

<https://doi.org/10.29296/25877305-2020-09-06>

Возможности использования полиморфизма *rs2070744* гена эндотелиальной синтазы оксида азота для идентификации тяжелого коронарного атеросклероза у больных инфарктом миокарда молодого и среднего возраста

Е.А. Шишкина, кандидат медицинских наук,
О.В. Хлынова, член-корреспондент РАН,
доктор медицинских наук, профессор,
А.В. Туев, доктор медицинских наук, профессор
Пермский государственный медицинский университет
им. акад. Е.А. Вагнера Минздрава России
E-mail: doctor.shishkina@yandex.ru

Анализ генетической предрасположенности к формированию коронарного атеросклероза у больных молодого и среднего возраста является предметом актуального научного поиска.

Цель: изучить взаимосвязь полиморфных вариантов *rs2070744* гена эндотелиальной синтазы оксида азота (*eNOS*) с тяжестью атеросклероза коронарных артерий (КА).

Материал и методы. Обследованы пациенты ($n=98$; 13 женщин, 85 мужчин; медиана возраста – 49,01 [44; 55] года) с инфарктом миокарда (ИМ). Определение полиморфизма T786C (*rs2070744*) гена *eNOS* проводили методом аллель-специфической полимеразной реакции с использованием тест-систем производства ООО «Синтол» (Москва). Оценку степени тяжести поражения коронарного русла выполняли на основании данных коронароангиографии с расчетом индекса *Gensini*. Для оценки ассоциации аллелей и генотипов с тяжестью атеросклероза КА вычисляли отношение шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (ДИ).

Результаты. Показано, что среди больных ИМ молодого и среднего возраста показана ассоциация носительства генотипа T/C гена *eNOS* и значением индекса *Gensini* ($r=0,325$; $p=0,013$). В группе больных с тяжелым атеросклерозом 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) и сочетанного генотипа T/C+C/C (79,5% против 47,1%; $p=0,015$; ОШ – 4,36; 95% ДИ – 1,28–14,9).

Заключение. Развитие тяжелого коронарного атеросклероза у больных молодого и среднего возраста имеет генетическую детерминированность и ассоциировано с носительством генотипов T/C и T/C+C/C полиморфизма T786C гена *eNOS*.

Ключевые слова: кардиология, полиморфизм, генетика, инфаркт миокарда, ген эндотелиальной синтазы оксида азота, коронарный атеросклероз, молодой и средний возраст.

Для цитирования: Шишкина Е.А., Хлынова О.В., Туев А.В. Возможности использования полиморфизма *rs2070744* гена эндотелиальной синтазы оксида азота для идентификации тяжелого коронарного атеросклероза у больных инфарктом миокарда молодого и среднего возраста. Врач. 2020; 31 (9): 35–40. <https://doi.org/10.29296/25877305-2020-09-06>

В настоящее время не вызывает сомнений тот факт, что ИБС остается глобальной медико-социальной проблемой и вносит существенный вклад в структуру общей и сердечно-сосудистой смертности в большинстве стран мира [1, 2]. Несмотря на достигнутые в Российской Федерации успехи в сфере эндоваскулярного лечения острых форм ИБС, прослеживается отчетливая тенденция к росту заболеваемости инфарктом миокарда (ИМ) у лиц трудоспособного возраста [3].

В связи с высокой медико-социальной значимостью ИМ все большую актуальность приобретают исследования, направленные на изучение факторов риска (ФР) развития ИМ в молодом возрасте [4, 5]. Согласно данным зарубежного регистра YOUNG-MI registry, в который вошли 1475 пациентов, перенесших ИМ в возрасте моложе 50 лет, у подавляющего большинства – 1225 (83%) пациентов выявлен как минимум один ФР развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [6]. Вместе с тем реализация традиционных ФР во многом является генетически детерминированной. Известно, что атеросклероз представляет собой классический пример комплексного мультифакторного заболевания, раннее развитие и прогрессирование которого происходит при взаимодействии множественных генетических и внешних (средовых) факторов. Имеющиеся данные убедительно доказывают, что генетические нарушения оказывают существенное влияние на восприимчивость сосудов к атеросклеротическому поражению [7]. Среди родственников больных с ранним дебютом ИМ регистрируется повышенная распространенность атеросклероза коронарных артерий (КА), а генеалогические исследования демонстрируют влияние наследственных механизмов на локализацию атеросклеротических поражений [8].

