

Полиморфизм T786C гена эндотелиальной синтазы оксида азота как фактор риска повторного инфаркта миокарда у больных молодого и среднего возраста

Е. А. Шишкина, к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии и кардиологии¹

О. В. Хлынова, д.м.н., проф., член-корр. РАН, зав. кафедрой госпитальной терапии и кардиологии¹

А. В. Туев, д.м.н., проф. кафедры терапии и кардиологии¹

А. В. Кривцов, к.м.н., зав. лабораторией иммуногенетики²

¹ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е. А. Вагнера» Минздрава России, г. Пермь

²ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» Роспотребнадзора, г. Пермь

T786C eNOS polymorphism as risk factor for recurrent myocardial infarction in young and middle-aged patients

E. A. Shishkina, O. V. Khlynova, A. V. Tuev, A. V. Krivtsov

Perm State Medical University n.a. E. A. Wagner, Federal Research Center for Medical and Preventive Technologies for Managing Public Health Risks; Perm, Russia

Резюме

Цель исследования. Изучить возможную ассоциацию полиморфизма T786C (rs 2070744) гена эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS) с риском развития повторного инфаркта миокарда (ИМ) у больных молодого и среднего возраста. Материалы и методы. Проведено клинико-генетическое обследование 114 пациентов, поступивших в региональный сосудистый центр г. Перми с диагнозом ИМ в возрасте от 18 до 60 лет (медиана возраста: 49,01 [44; 55] года). На основании данных анамнеза и электронной медицинской документации сформировано две группы больных: с повторным ИМ (n = 28) и без него (n = 86). Пациенты обеих групп были сопоставимы по полу, возрасту, изучаемым факторам риска сердечно-сосудистых заболеваний и данным лабораторно-инструментального обследования, за исключением индекса Gensini, отражающего тяжесть коронарного атеросклероза. Определение полиморфизма T786C (rs 2070744) гена eNOS проводили методом аллель-специфической полимеразной реакции с использованием тест-систем производства ООО «Синтол» (г. Москва). Для оценки ассоциации аллелей и генотипов с риском развития повторного ИМ вычисляли отношение шансов (ОШ) с 95%-ным доверительным интервалом (ДИ). Результаты. Определено, что аллель риска C rs 2070744 статистически значимо чаще встречается в группе с повторным ИМ в сравнении с пациентами, у которых ИМ регистрировался впервые (46,43 и 29,07% соответственно; ОШ = 2,11 (95% ДИ: 1,14–3,93); p = 0,02). Повторный ИМ чаще наблюдался у пациентов – носителей гомозиготной формы полиморфизма T(–786) C по минорному аллелю C (ОШ = 2,22; 95% ДИ: 1,30–3,53) и гетерозигот T/C (ОШ = 2,27; 95% ДИ: 1,01–5,49). В группе больных с тяжелым поражением КА (индекс Gensini ≥ 33) достоверно чаще встречались носители генотипа T/C (71,8 против 35,3%; p = 0,031; ОШ = 4,67; 95% ДИ: 1,38–15,37). Выводы. Определение полиморфного маркера T-786C у больных ИМ может быть перспективным для определения индивидуального риска развития повторного ИМ у данной категории больных.

Ключевые слова: генетический полиморфизм, ген eNOS, повторный инфаркт миокарда, коронарный атеросклероз, молодой и средний возраст.

Summary

Objective. To determine the possible role of the endothelial nitric oxide synthase (eNOS) polymorphism T786C (rs 2070744) in developing of recurrent myocardial infarction (MI) in young and middle-aged patients. Materials and methods. 114 patients with acute MI treated with percutaneous coronary intervention and thrombolysis that were admitted to Clinical cardiology dispensary (Perm city, Russia) were enrolled into a study. Among them there were 28 patients with recurrent MI. The eNOS T786C polymorphism were determined by real-time PCR. Results. In T786C polymorphism of eNOS, compared with the T/T genotype, it was determined that those with T/C has 2.27 fold (95% CI: 1.01–5.49), and those with the CC genotype has 2.22 times (95% CI: 1.30–3.53) (p = 0.034) greater risk of developing recurrent MI. Patients with severe coronary arteries atherosclerosis more frequently had eNOS T786C polymorphism of T/C genotype (OR = 4.67; 95% CI: 1.38–15.37; p = 0.031). Conclusion. The eNOS T786C variants could be evaluated as recurrent MI risk factor in young and middle-aged patients.

