

DOI: 10.15690/vramn796

Л.М. Огородова<sup>1</sup>, К.Ю. Рукин<sup>2</sup>, С.И. Винтизенко<sup>3</sup>, И.В. Петрова<sup>2</sup><sup>1</sup> Сибирский государственный медицинский университет, Томск, Российская Федерация<sup>2</sup> ООО «Управляющая компания «Единая клиничко-диагностическая лаборатория», Москва, Российская Федерация<sup>3</sup> Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Российская Федерация

## Полиморфизм гена eNOS как фактор риска рестенозирования в стенте

**Обоснование.** В последние годы все больше внимания уделяется интервенционным способам лечения ишемической болезни сердца (ИБС). Однако, несмотря на многочисленные клинические исследования, остается нерешенным вопрос рестенозирования стентов после интервенционных вмешательств. На сегодняшний день становятся актуальными изучение молекулярных механизмов рестенозирования коронарных артерий, а также поиск новых генетически обусловленных предикторов развития рестеноза после стентирования. Воздействие синтаз оксида азота (NO-синтазы) на развитие дисфункции эндотелия не вызывает сомнения, в то же время исследование по изучению влияния полиморфизма генов NOS на вероятность рестенозирования в стенте единичны и основаны на небольшом количестве клинических наблюдений. Вышесказанное свидетельствует об актуальности данного исследования, результаты которого сформировали новые представления о роли генов NO-синтаз в формировании предрасположенности к гиперпролиферации стентов у больных ИБС. **Цель исследования:** установить ассоциацию полиморфизмов гена eNOS с риском рестенозирования у пациентов с ИБС, госпитализированных по поводу рестеноза коронарных артерий. **Методы.** В основу данной работы положены результаты целенаправленного обследования 484 пациентов с верифицированным диагнозом ИБС, находившихся на лечении в отделении атеросклероза и хронической ишемической болезни сердца ФГБНУ «Научно-исследовательский институт кардиологии» СО РАМН. Стентирование коронарных артерий было проведено у 210 пациентов: в группе рестеноза — у 60 человек, в группе без рестеноза — у 150. Исследование генотипа проводили путем выделения геномной ДНК из цельной венозной крови обследуемых по стандартной неэнзиматической методике, а также изучения полиморфизмов генов NOS методом полимеразной цепной реакции. **Результаты.** Установлено, что развитие рестеноза в стенте ассоциировано со следующими полиморфизмами гена eNOS: VNTR — у гомозигот по минорному а-аллелю (генотип aa) и гетерозигот (генотип ab); 894G/T — у гетерозигот (генотип GT) и гомозигот (генотип TT). **Заключение.** Полиморфизмы VNTR и 894G/T гена eNOS ассоциированы с риском развития рестеноза и могут применяться как дополнительные маркеры риска развития рестеноза после стентирования коронарных артерий.

**Ключевые слова:** заболевания коронарной артерии, стентирование, рестеноз, полиморфизмы генов.

(Для цитирования: Огородова Л.М., Рукин К.Ю., Винтизенко С.И., Петрова И.В. Полиморфизм гена eNOS как фактор риска рестенозирования в стенте. Вестник РАМН. 2017;72(2):120–125. doi: 10.15690/vramn796)

L.M. Ogorodova<sup>1</sup>, K.Y. Rukin<sup>2</sup>, S.I. Vintizenko<sup>3</sup>, I.V. Petrova<sup>2</sup><sup>1</sup> Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation<sup>2</sup> LLC «Management company «United clinical diagnostic laboratory», Moscow, Russian Federation<sup>3</sup> Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation

