

© Коллектив авторов, 2017  
УДК 612.115.12

Березовская Г.А.<sup>1,2</sup>, Клокова Е.С.<sup>2</sup>, Петрищев Н.Н.<sup>1,2</sup>

## Генетические предикторы возобновления клиники ишемической болезни сердца после чрескожного коронарного вмешательства

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Минздрава России, 197022, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8

<sup>2</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова», 197341, Санкт-Петербург, ул. Акkuratова, 2

Гены тромбообразования и фолатного обмена играют важную роль в развитии и прогрессии ишемической болезни сердца (ИБС). Однако о возможной роли полиморфных маркеров в рецидиве ИБС после чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) известно недостаточно. **Цель исследования:** Оценить роль генетических факторов системы тромбообразования и фолатного обмена (полиморфных маркеров генов *F5*, *F2*, *F13A1*, *PAI1*, *HPA1*, *MTHFR*, *FCB*), в возобновление клиники ИБС после ЧКВ. **Методика:** Исследование проводили с использованием выборки из 90 больных ИБС в возрасте от 40 до 75 лет: 75 пациентов после планового ЧКВ (60 мужчин и 15 женщин) и 15 лиц после экстренного ЧКВ (12 мужчин и 3 женщины). Молекулярно-генетическое исследование было выполнено с помощью комплекта реагентов «Сердечно-сосудистые заболевания СтрипМетод»® (ViennaLab Diagnostics GmbH, Австрия), выявляющие следующие варианты: *F5*, *F2*, *F13A1*, *PAI1*, *HPA1*, *MTHFR*, *FCB*. **Результаты:** В результате исследования была показана ассоциация полиморфного маркера *G103T (Val34Leu)* гена *F13A1* (фактор свертываемости крови 13, субъединица А1) с развитием рецидивирующего состояния ИБС после ЧКВ. Выявлены статистически значимые различия в распределении частот генотипов полиморфного маркера *Val34Leu* гена *F13A1*. Показано, что частота генотипа *Val/Val* у пациентов с осложнениями была выше, чем у пациентов без таковых: 0,700 и 0,400 соответственно ( $\chi^2 = 7,78$ ;  $p = 0,020$ ), при этом генотип *Val/Val* проявил себя как фактор риска развития осложнений: ОШ = 3,50 (95%ДИ 1,37—8,93). При сравнении аллелей выявили, что частота аллеля L у больных с осложнениями была ниже, чем у лиц без таковых: 0,167 и 0,375 соответственно ( $p = 0,004$ ), и носительство аллеля L уменьшало вероятность развития осложнений: ОШ = 0,33 (95%ДИ 0,15—0,72). **Заключение:** Носительство варианта 34V гена *F13A1*, кодирующего А-субъединицу фактора свертывания 13, предрасполагает к возобновлению клинических проявлений ИБС после ЧКВ.

**Ключевые слова:** чрескожное коронарное вмешательство, гены тромбофилий, рестеноз и тромбоз внутри стента, ишемическая болезнь сердца, гемостаз.

**Для цитирования:** Березовская Г.А., Клокова Е.С., Петрищев Н.Н. Генетические предикторы возобновления клиники ишемической болезни сердца после чрескожного коронарного вмешательства. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2017; 61(4): 81—86. DOI: 10.25557/IGPP.2017.4.8527

**Для корреспонденции:** Петрищев Николай Николаевич, доктор мед. наук, проф. каф. патологической физиологии, руководитель Центра лазерной медицины ПСПбГМУ, e-mail: lasmed@yandex.ru

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Поступила:** 18.05.2017

Berezovskaya G.A.<sup>1,2</sup>, Klokova E.S.<sup>2</sup>, Petrishchev N.N.<sup>1,2</sup>

## Genetic predictors for symptoms recurrence in coronary artery disease after percutaneous coronary intervention

<sup>1</sup> I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, Lva Tolstogo Str. 6-8, St. Petersburg 197022, Russia

<sup>2</sup> V.A. Almazov National Medical Research Center, Akkuratova Str. 2, St. Petersburg 197341, Russia

