

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«РОССИЙСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ДРУЖБЫ НАРОДОВ
ИМЕНИ ПАТРИСА ЛУМУМБЫ»

На правах рукописи

ТИМИЖЕВА КАЛИМА БАДИНОКОВНА

**ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ РАЗВИТИЯ ИН-СТЕНТ РЕСТЕНОЗА
КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ
БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА**

Диссертация

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

1.5.7. Генетика

3.1.20. Кардиология

Научные руководители:

доктор биологических наук, профессор

Азова Мадина Мухамедовна,

доктор медицинских наук, доцент

Шугушев Заурбек Хасанович

Москва – 2023

Оглавление

Введение	4
Глава 1. Обзор литературы	13
1.1. Эпидемиология РВС	13
1.2. Классификация РВС.....	16
1.3. Патопфизиология РВС	18
1.4. Основные характеристики стентов	23
1.5. Методы лечения и профилактики РВС	27
1.6. Факторы риска развития РВС	31
Глава 2. Материал и методы	48
2.1. Общая характеристика обследованных пациентов	48
2.2. Методы исследования	51
2.3. Статистический анализ результатов	56
Глава 3. Результаты исследования и обсуждение	58
3.1. Сравнительная клиническая характеристика пациентов	58
3.2. Сравнительная ангиографическая характеристика пациентов	61
3.3. Распределение аллелей и генотипов по полиморфизмам генов РААС.....	63
3.4. Распределение аллелей и генотипов по полиморфизмам генов эндотелиальных факторов	71
3.5. Распределение аллелей и генотипов по полиморфизмам генов интерлейкина 6 и интерлейкина 10	75
3.6. Распределение аллелей и генотипов по полиморфизму аполипопротеина Е.....	78
3.6. Распределение аллелей и генотипов по полиморфизму интегрина бета-3.....	78
3.7. Распределение аллелей и генотипов по полиморфизмам генов фолатного цикла и ДНК-метилтрансфераз	81

3.8. Особенности прогнозирования риска развития РВС в СЛП	89
Заключение.....	96
Выводы.....	98
Практические рекомендации	98
Перспективы дальнейших исследований	99
Список сокращений	100
Список литературы.....	101

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования

Сердечно-сосудистые заболевания становятся все более серьезной угрозой для жизни человека, являясь основной причиной госпитализации и смертности во всем мире. Ишемическая болезнь сердца (ИБС), в частности, является третьей по распространенности причиной смертности во всем мире, накладывая серьезное бремя на здоровье и экономику большинства развитых стран [44, 65]. Патоморфологической основой ИБС является прогрессирующее сужение коронарных артерий из-за увеличения в объеме атеросклеротических бляшек, расположенных под эндотелием. Уменьшение просвета коронарных артерий, ограничение кровотока и недостаточное снабжение сердечной мышцы питательными веществами и кислородом в конечном итоге вызывают инфаркт миокарда (ИМ) [209]. С целью восстановления нормального кровотока и профилактики других критических последствий сужения коронарных сосудов были разработаны специальные устройства – так называемые стенты. Имплантация стентов относится к малоинвазивным процедурам по сравнению с кардиохирургическими операциями и связана с более низкой смертностью в отдаленном периоде и лучшими краткосрочными результатами у пациентов с тяжелой сопутствующей патологией [54].

Коронарные стенты вошли в десятку главных медицинских достижений XXI века [55]. Их появление стало новым этапом в лечении больных с острым коронарным синдромом и ИМ, благодаря возможности предупреждать некроз миокарда и осложнения острого периода заболевания путем прямого восстановления кровотока в целевой артерии. Баллонная ангиопластика (БАП) и стентирование также улучшают качество жизни пациентов со стабильной ИБС, снижая количество приступов стенокардии, потребность в нитратах и увеличивая толерантность к физической нагрузке.

Однако, использование первого поколения стентов часто ограничивалось рестенозом в месте имплантации устройства, что приводило к

несостоятельности установленного стента и требовало повторного вмешательства. Для решения этой проблемы спустя годы были разработаны и внедрены в практику стенты с лекарственным покрытием (СЛП), которые сегодня стали важным элементом в лечении пациентов с ИБС [162]. Несмотря на то, что современные платформы СЛП значительно улучшили как с точки зрения безопасности, так и с точки зрения эффективности процедуру чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ), рестеноз внутри стента (РВС) продолжает возникать у значительной части пациентов. Последние исследования показывают, что каждая десятая процедура ЧКВ в США проводится в связи с РВС [148].

Широкое внедрение ЧКВ с применением СЛП во всем мире и возрастающая сложность ИБС, которую лечат в повседневной практике, позволяют предположить, что бремя заболевания, связанное с рестенозом в стенте, в ближайшие годы, как ожидается, возрастет [110].

На сегодняшний день точный механизм развития рестеноза не ясен, однако известно множество факторов риска развития рестеноза, такие как сахарный диабет, курение, острый коронарный синдром, повторные вмешательства в целевом сегменте, минимальный диаметр стента, протяженный стеноз, устьевое поражение, хронические окклюзии коронарных артерий [32, 64, 123, 157, 218]. В случае, когда рестеноз развивается при отсутствии всех известных клинических, ангиографических и интраоперационных факторов риска, говорят о генетических факторах риска. Все больше исследований сегодня показывает важную роль генетических и эпигенетических факторов в процессах развития РВС [41, 68, 107, 163, 217].

Таким образом, рестеноз – краеугольный камень в эндоваскулярной хирургии, основное осложнение после ЧКВ, причинные механизмы которого не раскрыты окончательно. Несмотря на огромный прогресс в медицинских технологиях, рестеноз до сих пор остается ограничивающим фактором развития эндоваскулярной хирургии, приводя к повторным вмешательствам и увеличивая затраты здравоохранения во всем мире, исчисляемые

миллиардами долларов [105]. Определение факторов риска и механизмов, лежащих в основе возникновения рестеноза, необходимо не только для понимания самого процесса, но и для стратификации риска пациентов, подвергающихся коронарному стентированию. Кроме того, эти факторы могут стать базой для персонифицированного подхода в клинической практике и разработки индивидуального скрининга пациента до интервенционного вмешательства [104]. Тенденция развития медицины персонифицированной, профилактической, превентивной, основанной на самых новых биомедицинских методах и разработках активно внедряется и поддерживается государством, так как данный подход является залогом социально-экономического успеха общества.

В этой связи представляются актуальными все меры, направленные на предупреждение данного осложнения, в том числе определение прогностических маркеров и создание шкал риска развития РВС для дальнейшего использования в клинической практике, стратификации пациентов по риску развития РВС, выявления групп высокого риска и оптимизации тактики лечения у данных пациентов.

Данный факт обосновывает актуальность тематики настоящего исследования, поскольку его практические результаты могут предоставить как новые знания о роли полиморфизмов генов в развитии повторного стентозирования стентированных коронарных артерий, так и выявить новые маркеры риска развития РВС для дальнейшей стратификации риска развития РВС.

Степень разработанности темы

В ряде исследований последних лет продемонстрировано увеличение абсолютного числа рестеноза внутри СЛП [38, 148, 157]. Многие исследователи ведут активный поиск факторов риска развития РВС для определения механизмов его развития и разработки профилактических мероприятий [35, 59, 174], однако результаты носят противоречивый характер. Наряду с клиническими исследованиями выполняется большое количество

молекулярно-генетических исследований для идентификации генетических маркеров РВС [10, 22, 111, 115, 143, 168, 193, 192]. Работ, проводящих полную оценку различных факторов риска развития РВС, в том числе генетических, направленных на определение комбинированного риска развития рестеноза и разработку комплексного подхода к профилактике и лечению данного осложнения, в научной литературе не представлено.

Цель работы

Исследовать ассоциацию полиморфизмов генов, вовлеченных в регуляцию деятельности сердечно-сосудистой системы, с развитием рестеноза у пациентов русской этнической принадлежности со стабильной ИБС после баллонной ангиопластики и стентирования коронарных артерий с применением СЛП, а также оценить прогностическую ценность клинических, ангиографических и генетических предикторов рестеноза в СЛП.

Задачи исследования

1. Провести сравнительное исследование клинических, лабораторных и ангиографических данных пациентов с наличием либо отсутствием рестеноза после ЧКВ.
2. Исследовать частоты аллелей и генотипов по полиморфным локусам кандидатных генов у пациентов в изучаемых группах.
3. Провести сравнительный анализ распределения аллелей и генотипов по исследуемым полиморфизмам в зависимости от сроков развития рестеноза и возраста пациентов.
4. Разработать клинико-генетическую шкалу риска развития рестеноза внутри СЛП.

