

DOI: <https://doi.org/10.17816/CS340870>

Ремоделирование левых камер сердца и диастолическая дисфункция левого желудочка у пациенток с артериальной гипертензией и полиморфизмом rs5918 гена *ITGB3*: одномоментное исследование

М.А. Шамбатов¹, Н.В. Изможерова^{1,2}, А.А. Попов^{1,2}, И.Ф. Гришина¹, Е.В. Кудрявцева¹¹ Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Российская Федерация;² Институт высокотемпературной электрохимии Уральского отделения РАН, Екатеринбург, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Цель. Определить особенности диастолической функции миокарда у женщин в поздней постменопаузе с полиморфными вариантами гена интегрин β_3 (*ITGB3*) и артериальной гипертензией.

Материалы и методы. В одномоментное исследование были включены 97 женщин, находящихся в постменопаузе, средний возраст которых составил 67 (65÷70) лет, продолжительность менопаузы — 18 (16÷21) лет. Всем пациенткам проведено молекулярно-генетическое исследование — анализ полиморфизма T1565C гена *ITGB3* (rs5918). Участницы исследования с гомозиготным полиморфным вариантом ТТ *ITGB3* составили группу 1, во 2-ю группу включали пациенток, имеющих аллель С (генотипы ТС и СС). Всем женщинам проводили стандартное трансторакальное эхокардиосканирование и оценку диастолической функции левого желудочка (ЛЖ) по трансмитральному потоку. Классифицировали диастолическую дисфункцию (ДД) ЛЖ по 3 типам: ригидный, псевдонормальный и рестриктивный.

Результаты. Гомозиготный аллельный вариант ТТ выявлен у 65 (67%), гетерозиготный ТС — у 29 (30%), гомозиготный полиморфный вариант СС — у 3 (3%) пациенток. Нарушение ДД ЛЖ имело место у всех пациенток, включённых в исследование. Среди женщин с аллельным вариантом ТТ гена *ITGB3* ДД ЛЖ по ригидному типу диагностирована у 34 (52%), в 31 (48%) случае выявлен её псевдонормальный вариант. Среди носительниц аллеля С (генотипы ТС и СС) статистически значимо чаще регистрировали псевдонормальный вариант диастолической дисфункции ЛЖ ($p < 0,01$), который встречался у 20 (62 %) пациенток, ещё у 12 (38%) зафиксирован ригидный тип ДД ЛЖ. При этом ни в одном случае не выявлена ДД ЛЖ ригидного типа. Кальцификация створок митрального и аортального клапана диагностирована в 24 (37%) случаях в группе 1 и у 9 (28%) пациенток группы 2 ($p=0,68$). В фиброзных кольцах кальцинаты обнаружены в 34 (52%) случаях в группе 1 и в 16 (50%) случаях — в группе 2 ($p=0,31$), различия статистически не значимы.

Заключение. Результаты исследования свидетельствуют о значимом вкладе полиморфизма rs5918 гена *ITGB3* в развитие ремоделирования миокарда и ДД ЛЖ у женщин постменопаузального периода.

Ключевые слова: диастолическая сердечная недостаточность; сердечная недостаточность; сохранная фракция выброса; трансторакальная эхокардиография; интегрин β_3 .

Как цитировать:

Шамбатов М.А., Изможерова Н.В., Попов А.А., Гришина И.Ф., Кудрявцева Е.В. Ремоделирование левых камер сердца и диастолическая дисфункция левого желудочка у пациенток с артериальной гипертензией и полиморфизмом rs5918 гена *ITGB3*: одномоментное исследование // CardioСоматика. 2023. Т. 14, № 2. С. 81–92. DOI: <https://doi.org/10.17816/CS340870>

DOI: <https://doi.org/10.17816/CS340870>

Remodeling and diastolic dysfunction of the left ventricle in patients with arterial hypertension and polymorphism rs5918 of the *ITGB3* gene: cross-sectional study

Muraz A. Shambatov¹, Nadezhda V. Izmozherova^{1,2}, Artem A. Popov^{1,2}, Irina F. Grishina¹, Elena V. Kudryavtseva¹

¹ Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russian Federation;

² Institute of High Temperature Electrochemistry, Ural Branch of RAS, Yekaterinburg, Russian Federation

ABSTRACT

OBJECTIVE: To identify diastolic myocardial function features in late postmenopausal women with polymorphic variants of the integrin beta-3 (*ITGB3*) gene and arterial hypertension.

MATERIALS AND METHODS: This cross-sectional study enrolled 97 postmenopausal women, with a median age of 67 (65÷70) years. The duration of menopause was 18 (16÷21) years. Molecular genetic studies to assess *ITGB3* (rs5918) T1565C polymorphism were performed. The study participants with the homozygous TT *ITGB3* polymorphic variant comprised group 1, whereas group 2 included patients with the C allele (TC and CC genotypes). All patients underwent standard transthoracic echocardiography and assessment of left ventricular (LV) diastolic function by transmitral flow. LV diastolic dysfunction was classified into rigid, pseudonormal, and restrictive.

RESULTS: Homozygous allelic variant TT was detected in 65 (67%) patients, heterozygous TC in 29 (30%), and homozygous polymorphic variant CC in 3 (3%). LVDD occurred in all patients included in the study. Among patients with the TT allelic variant of *ITGB3*, rigid LVDD was diagnosed in 34 (52%), and its pseudo-normal variant was detected in 31 (48%). Among TC and CC genotypes of C allele carriers, a pseudo-normal variant of LVDD ($p < 0.01$), which occurred in 20 (62%) patients, was statistically significantly more frequently recorded, and 12 (38%) patients had a rigid type of LVDD. In addition, a rigid type LVDD was not detected in any case. Calcification of the mitral and aortic valve leaflets was detected in 24 (37%) cases in group 1 and in 9 (28%) patients in group 2 ($p = 0.68$). In fibrous rings, calcifications were found in 34 (52%) patients in group 1 and 16 (50%) in group 2 ($p = 0.31$), and the differences were not statistically significant.

CONCLUSION: This study presents a significant contribution of the rs5918 polymorphism of *ITGB3* in the development of myocardial remodeling and LVDD in postmenopausal women.

Keywords: diastolic heart failures; heart failure; preserved ejection fraction heart failure; transthoracic echocardiography; integrin beta-3.

To cite this article:

Shambatov MA, Izmozherova NV, Popov AA, Grishina IF, Kudryavtseva EV. Remodeling and diastolic dysfunction of the left ventricle in patients with arterial hypertension and polymorphism rs5918 of the *ITGB3* gene: cross-sectional study. *Cardiosomatics*. 2023;14(2):81–92.

DOI: <https://doi.org/10.17816/CS340870>

Received: 21.04.2023

Accepted: 23.06.2023

Published: 10.07.2023

ОБОСНОВАНИЕ

Диастолическая дисфункция левого желудочка (ДД ЛЖ) — это нарушение наполнения левого желудочка в диастолу вследствие снижения релаксации и повышения жёсткости его миокарда [1]. ДД ЛЖ — ведущее патогенетическое звено хронической сердечной недостаточности (ХСН) с сохранённой фракцией выброса (ФВ) ЛЖ [2, 3]. ДД является значимым фактором риска развития кардиоваскулярных событий [3]. ДД миокарда тесно связана с эндотелиальным ремоделированием [4, 5]. Причины ремоделирования эндотелия многочисленны, одно из вероятных патогенетических звеньев, обуславливающих нарушение функции эндотелия, это патология интегрин β_3 (CD-61).