Genes of thrombosis and folate metabolism play an important role in development and progression of coronary artery disease (CAD). However, a possible role of polymorphic markers in CAD relapse following percutaneous coronary intervention (PCI) is not sufficiently understood. **Background.** Reports have indicated an association of genetic factors generally related with thrombophilia and recurrence of symptoms for coronary artery disease (CAD) following a percutaneous coronary intervention (PCI) due to restenosis and in-stent thrombosis. However, the relapse can also be caused by progression of atherosclerosis and endothelial dysfunction in unoperated blood vessels. **Aim:** To assess the role of genetic risk factors in-

involved in thrombosis and folate metabolism (polymorphic markers of *F5*, *F2*, *F13A1*, *PAI1*, *HPA1*, *MTHFR*, and *FCB* genes) in recurrence of CAD symptoms after PCI. **Methods:** The study included 90 patients with CAD aged 40—75; 75 of these patients had undergone elective PCI (60 men and 15 women) and 15 patients — emergency PCI (12 men and 3 women). Molecular genetic tests were performed using a CVD StripAssays® reagent kit (ViennaLab Diagnostics GmbH, Austria) to identify the following genetic variations: *F5*, *F2*, *F13A1*, *PAI1*, *HPA1*, *MTHFR*, and *FCB*. **Results:** The study results showed a significant association of the G103T (*Val34Leu*) polymorphism in the *F13A1* gene with relapses of IHD after PCI. Significant differences were found in genotype distribution frequencies of the *Val34Leu* polymorphism in the *F13A1* gene. The frequency of *Val/Val* genotype was higher in patients with complications than without complications, 0.700 and 0.400, respectively ( $\chi^2 = 7.78$ ,  $p = 0.020$ ). Furthermore, the *Val/Val* genotype can be classified as a risk factor for complications (OR = 3.50; 95% CI, 1.37—8.93). The L allele frequency was lower in patients with complications than in those without complications (0.167 and 0.375, respectively,  $p = 0.004$ ), and carriage of the L allele reduced the likelihood of complications (OR = 0.33; 95% CI 0.15—0.72). **Conclusion:** Carriage of the 34V variant in the *F13A1* gene that encodes the coagulation factor XIII A subunit predisposes to a relapse of CAD symptoms after PCI.

**Key words:** percutaneous coronary intervention, genes of thrombophilia, restenosis and in-stent thrombosis, coronary heart disease, hemostasis.

**For citation:** Berezovskaya G.A., Klokoва E.S., Petrishchev N.N. Genetic predictors in recurrence of coronary artery disease symptoms after percutaneous coronary intervention. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya terapiya. (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal)*. 2017; 61(4): 81—86. (in Russian).

**DOI:** 10.25557/IGPP.2017.4.8527

**For correspondence:** Nikolai N. Petrishchev, doctor of Medical Sciences, professor, Director of Laser Center Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, 6-8, Tolstoy Str. St. Petersburg, 197022, Russian Federation, e-mail: lasmed@yandex.ru

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Acknowledgments.** The study had no sponsorship.

Berezovskaya G.A., <http://orcid.org/0000-0001-7854-5121>

Klokoва E.S., <https://orcid.org/0000-0003-3991-7740>

Petrishchev N.N., <http://orcid.org/0000-0003-4760-2394>

**Received** 18.05.2017

## Введение

Генетические факторы развития сердечно-сосудистых заболеваний изучаются давно и плодотворно как за рубежом [1], так и в нашей стране [2—8].

Среди причин развития осложнений после чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ), одного из наиболее популярных методов лечения ишемической болезни сердца (ИБС), в последние годы рассматривают нарушения гемостаза, в том числе генетически обусловленные [9]. Многофункциональность большинства компонентов системы гемостаза позволяет предположить, что следствием данных нарушений может являться формирование внутри стента как тромбоза, так и рестеноза. В частности, не вызывает сомнения роль полиморфного варианта гена *F5*, кодирующего фактор V, в развитии осложнений после ЧКВ [9], тогда как о роли полиморфного варианта гена *PAI1*, кодирующего ингибитор активатора плазминогена 1, в развитии рестеноза внутри стента однозначного мнения пока нет [10].