В настоящее время активно изучаются генетические полиморфизмы генов, белковые продукты кодирования которых принимают участие в патогенезе ИБС [8, 9]. К функционально значимым генам относится и ген эндотелиальной синтазы оксида азота (*eNOS*). Известно, что снижение активности гена, обусловленное мутациями, приводит к нарушению регуляции синтеза оксида азота (NO) и дисфункции эндотелия, наличие которой признано значимым ФР атеросклероза КА [10]. В литературе уже имеются данные об ассоциации полиморфизмов T786C (*rs2070744*) и Glu298Asp (*rs1799983*) *eNOS* с риском развития и вероятностью неблагоприятного течения ИБС [11]. Однако дискуссия о патогенетическом значении данных полиморфизмов для развития ИМ в трудоспособном возрасте продолжается, а взаимосвязь тяжести коронарного атеросклероза с носительством генотипов T786C гена *eNOS* у больных данной категории остается во многом неизученной.

Цель исследования: изучить ассоциацию полиморфных вариантов *rs2070744* T786C гена *eNOS* с тяжестью коронарного атеросклероза у больных ИМ молодого и среднего возраста.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В период с 01.11.2018 по 30.06.2019 в исследование были включены 98 пациентов (13 женщин и 85 мужчин) в возрасте от 18 до 60 лет (медиана возраста 49,01 [44; 55] года), госпитализированных в один из региональных сосудистых центров Перми с установленным в соответствии с критериями Российского кардиологического общества (2016) диагнозом ИМ. В исследование включались больные ИМ как с подъемом, так и без подъема сегмента *ST* на ЭКГ. К критериям исключения относили возраст пациента младше 18 лет или старше 60 лет; ИМ, осложнившийся чрескожное коронарное вмешательство; отказ пациента от участия в исследовании; тяжелые сопутствующие и клинически значимые ассоциированные состояния (сахарный диабет, острое нарушение мозгового кровообращения давностью < 1 года, злокачественные новообразования в активной стадии с ожидаемой продолжительностью жизни < 6 мес, уровень гемоглобина < 90 г/л; скорость клубочковой фильтрации – СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² по формуле СКД–ЕРІ; тяжелые нарушения функции печени – увеличение уровня трансаминаз > 5 раз выше нормы, хроническая обструктивная болезнь легких и дыхательная недостаточность тяжелой степени). Диагноз артериальной гипертензии устанавливался,

если при повторных измерениях фиксировалось повышение АД более чем 140/90 мм рт. ст. Гиперхолестеринемией считалось повышение уровня общего холестерина, определяемого за время госпитализации, > 5,0 ммоль/л. При определении избыточной массы тела и ожирения использовали классификацию ВОЗ. Для расчета индекса массы тела (ИМТ) использовали формулу Кетле (масса тела, кг / рост, м²). Характеристика обследованной группы больных представлена в табл. 1.

Исследование одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России (Протокол №8 от 02.10.2018). Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Обследование проводилось в соответствии со стандартами оказания специализированной медицинской помощи больным с ИМ. Всем пациентам, давшим письменное информированное согласие на вмешательство, и при отсутствии противопоказаний выполняли селективную коронароангиографию (КАГ) по стандартной методике с использованием ангиографического комплекса GE Innova 3100. Для объективизации тяжести поражения КА проводили дополнительную оценку результатов КАГ по шкале Gensini Score (GS). При анализе коронарных ангиограмм оценивались локализация поражения, процент имеющегося стеноза и количество стенозированных сегментов КА. В соответствии с алгоритмом подсчета по стандартной методике определяли индекс Gensini [12]. Для подсчета индекса Gensini каждому стенозу КА от 25 до 100% присваивали баллы от 1 до 32 и в зависимости от функциональной значимости стеноза полученное значение умножали на коэффициент от 0,5 до 5,0. В случае если имелось несколько стенозов, выполняли расчет суммы баллов. Расчет индекса Gensini не проводили при наличии интактных КА.