Key words: genetic polymorphism, eNOS gene, recurrent myocardial infarction, coronary atherosclerosis, young and middle age.

Введение

Создание программ эффективной первичной профилактики и широкое внедрение современных лечебно-диагностических технологий в Российской Федерации позволили за период 2006–2015 годов добиться снижения уровня смертности от инфаркта миокарда (ИМ) на 13,9%. Однако уровень летальности в группе больных с повторными коронарными событиями остается высоким [1].

Сложившаяся ситуация определяет необходимость усиления мер

вторичной профилактики и подчеркивает актуальность проведения исследований, направленных на изучение факторов неблагоприятного прогноза у больных ИМ. В настоящее время для стратификации риска осложнений в постинфарктном периоде используются в основном хорошо известные «традиционные» факторы риска. Объединение параметров, показавших свою прогностическую значимость, в различные шкалы (GRACE, SYNTAX) позволяет прогнозировать вероятность наступления

неблагоприятных исходов в отдаленном периоде ИМ. Однако существующие шкалы включают далеко не все известные факторы риска. К тому же особенности течения постинфарктного периода связаны не только со средовыми факторами, но и с генетическими особенностями пациента.

На страницах современных медицинских изданий имеются публикации, отражающие многочисленные попытки исследователей повысить прогностическую ценность существующих моделей оценки риска с помощью включения

в них тех или иных дополнительных новых факторов прогноза (клинических, биохимических, генетических). Исходя из этого исследования, направленные на изучение генетических предикторов неблагоприятного течения ишемической болезни сердца, являются актуальным направлением современного научного поиска.

На сегодняшний день имеется достаточное количество данных, подтверждающих ассоциацию дисфункции эндотелия с риском возникновения и вероятностью неблагоприятного течения ишемической болезни сердца (ИБС) [2, 3]. В настоящее время рядом исследователей уже сделано предположение о возможном опосредованном влиянии полиморфизмов генов эндотелиальной синтазы (*eNOS*) оксида азота (NO) на развитие эндотелиальной дисфункции. Показано, что мутации в генах *eNOS*, регулирующих экспрессию фермента эндотелиальной NO-синтазы, приводят к нарушению выработки NO, выполняющего ключевую роль в реализации защитных свойств эндотелия [4].

Есть ряд работ, касающихся ассоциации неблагоприятного течения ИБС с полиморфизмом гена *NOS3*, однако среди них нет исследований, рассматривающих риск развития повторных коронарных событий у больных трудоспособного возраста.

Цель исследования: изучить возможную ассоциацию полиморфизма rs 2070744 гена *eNOS* с риском развития повторного ИМ у больных молодого и среднего возраста.

Материалы и методы

На проведение исследования было получено разрешение локального этического комитета ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е. А. Вагнера» Минздрава России (протокол № 8 от 02.10.2018). Выполнено простое открытое сравнительное исследование, в которое вошли 114 пациентов в возрасте от 18 до 60 лет (медиана возраста 49,01 [44; 55] года), госпитализированных в 2018 году в региональный сосудистый центр г. Перми с диагнозом ИМ. Среди пациентов были 101 (88,6%) мужчина и 13 (11,4%) женщины. Критериями включения явились: 1) возраст пациента менее

60 лет; 2) установленный диагноз ИМ как с подъемом, так и без подъема сегмента *ST* электрокардиограммы. Критерии невключения: 1) возраст пациента моложе 18 лет и старше 60 лет; 2) ИМ, осложнившийся чрескожное коронарное вмешательство; 3) выраженные когнитивные нарушения, наличие психических заболеваний в анамнезе; сахарный диабет; наличие тяжелой соматической патологии, которая самостоятельно могла бы оказать влияние на прогноз (злокачественные новообразования в активной стадии с ожидаемой продолжительностью жизни менее 6 месяцев; анемия тяжелой степени; тяжелые нарушения функции печени и почек; дыхательная недостаточность тяжелой степени); 4) отказ пациента от участия в исследовании.

