

Development of new risk score for pre-test probability of obstructive coronary artery disease based on coronary CT angiography. *Heart Vessels*. 2015;30(5):563-71. DOI: 10.1007/s00380-014-0515-6.

24. Bittencourt MS, Hulthen E, Polonsky TS, Hoffman U, Nasir K, Abbasa S, Di Carli M, Blankstein R. European Society of Cardiology-Recommended Coronary Artery Disease Consortium Pretest Probability Scores More Accurately Predict Obstructive Coronary Disease and Cardiovascular Events Than the Diamond and Forrester Score: The Partners Registry. *Circulation*. 2016;134(3):201-11. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.023396.

25. Takamura K, Kondo T, Fujimoto S, Hiki M, Matsumori R, Kawaguchi Y, Amanuma M, Takase S, Daida H. Incremental predictive value for obstructive coronary artery disease by combination of Duke Clinical Score and Agatston score. *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*. 2016;17(5):550-6. DOI: 10.1093/ehjci/jev233.

Сведения об авторах

Корок Екатерина Викторовна, к.м.н., научный сотрудник, Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний; адрес: Российская Федерация, 650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, 6; тел.: +79234898900; e-mail: korok-82@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-8405-2719>

Сумин Алексей Николаевич, д.м.н., Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний; адрес: Российская Федерация, 650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, 6; тел.: +79039408668; e-mail: an_sumin@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-0963-4793>

Короткевич Алексей Алексеевич, заведующий лабораторией радионуклидных и томографических методов диагностики, Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний; адрес: Российская Федерация, 650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, 6; тел.: +79133002556; e-mail: lehakor@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-2835-7779>

Кокков Александр Николаевич, к.м.н., Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний; адрес: Российская Федерация, 650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, 6; тел.: +79235164454; e-mail: dr.kokov@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0002-4287-975X>

Качурин Елена Николаевна, врач-рентгенолог отделения лучевой диагностики, Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний; адрес: Российская Федерация, 650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, 6; тел.: +79235055526; e-mail: rentgen512@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0002-4287-975X>

Барбараш Ольга Леонидовна, д.м.н., профессор, член-корреспондент, директор, Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний; адрес: Российская Федерация, 650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, 6; тел.: +7(3842)643308; e-mail: olb61@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-4642-3610>

Author information

Ekaterina V. Korok, Cand.Med.Sci., Researcher, Research Institute of Complex Problems of Cardiovascular Diseases; Address: 6, Sosnovy Blvd., Kemerovo, Russian Federation 650002; Phone: +79234898900; e-mail: korok-82@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-8405-2719>

Aleksey N. Sumin, Dr. Med. Sci., Research Institute of Complex Problems of Cardiovascular Diseases; Address: 6, Sosnovy Blvd., Kemerovo, Russian Federation 650002; Phone: +79039408668; e-mail: an_sumin@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-0963-4793>

Aleksey A. Korotkevich, the Head of the Department, Research Institute of Complex Problems of Cardiovascular Diseases; Address: 6, Sosnovy Blvd., Kemerovo, Russian Federation 650002; Phone: +79133002556; e-mail: lehakor@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-2835-7779>

Alexander N. Kokov, Cand.Med.Sci., Research Institute of Complex Problems of Cardiovascular Diseases; Address: 6, Sosnovy Blvd., Kemerovo, Russian Federation, 650002; Phone: +79235164454; e-mail: dr.kokov@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0002-4287-975X>

Elena N. Kachurina, Radiologist, Research Institute of Complex Problems of Cardiovascular Diseases; Address: 6, Sosnovy Blvd., Kemerovo, Russian Federation 650002; Phone: +79235055526; e-mail: rentgen512@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0002-4287-975X>

Olga L. Barbarash, Dr.Med.Sci., Professor, Corresponding Member, Director of Research Institute of Complex Problems of Cardiovascular Diseases; Address: 6, Sosnovy Blvd., Kemerovo, Russian Federation 650002; Phone: +7(3842)643308; e-mail: olb61@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-4642-3610>

Поступила 01.03.2017 г.

Принята к печати 13.02.2018 г.

© ЦЕПОКИНА А. В., ПОНАСЕНКО А. В., ХУТОРНАЯ М. В., ЖИДКОВА И. И., БАРБАРАШ О. Л.