Для определения взаимосвязи полиморфизма T786C гена *eNOS* с тяжестью коронарного атеросклероза пациенты были разделены на 2 группы: 1-ю группу – 27 (29,34%) человек – составили пациенты, у которых значение индекса Gensini не превышало 33 баллов; 2-ю – 65 (70,66%) человек – ≥33 балла (тяжелая степень коронарного атеросклероза).

У всех участников исследования забирали диагностический материал со слизистой оболочки щеки с помощью сухого стерильного зонда с ватным тампоном. Для определения однонуклеотидных полиморфизмов проводили аллель-специфическую полимеразную цепную реакцию на амплификаторе CFX-96 (Bio-Rad Laboratories, Inc., США) с детекцией продуктов в режиме реального времени. Для выделения ДНК использовали наборы реагентов К-Сорб (ООО «Синтол», Москва). Интерпретацию результатов проводили методом аллельной дискриминации

Таблица 1

Клинико-anamnestическая характеристика пациентов с ИМ, включенных в исследование

Table 1

The clinical and anamnesic characteristics of MI patients included in the study

Параметр	Значение
Возраст, годы	49,01 (44; 55)*
Мужчины, n (%)	85 (85,9)
Женщины, n (%)	13 (14,1)
Курение, n (%)	62 (67,4)
ИМТ, кг/м ²	28,69 (25,6; 31,7)*
Ожирение, n (%)	26 (28,2)
Гиперхолестеринемия, n (%)	59 (64,1)
Артериальная гипертензия, n (%)	67 (72,8)
ИМ в анамнезе, n (%)	9 (9,7)
ИМ с подъемом сегмента <i>ST</i> , n (%)	69 (75)
ИМ без подъема сегмента <i>ST</i> , n (%)	23 (25)
ИМ передней локализации, n (%)	52 (56,53)
ИМ непередней локализации (включая нижний, боковой, задний), n (%)	40 (43,47)
Killip II–IV, n (%)	4 (4,21)
Индекс Gensini	33 (10,25; 71,75)*

Примечание. * – Данные представлены в виде медианы (25-го, 75-го перцентилей).
Note. * The data are presented as median (25th, 75th percentiles).

в зависимости от характера кривых амплификации, отображаемых в программном обеспечении прибора. Изучали полиморфный вариант T786C гена *eNOS*.

Статистический анализ цифровых данных, полученных в результате исследования, проводился с помощью пакета компьютерных программ IBM SPSS Statistics v.20, v.23. Для представления непрерывных данных использовались медиана (Me) и интерквартильный размах с указанием нижнего и верхнего квартилей (Q1; Q3), для описания качественных показателей – частоты и проценты. Для определения статистической значимости различий количественных признаков в 2 независимых выборках применяли непараметрический критерий Манна–Уитни. Анализ различия качественных признаков в 2 независимых группах осуществлялся при помощи построения таблиц сопряженности с последующим расчетом критерия χ^2 Пирсона, отношения шансов (ОШ) и расчетом 95% доверительного интервала (ДИ).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Выполнено простое открытое сравнительное исследование. На начальном этапе в сформированной выборке пациентов проведен анализ результатов КАГ, а также осуществлено сравнение пациентов обеих групп по основным сердечно-сосудистым ФР. По степени стенозирования КА 87 (88,5%) больных имели тяжелую степень атеросклеротического поражения (стенозы >70%). По количеству пораженных магистральных КА (основной ствол левой КА, передней межжелудочковой артерии, огибающей артерии и правой КА) однососудистое поражение выявлено у 48 (49%) пациентов, двухсосудистое – у 21 (21,4%), трехсосудистое – у 23 (23,5%) больных. Интактные КА выявлены у 6 (6,1%) пациентов с ИМ. Пациенты без атеросклеротических изменений артерий коронарного русла были исключены из дальнейшего статистического анализа. Между степенью максимального стеноза, количеством стенозированных магистральных КА и значением баллов по шкале Gensini (GS) были получены достоверные положительные умеренной и сильной силы связи (соответственно $r=0,560$; $p=0,001$ и $r=0,652$; $p<0,0001$), что позволило считать индекс Gensini интегральным показателем тяжести поражения коронарного русла.

