



УДК 616.132.2-089.819.843:615.472.5.032.13]:612.6.05

РОЛЬ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ В МЕХАНИЗМАХ РАЗВИТИЯ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ ПОСЛЕ ИМПЛАНТИРОВАНИЯ СТЕНТОВ

Винтизенко С.И.¹, Огородова Л.М.², Рукин К.Ю.², Петрова И.В.²¹ НИИ кардиологии, г. Томск² Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск

РЕЗЮМЕ

В последнее десятилетие в мире значительно выросла частота применения эндопротезирования при лечении лиц, страдающих ишемической болезнью сердца (ИБС). Коронарная ангиопластика со стентированием значительно расширила возможности и повысила эффективность лечения ИБС. Тем не менее важным фактором, ограничивающим эффективность эндоваскулярного лечения, остается развитие рестенозостентированного участка. В статье представлен обзор наиболее изученных полиморфизмов генов системы гемостаза, системы воспаления, ренин-ангиотензиновой системы, эндотелиальной синтазы оксида азота, которые могут играть ключевую роль в развитии рестеноза в стенте. Исследования в этом направлении являются существенными и могут помочь в понимании механизмов и стратификации риска развития рестеноза после ангиопластики.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: рестеноз, негативное ремоделирование, гены, ишемическая болезнь сердца.

Введение

В последнее десятилетие в мире значительно выросла частота применения эндопротезирования при лечении лиц, страдающих ишемической болезнью сердца (ИБС). Чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика (ЧТКА) со стентированием значительно расширила возможности и повысила эффективность лечения ИБС [2]. Этот метод сегодня прочно вошел в клиническую практику благодаря надежности восстановления коронарного кровотока и стойкому клиническому эффекту. Тем не менее важным фактором, ограничивающим эффективность эндоваскулярного лечения, остается развитие рестеноза стентированного участка.

Для обозначения сужения внутреннего просвета сегмента коронарной артерии используют термин «негативное ремоделирование» (НР) [43]. НР после стентирования отражает процесс репарации, в основе которого лежит гиперплазия или усиленное формирование неоинтимы [10]. Повреждение сосудистой стенки вследствие раздувания баллона и имплантации стента состоит в

отслойке, растяжении интимы, надрыве меди и адвентиции. Процесс заживления начинается с воспалительной стадии, характеризующейся активацией факторов роста сосудистой ткани и гладкомышечных клеток (ГМК). Стадия гранулирования определяется миграцией ГМК и фибробластов и пролиферацией их в поврежденную область. Стадия ремоделирования сосудистой стенки характеризуется образованием неоинтимы, синтезом протеогликанов и коллагена, которые заменяют фибронектин – главный компонент внеклеточного пространства. Рестеноз является крайним, патологическим проявлением НР, а его ангиографическим критерием выступает сужение внутреннего просвета стентированного сегмента более чем на 50%.

Факторами риска рестеноза являются: клинические факторы (возраст пациента, наличие сахарного диабета, артериальной гипертензии), параметры пораженного сегмента артерии (диаметр сосуда, длина повреждения, тип стеноза), особенности течения операции (остаточный стеноз, количество имплантируемых стентов, их длина и диаметр) [1]. Однако эти предрасполагающие факторы не могут объяснить все случаи развития рестеноза после интракоронарных вмешательств, тем более повторно возникающие по-

✉ Винтизенко Станислав Игоревич, тел. 8-913-811-1118; e-mail: vvi@cardio.tsu.ru

сле последующих стентирований у тех же больных. В последнее время активно изучается гипотеза о генетических факторах развития рестеноза.

В настоящее время среди генетических механизмов развития рестеноза в стенке наиболее освещена роль полиморфизмов генов системы воспаления [11, 13, 20, 27, 37, 40, 45], системы гемостаза [3, 38, 39], ренин-ангиотензиновой системы [16, 23, 30–32, 42, 44], а также полиморфизмов генов эндотелиальной синтазы оксида азота [4, 14, 15, 17, 22, 35, 36].

Гены системы воспаления

Как известно, одной из основных причин возникновения рестенозов является воспаление, возникающее в ответ на механическое повреждение сосуда при выполнении ангиопластики. Баллонная дилатация (БД) артериальной стенки приводит к разной степени диссекции артерии, в результате чего тромбоциты и фибрин накапливаются на поврежденном участке. После миграции в зону повреждения одни клетки неинтимы начинают активно делиться, другие активно синтезируют внеклеточный матрикс. Направленное движение клеток сосудистой стенки регулируется протеазами, молекулами адгезии и интегринами, а также цитокинами моноцитарно-макрофагального происхождения, определяющими интенсивность неспецифической воспалительной реакции, которая является важнейшим звеном рестеноза, запускающим процесс экспрессии генов, ответственных за пролиферацию клеток. Более длительная воспалительная реакция продолжительностью несколько недель обусловлена инфильтрацией стенки сосуда моноцитами, трансформирующимися

в макрофаги, секретирующие широкий набор цитокинов и факторов роста. Воспаление способствует активации клеток иммунной системы (макрофагов, моноцитов, Т-хелперов), которые начинают вырабатывать противовоспалительные цитокины.