Диагноз ИМ устанавливался в соответствии с принятыми рекомендациями [5]. Основанием для верификации диагноза ИМ являлся болевой ангинальный синдром длительностью более 20 минут, сопровождавшийся изменениями на ЭКГ в виде элевации сегмента *ST* $\geq 0,2$ мВ в двух или более соседних отведениях с V_1 по V_3 , $\geq 0,1$ мВ в стандартных и усиленных отведениях от конечностей (для ИМ с подъемом сегмента *ST*, ИМ_{ср} *ST*) или депрессии сегмента *ST* более 1 мм / инверсии зубца Т на ЭКГ (для ИМ без подъема сегмента *ST*, ИМ_{бср} *ST*), а также повышением уровня тропонина Т или I более 99-й перцентили эталонной контрольной группы при поступлении или при оценке в динамике. На стационарном этапе всем пациентам проводились инструментальное и лабораторное обследование в соответствии со стандартами оказания медицинской помощи для больных ИМ. Для объективизации тяжести поражения коронарных артерий (КА) проводили дополнительную оценку результатов коронароангиографии по шкале Gensini score [6]. Индекс Gensini ≥ 33 соответствовал выраженному атеросклеротическому поражению КА.

После подписания пациентом официального информированного согласия на участие в исследовании дополнительно всем пациентам проводили забор диагностического материала для молекулярно-генетического исследования со слизистой оболочки щеки. Определение полиморфизма

T786C (rs 2070744) гена *eNOS* выполняли методом аллель-специфической полимеразной реакции с использованием тест-систем производства ООО «Синтол» (г. Москва).

Для изучения ассоциации различных вариантов полиморфизма гена *eNOS* с неблагоприятным течением ИБС в соответствии с дизайном исследования все больные были разделены на две группы в зависимости от анамнестических сведений об ИМ, перенесенном за 28 суток до настоящей госпитализации. Информацию о перенесенном ИМ подтверждали путем анализа данных электронных медицинских карт пациентов в региональной информационно-аналитической системе здравоохранения Пермского края («ПроМед»), позволяющей проводить персонализированный учет оказанной медицинской помощи в регионе. Первую группу больных составили 28 человек с повторным ИМ (24,6%). Во вторую группу вошли пациенты без повторного ИМ ($n = 86$; 75,4%). После выписки из стационара все пациенты наблюдались кардиологом в поликлинике регионального сосудистого центра. Схема лечения пациентов с первичным и повторным коронарными событиями на этапах стационарного лечения и амбулаторной реабилитации соответствовала стандартам оказания медицинской помощи и федеральным рекомендациям для больных ИМ.

Статистический анализ проводился с помощью пакета компьютерных программ SPSS Statistics 20, 23. Для оценки вида распределения количественных признаков использовали критерии Шапиро–Уилка и Колмогорова–Смирнова. При нормальном распределении признака для представления непрерывных данных использовалась медиана (*Me*) и интерквартильный размах с указанием нижнего и верхнего квартилей (*Q1–Q3*), при распределении признака, отличном от нормального, – среднее значение (*M*) и стандартное отклонение (σ). Для описания качественных показателей использовали частоты и проценты. При подтверждении нормального распределения определение статистической значимости различий проводили при помощи *t*-критерия Стьюдента для независимых выборок. В отсутствие нормального распределения переменных для определения

Таблица 1

Сравнительная характеристика основных анамнестических и лабораторно-инструментальных данных у больных инфарктом миокарда по группам обследуемых ($n = 114$)

