

Ассоциация полиморфизма генов ферментов антиокислительной системы с процессом рестенозирования после коронарного стентирования

Ю.А. Шувалова, А.Н. Мешков, А.И. Каминный, А.Н. Самко, Р.О. Широков,
Д.В. Стамбольский, В.В. Кухарчук

ФГУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Росздрава. Москва, Россия

Antioxidant system gene polymorphism and restenosis risk after coronary stenting

Yu.A. Shuvalova, A.N. Meshkov, A.I. Kaminsky, A.N. Samko, R.O. Shirokov,
D.V. Stambolsky, V.V. Kukharchuk

Russian Cardiology Scientific and Clinical Complex, Federal Agency on High Medical Technologies. Moscow, Russia

Цель. Изучить связи генотипов четырех полиморфизмов генов трех антиокислительных ферментов (гена каталазы, параоксоназы и эндотелиальной синтазы оксида азота) с развитием рестеноза после стентирования коронарных артерий (СКА).

Материал и методы. В исследование включены пациенты мужского пола, страдающие ишемической болезнью сердца (ИБС) со стабильной стенокардией, имеющие ангиографически документированный стеноз одной или двух магистральных КА выраженностью не менее 70 %, перенесшие СКА с использованием непокрытого стента и контрольную коронароангиографию через 6 месяцев. Ангиографический рестеноз определяли как сужение КА ≥ 50 % в диаметре в месте стентирования. У всех пациентов были определены генотипы полиморфизмов -262 C/T гена *CAT*, L55M и Q192R гена *PON*, E298D гена *eNOS*.

Результаты. В исследовании участвовал 101 пациент, рестеноз выявлен у 44. Полиморфизм E298D гена *eNOS* ассоциирован с развитием рестеноза в стенте. У носителей D аллеля риск развития рестеноза был выше ($p=0,008$). Сочетание генотипов LM/QQ полиморфизмов L55M и Q192R гена *PON* встречалось практически в 2 раза чаще в группе рестеноза – 41 % vs 21 % ($p=0,044$).

Заключение. Генотипирование по полиморфизму E298D гена *eNOS* и полиморфизмам L55M и Q192R гена *PON* может применяться для стратификации риска развития рестеноза после СКА у российских пациентов.

Ключевые слова: коронарное стентирование, генетические факторы риска, рестеноз, каталаза, параоксоназа, эндотелиальная синтаза оксида азота.

Aim. To study the links between four polymorphisms of three antioxidant enzymes (catalase, paraoxonase, endothelial NO synthase) and restenosis risk after coronary artery stenting (CAS).

Material and methods. The study included male patients with coronary heart disease (CHD), stable angina and angiographically verified stenosis of one or two main CA $\geq 70\%$, after intracoronary CAS with non-eluting stents and control coronary angiography 6 months later. Angiographical stenosis was determined as local reduction in CA diameter $\geq 50\%$. In all participants, -262 C/T polymorphism of *CAT* gene, L55M and Q192R polymorphisms of *PON* gene, and E298D polymorphism of *eNOS* gene were identified.

Results. The study included 101 patients, and restenosis was diagnosed in 44%. E298D polymorphism of *eNOS* gene was associated with stent restenosis. In D allele carriers, restenosis risk was higher ($p=0,008$). The combination of LM/QQ genotypes for L55M and Q192R polymorphisms of *PON* gene was twice as prevalent in restenosis group: 41% vs. 21% ($p=0,044$).

Conclusion. Genotyping on E298D polymorphism of *eNOS* gene and L55M and Q192R polymorphisms of *PON* gene could be used for post-CAS restenosis risk stratification in Russian patients.

Key words: Coronary artery stenting, genetic risk factors, restenosis, catalase, paraoxonase, endothelial NO synthase.

С момента введения в практику в 1977г, чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика (ТБКА) быстро развивалась и успешно используется при лечении пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС). Однако рестенозы коронарных артерий (КА) остаются главным ограничением эффективности этого метода и встречаются в 32–57 % случаев к 6 месяцу после исходно успешной ТБКА [1]. Применение интракоронарных стентов сократило количество рестенозов в КА по сравнению с ТБКА, как показано в исследованиях STRESS (Stent Restenosis Study) [1] и BENESTENT (Belgium – Netherlands Stent Study) [2]. Тем не менее, рестенозирование в стенте встречается в 10–40 % случаев, и его механизмы до конца не ясны [3]. Рестенозирование в стенте – это многофакторный процесс, включающий комплекс эндотелиальных и воспалительных реакций, что обуславливает интерес исследователей, изучающих различные гены и их полиморфизмы, вероятно вовлеченные в развитие рестеноза после интракоронарного стентирования.