Проект GENDER был основан в 1998 г. профессором J.W. Jukema (Голландия) в качестве масштабного исследования для оценки различных клинически значимых полиморфизмов генов, ассоциированных с рестенозом. Это многоцентровое исследование, объединяющее результаты клинических и ангиографических данных пациентов, подвергшихся стентированию коронарных артерий в разных кардиологических клиниках Нидерландов [37]. В исследовании, охватившем 1 083 человека, относящихся к азиатской популяции, и включающем как пациентов со стентированием, так и здоровых людей (контрольная группа), была выявлена клиническая значимость двух полиморфизмов гена интерлейкина-10 (*IL-10*). С точки зрения риска остро-

го коронарного синдрома (ОКС) особый интерес вызывают полиморфные варианты гена *IL-10*, связанные с однонуклеотидными заменами в -592 и -819 положениях. Наличие гомозиготных генотипов AA значительно увеличивает риск возникновения ОКС в данной популяции [5]. По литературным данным, в азиатской популяции частота носительства гомозиготного генотипа AA полиморфизма С-592А и гетерозиготного генотипа АТ полиморфизма С-819Т гена *IL-10* увеличивается до 59%, что может являться показателем увеличения риска развития рестеноза, поскольку у носителей аллеля А полиморфизмов С-592А и С-819Т снижается уровень *IL-10* в сыворотке крови. Так, в исследовании полиморфизма С-592А гена *IL-10* в китайской популяции только при носительстве гомозиготного генотипа AA заметно снижался уровень *IL-10* в сыворотке крови, что, как известно, может повлиять на дальнейшее развитие рестеноза [11]. При исследовании полиморфизма С-819Т гена *IL-10* в корейской популяции носительство гомозиготного генотипа ТТ увеличивало риск возникновения ИБС ($p = 0,037$) [45].

В исследовании полиморфизма G-238А гена *IL-10*, проведенного Н. Volzke у европейцев (3 104 человека), было выявлено, что он может быть использован в клинической практике как маркер риска развития рестеноза при индивидуальном скрининге пациента до стентирования [40].

Ассоциации между полиморфизмами С-592А и С-819Т гена *IL-10* и развитием рестеноза в стенке в европейской популяции не обнаружено [20].

В исследовании, проведенном R.Y. Zee, в ходе сравнения полиморфизмов генов *IL1A* (A114S), *IL1B* (-511C>T, 3953T>C), *IL1RI* (exon1BT>C), *IL1RN VNTR* (intron 2) у 779 простентированных больных и 342 пациентов с развившимся в течение полугода рестенозом стента, достоверных различий в распределении полиморфизмов не выявлено [46].

Еще одним маркером развития рестеноза является фактор некроза опухоли α (TNF- α). Впервые он был описан как фактор, вызывающий некроз опухоли. Позже было установлено, что TNF- α обладает довольно широким спектром биологической активности и принимает участие во многих физиологических и патологических процессах, играет важную роль в контроле пролиферации и дифференцировки клеток, апоптоза, метаболизма липидов, свертывания крови и устойчивости к действию инсулина. Существует мнение о ключевой роли TNF- α в развитии воспалительной реакции и иммунного ответа [13]. TNF- α взаимодействует с рецепторами TNFR1 и TNFR2, которые иницируют различные пути передачи сигнала. Эти сигнальные каскады могут приводить к целому ряду

событий: гибели клеток, их выживанию, дифференцировке, пролиферации или миграции. Сосудистые эндотелиальные клетки реагируют на TNF провоспалительными механизмами, которые увеличивают адгезию лейкоцитов или их трансэндотелиальную миграцию. Такие процессы имеют непосредственное отношение к иницированию и прогрессированию атеросклероза. Ген *TNF-α* находится в регионе III класса главного комплекса гистосовместимости на хромосоме 6p21.3. Промоторная зона гена *TNF-α* включает восемь полиморфных участков с единичными нуклеотидными заменами, однако наиболее клинически значимыми считаются замены гуанидина на аденин (G/A) в положении G-308A (rs1800629) и G-238A (rs361525), которые влияют на экспрессию белка TNF-α. Эти полиморфизмы ассоциированы с процессом атерогенеза [27]. Наличие данных аллелей повышает транскрипционную активность, что отражается на более высоком уровне циркулирующего TNF-α, тем самым оказывая решающее влияние на развитие рестеноза после стентирования.

Группой ученых во главе с T.V. Perreira была выявлена ассоциация гомозиготного генотипа AA полиморфного локуса G-308A гена *TNF-α* у мужчин азиатской популяции с сердечно-сосудистыми заболеваниями. При исследовании европейских популяций показана сильная ассоциация гомозиготных генотипов AA и гетерозиготных генотипов AG с ИБС [27]. Мета-анализ 24 работ, включающий в том числе азиатские популяции, проведенный L. Ghazouani и соавт., показал, что аллель A полиморфизма -308A гена *TNF-α* выступает фактором риска для развития ИБС у европейцев, но не является достаточно достоверной ассоциацией для других этнических групп [13]. Однако отсутствие единого дизайна исследований для выявления ассоциации рестеноза с полиморфизмом G-308A *TNF-α* приводит к противоречивым результатам.

Гены системы гемостаза

Свертывающая система крови участвует не только в раннем формировании тромба, но и в развитии позднего сужения просвета после имплантации стента. Установлено, что тромбоциты имеют отношение непосредственно к пролиферации интимы после артериального повреждения, а выраженная тромбоцитопения ингибирует утолщение интимы [7]. В каскаде событий после индуцированного баллоном повреждения сосуда адгезия, секреция и агрегация тромбоцитов вызывают миграцию и пролиферацию ГМК и формирование неинтимы [12].