Показатель	Пациенты с повторным ИМ ($n = 28$)	Пациенты без повторного ИМ ($n = 86$)	P
Демографические данные			
Возраст, лет, Ме (Q1–Q3)	49,0 (38,0–50,0)	51,0 (44,0–56,0)	0,098
Мужчины, n (%)	23 (84,4)	78 (90,7)	0,641
Женщины, n (%)	5 (6,6)	8 (13,3)	0,081
Данные анамнеза			
Артериальная гипертензия, n (%)	25 (89,6)	70 (86,4)	0,588
Курение, n (%)	19 (70)	58 (67,5)	0,651
Семейный анамнез ИБС, n (%)	13 (45)	34 (40,0)	0,280
ИМТ, $\text{кг}/\text{м}^2$, Ме (Q1–Q3)	28,06 (25,66; 30,60)	28,4 (25,65; 32,35)	0,684
Ожирение, n (%)	8 (30,0)	28 (32,9)	0,861
Данные, полученные при анализе стационарного этапа лечения			
ИМ с подъемом сегмента ST, n (%)	17 (60,4)	65 (75,5)	0,445
Класс Killip III и IV, n (%)	9 (32,4)	11 (12,9)	0,389
Гемоглобин, $\text{г}/\text{л}$, $M \pm \sigma$	148,9 $\pm$ 15,05	147,81 $\pm$ 14,78	0,827
Холестерин, $\text{ммоль}/\text{л}$, $M \pm \sigma$	4,79 $\pm$ 1,04	5,55 $\pm$ 1,39	0,118
Холестерин ЛПНП, $\text{ммоль}/\text{л}$, $M \pm \sigma$	2,77 $\pm$ 1,23	3,50 $\pm$ 1,32	0,122
Триглицериды, $\text{ммоль}/\text{л}$, Ме (Q1–Q3)	1,36 (1,27; 2,15)	1,57 (1,08; 2,55)	0,494
Глюкоза, $\text{ммоль}/\text{л}$, Ме (Q1–Q3)	6,50 (6,30; 7,65)	6,70 (5,90; 8,00)	0,542
СКФ, $\text{мл}/\text{мин}/1,73 \text{ м}^2$, $M \pm \sigma$	91,60 $\pm$ 17,68	95,97 $\pm$ 18,64	0,487
ФВ ЛЖ (%), $M \pm \sigma$	47,70 $\pm$ 4,90	50,34 $\pm$ 7,11	0,260
Индекс Gensini, баллов	56 (50; 80)	40 (30; 61)	0,009*
Инвазивное/реперфузионное лечение			
Первичное ЧКВ, n (%)	23 (82,14)	75 (87,20)	0,407
Тромболизис, n (%)	4 (14,20)	11 (12,79)	0,549
Лечение при выписке из стационара			
ДАТ, n (%)	27 (96,42)	84 (97,67)	0,785
Ингибитор АПФ/БРА, n (%)	25 (86,20)	67 (77,80)	0,080
Бета-блокатор, n (%)	26 (92,85)	83 (96,50)	0,613
Статин, n (%)	27 (96,42)	84 (97,67)	0,703

Сокращения: АПФ – ангиотензинпревращающий фермент, БРА – блокатор рецепторов к ангиотензину, ДАТ – двойная антиагрегантная терапия, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ИМ – инфаркт миокарда, ИМТ – индекс массы тела, ЛПНП – липопротеиды низкой плотности, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство, * – значимость различий.

статистической значимости различий количественных признаков в двух независимых выборках использовали непараметрический критерий Манна–Уитни. Анализ различия качественных признаков в двух независимых группах осуществлялся при помощи построения таблиц сопряженности с последующим расчетом критерия χ^2 Пирсона. Различия в показателях между группами считали значимыми при $p < 0,05$. Для оценки ассоциации аллелей и генотипов с риском развития повторного ИМ вычисляли отношение шансов (ОШ) и 95%-ный доверительный интервал (ДИ). Проверка соответствия распределения частот генотипов равновесию Харди–Вайнберга определялась с использованием программы «Калькулятор для расчета статистики в исследованиях „случай – контроль“».

Результаты

Основные показатели, характеризующие когорту пациентов с повторным ИМ и без него, представлены в табл. 1.

На начальном этапе исследования в сформированной выборке было выполнено сравнение пациентов обеих групп по основным демографическим, анамнестическим и лабораторно-инструментальным параметрам, а также по характеру лечения, проводимого в стационаре. Количество больных с ИМ с подъемом сегмента ST на ЭКГ в первой группе больных составило 60,4% ($n = 17$), во второй группе – 75,5% ($n = 65$), без статистически значимых различий. Пациенты с повторным ИМ характеризовались более выраженным атеросклеротическим поражением коронарных артерий в сравнении с пациентами, у которых ИМ случился впервые (индекс Gensini 56 [50; 80] и 40 [30; 61] соответственно; $p = 0,009$). Статистически значимые различия по частоте встречаемости таких «традиционных» факторов риска, как артериальная гипертензия, курение, ожирение, отягощенная по ишемической болезни сердца наследственность, между группами пациентов установлены не были. Пациенты с повторным ИМ также статистически значимо не отличались по схеме проведенного лечения, а также основным лабораторным характеристикам. Значения фракции выброса левого желудочка в группах также были сопоставимы (табл. 1).