## Association of eNOS Gene Polymorphisms as a Risk Factor of Coronary In-stent Restenosis

**Background:** In recent years more attention is paid to the methods of interventional treatment of coronary artery disease. However, despite the numerous clinical studies the problem of stent restenosis after interventional procedures remains an important one. The studies of the molecular mechanisms of restenosis of coronary arteries and findings for new genetically determined predictors of restenosis after stenting become vital and essential. The NO-synthase influence on the development of endothelial dysfunction is practically assured, but the studies on the NOS genes' polymorphism effect on the incidence rate of in-stent restenosis are isolated and based on a limited number of clinical observations. The determined facts demonstrate the relevance of the conducted study, the results of which formed a new understanding of the role of NO-synthase genes in the predisposition to hyper-proliferative stents in patients with coronary artery disease. **Aims:** Set association between the eNOS gene polymorphisms and the risk of restenosis in patients with coronary artery disease hospitalized for coronary restenosis. **Materials and methods:** We examined 484 patients with the verified diagnosis of the ischemic heart disease who underwent treatment at the unit of atherosclerosis and chronic coronary heart disease of «Cardiology Research Institute». Stenting of coronary arteries was performed in 210 people. The group of a restenosis enrolled 60 patients and the group without restenosis — 150. Genotyping was performed by non-enzymatic technique for isolation of genomic DNA from the venous blood of the surveyed, NOS genes' polymorphisms were detected by polymerase chain reaction (PCR). **Results:** The established development of in-stent restenosis was associated with the following eNOS gene polymorphisms: VNTR — in homozygotes for the minor allele (genotype aa) and heterozygotes (genotype ab); 894G/T — in heterozygotes (the GT genotype) and homozygotes (TT genotype). **Conclusions:** VNTR and 894G/T polymorphisms of eNOS gene are associated with risk for restenosis and can serve as additional markers for risk of restenosis after coronary stenting.

**Key words:** coronary artery disease, coronary restenosis, gene polymorphism.

(For citation: Ogorodova LM, Rukin KY, Vintizenko SI, Petrova IV. Association of eNOS Gene Polymorphisms as a Risk Factor of Coronary In-stent Restenosis. Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. 2017;72(2):120–125. doi: 10.15690/vramn796)

## Обоснование

Внедрение интервенционной кардиологии в конце прошлого века позволило не только кардинально снизить летальность и частоту инвалидизации после острого инфаркта миокарда, но и увеличить среднюю продолжительность жизни человека. Стентирование коронарных артерий позволило резко сократить число дорогостоящих, травматичных и длительных операций аортокоронарного шунтирования. В настоящее время в мире ежегодно выполняется более 4 млн операций стентирования коронарных артерий. В этой связи самое распространенное осложнение стентирования — рестенозирование в стенке — является одной из наиболее актуальных проблем современной кардиохирургии. Широкое внедрение в клиническую практику стентов с лекарственным покрытием позволило лишь частично решить проблему: клинически наблюдаемое рестенозирование в стенке происходит, по данным различных авторов, у 4–16% пациентов, а ангиографические проявления рестенозирования даже при использовании стентов с лекарственным покрытием последнего поколения регистрируются в среднем у 12% [1].

В течение последних 10 лет стали проводиться исследования, посвященные изучению роли полиморфизмов генов синтаза оксида азота (NO-синтазы) в развитии рестенозирования в стенке. Теоретическим обоснованием для этого стали результаты экспериментальных и клинических исследований, установивших:

- наличие у оксида азота вазодилатирующего и антиагрегантного эффекта, а также способность данного соединения уменьшать адгезию лейкоцитов;
- способность оксида азота ингибировать пролиферацию и миграцию гладкомышечных клеток [2], роль которых в развитии рестенозирования в стенке убедительно доказана;
- вовлеченность оксида азота в развитие эндотелиальной дисфункции при многих заболеваниях сердечно-сосудистой системы [3].

Таким образом, воздействие NO-синтаз на развитие дисфункции эндотелия коронарных артерий не вызывает сомнений, в то же время исследования, посвященные изучению влияния полиморфизма генов *eNOS* на вероятность рестенозирования в стенке, единичны и основаны на небольшом количестве клинических наблюдений. Существующие на сегодняшний день данные позволяют сделать вывод о том, что полиморфизм генов NO-синтаз может являться одним из предикторов наследственной предрасположенности к развитию рестеноза в стенке.

**Цель работы:** выявить ассоциации полиморфизмов гена *eNOS* с риском рестенозирования у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), госпитализированных по поводу рестеноза коронарных артерий.