УДК: 616.127-005.8+616.12-005.4]:575.1

DOI: 10.20333/2500136-2018-2-64-69

ОСОБЕННОСТИ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ АЛЛЕЛЕЙ И ГЕНОТИПОВ *ITGB3* У ПАЦИЕНТОВ С ИБС ПРИ НАЛИЧИИ ИНФАРКТА МИОКАРДА

А. В. Цепочкина, А. В. Понасенко, М. В. Хуторная, И. И. Жидкова, О. Л. Барбараш

Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово 652002, Российская Федерация

Цель исследования. Данная работа посвящена определению особенностей распределения аллелей и генотипов некоторых компонентов системы гемостаза у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца, перенесших инфаркт миокарда.

Материал и методы. В исследование включено 260 пациентов с диагнозом стабильная ишемическая болезнь сердца проживающих на территории Западной Сибири, РФ, которые были разделены на 2 группы в зависимости от наличия инфаркта миокарда. В первую группу вошли 182 пациента (70 %), которые имели в анамнезе инфаркт миокарда, а вторую группу составили 78 (30 пациентов без такового диагноза. Геномную ДНК выделяли фенол-хлороформной экстракцией из крови. Генотипирование проводили по шести полиморфным вариантам пяти генов: *FII* (rs1799963), *FV* (rs6025, rs6027), *FVII* (rs6046), *F13A1* (rs5985), *ITGB3* (rs5918). Определение генотипов и аллелей проводили с использованием системы для проведения полимеразной цепной реакции ViiATM 7 RealTime PCR System (LifeTechnologies, США).

Результаты. Проведенное исследование показало, что снижает риск развития инфаркта миокарда наличие у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца минорного аллеля С (ОШ = 0,48; 95 %ДИ 0,24-0,95) *ITGB3*. Было отмечено, что протективный эффект связан с количеством копий аллелей в генотипе, так для генотипа С/Т (ОШ =0,46; 95 %ДИ 0,24-0,87), а для генотипа С/С (ОШ =0,15; 95 % ДИ 0,03-0,86). Также, установлено, что сочетание аллелей CGCTGC (rs5985- rs1799963- s6025- rs6027- rs6046- rs5918) обладает протективным эффектом, снижая риски развития инфаркта миокарда (ОШ =0,27; 95%ДИ =0,11-0,64).

Заключение. Полиморфный маркер *rs5918 ITGB3* вносит значимый вклад в определении риска развития инфаркта миокарда у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца, принадлежащих к популяции Западной Сибири, РФ.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, ген, полиморфные варианты, *FII* (rs1799963), *FV* (rs6025, rs6027), *FVII* (rs6046), *F13A1*(rs5985), *ITGB3* (rs5918).

Для цитирования: Цепочкина АВ, Понасенко АВ, Хуторная МВ, Жидкова ИИ, Барбараш ОЛ. Особенности распределения аллелей и генотипов *ITGB3* у пациентов с ИБС при наличии инфаркта миокарда. *Сибирское медицинское обозрение*. 2018;(2): 64-69. DOI: 10.20333/2500136-2018-2-64-69

PECULIARITIES OF DISTRIBUTION THE ALLELES AND GENOTYPES OF *ITGB3* IN PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART DISEASE AFTER MYOCARDIAL INFARCTION

A. V. Tsepokina, A. V. Ponasenko, M.V. Khutornaya, I. I. Zhidkova, O. L. Barbarash

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo 650002, Russian Federation

The aim of the research. This article is devoted to determination of distribution peculiarities in the alleles and genotypes of some components at the hemostasis system in patients with stable coronary heart disease after myocardial infarction.

Material and methods. The study included 260 patients diagnosed with stable ischemic heart disease living in the territory of Western Siberia, RF, which were divided into 2 groups, depending on the presence of myocardial infarction.

The first group included 182 patients (70%) who had a history of myocardial infarction, and the second group included 78 (30 patients without this diagnosis.). Genomic DNA was distinguished by phenol-chloroform extraction from the blood. Genotyping was performed on six polymorphic variants of five genes: *FII* (rs1799963), *FV* (rs6025, rs6027), *FVII* (rs6046), *F13A1* (rs5985), *ITGB3* (rs5918). The genotypes and alleles were determined using the polymerase chain reaction system ViiATM 7 RealTime PCR System (LifeTechnologies, USA).

