

Патофизиологические механизмы и генетические маркеры рестеноза после чрескожных коронарных вмешательств

Ю.А. Шувалова, А.Н. Мешков, А.И. Каминный, Г.Ф. Пиксина, В.В. Кухарчук

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

Restenosis pathophysiological mechanisms and genetic markers after percutaneous coronary interventions

Yu.A. Shuvalova, A.N. Meshkov, A.I. Kaminsky, G.F. Piksina, V.V. Kukharchuk

Russian Cardiology Scientific and Clinical Complex, State Federal Agency for Health and Social Development. Moscow, Russia.

Рестенозирование коронарных артерий (КА) остается главным ограничением эффективности чрескожной транслюминальной коронарной ангиопластики (ЧТКА) и коронарного стентирования (КС). Цель обзора – рассмотреть механизмы патогенеза рестенозирования КА после ЧТКА и КС; проанализировать различные полиморфизмы кандидатных генов, которые могут быть вовлечены в патогенез развития рестеноза после баллонной ангиопластики (БАП) и рестеноза в стенке, как потенциальные генетические маркеры развития рестеноза после ЧТКА и КС.

Патофизиологические механизмы, генетический базис развития рестеноза в стенке и после БАП без стентирования различаются. Существуют гены, которые могут быть использованы как генетические маркеры риска развития рестеноза в стенке. С другой стороны, есть гены, которые служат генетическими маркерами риска развития рестеноза после ЧТКА. Генетическое тестирование перед выполнением ЧТКА, в ближайшем будущем позволит определять пациентов с высоким риском развития рестеноза, что вместе с разработкой новых фармакологических подходов будет способствовать снижению частоты рестенозирования КА после БАП и КС.

Ключевые слова: полиморфизмы генов, чрескожная транслюминальная баллонная ангиопластика, стентирование коронарных артерий, рестеноз.

Coronary restenosis remains the main problem for effectiveness of percutaneous transluminal coronary angioplasty (PCA) and coronary stenting (CS). The aim of this review is to analyze pathogenetic mechanisms of coronary restenosis after PCA and CS, as well as various polymorphisms of relevant candidate genes as potential genetic markers of post-PCA and post-CS restenosis.

Both pathophysiological mechanisms and genetic basis are different for stent restenosis and post-PCA, stent-free restenosis. There are genes, which could be used as genetic markers of stent restenosis risk. For PCA restenosis risk, there are genes, also used as genetic markers. Genetic testing before percutaneous coronary interventions could identify patients with high restenosis risk, that, combined with new pharmaceutical approaches, will decrease coronary restenosis rates after PCA and CS.

Key words: Gene polymorphisms, percutaneous transluminal balloon angioplasty, coronary stenting, restenosis.

Введение

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) – ведущая причина смертности и заболеваемости среди взрослого населения развитых стран. Шунтирование коронарных артерий (КА) и чрескожные коронарные вмешательства (ЧКВ): чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика (ЧТКА) и

коронарное стентирование (КС) получили широкое распространение в лечении ИБС. С момента введения в практику в 1977г ЧТКА быстро развивалась и успешно использовалась у пациентов с ИБС. Однако рестенозирование КА оставалось главным ограничением эффективности этого метода и встречалось в 32 – 57% случаев через полгода после

успешной ЧТКА [1, 2]. Несмотря на значительные усилия, фармакологический подход к уменьшению рестеноза в большинстве случаев безуспешен. Имплантация стента в человеческие КА предпринята в 1986г Sigwart U, с намерением уменьшить развитие рестеноза [3]. Использование интракоронарных стентов сократило количество рестенозов в КА по сравнению с ЧТКА, что 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 [4].

Известно, что в результате повреждения сосудистой стенки в ходе ЧТКА или КС развивается острое локальное воспаление и раннее формирование тромба. Однако имеются существенные различия в механизмах возникновения рестеноза после обычной ЧТКА и после КС. Эластическая отдача (recoil), артериальное ремоделирование и неоинтимальная гиперплазия: пролиферация гладкомышечных клеток (ГМК) и синтез экстрацеллюлярного матрикса – основные компоненты повторного сужения просвета сосуда после ЧТКА [3]. КС предотвращает «recoil» и артериальное ремоделирование, но не ингибирует интимальную гиперплазию. Морфологические исследования после имплантации стента показывают, что позднее уменьшение просвета в стентированном сегменте – результат неоинтимальной гиперплазии, которая является практически единственным механизмом формирования рестеноза после КС [3].

При выработке стратегии по уменьшению частоты развития рестенозирования важно знать, что обуславливает его возникновение. Факторы, предрасполагающие к развитию рестеноза можно разделить на три группы: [3]

- зависящие индивидуально от пациента;
- зависящие от имеющегося поражения КА;
- зависящие от процедуры интракоронарного вмешательства.

Возраст пациента, наличие у него артериальной гипертензии (АГ), сахарного диабета (СД), гиперлипидемии (ГЛП), нестабильной стенокардии (НС), многосудистость, степень и обширность поражения, ассоциированы с увеличением риска развития рестеноза после ЧТКА [5]. Предикторами рестеноза в стенте являются СД, длина поражения и минимальный диаметр (D) просвета сосуда после имплантации [6]. Однако эти предрасполагающие факторы не могут объяснить все случаи развития рестеноза после интракоронарных вмешательств. Отмечено развитие рестенозов после повторных коронарных вмешательств у одних и тех же пациентов. Поэтому в последнее время активно изучается гипотеза о генетических факторах развития рестеноза [7].