Окислительный стресс (ОС) играет важную роль в патофизиологии сосудистых болезней, таких как гипертония, атеросклероз и рестеноз после ангиопластики. Активные формы кислорода (АФК) участвуют в процессах роста, апоптоза и миграции сосудистых гладкомышечных клеток (ГМК), модуляции функции эндотелия, включая эндотелий-зависимую дилатацию, и в модификации внеклеточного матрикса [4]. ОС в сосудистой стенке развивается сразу после ее повреждения, и его признаки сохраняются как на стадиях тромбообразования и воспаления, так и на стадиях пролиферации и миграции ГМК [5]. АФК могут индуцировать дисфункцию эндотелия и активацию макрофагов и, как следствие, высвобождение цитокинов и факторов роста, которые стимулируют ремоделирование матрикса и пролиферацию ГМК. Накопление нового экстрацеллюлярного матрикса и ГМК приводит к формированию неоинтимы, отвечающей за уменьшение просвета сосуда после установки стента и вносящей вклад в процесс рестенозирования после баллонной ангиопластики (БАП).

В настоящем исследовании изучали связь генотипов четырех полиморфизмов генов трех антиокислительных ферментов (АОФ) – гена каталазы – *CAT*, параоксоназы – *PON* и эндотелиальной синтазы оксида азота – *eNOS*, с развитием рестеноза после стентирования КА (СКА) непокрытыми стентами. В гене *CAT* описан полиморфный участок -262 С/Т – замена цитозина (С) на тимин (Т) в нуклеотиде 262 промотерного региона. При наличии такой замены продуцируется меньше фермента каталазы (*CAT*) [6]. В гене *PON-1* изучали два полиморфных участка: L55M – замена тимина (Т) на аденин (А) в 55 кодоне дезоксирибонуклеиновой

кислоты (ДНК), что влечет замену аминокислоты лейцина на метионин в 55-м положении молекулы фермента и Q192R – замена аденина (А) на гуанин (Т) в 192 нуклеотиде ДНК и аминокислоты глутамин на аргинин в 192-м положении молекулы белка. При наличии полиморфизма L55M продуцируемый фермент параоксоназа-1 (*PON-1*) характеризуется более низкой активностью [7,8]. Однако данные о влиянии полиморфизма Q192R на активность *PON-1* противоречивы [8–10]. Был проведен дополнительный анализ сочетания наследования этих двух полиморфизмов гена *PON-1*. В гене *eNOS* описан полиморфный участок E298D (*Glu298Asp eNOS*) – замена гуанина (G) на тимин (Т) в нуклеотиде 298 гена *eNOS*, что приводит к замене аминокислоты глутамин на аспарагин в 298 позиции молекулы белка. При наличии такой замены продуцируемый фермент *eNOS* характеризуется меньшей активностью [11]. Ранее была показана связь этих полиморфизмов с возникновением ИБС, артериальной гипертонии (АГ) и их осложнений, развитием рестеноза в стенте и рестеноза после БАП в популяциях стран Западной Европы, Северной Америки и Японии [12–17]. Однако для российской популяции подобных исследований не проводилось, что и обуславливает актуальность выполнения работы.

Было выявлено: ассоциация полиморфизма E298D гена *eNOS* (*Glu298Asp eNOS*) с развитием рестеноза в стенте через 6 месяцев после СКА и повышение частоты распространения сочетания генотипов LM/QQ полиморфизмов L55M и Q192R гена *PON-1* в группе пациентов с рестенозом. Полиморфизм -262 С/Т гена *CAT* не был ассоциирован с рестенозом.