Научная новизна исследования

Впервые проанализировано влияние на развитие РВС после стентирования коронарных артерий с применением СЛП у пациентов со

стабильной ИБС русской этнической принадлежности 22 полиморфных локусов 18 кандидатных генов, связанных с наиболее значимыми факторами, вовлеченными в развитие сердечно-сосудистых заболеваний (*DNMT1 rs8101626, DNMT3B rs1569686, rs2424913, MTHFR rs1801133, rs1801131, MTR rs1805087, MTRR rs1801394, eNOS rs1799983, ITGB3 rs5918, ApoE rs769452, IL6 rs1800795, IL10 rs1800871, AGT rs699, rs4762, AGTR1 rs5186, AGTR2 rs1403543, ACE rs 4646994, CYP11B2 rs1799998, REN rs41317140, rs2368564, ECE1 rs1076669 и EDNRA rs5333*). Данные по исследованию полиморфных локусов генов *ENDRA rs5333, ECE1 rs1076669, IL10 rs1800871, DNMT1 rs8101626, DNMT3B rs1569686, rs2424913, MTHFR rs1801131, MTR rs1805087, MTRR rs1801394* относительно данной патологии отсутствуют и в зарубежной литературе. Впервые показано, что риск развития РВС после имплантации СЛП достоверно выше у носителей полиморфных вариантов генов *AGT rs699 (TT), AGTR2 rs1403543 (A), REN rs2368564 (AA), DNMT3B rs1569686 (TT) и DNMT3B rs2424913 (TT)*. Выполненная в рамках настоящей работы стратификация пациентов по сроку развития рестеноза после ЧКВ и возрасту позволила выявить необнаруженные ранее специфические генетические факторы риска для лиц старше и младше 65 лет и полиморфные варианты генов, предрасполагающие к раннему и позднему РВС. Разработана шкала риска развития рестеноза внутри СЛП на основе клинических и генетических факторов. Дополнен клинический алгоритм ведения пациентов с РВС.

Теоретическая и практическая значимость

Данные, полученные в процессе исследования, свидетельствуют об ассоциации полиморфизмов генов ренин-ангиотензин-альдостероновой (РААС), эндотелиальной и воспалительной систем, фолатного цикла и ДНК-метилтрансфераз с возникновением РВС у пациентов со стабильной формой ИБС после имплантации СЛП. Выявление связи между развитием рестеноза и наличием исследуемых генотипов позволяет рекомендовать генотипирование

по данным полиморфным вариантам генов при индивидуальном прогнозировании возникновения рестеноза внутри СЛП.

Клинико-генетическая шкала риска развития рестеноза внутри СЛП, а также дополненный клинический алгоритм ведения пациентов с РВС могут быть рекомендованы к использованию при определении тактики ведения пациента для воздействия на модифицируемые факторы риска и выбора метода реваскуляризации с целью дальнейшего снижения необходимости повторного инвазивного вмешательства.

Методология и методы диссертационного исследования

Дизайн исследования построен по принципу «случай-контроль». В ходе анализа данных контрольных коронароангиограмм в исследование включены 175 пациентов. Из них 113 пациентов с наличием РВС после планового коронарного стентирования с применением СЛП (54 пациента – группа I) либо его отсутствием (59 пациентов - группа II) в среднем через 12 месяцев после ЧКВ и 62 пациента (группа III) с интактными коронарными артериями в качестве контрольной группы. В зависимости от сроков возникновения рестеноза группа I была стратифицирована на подгруппы с ранним РВС (до 12 месяцев) и поздним РВС (после 12 месяцев), по возрасту – на подгруппу пациентов младше 65 лет и старше 65 лет. Для всех обследуемых лиц был выполнен анализ клинических и ангиографических данных.

Для определения встречаемости исследованных полиморфных локусов кандидатных генов было выполнено генотипирование методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени либо с последующей рестрикцией продуктов амплификации ДНК. Статистическая обработка результатов проводилась с помощью программ «R language» и SPSS Statistica 26.0.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Риск развития РВС в СЛП связан с наличием у пациентов сахарного диабета 2 типа, мультифокального атеросклероза и многососудистого поражения коронарного русла, что позволяет полагать, что системная эндотелиальная дисфункция является общим патогенетическим субстратом данных заболеваний.

2. Рестенозирование СЛП ассоциировано с полиморфизмами *AGT rs699 (TT)*, *REN rs2368564 (AA)*, что свидетельствует о том, что снижение способности к вазодилатации как следствие гиперактивации РААС является одним из главных патогенетических механизмов развития рестеноза в СЛП. Более того, гетерозиготность по *AGTR1 rs5186 (AC)* и/или *eNOS rs1549758 (CT)*, сопровождающаяся повышенной чувствительностью к ангиотензину II и сниженным уровнем продуцируемого эндотелием NO, приводят к более быстрому рестенозированию стентированного участка артерии.

3. Ассоциация полиморфизмов генов *DNMT3B rs1569686 (TT)*, *rs2424913 (TT)* с развитием рестеноза указывает на то, что метилирование ДНК также относится к числу молекулярных механизмов развития рестеноза.

4. Наличие ассоциации полиморфизмов генов *DNMT3B rs1569686*, *MTR rs1805087*, *eNOS rs1799983*, *CYP11B2 rs1799998*, *REN rs41317140* с поздним РВС позволяет полагать, что длительное воздействие эндотелийзависимых вазоконстрикторов и высокого уровня гомоцистеина может спровоцировать развитие повторного сужения в целевом сегменте в средне-отдаленном периоде.

5. Полиморфные варианты генов *eNOS rs1549758 (CT)*, *DNMT3B rs1569686 (TT)* в сочетании с возрастом младше 65 лет ассоциированы с развитием РВС после имплантации СЛП, следовательно, снижение уровня NO и гипергомоцистеинемия играют важную роль в рестенозировании СЛП у лиц молодого возраста, в то время как у пожилых пациентов более значимой оказывается эндотелиальная дисфункция, на что указывает ассоциация

однонуклеотидных полиморфизмов генов *REN rs2368564 (AA)*, *ENDRA rs5333 (CC)*, *ECE1 rs1076669 (TT)* с рестенозом у лиц старше 65 лет.

Степень достоверности

Достоверность результатов проведенной работы подтверждается достаточным объемом проведенных исследований, применением современных технологий генотипирования с использованием методов статистической обработки данных, соответствующих поставленным задачам.

Апробация результатов диссертации

Материалы диссертации были представлены на научных конференциях: FEBS Congress (Прага, 2018 г., 2019 г., 2021 г.), World Congress of Cardiology (Дубай, 2018 г.), Международная научно-практическая конференция студентов и молодых учёных «SCIENCE4HEALTH» (Москва, 2019 г.), Межвузовская конференция «Генетика в системе медицинских наук» (Москва, 2019 г.), Международная Пироговская научная медицинская конференция студентов и молодых ученых (Москва, 2020 г.), IX съезд РОМГ (Москва, 2020 г.), Ежегодная Всероссийская научно-практическая конференция «Кардиология на марше» (Москва, 2021 г.).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 14 печатных работ, в том числе 4 статьи в журналах, индексируемых в базах WoS/Scopus, 1 статья – в журнале из перечня РУДН.

Внедрение результатов исследования

Результаты представленной работы внедрены в учебный процесс при изучении дисциплин «Биология», «Биология с основами медицинской генетики» и «Молекулярная генетика в практической биологии и медицине»

на кафедре биологии и общей генетики Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы».

Личный вклад автора

Автор систематизировал данные литературы по теме диссертации. Автор самостоятельно производил формирование клинических групп пациентов, анализ лабораторных, ангиографических и клинических данных. Диссертантом самостоятельно проведены молекулярно-генетические исследования. Описание полученных результатов было выполнено автором лично. Также автор принимал участие в анализе данных и написании научных работ. Диссертационная работа написана лично автором.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Эпидемиология РВС

Первые шаги в развитии чрескожных коронарных вмешательств принадлежат Charles Theodore Dotter и Melvin P. Judkins, описавшим ангиопластику в 1964 г. и Andreas Gruntzig, выполнившему в 1977 г. первую коронарную баллонную ангиопластику, тем самым положив начало новой специальности – интервенционной кардиологии. Хотя первые процедуры показывали положительный эффект в раннем послеоперационном периоде, с увеличением количества ангиопластик стало ясно, что БАП имела ряд серьезных ограничений, таких как внезапное спадение сосуда, пролапс атеросклеротической бляшки, острый тромбоз артерии или сосудистое ремоделирование, что приводило к рестенозу артерии у 50% пациентов [71]. Необходимость модификации данной процедуры с целью снижения ранних постоперационных осложнений привела к разработке голометаллических стентов (ГМС), которые имплантировались сразу после проведения БАП. Первая имплантация ГМС «Wallstent» была выполнена в 1986 г. в Тулузе Jaques Puel и соавт. и имела хороший непосредственный результат. Разработанные в середине 1980-х гг. коронарные стенты дополнили БАП, ввиду наблюдаемого улучшения ангиографических и клинических исходов относительно рестеноза по сравнению с последними, и стали более предпочтительным способом выполнения ЧКВ [97]. Металлический каркас стента предотвращал внезапное спадение артериальной стенки, пролапс компонентов атеросклеротической бляшки и сосудистое ремоделирование, благодаря чему остаточный диаметр целевого сегмента был значительно больше, чем после БАП и, следовательно, частота последующего рестеноза ниже. Широкое признание и распространение коронарное стентирование получило после публикации исследований BENESTENT и STRESS в 1994 г., показавших высокую безопасность и эффективность метода в сочетании с двойной антиагрегантной терапией [170].