Полиморфизм гена, отвечающего за пролиферацию ГМК и лейкоцитов при сосудистых заболеваниях,

может влиять на рестеноз в стентах без лекарственного покрытия, имплантированных в коронарные артерии. Таковы результаты исследования GEISHA, изучавшего полиморфизм гена *p27kip1* (отвечающий за ингибирование циклинзависимой киназы) у 688 пациентов, подвергшихся стентированию [38]. Для проверки полученных результатов были использованы данные пациентов из исследования GENDER, посвященного влиянию однонуклеотидных полиморфизмов на рестеноз [39]. В нем проводилось 9- и 12-месячное наблюдение за пациентами, которым были имплантированы стенты без лекарственного покрытия. Показаниями к стентированию были стабильная стенокардия, ОКС без подъема сегмента ST и бессимптомная ИБС. Промежуточным этапом исследования была оценка частоты повторной реваскуляризации при помощи ЧТКА или коронарного шунтирования. В исследовании GEISHA пациентам проводилось контрольное ангиографическое обследование через 6 и 10 мес после имплантации стента без лекарственного покрытия. Из 688 пациентов ангиографическое обследование прошли 598, у 105 из них был выявлен рестеноз. Результаты исследования GEISHA показали, что у пациентов с гомозиготным генотипом AA (*p27kip1-83AA*) лучше показатель уменьшения просвета ($(0,9 \pm 0,6)$ мм), чем у пациентов с генотипами СА ($(1,0 \pm 0,7)$ мм) и СС ($(1,1 \pm 0,7)$ мм); $p = 0,016$. В обоих исследованиях носители гомозиготного генотипа AA реже подвергались повторной реваскуляризации. После многовариантного регрессивного анализа относительный риск повторной реваскуляризации был меньше у носителей гомозиготного генотипа AA, чем у носителей генотипа СА и СС. В выборке GEISHA относительный риск составил 0,28 (95%-й доверительный интервал (ДИ) 0,10–0,77); в выборке GENDER – 0,61 (95%-й ДИ 0,40–0,93) [38].

В настоящее время хорошо изучена роль гипергомоцистеинемии как фактора риска тромбозов. Причиной гипергомоцистеинемии является мутация в гене метилентетрагидрофолат редуктазы (*MTHFR*), кодирующей метаболит фолиевой кислоты, нарушение которого способствует повышению концентрации гомотеина в крови, что, в свою очередь, активирует механизмы образования атеросклеротической бляшки и развития рестеноза. Мутация полиморфизма С677Т гена *MTHFR* широко распространена у представителей европеоидной расы [3]. Многочисленные данные о связи гипергомоцистеинемии с ИБС и рестенозами, несмотря на противоречивость различных суждений и мнений многих зарубежных ученых, позволяют рассматривать ген *MTHFR* как кандидатный, а мутацию С677Т в этом гене как один из независимых и важных

факторов риска различных сердечно-сосудистых заболеваний.

В исследовании А.А. Дашковой и Г.А. Чумаковой была изучена взаимосвязь носительства полиморфных вариантов генов системы гемостаза и фолатного цикла с развитием рестенозов у пациентов с ИБС после ЧТКА. Установлено, что предикторами развития рестеноза коронарных артерий у мужчин с ИБС в течение первого года после ЧТКА стентами без лекарственного покрытия являются: носительство генотипа *GA* и аллеля *A* гена *F2* (20210G/A), генотипа *GA* и аллеля *A* гена *F5* (Arg506Gln), генотипа *4G/4G* и аллеля *4G* гена *SERPINE1* (675 4G/5G), а также аллеля *T* полиморфизма *C677T* гена *MTHFR* [3].

Гены ренин-ангиотензиновой системы

Ангиотензиноген является важным элементом ренин-ангиотензивной системы и выступает потенциальным констриктором гладких мышц сосудов, митогеном и фактором, вызывающим гипертрофию. Гипертрофия и гиперплазия ГМК – общий отличительный признак различных патологических нарушений в сосудах, сопровождающих атеросклероз и рестеноз артерий.

Ангиотензин I превращающий фермент (АПФ) играет значительную роль в развитии коронарного тромбоза, вазоконстрикции и пролиферации ГМК [19, 26]. Повышение уровня АПФ увеличивает риск коронарных тромбозов посредством повышения продукции ингибитора АПФ-I [19, 26, 28, 29, 31]. Кроме того, ангиотензин II (АТ II) усиливает активацию и агрегацию тромбоцитов [8].

С тех пор как появились первые сообщения об ассоциации между полиморфизмом *I/D* гена АПФ (*ACE*) и инфарктом миокарда, были опубликованы сотни плацебо-контролируемых рандомизированных исследований по ИБС и инфаркту миокарда. В большинстве из них показана положительная ассоциация между этим полиморфизмом и инфарктом миокарда и ИБС [23, 32].