## Методы

### Дизайн исследования

На основании единого протокола в проспективное когортное исследование включены 484 пациента со стабильной стенокардией. Всем пациентам поведено скрининговое молекулярно-биологическое исследование с целью установления вероятности развития ИБС в зависимости от генотипа полиморфных вариантов индуцибельной (Inducible nitric oxide synthase, *iNOS*) и эндотелиальной (Endothelial nitric oxide synthase, *eNOS*) синтазы оксида азота. Выделено три полиморфизма, ассоциированных с риском развития ИБС (*G894T*, *VNTR*, *-786G/T*), кото-

рые в последующем были проанализированы в нижеописанных группах. Пациентам, имеющим клинически значимые признаки стеноза ( $n=210$ ), было проведено коронарное стентирование. В зависимости от исхода стентирования выделены 2 клинические группы: 150 пациентов без ангиографических признаков рестенозирования в течение 6–57 мес после стентирования и 60 пациентов с признаками рестенозирования проксимального отдела коронарных артерий более чем на 50%. Протоколом предусмотрено 3 визита, включающих оценку соответствия пациента критериям включения в группы и исключения, подписание информированного согласия, сбор анамнестических данных и выполнение основных методов обследования (ангиография, забор венозной крови на молекулярно-генетическое исследование).

### Критерии соответствия

**Критерии включения** пациентов в I клиническую группу ( $n=150$ ):

- возраст от 45 до 75 лет;
- ИБС со стабильной формой стенокардии и верифицированным коронарным атеросклерозом;
- стенты голометаллические или с лекарственным покрытием;
- локализация стента преимущественно в проксимальных отделах артерий;
- пролиферация неоинтимы на интактном участке от 0 до 25%;
- отсутствие ангиографических и клинических признаков рестенозирования в стенке через 6–57 мес наблюдения.

Для II группы определены следующие критерии включения ( $n=60$ ):

- возраст от 45 до 75 лет;
- ИБС со стабильной формой стенокардии и верифицированным коронарным атеросклерозом;
- локализация стента преимущественно в проксимальных отделах артерий;
- пролиферация неоинтимы на интактном участке от 50 до 90%;
- ангиографические и клинические признаки рестенозирования в стенке через 2,5–65 мес наблюдения.

### Критерии исключения из исследования:

- острый инфаркт миокарда и постинфарктные осложнения, требующие хирургической коррекции;
- выраженная сердечная недостаточность или отек легких;
- операция аортокоронарного шунтирования в анамнезе;
- сопутствующая патология сердечно-сосудистой системы (клапанные пороки сердца, аневризма аорты и т.п.), являющаяся показанием к хирургическому лечению;
- тяжелые нарушения проводимости и ритма сердца (атриовентрикулярная блокада II–III степени, частые политопные желудочковые экстрасистолы, пароксизмы желудочковой тахикардии, мерцательная аритмия, имплантированный искусственный водитель сердечного ритма);
- семейные формы гиперхолестеринемии и гипертриглицеридемии;
- сахарный диабет I типа или декомпенсированный сахарный диабет II типа;
- онкологические заболевания;
- печеночная и/или почечная недостаточность;
- злоупотребление алкоголем и никотином;

- прием антиоксидантных препаратов;
- отказ больного от исследования.

### Условия проведения

К участию в исследовании приглашали пациентов, находящихся на лечении в отделении атеросклероза и хронической ишемической болезни сердца НИИ кардиологии г. Томска. Исследование проводилось среди лиц, проживающих на территориях Томской, Новосибирской и Кемеровской областей, имеющих русскую национальность, по расовой принадлежности относящихся к европеоидам, антропологический тип — восточно-европейский. На момент исследования пациентам оказывалась специализированная медицинская помощь в соответствии с принятыми клиническими рекомендациями (протоколами лечения) Минздрава РФ. Молекулярно-генетические исследования проведены в лаборатории Сибирского государственного медицинского университета по стандартным методикам в соответствии с Правилами проведения клинических лабораторных исследований Минздрава РФ.

### Продолжительность исследования

Исследование проведено в период с января 2012 по декабрь 2015 г.

### Описание медицинского вмешательства

Всем больным натошак был произведен забор венозной крови из кубитальной вены для молекулярно-биологического исследования. Забор крови осуществлялся в пробирки 8 мл типа PUTH Vacumine с этилендиаминуксусной кислотой (Ethylenediaminetetra acid, EDTA) компании КИМА (Италия).

### Исходы исследования

Проведен поиск сочетания генотипов.