Использование аспирина с блокаторами P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов достоверно снижало количество острых тромбозов за счет необратимого ингибирования агрегации тромбоцитов. Однако частота рестеноза после имплантации ГМС оставалась стабильно высокой, от 40 до 60%. Имплантация стента сопровождалась перерастяжением и надрывом внутренней стенки артерии, запуская каскад воспалительных реакций, ответственных за восстановление целостности интимы, что в ряде случаев приводило к различной степени неоинтимальной гиперплазии [118]. Попытки решения данной проблемы привели к разработке новых стентов с лекарственным покрытием из антипролиферативных лекарственных веществ (цитостатиков). В 2002 г. были опубликованы результаты рандомизированного исследования RAVEL, где использование сиролимус-покрытого стента Velocity для лечения пациентов с поражением коронарных артерий *de novo*, сводило к минимуму риск ангиографического и клинического рестеноза [146]. В следующем году FDA одобрило использование СЛП, и уже в 2005 г. 89% имплантируемых стентов приходилось на долю покрытых стентов.

Появление СЛП должно было стать технологическим прорывом в борьбе с РВС, и, действительно, данные стенты значительно снизили частоту развития рестеноза, но не решили проблему окончательно. Разработка первой генерации стентов с лекарственным покрытием в значительной степени снизила вероятность рестеноза, что было продемонстрировано как в рандомизированных клинических исследованиях, так и в масштабных реестрах в течение 4 лет [181]. Вторая генерация стентов с новыми полимерами и лекарствами уменьшила риск развития окклюзии боковой ветви, периоперационного инфаркта, а также рестеноза [114]. Данные изменения в интервенционной кардиологии способствовали тому, что кандидатам на хирургическую реваскуляризацию (поражение ствола левой коронарной артерии, сложные бифуркационные поражения, стенозы с выраженной кальцификацией) начали проводить ЧКВ. Это стало причиной несоответствия в количестве РВС по данным различных регистров, которые

включают пациентов с более тяжелыми поражениями и показывают более высокий уровень РВС по сравнению с рандомизированными клиническими исследованиями [46]. К примеру, после анализа 10 000 ангиограмм было установлено, что использование нового поколения стентов с лекарственным покрытием в комплексных поражениях сопровождается рестенозом в 12% случаев [51].

Резкое увеличение общего количества имплантаций СЛП, а также стентирование более сложных поражений у пациентов с тяжелой сопутствующей патологией, включая сахарный диабет (СД), привело к увеличению общего количества РВС. Вопреки прогнозам, постоянное совершенствование стент-технологий, наблюдаемое в последнее десятилетие, и создание СЛП нового поколения с уменьшенной лекарственной нагрузкой и улучшенной биосовместимостью полимера, не способствовали уменьшению общего бремени РВС [110]. Ретроспективный анализ данных более 5 млн пациентов из Американского Национального реестра сердечно-сосудистых данных в период с 2009 по 2017 гг. показал, что частота клинического рестеноза равна примерно 10% и оставалась практически неизменной в течение 8-летнего периода [148]. Данный факт по мнению авторов исследования может быть связан с увеличением исходного профиля риска пациентов с более частым СД, многососудистым поражением и предшествующей хирургической реваскуляризацией. Также в данном исследовании было показано, что 25% пациентов с клиническим РВС перенесли ИМ с подъемом и без подъема ST, у половины пациентов наблюдалась клиническая картина нестабильной стенокардии, и лишь у 15% пациентов были задокументированы проявления стабильной стенокардии. Традиционно, рестеноз рассматривался как доброкачественный процесс, проявляющийся постепенным возвратом клинических симптомов без какого-либо прогностического влияния, однако в исследованиях было показано, что у больных с рестенозом в 30-60% случаев развивается острый коронарный синдром, преимущественно нестабильная стенокардия и в 5% случаев –

инфаркт миокарда с подъемом ST [15, 165]. Повторные коронарные события являются жизнеугрожающими для пациентов, значительно снижают качество жизни и ассоциированы с колоссальными экономическими затратами в области здравоохранения. В 2020 г. объем рынка устройств для интервенционной кардиологии в мире оценивался примерно в 13,8 млрд долларов. Ожидается, что размер рынка увеличится со среднегодовым темпом роста на 9,15% и к 2029 г. достигнет 29,72 млрд долларов. Учитывая, что каждая десятая интервенция в мире проводится по поводу РВС, более 1 млрд долларов – это расходы, связанные именно с этим осложнением. Поэтому исследования, направленные на поиск и профилактику рестеноза являются столь актуальными сегодня.

1.2. Классификация РВС

Первая классификация РВС по данным ангиографии была представлена как локальная (РВС до 10 мм в длину) и диффузная РВС (более 10 мм в длину). Далее ангиографическая классификация рестенотических поражений была модифицирована Mehran et al. и включала 4 степени РВС:

I степень – локальное поражение внутри стента длиной до 10 мм, «фокальный» рестеноз;

II степень – рестеноз внутри стента более 10 мм, не выходящее за пределы стента, «диффузный» рестеноз;

III степень – поражение длиной 10 мм, выходящее за пределы стента, «пролиферативный» рестеноз;

IV степень – тотальная окклюзия стента, «окклюзивный» рестеноз.

После детального анализа было выявлено, что рестеноз после имплантации ГМС развивается в 42%, 21%, 30% и в 7% случаев как локальное, диффузное, пролиферативное и тотальное сужение, соответственно [138].

Kimura et al. [91] проанализировали 11-летние отдаленные клинические и ангиографические данные пациентов после реваскуляризации и выяснили, что восстановление сосудистой стенки происходит в 3 этапа:

- 1 фаза – ранний рестеноз (до 6 месяцев),
- 2 фаза – фаза регрессии (от 6 месяцев до 3 лет),
- 3 фаза – повторное сужение через 3 года после первичной ЧКВ.

Существует также другая классификация по срокам развития:

- ранний рестеноз – до 12 месяцев после первичной ЧКВ;
- поздний рестеноз – от 12 месяцев до 3 лет после первичной ЧКВ;
- очень поздний рестеноз – более 3 лет после процедуры ЧКВ [91].

В зависимости от наличия клинических проявлений выделяют следующие формы РВС.

Клинический рестеноз – клиническая симптоматика ишемии миокарда, спровоцированная повторным сужением целевого сегмента артерии. Клиническая картина РВС может быть представлена как бессимптомной ишемией, так и прогрессирующей стенокардией, нестабильной стенокардией, ИМ и внезапной сердечной смертью.

Агрессивный рестеноз – развитие рестеноза, по длине и степени сужения просвета превосходящего исходное поражение.

Ангиографический рестеноз – сужение просвета коронарной артерии в зоне имплантации стента, выявленное по данным контрольной ангиографии, внутрисосудистого ультразвукового исследования (ВСУЗИ) или оптической когерентной томографии (ОКТ).

Ангиографический in-stent рестеноз разделяется на гемодинамически значимый (более 50% потери исходного просвета) и незначимый (сужение менее 50%). Однако в исследованиях Goldberg и Colombo было показано, что данная классификация не позволяет прогнозировать последующие неблагоприятные сосудистые события, такие как инфаркт миокарда и повторные вмешательства в рестенозированном участке, так как не учитывает частоту диффузного и агрессивного рестеноза [85].

В клинической практике широкое применение получила клинико-ангиографическая классификация РВС, предложенная Academic Research Consortium [58]:

1. Сужение просвета артерии не менее чем на 50%, сопровождающееся стенокардией, объективными признаками ишемии в покое или при нагрузке или патологическими показателями функциональных инвазивных тестов, таких как фракционный резерв кровотока (ФРК) более 0,8.

2. Сужение просвета артерии не менее чем на 70% при отсутствии клинической симптоматики в пределах 5 мм проксимальнее и дистальнее имплантированного стента.