Исследования с участием пациентов после коронарного стентирования, показали противоречивые результаты по ассоциации между полиморфизмом *I/D* гена *ACE* и рестенозом [16, 30, 41, 44]. В связи с этим в 2013 г. группой ученых во главе с S. Wang был опубликован мета-анализ, который включал в себя 33 выбранных исследования с участием 11 099 пациентов (77,8% были представители европеоидной расы, 19,5% – монголоидной расы, а 2,7% – негроидной расы). Установлено, что гомозиготный генотип *DD* гена *ACE* у пациентов в 1,63 раза чаще встречался в группе с рестенозом. Связи с полиморфизмом *I/D* гена *ACE* и риска развития рестеноза после ангиопластики выяв-

лено не было, что объясняется более высоким уровнем АПФ в плазме и сердечной ткани у пациентов с гомозиготным генотипом *DD*, что может служить причиной более сильного утолщения неэнтимы протентированного участка. Также было отмечено, что в группе больных с гомозиготным генотипом *DD* в отличие от других генотипов, применение ингибиторов АПФ увеличивало риск рестеноза в стенке в 1,59 раза [42].

Н. Volzke и соавт., изучая гомозиготные генотипы *TT* полиморфных вариантов гена ангиотензиногена (*M235T*, *T174M*), выявили ассоциации с рестенозом стента после БД [41]. В своем исследовании группа ученых под руководством J.S. Wijkema показали ассоциацию гомозиготного генотипа *CC* полиморфизма *A1166C* гена рецептора к ангиотензину II тип-1 (*AT2R1*) с рестенозом в стенке ЧТКА [44].

Гены эндотелиальной синтазы оксида азота

Нарушение или снижение синтеза оксида азота NO способствует пролиферации ГМК стенки артерии и, таким образом, может приводить к коронарному рестенозу в стенке и рестенозу после БД [21]. Показано, что *Glu298Asp* полиморфизм в 7 экзоне гена эндотелиальной синтазы NO (*eNOS*) ассоциирован с коронарным синдромом и инфарктом миокарда [17]. Ген эндотелиальной синтазы NO – кандидатный ген развития рестеноза после БД и рестеноза в стенке. А.Н. Gomma и соавт. провел исследование 226 пациентов с ИБС и коронарным стентированием. В этом исследовании изучалась взаимосвязь полиморфизма *Glu298Asp* гена *eNOS* с риском развития рестеноза после стентирования коронарных артерий. Носители аллеля *298Asp* (минорный аллель) полиморфизма *Glu298Asp* гена *eNOS* достоверно чаще встречались в группе пациентов с рестенозом по сравнению с гомозиготами по аллелю *Glu298* (дикий аллель) [14, 35].

В исследовании Ю.А. Шуваловой и соавт. не получено достоверных различий по распределению генотипов полиморфизма *-786T/C* гена *eNOS* между группами, однако при анализе сочетаний генотипов полиморфизмов *G298T* и *-786 T/C* гена *eNOS* у каждого пациента было выявлено, что сочетание генотипов *GT/TC* в 2,7 раза чаще встречалось в группе рестеноза (27% против 10% в группе без рестеноза) и сочетание генотипов *GT/TC* полиморфизмов *G298T* и *-786T/C* гена *eNOS* ассоциировалось с увеличением риска развития рестеноза в стенке. Данный факт может свидетельствовать о том, что не только *T*-аллель полиморфизма *G298T* гена *eNOS* увеличивает риск развития рестеноза, но и присутствие *C*-аллеля полиморфизма *-786 T/C* гена *eNOS* оказывает негативное влияние на процессы рестенозирования после стентирования коронарных артерий [4].

Гемоксигеназа HO – это фермент, участвующий в деградации комплексных соединений порфиринов с двухвалентным железом, с образованием свободного железа, биливердина и монооксида углерода CO. CO оказывает мощный антипролиферативный эффект в сосудистой стенке и, таким образом, влияет на формирование неоинтимы после сосудистого повреждения [25]. Показано, что повтор двух нуклеотидов GT в промоторе гена *HO-1*, который модулирует уровень его транскрипции, является независимым фактором риска ангиографических рестенозов после БД [9], однако после коронарного стентирования получены противоречивые результаты [15, 22, 36].

НАД/НАДФ-оксидаза (*NOX*) играет существенную роль в реализации окислительного стресса, развившегося в результате первичного баллонного повреждения коронарных артерий. Окислительный стресс, в свою очередь, приводит к дальнейшим повреждениям клеток и сосудов [34]. Субъединица p22^{phox} гена *NOX* определяет окислительную активность в ГМК, поэтому ген *NOX* является кандидатным для развития рестеноза после ЧТКА и стентирования. Н. Horibe и соавт. [18] показали ассоциацию между полиморфизмом 242C/T p22^{PHOX} гена *NOX* и рестенозом после ЧТКА у мужчин. Однако до сих пор нет исследований ассоциации этого полиморфизма и рестеноза после коронарного стентирования.

Фермент параоксаназа-1 (PON-1) тесно связан с липопротеинами высокой плотности, содержащими аполипопротеин А-1, и предотвращает накопления в липопротеинах низкой плотности пероксидных продуктов [24]. Это свойство PON-1 рассматривается как защита от атеросклероза. Показано, что полиморфизм 584 G/A гена *PON-1* ассоциирован с ИБС и А-аллель этого полиморфизма является фактором риска ИБС [33]. Таким образом, ген *PON-1* можно рассматривать в качестве кандидатного гена развития рестеноза после БД и стентирования.