Полиморфизм T1565C (Leu59Pro) гена *ITGB3* (rs5918) ассоциирован с рядом сердечно-сосудистых заболеваний. На мембране тромбоцитов *ITGB3* образует комплекс с гликопротеином IIb, представляющим собой тромбоцитарный рецептор фибриногена, а также фактора фон Виллебранда и фибронектина. Замена тимина (Т) на цитозин (С) в позиции 1565 гена *ITGB3* (17q21.32) приводит к замещению лейцина пролином в аминокислотной цепи, в результате чего изменяются биохимические свойства белка *ITGB3*, что ассоциировано с увеличением риска кардиоваскулярных событий [6–8].

Интегрины — группа трансмембранных белков, опосредующих межклеточные взаимодействия по типу клетка–клетка и клетка–матрикс. В настоящее время известно не менее 8 бета- (β) и 18 альфа- (α) субъединиц интегрин, формирующих более 20 различных видов интегринов [9, 10]. Наиболее распространённый интегрин — β_3 — экспрессируется почти на всех клетках мезенхимального происхождения, в том числе на эндотелиоцитах, гладкомышечных клетках сосудов и тромбоцитах, способен связываться со многими лигандами и белками внеклеточного матрикса: фибронектином, остеопонтином, фибриногеном и фактором фон Виллебранда [11–14]. Методом гибридизации *in situ* обнаружена экспрессия мРНК белка *ITGB3* в тканях сердца и тканях, содержащих большое количество фибробластов. При этом установлена высокая интенсивность экспрессии РНК $\alpha\nu$ -интегрин в кардиомиоцитах, тогда как экспрессия мРНК *ITGB3* в кардиомиоцитах умеренна. Следовательно, интегрин $\alpha\nu\beta_3$ экспрессируется не только фибробластами, но и кардиомиоцитами [14, 15]. Мембранный *ITGB3*, содержащийся в кардиомиоцитах и эндотелиоцитах, способен связывать остеопонтин, являющийся молекулой, регулирующей ремоделирование клеток, гипертрофию кардиомиоцитов, пролиферацию фибробластов и синтез внеклеточного матрикса [16, 17]. Увеличение числа фибробластов и клеточного матрикса приводит к нарушению диастолической функции [18]. Матриксные металлопротеиназы 2-го и 9-го типа, взаимодействуя с *ITGB3*, ингибируют вход Ca^{2+} в гладкомышечные клетки сосудов, а также обуславливают деградацию коллагена [19].

Патология *ITGB3* индуцирует изменения в числе, фенотипе и хоминге эндотелиальных клеток-предшественников, влияя на репаративную способность эндотелиальных клеток клапанных структур, что может привести к кальцинозу аортального клапана [20]. Отмечена высокая экспрессия интегрин β_3 у мышей с надклапанным аортальным стенозом, при этом ингибирование β_3 уменьшает стенозирование аорты и аортального клапана. Ингибирование *ITGB3* улучшает выживаемость мышей [21]. Отмечено повышение интенсивности экспрессии *ITGB3* после инфаркта миокарда, ассоциированное с патологическим ремоделированием миокарда ЛЖ [22]. Профиль и роль интегринов в сердечном фиброзе могут зависеть от основного патологического состояния. Учитывая их локализацию на клеточной поверхности и доступность низкомолекулярных ингибиторов, интегрины могут оказаться привлекательными терапевтическими мишенями для пациентов с сердечной недостаточностью, связанной с выраженным фиброзным ремоделированием [20]. Полиморфизм T1565C гена *ITGB3* связан с гиперэкспрессией VEGFR-2 на эндотелиоцитах и нарушением их функции [22].

Цель исследования — определить особенности ремоделирования левых камер сердца и диастолической функции миокарда у женщин в поздней постменопаузе с различными полиморфными вариантами гена интегрин β_3 (*ITGB3*) и артериальной гипертензией.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено одномоментное исследование.

Условия проведения

В исследование включены 97 пациенток с артериальной гипертензией, последовательно обратившиеся за медицинской помощью в поликлинику Института высокотемпературной электрохимии Уральского отделения РАН (Екатеринбург).

Продолжительность исследования

Включение пациенток в исследование проводилось в период с октября 2020 по февраль 2023 года.

Критерии соответствия

Критерии включения:

- постменопауза продолжительностью не менее 5 лет;
- наличие подписанного информированного добровольного согласия на участие в исследовании;
- артериальная гипертензия.

Критерии невключения:

- наличие искусственного водителя ритма;
- сердечная недостаточность III и IV функционального класса по системе Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA);

- признаки развития острого или обострения хронического инфекционного заболевания;
- перенесённый острый инфаркт миокарда или выявление зон гипокинезии при эхокардиографии;
- реваскуляризация коронарных артерий и нарушение мозгового кровообращения в анамнезе.

Критерий исключения: отказ от участия в исследовании.

Описание медицинского вмешательства

Исследуемый (экспериментальный) диагностический метод

Исследуемый метод представляет собой стандартное трансторакальное эхокардиосканирование в 2D, доплеровском и цветном М-режиме на аппарате «Mindray M7» (Китай). Измерения размеров и объёмов левых камер сердца, ФВ и массы миокарда (ММ) ЛЖ проводили в соответствии с рекомендациями Американского общества эхокардиографии, Европейской ассоциации визуализации сердечно-сосудистых заболеваний и Российского кардиологического общества. Оценку сократительной функции миокарда ЛЖ осуществляли по методу Simpson в 4- и 2-камерной апикальной позиции в В-режиме.

Нами не проводилось сравнение вышеуказанного метода исследования с другими методами, проведена оценка эхокардиографических параметров у пациенток с различными аллельными вариантами гена *ITGB3*.

Регистрация результатов применения диагностических тестов

Трансторакальное эхокардиосканирование всем пациенткам проведено одним и тем же специалистом. Специалист, оценивающий результаты исследуемого диагностического метода, не имел доступа к клиническим данным пациентов.

Исходы исследования

Конечной точкой исследования послужило выявление ДД и структурно-геометрического варианта ремоделирования миокарда.

Методы регистрации исходов

Сбор анамнеза произведён по специально подготовленной оригинальной карте исследования.

Всем пациенткам проводили стандартное трансторакальное эхокардиосканирование в 2D, доплеровском и цветном М-режиме. Измерения размеров и объёмов левых камер сердца, ФВ и ММ ЛЖ проводили в соответствии с рекомендациями Американского общества эхокардиографии, Европейской ассоциации визуализации сердечно-сосудистых заболеваний и Российского кардиологического общества [1, 23]. Оценку сократительной функции миокарда ЛЖ осуществляли по методу Simpson в 4- и 2-камерной апикальной позиции в В-режиме [1, 23].

Состояние левого предсердия (ЛП) оценивали по максимальному переднезаднему размеру (ПЗР) ЛП (верхняя граница нормы — до 40 мм), площади ЛП (критерий нормы — до 20 см²) и объёму полости ЛП (норма — от 8 до 40 см³).

Индекс массы миокарда ЛЖ (ИММ ЛЖ) рассчитывали по формуле:

$$\text{ИММ ЛЖ} = \text{ММ ЛЖ} / \text{ППТ тела (г/м}^2\text{)},$$

где ППТ — площадь поверхности тела, рассчитанная по формуле Dubois [14].