Материал и методы

Пациенты и протокол исследования. В исследование включены пациенты мужского пола, страдающие ИБС со стабильной стенокардией, имеющие ангиографически документированный стеноз одной или двух магистральных КА выраженностью не менее 70 %, перенесшие интракоронарное СКА с использованием непокрытого стента и контрольную коронароангиографию (КАГ) через 6 месяцев. В исследование не включали пациентов с нестабильной стенокардией, инфарктом миокарда (ИМ) и инсультом, перенесенными менее чем за 6 месяцев до начала исследования, тяжелыми сердечной недостаточностью, нарушениями ритма и проводимости, семейными формами гиперхолестеринемии и гипертриглицеридемии, сахарным диабетом (СД) 1 типа или декомпенсированным СД 2 типа (СД-2), онкологическими заболеваниями, печеночной и почечной недостаточностью. Больные до и после инвазивного вмешательства получали стандартную терапию в комбинации с клопидогрелом и статинами.

Ангиографический анализ. ТБКА со стентированием выполняли по стандартному методу [18] с использованием аппаратуры “Goroscop 33” фирмы Siemens (Германия). Контрастирование дилатированного участка

Таблица 1

Клинико-ангиографическая характеристика больных, включенных в исследование

Показатели	Все больные (n=101)	Группа рестеноза (n=44)	Группа без рестеноза (n=57)	(p) различия между группами
Возраст	57 (52; 62)	56,5 (32; 76)	58 (53; 62)	0,4
ИМ в анамнезе	61 (60 %)	28(64 %)	33 (58 %)	0,68
АГ	59 (58 %)	25(57 %)	34(60 %)	0,84
СД-2	9 (9 %)	4 (9 %)	5 (9 %)	0,75
Нарушение углеводного обмена	12 (12 %)	4 (9 %)	8 (14 %)	
Курение:				
- курит	22 (22 %)	9 (21 %)	13 (23 %)	0,77
- бросил	24 (24 %)	12 (27 %)	12 (21 %)	
- не курит	55 (54 %)	23 (52 %)	32 (56 %)	
ОХС (моль/л)	4,88 (95 % ДИ: 4,7–5,07)	4,8 (95 % ДИ: 4,5–5,2)	4,92 (95 % ДИ: 4,7–5,1)	0,29
ХС ЛНП (моль/л)	3,08 (95 % ДИ: 2,9–3,24)	3,08 (95 % ДИ: 2,8–3,35)	3,09 (95 % ДИ: 2,9–3,26)	0,75
Артерия:				
- ПКА	35 (35 %)	14 (32 %)	21 (37 %)	0,53
- ПНА	52 (51 %)	22 (50 %)	30 (53 %)	
- ОА	14 (14 %)	8 (18 %)	6 (10 %)	
Должный D артерии (мм)	2,8 (95 % ДИ: 2,7–2,92)	2,84 (95 % ДИ: 2,67–3,0)	2,78 (95 % ДИ: 2,6–2,95)	0,63
Минимальный D исходно (мм)	1,03 (0,78; 1,43)	0,89 (0,7; 1,43)	1,07 (0,89; 1,44)	0,1
Стеноз исходно (%)	83 (78; 91)	86,5 (80; 93,5)	80,8 (78,15–83,46)	0,08
Длина стента (мм)	18 (12; 22)	18 (15; 28)	13 (9; 18)	0,09
Минимальный D после вмешательства (мм)	2,47 (95 % ДИ: 2,36–2,6)	2,5 (95 % ДИ: 2,36–2,7)	2,43 (95 % ДИ: 2,3–2,57)	0,44
Стеноз остаточный (%)	23 (14; 32)	22,5 (15; 30,5)	23 (14; 32)	0,96

Примечание: АГ – артериальная гипертония; ОХС – общий холестерин; ХС ЛНП – холестерин липопротеинов низкой плотности; ПКА – правая КА; ПНА – передняя нисходящая КА; ОА – КА; D – диаметр.

проводилось с визуализацией минимум в 2 ортогональных проекциях. Контрольную КАГ каждому пациенту выполняли через 6 месяцев после СКА с использованием той же аппаратуры, съемка проводилась в тех же проекциях. Ангиографический рестеноз определяли как сужение КА $\geq 50\%$ в диаметре в месте стентирования через 6 месяцев после вмешательства. Полученные ангиограммы оценивали, используя систему компьютерного анализа Axiom Artis (Siemens, Германия). Если у одного пациента вмешательство производили на двух сегментах КА, то в анализ включали сегмент с более неблагоприятной динамикой изменения просвета.