На данный момент нет комплексной классификации рестеноза, включающей морфологические, клинические и ангиографические характеристики, способной сориентировать интервенционных специалистов в прогнозе и тактике ведения пациентов с рестенозом коронарных артерий.

Единственная классификация РВС в СЛП, которая учитывает механические и биологические факторы, предложена Waksman R. [174]:

Тип I – механический рестеноз (Тип I A – недораскрытие стента, Тип I B – деформация стента)

Тип II – биологический рестеноз (Тип II A – гиперплазия неоинтимы, Тип II B – неоатеросклероз некальцинированный, Тип II C – неоатеросклероз кальцинированный)

Тип III – смешанный рестеноз (сочетание механического и биологического фактора)

Тип IV – хроническая окклюзия коронарной артерии

Тип V – многоуровневый РВС (2 металлических слоя и более).

1.3. Патофизиология РВС

Несмотря на различные направления, используемые в изучении этиопатогенеза рестеноза, участники данного процесса, их взаимосвязь и общий механизм развития осложнения остаются малоизученными.

Рестеноз, прогрессирующее сужение просвета сосуда, вследствие гиперплазии неоинтимы, который запускается уже в первые часы после баротравмы стенок сосуда вследствие баллонной ангиопластики с

последующей имплантацией стента, первоначально является физиологическим ответом на внешнее воздействие на эндотелий. В исследованиях показана строгая корреляция между степенью травматизации интимы и развитием рестеноза стентов [60].

В основе патогенеза рестеноза лежат три основных механизма:

1. ранний эластический возврат;
2. ремоделирование артериальной стенки;
3. гиперплазия неоинтимы.

Морфологические характеристики и патофизиологические механизмы развития разных видов рестеноза кардинально отличаются. Высокая частота коронарного рестеноза после баллонной ангиопластики обусловлена эластическим возвратом или спадением в ответ на растяжение артерии и его ремоделированием и составляет 30-60% через 6 месяцев. Голометаллические стенты устраняют проблему эластического спадения за счет металлической поддержки, но вызывают неоинтимальную гиперплазию, поэтому частота рестеноза составляет 16-44% [147].

Процесс *in-stent* рестеноза также идет параллельно с восстановлением поврежденной стенки сосуда после ЧКВ. Баллонная ангиопластика с последующей имплантацией стента запускает каскад реакций, включающих активацию тромбоцитов, полиморфноядерных лейкоцитов, инфильтрацию макрофагов, далее организацию грануляционной ткани и, в конечном итоге, пролиферацию гладкомышечных клеток (ГМК) и продукцию внеклеточного матрикса [194]. Клеточная пролиферация первые 1-2 суток (тромботическая фаза) направлена на восстановление раневой поверхности в сосудистой стенке на месте имплантации стента с переходом в фазу миграции ГМК из меди в интиму в течение нескольких дней, с максимумом на 7-е сутки, до 1 месяца. Далее начинается фаза синтеза матрикса, роста неоинтимы, приводящей к негативному ремоделированию сосудистой стенки, продолжительностью от 7 дней до 3-6 месяцев [195].

В ряде экспериментальных исследований показано, что миграция ГМК из медики в интиму происходит через разрушенную внутреннюю эластическую мембрану артерии, более того наблюдается выраженная корреляция пролиферации ГМК с разрывом внутренней эластической мембраны. Примечательно, что при интактной внутренней эластической мембране гиперплазия неоинтимы не выявляется [99]. В лабораторных условиях выявлено, что ответная реакция сосудистой стенки в виде пролиферации ГМК была пропорциональна степени повреждения сосуда в виде увеличения инфляционного давления [96]. В других клинических исследованиях установлена корреляция между степенью травматизации артерии в процессе стентирования и увеличением воспалительной реакции и ростом неоинтимы [194]. Разрыв медиа увеличивал риск рестеноза на 30%, по сравнению с интактной медиа [195].

Механическое перерастяжение, диссекции и разрывы эндотелия, в конечном итоге приводящие к денудации внутреннего слоя артерии, являются пусковым фактором активации, миграции и пролиферации ГМК в зоне поражения. Вследствие обнажения эндотелия происходит активация циркулирующих митогенов (ангиотензина II и плазмина) и цитокинов, которые могут выделяться тромбоцитами, эндотелиальными клетками и ГМК [57].

PBC рассматривается, прежде всего, как неспецифический воспалительный ответ на сдавление внутренней стенки сосуда металлическими стратами стента. При возникновении протрузии ячеек стента в интиму и последующем повреждении медики, начинается процесс миграции ГМК через разрушенную внутреннюю эластическую мембрану, а также миофибробластов из адвентиции. Дополнительной стимуляцией для неоинтимальной пролиферации служит контакт дистальных слоев стенки сосуда с элементами крови, что подтверждено повышением системных маркеров воспаления и наличием воспалительных клеток в стентированных участках в постоперационном периоде [46]. С целью снижения ответной

гиперплазии неоинтимы, вызванной постоянным воздействием металлических балок стента, были созданы стенты с полимерным покрытием с замедленным высвобождением антимитотических, антипролиферативных лекарственных средств (паклитаксель, сиролимус, эверолимус, биолимус и т.д.) [159, 180].

Экспериментальные данные показали парадоксальную реакцию стентированных коронарных артерий на введение вазодилататоров (ацетилхолина), что, по мнению ряда исследователей, отражает распространенность дисфункции эндотелия, которая сохраняется и после баллонной ангиопластики со стентированием. Основным показателем дисфункции эндотелия является оксид азота (NO), дефицит которого приводит к синтезу провоспалительных цитокинов и хемокинов, ГМК, усилению интерстициального роста и рестриктивных процессов, в конечном итоге, приводя к рестенозу [61, 150].

Важную роль в патогенезе рестеноза внутри стента играют регуляторы клеточного цикла. К наиболее изученным относится протеин-зависимая киназа mTOR, интегрирующая сигнальные пути ростовых факторов и митогенов, также повышая синтез трансформирующего фактора роста бета (TGF- β). Также известно, что в подавлении пролиферации ГМК после повреждения эндотелия участвуют ингибиторы циклин-зависимых киназ – p27kip1 и p21Cip1. Именно на этом основан механизм действия стентов с лекарственным покрытием, препятствующих пролиферации ГМК при неоинтимальном росте и содержащих сиролимус (рапамицин), и торможением активности данной киназы [108, 135].

В патогенезе рестеноза наряду с пролиферацией ГМК наблюдается активный синтез внеклеточного матрикса, индуцируемый адгезивным гликопротеином – фибронектином. Данный гликопротеин выделяется фибробластами, эндотелиальными клетками, макрофагами и нейтрофилами. Сиролимус, высвобождающийся из полимера, нанесенного на страты стента, ингибирует фибронектин-индуцированную миграцию ГМК [166].

Доказанной является взаимосвязь между рестенозированием стентов и лептином – пептидным гормоном, обладающим выраженным провоспалительным эффектом, провоцирующим эндотелиальную дисфункцию и устойчивость к цитостатикам, которыми покрыты ячейки стентов [171].

Было показано, что повреждение внеклеточного матрикса запускает механизм активации ГМК. Матрикс-деградируемые металлопротеиназы (MMPs) разрушающие коллаген во внеклеточном матриксе, также регулируют поведение разных видов ГМК. Интересно, что присутствие остаточных эндотелиальных клеток в зоне стентирования может ограничивать рестенозический эффект [105].

Считается, что после имплантации стента в просвет артерии покоящиеся сократительные ГМК изменяют свой фенотип на пролиферативные ГМК, последние способны к миграции в интиму с образованием рестенозического поражения. В экспериментальных условиях было показано, что AGGF1 (angiogenic factor with G patch and FHA domains 1) участвует в переключении фенотипа ГМК путем блокирования PDGF-BB (platelet-derived growth factor subunit B homodimer) [57, 207].

В другом исследовании продемонстрировали путь активации ГМК опосредованный тромбогенным фактором роста PDGF-BB (Platelet-derived growth factor-BB), который через аденозинмонофосфат-активированную протеинкиназу AMPK, повышает регуляцию пути mTOR / p70S6K и снижает регуляцию p53 / p21 [207].

Гистологические и внутрисосудистые методы визуализации позволили выявить развитие атеросклеротического процесса в отдаленных сроках после имплантации стентов в среднем через 2 года после имплантации СЛП и через 6 лет после имплантации ГМС [153], данный процесс получил название «неоатеросклероз». К предикторам развития неоатеросклероза были отнесены длительность после ЧКВ более 4 лет, СЛП, возраст старше 65 лет, курение, ХПН, в то время как ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина

играли протекторную роль в данном процессе [210]. Некоторые исследования указывают на взаимосвязь позднего рестенозирования коронарных стентов и процессов ремоделирования миокарда левого желудочка [13, 26].