Цель этого обзора – рассмотреть механизмы патогенеза рестенозирования КА после ЧТКА и КС

и проанализировать различные полиморфизмы кандидатных генов, которые могут быть вовлечены в патогенез развития рестеноза после баллонной ангиопластики (БАП) и рестеноза в стенте: гены системы гемостаза, гены воспалительной системы, гены ренин-ангиотензиновой системы (РАС), гены антиокислительных ферментов, как потенциальные генетические маркеры развития рестеноза после ЧТКА и КС.

Кандидатные гены системы гемостаза

Свертывающая система крови участвует не только в раннем формировании тромба, но и в развитии позднего сужения просвета сосуда после ЧТКА и КС. Считается, что при повреждении эндотелия, первыми реагируют тромбоциты. Стабилизация тромбов зависит от появления тромбина, который вызывает образование нитей нерастворимого фибрина из фибриногена, стабилизирующих тромбоцитарные агрегаты. После артериального повреждения, тромбоциты прикрепляются к участку повреждения и склеиваются между собой посредством различных рецепторов адгезии, приводя в последствии к агрегации и активации тромбоцитов, а также продуцируются и секретируются биологически активные вещества.

Фибрин и продукты его деградации стимулируют пролиферацию ГМК и моноцитов, обеспечивая матрикс для роста клеток [8]. Ферментом, непосредственно расщепляющим фибрин, является плазмин, который образуется из неактивного предшественника плазминогена. Тканевой активатор плазминогена (ТАП), обеспечивающий лизис внутрисосудистых тромбов, синтезируется клетками эндотелия. Его функция подавляется ингибитором активатора плазминогена-1 (РАІ-1), которому принадлежит ведущая роль в регуляции начальных стадий фибринолиза и определении утренней «гиперкоагуляции». РАІ-1 является белком острой фазы: его активность резко увеличивается после оперативных вмешательств и в остром периоде инфаркта миокарда (ИМ). Основным источником РАІ-1 в плазме служит эндотелий сосудов, также он содержится в α - гранулах тромбоцитов и секретируется из них при активации.

Тромбоциты играют важную роль в процессе рестенозирования после ЧКВ. Обнаружено, что тромбоциты имеют отношение непосредственно к пролиферации интимы после артериального повреждения, и выраженная тромбоцитопения ингибирует утолщение интимы. Этот эффект коррелировал со степенью тяжести тромбоцитопении [9]. В каскаде событий после индуцированного баллоном повреждения сосуда адгезия, секреция и агрегация тромбоцитов вызывают миграцию и пролиферацию ГМК и формирование неоинтимы [10]. Эти механизмы могут быть даже более активны после КС, которое вызывает более высокую активность тром-

Таблица 1

Аллель/генотип компонентов системы гемостаза и риск рестеноза

Полиморфизм	Рестеноз после ЧТКА	Рестеноз в стенке
-455G/A гена β -фибриногена	Нет ассоциации [16]	Нет ассоциации [18]
PIA 1/PIA 2 гена GP IIIa	Нет ассоциации [16, 17]	PIA 2 аллель [19]
4G/5G гена PAI-1	Нет ассоциации [5, 16]	Нет ассоциации [20] 5G/5G генотип [21]
1691G/A гена фактора V Лейдена	Нет ассоциации [5, 16]	Нет данных
C807T гена GP Ia	Нет данных	Нет ассоциации [22]

боцитов [11] и более выраженный гиперпластический ответ [12], чем после простой БАП.

Ключевую роль в формировании тромба играет образование на поверхности тромбоцитов активированных рецепторов гликопротеина (GP) IIb/IIIa (интегрин $\alpha_{IIb} \beta_3$), фиксирующих фибриноген (связывает между собой активированные тромбоциты) или фактор фон Виллебранда (связывает тромбоциты с субэндотелиальными структурами), что является конечным этапом адгезии и агрегации тромбоцитов [7]. Другой рецептор тромбоцита участвует в прямом взаимодействии тромбоцитов с коллагеном – комплекс Gr Ia/IIa (интегрин $\alpha_2 \beta_1$). Этот комплекс непосредственно участвует в связывании тромбоцитов с поврежденными участками сосудов. Плотность в тромбоците комплекса Gr Ia/IIa ассоциирована с полиморфизмами гена GP Ia [8].

Продуцируемый активированными тромбоцитами, среди других факторов, тромбоцитарный фактор роста (ТФР) является потенциальным митогеном ГМК. Связь между ТФР и пролиферацией сосудистых ГМК продемонстрирована в экспериментах на животных, в которых повышение и увеличение уровней ТФР после артериального повреждения коррелировали с пролиферацией неинтимы. Помимо индукции пролиферации, основным эффектом ТФР на сосудистые ГМК является индукция их миграции, т. к. ТФР сильный хемоаттрактант сосудистых ГМК. Тромбоциты могут неблагоприятно воздействовать на процесс артериального ремоделирования после ЧТКА, который является важным механизмом развития рестеноза при вмешательствах без КС. Длительное введение ТФР показало индукцию негативного ремоделирования в КА свиней, и увеличение активности ТФР вносило вклад в развитие рестеноза после коронарной атерэктомии у людей [9].