Results. The study showed that reduces the risk of developing myocardial infarction the presence in patients with stable coronary heart disease the minor allele C (OR = 0.48, 95% CI 0.24-0.95) *ITGB3*. It was noted that the protective effect is related to the number of copies of alleles in the genotype, as for the C / T genotype (OR = 0.46, 95% CI 0.24-0.87), and for the C / C genotype (OR = 0, 15, 95% CI 0.03-0.86). It was also found that the combination of CGCTGC alleles (rs5985-rs1799963-rs6025-rs6027-rs6046-rs5918) has a protective effect, reducing the risk of myocardial infarction (OR = 0.27, 95% CI = 0.11-0.64).

Conclusion. Polymorphic marker *rs5918 ITGB3* makes a significant contribution to determining the risk of myocardial infarction in patients with stable ischemic heart disease belonging to the population of Western Siberia, RF.

Key words: myocardial infarction, gene, polymorphic variants, *FII* (rs1799963), *FV* (rs6025, rs6027), *FVII* (rs6046), *F13A1* (rs5985), *ITGB3* (rs5918).

Citation: Tsepokina AV, Ponasenko AV, Khutornaya MV, Zhidkova II, Barbarash OL. Peculiarities of distribution the alleles and genotypes of *ITGB3* in patients with ischemic heart disease after myocardial infarction. *Siberian Medical Review*.2018;(2): 64-69. DOI: 10.20333/2500136-2018-2-64-69

Введение

Главной целью терапии хронической ишемической болезни сердца (ИБС) является снижение рисков развития ассоциированных с этой патологией осложнений, в первую очередь такого жизнеугрожающего состояния, как инфаркт миокарда (ИМ). При том, что в половине случаев ИМ может возникать у лиц, не переносивших до этого никаких ишемических событий. ИБС, впервые манифестирующая развитием ИМ, влечет за собой увеличение инвалидизации и смертности населения трудоспособного возраста, что определяет ИМ как особо острую проблему современного здравоохранения. Развитие ИМ, как мультифакториального заболевания, обусловлено комплексом взаимовлияющих факторов, таких как: образ жизни индивидуума, генетическая составляющая и экологические особенности места проживания [1,2]. Наряду с многочисленными известными факторами, способствующими развитию острого сосудистого события с высокой вероятностью летального исхода, таких как предшествующая ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, малоподвижный образ жизни и некоторые другие элементы состояния здоровья и образа жизни, в том числе семейный анамнез заболевания, до сих пор не все звенья патогенеза ИМ являются до конца изученными [3]. На сегодняшний день патогенез заболевания изучается с точки зрения влияния генетически запрограммированных особенностей индивидуума, и с этой позиции актуальным считается изучение влияния полиморфизма генов, участвующих в поддержании баланса гемостаза и которые могут быть потенциальными маркерами развития ИМ [4].

Известно, что в патогенезе ИМ у пациентов с атеросклерозом коронарных артерий принимают участие коагуляционная и фибринолитическая системы, индивидуальная модуляция баланса между которыми определяет скорость тромбообразования и фибринолиза в месте разрыва атеросклеротической бляшки и определяет течение данного патологического процесса [4,5]. Исходя из этого можно говорить, что каскад коагуляции и фибринолитическая система занимают важное место в патогенезе инфаркта миокарда [6].

В регулировании процессов свертывания и фибринолиза и поддержании баланса гемостаза активно участвуют белки плазменных ферментных систем. Полиморфизм генов, кодирующих эти белки, определяет их структуру и конфигурацию, изменяя или нарушая функции, выполняемые ими; могут влиять на экспрессию и, следовательно, концентрацию, влияя на баланс коагуляционной и фибринолитической систем, что определяет различия в межиндивидуальной уязвимости по отношению к ИМ у пациентов с сопутствующим коронарным атеросклерозом [6,7]. При этом, наиболее часто встречаемыми отличиями в последовательности ДНК признаны вариации размером в один нуклеотид, так называемый single nucleotide polymorphism (SNP).

Одним из методов индивидуального подхода к лечению пациентов с сердечно-сосудистой патологией является персонифицированный подход, основанный на генетическом тестировании, с определением маркерных вариантов полиморфных генов, вносящих значимый вклад в патогенез заболевания. В отношении определения рисков развития ИМ на сегодняшний день возрастает интерес к генам, кодирующим

белки следующих факторов: протромбина (*FII*), проакцелерина (*FV*), проконвертина (*FVII*), фибрин-стабилизирующего фактора (*F13*), а также к интегринам (*ITGB3* и другие), изменение структуры которых оказывает значимое влияние на сбалансированность реакций гемостаза.