Нормальные значения ИММ ЛЖ для мужчин составляют ≤ 115 , для женщин — ≤ 95 г/м². Относительная толщина стенки ЛЖ (ОТС ЛЖ) определяется по формуле:

$$\text{ОТС} = (\text{ТМЖПд} + \text{ТЗСд}) / \text{КДРЛЖ} [1, 23],$$

где ТМЖПд — толщина межжелудочковой перегородки, измеренная в диастолу, ТЗСд — толщина задней стенки, измеренная, измеренная в диастолу, КДРЛЖ — конечный диастолический размер ЛЖ.

При определении структурно-геометрических вариантов ремоделирования ЛЖ использовали классификацию, предложенную А. Гапау [24]. У пациенток с нормальным ИММ ЛЖ выделяли 2 типа геометрии ЛЖ:

- нормальная геометрия (НГ) ЛЖ — при ОТС $\leq 0,42$;
- концентрическое ремоделирование (КР) ЛЖ при ОТС $> 0,42$.

У пациенток со значениями ИММ ЛЖ, превышающими 95 г/м², определяли кон- (при ОТС $\geq 0,42$) и эксцентрический (при ОТС $\leq 0,42$) тип гипертрофии ЛЖ [24].

Диастолическую функцию ЛЖ оценивали по показателям максимальной скорости раннего диастолического наполнения (Е') и предсердной систолы (А'), а также времени замедления раннего диастолического наполнения (DT) [3, 25].

Классифицировали ДД миокарда ЛЖ по 3 типам: ригидный, псевдонормальный и рестриктивный, которые определяли по следующим параметрам:

- по размерам левого предсердия в В-режиме;
- по соотношению Е/А, где пик Е — скорость трансмитрального потока в раннюю диастолу, пик А — скорость в позднюю диастолу (см/с) в импульсно-волновом режиме;
- по соотношению е'/а', где пик е' — скорость движения медиальной части митрального кольца в раннюю диастолу, пик а' — скорость движения в позднюю диастолу в режиме тканевой доплерографии;
- по интегральному эхокардиографическому соотношению Е/е' [3, 25].

Нормальная функция характеризовалась преобладанием раннего наполнения (Е > А) *при возрасте пациента менее 45 лет и отсутствии структурных изменений сердца*. Диастолическая дисфункция 1-й степени (нарушенное расслабление ЛЖ) выявлялась, когда фиксировали Е \leq А (давление наполнения ЛЖ, как правило, нормальное или незначительно повышено). Диастолическую дисфункцию 2-й степени (псевдонормальный

тип) диагностировали при наличии структурных изменений сердца (*гипертрофия, дилатация ЛЖ, увеличение объёма ЛП*), *снижении ФВ либо у пациентов старше 65 лет*, когда $E > A$ и $DT < 200$ мс. Диастолическую дисфункцию 3-й степени (рестриктивный тип) определяли при наличии структурных изменений сердца, когда отношение $E/A > 2$ [3, 25].

Для проведения молекулярно-генетического анализа были использованы образцы ДНК, выделенные из периферической венозной крови. Полиморфизм T1565C (rs5918) гена *ITGB3* оценивали методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (ПЦР-РТ). Геномная ДНК из цельной венозной крови (пробирки с этилендиаминтриуксусной кислотой) выделена с помощью набора «РеалБест ГенМаг» (Вектор-Бест, Россия). Амплификацию выполняли на амплификаторе детектирующем «ДТпрайм» (ДНК-Технология, Россия).

Анализ в подгруппах

В результате исследования генетического полиморфизма определились 3 варианта генотипов: ТТ, ТС, СС. В зависимости от выявленного генотипа пациенток разделили на группы:

- участницы исследования с гомозиготным полиморфным вариантом ТТ *ITGB3* (группа 1);
- пациентки, имеющие аллель С (генотипы ТС и СС; группа 2).

Этическая экспертиза

Исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования одобрен этическими комитетами всех участвующих клинических центров. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие. Проведение исследования одобрено Локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО УГМУ (заседание № 6 от 18.09.2020).

Статистический анализ

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета программ «STATISTICA v. 13.0» (StatSoft Inc., США). Мера усреднения данных — медиана (Me), мера разброса — интерквартильный размах ($Q1 \div Q3$). Различия оценивали с использованием критериев Манна–Уитни, χ^2 Пирсона. Различия и корреляции признавали значимыми при уровне $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Участники исследования

Характеристика пациенток, включённых в исследование, представлена в табл. 1.

Основные результаты исследования

Распределение частот аллелей полиморфных локусов rs5918 в выборке подчинялось закону Харди–Вайнберга ($\chi^2=0,01$; $p=0,99$). Расчёт производили посредством использования онлайн-калькулятора (<https://gene-calc.pl/>). На 1-м этапе исследования было оценено распределение частот полиморфных вариантов генов интегрин *ITGB3* T1565C среди участниц исследования. Гомозиготный полиморфный вариант ТТ выявлен у 65 (67%) пациенток, гетерозиготный вариант ТС гена интегрин *ITGB3*, ассоциированного с повышенным риском тромботических осложнений, обнаружен у 29 (30%) пациенток, гомозиготный полиморфный вариант СС, связанный с высоким риском развития ранних сердечно-сосудистых заболеваний, выявлен у 3 (3%) пациенток.

Медиана индексированного объёма ЛП в 1-й группе составила 40,1 (26,6÷45,0) мл/м², во 2-й группе — 41,3 (31,5÷45,0) мл/м². Переднезадний размер ЛП у пациенток 1-й группы составил 45,0 (38,0÷49,0), у группы контроля — 41,0 (35,0÷49,0) мм. Пиковая скорость раннедиастолического наполнения ЛЖ (Е) в 1-й группе была равна 65,0 (54,0÷74,0), во 2-й группе — 65 (58,0÷74,0) см/с. Пиковая скорость позднедиастолического наполнения ЛЖ (А) в 1-й группе составила 75,75 (67,0÷91,0), а в группе пациенток-носительниц аллеля С в гене *ITGB3* — 77 (58,0÷95,0) см/с (табл. 2).

Отношение пиковой скорости раннедиастолического наполнения ЛЖ (Е) к пиковой скорости позднедиастолического наполнения ЛЖ (А) в 1-й группе было равно 0,8 (0,65÷1,0), во 2-й — 0,97 (0,7÷1,09; $p < 0,01^*$).

Значения ранней диастолической скорости движения митрального кольца (e') среди пациенток с гомозиготным вариантом ТТ в гене *ITGB3* — 6,9 (5,8÷7,3), среди пациенток с полиморфными вариантами ТС и СС — 8,1 (7,7÷9,6), ($p < 0,01$). Значения интегрального эхокардиографического соотношения E/e' в 1-й группе равны 10,0 (7,5÷11,3), во 2-й группе — 11,0 (10,0÷13,4) ($p < 0,01$). Время замедления потока раннедиастолического наполнения левого желудочка в группе 1 — 200,0 (185,0÷240,0), в группе 2 — 200 (160,0÷220,0) мс.