Тромбоциты в активизированном состоянии могут вызывать 5-6-кратное увеличение продукции тромбина. Тромбин, мощный митоген, вносит вклад в пролиферацию ГМК, вызывая секрецию ТФР тромбоцитами. Тромбин может также оказывать прямое митогенное действие на сосудистые ГМК. В процессе организации тромба, тромбин связывается с внеклеточным матриксом, оставаясь в активной форме, и секретируется постепенно, оказывая длительный эффект на пролиферацию ГМК [9].

К настоящему времени идентифицированы следующие полиморфизмы генов, влияющие на гемостаз: -455G/A гена β -фибриногена; C807T гена GP Ia; PIA 1/PIA 2 гена GP IIIa; 4G/5G гена PAI-1 и 1691G/A гена фактора V Лейдена. Полиморфизмы -455G/A гена β -фибриногена; PIA 1/PIA 2 гена GP IIIa и 4G/5G гена PAI-1 были ассоциированы с ИБС и ИМ [8, 13]. Установлено, что повышение уровней в плазме фибриногена и PAI-1 является предиктором рестеноза после ЧТКА [14, 15].

Не удалось показать ассоциацию между полиморфизмами -455G/A гена β -фибриногена; PIA 1/PIA 2 гена GP IIIa; 4G/5G гена PAI-1 и 1691G/A гена фактора V Лейдена и рестенозом как после ЧТКА, так и рестенозами после повторных ЧТКА [16]. Эти данные подтверждаются другими исследованиями [5, 17].

Отсутствовала ассоциация полиморфизма 4G/5G гена PAI-1 и повышения риска рестенологических событий после КС [20]. Были получены противоречивые результаты в отношении связи между генотипом 5G/5G этого полиморфизма и риском рестеноза после КС. В то время как имела место высокая ассоциация между генотипом 5G/5G гена PAI-1 и наименьшим минимальным

Таблица 2

Аллель/генотип компонентов системы воспаления и риск рестеноза

Полиморфизм	Рестеноз после ЧТКА	Рестеноз в стенке
IL-1ra	2 аллель [25]	1 аллель [26]
-889C/T гена IL-1A	Нет ассоциации [16,25]	Нет данных
-511C/T гена IL-1B	Нет ассоциации [15,25]	Нет данных
-174G/C гена IL-6	Нет данных	Нет ассоциации [27]
-819C/T гена IL-10	Нет ассоциации [5]	Нет ассоциации [28]
-592C/A гена IL-10	Нет ассоциации [5]	Нет ассоциации [28]
-863C/A гена TNFa_	Нет ассоциации [5]	Нет ассоциации [28]
-308 G/A гена TNFa_	Нет ассоциации [16]	Нет ассоциации [28]
5A/6A гена MMP-3	6A/6A генотип [29] Нет ассоциации [5,31]	6A/6A генотип [30] Нет ассоциации [29,31]

Аллель/генотип компонентов PAC и риск рестеноза

Полиморфизм	Рестеноз после ЧТКА	Рестеноз в стенке
I/D гена АПФ	Нет ассоциации [5, 39,40]	D/D генотип [41, 42] Нет ассоциации [43]
M235T гена ангиотензиногена	T аллель [39, 40]	Нет ассоциации [42,43]
T174M гена ангиотензиногена	Нет ассоциации [39]	Нет ассоциации [43]
A1166C гена рецептора к АТ II тип-1	Нет ассоциации [39, 40]	C/C генотип [43]

D KA при контрольной коронароангиографии (КАГ) в подгруппе курящих, противоположный результат, а именно связь этого генотипа с наибольшим минимальным D KA, была обнаружена у некурящих [21].

Полиморфизм -455GA гена β -фибриногена не был ассоциирован с риском клинического рестеноза у пациентов после КС [18]. Несколько исследований, включающих в себя пациентов после имплантации стентов, показали ассоциацию между P1A 2 аллелем гена GP IIIa и риском развития рестеноза после КС [19].

Не была обнаружена ассоциация полиморфизма C807T гена GP Ia и рестеноза в стенке [22]. У пациентов после ЧТКА этот полиморфизм не исследовался. Данные по полиморфизмам системы гемостаза и их ассоциациям с рестенозами представлены в таблице 1.

Кандидатные гены системы воспаления

В патогенезе развития рестеноза после ЧТКА и после КС присутствует компонент воспаления. Баллонная дилатация артериальной стенки вызывает ее деэндотелизацию, и слой тромбоцитов и фибрина депонируется на поврежденном участке. P-селектин – GP, находящийся в α -гранулах тромбоцитов, экспрессирующихся при их активации. Это основной патофизиологический субстрат, связывающий воспаление с тромбозом после повреждения артериальной стенки. Он вовлечен во взаимодействие тромбоцит–лейкоцит, обеспечивая слипание активированных тромбоцитов с моноцитами и нейтрофилами; уменьшение формирования неоинтимы было продемонстрировано у мышей с недостатком P-селектина [9]. Тромбоциты секретируют также интерлейкины (IL), которые являются важными медиаторами воспаления на участке сосудистого повреждения.