Исследования в этом направлении могут помочь в понимании механизмов и стратификации риска развития рестеноза после ангиопластики. Проведение популяционных проспективных генетических исследований в ближайшем будущем позволит сформировать молекулярные маркеры и выявлять пациентов с высоким риском развития рестеноза, что вместе с разработкой новых фармакологических подходов будет способствовать уменьшению частоты рестенозирования коронарных артерий после ангиопластики и стентирования.

Литература

1. Бокерия Л.А., Гудкова Р.Г. и др. Болезни и врожденные anomalies системы кровообращения // Сердечно-сосу-

дистая хирургия. 2005. С. 4–29.

2. Бокерия Л.А., Алекян Б.Г. Рентгеноэндоваскулярная хирургия ишемической болезни сердца: руководство для врачей. М.: НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН, 2008. 88 с.
3. Даишкова А.А., Чумакова Г.А. Роль полиморфизма некоторых генов системы гемостаза и фолатного цикла в возникновении рестеноза у пациентов с хронической ишемической болезнью сердца после коронарного стентирования // Вестн. Рос. гос. мед. ун-та. 2012. Спецвып. 1. С. 115–116.
4. Шувалова Ю.А., Каминный А.И., Меишков А.Н. Полиморфизмы генов ENOS и GPX-1 ассоциированы с риском развития рестеноза после стентирования коронарных артерий непокрытыми стентами // Междунар. журн. интервенционной кардиоангиологии. 2011. Вып. 25. С. 47–50.
5. Babu B.M., Reddy B.P., Priya V.H. et al. Cytokine gene polymorphisms in the susceptibility to acute coronary syndrome // Genet. Test. Mol. Biomarkers. 2012. V. 16 (5). P. 359–365.
6. Calvette J.J. On the structure and function of platelet integrin α IIb β 3, the fibrinogen receptor // Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1995. V. 208. P. 346–360.
7. Chandrasekar B., Tanguay J-F. Platelets and restenosis // J. Am. Coll. Cardiol. 2000. V. 35. P. 555–562.
8. Ding Y.A., Macintyre D.E., Kenyon C.J. et al. Potentiation of adrenaline-induced platelet aggregation by angiotensin II // Thromb. Haemost. 1985. V. 54. P. 717–720.
9. 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. V. 8. P. 433–440.
10. Farb A., Sangiorgi G., Carter A.J. et al. Pathology of acute and chronic coronary stenting in humans // Circulation. 1999. V. 99. P. 44–52.
11. Gao J., Cui R. Z., Liu Y., Mao Y.M., Zhou J. et al. Relationship of interleukin-10 gene polymorphism with restenosis after percutaneous coronary intervention in Chinese // Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi. 2011. V. 28 (1). P. 42–46.
12. Gawaz M., Neumann F.J., Ott I. et al. Changes in membrane glycoproteins of circulating platelets after coronary stent implantation // Heart. 1996. V. 76. P. 166–172.
13. Ghazouani L., Khalifa S.B., Abboud N., Addad F. et al. -308G>A and -1031T>C tumor necrosis factor gene polymorphisms in Tunisian patients with coronary artery disease // Clin. Chem. Lab. Med. 2009. V. 47 (10). P. 1247–1251.
14. Gomma A.H., Elrayess M.A., Knight C.J. et al. The endothelial nitric oxide synthase (Glu298Asp and -786T>C) gene polymorphism are associated with coronary in-stent restenosis // Eur. Heart J. 2002. V. 23. P. 1955–1962.
15. 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 // Clinical Chemistry. 2005. V. 51 (9). P. 1661–1665.
16. Hertwig S., Volzke H., Robinson D.M. et al. Angiotensinogen M235T polymorphism and recurrent restenosis after repeated percutaneous transluminal coronary angioplasty // Clin. Sci. 2002. V. 103. P. 101–106.
17. Hibi K., Ishigami T., Tamura K. et al. Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphism and acute myocardial infarction // Hypertension. 1998. V. 32. P. 521–526.
18. Horibe H., Yamada Y., Ichihara S. et al. Genetic risk for restenosis after coronary ballon angioplasty // Atherosclerosis. 2004. V. 174. P. 181–187.
19. Itoh H., Mukoyama M., Pratt R.E. et al. Multiple autocrine growth factors modulate vascular smooth muscle cell growth response to angiotensin II // J. Clin. Invest. 1993. V. 91. P. 2268–2274.