В последние годы сохраняется интерес также и к другим причинам наследственных тромбофилий: полиморфным маркерам генов протромбина (*F2*) и ме-

тилететрагидрофолатредуктазы (*MTHFR*) [11], способных повлиять на риск развития осложнений после ЧКВ. А информация о том, что нарушение перфузии миокарда при ИБС ассоциировано с полиморфными маркерами генов *PAI1*,  $\beta$ -полипептидной цепи фибриногена (*FCB*), факторов V, II, XIII [12], позволяет предположить, что данные генетические аномалии могут быть причастны и к развитию осложнений после эндоваскулярных вмешательств.

*Цель исследования* — оценить роль генетических факторов системы тромбообразования и фолатного обмена (полиморфных маркеров генов *F5*, *F2*, *F13A1*, *PAI1*, *HPA1*, *MTHFR*, *FCB*), в возобновлении клиники ИБС после ЧКВ.

## Методика

В исследовании участвовали 90 больных ИБС в возрасте от 40 до 75 лет: 75 пациентов после планового ЧКВ (60 (80%) мужчин и 15 (20%) женщин) и 15 лиц после экстренного ЧКВ (12 мужчин (80%) и 3 (20%) женщины). Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежа-

щей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской Декларации. Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом ФГБУ НМИЦ им. В.А. Алмазова. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие. Инвазивная коронароангиография проводилась всем больным до или одновременно со стентированием коронарных артерий в экстренном или плановом порядке в условиях стационара НМИЦ им. В.А. Алмазова. Повторная коронароангиография проводилась в экстренном порядке больным при возникновении клиники острого коронарного синдрома, а также в плановом порядке в случае возобновления клиники стабильной стенокардии напряжения, положительного результата стресс-эхокардиографии и согласия пациента. В течение всего периода наблюдения, который составил 4 года, удалось отследить судьбу 79 человек (14 экстренных и 65 плановых больных).

Всем пациентам при поступлении в стационар проводили молекулярно-генетическое исследование с помощью комплекта реагентов «Сердечно-сосудистые заболевания СтрипМетод»® (ViennaLab Diagnostics GmbH, Австрия). Данный инновационный метод диагностики основан на мультиплексной полимеразной цепной реакции (ПЦР), мечении ПЦР-продуктов биотином, их гибридизации на тест-стрипе и визуализации с помощью фосфатазы. Использование специфических олигонуклеотидов, закрепленных на тест-стрипе, позволило детектировать следующие генетические варианты генов: *FV* (G1691A), *FV* (H1299R), *F2* (G20210A), *FGV* (-455G>A), *FXIII* (V34L), *PAI-1* (4G/5G), *HPA1* (1a/b), *MTHFR* (C677T), *MTHFR* (A1298C). Кровь у пациентов забирали в пробирки с ЭДТА. Геномную ДНК выделяли из цельной венозной крови твердофазным методом с помощью реагентов, входящих в состав вышеуказанного комплекта, в соответствии с инструкцией производителя. 100 мкл крови инкубировали с раствором для лизиса клеточных мембран, после чего производили сорбцию ДНК с помощью ионообменной смолы «GenXTRACT Resin». Полученный раствор ДНК использовали для постановки ПЦР.

Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью компьютерной программы Statistica 7.0 (StatSoft, США). Различия считали статистически значимыми при уровне значимости  $p < 0,050$ . Для сравнения частот генотипов и аллелей использовали непараметрические методы: критерий  $\chi^2$ , а для малых выборок (меньше 10 наблюдений) — критерий  $\chi^2$  с поправкой Йетса. Отношение шансов (ОШ) рассчитывали с 95% доверительным интервалом (ДИ) по формуле  $ОШ = (a \cdot d) / (b \cdot c)$ , где *a* и *b* — количе-

ство больных, имеющих и не имеющих данный генетический вариант соответственно; *c* и *d* — количество лиц группы сравнения, имеющих и не имеющих данный генетический вариант соответственно.

## Результаты и обсуждение

Анализ результатов наблюдений в течение четырёх лет после ЧКВ позволил установить, что по частоте возникновения рецидивов клиники ИБС статистически значимых различий между группами экстренных и плановых больных не было выявлено. Более половины случаев возобновления клиники ИБС в обеих группах приходилось на первый год наблюдения, что согласуется с результатами других исследований [13].