В обеих группах была изучена частота аллелей и генотипов полиморфного варианта T(–786) C гена *eNOS*. 48 больных были носителями генотипа TT (42,1%), 56 больных – генотипа TC (49,12%), 10 больных – CC (8,77%). Распределение частоты генотипов изучаемых полиморфизмов соответствовало популяционному равновесию Харди–Вайнберга ($\chi^2 = 0,83$; $p = 0,363$). При изучении полиморфизмов гена *eNOS* была установлена ассоциация с повторным ИМ (табл. 2). Определено, что аллель риска C rs 2070744 статистически значимо чаще встречался в группе с повторным ИМ в сравнении с пациентами, у которых ИМ регистрировался впервые (46,43

и 29,07% соответственно; ОШ = 2,11; 95% ДИ: 1,14–3,93; $p = 0,02$). Генотипы T/C и C/C статистически значимо чаще встречались в первой группе больных ($p = 0,034$) (рис. 1).

Таким образом, повторный ИМ чаще наблюдался у пациентов – носителей гомозиготной формы полиморфизма T(–786) C по минорному аллелю C (ОШ = 2,22; 95% ДИ: 1,30–8,53) и гетерозигот T/C (ОШ = 2,27; 95% ДИ: 1,01–5,49) (табл. 2).

Учитывая, что между группами пациентов были выявлены статистически значимые различия по значениям индекса Gensini, отражающего тяжесть поражения коронарных артерий (КА), мы проанализировали взаимосвязь полиморфизма T(–786) C

Таблица 2
Распределение генотипов и встречаемость аллелей полиморфного маркера T786C (rs 2070744) гена eNOS у больных с повторным ИМ и без него (n = 114)

Ген eNOS, аллели и генотипы	Распределение частот аллелей и генотипов				χ^2	P	ОШ	95% ДИ
	Пациенты с повторным ИМ, n = 28		Пациенты без повторного ИМ, n = 86					
	Абс. число	Процент	Абс. число	Процент				
T	30	53,57	122	70,93	5,73	0,02*	0,47	0,25–0,88
C	26	46,43	50	29,07			2,11	1,14–3,93
T/T	6	21,43	42	48,84	6,79	0,034*	0,29	0,11–0,77
T/C	18	64,29	38	44,19			2,27	1,01–5,49
C/C	4	14,28	6	6,97			2,22	1,30–8,53

Сокращения: eNOS – ген эндотелиальной синтазы оксида азота, ИМ – инфаркт миокарда, ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал, * – значимость различий.

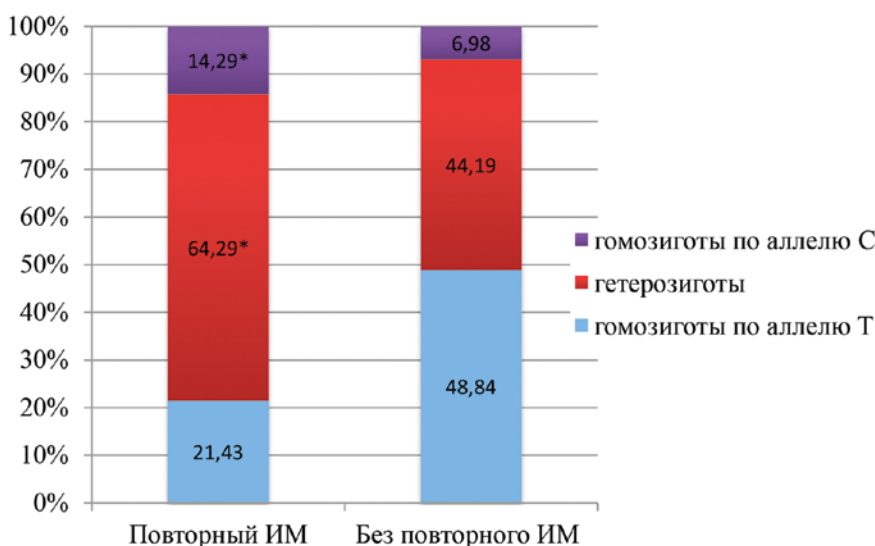


Рисунок 1. Распределение генотипов полиморфизма T786C гена eNOS у больных с повторным и без повторного инфаркта миокарда. Примечание: * – значимость различий.