Генетическое исследование. Геномную ДНК выделяли из образцов цельной крови [19]. Фрагменты соответствующих генов амплифицировали с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР), используя ранее описанные условия [20–22]. Затем ПЦР-продукт инкубировали при 37°C с рестриктазой SmaI для полиморфизма -262 С/Т гена *CAT*, с рестриктазой HinI II для полиморфизма L55M гена *PON-1*, с рестриктазой BspPI для полиморфизма Q192R гена *PON-1*, и с рестриктазой MboI для полиморфизма E298D гена *eNOS*. Продукты рестрикции анализировали электрофорезом в 2,5 % агарозном геле, содержащем 1 мкг/мл бромистого этидия. Размер фрагментов определяли с помощью стандарта массы 50 bp.-Ladder фирмы Fermentas. Присутствие наиболее распространенного С-аллеля гена *CAT* выявляли по наличию двух фрагментов длиной 30 и 155 пар

нуклеотидов, в то время как замена С на Т приводила к исчезновению сайта рестрикции, и длина фрагмента составляла 185 п.н. М-аллель L55M гена *PON-1* содержит сайт рестрикции, и обнаруживался по наличию двух фрагментов длиной 44- и 126 п.н., L-аллель сайта рестрикции не содержит, длина фрагмента – 170 п.н. R-аллель гена Q192R гена *PON-1* содержит сайт рестрикции, и обнаруживался также по наличию двух фрагментов длиной 33- и 66 п.н., Q-аллель сайта рестрикции не содержит, определяется один фрагмент длиной 99 п.н. D-аллель гена *eNOS* содержит сайт рестрикции, и обнаруживался по наличию двух фрагментов длиной 87- и 119 п.н., E-аллель сайта рестрикции не содержит, длина фрагмента – 206 п.н.

Статистический анализ. При статистической обработке результатов исследований использовали пакет статистических программ STATISTICA 6.0. Соответствие полученных частот генотипов распределению Харди-Вайнберга определяли с помощью критерия Фишера. При сравнении групп по количественному признаку применяли параметрический (t-критерий Стьюдента) и непараметрический (критерий Манна-Уитни) методы. При сравнении групп по качественному признаку использовался критерий χ^2 и точный критерий Фишера (для бинарных признаков). Параметры с нормальным распределением признака представлены в виде среднего значения и доверительного интервала (Mean; 95 % CI), имеющие отличное от нормального распределение при-

Таблица 2

Распределение генотипов полиморфизмов CAT 262 C/T, PON Q192R и eNOS

Полиморфизмы генов	Все больные (n=101)	Группа рестеноза (n=44)	Группа без рестеноза (n=57)	(p) различия между группами
<i>CAT</i> 262 C/T				
- CC	59 (58 %)	22 (50 %)	37 (65 %)	0,16
- CT	32 (32 %)	19 (43 %)	13 (23 %)	0,52
- TT	10 (10 %)	3 (7 %)	7 (12 %)	
- аллель C	150 (74 %)	63 (72 %)	87 (76 %)	
- аллель T	52 (26 %)	25 (28 %)	27 (24 %)	
<i>PON</i> L55M				
- LL	43 (43 %)	15 (34 %)	28 (49 %)	0,2
- LM	45 (44 %)	24 (55 %)	21 (37 %)	0,38
- MM	13 (13 %)	5 (11 %)	8 (14 %)	
- аллель L	131 (65 %)	54 (61 %)	77 (68 %)	
- аллель M	71 (35 %)	34 (39 %)	37 (32 %)	
<i>PON</i> Q192R				
- QQ	58 (59 %)	30 (68 %)	28 (52 %)	0,15
- QR	37 (38 %)	13 (30 %)	24 (44 %)	0,17
- RR	3 (3 %)	1 (2 %)	2 (4 %)	
- аллель Q	153 (78 %)	73 (83 %)	80 (74 %)	
- аллель R	43 (22 %)	15 (17 %)	28 (26 %)	
<i>eNOS</i> E298D				
- EE	61 (60 %)	20 (45,5 %)	41 (72 %)	0,008
- ED	32 (32 %)	20 (45,5 %)	12 (21 %)	0,02
- DD	8 (8 %)	4 (9 %)	4 (7 %)	
- аллель E	154 (76 %)	60 (68 %)	94 (82 %)	
- аллель D	48 (24 %)	28 (32 %)	20 (18 %)	

знака — в виде медианы, нижнего и верхнего квартилей (Med; (LQ; HQ)). Статистически достоверными считали различия при $p < 0,05$.

