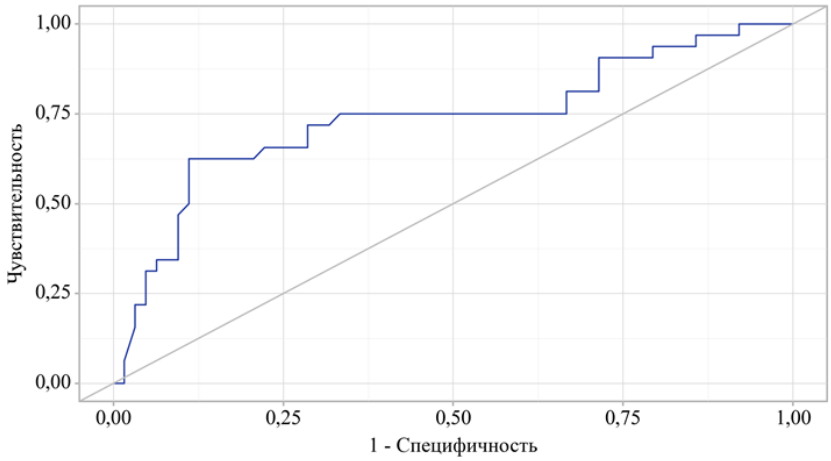

Рисунок 1 – ROC-кривая прогностической значимости экспрессии гена ITGB3 в отношении повторного инфаркта миокарда в течение двух лет наблюдения

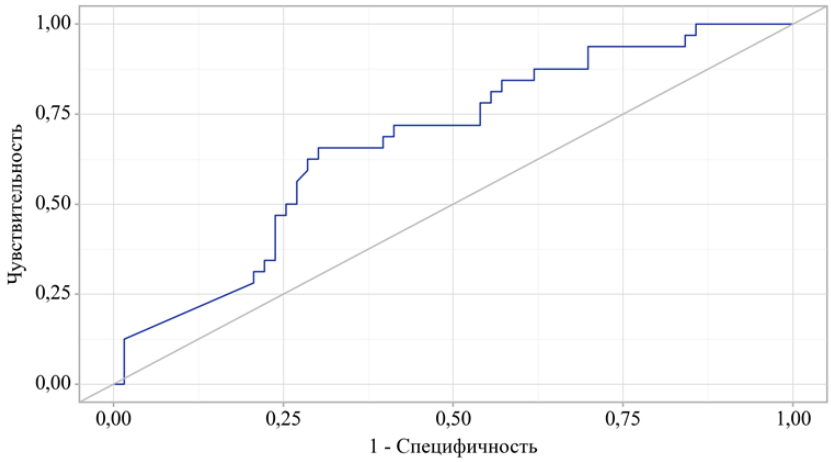

Рисунок 2 – ROC-кривая прогностической значимости экспрессии гена SERPINE-1 повторного инфаркта миокарда в течение двух лет наблюдения

У пациентов с летальным исходом также отмечалась статистически значимая гиперэкспрессия ITGB3 (RQ=2,87; p<0,05) (Таблица 4).

Таблица 4 – Уровень экспрессии генов, контролирующих гемостаз, у пациентов с летальным исходом в течение 2 лет наблюдения (n = 23)

Показатель	SERPINE-1	FGB	ITGA2	**ITGB3**
RQ, (95% ДИ)	1,48 (0,83-1,92)	0,64 (0,26-0,89)	0,91 (0,51-1,19)	**2,87 (1,62-3,74)**
ΔΔCt, ΔCt [Q1; Q3]	-0,56 [-1,94; 0,98]	1,14 [-0,42; 3,95]	0,13 [-1,11; 2,84]	**-1,52 [-2,88; -0,41]**
p	p=0,16	p=0,37	p=0,74	**p<0,05**

Для определения факторов неблагоприятного течения ИМ был проведен множественный линейный регрессионный анализ (Таблица 5). В рамках анализа статистически значимые коэффициенты регрессии установлены для гиперэкспрессии гена ITGB3 (B=0,11; p=0,042) и выраженности поражения коронарного русла по шкале SYNTAX (Synergy between PCI with Taxus and Cardiac Syrgery – шкала оценки анатомической сложности поражения коронарного русла) (B=0,020; p=0,047).

Таблица 5 – Результаты множественного линейного регрессионного анализа факторов, ассоциированных с неблагоприятным течением инфаркта миокарда

Показатель	B	Стандартная ошибка	t	p
Intercept	-1,08	0,87	-1,24	0,23
Возраст	0,00	0,01	0,04	0,97
Частота сердечных сокращений на момент поступления	0,01	0,00	1,50	0,15
Артериальное давление менее 90/60 мм рт. ст. на момент поступления	-0,01	0,01	-0,90	0,38
Креатинин на момент поступления	0,00	0,00	0,08	0,94
ФВ ЛЖ	0,00	0,01	0,10	0,92
Уровень липопротеидов низкой плотности	-0,07	0,10	-0,69	0,50
RQ ITGB3	0,01	0,01	2,22	0,042*
SYNTAX	0,02	0,01	2,17	0,047*
Гипертоническая болезнь	0,08	0,12	0,67	0,51
Сахарный диабет 2 типа	-0,11	0,14	-0,79	0,44
ХБП	0,06	0,10	0,60	0,55

Примечание – * – статистически значимые различия (p<0,05); B – коэффициент регрессии; t – t – значение – отношение коэффициента B к стандартное ошибке

Проведенное исследование показало, что транскрипционная активность генов системы гемостаза связана с клиническими особенностями течения ИМ и его прогнозом.