#### Основной исход исследования

В работе оценивалась зависимость частоты (в %) развития рестенозирования после стентирования коронарных артерий по поводу ИБС от ряда полиморфизмов гена *eNOS*.

#### Дополнительные исходы исследования

В ходе исследования дополнительно проведен анализ сочетания генотипов.

### Анализ в подгруппах

В группе I (n=150) была выполнена операция стентирования коронарных артерий без ангиографических признаков рестенозирования в течение 6–57 мес после вмешательства; в группе II (n=60) через 2,5–65 мес после стентирования были диагностированы ангиографические признаки сосудистого ремоделирования с рестенозом проксимального отдела коронарной артерии более чем на 50%.

### Методы регистрации исходов

Выделение геномной ДНК проводили из цельной крови методом фенол-хлороформной экстракции по стандартной неэнзиматической методике. Генотипирование по полиморфным вариантам *G894T*, *VNTR*, *-786T/C* проводили в пробирках типа Eppendorf 0,5 мл на амплификаторе «Терцик» (ДНК-Технология, Россия). Состав реакционной смеси (50 мкл): 67 мМ Трис-НСl; рН 8,8; 16,7 мМ аммоний сульфата; 1,5 мМ хлорид магния; 0,2 мМ каждого dNTP; 0,1% твин-20; 2 ед. Таq полиме-

разы; 50–100 нг геномной ДНК человека. Использовали следующие праймеры:

- NOS3 (*G894T*): forward 5'-GGC TGG ACC CCA GGA AAC-3', reverse 5'-CCA CCC AGT CAA TCC CTT TG-3';
- NOS3 (*VNTR*): forward 5'-GGC AGG TGT GAG GAG CAT CC-3', reverse 5'-GCC TCC GTT GTT CTC AGG TA-3';
- NOS3 (*-786T/C*): forward 5'-TGG AGA GTG CTG GTG TAC CCC A-3', reverse 5'-GCC TCC ACC CCA CCC TGT C-3'.

Гидролиз амплификата проводили при помощи соответствующей рестриктазы в течение 12–24 ч при оптимальной для фермента температуре. NOS3 (*-786T/C*): Msp I, NOS3 (*894G/C*): Frio I.

Продукты рестрикции фракционировали в 3% агарозном или 6% полиакриламидном геле (для разделения в агарозном геле — в течение 30 мин при напряжении 120 В, в полиакриламидном геле — в течение 120 мин при 160 В). После окраски бромистым этидием фрагменты ДНК визуализировали в ультрафиолетовом свете с применением компьютерной видеосъемки на приборе UV-VIS Imager-II (США).

Связь рестенозирования с теми или иными сочетаниями генотипов была установлена путем анализа и статистических расчетов.

### Этическая экспертиза

Дизайн исследования согласован и одобрен Этическим комитетом ФГБОУ ВО «СибГМУ» Минздрава России (протокол № 3051 от 18.06.2012).

### Статистический анализ

#### Принципы расчета размера выборки

Размер выборки рассчитывали в соответствии с целью и задачами исследования, с учетом их адекватности применяемым методам анализа при помощи компьютерной программы Stata и специализированного пакета UnifyPow.

#### Методы статистического анализа данных

Статистическую обработку и анализ полученных результатов проводили при помощи пакета программ Statistica for Windows 6.0 и программного продукта StatCalc, а также путем определения средних значений, полученных в ходе исследования показателей стандартных отклонений (M) с определением стандартного отклонения ( $\pm\sigma$ ), а также критериев достоверности Стьюдента (t). Значения  $p < 0,05$  рассматривались как значимые. При попарном сравнении частот генотипов и аллелей в группах больных и здоровых лиц использовался критерий  $\chi^2$  ( $p$ ) для таблиц сопряженности  $2 \times 2$  с поправкой Йетса на непрерывность. Анализ соответствия наблюдаемых частот генотипов равновесию Харди-Вайнберга определяли по критерию  $\chi^2$  ( $\chi^2 = \sum (H-O)^2/O$ , где H — наблюдаемое значение, O — ожидаемое значение,  $\Sigma$  — символ, обозначающий суммирование по всем сериям эксперимента).

## Результаты

### Объекты (участники) исследования

Клиническая группа I (n=150) — пациенты с выполненной операцией стентирования коронарных артерий без ангиографических признаков рестенозирования после вмешательства.