Величины показателей, характеризующих жёсткость миокарда ЛЖ, в исследуемых группах, не имели статистически значимых различий. Так, в группе 1 конечно-диастолическое давление составило 7,99 (6,08÷ 9,42), а в группе 2 — 7,19 (5,97; 10,31) мм рт.ст. Конечно-диастолическое напряжение стенки ЛЖ в 1-й группе достигало 7,20 (6,11÷9,97), в группе 2 — 6,71 (4,73÷8,81) дин./см².

При оценке частоты выявления различных морфометрических вариантов ремоделирования миокарда ЛЖ у пациенток с генотипом ТТ *ITGB3* установлено, что 15 (23%) пациенток имели нормальную геометрию (НГ) ЛЖ, в 7 (11%) случаях установлено концентрическое ремоделирование (КР) ЛЖ, в 18 (28%) случаях установлена концентрическая гипертрофия (КГ) ЛЖ, в

Таблица 1. Клиническая характеристика пациенток, включённых в исследование
 Table 1. Characteristics of patients included in the study

Показатель	Вся выборка (n=97)	Группа 1 (n=65)	Группа 2 (n=32)	p
<i>Общее</i>				
Возраст, лет	67 (65÷70)	67 (64÷70)	67 (65÷71)	0,24
Продолжительность постменопаузы, лет	18 (16÷21)	18 (16÷21)	18 (15÷22)	0,74
<i>Масса тела</i>				
Индекс массы тела, ИМТ, кг/м ²	29,08 (26,20÷32,40)	28,82 (26,20÷32,18)	29,08 (26,20÷32,40)	0,54
Нормальная масса тела (18,5 кг/м ² ≤ ИМТ <25,0 кг/м ²), n (%)	13 (13)	9 (14)	4 (12,5)	$\chi^2=0,02$ df=2 p=0,89
Избыточная масса тела (25,0 кг/м ² ≤ ИМТ <30,0 кг/м ²), n (%)	44 (45)	31 (48)	13 (41)	$\chi^2=0,19$ df=2 p=0,66
Ожирение 1-й степени (30,0 кг/м ² ≤ ИМТ <35,0 кг/м ²), n (%)	24 (24)	14 (21)	10 (31)	$\chi^2=0,63$ df=2 p=0,43
Ожирение 2-й степени (35,0 кг/м ² ≤ ИМТ <40,0 кг/м ²), n (%)	12 (12)	8 (12)	4 (12,5)	$\chi^2=0,09$ df=2 p=0,76
Ожирение 3-й степени (ИМТ ≥40,0 кг/м ²), n (%)	4 (4)	3 (5)	1 (3)	$\chi^2=0,04$ df=2 p=0,85
<i>Стадия гипертонической болезни, n (%)</i>				
I	3 (3)	3 (5)	0 (0)	$\chi^2=0,37$ df=2 p=0,54
II	34 (35)	20 (30)	14 (44)	$\chi^2=1,07$ df=2 p=0,30
III	60 (62)	42 (65)	18 (56)	$\chi^2=0,33$ df=2 p=0,57
<i>Степень артериальной гипертензии, n (%)</i>				
1-я	17 (17)	10 (15)	7 (22)	$\chi^2=0,26$ df=2 p=0,61
2-я	34 (35)	23 (35)	11 (34)	$\chi^2=0,01$ df=2 p=0,90
3-я	46 (47)	32 (50)	14 (44)	$\chi^2=0,08$ df=2 p=0,77
Ишемическая болезнь сердца, n (%)	20 (21)	10 (15)	10 (31)	$\chi^2=3,16$ df=2 p=0,07
Фибрилляция предсердий, n (%)	9 (9)	6 (9)	3 (9)	$\chi^2=0,12$ df=2 p=0,73
Хроническая сердечная недостаточность, ХСН, n (%)	38 (39)	25 (38)	13 (41)	$\chi^2=0,04$ df=2 p=0,84

Таблица 1. Клиническая характеристика пациенток, включённых в исследование. Окончание
Table 1. Characteristics of patients included in the study. Ending

Стадия ХСН, n (%)				
I	18 (19)	13 (20)	5 (16)	$\chi^2=0,06$ df=2 $p=0,81$
IIA	20 (21)	12 (18)	8 (25)	$\chi^2=0,23$ df=2 $p=0,53$
IIБ	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-
III	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-
Функциональный класс (ФК) ХСН, n (%)				
I	11 (11)	6 (9)	5 (16)	$\chi^2=0,35$ df=2 $p=0,55$
II	20 (21)	13 (20)	7 (21)	$\chi^2=0,03$ df=2 $p=0,96$
III	7 (5)	6 (9)	1 (3)	$\chi^2=0,46$ df=2 $p=0,50$
IV	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-

Таблица 2. Морфофункциональные параметры диастолической функции левого желудочка у пациенток с различными полиморфными вариантами гена *ITGB3*

Table 2. Morphofunctional parameters of left ventricular diastolic function in female patients with various polymorphic variants of the *ITGB3* gene

Показатель	Генотип ТТ <i>ITGB3</i> (n=65)	Генотип ТС/СС <i>ITGB3</i> (n=32)	p
ПЗР ЛП, мм	45,0 (38,0÷49,0)	41,0 (35,0÷49,0)	0,2
Индексированный объём ЛП, мл/м ²	40,1 (26,6÷45,0)	41,3 (31,5÷45,0)	0,51
Е, см/с	65,0 (54,0÷74,0)	65,0 (58,0÷74,0)	0,81
А, см/с	75,7 (67,0÷91,0)	77,0 (58,0÷95,0)	0,28
Е/А	0,8 (0,65÷1,0)	0,97 (0,7÷1,09)	<0,01*
e'	6,9 (5,8÷7,3)	8,1 (7,7÷9,6)	<0,01*
Е/e'	10,0 (7,5÷11,3)	11,0 (10,0÷13,4)	<0,01*
DT, мс	200,0 (185,0÷240,0)	200 (160,0÷220,0)	0,15
КДД, мм рт.ст	7,99 (6,08÷9,42)	7,19 (5,97÷10,31)	0,47
КДНС, дин./см ²	7,20 (6,11÷9,97)	6,71 (4,73÷8,81)	0,59
ФВ, %	67,00 (60,00÷70,00)	69,50 (64,50÷72,00)	0,06

Примечание. Данные представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (Q1÷Q3). * Обозначены значения $p < 0,01$.

КДД — конечно-диастолическое давление, КДНС — конечное диастолическое напряжение стенки левого желудочка, ЛП — левое предсердие, ПЗР — переднезадний размер, ФВ — фракция выброса, А — пиковая скорость позднедиастолического наполнения левого желудочка, DT — время замедления раннего диастолического наполнения, Е — пиковая скорость раннего диастолического наполнения левого желудочка, e' — ранняя диастолическая скорость движения митрального кольца, Е/А — отношение пиковой скорости ранне-диастолического наполнения левого желудочка к пиковой скорости позднедиастолического наполнения левого желудочка, Е/e' — показатель давления наполнения левого желудочка.

Note. Data are presented as median (Me) and interquartile range (Q1÷Q3). * p -values < 0.01 are indicated. КДД — end-diastolic pressure, КДНС — end-diastolic tension of the left ventricular wall, ЛП — left atrium, ПЗР — anteroposterior size, ФВ — ejection fraction, А — peak late-diastolic filling rate of the left ventricle, DT — deceleration time of early diastolic filling, Е — peak velocity of early diastolic filling of the left ventricle, e' — early diastolic velocity of the mitral annulus, Е/А — ratio of peak velocity of early diastolic filling of the left ventricle to peak velocity of late diastolic filling of the left ventricle, Е/e' — is an indicator of the filling pressure of the left ventricle.