Результаты анализа генетических вариантов приведены в таблице. Статистически значимые результаты выявлены только полиморфного маркера *G103T* (*Val34Leu*) гена *F13A1* (фактор свертываемости крови 13, субъединица *A1*). Частота генотипа *VV* у пациентов с осложнениями была выше, чем у пациентов без осложнений: 0,700 и 0,400 соответственно ( $\chi^2 = 7,78$ ;  $p = 0,020$ ). При этом генотип *VV* проявил себя как фактор риска развития осложнений, о чём свидетельствует значение  $ОШ = 3,50$  (95%ДИ 1,37—8,93). Напротив, частота аллеля *L* у больных с осложнениями была ниже, чем у лиц без осложнений: 0,167 и 0,375 соответственно ( $p = 0,014$ ). У обследованных нами пациентов носительство аллеля *L* являлось защитным фактором, поскольку уменьшало вероятность развития осложнений:  $ОШ = 0,33$  (95%ДИ 0,15—0,72).

Предотвращение интракоронарных осложнений после ЧКВ является одним из актуальных направлений генетической эпидемиологии. Исследования по выявлению генетических предикторов развития осложнений после эндоваскулярных вмешательств, такие, как GENDER (Genetic Determinants of Restenosis), CAPARES (Coronary AngioPlasty Amlodipine REStenosis Study), RESEARCH, ISAR-STEREO-2 (Strut thickness effect on restenosis outcome), позволили обнаружить ряд генетических вариантов, ассоциированных с развитием рестеноза и тромбоза внутри стента. К их числу относятся варианты генов регуляторов клеточного цикла (*CCNB1*, *p27kip1*, *eNOS*, *MIR-146a*, *TP53*), индукторов воспаления (*IL1B*, *IL1RN*, *IL8*, *IL18*, *TNF $\alpha$* , *CD18*, *CD14*, *ICAM1*, *CX37*), окислительного стресса (*RAGE*, *eNOS*, *HO1*), системы гемостаза (*FV*, *FGV*, *GPX1*, *PAI1*, *P2RY12*), регуляторов обменных процессов (*ALOX5AP*, *VDR*, *ESR1*, *MTHFR*, *ADIPOQ*, *UPC3*, *FBC*, *MMP12*, *ACE*, *AGTR1*) и эпигенетических регуляторов экспрессии генов (*KAT2B*) [1].

Наиболее хорошо изучено влияние гена *PAI-1* на развитие рестеноза внутри стента, хотя результаты этих исследований не всегда сопоставимы. Например, изучение роли данного гена в развитии позднего рестеноза внутри стента у курящих и некурящих пациентов позволило сделать вывод о том, что факт курения у носителей генотипа *5G/5G* способствует значительно повышению риска развития позднего рестеноза внутри стента; генотип *4G/5G*, напротив, снижает этот риск до уровня некурящих пациентов [14]. По мнению других авторов, ассоциация между носительством генотипа *4G/5G* гена *PAI-1* и развитием рестеноза и тромбоза внутри стента отсутствует [15]. Однако подтверждение роли белка *PAI-1* в развитии рестеноза внутри стента, позволяющей использовать оценку активности данного фермента для расчёта риска развития указанного осложнения [16], заставляет усомниться в отсутствии влияния его гена. Данное предположение подтверждают результаты другого исследования, в котором было установлено, что носительство генотипов *4G/5G* и *5G/5G* гена *PAI1* повышает риск развития рестеноза внутри стента у больных в иранской популяции [10].

Поскольку развитие осложнений после ЧКВ (рестеноза и тромбоза внутри стента) протекает с участием компонентов системы гемостаза и элементов стенки атеросклеротически изменённого сосуда, в нашем исследовании были проанализированы частоты носительства вариантов генов, роль которых в указанных процессах обсуждается в настоящее время наиболее активно.