Пациенты в группах статистически значимо не отличались по возрасту и гендерным характеристикам, а также были сопоставимы по основным сердечно-сосудистым ФР (табл. 2). Вместе

с тем в 1-й группе (GS=24,0 [15,0; 30,0]) не было ни одного больного с ИМ в анамнезе, в то время как во 2-й группе (GS=56,0 [40,0; 77,0]) 12 (19%) пациентов уже перенесли ранее сердечно-сосудистую катастрофу ($p=0,011$).

При исследовании полиморфизма T786C гена *eNOS* распространенность генотипов T/T, T/C+C/C у больных ИМ трудоспособного возраста составила соответственно 32,6, 60,4 и 7%, а их распределение не противоречило равновесию Харди–Вайнберга ($\chi^2=0,79$; $p=0,715$). Аллель C встречалась в выборке с частотой 37%. Данные результаты сопоставимы с приведенными в работах других исследователей [13].

Проведение корреляционного анализа позволило установить средней степени зависимости прямую связь между значением индекса Gensini и носительством генотипа T/C гена *eNOS* ($r=0,325$; $p=0,013$). Согласно полученным результатам, во 2-й группе пациентов (GS \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) и сочетанного генотипа T/C+C/C (79,5% против 47,1%; $p=0,015$; ОШ – 4,36; 95% ДИ – 1,28–14,9) (табл. 3)

В настоящее время исследователями предпринимаются многочисленные попытки поиска ассоциаций полиморфного варианта T786C (*rs2070744*) гена *eNOS* с развитием и прогрессированием ССЗ. Крупный ме-

Таблица 2

Характеристика основных клинико-anamnestических и лабораторно-инструментальных данных в зависимости от набранной суммы баллов по шкале Gensini

Table 2

Characteristics of the main clinical and anamnesic and laboratory and instrumental data according to Gensini scores

Параметр	Шкала Gensini Score, баллы		p
	1-32	≥ 33	
Число больных, n	27	65	
Возраст, лет	48,5 (41,5; 54,0)*	51,0 (47,0; 55,0)*	0,561
Мужчины, n (%)	24 (88,9)	56 (86,2)	0,515
Женщины, n (%)	3 (11,1)	9 (13,8)	0,515
Курение, n (%)	21 (77,8)	43 (67,2)	0,179
Ожирение, n (%)	13 (47,4)	17 (27,1)	0,151
Артериальная гипертония, n (%)	23 (85,2)	61 (94,8)	0,201
Холестерин, ммоль/л	5,28 (4,21; 6,28)*	5,54 (4,66; 6,7)*	0,341
Холестерин ЛПНП, ммоль/л	3,36 (2,51; 4,19)*	3,44 (2,66; 4,44)*	0,416
ИМ с подъемом сегмента ST, n (%)	23 (85,2)	45 (69)	0,182
ИМ без подъема сегмента ST, n (%)	4 (14,8)	20 (31)	0,182
ИМ в анамнезе, n (%)	–	12 (19)	0,011
Фракция выброса ЛЖ, %	54,5 (48,5; 60,0)*	50,0 (46,0; 55,0)*	0,058

Примечание. * – Данные представлены в виде медианы (25-го, 75-го процентилей); ЛПНП – липопротеиды низкой плотности, ЛЖ – левый желудочек.
Note. * The data are presented as median (25th, 75th percentiles).