Активация цитокинов увеличивает миграцию лейкоцитов через слой тромбоциты – фибрин в ткань. Есть различия между БАП и КС в патофизиологическом механизме развития интимальной гиперплазии; воспалительная реакция после КС более выражена. В стентированных артериях отмечается обильная инфильтрация макрофагов в пределах неоинтимы, в то время как в модели баллонного повреждения КА, была зарегистрирована только ранняя инфильтрация нейтрофилов [23]. Эти данные позволяют предположить, что тип и степень артери-

ального повреждения по-разному воздействуют на активацию местного воспаления.

Наиболее убедительное свидетельство роли воспаления в процессе развития рестеноза явилось результатом изучения сегментов человеческих артерий. В образцах атерэктомии после ЧКВ выявлено увеличение белка хемоаттрактанта моноцитов-1 в рестенозических повреждениях. Образцы атерэктомии показали увеличение числа макрофагов в рестенозических повреждениях. Эти результаты указывают, что локальная экспрессия активированных макрофагов может быть связана с механизмами интимальной гиперплазии [23].

Цитокины играют основную роль в регулировании процесса воспаления, который вовлечен в развитие рестеноза после ЧКВ. IL-1 – один из цитокинов, который регулирует множество процессов, таких как митогенез ГМК и продукцию экстрацеллюлярного матрикса, тромботический ответ эндотелиальных клеток, адгезию лейкоцитов и сосудистую проницаемость [23]. Антагонист рецептора IL-1 (IL-1ra) оказывает действие противоположное этому цитокину. Измерение нескольких факторов в образцах крови дает важную информацию относительно роли воспаления после ЧКВ. Увеличение экспрессии IL-1A и IL-1B показано у пациентов с рестенозами после ЧТКА [24]. Минимальный D через 6 месяцев после вмешательства коррелировал с изменениями концентраций IL-6 после ЧКВ и активацией белка хемоаттрактанта моноцитов-1 в крови коронарного синуса.

Недавние исследования продемонстрировали, что КС ассоциировано с увеличением уровня С-реактивного белка (СРБ), при этом уровни СРБ были более значительно и длительно повышены у пациентов с рестенозом по сравнению с пациентами без рестеноза. В последнее время показано, что воспалительная реакция после КС может быть оценена при помощи измерения циркулирующих в периферийной крови моноцитов. Максимальное количество моноцитов после КС существенно положительно коррелировало с объемом неоинтимы в стенке через 6 месяцев. Напротив другие фракции лейкоцитов не коррелировали с объемом неоинтимы. Было продемонстрировано, что рестеноз, диагностированный при КАГ, коррелировал с уровнями СРБ, лейкоцитов и белка хемоаттрактанта моноцитов-1 [23].

Реконструирование соединительной ткани и заживление раны – весьма существенные процессы

Аллель/генотип генов компонентов антиокислительной системы и риск рестеноза

Полиморфизм	Рестеноз после ЧТКА	Рестеноз в стенке
Glu298Asp гена eNOS	Нет данных	А аллель [27, 46]
-786 T>C гена eNOS	Нет ассоциации [5]	С аллель [27]
677 C>T гена MTHFR	Нет данных	ТТ генотип [47]
GT повтор в промоторе гена HO – 1	Число GT повторов [49]	Число GT повторов [50,51] Нет ассоциации [43, 52]
242C/T p22 PNOX гена НАД/НАДФ оксидазы	м. – С аллель [5] ж. – нет ассоциации [5]	Нет данных
584 G/A гена PON-1	м. – нет ассоциации [5] ж. – А аллель [5]	Нет данных

после ЧТКА и в развитии атеросклероза. Эти процессы частично регулируются матриксными металлопротеиназами (ММП), особенно стромелизином-1. Стромелизин-1 фибробластов человека, также называемый транзином или ММП-3, является протеогликаназой, тесно связанной с коллагеназой (ММП-1) с широким спектром субстратной специфичности. Он является секретлируемой ММП, продуцируемой преимущественно клетками соединительной ткани. Вместе с другими ММП он может синергично деградировать главные компоненты экстрацеллюлярного матрикса. Стромелизин-1 способен разрушать протеогликан, фибронектин, ламинин и коллаген 4 типа [7]. Таким образом, ММП-3 может играть роль в артериальном ремоделировании.

Поэтому гены цитокинов, таких как IL-1A и IL-1B, IL-6, IL-10, фактора некроза опухоли-альфа (TNF α) и стромелизина-1 (MMP3), можно рассматривать как кандидатные гены развития рестеноза после ЧТКА и рестеноза в стенке.

Несколько полиморфизмов были исследованы в генах цитокинов IL-1A (-889C/T), IL-1B (-511C/T), IL-1 га (интрон 2 VNTR – меняющийся номер парного повторения), IL-6 (-174G/C), IL-10 (-819C/T и -592C/A), TNF α (-308G/A и -863G/A) и MMP3 (5A/6A).