Наши результаты свидетельствуют о том, что обследованные группы различаются только по распределению вариантов *V34L* гена XIII фактора. Известно, что данный вариант обусловлен однонуклеотидной заменой *G103T* в гене, кодирующей *A1*-субъединицу фактора свертываемости крови 13, в результате которой происходит замещение валина на лейцин в позиции 34 белкового продукта гена (*Val34Leu*). Это приводит к снижению прокоагулянтного эффекта

фактора XIII, трансглутаминазной функцией которого обладает только его активная форма (фактор XIIIa), образующаяся путем частичного протеолиза А-субъединицы под действием тромбина с высвобождением «пептида активации» (AP — activation peptide) на последней стадии коагуляционного каскада.

Полученные нами данные, демонстрирующие повышенную частоту генотипа *VV* в группе больных с рецидивами клиники ИБС после ЧКВ, а также повышенную частоту аллеля *L* в группе благоприятного течения послеоперационного периода, согласуются с результатами исследования Gemmati D. et al. (2007) [17]. В данном исследовании было установлено, что частота развития неблагоприятных событий после первичной ЧКВ при инфаркте миокарда (ИМ) в группе носителей генотипа *VV* была в 2 раза выше по сравнению с группой без осложнений. Напротив, среди больных с благоприятным течением послеоперационного периода выше оказалась частота варианта *L*, который, по мнению авторов, способствует повышению выживаемости больных после ИМ [17].

Для активации формы *Leu34Leu* фактора XIII необходимо воздействие меньших доз тромбина, но с более высокой скоростью, чем для «нормальной» формы прокоагулянта *Val34Val* [18]. Установлено, что вследствие этой аминокислотной замены происходит изменение кинетики образования и структуры фибринового сгустка, о чём свидетельствуют результаты тромбоэластографии и электронной микроскопии [18, 19]. Недавно опубликованные данные свидетельствуют также и о том, что увеличение фибринолитической активности фактора XIII связано со способностью замены *V34L* влиять на формирование поперечных сшивок (cross-linking) при формировании прижизненного фибринового сгустка у мышей [20].

Однако, несмотря на то, что в литературе имеется немало данных о протективном действии варианта *34Leu* как для артериальных, так и для венозных тромбозов, пока нет однозначного мнения о роли по-

Таблица

Распределение генотипов и аллелей в обследованных выборках больных ИБС

Полиморфный маркер	Генотип, аллель	Частота генотипа, аллеля (число носителей)		$\chi^2$	p	ОШ	
		С возобновлением клиники ИБС (n = 30)	Без возобновления клиники ИБС (n = 60)			знач.	ДИ95%
<i>F13A1 Val34Leu</i>	<i>Val/Val</i>	0,700 (21)	0,400 (24)	<b>7,78</b>	<b>0,02</b>	<b>3,50</b>	1,37 — 8,93
	<i>Val/Leu</i>	0,267 (8)	0,450 (27)			0,44	0,17 — 1,16
	<i>Leu/Leu</i>	0,033 (1)	0,150 (9)			0,20	0,02 — 1,62
	<i>Val</i>	0,833 (50)	0,625 (75)	<b>8,18</b>	<b>0,004</b>	<b>3,00</b>	1,38 — 6,50
	<i>Leu</i>	0,167 (10)	0,375 (45)			0,33	0,15 — 0,72

лиморфизма *Val34Leu* фактора XIII в развитии тромботических осложнений [21, Капустин С.И., 2006]. Например, необъяснимым остаётся факт высокой транскламиназной активности фактора XIII у больных ИМ [22].

Опубликованные по результатам исследования GENDER данные свидетельствуют о том, что Leiden-полиморфизм гена фактора V (1691 G->A), хорошо известный фактор риска венозных тромбозов, способен даже уменьшить риск развития рестеноза внутри стента [23]. В связи с этим было высказано предположение о том, что влияние указанного полиморфизма на снижение риска развития рестеноза внутри стента может быть связано с наличием не связанных с гемостазом эффектов у протеина C, активность которого возрастает у носителей мутации FV Leiden [9].