таанализ, включивший 2836 пациентов с ишемическим инсультом и 3354 здоровых, показал, что носители аллеля С гена *eNOS* (T786C) представляют группу риска по развитию острого нарушения мозгового кровообращения в сравнении с носителями аллеля Т (ОШ – 1,16; 95% ДИ – 1,03–1,31) [14]. Другими авторами было продемонстрировано, что наличие минорного аллеля С гена *eNOS* (T786C) является ФР развития ИБС (ОШ – 1,73; ДИ – 1,21–2,49) [15].

В нашем исследовании на примере популяции больных ИМ молодого и среднего возраста показана ассоциация носительства генотипа Т/С гена *eNOS* с тяжестью коронарного атеросклероза (ОШ – 4,67; 95% ДИ – 1,38–15,37; $p=0,031$). Принимая во внимание цель настоящего исследования, особенный интерес вызывают работы, посвященные изучению атеросклеротического поражения артерий, ассоциированного с носительством полиморфизма *rs2070744* гена *eNOS*. Однако в литературе имеется ограниченное количество публикаций, в которых была бы проведена оценка распространенности полиморфных маркеров обозначенного гена у больных с атеросклеротическим поражением артерий различных сосудистых бассейнов, а описанные данные подчас противоречивы.

Так, в исследовании итальянских авторов установлено, что носительство полиморфизма С/С гена *eNOS* ассоциировано с выраженностью атеросклероза внутренней сонной артерии (ОШ – 2,26; 95% ДИ – 1,14–4,46; $p=0,018$) и нестабильностью атеросклеротических бляшек (ОШ – 3,82; 95% ДИ – 1,79–8,14; $p=0,003$) [16]. Вместе с тем сравнительный анализ распространенности генетических полиморфизмов T786C гена *eNOS* у 234 представителей популяции Северного Ирана, имеющих ангиографически под-

твержденные стенозы КА, не позволил выявить статистически значимые различия [17]. Принимая во внимание имеющиеся данные о том, что риск развития ИМ у носителей патологического аллеля Т неодинаков у представителей различных этнических групп, противоположные результаты исследований, вероятно, могут быть объяснены этнической принадлежностью участников.

В настоящее время существует мнение, что неблагоприятное течение ИМ ассоциировано с дисфункцией эндотелия [11]. Представляя собой высокоактивный эндокринный орган, эндотелий принимает непосредственное участие в регуляции сосудистого тонуса, процессов гемостаза, пролиферации и миграции клеток крови в сосудистую стенку. При этом достоверно известно, что мутации в генах *eNOS*, регулирующих экспрессию фермента эндотелиальной NO-синтазы, приводят к нарушению выработки NO, выполняющего ключевую роль в реализации защитных свойств эндотелия [10].

На сегодняшний день рядом исследователей уже сделано предположение о возможном опосредованном влиянии исследуемых полиморфизмов на развитие эндотелиальной дисфункции. В работе турецких авторов (Seckin S. и соавт., 2016) предпринималась попытка оценить взаимосвязь носительства полиморфизма T786C гена *eNOS* с развитием коллатерального кровотока у пациентов с критическим поражением КА [18]. В исследование включены 286 пациентов со стабильной стенокардией, у которых по данным КАГ отмечалось стенозирование >95% как минимум одной магистральной КА (кровоток TIMI<1). Показано, что носительство генотипов С/С+Т/С гена *eNOS* в доминантной модели наследования ассоциировано с менее выраженным коллатеральным кровотоком у больных стенокардией напряжения (ОШ – 1,75; 95% ДИ – 1,01–3,05; $p=0,04$). Авторами сделан вывод о том, что нарушение формирования коллатерального кровотока у носителей полиморфных маркеров гена *eNOS* может быть обусловлено относительным дефицитом NO-синтазы, оказывающей широкий спектр действия на эндотелиальные клетки.