Клиническая группа II (n=60) — пациенты с выполненной операцией стентирования коронарных артерий,

с ангиографическими признаками сосудистого ремоделирования и рестенозом проксимального отдела коронарной артерии более чем на 50%.

**Основные результаты исследования**

В работе исследованы три полиморфизма гена *eNOS* (*G894T*, *VNTR*, *-786T/C*). Распределение частоты генотипов исследуемых полиморфизмов и их соответствие популяционному равновесию Харди–Вайнберга представлено в табл. 1. Как видно из табл. 1, распределение генотипов всех полиморфных вариантов гена *eNOS* в группе с рестенозом подчинялось закону Харди–Вайнберга. На рис. представлено распределение частоты генотипов полиморфизмов генов *NOS* в группе больных рестенозом и в контрольной группе. Выявлено достовер-

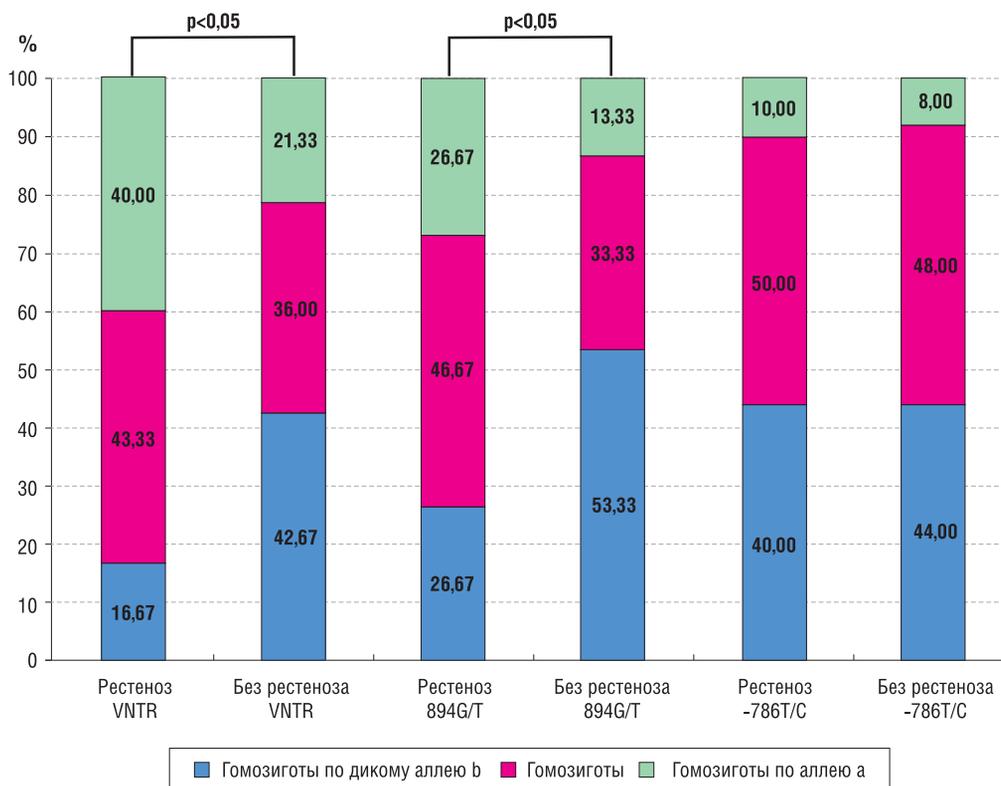
ное различие между частотой генотипов полиморфизма *VNTR* и *894G/T* гена *NOS3* в группе с рестенозом и контрольной группе:  $\chi^2=17,23$ ;  $p=0,001$  и  $\chi^2=13,16$ ;  $p=0,0001$  соответственно.

Расчет рисков показал, что вероятность формирования рестеноза стентов достоверно выше у лиц-носителей гомозиготной формы полиморфизма *VNTR* по минорному аллелю *A* и гетерозигот *ab*. В свою очередь, наличие у больного гомозиготы по дикому аллелю *B* снижает риск развития рестеноза (табл. 2). Вероятность формирования рестеноза также достоверно выше у лиц-носителей гомозиготной формы полиморфизма *894G/T* по минорному аллелю *T* и гетерозигот *GT*. Наличие у больного гомозиготы по дикому аллелю *G* снижает риск развития рестеноза (табл. 3).