20. Koch W., Tiroch K., von Beckerath N., Schömig A. et al. Tumor necrosis factor-alpha, lymphotoxin-alpha, and interleukin-10 gene polymorphisms and restenosis after coronary artery stenting // *Cytokine*. 2003. V. 24 (4). P. 161–171.
21. 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 // *J. Am. Coll. Cardiol.* 1999. V. 33. P. 876–882.
22. Li P., Gomma M.A., 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. V. 118 (18). P. 1525–1532.
23. Lindpaintner K., Pfeiffer M.A., 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. V. 332. P. 706–711.
24. Mackness M.I., Arrol S., Durrington P.N. Paraoxonase prevents accumulation of lipoperoxides in low-density lipoprotein // *FEBS Lett.* 1991. V. 286. P. 152–154.
25. Mintz G.S., Popma J.J., Pichard A.D. et al. Arterial remodeling after coronary angioplasty: a serial intravascular ultrasound study // *Circulation*. 1996. V. 94. P. 35–43.
26. 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. V. 96. P. 2975–2979.
27. Pereira T.V., Rudnicki M., Franco R.F., Pereira A.C. et al. Effect of the G-308A polymorphism of the tumor necrosis factor alpha gene on the risk of ischemic heart disease and ischemic stroke: a meta-analysis // *Am. Heart J.* 2007. V. 153. P. 821–830.
28. 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. V. 30. P. 179–85.
29. Rakugi H., Jacob H.J., Krieger J.E. et al. Vascular injury induces angiotensinogen gene expression in the media and neointima // *Circulation*. 1993. V. 87. P. 283–290.
30. Ribichini F., Ferrero V., Matullo G., Feola M. et al. Association study of the I/D polymorphism and plasma angiotensin-converting enzyme (ACE) as risk factors for stent restenosis // *Clin. Sci.* 2004. V. 107 (4). P. 381–389.
31. Ryu S.K., Cho E.Y., Park H.Y., Im E.K. et al. Renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) gene polymorphism as a risk factor of coronary in-stent restenosis // *Yonsei Med. J.* 2002. V. 43. (4). P. 461–472.
32. Samani N.J., Thompson J.R., 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. V. 94. P. 708–712.
33. Sanghera D.K., Saha N., Aston C.E., Kamboh M.I. Genetic polymorphism of paraoxonase and the risk of coronary artery disease // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1997. V. 17. P. 1067–1073.
34. 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. V. 21. P. 739–745.
35. 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. V. 6. P. 71–76.
36. Toshisuke M. Heme Oxygenase and Atherosclerosis // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2005. V. 25. P. 1786–1795.
37. Trompet S., Jukema J.W., Sampietro M.L., Houwing-Duistermaat J.J. et al. Systematic Testing of Literature Reported Genetic Variation Associated with Coronary Restenosis: Results of the GENDER Study // *Plos One*. 2012. V. 7 (8).
38. van Tiel C.M., Bonta P.I., Rittersma S.Z., Beijk M.A. et al. p27kip1–838C>A Single Nucleotide Polymorphism Is Associated With Restenosis Risk After Coronary Stenting and Modulates p27kip1 Promoter Activity // *Circulation*. 2009. V. 120 (8). P. 669–676.
39. Verschuren J.J., Trompet S., Postmus I., Sampietro M.L. et al. Systematic testing of literature reported genetic variation associated with coronary restenosis: results of the GENDER Study // *PLoS One*. 2012. V. 8. P. 1–8.
40. Volzke H., Grimm R., Robinson D.M. et al. Candidate genetic markers and the risk of restenosis after coronary angioplasty // *Clin. Sci. (Lond)*. 2004. V. 106. P. 35–42.
41. 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.* 2000. V. 99 (1). P. 19–25.
42. Wang S., Dai Y., Chen L., Dong Z. et al. Genetic polymorphism of angiotensin converting enzyme and risk of coronary restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasties: evidence from 33 cohort studies // *PLoS One*. 2013. V. 8. P. 1.
43. Ward M.R., Jeremias A., Hibi K. et al. The influence of plaque orientation (pericardial or myocardial) on coronary arterial remodeling // *Atherosclerosis*. 2001. V. 154 (1). P. 179–183.
44. Wijckema J.S., Van Haelst P.L., Monraats P.S., Bruinenberg M. 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. V. 16 (5). P. 331–337.
45. Yu G.I., Cho H.C., Cho Y.K., Park H.S. et al. Association of promoter region single nucleotide polymorphisms at positions -819C/T and -592C/A of interleukin 10 gene with ischemic heart disease // *Inflamm. Res.* 2012. V. 61 (8). P. 899–905.
46. Zee R.Y., Fernandez-Ortiz A., Macaya C., Pintor E. et al. IL-1 cluster genes and occurrence of post-percutaneous transluminal coronary angioplasty restenosis: a prospective, angiography-based evaluation // *Atherosclerosis*. 2003. V. 17. (2). P. 259–264.

Поступила в редакцию 20.10.2014 г.

Утверждена к печати 04.02.2015 г.

Винтизенко Станислав Игоревич (✉) – канд. мед. наук, врач-рентгенолог отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения НИИ кардиологии (г. Томск).

Огородова Людмила Михайловна – д-р мед. наук, профессор, член-корреспондент РАМН, зав. кафедрой факультетской педиатрии СибГМУ (г. Томск).

Рукин Константин Юрьевич – аспирант ЦНИЛ СибГМУ (г. Томск).

Петрова Ирина Валерьевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотрудник ЦНИЛ СибГМУ (г. Томск).

✉ Винтизенко Станислав Игоревич, тел. 8-913-811-1118; e-mail: vvi@cardio.tsu.ru

THE ROLE OF GENETIC FACTORS IN THE MECHANISM OF CORONARY ARTERY REMODELING AFTER IMPLANTATION OF STENTS

Vintzenko S.I.¹, Ogorodova L.M.², Rukin K.Yu.², Petrova I.V.²

¹ Research Institute for Cardiology, Tomsk, Russian Federation

² Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation

ABSTRACT

In the last 10 years the World has increased significantly the frequency of joint replacement in patients with coronary artery disease. Coronary angioplasty with stenting significantly improve the capacity and effectiveness of the treatment of coronary artery disease. However, an important factor limiting the effectiveness of endovascular treatment of restenosis remains the stented area. The article presents an overview of the most studied gene polymorphisms of hemostasis, inflammation system, the renin-angiotensin system, endothelial nitric oxide synthase, which can play a key role in the development of in-stent restenosis. Research in this area are significant and may help in understanding the mechanisms and risk stratification of restenosis after angioplasty.