ВЫВОДЫ

1. У пациентов с острым инфарктом миокарда выявлено повышение транскрипционной активности генов, кодирующих гемостаз: SERPINE-1, ITGB3, ITGA2, за исключением FGB. Наибольшие уровни экспрессии были зарегистрированы для двух генов: SERPINE-1 (RQ 3,1; p<0,05), ITGB3 (RQ 4,04; p<0,05).

2. Повышенная экспрессия гена SERPINE-1 при инфаркте миокарда ассоциировалась с возрастом моложе 60 лет (RQ=7,26; p<0,05) и наблюдалась преимущественно у женщин (RQ=8,31; p<0,05), тогда как гиперэкспрессия гена ITGB3 была связана с инфарктом миокарда в основном у мужчин (RQ=3,49; p<0,05) и с низкой/умеренно сниженной фракцией выброса левого желудочка (RQ=3,03; p<0,05).

3. Транскрипционная активность исследуемых генов, кодирующих гемостаз, у пациентов с острым инфарктом миокарда ассоциирована с объемом и локализацией поражения коронарного русла, а также с особенностями повреждения миокарда. У пациентов с повышенной активностью гена SERPINE-1 чаще определялся инфаркт миокарда без подъема сегмента ST (RQ=2,92; p<0,05), односсудистое поражение коронарного русла (RQ=4,93; p < 0,05), преимущественно ПКА (RQ=12,13; p<0,05), тогда как у пациентов с гиперэкспрессией ITGB3 чаще выявлялся инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST (RQ=2,29; p<0,05), мультифокальный атеросклероз коронарного русла (RQ=3,69; p<0,05) с преобладанием ПМЖВ ЛКА (RQ=4,21; p<0,05) с меньшим количеством циклов, необходимых для достижения амплификации экспрессии данных генов. Гиперэкспрессия гена ITGA2 ассоциировалась с инфарктом миокарда с поражением ПКА как инфаркт-связанной артерии (RQ=2,79; p<0,05).

4. Развитие повторного, в течение двух лет наблюдения, инфаркта миокарда ассоциировано с высокой активностью генов SERPINE-1(RQ=2,33; p<0,05) и ITGB3 (RQ=4,94; p<0,05), тогда как при отсутствии повторных событий регистрируется повышение уровня экспрессии только гена ITGA2 (RQ=2,27; p<0,05), что может свидетельствовать о потенциальной связи данного маркера с более благоприятным течением заболевания. У пациентов с летальными исходами вследствие сердечно-сосудистых причин выявлена повышенная экспрессия ITGB3 (2,87; p<0,05).

5. По результатам множественного линейного регрессионного анализа гиперэкспрессия гена ITGB3 и выраженность коронарного атеросклероза по

шкале SYNTAX статистически значимо ассоциированы с неблагоприятным течением инфаркта миокарда, что соответствует развитию повторных сердечно-сосудистых событий и повышает частоту летальных исходов.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Показатели экспрессии генов SERPINE-1, ITGA2 и ITGB3 целесообразно определять у пациентов с острым инфарктом миокарда в качестве дополнительных маркеров, отражающих особенности активации системы гемостаза и позволяющих проводить более детальную оценку индивидуального сердечно-сосудистого риска.

2. Уровень экспрессии гена ITGB3 как дополнительного прогностического биомаркера рекомендуется оценивать у пациентов с высокой анатомической сложностью поражения коронарного русла по шкале SYNTAX ($\geq$ 33 баллов).

3. Пациенты с повышенной экспрессией гена ITGB3, а также с многососудистым поражением коронарного русла и низкой/умеренно сниженной ФВ ЛЖ требуют более тщательного динамического наблюдения в течение первых двух лет после инфаркта миокарда в связи с повышенным риском развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Выявленные ассоциации гиперэкспрессии генов SERPINE-1 и ITGB3 с клиническими и ангиографическими характеристиками позволяют рассматривать данные молекулярно-генетические маркеры в качестве перспективного инструмента персонализированной оценки сердечно-сосудистого риска.

Дальнейшая разработка темы предполагает проведение исследований на более крупных выборках пациентов с целью подтверждения прогностической значимости выявленных изменений транскрипционной активности генов системы гемостаза. Представляется актуальным изучение динамики экспрессии генов SERPINE-1, ITGB3, ITGA2 и FGB на различных этапах течения инфаркта миокарда, а также оценка влияния проводимой медикаментозной терапии на уровень их экспрессии.