**Таблица 1.** Распределение частоты генотипов полиморфизмов гена *NOS* и их соответствие равновесию Харди–Вайнберга в группе с рестенозом стентов

Ген	Полиморфизм	Генотипы	Группа II		Группа I		$\chi^{2*}$ (p)	Уровень гетерозиготности		D	$\chi^{2**}$ (p)
			n=60	%	n=150	%		Ho	He		
<i>eNOS</i>	<i>G894T</i>	GG	16	26,67	80	53,33	13,16 (0,0001)	0,47	0,50	0,07	0,31 (p>0,05)
		GT	28	46,67	50	33,33					
		TT	16	26,67	20	13,33					
<i>eNOS</i>	<i>VNTR</i>	bb	10	16,67	64	42,67	17,23 (0,001)	0,43	0,47	0,09	0,46 (p>0,05)
		ab	26	43,33	54	36,00					
		aa	24	40,00	32	21,33					
<i>eNOS</i>	<i>-786 T/C</i>	TT	24	40,00	66	44,00	0,40 (0,15)	0,50	0,46	-0,09	1,11 (p>0,05)
		TC	30	50,00	72	48,00					
		CC	6	10,00	12	8,00					

*Примечание.*  $\chi^{2*}$  и  $\chi^{2**}$  — критерий для оценки различий между частотой генотипов и соответствия наблюдаемого распределения генотипов ожидаемому при равновесии Харди–Вайнберга соответственно.  $p^*$  и  $p^{**}$  — уровень значимости при оценке различий частоты генотипов и равновесия Харди–Вайнберга соответственно. He/Ho — уровень ожидаемой/наблюдаемой гетерозиготности, D — индекс относительного отклонения Ho/He.



**Рис.** Распределение генотипов полиморфизмов *G894T*, *VNTR*, *-786T/C* гена *eNOS*

**Таблица 2.** Вероятность формирования рестеноза стентов в зависимости от полиморфизма VNTR гена eNOS

Генотип	Больные с рестенозом, % (n=60)	Контроль, % (n=150)	OR	CI	p
bb	16,67	42,67	0,27	1,29–4,70	0,02
ab	43,33	36,00	1,36	0,74–2,50	0,01
aa	40,00	21,33	2,46	2,92–2,31	0,001

Примечание. bb — гомозигота по аллелю B, ab — гетерозигота по аллелю B, aa — гомозигота по аллелю A; OR (от Odds ratio) — отношение шансов, CI (от Confidence interval) — 95% доверительный интервал, p — достигнутый уровень значимости.

**Таблица 3.** Вероятность формирования рестеноза в зависимости от полиморфизма 894G/T гена eNOS

Генотип	Больные с рестенозом, % (n=60)	Контроль, % (n=150)	OR	CI	p
GG	26,67	53,33	0,32	0,17–0,61	0,02
GT	46,67	33,33	1,75	0,95–3,22	0,001
TT	26,67	13,33	2,36	1,13–4,96	0,001

Примечание. GG — гомозигота по аллелю G, GT — гетерозигота по аллелю G, TT — гомозигота по аллелю T; OR (от Odds ratio) — отношение шансов, CI (от Confidence interval) — 95% доверительный интервал, p — достигнутый уровень значимости.

**Дополнительные результаты исследования**

В сибирской популяции сочетание генотипов TCabGT11 и TTabGG11, а также высокая протяженность стенозирования коронарной артерии и артериальная гипертензия были диагностированы достоверно чаще (p<0,05) у пациентов с рестенозированием в стенте.

**Нежелательные явления**

Нежелательные явления отсутствовали, что связано с тематикой работы, минимальной инвазивностью методов диагностики (забор крови из кубитальной вены, осложнений не было), а также отсутствием инвазивных методов лечения.

**Обсуждение**

**Резюме основного результата исследования**

В результате проведенных исследований установлено, что развитие рестеноза наиболее вероятно при следующих полиморфизмах гена eNOS: VNTR у гомозигот aa и гетерозигот ab; G894T — у пациентов-гетерозигот GT и гомозигот TT.