Исследования продемонстрировали ассоциацию 2 аллеля гена IL-1га с рестенозом после ЧТКА, но не выявили ассоциации с полиморфизмами -889C/T гена IL-1A и -511C/T гена IL-1B [25], что нашло подтверждения в других работах [16]. Была продемонстрирована ассоциация 2 аллеля гена IL-1га с меньшей частотой развития рестеноза после КС [26].

Не была обнаружена ассоциация между полиморфизмом -174G/C гена IL-6 и рестенозом после КС [27]; ассоциация этого полиморфизма и рестеноза после ЧТКА не изучалась. Не найдена ассоциация между полиморфизмами генов IL-10 (-819C/T и -592C/A), TNF α (-863C/A) и рестенозами после ЧТКА [5], а также ассоциация полиморфизма -308 G/A гена TNF α с рестенозом после ЧТКА [16].

При изучении возможности ассоциации полиморфизмов генов, кодирующих IL-10 (-819C/T и -592C/A) и TNF α (-863C/A, -308 G/A), с частотой рестеноза в стенке было обнаружено, что ни один из

этих полиморфизмов не был связан с увеличением риска развития рестеноза после КС [28].

В исследованиях по изучению возможности ассоциации между функциональными полиморфизмами (с аллелями 5A и 6A) в промоторе ММП-3 и рестенозом в стенке, и после ЧТКА, получены противоречивые результаты. У пациентов с генотипом 6A/6A отмечено увеличение степени рестеноза после ЧТКА по сравнению с носителями 5A аллели а, у пациентов, подвергшихся КС, генотип ММП-3 не был ассоциирован с КАГ установленными рестенозами [29]. Отсутствовала ассоциация между полиморфизмом 5A/6A гена ММП-3 и рестенозом после ЧТКА [5]. Была получена ассоциация генотипа 6A/6A с рестенозом в стенке [30]. В тоже время не была обнаружена ассоциации между данным полиморфизмом и рестенозом ни после ЧТКА, ни в стенке [31].

Информация по полиморфизмам системы воспаления и их ассоциации с рестенозами представлена в таблице 2.

Кандидатные гены PAC

Компоненты PAC играют важную роль в развитии рестеноза как после ЧТКА, так и после КС. Ангиотензин I (AT I) превращающий фермент (АПФ) играет значительную роль в развитии коронарного тромбоза, вазоконстрикции и пролиферации ГМК [32-34]. Повышение уровня АПФ увеличивает риск коронарных тромбозов посредством повышения продукции PAI-1 [34]. AT II усиливает активацию и агрегацию тромбоцитов [35]. АПФ играет важную роль в регуляции размера просвета сосудов и пролиферации сосудистых ГМК посредством активации AT II – индуктора вазоконстрикции и пролиферации клеток, и угнетения брадикинина – вазодилатора и ингибитора роста клеток [32, 33]. Эти эффекты могут относиться к патофизиологии заболеваний КА, ИМ и рестенозу после ЧКВ.

В эксперименте было показано, что повреждение баллоном каротидной артерии у крыс увеличивает экспрессию генов всех компонентов PAC – ренин, АПФ, ангиотензиноген и рецепторы AT II тип-1 (AT₁) и уровни белков [36]. Поэтому компоненты PAC: ангиотензиноген, АПФ и AT₁, – являются кандидатными генами для рестеноза после ЧТКА и КС.

С тех пор как появились первые сообщения об ассоциации между I/D полиморфизмом гена АПФ и ИМ, были опубликованы результаты многих плацебо-контролируемых, рандомизированных исследований по ИБС и ИМ; в большей части этих исследований была показана положительная ассоциация между этим полиморфизмом, ИМ и ИБС [37, 38].

Работы, изучавшие возможность ассоциации между I/D полиморфизмом гена АПФ и рестенозом после ЧТКА, ее не выявили [5, 39, 40]. Исследования, включающие пациентов после КС, показали противоречивые результаты по ассоциации между I/D полиморфизмом гена АПФ и рестенозом [41-43].

При исследовании ассоциации между M235T и T174M полиморфизмами гена ангиотензиногена, A1166C полиморфизмом гена AT₁ и рестенозом после ЧТКА (без КС) было продемонстрировано, что аллель T полиморфизма M235T гена ангиотензиногена является независимым предиктором рестеноза после ЧТКА [39]; была показана ассоциация этого аллеля с возвратным рестенозом после повторных ЧТКА [40].

Работы, изучавшие возможную ассоциацию между M235T [42, 43] и T174M [43] полиморфизмами гена ангиотензиногена и рестенозом в стенке, ее не выявили. Была продемонстрирована ассоциация C/C генотипа полиморфизма A1166C гена AT₁ с рестенозом в стенке [43].

Данные по полиморфизмам системы PАС и их ассоциации с рестенозами представлены в таблице 3.

Кандидатные гены компонентов антиокислительной системы

Снижение или нарушение синтеза оксида азота (NO) способствует пролиферации ГМК стенки артерии и таким образом может индуцировать формирование неинтимы, ведущее к рестенозу в стенке и рестенозу после ЧТКА [44]. Было показано, что Glu298Asp полиморфизм в 7 экзоне гена эндотелиальной синтазы NO (eNOS) ассоциирован с коронарным синдромом и ИМ [45]. Ген эндотелиальной синтазы NO – кандидатный ген развития рестеноза после ЧТКА и рестеноза в стенке. Несколько исследований отметили ассоциации между полиморфизмами гена eNOS (Glu298Asp и -786 T>C) и рестенозом в стенке [27, 46]. Одновременно не было обнаружено ассоциации между полиморфизмом 786 T>C гена eNOS и развитием рестеноза после ЧТКА [5].