1.4. Основные характеристики стентов

Стенты представляют собой металлические цилиндрические ячеистые каркасы, предназначенные для поддержания проходимости сосуда после реваскуляризации пораженных коронарных артерий. Первоначально разработанные четыре десятилетия назад, стенты эволюционировали из простых проволочных витков из нержавеющей стали в сложные системы, состоящие из различных металлических, полимерных и лекарственных компонентов. Оптимальный эффект стентирования достигается за счет таких характеристик стента, как гибкость и низкий профиль для облегчения доставки в нераскрытом состоянии через направляющий катетер и извилистые сосуды; радиальная жесткость и минимальный возврат в раскрытом состоянии; минимальный риск повреждения стента и минимальная травма сосудистой стенки в момент раскрытия для минимизации ответной реакции сосудистой стенки в виде неоинтимальной гиперплазии [53].

Стенты могут быть классифицированы на основе структурной составляющей (металлические и полимерные), дизайна (закрытой и открытой ячейкой), химической стабильности (биостабильные и биоабсорбируемые), наличия биоактивного фармакологического агента (сиролимус и его аналоги и паклитаксель) и способа имплантации (саморасширяющиеся и баллонорасширяемые). В качестве металла для первых поколений стентов использовалась 316L нержавеющая сталь, благодаря прочности, коррозионной стойкости и биосовместимости. В более поздних конструкциях стентов начали использовать сплавы кобальт-хром и платина-хром, способные обеспечить достаточную радиальную прочность и визуализацию при ангиоскопии тонких ячеек стентов более низкого профиля (~ 75 мкм). Областью активного интереса в разработке новых поколений стентов является создание

биорастворимых скаффолдов, способных обеспечивать необходимую механическую поддержку на ранних этапах заживления расширенной коронарной артерии (3-6 месяцев после ЧКВ) и растворяться после этого периода. Данное свойство может нивелировать поздние события, такие как рестеноз и тромбоз стента, а также привести к восстановлению вазомоторной функции коронарной артерии.

Стенты с лекарственным покрытием

Коронарный рестеноз, развивающийся после баллонной ангиопластики является результатом комбинации эластического спадения, диссекции, отрицательного ремоделирования сосудов и неоинтимальной гиперплазии. ГМС служит каркасом, который предотвращает эластическое спадение и ограничивает негативное ремоделирование стенки артерии, однако не предотвращает развитие гиперплазии неоинтимы, что ведет к постепенному уменьшению остаточного диаметра артерии и рестенозу. Стенты с антипролиферативным покрытием обладают не только механической функцией, но также способны прерывать клеточный ответ на повреждение, который приводит к активации, пролиферации и миграции гладкомышечных клеток, ответственных за гиперплазию эндотелия и РВС. Большое количество фармакологических агентов было исследовано в качестве покрытия стентов, но широкое применение в клинической практике получили агенты двух категорий: паклитаксел и семейство рапамицинов (также известных как сиролимус и его аналоги, включая зотаролимус, эверолимус, биолимус, новолимус). Для контроля высвобождения лекарства из стента, как правило, используется полимерное покрытие. СЛП первого поколения были разработаны на основе голометаллических из нержавеющей стали 316L, и применялись полимеры, которые не были идеальны в плане равномерного высвобождения лекарства. В следующих поколениях СЛП использовались новые металлические материалы каркасов, такие как хром-кобальт и хром-платина, свойства которых позволили улучшить доставку стент-системы и эффективность процесса имплантации. Равномерное распределение

лекарственного средства стало возможно за счет регулировки расстояния между стратами стента, а оптимальная доставка агента в нижележащие ткани была достигнута благодаря лучшему прилеганию стента к стенке сосуда и, соответственно, улучшению контакта. Следующие модификации СЛП касаются полимерного покрытия стента, который стал биосовместимым и даже рассасывающимся через несколько месяцев после имплантации и после окончания выделения действующего вещества. Кроме того, были внесены изменения в распределение покрытия (например, покрытие только аблюминальной стороны стента) для снижения общей дозы лекарства. СЛП без полимера – это одно из последних инженерных открытий в области интервенционной кардиологии, где стент-системы имеют специальные лунки для высвобождения лекарства.

Лекарственное покрытие

Ключевая задача антипролиферативных препаратов, используемых в качестве агента – подавление ГМК, которые являются основным клеточным компонентом неоинтимальной ткани. Также данные препараты должны иметь высокий профиль липофильности, чтобы в достаточном количестве проникать через мембраны эндотелиальных клеток.

Паклитаксел, выделенный из тихоокеанского тиса (*Taxus brevifolius*), представляет собой высоколипофильное соединение, первоначально используемое в области химиотерапии. Его основное действие – стабилизация внутриклеточных микротрубочек и предотвращение их деполимеризации. Так как микротрубочки образуют нити веретена деления во время митоза, паклитаксел ингибирует деление и пролиферацию клетки, особенно в G0-G1 и G2-M фазах клеточного цикла. В низких дозах паклитаксел задерживает фазы G0-G1 и G1-S, приводя к цитостазу без гибели клетки.

Рапамицин (сиролимус) – макролид, выделенный из *Streptomyces hygroscopicus* в 1972 г. из образцов бактерий на острове Пасхи. Имеет выраженные противогрибковые, иммунодепрессивные и противоопухолевые свойства, ингибирует специфическую для клеточного цикла киназу mTOR, что

блокирует переход G1 в S период и приводит к цитостазу. Сиролимус использовался в качестве антипролиферативного агента для первого СЛП, получившего широкое клиническое применение (Cypher). К семейству «лимусов» относятся зотаролимус (Medtronic Endeavour и Resolute), эверолимус (Abbott Xience; Boston Scientific Promus и Synergy), биолимус А9 или умиролимус (BioMatrix и Terumo Nobori).

Полимеры

Полимеры – это макромолекулы, состоящие из множества повторяющихся субъединиц. В стентах полимеры обычно используются в качестве носителя лекарственного средства для контролируемого высвобождения фармакологического агента в окружающие ткани после имплантации стента. В отличие от биостабильных полимеров, биоразлагаемые могут подвергаться гидролитической деградации. Хотя полимерные носители обеспечивают контролируемое высвобождение лекарства, их присутствие может потенциально привести к нежелательным биологическим ответам. Полимеры некоторых СЛП первого поколения стали причиной гиперчувствительности и эозинофильных воспалительных реакций, приводящих к отсроченной поздней эндотелизации, которая ранее не наблюдалась у ГМС. По этой причине появился большой интерес к биоразлагаемым полимерным носителям, а также к бесполимерным СЛП.

Первые СЛП, которые были одобрены FDA для клинического применения (Cypher, выделяющий сиролимус, и Taxus, с покрытием паклитаксел), состояли из существующих ранее платформ ГМС в сочетании с доступными неразлагаемыми неспецифическими полимерами (т.е. не были специально разработаны для обеспечения биосовместимости или высвобождения лекарств). Многочисленные исследования, инициированные как производителями стентов, так и исследователями, показавшие благоприятные непосредственные результаты, позволили стать СЛП преобладающим устройством для ЧКВ.

В отличие от предыдущей генерации, платформы СЛП второй генерации изготовлены из сплава кобальт-хром или платина-хром, страты стентов тоньше, и они покрыты полимерами, разработанными для доставки лекарств и биосовместимости. Были нивелированы такие нежелательные отдаленные события как отсроченная эндотелизация, поздний тромбоз, а также снижено количество рестеноза стента. Самые изученные биостабильные полимеры второй генерации СЛП – полимеры Endeavour и Resolute, содержащие зотаролимус, а также Xience и Promus, выделяющие эверолимус.

1.5. Методы лечения и профилактики РВС

Тактика лечения пациентов с рестенозом видоизменялась на протяжении последних 30 лет и включала классическую баллонную ангиопластику, использование режущих баллонов, голометаллических стентов, стентов с лекарственным покрытием («гомо-СЛП», «гетеро-СЛП»), баллонов с лекарственным покрытием, брахитерапию, а также аорто-коронарное шунтирование (АКШ).

Классическая БАП с использованием обычных и некомплаенсных баллонов была одной из первых стратегий борьбы с рестенозом как в ГМС так и в СЛП. Несмотря на приемлемые результаты в случае локального рестеноза, долгосрочный прогноз у пациентов с диффузным рестенозом был менее благоприятным [83]. Однако, использование баллонов высокого давления по-прежнему играет важную роль в лечении РВС в СЛП, когда причиной рестеноза является недораскрытие страт стента. В случае 1-слойного РВС необходимо последующее стентирование СЛП, 2-слойного РВС – использование баллонов с лекарственным покрытием [206].