В зарубежной литературе имеются сведения о том, что носительство аллели С полиморфизма T786C гена *eNOS* в 2 раза увеличивает вероятность развития рестеноза после имплантации голометаллических стентов у больных ИБС [19]. В исследовании отечественных авторов показано, что носительство генотипа С/С полиморфизма T786C гена *eNOS* ассоциировано с высокой агрегацией тромбоцитов на фоне приема двойной антитромбоцитарной терапии.

Таблица 3

Распределение частот аллелей и генотипов полиморфного маркера T786C (*rs2070744*) гена *eNOS* в зависимости от индекса Gensini (%±m)

Table 3

Frequency distribution of the alleles and genotypes of the *eNOS* (*rs2070744*) polymorphic marker according to Gensini scores (%±m)

Аллели и генотипы гена <i>eNOS</i>	Шкала Gensini, баллы		ОШ (95% ДИ)	p
	<33	≥33		
Число больных	27	65		
Т-аллель, %	70,59±7,81	56,41±5,61	0,54 (0,23–1,28)	0,158
С-аллель, %	29,41±7,81	43,59±5,61	1,85 (0,78–4,4)	0,158
Т/Т, %	52,94±12,11	20,51±6,47	0,23 (0,07–0,78)	0,031
Т/С, %	35,29±11,59	71,79±7,21	4,67 (1,38–15,37)	0,031
С/С, %	11,76±7,81	7,69±4,27	0,63 (0,09–4,13)	0,031
Т/С+С/С, %	79,5±3,21	47,1±5,39	4,36 (1,28–14,9)	0,015

Примечание. Сравнение групп выполнено с использованием критерия χ^2 .
Note. The groups were compared using the χ^2 test.

Найденную взаимосвязь авторы объясняют возможным снижением антитромботического потенциала эндотелия на фоне уменьшения активности эндотелиальной NO-синтазы [13].

Основываясь на результатах нашего исследования, можно предположить, что развитие тяжелого коронарного атеросклероза у больных молодого и среднего возраста имеет генетическую детерминированность и ассоциировано с носительством генотипов T/C и T/C+C/C полиморфизма T786C гена eNOS. Возможно, данные полиморфизмы определяют формирование коронарного атеросклероза через развитие эндотелиальной дисфункции, что, несомненно, требует проведения дальнейших исследований в этом направлении.

В ходе настоящего исследования подтверждена ассоциация генотипов T/C и T/C+C/C rs2070744 гена eNOS с тяжестью коронарного атеросклероза в популяции больных ИМ молодого и среднего возраста. Представленные результаты создают предпосылки для определения возможности использования генетических маркеров в стратификации риска атеросклеротического поражения КА у больных молодого и среднего возраста.

Информация о конфликте интересов.
Авторы статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование:
исследование не имело спонсорской поддержки.

Литература/Reference

1. Benjamin E., Virani S., Callaway C. et al. Heart disease and stroke statistics-2018 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2018; 137 (12): 67-492. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000558
2. Бойцов С.А., Демкина А.Е., Ощепкова Е.В. и др. Достижения и проблемы практической кардиологии в России на современном этапе. *Кардиология*. 2019; 59 (3): 53-9 [Boytsov S.A., Demkina A.E., Oshchepkova E.V. et al. Progress and Problems of Practical Cardiology in Russia at the Present Stage. *Kardiologiia*. 2019; 59 (3): 53-9 (In Russ.)]. DOI: 10.18087/cardio.2019.3.10242