Негативное влияние высокого уровня гомоцистеина крови на функцию эндотелия хорошо известно. В свою очередь уровень гомоцистеина крови зависит от активности метаболизирующих его ферментов. Ген метилентетрагидрофолат-редуктазы (MTHFR) еще один разумный кандидат. Была обнаружена ассоциация полиморфизма 677 C>T гена MTHFR с рестенозом в стенке [47].

Гемоксигеназа (HO) это фермент участвующий в деградации гемма с образованием свободного же-

леза, биливердина и монооксида углерода (CO). CO оказывает мощный антипролиферативный эффект в сосудистой стенке и таким образом влияет на формирование неинтимы после сосудистого повреждения [7]. Недавно было продемонстрировано, что полиморфизм в промоторе гена гемоксигеназы-1 (HO-1) ассоциирован с ИБС у пациентов с факторами риска (ФР) ее развития [48]. Таким образом, ген HO-1 еще один разумный кандидатный ген развития рестеноза после ЧТКА и КС. В проведенных исследованиях было показано, что повтор отрезка GT в промоторе гена HO-1, который модулирует уровень его транскрипции, является независимым ФР ангиографических рестенозов после ЧТКА [49], однако после КС были получены противоречивые результаты [43, 50- 52].

Фермент никотинамидадениндинуклеотид/никотинамидадениндинуклеотидфосфат (НАД/НАДФ) оксидаза присутствует в эндотелии сосудов и ГМК и играет центральную роль в регуляции окислительного стресса после баллонного повреждения КА, обеспечивая основной сигнал роста фибробластам [53]. Субъединица p22 PНОХ гена НАД/НАДФ оксидазы определяет окислительную активность в ГМК. Поэтому ген НАД/НАДФ оксидазы является кандидатным геном развития рестеноза после ЧТКА и КС. Была определена ассоциация между полиморфизмом 242C/T p22 PНОХ гена НАД/НАДФ оксидазы и рестенозом после ЧТКА у мужчин [5]. Однако до сих пор отсутствуют исследования ассоциации этого полиморфизма и рестеноза после КС.

Фермент параоксаназа-1 (PON-1) тесно связан с липопротеинами высокой плотности (ЛВП), содержащими аполипопротеин А-1 (апо А-1), и, как полагают, обеспечивает их антиокислительные свойства предотвращая накопление в липопротеинах низкой плотности (ЛНП) перокислительных продуктов [54]. Это свойство PON-1 рассматривается как защита от атеросклероза. Было показано, что полиморфизм 584 G/A гена PON-1 ассоциирован с ИБС и А аллель этого полиморфизма служит ФР этого заболевания [55]. Таким образом, ген PON-1 является еще одним кандидатным геном развития рестеноза после ЧТКА и КС. Недавно была продемонстрирована ассоциация между полиморфизмом 584 G/A гена PON-1 и развитием рестеноза после ЧТКА у женщин [5]. В тоже время связь этого полиморфизма и рестеноза в стенке до сих пор не изучена.

Данные по полиморфизмам генов компонентов антиокислительной системы и их ассоциации с рестенозами представлены в таблице 4.

Заключение

Патофизиологические механизмы, так и генетический базис развития рестеноза в стенке и после ангиопластики без КС различаются. Полиморфизм P1A 1/P1A 2 гена GP IIIa; аллель 1 гена IL-

1ra; 5A/6A гена MMP-3; полиморфизма A1166C гена AT₁, полиморфизмы Glu298Asp; -786T>C гена eNOS; 677 C>T гена MTHFR; полиморфизм промотора гена HO – 1 могут быть использованы как генетические маркеры риска развития рестеноза в стенке. С другой стороны аллель 2 гена IL-1ra; 5A/6A гена MMP-3; полиморфизм M235T гена ангиотензиногена; полиморфизм промотора гена HO – 1 могут быть использованы как генетические маркеры риска развития рестеноза после ЧТКА. Исследования в этом направлении важны

и могут помочь в понимании механизмов и стратификации риска развития рестеноза после ЧТКА или КС. Проведение генетического тестирования перед выполнением ЧКВ в ближайшем будущем позволит выявлять пациентов с высоким риском развития рестеноза, что вместе с разработкой новых фармакологических подходов будет способствовать уменьшению частоты рестенозирования КА после ЧТКА и КС.