В ряде исследований уже показана связь полиморфных вариантов этих генов с развитием заболеваний сердечно-сосудистой системы [8,9,10,11], но полученные данные о значении отдельных маркерных сайтов этих генов достаточно противоречивы. Поэтому целью данного исследования было определить особенности распределения аллелей и генотипов некоторых компонентов системы гемостаза у пациентов с атеросклерозом коронарных артерий, перенесших инфаркт миокарда, как первое проявление ишемической болезни сердца.

Материал и методы

Исследование проведено на базе ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», г. Кемерово, и получило одобрение локального этического комитета. Все участники дали добровольное письменное подтверждение на участие в исследовании после разъяснения сути эксперимента, в том числе и на молекулярно-генетическое тестирование. Группу исследования составили 260 пациентов с диагнозом стабильная ишемическая болезнь сердца, подтвержденным клиническими, анамнестическими и инструментальными методами исследования (коронарография, стеноз коронарных артерий более 50%). Все участники исследования принадлежали к русскому этносу и проживали на территории Западной Сибири (Кемеровская область, РФ) не менее чем в двух поколениях. Средний возраст пациентов составил 58 (54; 64) лет. Анамнез инфаркта миокарда установлен у 70 % обследованных, среди них 152 мужчин и 30 женщины. Основные клинико-анамнестические характеристики пациентов представлены в таблице 1.

Критериями для отбора SNP послужили локализация в генах, отвечающих за поддержание гемостаза, высокая распространенность в популяции по данным НарМар, предполагаемые или доказанные функциональные последствия на молекулярном уровне, и полное или почти полное отсутствие исследований, оценивающих роль того или иного SNP в развитии инфаркта миокарда. Для отбора SNP использовались базы данных dbSNP, SNPinfo и SNPnexus. Всего было отобрано 6 SNP в 5 генах (табл. 2).

Таблица 1

Клиническое описание пациентов (n=260)

	Характеристика	Абс. (%)
1	Мужчины	210 (80,77)
2	Безболевая ишемия миокарда	23 (8,85)
3	Стенокардия ФК III/IV класса	133 (51,17)
4	ХСН ФК II	199 (76,54)
5	Фибрилляция предсердий	23 (8,85)
6	Артериальная гипертензия в анамнезе	242 (93,08)
7	Изолированное поражение коронарных артерий	90 (34,62)
8	Мультифокальный атеросклероз	170 (65,38)
9	Острые нарушения мозгового кровообращения по ишемическому типу в анамнезе	18 (6,92)
10	Сахарный диабет 2-го типа	36 (13,85)
11	Нарушение толерантности к глюкозе	38 (14,62)
12	Желудочковая экстрасистолия III-IV класса градации по Луну	25 (9,62)
13	Ранее перенесенные чрескожные коронарные вмешательства	22 (8,46)
14	Коронарная тромбэндартерэктомия в анамнезе	8 (3,08)
15	Тромболитическая терапия в анамнезе	3 (1,15)

Образцы геномной ДНК получены из цельной венозной крови, собранной из кубитальной вены, методом фенол-хлороформной экстракции по Маниатис, 1984. Генотипирование полиморфных сайтов с однонуклеотидной заменой осуществлено для генов *F II* (rs1799963), *FV* (rs6025, rs6027), *FVII* (rs6046), *F13A1*(rs5985), *ITGB3* (rs5918) методом аллель-специфичной ПЦР с учетом результатов в режиме реального времени (флуоресцентно меченные TaqMan-пробы, Applied Biosystems, США).

Таблица 2

Характеристика изученных полиморфизмов

SNP	Нуклеотидная замена	Хромосомная позиция	Аминокислотная замена	5'-3' и 3'-5' праймеры для полимеразной цепной реакции
Ген F2				
rs1799963	G>A	46761055	3'- UTR	F:gttccaataaaaagtgactctcagc R:agcctcaatgctcccagtgctattc
Ген F5				
rs6025	T>C	169519049	Gln534Arg	F:tacttcaaggacaataactctgattcct R:gcctgccagggatctgctctacagatta
rs6027	T>C	169483561	Asp2222Gly	F:gggttttgaatgttaattctagtaata R:cacagccaagaagttccagcggaagtgcga
Ген F7				
rs6046	G>A	113773159	Arg412Gln/Pro/Leu	F:acagtggaggcccacatgccaccctacc R:gggcacgtggtctcctgacggcgctgctgac
Ген F13A1				
rs5985	C>A	6318795	Val35Leu	F:tacttgcagggtgacgccccggggcacca R:gcctgaagctccactgtgggcaggctatc
Ген ITGB3				
rs5918	T>C	45360730	Leu59Pro	F:ttgggctcctgacttacaggccctcctc R:gggctcacctcgtgacctaaggagaa

Примечание: ОНП– однонуклеотидный полиморфизм, *ITGB*-интегрин-бета.