Результаты

В исследование был включен 101 пациент с ИБС в возрасте 29–76 лет. Остаточный стеноз после вмешательства у включенных в исследование больных в среднем составил 23 % (14; 32). Через 6 месяцев после ТБКА со стентированием рестеноз был выявлен у 44 пациентов (43,5 %). По клиническим параметрам и ангиографическому статусу группы не имели статистически достоверных различий. Клинико-ангиографические данные пациентов, включенных в исследование, представлены в таблице 1.

У всех пациентов были определены генотипы полиморфизмов -262 C/T гена *CAT*, L55M и Q192R гена *PON*, E298D гена *eNOS* (таблица 2). Распределение генотипов всех четырех полиморфизмов в группах пациентов с рестенозом и без рестеноза подчинялось закону Харди-Вайнберга. Учитывая, что число гомозигот с минорным аллелем в полиморфизмах -262 C/T гена *CAT*, Q192R гена *PON* и E298D гена *eNOS* было незначительным, для статистических расчетов этих полиморфизмов пациенты-гомозиготы по минорному аллелю объединялись в одну группу с гетерозиготами. Носители минорного аллеля (D) полиморфизма E298D чаще встречались в группе пациентов с рестенозом — 54,5 % vs 28 % ($p=0,008$) по сравнению с группой без

рестеноза. Отношение шансов (ОШ) развития рестеноза у носителей D аллеля было 1,9; 95 % доверительный интервал (ДИ): 1,18–3,19. Для других изученных полиморфизмов (-262 C/T гена *CAT*, L55M и Q192R гена *PON*) статистически значимых различия распределения генотипов между группами с рестенозом и без рестеноза отсутствовали (таблица 2).

Анализ клинико-ангиографических особенностей носителей минорного аллеля по сравнению с носителями дикого генотипа EE представлен в таблице 3. У носителей минорного аллеля отмечался более неблагоприятный ангиографический статус исходно (минимальный диаметр КА и степень стенозирования) и через 6 месяцев после стентирования (степень стенозирования), однако статистическая достоверность выявлена только по частоте рестеноза, которая в группе носителей минорного аллеля была практически в 2 раза выше — 60 % vs 33 % ($p=0,008$).

Также было проанализировано распределение сочетания генотипов полиморфизмов L55M и Q192R гена *PON-1* в группах пациентов с рестенозом и без рестеноза (рисунок 1). В группе без рестеноза чаще встречалось сочетание генотипов LL/QR, чем в группе с рестенозом — 31 % и 16 % соответственно, однако разница между группами была статистически недостоверна. Сочетание генотипов LM/QR встречалось практически в 2 раза чаще в группе рестеноза — 41 % vs 21 % ($p=0,044$). Сочетания генотипов LM/RR, MM/QR и MM/RR в группах больных отсутствовали.

Таблица 3

Клиническая и ангиографическая характеристика пациентов группы гомозиготного генотипа E298D гена eNOS и группы носителей минорного аллеля

Показатели	EE генотип (n=61)	ED+DD генотип (n=40)	(p) различия между группами
Возраст средний	56,9	55,9	0,92
ИМ в анамнезе	36 (59 %)	25 (62,5 %)	0,84
АГ	32 (52,5 %)	27 (67,5 %)	0,15
СД-2	4 (7 %)	5 (12,5 %)	0,8
Нарушение углеводного обмена	8 (13 %)	4 (10 %)	
Курение:			
-курит	12 (20 %)	10 (25 %)	0,24
-бросил	31 (51 %)	24 (60 %)	
-не курит	18 (29 %)	6 (15 %)	
ОХС (моль/л)	5,0	4,7	0,94
ХС ЛНП (моль/л)	3,17	2,95	0,1
Артерия:			
-ПКА	20 (33 %)	15 (37,5 %)	0,81
-ПНА	33 (54 %)	19 (47,5 %)	
-ОА	8 (13 %)	6 (15 %)	
Должный D артерии (мм)	2,8	2,81	0,85
Минимальный D исходно (мм)	1,11	0,93	0,07
Стеноз исходно (%)	82	86	0,07
Длина стента (мм)	17,5	17,3	0,92
Минимальный D после вмешательства (мм)	2,49	2,43	0,81
Стеноз остаточный (%)	20,1	24,4	0,15
Минимальный D через 6 месяцев (мм)	2,04	1,81	0,13
Δ D (мм)	0,45	0,62	0,19
Стеноз через 6 месяцев (%)	44,1	53,5	0,08
Δ стеноза (%)	24	29	0,36
рестеноз	20 (33 %)	24 (60 %)	0,008