KEY WORDS: restenosis, negative remodeling, genes, coronary heart disease.

Bulletin of Siberian Medicine, 2015, vol. 14, no. 1, pp. 102–109

References

1. Bokeria L.A., Gudkova R.G. et al. Bolezni i vrozhdennye anomalii sistemy krovoobrascheniya [Diseases and congenital anomalies of the circulatory system]. *Serdechno-sosudistaya hirurgiya – Cardiovascular surgery*, 2005, pp. 4–29 (in Russian).
2. Bokeria L.A., Alekyan B.G. *Rentgenoendovaskulyarnaya hirurgiya ishemicheskoy bolezni serdca: rukovodstvo dlya vrachev* [Endovascular surgery of coronary heart disease: a guide for physicians]. Moscow, 2008. 88 p. (in Russian).
3. Dashkova A.A., Chumakova G.A. Rol' polimorfizma nekotorykh genov sistemy gemostaza i folatnogo cikla v vozniknovenii restenoza u pacientov s hronicheskoy ishemicheskoy boleznyu serdca posle koronarnogo stentirovaniya [The role of some genes polymorphism of the hemostatic system and folate cycle in occurrence of restenosis in patients with chronic coronary heart disease after coronary stenting]. *Vestnik Rossijskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta – Bulletin of Russian State Medical University*, 2012, Special issue 1, pp. 115–116 (in Russian).
4. Shuvalova Yu.A., Kaminsky A.I., Meshkov A.N. Polimorfizmy genov *ENOS* i *GPX-1* asociirovany s riskom razvitiya restenoza posle stentirovaniya koronarnykh arteriy nepokrytami stentami [Polymorphisms in *eNOS* and *Gpx-1* Genes are Associated with the Risk of Restenosis after Coronary Stenting with Bare Metal Stents]. *Mezhdunarodnyi zhurnal intervencionnoy kardiologii – International Journal of Interventional Cardioangiologiy*, 2011, issue 25, pp. 57–63 (in Russian).
5. Babu B.M., Reddy B.P., Priya V.H. et al. Cytokine gene polymorphisms in the susceptibility to acute coronary syndrome. *Genet. Test. Mol. Biomarkers*, 2012, vol. 16 (5), pp. 359–365.
6. Calvette J.J. On the structure and function of platelet integrin $\alpha\text{IIb}\beta_3$, the fibrinogen receptor. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1995, vol. 208, pp. 346–360.
7. Chandrasekar B., Tanguay J-F. Platelets and restenosis. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2000, vol. 35, pp. 555–562.
8. Ding Y.A., Macintyre D.E., Kenyon C.J. et al. Potentiation of adrenaline-induced platelet aggregation by angiotensin II. *Thromb. Haemost.* 1985, vol. 54, pp. 717–720.
9. 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, vol. 8, pp. 433–440.
10. Farb A., Sangiorgi G., Carter A.J. et al. Pathology of acute and chronic coronary stenting in humans. *Circulation*, 1999, vol. 99, pp. 44–52.
11. Gao J., Cui R. Z., Liu Y., Mao Y.M., Zhou J. et al. Relationship of interleukin-10 gene polymorphism with restenosis after percutaneous coronary intervention in Chinese. *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi*, 2011, vol. 28. (1), pp. 42–46.
12. Gawaz M., Neumann F.J., Ott I. et al. Changes in membrane glycoproteins of circulating platelets after coronary stent implantation. *Heart*, 1996, vol. 76, pp. 166–172.
13. Ghazouani L., Khalifa S.B., Abboud N., Addad F. et al. -308G>A and -1031T>C tumor necrosis factor gene polymorphisms in Tunisian patients with coronary artery disease. *Clin. Chem. Lab. Med.*, 2009, vol. 47. (10), pp. 1247–1251.
14. Gomma A.H., Elrayess M.A., Knight C.J. et al. The endothelial nitric oxide synthase (Glu298Asp and -786T>C) gene polymorphism are associated with coronary in-stent restenosis. *Eur. Heart J.*, 2002, vol. 23, pp. 1955–1962.
15. 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. *Clinical Chemistry*, 2005, vol. 51 (9), pp. 1661–1665.
16. Hertwig S., Volzke H., Robinson D.M. et al. Angiotensinogen M235T polymorphism and recurrent restenosis after repeated percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Clin. Sci.*, 2002, vol. 103, pp. 101–106.
17. Hibi K., Ishigami T., Tamura K. et al. Endothelial nitric ox-