3. Самародская И.В., Старинская М.А., Семенов В.Ю. и др. Нозологическая и возрастная структура смертности от болезней системы кровообращения в 2006 и 2014 годах. *Российский кардиологический журнал*. 2016; 21 (6): 7-14 [Samorodskaya I.V., Starinskaya M.A., Semyonov V.Yu. et al. Nosologically and age stratified mortality structure from cardiovascular diseases in the years 2006 and 2014. *Russ J Cardiol*. 2016; 21 (6): 7-14 (In Russ.)]. DOI: 10.15829/1560-4071-2016-6-7-14
4. Попов С.В., Гарганеева А.А., Борель К.Н. и др. Инфаркт миокарда у пациентов молодого возраста: многолетний сравнительный анализ особенностей развития, клинического течения и стратегии ведения. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2016; 4: 66-72 [Popov S.V., Garganaeva A.A., Borel K.N. et al. Myocardial infarction in young patients: long-term analysis of specificity of appearance, clinical course and strategies of management. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2016; 4: 66-72 (In Russ.)]. DOI:10.17802/2306-1278-2016-4-66-72
5. Shah N., Kelly M., Cox N. et al. Myocardial Infarction in the «Young»: Risk Factors, Presentation, Management and Prognosis. *Heart, Lung and Circulation*. 2016; 10: 955-60. DOI: 10/1016/j.hlc.2016.04.015
6. Singh A., Collins B., Gupta A. et al. Cardiovascular risk and statin eligibility of young adults after an MI: partners YOUNG-MI registry. *J Am Coll Cardiol*. 2018; 71: 292-302. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.11.007
7. Tada H., Melander O., Louie J. et al. Risk prediction by genetic risk scores for coronary heart disease is independent of self-reported family history. *Eur Heart J*. 2016; 37: 561-7. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv462
8. Ghorbani M., Razmi N., Tabel S. et al. Genetic analysis of early onset familial coronary artery diseases. *Arch Med Sci Atheroscler Dis*. 2019; 4: 1-6. DOI: 10.5114/amsad.2019.83149
9. Khera A., Emdin C., Drake I. et al. Genetic Risk, Adherence to a Healthy Lifestyle, and Coronary Disease. *N Engl J Med*. 2016; 375: 2349-58. DOI: 10.1056/NEJMoa1605086
10. Lulzon M., Pereira D., Tanus-Santos J. Pharmacogenetic relevance of endothelial nitric oxide synthase polymorphisms and gene interactions. *Pharmacogenomics*. 2018; 19 (18): 1423-35. DOI: 10.2217/pgs-2018-0098
11. Пархоменко А.Н., Иркин О.И., Лутай Я.М. и др. Эндотелиальная дисфункция у больных с острым инфарктом миокарда: связь с течением заболевания. *Медицина неотложных состояний*. 2016; 1 (72): 31-136 [Parkhomenko A.N., Irkin O.I., Lutai Ya.M. et al. Endothelium dysfunction in patients with acute myocardial infarction: correlation with disease course. *Medicina неотложных состояний*. 2016; 1 (72): 31-136 (In Russ.)].
12. Gensini G. A more meaningful scoring system for determining the severity of coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 1983; 51: 606. DOI: 10.1016/S002-9149(83)20105-2
13. Муслимова З.Ф., Реброва Т.Ю., Афанасьев С.А. и др. 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 Z.F., Rebrova T.Yu., Afanasiev S.A. et al. 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.)]. DOI: 10.15829/1560-4071-2017-10-29-32
14. Kumar A., Mishra S., Kumar P. et al. Association between endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms and risk of ischemic stroke: A meta-analysis. *Neural India*. 2017; 65 (1): 22-34. DOI: 10.4103/0028-3886.198170

13-15 НОЯБРЯ 2020

Опыт, знания, технологии - для рождения новой жизни

ОНЛАЙН
ФОРМАТ

XII МЕЖДУНАРОДНЫЙ КОНГРЕСС КАРМ-2020

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ БЕСПЛОДИЯ. ВРТ: НАСТОЯЩЕЕ И БУДУЩЕЕ