**Обсуждение основного результата исследования**

J. Davignon с соавт. в ходе исследования, проведенного в репрезентативной группе пациентов (n=1850), принесших стентирование коронарных артерий, выявили достоверную ассоциацию встречаемости генотипов полиморфизма VNTR гена NOS3 с частотой рестеноза в стенте, что совпадает с отдельными результатами наших исследований [4].

Полученные нами результаты относительно взаимосвязи полиморфизма G894T согласуются с данными Z. Yang и соавт., проводивших исследование среди 580 мужчин китайской популяции, перенесших стентирование коронарных артерий: в группе пациентов с рестенозом практически в 2 раза чаще встречался минорный аллель полиморфизма G298T гена eNOS [5].

Установленные нами взаимосвязи полиморфизмов гена eNOS с рестенозированием в стенте также отмечены Е.С. Южно у 226 пациентов, которым было выполнено стентирование коронарных артерий по поводу ИБС. Автором была установлена взаимосвязь полиморфизма

Glu298Asp гена с повышенной вероятностью развития рестеноза в стенте. Аллель 298Asp (минорный аллель) полиморфизма Glu298Asp гена eNOS достоверно чаще, чем у гомозигот по аллелю Glu298 (дикий аллель), наблюдался у пациентов с рестенозом [6].

По нашему мнению, механизм рестеноза при ряде полиморфизмов гена eNOS состоит в следующем. Известно, что eNOS является одним из ключевых ферментов в продукции оксида азота эндотелиоцитами, который в свою очередь является вазодилататором, ингибирует рост гладкомышечных клеток, предотвращает агрегацию тромбоцитов, ингибирует адгезию лейкоцитов к сосудистой стенке, а также обладает антиоксидантным действием. В результате ряда исследований установлена ассоциация полиморфизма G298T гена eNOS со снижением уровня NO, при этом T-аллель значительно редуцирует уровень активности фермента eNOS, в то же время C-аллель полиморфизма -786T/C снижает промоторную активность eNOS: все это приводит к уменьшению содержания фермента в плазме крови и снижению продукции NO, а также к уменьшению его протективной роли, что повышает вероятность ремоделирования коронарных артерий [7]. Полученные нами данные свидетельствуют о том, что T-аллель полиморфизма G894T гена eNOS увеличивает риск развития рестеноза после стентирования коронарных артерий в сибирской популяции, что согласуется с отдельно полученными ранее сведениями. Так, в исследовании, проведенном среди 226 пациентов, перенесших стентирование коронарных артерий, риск развития рестеноза был выше у носителей T-аллеля полиморфизма G84T гена eNOS (OR 1,88; 95% CI 1,01–3,51; p=0,043) [8].

**Ограничения исследования**

Основным фактором, который может существенно образом повлиять на выводы данного исследования, является зависимость результатов генетических исследований от популяции, в которой они проводятся (в данном случае сибирская популяция). Полученные результаты с высокой степенью вероятности могут быть экстраполированы на жителей Сибири, объем выборки в проведенном исследовании, а также ее репрезентативность являются достаточными для формирования соответствующих выводов исследования. Однако для более широкой популяции достоверность полученных результатов неясна.

### Заключение

На основе полученных нами данных полиморфизмы *VNTR* и *G894T* гена *eNOS* можно рассматривать как факторы риска развития рестеноза после стентирования коронарных артерий у пациентов сибирской популяции.

### Источник финансирования

Источник финансирования: грант президента СП 245.2012.4.