Примечание: АГ – артериальная гипертензия; ОХС – общий холестерин; ХС ЛНП – холестерин липотропинов низкой плотности; ПКА – правая КА; ПНА – передняя нисходящая КА; ОА – огибающая КА; D – диаметр; Δ D – разница между минимальным D артерии после вмешательства и минимальным D через 6 месяцев; Δ стеноза – разница между стенозом через 6 месяцев после вмешательства и остаточным стенозом.

Обсуждение

ОС участвует на всех этапах процесса рестенозирования: тромбообразования, воспаления и неоинтимальной гиперплазии [5]. Липопероксиды и другие АФК являются важным фактором в регуляции сигналов роста ГМК и воспалительного ответа на повреждение сосуда [4]. Доказательством значительного влияния ОС на процессы рестенозирования служит тот факт, что из всего многообразия клинических факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний только СД-2 является предиктором рестеноза после стентирования [3,23]. Известно, что у больных СД происходит интенсификация перекисного окисления липидов (ПОЛ), о чем свидетельствует накопление значительных концентраций малонового диальдегида (вторичного продукта ПОЛ) в плазме крови больных, при этом антиокислительная активность плазмы у больных СД-2 была значительно ниже [24]. АОФ служат основной защитой организма от ОС. В свою очередь активность ферментов и их количество в плазме крови может быть генетически обусловлено. Учитывая

это, в настоящем исследовании изучалась связь полиморфизмов генов АОФ (CAT, PON-1 и eNOS) с развитием рестеноза после СКА.

Полиморфизм E298D гена *eNOS* был ассоциирован с риском развития рестеноза в стенте (ОШ=1,9; 95 % ДИ: 1,18–3,19). Эти данные согласуются с полученными ранее: так в исследовании, проведенном у 226 пациентов с ИБС и СКА, риск развития рестеноза у носителей D аллеля был выше (ОШ=1,88; 95 % ДИ: 1,01–3,51; p=0,043); в другой работе D аллель являлся независимым предиктором развития рестеноза (ОШ=3,09; p=0,036) [16,17]. Известно, что eNOS – один из ключевых ферментов в синтезе оксида азота (NO), который, в свою очередь, являясь вазодилататором, ингибирует рост ГМК, предотвращает агрегацию тромбоцитов и тормозит адгезию лейкоцитов к сосудистой стенке [25,26]. Также известно, что D аллель уменьшает уровень эндотелиальной NO синтазы [11].

Ассоциации других полиморфизмов -262 C/T гена *CAT*, L55M и Q192R гена *PON-1* с развитием рестеноза получено не было. Однако при дополни-

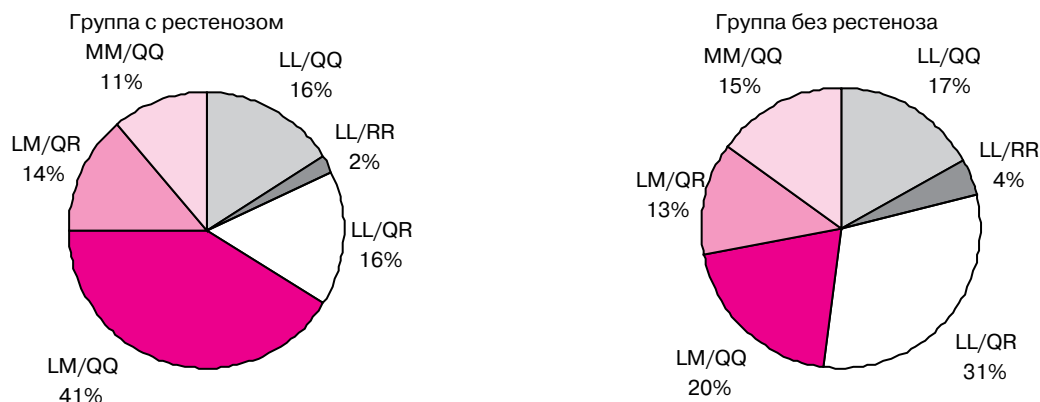


Рис. 1 Распределение генотипов полиморфизмов L55M и Q192R гена PON-1 у пациентов в группах с рестенозом и без рестеноза.