Результаты исследований отечественных учёных А.А. Дашковой и Г.А. Чумаковой [24] демонстрируют наличие взаимосвязи носительства определённых вариантов генов системы гемостаза и фолатного цикла с развитием рестенозов у пациентов с ИБС после ЧКВ. В частности, было установлено, что носительство генотипа GA и аллеля A гена *F2 (20210G/A)*, генотипа GA и аллеля A гена *FV (Arg506Gln)*, генотипа 4G/4G и аллеля 4G гена *SERPINE1 (675 4G/5G)*, а также аллеля T гена *MTHFR (C677T)* у мужчин, подвергшихся ангиопластике со стентированием коронарных артерий стентами без лекарственного покрытия, увеличивает риск развития рестеноза коронарных артерий в течение первого года после вмешательства [24]. Однако в нашем исследовании не было выявлено связи между возобновлением клиники ИБС после ЧКВ и носительством вышеуказанных генетических вариантов.

Таким образом, полученные нами данные свидетельствуют о том, что рецидивы ИБС связаны не только с изменением анатомии коронарного кровотока, но и с генетическими особенностями индивидуума. Генетическая предрасположенность к возобновлению клинических проявлений ИБС после ЧКВ обусловлена как наличием мутаций в генах, кодирующих образование факторов свёртывания, так и с отсутствием генетических вариантов, обладающих защитным эффектом, что свидетельствует о необходимости продолжения исследований в этой области.

## References

1. Dai X., Wiernek S., Evans J.P. et al. Genetics of coronary artery disease and myocardial infarction. *World J Cardiol.* 2016; 8 (1):1-23. doi:10.4330/wjc.v8.i1.1.
2. Nikitin A.G., Chudakova D.A., Spitsina E.V. et al. Association of GNB3 gene C825T polymorphism with coronary heart disease. *Genetika.* 2007; 43 (8): 1129-33. (in Russian)

3. Kulikov I.V., Lozhkina N.G., Maksimov V.N. et al. Genetic markers of the severity of coronary artery in patients with acute coronary syndrome. *Byulleten' SO RAMN* 2013, 33(4): 65-69. (in Russian)

4. Shesternja P.A., Nikulin S.Y., Shulman V.A. et al. Genetic predictors of myocardial infarction in subjects of young age. *Kardiologiya. (Rus)* 2013; 53 (7): 4-8. (in Russian)

5. The genetic passport — the basis of individual and predictive medicine / Ed. VS Baranov. — SPb.: Publishing house of the N-L, 2009. — 528 p.

6. Golubenko M.V., Stepanov V.A., Makeeva O.A. et al. DNA chip for the study of the structure of hereditary predisposition to cardiovascular disease. *Molekuljarno- biologicheskie tehnologii v medicinskoj praktike* 2009; 13: 42-49. (in Russian)

7. Sukhinina TS, Shakhnovich RM, Barsova RM et al. Value of allele gene polymorphism of the inflammation system for prognosis of patients with myocardial infarction. *Kardiologiya.* 2012; 52 (3):15-22. (in Russian)

8. Zykov M.V., Zykova D.S., Kashtalov V.V. et al. The prognostic value of peripheral arteries diseases in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Ateroskleroz.* 2012; 8 (1): 14-21. (in Russian)

9. Pons D., Monraats P.S., de Maat M.P. et al. The influence of established genetic variation in the haemostatic system on clinical restenosis after percutaneous coronary interventions. *Thromb Haemost.* 2007; 98(6):1323-28. doi:10.1160/TH07-04-0301

10. Aslanabadi N., Monfaredan A., Niaei G. et al. Plasminogen activator inhibitor-1 4G/5G polymorphism and restenosis events after coronary stent placement in Iranian Azari patients. *Ulutas Gen Res J.* 2016; 1(1): 11-17. doi: 10.5455/ugrj.20160210063642.

11. Zavalloni D., Presbitero P., Lodigiani C. et al. Prevalence of inherited thrombophilia in patients with documented stent thrombosis. *Circ J.* 2012; 76(8):1874-79. doi: 10.1253/circj.CJ-11-1358

12. Satra M., Samara M., Wozniak G. et al. Sequence variations in the FII, FV, F13A1, FGB and PAI-1 genes are associated with differences in myocardial perfusion. *Pharmacogenomics.* 2011; 12(2):195-203. doi: 10.2217/pgs.10.180.