### Конфликт интересов

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

**Участие авторов:** Рукин К.Ю., Петрова И.В. — анализ исходных данных, проведение молекулярно-биологического исследования, статистическая обработка данных, анализ полученных результатов; Огородова Л.М. — руководитель проекта, автор концепции статьи; Винтизенко С.И. — набор пациентов, забор биологического материала, проведение диагностических исследований.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Березикова Е.Н. *Клинико-генетические и нейрогормональные механизмы развития ишемического ремоделирования, апоптоза миокарда и сердечной недостаточности: инновационная стратегия персонализированной диагностики, профилактики и лечения*. Дис. ... докт. мед. наук. — Томск; 2014. — 315 с. [Berezikova EN. *Kliniko-geneticheskie i neurogumoralnye mekhanizmy ishemicheskogo remodelirovaniya, apoptoza miokarda i serdechnoi nedostatochnosti: innovatsionnaya strategiya personalizirovannoi diagnostiki, profilaktiki i lecheniya*. [dissertation] Tomsk; 2014. 315 p. (In Russ).]
2. Maffia P, Ianaro A, Pisano B, et al. Beneficial effects of caffeic acid phenethyl ester in a rat model of vascular injury. *Br J Pharmacol*. 2002;136(3):353–360. doi: 10.1038/sj.bjp.0704720.
3. Березикова Е.Н., Попова А.А., Тепляков А.Т. Генетические предикторы развития эндотелиальной дисфункции у больных ишемической болезнью сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью // *Сибирское медицинское обозрение*. — 2010. — №4 — С. 26–29. [Berezikova EN, Popova AA, Teplyakov AT. Genetic predictors of endothelial dysfunction development in patients with ischemic heart disease complicated by chronic heart failure. *Siberian medical review*. 2010;(4):25–28. (In Russ).]
4. Davignon J, Ganz P. Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Circulation*. 2004;109(23 Suppl 1):27–32. doi: 10.1161/01.CIR.0000131515.03336.f8.
5. Yang Z, Ming X. Recent advances in understanding endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Clin Med Res*. 2006;4(1):53–65. doi: 10.3121/cm.4.1.53.
6. Юхно Е.С. *Значение дисфункции эндотелия и вариабельности генотипов-кандидатов для прогноза у больных острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST*: Дис. ... канд. мед. наук. — Кемерово; 2015. — 193 с. [Yukhno ES. *Znachenie disfunktsii endotel'ya i variabel'nosti genov-kandidatov dlya prognoza u bolnykh ostrym koronarnym sindromom bez pod'emom segmenta ST*. [dissertation] Kemerovo; 2015. 193 p. (In Russ).]
7. Муслимова Э.Ф. *Молекулярно-генетические факторы развития осложнений после стентирования коронарных артерий у больных хронической ИБС*: Дис. ... канд. мед. наук. — Томск; 2016. — 236 с. [Muslimova EF. *Molekulyarno-geneticheskie faktory razvitiya oslozhenenii posle stentirovaniya koronarnykh arterii u bol'nykh khronicheskoi IBS*. [dissertation] Tomsk; 2016. 236 p. (In Russ).]
8. Приступа Л.Н., Погорелова О.С. Ассоциация аллельных полиморфизмов гена эндотелиальной NO-синтазы с развитием ишемической болезни сердца (литературный обзор) // *Журнал клинических и экспериментальных медицинских исследований*. — 2015. — Т.3. — №3 — С. 375–386. [Prystupa LN, Pohorielova OS. Association between endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms and risk of coronary artery disease (review). *Journal of Clinical and Experimental Medical Research*. 2015;3(3):375–386. (In Russ).]

### КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Людмила Михайловна Огородова**, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующая кафедрой факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, заместитель Министра науки и образования Российской Федерации

Адрес: 634050, Томск, Московский тракт, д. 2, тел.: +7 (3822) 53-04-23, e-mail: lm-ogorodova@mail.ru, SPIN-код: 4362-8431, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2962-1076>

**Рукин Константин Юрьевич**, генеральный директор общества с ограниченной ответственностью «Управляющая компания «Единая клинико-диагностическая лаборатория»

Адрес: 121471, Москва, ул. Рябиновая, д. 26, к. 2, тел.: +7 (925) 351-25-00, e-mail: eldc-rk@yandex.ru, SPIN-код: 4137-2164, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4894-6909>

**Винтизенко Станислав Игоревич**, кандидат медицинских наук отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения ФГБУ «НИИ кардиологии» СО РАМН

Адрес: 634050, Томск, ул. Киевская, д. 111а, тел.: +7 (3822) 55-35-96, e-mail: stasv@bk.ru, SPIN-код: 4570-5891, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9566-4787>

**Петрова Ирина Валерьевна**, директор медицинского департамента общества с ограниченной ответственностью «Управляющая компания «Единая клинико-диагностическая лаборатория»

Адрес: 121471, Москва, ул. Рябиновая, д. 26 к. 2, тел.: +7 (926) 133-08-58, e-mail: irinavall@mail.ru, SPIN-код: 2200-0890, ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9034-4226>