Режущие баллоны были введены в клиническую практику в 1990-х годах с целью повышения эффективности классической БАП, особенно у пациентов с многососудистым поражением коронарного русла [174]. Данные устройства представляют собой баллоны для ангиопластики с 3-4 продольными микроотомами, предназначенными для создания дискретных разрезов вдоль

атеросклеротической бляшки или фиброзной ткани. Этот метод позволяет достичь большего диаметра просвета при меньшей инфляции баллона для уменьшения эластического возврата в нативной артерии [112].

Использование ГМС для лечения рестеноза в ГМС («сэндвич-техника») обосновывалось на получении большего просвета сосуда. В исследовании RIBS (Restenosis Intrastent of Bare Metal Stent) I сравнивалась БАП и имплантация ГМС для лечения рестеноза в ГМС, где лучшие непосредственные и отдаленные ангиографические результаты были показаны в подгруппах с диаметром сосудов более 3 мм и краевым рестенозом [36]. Клинические и ангиографические результаты у СЛП для лечения рестеноза в ГМС превосходили остальные виды лечения в исследовании SISR (Sirolimus-Eluting Stent for In-Stent Restenosis) [94]. Лечение рестеноза внутри СЛП является сложной задачей и требует все большего внимания ввиду широкого использования СЛП для первичного стентирования. Первоначальный опыт показал, что повторное стентирование СЛП дает наилучшие результаты в сравнении с другими методами, причем наблюдаются схожие результаты между различными покрытиями (сиrolимус и паклитаксель) [119]. Повторная имплантация СЛП является наиболее эффективным методом лечения РВС, особенно в том случае, когда методы визуализации выявили недораскрытие стента [176].

Однако, в исследовании Intracoronary Stenting and Angiographic Results: Optimizing Treatment of Drug Eluting Stent In-Stent Restenosis 3 (ISAR-DESIRE 3) показаны безопасность использования баллонов с лекарственным покрытием (БЛП) у пациентов как с ГМС, так и СЛП, также и эффективность, не уступающая паклитаксель-покрытым стентам, не говоря о явном преимуществе в виде отсутствия дополнительного металлического слоя в артерии [49]. В одном из самых больших мета-анализов, включавших 2059 пациентов, сравнившем эффективность БАП, СЛП и БЛП в лечении in-stent рестеноза (ГМС-48%, СЛП-52%), было обнаружено отсутствие достоверной разницы между группами СЛП и БЛП в такой конечной точке как

реваскуляризация целевого поражения, а также в клинических конечных точках – ИМ и смерть от сердечно-сосудистых заболеваний. Ангиографические показатели также были сходны в группах СЛП и БЛП, риск рестеноза был ниже, чем в группе БАП [122].

На рисунке 1 представлен современный алгоритм лечения, предложенный G. Giustino, A. Colombo и соавт. Авторы отмечают, что ВСУЗИ или ОКТ могут быть использованы для выявления основного механизма развития РВС. Повторная имплантация СЛП после адекватной подготовки рестенозированного сегмента является самой эффективной лечебной стратегией для однослойного РВС. Следует избегать 3-й слой стента у пациентов с двуслойным РВС.

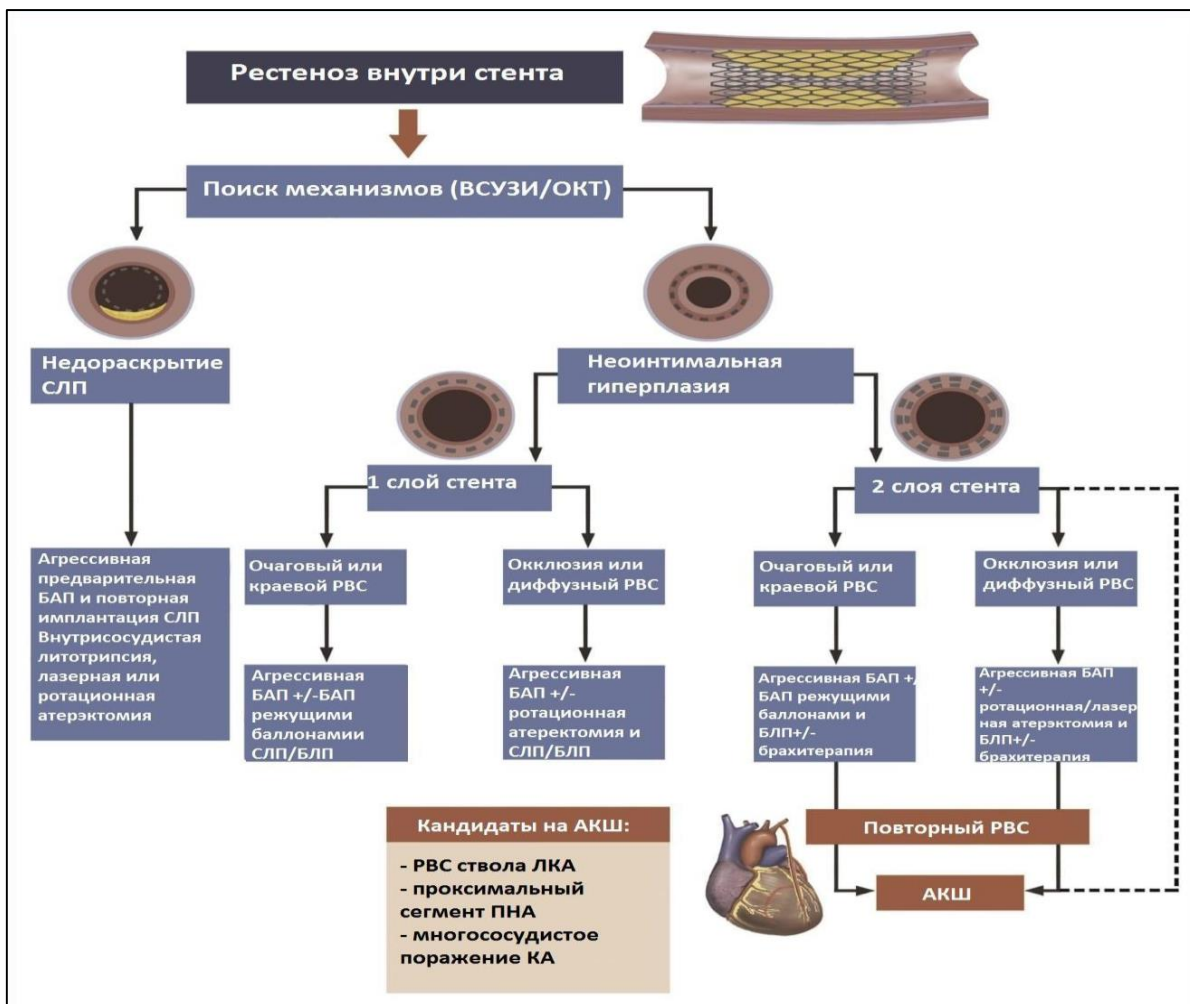


Рисунок 1. Алгоритм лечения РВС (Giustino G. J Am Coll Cardiol. 2022; 80(4): pp 348–372.)

Согласно последним европейским рекомендациям СЛП и БЛП признаны методом выбора для лечения РВС (I класс, уровень доказательности A) [154]. Однако БЛП на сегодняшний день не одобрены для коммерческого использования при вмешательствах на коронарных артериях в США. Американская ассоциация кардиологов рекомендует к использованию СЛП для лечения рестеноза (I класс, уровень доказательности A) [120]. Как в европейских, так и в американских рекомендациях предлагается использование методов интракоронарной визуализации (ОКТ или ВСУЗИ) для выяснения механизмов развития РВС (класс IIa) [120, 154]. Подготовка целевого сегмента имеет решающее значение для достижения оптимального результата при лечении РВС. Для уменьшения проскальзывания баллона за пределы стента предпочтительнее использование режущих баллонов вместо обычных баллонов для ангиопластики перед стентированием однослойного РВС [179]. Если по данным интракоронарной визуализации преобладающим фактором, инициировавшим РВС, является недораскрытие страт стента, то авторы рекомендуют использование агрессивной (т.е. под высоким давлением) предварительной баллонной ангиопластики. В случае устойчивого недораскрытия стента БАП очень высокого давления возможно применение внутрисосудистой литотрипсии, лазерной или ротационной атерэктомии [179]. Для пациентов с многоуровневым РВС (более 2 металлических слоев) предпочтительнее рассмотреть коронарное шунтирование, учитывая чрезмерно высокий риск развития рецидива РВС [206].