Статистическая обработка данных проводилась при помощи лицензионного пакета программ Statistica 8.0 и онлайн программы SNPstats. Нормальность распределения данных проверялась критерием Шапиро-Уилка. Для описания номинальных признаков использованы значения абсолютных (количество, N) и относительных частот (%). Для описания возраста использована медиана, как мера центральной тенденции, и интерквартильный размах (25Q; 75Q). Подчинение распределения частот встречаемости аллелей и генотипов равновесию Харди-Вайнберга определяли при помощи критерия хи-квадрат Пирсона. Для оценки влияния генотипа или аллелей использовали отношение шансов и 95 % интервал к нему. Различия считали статистически значимыми при значении $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Установлено, что носительство минорного аллеля С полиморфного варианта rs5918 *ITGB3* является протективным в отношении развития ИМ и снижает риск развития ИМ у пациентов со стабильной ИБС в среднем в 2 раза (табл. 3).

Выявлено, что величина протективного эффекта зависит от копияности аллеля, представленного в генотипе (табл. 4). Так при гетерозиготном носительстве (генотип С/Т) протективный эффект выражен чуть более чем в два раза, 2 раза (ОШ=0,46), тогда как при гомозиготном носительстве минорного аллеля (генотип С/С) риск развития ИМ снижается в среднем в 6 раз (ОШ =0,15).

Известно, что мутация в сайте rs5918 гена *ITGB3* ассоциирована с увеличением взаимодействия с фибриногеном, приводит к неправильному ответу на стимуляцию тромбосана, повышает агрегацию тромбоцитов [12]. J. W. Knowles et al. отмечают, что минорный аллель С чаще встречается у пациентов с острым инфарктом миокарда, в отличие от нашего исследования, которое показало, что аллель С обладает протективным эффектом, в отношении ИМ, что можно объяснить особенностями популяции, в которых проводились исследования [13,14].

Сравнение частот аллелей и генотипов полиморфных вариантов rs1977963(*FII*), rs6025(*FV*), rs6027(*FV*), rs6046(*FVII*), rs5985(*F13A1*) (табл. 2, 3) не показало статистически значимых ассоциаций с развитием инфаркта миокарда у пациентов с ИБС (табл. 3.).

Полученные нами данные отличаются от данных ряда авторов, которые установили связь между полиморфными вариантами генов, включенных

Таблица 3

Распределение частот встречаемости аллелей анализируемых полиморфных сайтов генов гемостаза у пациентов со стабильной ИБС в зависимости от наличия ИМ в анамнезе (n=260)

Ген	Код SNP	Аллель	Пациенты с ИМ (n=182)		Пациенты без ИМ (n=78)		p	ОШ (95% ДИ)
			Абс.	Доля	Абс.	Доля		
<i>FII</i>	rs179963	G	345	0,99	142	0,96	0,09	2,87 (1,16-7,02)
		A	5	0,01	6	0,04		
<i>FV</i>	rs6025	C	352	0,98	153	0,99	0,29	0,41 (0,16-0,99)
		T	8	0,02	1	0,01		
	rs6027	C	30	0,08	12	0,08	1,0	0,97 (0,39-2,36)
		T	326	0,92	138	0,92		
<i>FVII</i>	rs6046	A	323	0,9	134	0,89	0,87	1,06 (0,43-2,58)
		G	37	0,1	16	0,11		
<i>F13A1</i>	rs5985	A	111	0,31	43	0,29	0,67	0,90 (0,36-2,20)
		C	247	0,69	107	0,71		
<i>ITGB3</i>	rs5918	T	319	0,89	119	0,79	0,0047	0,48 (0,24-0,95)
		C	39	0,11	31	0,21		

в анализ в нашем исследовании, и ИМ. Так, исследование R. P. Kreutz показало, что аллель С полиморфизма Val34Leu *F13A1* является протективным в отношении развития ИМ [15]. Однако другие исследователи, установили, что генотип Val34Leu является рисковым в отношении ИМ (ОШ=1,75; 95%ДИ 1.28-2.25, $p=0,005$) [16, 17]. Также выявлено, что мутантный аллель А полиморфного варианта rs1977963 (*FII*), увеличивает риск развития ИМ у пациентов с ИБС [18]. Коллектив авторов из разных стран показали, что полиморфный вариант rs6025 *FV*, известный как мутация Лейдена, связан с увеличением риска развития ИМ [19,20]. Говоря о протективном влиянии полиморфных маркеров, нельзя не отметить rs6046 (*F7*), который также может уменьшать риск развития инфаркта миокарда (ОШ =0,6; 95% ДИ=0,39-0,94) [21]. Однако, в нашем исследовании данных закономерностей не определено.