+7 (727) 250 00 11
+7 (776) 250 05 58
karm@medmedia.kz
www.karm.kz
www.npromed.kz
www.medmedia.kz

15. Balci S., Yildiz P., Sucu N. et al. T786C and G894T eNOS Polymorphisms as a Risk Assessment of Coronary Artery Disease. *J Cardiol Curr Res.* 2017; 8 (4): 00290. DOI: 10.15406/jccr.2017.08.00290

16. Ghilardi G., Biondi M.L., DeMonti M. et al. Independent risk factor for moderate to severe internal carotid artery stenosis: T786C mutation of the endothelial nitric oxide synthase gene. *Clin Chem.* 2002; 48 (7): 989–93.

17. Joshaghani H., Salehi A., Samadian E. et al. Association between NOS3 G894T, T-786C and 4a/4b Variants and Coronary Artery Diseases in Iranian Population. *Iran J Public Health.* 2018; 47 (12): 1891–8.

18. Seckin S., Emrah B., Biyik I. et al. 786T/c endothelial nitric oxide synthase gene polymorphism and coronary collateral circulation. *Postepy Hig Med Dosw (Online).* 2016; 70: 80–5. DOI: 10.5604/17322693.1194619

19. Zeng W.P., Zhang R., Li R. et al. 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. DOI: 10.1371/journal.pone.0170964

POSSIBILITIES OF USING THE *rs2070744* POLYMORPHISM OF THE ENDOTHELIAL NITRIC OXIDE SYNTHASE GENE FOR THE IDENTIFICATION OF SEVERE CORONARY ATHEROSCLEROSIS IN YOUNG AND MIDDLE-AGED PATIENTS WITH MYOCARDIAL INFARCTION

E. Shishkina, Candidate of Medical Sciences; Professor **O. Khlynova**, MD, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences; Professor **A. Tuev**, MD

Acad. E.A. Vagner Perm State Medical University, Ministry of Health of Russia

Analysis of genetic predisposition to coronary atherosclerosis in young and middle-aged patients is the subject of an urgent scientific search.

Objective: to study the relationship of the *rs2070744* polymorphic variants of the endothelial nitric oxide synthase (eNOS) gene to the severity of coronary atherosclerosis (CA).

Subjects and methods. Examinations were made in 98 patients with myocardial infarction (MI), including 13 women and 85 men; their median age was 49.01 (44; 55) years. The T786C (*rs2070744*) polymorphism of the eNOS gene was determined by an allele-specific polymerase assay using the test systems manufactured by the OOO «Sintol» (Moscow). The severity of coronary bed lesions was assessed from coronary angiography readings, by calculating the Gensini score. To assess the association of alleles and genotypes with the severity of CA, the odds ratio (OR) was estimated with a 95% confidence interval (CI).

Results. An association was shown between the carriage of the T/C genotype of the eNOS gene and the Gensini score in young and middle-aged patients with MI ($r=0.325$; $p=0.013$). In the group of patients with severe CA (Gensini scores ≥ 33), there were significantly more carriers of the T/C genotype (71.8% versus 35.3%; $p=0.031$; OR=4.67; 95% CI, 1.38–15.37) and the combined T/C + C/C genotype (79.5% versus 47.1%; $p=0.015$; OR=4.36; 95% CI, 1.28–14.9).

Conclusion. The development of severe CA in young and middle-aged patients is genetically determined and associated with the carriage of the T/C and T/C + C/C genotypes of eNOS T786C polymorphism.

Key words: cardiology, polymorphism, genetics, myocardial infarction, endothelial nitric oxide synthase gene, coronary atherosclerosis, young and middle age.

For citation: Shishkina E., Khlynova O., Tuev A. Possibilities of using the *rs2070744* polymorphism of the endothelial nitric oxide synthase gene for the identification of severe coronary atherosclerosis in young and middle-aged patients with myocardial infarction. *Vrach.* 2020; 31 (9): 35–40. <https://doi.org/10.29296/25877305-2020-09-06>