13. Kufner S., Cassese S., Valeskini M. et al. Long-Term Efficacy and Safety of Paclitaxel-Eluting Balloon for the Treatment of Drug-Eluting Stent Restenosis: 3-Year Results of a Randomized Controlled Trial. *JACC Cardiovasc Interv.* 2015; 8(7):877-84. doi: 10.1016/j.jcin.2015.01.031.

14. Ortlepp JR., Hoffmann R., Killian A., Lauscher J., Merkelbach-Brese S., Hanrath P. The 4G/5G promotor polymorphism of the plasminogen activator inhibitor-1 gene and late lumen loss after coronary stent placement in smoking and nonsmoking patients. *Clin Cardiol.* 2001; 24(9):585-91.

15. Bottiger C., Koch W., Lahn C., Mehili J., von Beckerath N., Schomig A., Kastrati A. 4G/5G polymorphism of the plasminogen activator inhibitor-1 gene and risk of restenosis after coronary artery stenting. *Am Heart J.* 2003; 146(5):855-61.

16. Katsaros K.M., Speidl W.S, Kastl SP, Zorn G., Huber K., Maurer G., Glogar D., Wojta J., Christ G. Plasminogen activator inhibitor-1 predicts coronary in-stent restenosis of drug-eluting stents. *J Thromb Haemost.* 2008 Mar; 6(3):508-13. doi: 10.1111/j.1538-7836.2007.02884.x.

17. Gemmati D., Federici F, Campo G, Tognazzo S, Serino ML, De Mattei M, Valgimigli M, Malagutti P, Guardigli G, Ferraresi P, Bernardi F, Ferrari R, Scapoli GL, Catoz-

zi L. Factor XIII A-V34L and factor XIII B-H95R gene variants: effects on survival in myocardial infarction patients. *Mol Med.* 2007 Jan-Feb; 13(1-2):112-20.

18. Ariens R.A.S., Philippou H., Nagaswami C. et al. The factor XIII V34L polymorphism accelerates thrombin activation of factor XIII and affects cross-linked fibrin structure. *Blood.* 2000; 96: 988-995.

19. Schroeder V., Chatterjee T., Kohler H.P. Influence of blood coagulation factor XIII and FXIII Val34Leu on plasma clot formation measured by thromboelastography. *Thromb. Res.* 2001; 104: 467-74.

20. Duval C., Ali M., Chaudhry W.W. et al. Factor XIII A-Subunit V34L Variant Affects Thrombus Cross-Linking in a Murine Model of Thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2016 Feb;36(2):308-16. doi: 10.1161/ATVBAHA.115.306695.

21. Kapustin S.I. Hereditary thrombophilia as a polygenic pathology. *Tromboz, Gemostaz i Reologia.* 2006; 2 (26): 24-34.

22. Bray P.F. Integrin polymorphisms as risk factors for thrombosis. *Thromb. Haemost.* 1999; 82: 337- 44.

23. Verschuren J.J.W., Trompet S., Postmus I. Systematic Testing of Literature Reported Genetic Variation Associated with Coronary Restenosis: Results of the GENDER Study. *PLoS One.* 2012; 7(8): e42401. doi: 10.1371/journal.pone.0042401

24. Dashkova A.A., Chumakov G.A. The role of polymorphisms of some genes hemostasis systems and folate cycle in the occurrence of restenosis in patients with chronic coronary heart disease after coronary stenting. *Vestnik Rossijskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta.* 2012, 1:115-116.

### Сведения об авторах:

Березовская Гелена Анатольевна — канд. мед. наук, ассистент кафедры факультетской терапии ПСПбГМУ им. И.П. Павлова, ст. науч. сотр. НИЛ ОКС НМИЦ им. В.А. Алмазова, e-mail: berezovgel@mail.ru.

Клокова Елена Сергеевна — науч. сотр. НИЛ УЗМИ НМИЦ им. В.А. Алмазова. e-mail: el-se-k@mail.ru

Петрищев Николай Николаевич — доктор мед. наук, проф. каф. патологической физиологии, руководитель Центра лазерной медицины ПСПбГМУ им. академ. И.П. Павлова. e-mail: lasmed@yandex.ru