Таблица 3. Частота выявления различных морфометрических вариантов ремоделирования миокарда левого желудочка
Table 3. The frequency of detection of morphometric variants of left ventricular myocardial remodeling

Вариант ремоделирования	Вся выборка (n=97)	Генотип ТТ <i>ITGB3</i> (n=65)	Генотип ТС/СС <i>ITGB3</i> (n=32)	χ^2 ; p
Нормальная геометрия ЛЖ, n (%)	28 (29)	15 (23)	13 (41)	3,13; 0,08
КР ЛЖ, n (%)	10 (10)	7 (11)	3 (9)	0,05; 0,83
КГ ЛЖ, n (%)	24 (25)	18 (28)	6 (19)	0,95; 0,33
ЭГ ЛЖ, n (%)	35 (36)	25 (38)	10 (31)	0,49; 0,48

Примечание. Данные представлены в виде абсолютного числа (n) и %. КР — концентрическое ремоделирование, КГ — концентрическая гипертрофия, ЛЖ — левый желудочек, НГ — нормальная геометрия, ЭГ — эксцентрическая гипертрофия.

Note. Data are presented as absolute value and %. КР — concentric remodeling, КГ — concentric hypertrophy, ЛЖ — left ventricle, НГ — normal geometry, ЭГ — eccentric hypertrophy.

25 (38%) случаях — эксцентрическая гипертрофия (ЭГ) ЛЖ (табл. 3). Среди пациенток с генотипом ТС/СС *ITGB3* НГ ЛЖ установлена в 13 (41%) случаях, в 3 (9%) случаях выявлено КР ЛЖ, в 6 (19%) — КГ ЛЖ и в 10 (11%) — ЭГ ЛЖ; различия между группами не значимы (табл. 3).

Нарушение диастолической функции ЛЖ выявлено у всех пациенток, включённых в исследование. Среди женщин с полиморфным вариантом ТТ гена *ITGB3* ДД ЛЖ ригидного типа установлена у 40 (61,5%) человек, в 25 (38,5%) случаях наблюдали псевдонормальный вариант ДД. Среди носительниц аллеля С гена *ITGB3* статистически значимо чаще обнаруживался псевдонормальный тип ДД ЛЖ ($p < 0,01$), который встречался у 12 из 32 (37,5%) пациенток, у 20 из 32 (62,5%) зарегистрирован ригидный тип ДД, различия между группами статистически не значимы ($\chi^2=0,02$; $p=0,90$). При этом ни в одном случае не зафиксирован рестриктивный вариант ДД ЛЖ (рис. 1).

Следует отметить, что при схожести эхокардиографических параметров при условии наличия нормальной ФВ ЛЖ, рассчитанной по стандартной методике Simpson, носительницы аллеля С гена *ITGB3* имели более выраженное нарушение диастолической функции ЛЖ, чем пациентки с гомозиготным полиморфизмом ТТ гена *ITGB3*.

Кальцификация створок митрального и аортального клапана зарегистрирована в 24 (37%) случаях в группе 1 и у 9 (28%) пациенток группы 2 (табл. 4). В фиброзных кольцах кальцинаты обнаружены в 34 (52%) случаях в группе 1 и в 16 (50%) — в группе 2; различия статистически не значимы (см. табл. 4).

Нежелательные явления

Нежелательные явления не зарегистрированы.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

Современная женщина значительную часть жизни проводит в постменопаузе [26]. ДД ЛЖ широко распространена среди женщин постменопаузального периода. Она обуславливает развитие ХСН с сохранённой ФВ ЛЖ [26].

Таблица 4. Кальцификация клапанов и фиброзных колец сердца у пациенток с полиморфными вариантами гена *ITGB3*
Table 4. Calcification of heart valves and fibrous rings in patients with various polymorphic variants of the *ITGB3* gene

Показатель	Группа 1 (n=65)	Группа 2 (n=32)	χ^2 ; p
Кальцинаты клапанов сердца, n (%)	24 (37)	9 (28)	0,75; 0,38
Кальцинаты клапанных колец сердца, n (%)	34 (52)	16 (50)	0,05; 0,83

Обсуждение основного результата исследования

Влияние артериальной гипертензии на развитие ремоделирования миокарда и ДД у женщин постменопаузального периода изучено достаточно подробно. В нашем исследовании у пациенток с аллельными вариантами Т и С rs5918 гена *ITGB3* не зафиксировано значимых различий в клинической характеристике артериальной гипертензии и частоте ассоциированных клинических состояний. Тем не менее выявление молекулярных механизмов, активируемых при компенсаторной гипертрофии, и понимание их клинического значения обеспечивает необходимость поиска мишеней для таргетной терапии, которая будет способствовать предотвращению патологического ремоделирования миокарда, являющегося одним из основных патогенетических звеньев ХСН с сохранённой ФВ [26, 27].

Активация *ITGB3* может иметь решающее значение в развитии гипертрофии миокарда камер сердца и ремоделировании гипертрофированных кардиомиоцитов [28]. Также *ITGB3* играет критическую роль в клеточной адгезии и функционировании нескольких типов клеток [29], а экспрессия ключевых профибротических маркёров в миокарде подавляется в отсутствие экспрессии *ITGB3* [30].

Интегральное эхокардиографическое соотношение E/e' — высокочувствительный маркёр давления наполнения ЛЖ. При $9 < E/e' < 15$ высока вероятность повышения давления наполнения в ЛЖ. Величина $E/e' > 15$ считается высокоспецифичной для повышения давления наполнения в ЛЖ. В нашем исследовании значения E/e' у пациенток с гомозиготным вариантом ТТ 1565 гена

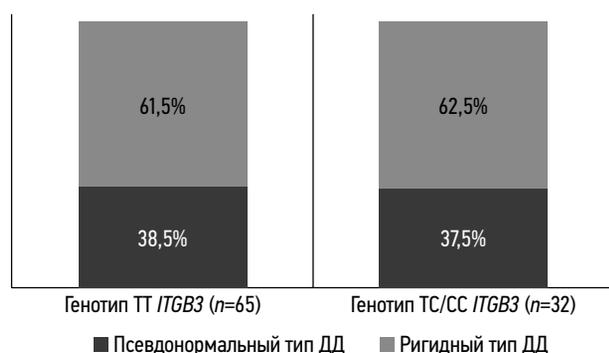


Рис. 1. Частота выявления различных типов диастолической дисфункции (ДД) у пациенток с различными полиморфными вариантами гена *ITGB3*.

Fig. 1. Frequency of different types of diastolic dysfunction (ДД) detected in female patients with various polymorphic variants of the *ITGB3* gene.

интегрин β_3 были статистически значимо выше, чем у пациенток с вариантами ТС и СС *ITGB3*, что свидетельствует в пользу гипотезы о значимом влиянии полиморфизма rs5918 на развитие ДД миокарда ЛЖ.

Более высокая частота развития псевдонормальной ДД пациенток с вариантами ТС и СС *ITGB3* говорит о значимой роли носительства аллеля С в нарушении диастолической функции ЛЖ.