Важным методом профилактики рестеноза стентов является оптимизация техники имплантации [24], улучшение дизайна стентов, использование биодеградируемых стентов, доставка лекарств без полимеров. Технические неудачи, такие как мальаппозиция, деформация стента, неравномерное распределение страт стента, небольшой остаточный просвет сосуда, ассоциированные с развитием рестеноза в СЛП, могут быть снижены при использовании дополнительных методов визуализации, таких как ОКТ и ВСУЗИ. ВСУЗИ впервые предоставило дополнительную информацию о

процессах ремоделирования после имплантации стента, роли недораскрытия стента и образовании гиперплазии неоинтимы в рестенозированном сегменте. В клинической практике ВСУЗИ играет важную роль в оценке основного механизма РВС и определения точного размера сосуда. После внутрисосудистого ультразвукового исследования пациентов с РВС было обнаружено, что в 21% случаев имеет место недораскрытие стента, в 88% случаев – гиперплазия неоинтимы [28]. Дополнительные методы визуализации дают возможность определить количественную оценку, объем и толщину неоинтимы, минимальный остаточный просвет артерии [6, 59]. Такие параметры как поздняя потеря просвета (late lumen loss (LLL), минимальный диаметр просвета (minimal lumen diameter (MLD), реваскуляризация целевого поражения (target lesion revascularization (TLR) и реваскуляризация целевого сосуда (target vessel revascularization (TVR) были введены для того, чтобы лучше описать характер рестеноза при использовании дополнительных методов визуализации.

Есть данные, что пациенты высокого риска (сахарный диабет, артериальная гипертензия, почечная недостаточность, АКШ в анамнезе) имеют более высокий риск развития рестеноза, что следует учитывать при выборе стратегии реваскуляризации [124]. Независимо от тактики лечения, эти модифицируемые факторы развития рестеноза следует рассматривать в контексте вторичной профилактики рестеноза. К первичной профилактике рестеноза на сегодняшний день относятся процедурные факторы (выбор баллона, стента, окончательного давления, стентирование диссекций и т.д.).

1.6. Факторы риска РВС

Учитывая многофакторность РВС, определение факторов риска развития рестеноза и использование стратификации пациентов по развитию данного осложнения, выявление пациентов с высоким риском развития рестеноза, особенно молодого и среднего возраста, может стать ключом к решению проблемы.

В настоящее время выделяют несколько основных групп факторов риска развития РВС [85]:

- 1) пациент-зависимые (возраст, пол, артериальная гипертония, сахарный диабет, нестабильная стенокардия, дислипидемия, курение и др.);
- 2) коронаро-зависимые (исходный минимальный просвет, исходная окклюзия, длина стеноза, должный диаметр сосуда, бифуркационное поражение, устьевое поражение, выраженный кальциноз, визуализируемый тромб, многососудистое поражение);
- 3) процедуро-зависимые (тип стента, общая протяженность стентов, недораскрытие стента, деформация стента).

Однако эти предрасполагающие факторы не могут объяснить все случаи развития рестеноза после интракоронарного вмешательства, тем более повторно возникающие сужения после последующих стентирований у тех же больных [4]. В связи с этим в последние годы начали активно изучать молекулярно-генетические факторы риска развития рестеноза.

Пациент-зависимые факторы риска развития РВС

К пациент-зависимым или клиническим факторам риска развития РВС большинство исследователей относят такие клинические характеристики и состояния как возраст, женский пол, артериальная гипертония, сахарный диабет, ожирение, мультифокальный атеросклероз, хроническая почечная недостаточность, АКШ в анамнезе и курение.

Показано, что наиболее важным клиническим фактором, ассоциированным с развитием рестеноза является сахарный диабет [8, 21, 204]. Данное обстоятельство может объясняться наличием хронического воспаления и метаболических нарушений, ответственных за развитие эндотелиальной дисфункции у данной группы пациентов. Обнаружено, что гипергликемия может способствовать развитию окислительного стресса за счет образования митохондриального супероксида, приводя к повреждению эндотелиальных клеток и вызывая гиперплазию ГМК [76]. Более того,

гиперплазия неоинтимы у больных сахарным диабетом фенотипически имеет определенные отличия, обладает более высокой адгезией и миграционной активностью в культуре клеток [126]. Показано, что как глюкоза, так и инсулин способны усиливать митогенез гладкомышечных клеток [39]. Данные особенности у пациентов с сахарным диабетом могут объяснять более высокую частоту развития РВС с СЛП, патогенетической основой которого также является гиперплазия неоинтимы.

Генетические факторы риска развития РВС

Выявление механизмов, ведущих к развитию рестеноза, остается сложной задачей. Как известно, одним из факторов развития данного осложнения является генетическая предрасположенность [105]. Молекулярно-генетическое исследование позволяет установить особенности этиопатогенеза и характера течения данного осложнения. «Так, информация о наличии генетических дефектов, приводящих к дисфункции эндотелия, увеличению риска РВС коронарных артерий после ЧКВ даст возможность проводить этиопатогенетически обоснованное лечение с применением препаратов, модулирующих метаболические нарушения, в частности, эндотелиальную дисфункцию, или выбрать иную, адекватную тактику ведения больного, например, с использованием методов генотерапии» [17]. Кроме того, выявление генетической предрасположенности к РВС может быть проведено задолго до появления клинических симптомов, что позволяет эффективно предупреждать его развитие или отодвигать сроки манифестации. Поэтому на сегодняшний день во всем мире многие исследователи ведут активный поиск генетических маркеров, ассоциированных с рестенозом. За последние десятилетия генетические исследования продвинулись от поиска однонуклеотидных полиморфизмов генов (SNP) [111, 115, 143] до полногеномного поиска ассоциаций (GWAS) [168]. Генетическая гетерогенность большого числа представленных генов-кандидатов рестеноза возможно объясняется малыми размерами выборки многих исследований, а

также этническими и популяционными отличиями [193]. Самым масштабным исследованием стал проект GENDER, основанный профессором J.W. Jukema для оценки ассоциации клинически значимых полиморфизмов генов с рестенозом. Данное многоцентровое исследование объединило результаты генетических, клинических и ангиографических данных пациентов, подвергшихся реваскуляризации коронарных артерий в разных кардиологических клиниках Нидерландов [193]. Исследование охватило 3670 человек, включая как пациентов со стентированием, так и здоровых людей (контрольная группа). Был проведен анализ около 550 тыс SNP, определен ряд однонуклеотидных полиморфизмов достоверно ассоциированных с рестенозом [168].

В исследовании GEISHA у 688 пациентов был изучен полиморфизм гена *p27kip1* (ингибитора циклинзависимой киназы), отвечающего за пролиферацию ГМК и лейкоцитов, и установлено его влияние на рестеноз в стентах без лекарственного покрытия, имплантированных в коронарные артерии [192].

Проведены единичные исследования по изучению полиморфизмов генов системы антиоксидантных ферментов, системы гемостаза, системы воспаления, ренин-ангиотензиновой системы в развитии рестеноза в русской популяции [10, 22].

Результаты носят противоречивый характер, что, возможно, объясняется небольшими размерами исследуемых выборок либо популяционной неоднородностью больных, включенных в исследование, в аспекте других факторов риска развития РВС. В связи с вышесказанным, нам представляется актуальным исследование генетических маркеров рестеноза стентов с лекарственным покрытием с учетом клинических, ангиографических и интраоперационных факторов риска развития данного осложнения для дальнейшего комплексного прогноза риска развития РВС.

Ренин-ангиотензин-альдостероновая система

Основным патофизиологическим механизмом развития РВС считается гиперплазия неоинтимы, что обеспечивается за счет пролиферации гладкомышечных клеток и продукции внеклеточного матрикса. Хроническая активация РААС создает условия для развития фиброза, воспалительной реакции и гипертрофии, что вызывает ремоделирование миокарда и стенок сосудов и нарушает функционирование сердечно-сосудистой системы.

Ренин синтезируется в виде препроенина в юкстагломерулярных клетках почек, который далее превращается в преренин и высвобождается либо переходит в активный ренин. Образование активного ренина является контролируемым процессом, который стимулируется низким артериальным давлением, гиповолемией и другими факторами, в то время, как ангиотензиноген постоянно высвобождается из печени. Ренин расщепляет ангиотензиноген и превращает его в неактивный ангиотензин I. Ангиотензинпревращающий фермент (АСЕ), синтезируемый преимущественно в эндотелиальных клетках, превращает ангиотензин I в ангиотензин II, действующий через два типа рецепторов: AGTR1 и AGTR2. Взаимодействие с AGTR1 ведет к задержке натрия, вазоконстрикции и высвобождению альдостерона из надпочечников, который, в свою очередь, выступает ключевым регулятором водно-солевого баланса. Ангиотензин увеличивает экспрессию гена альдостеронсинтазы, а также по принципу обратной связи подавляет секрецию ренина. Эффекты ангиотензина II, опосредованные рецепторами 2 типа, в целом противоположны эффектам, обусловленным рецепторами 1 типа. Ангиотензин и альдостерон также продуцируются в тканях: головном мозге, почках, кровеносных сосудах, сердце. Локальные компоненты РААС играют важную роль как в нормальном функционировании сердечно-сосудистой системы, так и в ее ремоделировании. Они модулируются механическим растяжением миокарда и сосудов, активными формами кислорода и воспалением. В тканях возможно АСЕ-независимое формирование АГТ II с помощью химазы,

высвобождающейся из тучных клеток, сердечных фибробластов и клеток сосудистого эндотелия при остром и хроническом повреждении тканей и ремоделировании [37, 102, 160].