Тем не менее, несмотря на то, что не было получено значимых данных об отдельных ассоциациях полиморфных вариантов rs1977963(*FII*), rs6025(*FV*), rs6027(*FV*), rs6046(*FVII*), rs5985(*F13A1*) с развитием ИМ, установлено, что сочетание аллелей CGCTGC (rs5985- rs1799963- rs6025- rs6027- rs6046- rs5918) также имеет протективный эффект, снижая риск развития ИМ в среднем в 4 раза (ОШ =0,27 (95%ДИ =0,11–0,64), $p=0,0033$).

Таблица 4

Сравнение распределения частот генотипов в группах, сформированных в зависимости от наличия ИМ в анамнезе, среди пациентов со стабильной ИБС

Ген	Код SNP	Генотип	Пациенты с ИМ (n=182)		Пациенты без ИМ (n=78)		p	ОШ (95% ДИ)
			Абс.	Доля	Абс.	Доля		
FII	rs179963	G/G	172	0,98	71	0,96	0,3	1,00
		G/A	1	0,006	0	0		NA (0,00-NA)
		A/A	2	0,014	3	0,4		0,30 (0,05-1,88)
FV	rs6025	C/C	172	0,96	76	0,99	0,2	1,00
		C/T	8	0,04	1	0,01		3,29 (0,40-27,00)
		T/T	-	-	-	-		-
	rs6027	T/T	151	0,85	63	0,84	0,34	NA (0,00-NA)
		T/C	24	0,13	12	0,16		0,86 (0,40-1,83)
		C/C	3	0,02	0	0		1,00
FVII	rs6046	G/G	145	0,81	59	0,79	0,44	1,00
		G/A	33	0,18	16	0,21		0,92 (0,47-1,83)
		A/A	2	0,01	0	0		NA (0,00-NA)
F13A1	rs5985	C/C	80	0,45	39	0,52	0,39	1,00
		C/A	87	0,49	29	0,39		1,40 (0,79-2,48)
		A/A	12	0,06	7	0,09		0,80 (0,29-2,21)
ITGB3	rs5918	T/T	142	0,79	48	0,64	0,0084	1,00
		C/T	35	0,20	23	0,31		0,46 (0,24-0,87)
		C/C	2	0,01	4	0,05		0,15 (0,03-0,86)

Заключение

Таким образом, проведенное исследование продемонстрировало наличие определенных особенностей по распределению частот аллелей и генотипов по пяти генам гемостаза (*FII*, *FV*, *FVII*, *F13A1* и *ITGB3*) у русских пациентов со стабильной ИБС, перенесших инфаркт миокарда. Выявлен полиморфный маркер (rs5918 *ITGB3*), минорный аллель (C) которого связан со снижением риска развития ИМ у пациентов со стабильной ИБС, принадлежащих к популяции Западной Сибири, РФ.

Литература/ References

1. Крючков ДВ, Артамонова ГВ. Первичный и повторный инфаркт миокарда: различия в отдаленной выживаемости пациентов. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2015;(3):47-52. [Kryuchkov DV, Artamonova GV. Primary and recurrent myocardial infarction: differences in the long-term survival of patients. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2015;(3):47-52. (In Russian)] DOI: 10.17802/2306-1278-2015-3-47-52

2. Федорова НВ, Кашталап ВВ, Барбараш ОЛ. Перспективы использования галектина-3 как маркера неблагоприятного прогноза у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. *Сибирское медицинское обозрение*. 2016;(1):5-17. [Fedорова NV, Kashatalap VV, Barbarash OL. Perspective of galectin-3 use as a marker of poor prognosis in myocardial infarction patients with elevation segment ST. *Siberian Medical Review*. 2016;(1):5-17. (In Russian)]

3. Круглов ВН, Хохлунов СМ, Рубаненко АО, Шавкунов СА. Генетические аспекты прогнозирования осложнений после чрескожного коронарного вмешательства у пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST. *Медицинский альманах*. 2015;(3):81-3. [Kruglov VN, Khokhlunov SM, Rubanenko AO, Shavkunov SA. Genetic aspects of forecasting complications after transcatheter coronary intervention in the case of patients with acute coronary syndrome with ST-segment elevation. *Medical Almanac*. 2015;(3):81-3. (In Russian)]