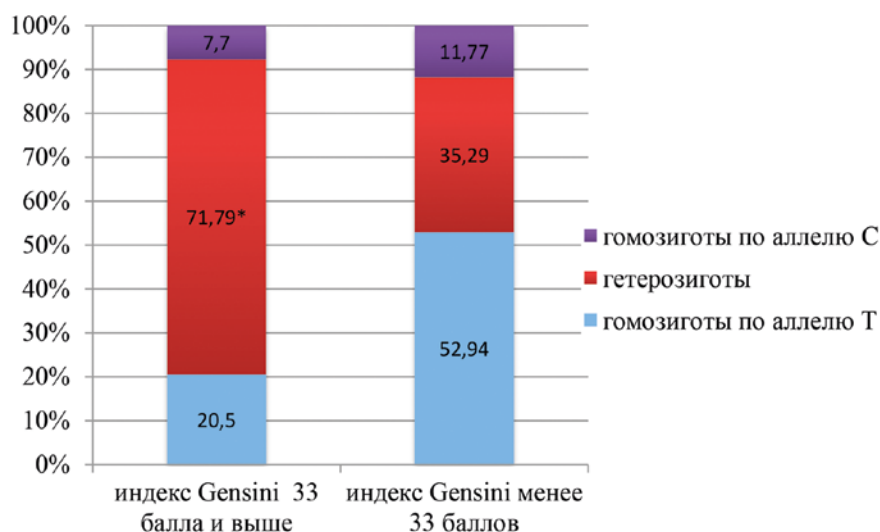


Рисунок 2. Распределение генотипов полиморфизма T786C гена eNOS у больных в зависимости от значений индекса Gensini. Примечание: * – значимость различий.

с выраженностью коронарного атеросклероза. Согласно полученным результатам, в группе больных с тяжелым поражением КА (индекс Gensini $\geq$

33) достоверно чаще встречались носители генотипа T/C (71,8 против 35,3%; $p = 0,031$; ОШ = 4,67; 95% ДИ: 1,38–15,37) (рис. 2).

Обсуждение

В последние годы продолжается активный поиск молекулярно-генетических предикторов неблагоприятного течения ишемической болезни сердца (ИБС). В настоящее время в ряде исследований уже показана ассоциация полиморфного варианта T-786C гена eNOS с риском развития ИБС. В исследовании, проведенном турецкими авторами, для генотипов T/C и C/C было продемонстрировано статистически достоверное увеличение частоты в группе больных ИБС по сравнению с группой контроля (ОШ = 2,1, $p = 0,026$ и ОШ = 2,84, $p = 0,040$ соответственно) [7]. В работе индийских авторов было установлено статистически значимое различие в распределении генотипа и аллеля полиморфизма eNOS T-786C у пациентов с сахарным диабетом второго типа и ИБС в сравнении с группой больных без ИБС ($p = 0,004$). Кроме того, была показана ассоциация носительства минорного аллеля С у пациентов с многососудистым поражением КА ($p = 0,003$) [8].

Принимая во внимание цель настоящего исследования, особенный интерес вызывают работы, посвященные изучению ассоциации генетического полиморфизма T-786C гена eNOS с неблагоприятным течением ИБС. В китайской популяции была показана ассоциация полиморфизма T-786C с двукратным увеличением риска развития рестенозирования после имплантации голометаллических стентов (ОШ = 2,045; 95% ДИ: 1,056–3,958; $p = 0,03$). В этом же исследовании частота встречаемости минорного аллеля С полиморфного маркера T-786C оказалась статистически значимо выше в группе больных с рестенозом (22,2 против 12,7%; $p < 0,01$) [9]. В исследовании отечественных авторов было показано, что носительство генотипа C/C полиморфизма T786C гена eNOS ассоциировалось с высокой агрегацией тромбоцитов на фоне приема двойной антитромбоцитарной терапии ($p = 0,048$). Найденную взаимосвязь авторы объясняют возможным снижением антитромботического потенциала эндотелия на фоне уменьшения активности эндотелиальной NO-синтазы [10] и делают предположение о том, что носительство генотипа T-786CC гена eNOS

является предиктором тромботических осложнений после стентирования КА. Интересны результаты работы украинских авторов. В исследовании авторы преследовали цель установить ассоциацию полиморфизма T-786C гена *eNOS* с развитием неблагоприятных исходов у пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST после успешной коронарной реваскуляризации. К неблагоприятным исходам относили наступление в течение 6 месяцев наблюдения летального исхода, повторного ИМ и новой сердечной недостаточности. Согласно полученным данным, носительство генотипа C/C гена *eNOS* явилось независимым предиктором наступления комбинированной конечной точки (ОШ = 4,82; 95 % ДИ: 1,53–15,15; $p = 0,0071$) [11].