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

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. Hoffmann R, Mintz GS. Coronary in-stent restenosis – predictors, treatment and prevention. *Europ Heart J*, 2000; 21: 1739–49
4. Schwartz RS, Holmes DR, Topol EJ. The restenosis paradigm revisited: an alternative proposal for cellular mechanisms. *JACC*, 1992; 20: 1284–93
5. Horibe H, Yamada Y, Ichihara S, et al. Genetic risk for restenosis after coronary balloon angioplasty. *Atherosclerosis*, 2004; 174: 181–7
6. Mintz GS, Popma JJ, Pichard AD, et al. Arterial remodeling after coronary angioplasty: a serial intravascular ultrasound study. *Circulation*, 1996; 94: 35–43
7. Agema WRP, Jukema JW, Pimstone SN, Kastelein JJP. Genetic aspects of restenosis after percutaneous coronary interventions. *Eur Heart J*, 2001; 22: 2058–74
8. DA Lane and PJ Grant. Role of hemostatic gene polymorphisms in venous and arterial thrombotic disease. *Blood*, 2000; 95: 1517–32
9. Chandrasekar B, Tanguay J-F. Platelets and restenosis. *JACC*, 2000; 35: 555–62
10. Gawaz M, Neumann FJ, Ott I, et al. Changes in membrane glycoproteins of circulating platelets after coronary stent implantation. *Heart*. 1996; 76: 166–72
11. Calvette JJ. On the structure and function of platelet integrin $\alpha_{IIb} \beta_3$, the fibrinogen receptor. *Proc Soc Exp Biol Med*, 1995; 208: 346–60
12. Farb A, Sangiorgi G, Carter AJ, et al. Pathology of acute and chronic coronary stenting in humans. *Circulation*, 1999; 99: 44–52
13. Carter AM, Ossei-Gerning N, Wilson IJ, et al. Association of the platelet P1A polymorphism of glycoprotein IIb/IIIa and the fibrinogen B β 448 polymorphism with myocardial infarction and extent of coronary artery disease. *Circulation*, 1997; 96: 1424–31
14. Montalescot G, Ankri A, Vicaute E, et al. Fibrinogen after coronary angioplasty as a risk factor for restenosis. *Circulation*, 1995; 92: 31–8
15. Sakata K, Miura F, Sugino H, et al. Impaired fibrinolysis early after percutaneous transluminal coronary angioplasty is associated with restenosis. *Am Heart J*, 1996; 131: 1–6
16. Volzke H, Grimm R, Robinson DM, et al. Candidate genetic markers and the risk of restenosis after coronary angioplasty. *Clin Sci (Lond)*, 2004. 106: 35–42
17. Mamotte CD, van Bockxmeer FM, Taylor RR. Pla1/Pla2 polymorphism of glycoprotein IIIa and risk of coronary artery disease and restenosis following coronary angioplasty. *Am J Cardiol*. 1998; 82: 13–6
18. Monraats PS, Rana JS, Zwinderman AH, et al. -455G/A polymorphism and preprocedural plasma levels of fibrinogen show no association with the risk of clinical restenosis in patients with coronary stent placement. *Thromb Haemost*, 2005; 93(3): 564–9
19. Kastrati A, Koch W, Gawaz M, et al. PLA polymorphism of glycoprotein IIIa and risk of adverse events after coronary stent placement. *JACC*, 2000; 36: 84–9
20. Bottiger C, Koch W, Lahn C, et al. 4G/5G polymorphism of the plasminogen activator inhibitor-1 gene and risk of restenosis after coronary artery stenting. *Am Heart J*, 2003; 146: 855–61
21. Ortlepp JR, Hoffmann R, Killian A, et al. The 4G/5G promoter 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: 585–91
22. von Beckerath N, Koch W, Mehilli J, et al. Glycoprotein Ia C807T polymorphism and risk of restenosis following coronary stenting. *Atherosclerosis*, 2001; 156: 463–8
23. Toutouzas K, Colombo A, Stefanadis C. Inflammation and restenosis after percutaneous coronary interventions. *Eur Heart J*, 2004; 25: 1679–87
24. Tashiro H, Shimokawa H, Sadamatsu K, et al. Role of cytokines in the pathogenesis of restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Coron Artery Dis*, 2001; 12: 107–13
25. Francis SE, Camp NJ, Burton AJ, et al. Interleukin 1 receptor antagonist gene polymorphism and restenosis after coronary angioplasty. *Heart*, 2001; 86: 336–40
26. Kastrati A, Koch W, Berger PB, et al. Protective role against restenosis from an interleukin-1 receptor antagonist gene polymorphism in patients treated with coronary stenting. *JACC*, 2000; 36: 2168–73
27. 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
28. Koch W, Tiroch K, von Beckerath N, et al. Tumor necrosis factor- α , lymphotoxin- α , and interleukin-10 gene polymorphisms and restenosis after coronary artery stenting. *Cytokine*, 2003; 24: 161–71
29. Humphries S, Bauters C, Meirhaeghe A, et al. The 5A/6A polymorphism in the promoter of the stromelysin-1 (MMP3) gene as a risk factor for restenosis. *Eur Heart J*, 2002; 23: 721–5
30. Chiou KR, Chung SL, Chang MJ. 5A/6A polymorphism of the stromelysin-1 gene and angiographic restenosis after coronary artery stenting. *J Chin Med Assoc*, 2005; 68(11): 506–12
31. Hoppmann P, Koch W, Schomig A, Kastrati A. The 5A/6A polymorphism of the stromelysin-1 gene and restenosis after percutaneous coronary interventions. *Eur Heart J*, 2004; 25: 335–41
32. Itoh H, Mukoyama M, Pratt RE, et al. Multiple autocrine growth factors modulate vascular smooth muscle cell growth response to angiotensin II. *J Clin Invest*, 1993; 91: 2268–74
33. Oike Y, Hata A, Ogata Y, et al. Angiotensin converting enzyme as a genetic risk factor for coronary artery spasm. Implication in the pathogenesis of myocardial infarction. *J Clin Invest*, 1995; 96: 2975–9
34. Prisco D, Fatini C, Battaglini B, et al. Angiotensin converting enzyme DD genotype affects the changes of plasma plasminogen