Отсутствие случаев рестриктивной ДД у пациенток позволяет сделать вывод о благоприятном прогнозе относительно прогрессирования ХСН у женщин, последовательно обратившихся к кардиологу в амбулаторных условиях.

Интерес представляет и влияние генетических факторов на развитие кальцификации клапанов сердца. Исследования в этой области малочисленны и содержат противоречивые сведения [31, 32]. Кальцификация клапанных структур сердца достаточно часто обнаруживается при стандартном трансторакальном эхокардиографическом исследовании женщин в постменопаузальном периоде. Кальцификаты возникают в местах наибольшей нагрузки на клапаны сердца в области их основания и в прилежащих участках створок, а также в местах существующего хронического воспаления на клапане, исходом чего могут оказаться склероз и образование кальцинатов [33].

Ограничения исследования

К преимуществам исследования следует отнести однородность группы пациенток, включённых в исследование: небольшой разброс значений возраста и продолжительности постменопаузы, отсутствие различий в степени артериальной гипертензии и стадии гипертонической болезни. Также к преимуществам необходимо отнести наличие данных лабораторных и инструментальных обследований у всех участниц исследования. Основные ограничения исследования связаны с размером выборки и дизайном исследования. Возможное увеличение мощности исследования

могло бы способствовать получению новых ассоциаций. При одномоментном исследовании сложно определить, какие именно факторы влияют на полученные результаты. Также одномоментное исследование не позволяет учесть все возможные внешние факторы, которые могут повлиять на его результаты. Кроме того, текущий дизайн не позволяет учитывать изменения во времени, что может привести к недостаточной вариативности данных.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Настоящее исследование свидетельствует о значимом вкладе полиморфизма rs5918 гена *ITGB3* в развитие ремоделирования миокарда и ДД ЛЖ у женщин постменопаузального периода, имеющих артериальную гипертензию. При этом для понимания роли этого полиморфизма в развитии кальцификации клапанов сердца требуется дальнейшее проведение исследований разного типа.

ДОПОЛНИТЕЛЬНО

Источник финансирования. Не указан.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. М.А. Шамбатов — 20%, разработка концепции и дизайна исследования, набор материала, обсуждение результатов, написание статьи; Н.В. Изможерова — 20%, руководитель исследования, разработка концепции и дизайна исследования, набор материала, обсуждение результатов, написание текста статьи; А.А. Попов — 20%, обсуждение результатов, написание текста статьи; И.Ф. Гришина — 20%, обсуждение результатов, написание текста статьи; Е.В. Кудрявцева — 20%, обсуждение результатов, написание текста статьи. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

ADDITIONAL INFORMATION

Funding source. Not specified.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Author's contribution. M.A. Shambatov — 20%, development of the concept and design of the study, collection of material, discussion of the results, writing the article; N.V. Izmozherova — 20%, head of the study, development of the concept and design of the study, collection of material, discussion of the results, writing the article; A.A. Popov — 20%, discussion of the results, writing an article; I.F. Grishina — 20%, discussion of the results, writing an article; E.V. Kudryavtseva — 20%, discussion of the results, writing an article. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Nagueh S.F., Smiseth O.A., Appleton C.P., et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging // *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2016. Vol. 17, N 12. P. 1321–1360. doi: 10.1093/ehjci/jew082
2. Chand V. Understanding diastolic dysfunction // *JAAPA*. 2006. Vol. 19, N 3. P. 37–46. doi: 10.1097/01720610-200603000-00006
3. Obokata M., Reddy Y.N.V., Borlaug B.A. Diastolic dysfunction and heart failure with preserved ejection fraction: understanding mechanisms by using noninvasive methods // *JACC Cardiovasc Imaging*. 2020. Vol. 13, N 1, Pt 2. P. 245–257. doi: 10.1016/j.jcmg.2018.12.034
4. Калинкина Т.В., Ларева Н.В., Чистякова М.В., Горбунов В.В. Взаимосвязь дисфункции эндотелия и диастолической дисфункции левого желудочка у больных гипертонической болезнью // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2020. Т. 16, № 3. С. 370–376. doi: 10.20996/1819-6446-2020-05-04
5. Paulus W.J., Tschöpe C. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation // *J Am Coll Cardiol*. 2013. Vol. 62, N 4. P. 263–271. doi: 10.1016/j.jacc.2013.02.092
6. Rubattu S., Di Angelantonio E., Nitsch D., et al. Polymorphisms in prothrombotic genes and their impact on ischemic stroke in a Sardinian population // *Thromb Haemost*. 2005. Vol. 93, N 6. P. 1095–1100. doi: 10.1160/TH04-07-0457
7. Di Castelnuovo A., de Gaetano G., Benedetta Donati M., Iacoviello L. Platelet glycoprotein IIb/IIIa polymorphism and coronary artery disease: implications for clinical practice // *Am J Pharmacogenomics*. 2005. Vol. 5, N 2. P. 93–99. doi: 10.2165/00129785-200505020-00002