4. Feng X, Zheng BS, Shi JJ, Qian J, He W, Zhou HF. A systematic review and meta-analysis of the association between angiotensin II type 1 receptor A1166C gene polymorphism and myocardial infarction susceptibility. *Journal of Renin-Angiotensin-Aldosterone System*. 2014;15(3):307-15. DOI: 10.1177/1470320312466927

5. El-Aziz TA, Rezk NA. Relation of PAI-1 and TPA genes polymorphisms to acute myocardial infarction and its outcomes in Egyptian patients. *Cell Biochemistry and Biophysics*. 2015;71(1):227-34. DOI: 10.1007/s12013-014-0188-x

6. Willeit P, Thompson A, Aspelund T, Rumley A, Eiriksdottir G, Lowe G, Di Angelantonio E. Hemostatic factors and risk of coronary heart disease in general populations: new prospective study and updated meta-analyses. *PLoS One*. 2013;8(2):e55175. DOI: 10.1371/journal.pone.0055175

7. Páramo JA. The hemostatic system as a modulator of atherosclerosis. *The New England Journal of Medicine*. 2011;365(3):278-79. DOI: 10.1056/NEJMc1106322

8. Tasdemir S, Erdem HB, Sahin I, Ozel L, Ozdemir G, Eroz R, Tatar A. Correlation with Platelet Parameters and Genetic Markers of Thrombophilia Panel (Factor II g. 20210G> A, Factor V Leiden, MTHFR (C677T, A1298C), PAI-1, β -Fibrinogen, Factor XIII A (V34L),

Glycoprotein IIIa (L33P)) in Ischemic Strokes. *Neuromolecular medicine*. 2016;18(2):170-6. DOI: 10.1007/s12017-016-8386-x

8. Mannhalter C. Biomarkers for arterial and venous thrombotic disorders. *Hämostaseologie*. 2014;34(2):115-132. DOI: 10.5482/НАМО-13-08-0041

9. Мяндина ГИ, Зотова ТЮ, Вареха ЛА, Касапова ЕН. Полиморфизмы генов ITGB3 и протромбина среди пациентов с дислипидемиями, страдающих гипертонической болезнью и ишемической болезнью сердца. *Здоровье и образование в XXI веке*. 2014;16(4):56-59. [Mjandina GI, Zotova TJu, Vareha LA, Kasapova EN. Polymorphisms of GPIIIa and prothrombin genes among dislipidaemia patients with arterial hypertension and coronary heart disease. *Health and Millennium Education*. 2014;16(4):56-59. (In Russian)]

10. Oztuzcu S, Ergun S, Ulaşlı M, Nacarkahya G, İçci YZ, İçci M, Arslan A. . Evaluation of Factor V G1691A, prothrombin G20210A, Factor XIII V34L, MTHFR A1298C, MTHFR C677T and PAI-1 4G/5G genotype frequencies of patients subjected to cardiovascular disease (CVD) panel in south-east region of Turkey. *Molecular Biology Reports*. 2014;14(6):3671-3676. DOI: 10.1007/s11033-014-3231-5

11. Knowles JW, Wang H, Itakura H, Southwick A, Myers RM, Iribarren C, Hlatky MA. Association of polymorphisms in platelet and hemostasis system genes with acute myocardial infarction. *American Heart Journal*. 2007;154(6):1052-1058. DOI: 10.1016/j.ahj.2007.05.021

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

13. Kreutz RP, Bitar A, Owens J, Desta Z, Breall JA, Von Der Lohe E, Flockhart DA. Factor XIII Val34Leu polymorphism and recurrent myocardial infarction in patients with coronary artery disease. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. 2014;38(3):380-387. DOI: 10.1007/s11239-014-1059-4

14. Jin G, Feng B, Chen P, Tang O, Wang J, Ma J, Xu G. Coagulation factor XIII-A Val34Leu polymorphism and the risk of coronary artery disease and myocardial infarction in a Chinese Han population. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2011;17(2):208-213. DOI: 10.1177/1076029609355152

15. Chen F, Qiao Q, Xu P, Fan B, Chen Z. Effect of factor XIII-A Val34Leu polymorphism on myocardial infarction risk: a meta-analysis. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2014;20(8):783-792. DOI: 10.1177/1076029613504130