тельном анализе сочетания наследования генотипов, изученных полиморфизмов гена *PON-1*, обнаружено достоверное повышение частоты сочетания генотипов LM/QR в группе больных с рестенозом по сравнению с группой без рестеноза — 41 % vs 21 % ($p=0,044$). Имела место тенденция к повышению частоты сочетания генотипов LL/QR в группе без рестеноза — 31 % vs 16 %, однако данные различия не были статистически достоверными. Это косвенно свидетельствует о негативном влиянии M55-аллеля на развитие рестеноза, и, напротив, R192-аллель может обладать протективным действием. В настоящее время исследований влияния этих полиморфизмов на развитие рестеноза после СКА не проводилось. R-аллель полиморфизма Q192R гена *PON-1* увеличивал риск рестеноза после БАП у женщин (ОШ=2,2; 95 % ДИ: 1<3–3,7; $p=0,0033$) у мужчин ассоциации полиморфизма Q192R гена *PON-1* выявлено не было [14]. *PON-1* тесно взаимосвязана с липопротеинами высокой плотности (ЛВП), содержащими аполипротеин

(апо) А-I, и обеспечивает их антиокислительные свойства посредством предупреждения накопления липопероксидов [27]. Однако данные о влиянии полиморфизмов L55M и Q192R гена *PON-1* на активность PON-1, развитие ИБС и сердечно-сосудистую смертность противоречивы. Было показано, что у носителей M55 и Q192 аллелей отмечается более низкая активность PON-1 и более высокий риск сердечно-сосудистой смертности [7–9]. Напротив, в других исследованиях были получены прямо противоположные результаты — у носителей L55 и R192 аллелей риск развития ИБС и степень выраженности атеросклероза были выше [10,28–30].

Заключение

Полученное в исследовании генотипирование по полиморфизму E298D гена *eNOS* и полиморфизмам L55M и Q192R гена *PON-1* может применяться для стратификации риска развития рестеноза после СКА у российских пациентов.

Литература

1. Fischman DL, Leon MB, Baim DS, et al. A randomized comparison of coronary — stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. Stent Restenosis Study Investigators. N Engl J Med 1994; 331: 496–501.
2. Serruys PW, de Jaegere P, Kiemeneij F, et al. A comparison of balloon-expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. Benestent Study Group. N Engl J Med 1994; 331: 489–95.
3. Lowe HC, Oesterle SN, Khachigian LM. Coronary In-Stent Restenosis: Current Status and Future Strategies. JACC 2002; 39: 183–93.
4. Fortuno A, San Jose G, Moreno MU, et al. Oxidative stress and vascular remodelling. Exp Physiol 2005; 90(4): 457–62.
5. Azevedo LC, Pedro MA, Souza LC. Oxidative stress as a signaling mechanism of the vascular response to injury: the redox hypothesis of restenosis. Cardiovasc Res 2000; 47(3): 436–45.
6. Ahn J, Nowell S, McCann SE, et al. Association between catalase phenotype and genotype: modification by epidemiologic factors. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2006; 15(6): 1217–22.
7. Agachan B, Yilmaz H, Karaali Z, Isbir T. Paraoxonase 55 and 192 polymorphism and its relationship to serum paraoxonase activity and serum lipids in Turkish patients with non-insulin dependent diabetes mellitus. Cell Biochem Funct 2004; 22(3): 163–8.
8. Flekac M, Skrha J, Zidkova K, et al. Paraoxonase 1 gene polymorphisms and enzyme activities in diabetes mellitus. Physiol Res 2007; PMID: 17949258.
9. Bhattacharyya T, Nicholls SJ, Topol EJ, et al. Relationship of paraoxonase 1 (PON1) gene polymorphisms and functional activity with systemic oxidative stress and cardiovascular risk. JAMA 2008; 299(11): 1265–76.
10. Humbert R, Adler DA, Distechi CM, et al. The molecular basis of the human serum paraoxonase activity polymorphism. Nat Genet 1993; 3: 73–6.
11. Tesaro M, Thompson WC, Rogliana P, et al. Intracellular processing of endothelial nitric oxide synthase isoforms associated with differences in severity of cardiopulmonary disease: cleavage of proteins with aspartate vs. glutamate at position 298. Proc Natl Acad Sci USA 2000; 97: 2832–5.