8. Islam M.R., Nova T.T., Momenuzzaman N., et al. Prevalence of CYP2C19 and ITGB3 polymorphisms among Bangladeshi patients who underwent percutaneous coronary intervention // *SAGE Open Med*. 2021. N 9. P. 20503121211042209. doi: 10.1177/20503121211042209
9. Hynes R.O. Integrins: bidirectional, allosteric signaling machines // *Cell*. 2002. Vol. 110, N 6. P. 673–687. doi: 10.1016/s0092-8674(02)00971-6
10. Campbell I.D., Humphries M.J. Integrin structure, activation, and interactions // *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2011. Vol. 3, N 3. P. a004994. doi: 10.1101/cshperspect.a004994
11. Ruoslahti E., Pierschbacher M.D. Arg-Gly-Asp: a versatile cell recognition signal // *Cell*. 1986. Vol. 44, N 4. P. 517–518. doi: 10.1016/0092-8674(86)90259-x
12. Heinzmann A.C.A., Karel M.F.A., Coenen D.M., et al. Complementary roles of platelet $\alpha\text{IIb}\beta\text{3}$ integrin, phosphatidylserine exposure and cytoskeletal rearrangement in the release of extracellular vesicles // *Atherosclerosis*. 2020. N 310. P. 17–25. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2020.07.015
13. Huang W.C., Lin K.C., Hsia C.W., et al. The Antithrombotic Agent Pterostilbene Interferes with Integrin $\alpha\text{IIb}\beta\text{3}$ -Mediated Inside-Out and Outside-In Signals in Human Platelets // *Int J Mol Sci*. 2021. Vol. 22, N 7. P. 3643. doi: 10.3390/ijms22073643
14. Ashizawa N., Graf K., Do Y.S., et al. Osteopontin is produced by rat cardiac fibroblasts and mediates A(II)-induced DNA synthesis and collagen gel contraction // *J Clin Invest*. 1996. Vol. 98, N 10. P. 2218–2227. doi: 10.1172/JCI119031
15. Durrant T.N., van den Bosch M.T., Hers I. Integrin $\alpha\text{IIb}\beta\text{3}$ outside-in signaling // *Blood*. 2017. Vol. 130, N 14. P. 1607–1619. doi: 10.1182/blood-2017-03-773614
16. Baker K.M., Booz G.W., Dostal D.E. Cardiac actions of angiotensin II: Role of an intracardiac renin-angiotensin system // *Annu Rev Physiol*. 1992. N 54. P. 227–241. doi: 10.1146/annurev.ph.54.030192.001303
17. Morkin E., Ashford T.P. Myocardial DNA synthesis in experimental cardiac hypertrophy // *Am J Physiol*. 1968. Vol. 215, N 6. P. 1409–1413. doi: 10.1152/ajplegacy.1968.215.6.1409
18. Weber K.T., Janicki J.S., Shroff S.G., et al. Collagen remodeling of the pressure-overloaded, hypertrophied nonhuman primate myocardium // *Circ Res*. 1988. Vol. 62, N 4. P. 757–765. doi: 10.1161/01.res.62.4.757
19. Wang X., Khalil R.A. Matrix Metalloproteinases, Vascular Remodeling, and Vascular Disease // *Adv Pharmacol*. 2018. N 81. P. 241–330. doi: 10.1016/bs.apha.2017.08.002
20. Filippi A., Constantin A., Alexandru N., et al. Integrins $\alpha\text{4}\beta\text{1}$ and $\alpha\text{V}\beta\text{3}$ are Reduced in Endothelial Progenitor Cells from Diabetic Dyslipidemic Mice and May Represent New Targets for Therapy in Aortic Valve Disease // *Cell Transplant*. 2020. N 29. P. 963689720946277. doi: 10.1177/0963689720946277
21. Misra A., Sheikh A.Q., Kumar A., et al. Integrin β3 inhibition is a therapeutic strategy for supra-aortic stenosis // *J Exp Med*. 2016. Vol. 213, N 3. P. 451–463. doi: 10.1084/jem.20150688
22. Misra A., Feng Z., Chandran R.R., et al. Integrin beta3 regulates clonality and fate of smooth muscle-derived atherosclerotic plaque cells // *Nat Commun*. 2018. Vol. 9, N 1. P. 2073. doi: 10.1038/s41467-018-04447-7
23. Porter T.R., Mulvagh S.L., Abdelmoneim S.S., et al. Clinical Applications of Ultrasonic Enhancing Agents in Echocardiography: 2018 American Society of Echocardiography Guidelines Update // *J Am Soc Echocardiogr*. 2018. Vol. 31, N 3. P. 241–274. doi: 10.1016/j.echo.2017.11.013
24. Ganau A., Devereux R.B., Roman M.J., et al. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension // *J Am Coll Cardiol*. 1992. Vol. 19, N 7. P. 1550–1558. doi: 10.1016/0735-1097(92)90617-v
25. Lang R.M., Badano L.P., Mor-Avi V., et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging // *J Am Soc Echocardiogr*. 2015. Vol. 28, N 1. P. e14–e39. doi: 10.1016/j.echo.2014.10.003
26. Maslov P.Z., Kim J.K., Argulian E., et al. Is Cardiac Diastolic Dysfunction a Part of Post-Menopausal Syndrome? // *JACC Heart Fail*. 2019. Vol. 7, N 3. P. 192–203. doi: 10.1016/j.jchf.2018.12.018
27. Johnston R.K., Balasubramanian S., Kasiganesan H., et al. Beta3 integrin-mediated ubiquitination activates survival signaling during myocardial hypertrophy // *FASEB J*. 2009. Vol. 23, N 8. P. 2759–2771. doi: 10.1096/fj.08-127480
28. Willey C.D., Balasubramanian S., Rodríguez Rosas M.C., et al. Focal complex formation in adult cardiomyocytes is accompanied by the activation of beta3 integrin and c-Src // *J Mol Cell Cardiol*. 2003. Vol. 35, N 6. P. 671–683. doi: 10.1016/s0022-2828(03)00112-3
29. Anthis N.J., Campbell I.D. The tail of integrin activation // *Trends Biochem Sci*. 2011. Vol. 36, N 4. P. 191–198. doi: 10.1016/j.tibs.2010.11.002