Перспективным направлением является создание прогностических моделей, включающих молекулярно-генетические, клинические и ангиографические показатели, для раннего выявления пациентов высокого риска повторных сердечно-сосудистых осложнений и летальных исходов. Кроме того, дальнейшее изучение механизмов участия генов системы гемостаза в процессах тромбообразования, воспаления и ремоделирования миокарда может способствовать разработке новых подходов к стратификации риска и оптимизации вторичной профилактики у пациентов, перенесших инфаркт миокарда.

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ АВТОРА ПО ТЕМЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Усманова, А. Ф. Два клинических случая сердечно-сосудистого экстремально высокого риска с генетической предрасположенностью к тромбофилии / А. Ф. Усманова // Терапия. – 2023. – Т. 9, № S3 (65). – С. 419.

2. Усманова, А. Ф. Полиморфизм гена SERPINE-1 у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями / А. Ф. Усманова, С. Д. Маянская, О. А. Кравцова // Казанский медицинский журнал. – 2024. – Т. 105, № 2. – С. 272–283.

3. Пациент с экстремально высоким сердечно-сосудистым риском и истинной полицитемией / С. Д. Маянская, А. А. Гильманов, А. Ф. Усманова [и др.] // Практическая медицина. – 2024. – Т. 22, № 3. – С. 104–110.

4. Усманова, А. Ф. Экспрессия генов, ответственных за гемостаз, у пациентов очень высокого и экстремального сердечно-сосудистого риска / А. Ф. Усманова // Российский кардиологический журнал. – 2024. – Т. 29, № S9. – С. 45–46.

5. Экспрессия генов, ассоциированных с нарушением гемостаза, у пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска / А. Ф. Усманова, С. Д. Маянская, О. А. Кравцова [и др.] // Сибирский научный медицинский журнал. – 2025. – Т. 45, № 5. – С. 282–290.

6. Усманова, А. Ф. Экспрессия генов-кандидатов, ассоциированных с нарушением гемостаза у пациентов, перенесших острый инфаркт миокарда / А.

Ф. Усманова // Белые цветы : сборник тезисов XII Международного молодёжного научного медицинского форума, посвящённого 80-летию победы в Великой Отечественной войне. – Казань : Казанский государственный медицинский университет, 2025. – С. 1406–1407.

7. Усманова, А. Ф. Прогностическая значимость экспрессии генов SERPINE-1, FGB, ITGA2 и ITGB3 / А. Ф. Усманова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2025. – Т. 24, № S6. – С. 29.

8. Усманова, А. Ф. Эпигенетические маркеры кардиоваскулярных заболеваний / А. Ф. Усманова // Российский кардиологический журнал. – 2025. – Т. 30, № S13. – С. 46–47.

9. Усманова, А. Ф. Активность генов, ассоциированных с гемостазом, при экстремальном сердечно-сосудистом риске / А. Ф. Усманова // Российский кардиологический журнал. – 2025. – Т. 30, № S8. – С. 202.

10. Способ прогнозирования многососудистого поражения коронарных артерий при остром инфаркте миокарда : пат. RU 2860108 C1 Рос. Федерация / А. Ф. Усманова, С. Д. Маянская, Д. И. Абдулганиева, О. А. Кравцова ; заявитель и патентообладатель ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России. – № 2025126748 ; заявл. 30.09.2025 ; опубл. 14.04.2026.

11. Усманова, А. Ф. Прогностическая значимость экспрессии генов ITGB3 и SERPINE-1 в оценке риска неблагоприятного исхода при сердечно-сосудистых событиях / А. Ф. Усманова, С. Д. Маянская // Боткинские чтения : сборник тезисов Всероссийского терапевтического конгресса с международным участием. – Санкт-Петербург: Санкт-Петербургская общественная организация «Человек и его здоровье», 2026. – С. 397–398.

12. Прогностическое значение экспрессии генов, контролирующих систему гемостаза, при инфаркте миокарда / А. Ф. Усманова, С. Д. Маянская, О. А. Кравцова [и др.] // Международный научно-исследовательский журнал. – 2026. – № 6. – С. 1–8.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ДИ – доверительный интервал

ДНК − дезоксирибонуклеиновая кислота

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИМ – инфаркт миокарда

КОП-25 – количественная оценка приверженности (опросник из 25 вопросов)

ОВ ЛКА – огибающая ветвь левой коронарной артерии

ПКА – правая коронарная артерия

ПМЖВ ЛКА – передняя межжелудочковая ветвь левой коронарной артерии

РНК − рибонуклеиновая кислота

ФВ ЛЖ – фракция выброса

ЧТКАС – чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика со стентированием

ХБП – хроническая болезнь почек

ACTB – ген β-актина

AUC – Area Under the Receiver Operating Characteristic Curve (площадь под ROC-кривой)

Ct – Cycle threshold (пороговый цикл)

ITGA2 – ген интегрина α2

ITGB3 – ген интегрина β3

ROC-анализ – Receiver operating characteristic (анализ операционной характеристики приемника, или анализ ROC-кривых)

RQ – Relative Quantification (относительная экспрессия гена)

SERPINE-1 – ген ингибитора активатора плазминогена 1-го типа

SYNTAX – Synergy between PCI with Taxus and Cardiac Syrgery (шкала оценки анатомической сложности поражения коронарного русла)

FGB – ген β-цепи фибриногена