- ide synthase gene polymorphism and acute myocardial infarction. *Hypertension*, 1998, vol. 32, pp. 521–526.
18. Horibe H., Yamada Y., Ichihara S. et al. Genetic risk for restenosis after coronary balloon angioplasty. *Atherosclerosis*, 2004, vol. 174, pp. 181–187.
 19. Itoh H., Mukoyama M., Pratt R.E. et al. Multiple autocrine growth factors modulate vascular smooth muscle cell growth response to angiotensin II. *J. Clin. Invest*, 1993, vol. 91, pp. 2268–2274.
 20. Koch W., Tiroch K., von Beckerath N., Schömig A. et al. Tumor necrosis factor- α , lymphotoxin- α , and interleukin-10 gene polymorphisms and restenosis after coronary artery stenting. *Cytokine*, 2003, vol. 24 (4), pp. 161–171.
 21. 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. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 1999, vol. 33, pp. 876–882.
 22. Li P., Gomma M.A., 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, vol. 118 (18), pp. 1525–1532.
 23. Lindpaintner K., Pfeiffer M.A., 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, vol. 332, pp. 706–711.
 24. Mackness M.I., Arrol S., Durrington P.N. Paraoxonase prevents accumulation of lipoperoxides in low-density lipoprotein. *FEBS Lett.*, 1991, vol. 286, pp. 152–154.
 25. Mintz G.S., Popma J.J., Pichard A.D. et al. Arterial remodeling after coronary angioplasty: a serial intravascular ultrasound study. *Circulation*, 1996, vol. 94, pp. 35–43.
 26. 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, vol. 96, pp. 2975–2979.
 27. Pereira TV., Rudnicki M., Franco R.F., Pereira A.C. et al. Effect of the G-308A polymorphism of the tumor necrosis factor alpha gene on the risk of ischemic heart disease and ischemic stroke: a meta-analysis. *Am. Heart J.*, 2007, vol. 153, pp. 821–830.
 28. 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, vol. 30, pp. 179–85.
 29. Rakugi H., Jacob H.J., Krieger J.E. et al. Vascular injury induces angiotensinogen gene expression in the media and neointima. *Circulation*, 1993, vol. 87, pp. 283–290.
 30. Ribichini F., Ferrero V., Matullo G., Feola M. et al. Association study of the I/D polymorphism and plasma angiotensin-converting enzyme (ACE) as risk factors for stent restenosis. *Clin. Sci.*, 2004, vol. 107 (4), pp. 381–389.
 31. Ryu S.K., Cho E.Y., Park H.Y., Im E.K. et al. Renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) gene polymorphism as a risk factor of coronary in-stent restenosis. *Yonsei Med. J.*, 2002, vol. 43. (4), pp. 461–472.
 32. Samani N.J., Thompson J.R., 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, vol. 94, pp. 708–712.
 33. Sanghera D.K., Saha N., Aston C.E., Kamboh M.I. Genetic polymorphism of paraoxonase and the risk of coronary artery disease. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 1997, vol. 17, pp. 1067–1073.
 34. 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, vol. 21, pp. 739–745.
 35. 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, vol. 6, pp. 71–76.
 36. Toshisuke M. Heme Oxygenase and Atherosclerosis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2005, vol. 25, pp. 1786–1795.
 37. Trompet S., Jukema J. W., Sampietro M. L., Houwing-Duistermaat J.J. et al. Systematic Testing of Literature Reported Genetic Variation Associated with Coronary Restenosis: Results of the GENDER Study. *Plos One*, 2012, vol. 7 (8).
 38. van Tiel C.M., Bonta P.I., Rittersma S.Z., Beijk M.A. et al. p27kip1– 838C>A Single Nucleotide Polymorphism Is Associated With Restenosis Risk After Coronary Stenting and Modulates p27kip1 Promoter Activity. *Circulation*, 2009, vol. 120 (8), pp. 669–676.
 39. Verschuren J.J., Trompet S., Postmus I., Sampietro M.L. et al. Systematic testing of literature reported genetic variation associated with coronary restenosis: results of the GENDER Study. *PLoS One*, 2012, vol. 8, pp. 1–8.
 40. Volzke H., Grimm R., Robinson D.M. et al. Candidate genetic markers and the risk of restenosis after coronary angioplasty. *Clin. Sci. (Lond)*, 2004, vol. 106, pp. 35–42.
 41. 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.*, 2000, vol. 99. (1), pp. 19–25.
 42. Wang S., Dai Y., Chen L., Dong Z., et al. Genetic polymorphism of angiotensin converting enzyme and risk of coronary restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasties: evidence from 33 cohort studies. *PLoS One*, 2013, vol. 8, pp. 1.
 43. Ward M.R., Jeremias A., Hibi K. et al. The influence of plaque orientation (pericardial or myocardial) on coronary arterial remodeling. *Atherosclerosis*, 2001, vol. 154 (1), pp. 179–183.
 44. Wijpkema J.S., Van Haelst P.L., Monraats P.S., Bruinenberg M. 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, vol. 16. (5), pp. 331–337.
 45. Yu G.I., Cho H.C., Cho Y.K., Park H.S. et al. Association of promoter region single nucleotide polymorphisms at positions -819C/T and -592C/A of interleukin 10 gene with ischemic heart disease. *Inflamm. Res.*, 2012, vol. 61. (8), pp. 899–905.
 46. Zee RY., Fernandez-Ortiz A., Macaya C., Pintor E. et al. IL-1 cluster genes and occurrence of post-percutaneous transluminal coronary angioplasty restenosis: a prospective, angiography-based evaluation. *Atherosclerosis*, 2003, vol. 17 (2), pp. 259–264.

Vintizenko Stanislav I. (✉), Research Institute for Cardiology, Tomsk, Russian Federation.

Ogorodova Lyudmila M., Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

Rukin Konstantin Yu., Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

Petrova Irina V., Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

✉ **Vintizenko Stanislav I.**, Ph. +7-913-811-1118; e-mail: vvi@cardio.tsu.ru