30. Balasubramanian S., Quinones L., Kasiganesan H., et al. $\beta 3$ integrin in cardiac fibroblast is critical for extracellular matrix accumulation during pressure overload hypertrophy in mouse // *PLoS One*. 2012. Vol. 7, N 9. P. e45076. doi: 10.1371/journal.pone.0045076

31. Хуторная М.В., Понасенко А.В., Кутихин А.Г., и др. Связь полиморфизмов генов метаболизма липидов с риском тяжелой кальцификации ксеноаортальных биопротезов клапанов сердца,

имплантированных в митральную позицию // *Медицина в Кубассе*. 2016. № 4. С. 13–20.

32. Thanassoulis G., Campbell C.Y., Owens D.S., et al. Genetic associations with valvular calcification and aortic stenosis // *N Engl J Med*. 2013. Vol. 368, N 6. P. 503–512. doi: 10.1056/NEJMoA1109034

33. Бабанин В.С., Шашина Н.Б., Докина Е.Д., и др. Кальцификация клапанных структур сердца и кальцинированный аортальный стеноз у женщин // *КМКВ*. 2018. № 4. С. 59–63.

REFERENCES

- Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2016;17(12):1321–1360. doi: 10.1093/ehjci/jew082
- Chand V. Understanding diastolic dysfunction. *JAAPA*. 2006;19(3):37–46. doi: 10.1097/01720610-200603000-00006
- Obokata M, Reddy YNV, Borlaug BA. Diastolic dysfunction and heart failure with preserved ejection fraction: understanding mechanisms by using noninvasive methods. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2020;13(1 Pt 2):245–257. doi: 10.1016/j.jcmg.2018.12.034
- Kalinkina TV, Lareva NV, Chistyakova MV, Gorbunov VV. The Relationship of Endothelial Dysfunction with the Development of Diastolic Heart Failure in Patients with Hypertension. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2020;16(3):370–376. (In Russ). doi: 10.20996/1819-6446-2020-05-04
- Paulus WJ, Tschöpe C. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(4):263–271. doi: 10.1016/j.jacc.2013.02.092
- Rubattu S, Di Angelantonio E, Nitsch D, et al. Polymorphisms in prothrombotic genes and their impact on ischemic stroke in a Sardinian population. *Thromb Haemost*. 2005;93(6):1095–1100. doi: 10.1160/TH04-07-0457
- Di Castelnuovo A, de Gaetano G, Benedetta Donati M, Iacoviello L. Platelet glycoprotein IIb/IIIa polymorphism and coronary artery disease: implications for clinical practice. *Am J Pharmacogenomics*. 2005;5(2):93–99. doi: 10.2165/00129785-200505020-00002
- Islam MR, Nova TT, Momenuzzaman N, et al. Prevalence of CYP2C19 and ITGB3 polymorphisms among Bangladeshi patients who underwent percutaneous coronary intervention. *SAGE Open Med*. 2021;9:20503121211042209. doi: 10.1177/20503121211042209
- Hynes RO. Integrins: bidirectional, allosteric signaling machines. *Cell*. 2002;110(6):673–687. doi: 10.1016/s0092-8674(02)00971-6
- Campbell ID, Humphries MJ. Integrin structure, activation, and interactions. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2011;3(3):a004994. doi: 10.1101/cshperspect.a004994
- Ruoslahti E, Pierschbacher MD. Arg-Gly-Asp: a versatile cell recognition signal. *Cell*. 1986;44(4):517–518. doi: 10.1016/0092-8674(86)90259-x
- Heinzmann ACA, Karel MFA, Coenen DM, et al. Complementary roles of platelet α IIb β 3 integrin, phosphatidylserine exposure and cytoskeletal rearrangement in the release of extracellular vesicles. *Atherosclerosis*. 2020;310:17–25. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2020.07.015
- Huang WC, Lin KC, Hsia CW, et al. The Antithrombotic Agent Pterostilbene Interferes with Integrin α IIb β 3-Mediated Inside-Out and Outside-In Signals in Human Platelets. *Int J Mol Sci*. 2021;22(7):3643. doi: 10.3390/ijms22073643
- Ashizawa N, Graf K, Do YS, et al. Osteopontin is produced by rat cardiac fibroblasts and mediates A(II)-induced DNA synthesis and collagen gel contraction. *J Clin Invest*. 1996;98(10):2218–2227. doi: 10.1172/JCI119031
- Durrant TN, van den Bosch MT, Hers I. Integrin α IIb β 3 outside-in signaling. *Blood*. 2017;130(14):1607–1619. doi: 10.1182/blood-2017-03-773614
- Baker KM, Booz GW, Dostal DE. Cardiac actions of angiotensin II: Role of an intracardiac renin-angiotensin system. *Annu Rev Physiol*. 1992;54:227–241. doi: 10.1146/annurev.ph.54.030192.001303
- Morkin E, Ashford TP. Myocardial DNA synthesis in experimental cardiac hypertrophy. *Am J Physiol*. 1968;215(6):1409–1413. doi: 10.1152/ajplegacy.1968.215.6.1409
- Weber KT, Janicki JS, Shroff SG, et al. Collagen remodeling of the pressure-overloaded, hypertrophied nonhuman primate myocardium. *Circ Res*. 1988;62(4):757–765. doi: 10.1161/01.res.62.4.757
- Wang X, Khalil RA. Matrix Metalloproteinases, Vascular Remodeling, and Vascular Disease. *Adv Pharmacol*. 2018;81:241–330. doi: 10.1016/bs.apha.2017.08.002
- Filippi A, Constantin A, Alexandru N, et al. Integrins α 4 β 1 and α V β 3 are Reduced in Endothelial Progenitor Cells from Diabetic Dyslipidemic Mice and May Represent New Targets for Therapy in Aortic Valve Disease. *Cell Transplant*. 2020;29:963689720946277. doi: 10.1177/0963689720946277
- Misra A, Sheikh AQ, Kumar A, et al. Integrin β 3 inhibition is a therapeutic strategy for supravalvular aortic stenosis. *J Exp Med*. 2016;213(3):451–463. doi: 10.1084/jem.20150688
- Misra A, Feng Z, Chandran RR, et al. Integrin beta3 regulates clonality and fate of smooth muscle-derived atherosclerotic plaque cells. *Nat Commun*. 2018;9(1):2073. doi: 10.1038/s41467-018-04447-7
- Porter TR, Mulvagh SL, Abdelmoneim SS, et al. Clinical Applications of Ultrasonic Enhancing Agents in Echocardiography: 2018 American Society of Echocardiography Guidelines Update. *J Am Soc Echocardiogr*. 2018;31(3):241–274. doi: 10.1016/j.echo.2017.11.013
- Ganau A, Devereux RB, Roman MJ, et al. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 1992;19(7):1550–1558. doi:10.1016/0735-1097(92)90617-v
- Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging.

- J Am Soc Echocardiogr.* 2015;28(1):1.e14–39.e14. doi: 10.1016/j.echo.2014.10.003
- 26.** Maslov PZ, Kim JK, Argulian E, et al. Is Cardiac Diastolic Dysfunction a Part of Post-Menopausal Syndrome? *JACC Heart Fail.* 2019;7(3):192–203. doi: 10.1016/j.jchf.2018.12.018
- 27.** Johnston RK, Balasubramanian S, Kasiganesan H, et al. Beta3 integrin-mediated ubiquitination activates survival signaling during myocardial hypertrophy. *FASEB J.* 2009;23(8):2759–2771. doi: 10.1096/fj.08-127480
- 28.** Willey CD, Balasubramanian S, Rodríguez Rosas MC, et al. Focal complex formation in adult cardiomyocytes is accompanied by the activation of beta3 integrin and c-Src. *J Mol Cell Cardiol.* 2003;35(6):671–683. doi: 10.1016/s0022-2828(03)00112-3
- 29.** Anthis NJ, Campbell ID. The tail of integrin activation. *Trends Biochem Sci.* 2011;36(4):191–198. doi: 10.1016/j.tibs.2010.11.002
- 30.** Balasubramanian S, Quinones L, Kasiganesan H, et al. β 3 integrin in cardiac fibroblast is critical for extracellular matrix accumulation during pressure overload hypertrophy in mouse. *PLoS One.* 2012;7(9):e45076. doi: 10.1371/journal.pone.0045076
- 31.** Khutornaya MV, Ponasenko AV, Kutikhin AG, et al. RS10455872 polymorphism within the lpa gene is associated with severe bioprosthetic mitral valve calcification. *Medicine in Kuzbass.* 2016;4:13–20. (In Russ).
- 32.** Thanassoulis G, Campbell CY, Owens DS, et al. Genetic associations with valvular calcification and aortic stenosis. *N Engl J Med.* 2013;368(6):503–512. doi: 10.1056/NEJMoa1109034
- 33.** Babanin VS, Shashina NB, Dokina ED, et al. Aortic valve calcification and calcific aortic stenosis in women. *KMJ.* 2018;4:59–63. (In Russ).

ОБ АВТОРАХ

* **Шамбатов Мураз Акбар оглы**, аспирант;
адрес: Россия, 620028, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7312-415X>;
eLibrary SPIN: 6693-5347;
e-mail: Muraz.shambatov@rambler.ru

Измозерова Надежда Владимировна, д.м.н., доцент;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-78269657>;
eLibrary SPIN: 4738-3269;
e-mail: nadezhda_izm@mail.ru

Попов Артём Анатольевич, д.м.н., доцент;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6216-2468>;
eLibrary SPIN: 5083-9389;
e-mail: art_popov@mail.ru

Гришина Ирина Фёдоровна, д.м.н., профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-8643-1825>;
eLibrary SPIN: 5964-0857;
e-mail: grishif@mail.ru

Кудрявцева Елена Владимировна, д.м.н., доцент;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2797-1926>;
eLibrary SPIN: 3475-5279;
e-mail: elenavladpopova@yandex.ru

AUTHORS INFO

* **Muraz A. Shambatov**, graduate student;
address: 3 Repina Str., 620028, Ekaterinburg, Russia;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7312-415X>;
eLibrary SPIN: 6693-5347;
e-mail: Muraz.shambatov@rambler.ru

Nadezhda V. Izmozherova, MD, Dr. Sci. (Med.), associate professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-78269657>;
eLibrary SPIN: 4738-3269;
e-mail: nadezhda_izm@mail.ru

Artem A. Popov, MD, Dr. Sci. (Med.), associate professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6216-2468>;
eLibrary SPIN: 5083-9389;
e-mail: art_popov@mail.ru

Irina F. Grishina, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-8643-1825>;
eLibrary SPIN: 5964-0857;
e-mail: grishif@mail.ru

Elena V. Kudryavtseva, MD, Dr. Sci. (Med.), associate professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2797-1926>;
eLibrary SPIN: 3475-5279;
e-mail: elenavladpopova@yandex.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author