- activator inhibitor-1 activity after primary percutaneous transluminal coronary angioplasty in acute myocardial infarction patients. *Int J Clin Lab Res*, 2000; 30: 179–85
35. Ding YA, MacIntyre DE, Kenyon CJ, et al. Potentiation of adrenaline-induced platelet aggregation by angiotensin II. *Thromb Haemost*, 1985; 54: 717–20
 36. Rakugi H, Jacob HJ, Krieger JE, et al. Vascular injury induces angiotensinogen gene expression in the media and neointima. *Circulation*, 1993; 87: 283–90
 37. Samani NJ, Thompson JR, O'Toole L, et al. A meta-analysis of the association of the deletion allele of the angiotensin converting enzyme gene with myocardial infarction. *Circulation*, 1996; 94: 708–12
 38. Lindpaintner K, Pfeffer MA, Kreutz R, et al. A prospective evaluation of an angiotensin converting enzyme gene polymorphism and the risk of ischemic heart disease. *N Engl J med*, 1995; 332: 706–11
 39. Volzke H, Hertwig S, Rettig R, Motz W. The angiotensinogen gene 235T variant is associated with an increased risk of restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Clin Sci (Lond)*, 2000; 99(1): 19–25
 40. Hertwig S, Volzke H, Robinson DM, et al. Angiotensinogen M235T polymorphism and recurrent restenosis after repeated percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Clin Sci*, 2002; 103: 101–6
 41. Ribichini F, Ferrero V, Matullo G, et al. Association study of the I/D polymorphism and plasma angiotensin-converting enzyme (ACE) as risk factors for stent restenosis. *Clin Sci (Lond)*, 2004; 107(4): 381–9
 42. Ryu SK, Cho EY, Park HY, Im EK, et al. Renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) gene polymorphism as a risk factor of coronary in-stent restenosis. *Yonsei Med J*, 2002; 43(4): 461–72
 43. Wijpkema JS, van Haelst PL, Monraats PS, et al. Restenosis after percutaneous coronary intervention is associated with the angiotensin-II type-1 receptor 1166A/C polymorphism but not with polymorphisms of angiotensin-converting enzyme, angiotensin-II receptor, angiotensinogen or heme oxygenase-1. *Pharmacogenet Genomics*, 2006; 16(5): 331–7
 44. Le Tourneau T, Van Belle E, Corseaux D, et al. Role of nitric oxide in restenosis after experimental balloon angioplasty in the hypercholesterolemic rabbit: effects on neointimal hyperplasia and vascular remodeling. *JACC*, 1999; 33: 876–82
 45. Hibi K, Ishigami T, Tamura K, et al. endothelial nitric oxide synthase gene polymorphism and acute myocardial infarction. *Hypertension*, 1998; 32: 521–6
 46. 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
 47. Chung SL, Chiou KR, Charng MJ. 677TT polymorphism of methylenetetrahydrofolate reductase in combination with low serum vitamin B (12) is associated with coronary in-stent restenosis. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2006 67 (3): 349–55
 48. Toshisuke Morita. Heme Oxygenase and Atherosclerosis. *Arterioscler. Thromb Vasc Biol*, 2005; 25: 1786 – 95
 49. Exner M, Schillinger M, Minar E, et al. Heme oxygenase-1 gene promoter microsatellite polymorphism is associated with restenosis after percutaneous transluminal angioplasty. *J Endovasc Ther*, 2001; 8: 433–40
 50. Chen YH, Chau LY, Lin MW, et al. Heme oxygenase-1 gene promoter microsatellite polymorphism is associated with angiographic restenosis after coronary stenting. *Eur Heart J*, 2004; 25: 39–47
 51. Gulesserian T, Wenzel C, Endler G, et al. Clinical Restenosis after Coronary Stent Implantation Is Associated with the Heme Oxygenase-1 Gene Promoter Polymorphism and the Heme Oxygenase-1 -99G/C Variant. *Clin Chem*, 2005; 51, (9): 1661–5
 52. Li P, Gomma MA, Palmen J, Hawe E, et al. The microsatellite polymorphism of heme oxygenase-1 is associated with baseline plasma IL-6 level but not with restenosis after coronary in-stenting. *Chin Med J*, 2005; 118(18): 1525 – 32
 53. Shi Y, Niculescu K, Wang D, et al. Increased NAD (P) H Oxidase end Reactive Oxygen Species in Coronary Arteries After Balloon Injury. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2001; 21: 739–45
 54. Mackness MI, Arrol S, Durrington PN. Paraoxonase prevents accumulation of lipoperoxides in low-density lipoprotein. *FEBS Lett*, 1991; 286: 152 – 4
 55. 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

Поступила 24/04-2007