Ассоциация полиморфного маркера T-786C гена *eNOS* с развитием неблагоприятных исходов у больных ИБС может быть объяснена опосредованным влиянием этого гена на регуляцию экспрессии фермента эндотелиальной NO-синтазы. В литературе имеются данные о снижении продукции NO, выполняющего ключевую роль в реализации защитных свойств эндотелия, у носителей аллеля C гена *eNOS* [12]. Нарушение синтеза NO способствует развитию эндотелиальной дисфункции, роль которой в возникновении и неблагоприятном течении ИБС на сегодняшний день убедительно доказана в проведенных ранее исследованиях [2, 3, 13].

В проведенном нами исследовании предпринята попытка выявить ассоциацию полиморфного маркера T-786C гена *eNOS* с неблагоприятным течением ИБС у больных трудоспособного возраста, подвергнутых коронарной реваскуляризации по поводу ИМ. Установлено, что носительство минорного аллеля C в два раза чаще встречается в группе больных с повторным ИМ (ОШ = 2,11; 95 % ДИ: 1,14–3,93). Показано, что частота встречаемости генотипов T/C и C/C статистически значимо преобладает в группе больных, уже перенесших коронарное событие ($p = 0,034$). Определено, что носительство генотипа T/C гена *eNOS* преобладает у больных с тяжелым

атеросклеротическим поражением КА (ОШ = 4,67; 95 % ДИ: 1,38–15,37). Представленные результаты согласуются с уже имеющимися в литературе данными и позволяют предположить, что развитие повторного ИМ у больных молодого и среднего возраста имеет генетическую детерминированность и ассоциировано с носительством аллеля C полиморфного маркера T-786C гена *eNOS*. Возможно, генетический полиморфизм rs 2070744 гена *eNOS* определяет вероятность неблагоприятного прогноза у больных, перенесших ИМ, вне зависимости от наличия традиционных факторов риска. Одним из патогенетических звеньев, определяющих развитие повторных коронарных событий и коронарного атеросклероза у данной категории больных, может быть развитие эндотелиальной дисфункции. Однако для подтверждения полученных результатов, несомненно, требуется проведение дальнейших исследований в этом направлении.

Заключение

Изучение ассоциации генетических полиморфизмов с неблагоприятным течением ИБС способствует развитию персонализированного подхода к ведению больных в постинфарктном периоде. В настоящем исследовании определена ассоциация полиморфизма T-786C гена *eNOS* с неблагоприятным течением ИБС и тяжелым атеросклеротическим поражением КА у пациентов трудоспособного возраста. Определение полиморфного маркера T-786C у больных ИМ может быть перспективным для определения индивидуального риска развития повторного ИМ у данной категории больных.

Авторы статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Список литературы

1. Самородская И. В., Бойцов С. А. Повторный инфаркт миокарда: оценка. Риски, профилактика. Российский кардиологический журнал. 2017; (6): 139–145. [Samorodskaya I. V., Boytsov S. A. Subsequent myocardial infarction: risk assessment and prevention. Russian Journal of Cardiology. 2017; (6): 139–145 (in Russ.)] <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2017-6-139-145>