12. Zhou XF, Cui J, DeStefano AL, et al. Polymorphisms in the promoter region of catalase gene and essential hypertension. *Dis Markers* 2005; 21(1): 3–7.
13. Sanghera DK, Saha N, Aston CE, Kamboh MI. Genetic polymorphism of paraoxonase and the risk of coronary artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17: 1067–73.
14. Horibe H, Yamada Y, Ichihara S, et al. Genetic risk for restenosis after coronary balloon angioplasty. *Atherosclerosis* 2004; 174: 181–7.
15. Hibi K, Ishigami T, Tamura K, et al. Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphism and acute myocardial infarction. *Hypertension* 1998; 32: 521–6.
16. Gomma AH, Elrayess MA, Knight CJ, et al. The endothelial nitric oxide synthase (Glu298Asp and -786T>C) gene polymorphism are associated with coronary in-stent restenosis. *Eur Heart J* 2002; 23: 1955–62.
17. Suzuki T, Okumura K, Sone T, et al. The Glu298Asp polymorphism in endothelial nitric oxide synthase gene is associated with coronary in-stent restenosis. *Int J Cardiol* 2002; 6: 71–6.
18. Gruentzig AR, King SB 3rd, Schlumpf M, et al. Long-term follow-up after percutaneous transluminal coronary angioplasty. The early Zurich experience. *N Engl J Med* 1987; 316(18): 1127–32.
19. Sambrook J, Fritsch EF, Maniatis T. *Molecular Cloning*, 2nd edn. 1989. Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor.
20. Perianayagam MC, Liangos O, Kolyada AY, et al. NADPH oxidase p22phox and catalase gene variants are associated with biomarkers of oxidative stress and adverse outcomes in acute renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 255–63.
21. Leus FR, Wittekoek ME, Prins J, et al. Paraoxonase gene polymorphisms are associated with carotid arterial wall thickness in subjects with familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 2000; 149(2): 371–7.
22. Colombo MG, Paradossi U, Andreassi MG, et al. Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms and risk of coronary artery disease. *Clin Chem* 2003; 49: 389–95.
23. Hoffmann R, Mintz GS. Coronary in-stent restenosis – predictors, treatment and prevention. *Eur Heart J* 2000; 21: 1739–49.
24. Inouye M, Mio T, Sumino K. Link between glycation and lipoperoxidation in red blood cells in diabetes. *Clin Chim Acta* 1999; 285: 35–44.
25. Garg UC, Hassid A. Nitric oxide – generating vasodilators and 8-bromo-cyclic guanosin monophosphate inhibit mitogenesis and proliferation of cultured rat vascular smooth muscle cells. *J Clin Invest* 1998; 83: 1774–7.
26. Yao SK, Ober JC, Krishnaswami A, et al. Endogenous nitric oxide protects against platelet aggregation and cyclic flow variations in stenosed and endothelium-injured arteries. *Circulation* 1992; 86: 1302–9.
27. Rios DL, D’Onofrio LO, Cerqueira CC, et al. Paraoxonase 1 gene polymorphisms in angiographically assessed coronary artery disease: evidence for gender interaction among Brazilians. *Clin Chem Lab Med* 2007; 45(7): 874–8.
28. Roest M, Rodenburg J, Wiegman A, et al. Paraoxonase genotype and carotid intima-media thickness in children with familial hypercholesterolemia. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2006; 13(3): 464–6.
29. Chen Q, Reis SE, Kammerer CM, et al. Association between the severity of angiographic coronary artery disease and paraoxonase gene polymorphisms in the National Heart, Lung and Blood Institute – sponsored Women’s Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) study. *Am J Hum Genet* 2003; 72: 13–22.

Работа поддержана за счет средств гранта РФФИ № 06–04–49691-а

Поступила 18/04–2008