16. Hmimch W, Idrissi HH, Diakite B, Baghdadi D, Korchi F, Habbal R, Nadifi S. Association of C677T MTHFR and G20210A FII prothrombin polymorphisms

with susceptibility to myocardial infarction. *Biomedical Reports*. 2016;5(3):361-366. DOI: 10.3892/br.2016.717

17. Wang J, Mei F. Effects of coagulation factors and inflammatory cytokines on development of acute myocardial infarction in patients younger than 60 years. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*. 2016;15(4):827-831. DOI: http://dx.doi.org/10.4314/tjpr.v15i4.23

18. Ezzat H, Attia FA, Mokhtar A, El-Tokhy HM, Alalfy MN, Elkhoully NY. Prevalence of thrombophilic gene polymorphisms (FVL G1691A and MTHFR C677T) in patients with myocardial infarction. *Egyptian Journal of Medical Human Genetics*. 2014;15(2):113-123. DOI: http://dx.doi.org/10.1016/j.ejmhg.2014.02.001

19. Kaur R, Das R, Ahluwalia J, Kumar RM, Talwar KK. Genetic polymorphisms, biochemical factors, and conventional risk factors in young and elderly north indian patients with acute myocardial infarction. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2016;22(2):178-183. DOI: DOI: 10.1177/1076029614548058

20. Girelli D, Russo C, Ferraresi P, Olivieri O, Pinotti M, Friso S, Corrocher R. Polymorphisms in the factor VII gene and the risk of myocardial infarction in patients with coronary artery disease. *New England Journal of Medicine*. 2000;(343):774-780.

Сведения об авторах

Цепоккина Анна Викторовна, младший научный сотрудник, Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, адрес: Российская Федерация, 652002, г. Кемерово, ул. Сосновый бульвар, д. 6; тел.: +7(3842)644650; e-mail: ceoav1991@gmail.com

Понасенко Анастасия Валерьевна, к.м.н., заведующая лабораторией геномной медицины, отдел экспериментальной и клинической кардиологии, Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, адрес: Российская Федерация, 652002, г. Кемерово, ул. Сосновый бульвар, д. 6; тел.: +7(3842)644650; e-mail: avapanass@mail.ru

Хуторная Мария Владимировна, младший научный сотрудник, Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, адрес: Российская Федерация, 652002, г. Кемерово, ул. Сосновый бульвар, д. 6; тел.: +7(3842)644650; e-mail: masha_hut@mail.ru

Жидкова Ирина Игоревна, научный сотрудник, Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, адрес: Российская Федерация, 652002, г. Кемерово, ул. Сосновый бульвар, д. 6; тел.: +7(3842)644650, e-mail: jidkii@kemocardio.ru

Барбараш Ольга Леонидовна, д.м.н., профессор, член-корр., директор НИИ КПССЗ, заведующая кафедрой кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии КемГМУ, Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, адрес: Российская Федерация, 652002, г. Кемерово, ул. Сосновый бульвар, д. 6; тел.: +7(3842)644650; e-mail: reception@kemocardio.ru

Author information

Anna V Tsepokina, Junior Researcher, Research Institute of Complex Problems of Cardiovascular Diseases; Address: 6, Sosnovy Blvd., Kemerovo, Russian Federation 650002; Phone: +7(3842)644650; e-mail: ceoav1991@gmail.com

Anastasiya V. Ponasenko, Cand.Med.Sci., Research Institute of Complex Problems of Cardiovascular Diseases; Address: 6, Sosnovy Blvd., Kemerovo, Russian Federation 650002; Phone: +7(3842)644650; e-mail: avapanass@mail.ru

Mariya V. Khutoraya, Junior Researcher, Research Institute of Complex Problems of Cardiovascular Diseases; Address: 6, Sosnovy Blvd., Kemerovo, Russian Federation 650002; Phone: +7(3842)644650; e-mail: masha_hut@mail.ru

Irina I. Zhidkova, Researcher, Research Institute of Complex Problems of Cardiovascular Diseases; Address: 6, Sosnovy Blvd., Kemerovo, Russian Federation 650002; Phone: +7(3842)644650, e-mail: jidkii@kemocardio.ru

Olga L. Barbarash, Dr.Med.Sci., Professor, Corresponding Member, Director of Research Institute of Complex Problems of Cardiovascular Diseases; Address: 6, Sosnovy Blvd., Kemerovo, Russian Federation 652002; Phone: +7(3842)644650; e-mail: reception@kemocardio.ru

Поступила 28.02.2017 г.
Принята к печати 13.02.2018 г.