2. Киреева В. В., Кох Н. В., Лифшиц Г. И., Апарцын К. А. Дисфункция эндотелия как краеугольный камень сердечно-сосудистых событий: молекулярно- и фармакогенетические аспекты. Российский кардиологический журнал. 2014; 19 (10): 64–8 [Kireeva V. V., Koch N. V., Lifshits G. I., Apartsin K. A. Endothelial dysfunction as cornerstone of cardiovascular events: molecular and pharmacologic aspects. Russ J Cardiol. 2014; 19 (10): 64–8. (In Russ.)] <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2014-10-64-68>
3. Gimbrone M. A., García-Cardeña G. Endothelial Cell Dysfunction and the Pathobiology of Atherosclerosis. Circulation Research. 2016; 118 (4): 620–636. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESA-HA.115.306301>
4. Luizon M., Pereira D., Tanus-Santos J. Pharmacogenetic relevance of endothelial nitric oxide synthase polymorphisms and gene interactions. Pharmacogenomics. 2018; 19 (18): 14231435. <https://doi.org/10.2217/pgs-2018-0098>
5. Thygesen K., Alpert J., Jaffe A., et al. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). Journal of the American College of Cardiology. 2018; 72 (18): 22312264. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000617>
6. Gensini G. A more meaningful scoring system for determining the severity of coronary artery disease. Am J Cardiol. 1983; 51: 606. [https://doi.org/10.1016/s0002-9149\(83\)80105-2](https://doi.org/10.1016/s0002-9149(83)80105-2)
7. Balci S., Yildiz P., Sucu N., Yilmaz D. C., Tamer L. T786C and G894T eNOS Polymorphisms as a Risk Assessment of Coronary Artery Disease. J Cardiol Curr Res. 2017; 8 (4): <https://doi.org/10.15406/jccr.2017.08.00290>
8. Name P., Ponnaluri K. C., Singh S., Siraj M., Ishaq M. Association of the genetic variants of endothelial nitric oxide synthase gene with angiographically defined coronary artery disease and myocardial infarction in South Indian patients with type 2 diabetes mellitus. Journal of Diabetes and its Complications. 2013; 27 (3): 255–261. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2012.10.009>
9. Zeng W. P., Zhang R., Li R., Luo J. F., Hu X. F. Association of the Endothelial Nitric Oxide Synthase Gene T786C Polymorphism with In-Stent Restenosis in Chinese Han Patients with Coronary Artery Disease Treated with Drug Eluting Stent. PLoS one. 2017; 12 (1): e0170964. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0170964>
10. Муслимова Э. Ф., Реброва Т. Ю., Афанасьев С. А., Сергиенко Т. Н., Репин А. Н. Генотип –786CC гена эндотелиальной NO-синтазы NOS3 как фактор неблагоприятного течения ишемической болезни сердца и риска повышенной агрегации тромбоцитов на фоне приема антиагрегантов. Российский кардиологический журнал. 2017; 10 (150): 29–32. [Muslimova E. F., Rebroya T. Yu., Afanasiev S. A., Sergienko T. N., Repin A. N. Genotype –786CC of the endothelial nitric oxide synthase gene NOS3 as a factor of adverse coronary heart disease course and increased on-treatment platelet aggregation. Russ J Cardiol. 2017; 10 (150): 29–32. (In Russ.)] <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2017-10-29-32>
11. Petyunina O., Kopytsy M., Babichev D., Berezin A. Short-term clinical outcomes in patients with acute myocardial infarction after successful percutaneous coronary revascularization: the role of promoter polymorphism of the endothelial nitric oxide synthase gene. Biomedical Research and Therapy. 2019; 6 (5): 3166–3179. <https://doi.org/10.15419/bmrat.v6i5.543>
12. Kiani A., Nazarabad V., Ahmadi K., Anbari K., Ahmadi B. Polymorphisms of endothelial nitric oxide synthase and hypoxia-inducible factor 1 alpha genes play a role in susceptibility to coronary artery disease. Biomedical Research and Therapy. 2018; 5 (9): 2688–2696. <https://doi.org/10.15419/bmrat.v5i9.480>
13. Kandhai-Ragunath J. J., Doggen C. J., Jørstad H. T., Doelman C., de Waagenaar B., IJzerman M. J., Peters R. J., von Birgelen C. Endothelial Dysfunction After ST-segment Elevation Myocardial Infarction and Long-term Outcome: A Study With Reactive Hyperemia Peripheral Artery Tonometry. Rev Esp Cardiol [Engl Ed]. 2016; 69 (7): 664–671. <https://doi.org/10.1016/j.rec.2015.12.020>

Для цитирования: Шишкина Е. А., Хлынова О. В., Туев А. В., Кривцов А. В. Полиморфизм T786C гена эндотелиальной синтазы оксида азота как фактор риска повторного инфаркта миокарда у больных молодого и среднего возраста. Медицинский алфавит. 2020;(28): 17–21. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-28-17-21>

For citation: Shishkina E. A., Khlynova O. V., Tudev A. V., Krivtsov A. V. T786C eNOS polymorphism as risk factor for recurrent myocardial infarction in young and middle-aged patients. Medical alphabet. 2020; (28): 17–21. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-28-17-21>