В настоящее время доказана ассоциация полиморфизмов генов, кодирующих основные компоненты РААС, с развитием таких заболеваний как артериальная гипертензия, острый инфаркт миокарда, ишемическая болезнь сердца, атеросклероз в разных популяциях [27, 34, 45]. В ряде исследований была показана взаимосвязь некоторых полиморфизмов с развитием рестеноза после баллонной ангиопластики и имплантации голометаллических стентов [133, 164, 189, 196]. Вместе с тем, роль генных полиморфизмов в развитии РВС у пациентов с СЛП носит противоречивый характер.

Среди известных на сегодняшний день полиморфных вариантов гена *AGT* наиболее активно изучаются *M235T (rs699)* и *T174M (rs4762)*. Гомозиготы *CC* по полиморфному локусу *rs699* имеют повышенный на 10-20% уровень *AGT* в плазме, что, вероятнее всего, связано с неравновесным сцеплением с локусом *G-6A* в промоторной области гена [101, 151]. Литературные данные относительно ассоциации полиморфизмов гена *AGT* с развитием рестеноза противоречивы. Результаты ряда исследований не выявили наличия ассоциации [88, 144, 158, 217].

Полиморфный локус *ACE rs4646994* гена ангиотензинпревращающего фермента изучается уже много лет, и хорошо известна его ассоциация с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Показано, что при генотипе *DD* наблюдается двукратное повышение уровня *ACE* в плазме по сравнению с таковым у гомозигот *II*, у гетерозигот выявляется промежуточный уровень. Ряд исследователей показали ассоциацию генотипа *DD* с рестенозом [139, 161, 167, 217], хотя данный факт подтверждается не во всех работах [88].

Полиморфизм *AGTR1 rs5186* является одним из наиболее изученных локусов гена *AGTR1*. Установлено, что наличие аллеля *C* сопряжено с более высокой экспрессией гена [90]. Сведения относительно ассоциации данного полиморфизма с РВС противоречивы [88, 133].

Данные о функциональной роли полиморфизма *AGTR2 rs1403543* неоднозначны. В 1999 г. было установлено, что указанный локус находится в окрестностях точки ветвления в интроне 1, и может оказывать влияние на процесс сплайсинга [56, 155]. Однако в 2005 г. была опубликована работа, авторы которой обнаружили влияние данного локуса не на сплайсинг, а на уровень экспрессии гена. Оказалось, что аллель *G* ассоциирован с более активной экспрессией и, соответственно, большим числом рецепторов, что может играть протективную роль в отношении заболеваний сердечно-сосудистой системы [200]. На сегодняшний день вне зависимости от молекулярной основы, обуславливающей данное явление, и довольно противоречивые данные [42] считается, что аллель *A* предрасполагает к развитию патологии сердечно-сосудистой системы [16, 128, 208].

Полиморфизм *REN rs2368564*, локализованный в 9 интроне гена ренина, активно исследуется уже более 20 лет, и установлена его ассоциация с артериальной гипертензией [74, 81, 213]. Относительно полиморфизма *REN rs41317140 (C-4063T)* существуют единичные работы, в которых показано, что он находится в промоторной области и рассматривается как сайт связывания с факторами транскрипции, и минорный аллель ассоциирован с повышенной активностью ренина [29]. Изучения ассоциации данных полиморфизмов с РВС ранее не проводилось.

Полиморфизм *CYP11B2 rs1799998* локализуется в промоторной области гена альдостеронсинтазы и может влиять на экспрессию гена. Данные, касающиеся его ассоциации с сердечно-сосудистой патологией, многочисленны и противоречивы [47, 72, 198].

Эндотелиальные факторы

Эндоваскулярные вмешательства относятся к малоинвазивным процедурам за счет минимального повреждения органов и тканей в ходе вмешательства, однако в результате баллонной дилатации коронарных артерий и установки стента возникает различной степени повреждение

исходного эндотелия. Это приводит к задержке эндотелизации стента и дисфункции образующегося вновь эндотелиального слоя, что значительно влияет на гиперплазию неоинтимы, которая является основной причиной РВС в отдаленном периоде [178, 194]. Процесс эндотелизации требует баланса между активацией пролиферации гладкомышечных клеток и своевременным ее ингибированием, что может быть достигнуто при правильном взаимодействии между различными компартментами клетки [92]. Влияние эндотелиновой системы на сосудистый тонус было описано еще в 1980 г. [80]. Многочисленные исследования показали, что дисфункция эндотелия является ключевым компонентом большинства сердечно-сосудистых заболеваний, включая атеросклероз, гиперлипидемию, гипертонию, ИБС и хроническую сердечную недостаточность [86]. В последние годы проводятся исследования взаимосвязи эндотелиальных факторов, а также различных однонуклеотидных полиморфизмов кодирующих их генов с процессом реэндотелизации стентированных участков коронарных артерий и скоростью репарационного процесса [95, 186, 205, 212]. Между тем данные литературы имеют противоречивый характер, что может объясняться, с одной стороны, гетерогенностью исследованных групп пациентов, с другой — недостаточной изученностью всех эндотелиальных факторов, что не позволяет выявить общие закономерности патогенеза данного процесса.

Ген, кодирующий предшественник эндотелина-1 или препроэндотелин-1 (*EDN-1*), локализуется на хромосоме 6p24.1. Эндотелин-1 (ЕТ-1) является вазоконстриктором и продуцируется сосудистыми эндотелиальными клетками. Полиморфизм эндотелина-1 *EDN1 rs5370* – однонуклеотидный полиморфизм с заменой аминокислоты лизин на аспарагин в 198-м положении. Данный полиморфизм связан с увеличением плазменного эндотелина-1. В настоящее время уже достаточно широко изучен, показана его ассоциация с дислипидемией, ИБС и артериальной гипертензией [31]

Ген *EDNRA* кодирует рецептор ЕТА и расположен на хромосоме 4q31.22. Полиморфизм *EDNRA rs5333* – это однонуклеотидный полиморфизм,

расположенный в экзоне 6, не приводящий к изменению аминокислотной последовательности и, предположительно, влияющий на сплайсинг или находящийся в неравновесном сцеплении с другим функциональным вариантом. Ассоциирован с развитием атеросклероза и артериальной гипертензии [182].

Эндотелин-превращающий фермент кодируется геном *ECE1*, относится к металлопротеазам, которые расщепляют неактивный предшественник эндотелина-1 с образованием активной формы. Экспрессия *ECE1* в первую очередь происходит в эндотелии сосудов. Ген *ECE1* расположен на хромосоме 1p36. Несколько вариантов *ECE1*, в числе которых *ECE1 rs1076669*, могут влиять на наследственный риск сердечно-сосудистых заболеваний, включая врожденные пороки сердца, ишемический инсульт и гипертензию [79, 173].

Ген *eNOS* расположен на хромосоме 7 q36.1, кодирует эндотелиальную NO-синтазу, ответственную за синтез NO в кровеносных сосудах. Оксид азота (NO) – основной показатель дисфункции эндотелия, является также вазодилататором и антиагрегантом [98]. Гомозиготный генотип *TT* по полиморфному локусу *eNOS rs1549758* ассоциирован с ангиопатиями [187] и *TT* и *CT* генотипы – с метаболическим синдромом [67]. Полиморфизм *rs1799983* представляет собой замену глутаминовой аминокислоты на аспарагиновую в позиции 298 аминокислотной последовательности. Гомозиготный генотип *TT* и гетерозигота *GT* ассоциированы со снижением активности эндотелиальной NO-синтазы [50]. Полиморфизм *rs2070744* представляет собой замену тимина на цитозин в позиции -786. Наличие аллеля *C* ассоциировано со спазмом коронарных артерий [152]. В ряде исследований продемонстрирована значимая роль полиморфизмов *eNOS rs1799983* и *rs2070744* в развитии атеросклероза, артериальной гипертензии, стенокардии, острого инфаркта миокарда, гипергомоцистеинемии [125, 156]. Существуют отдельные исследования, показавшие ассоциацию аллеля *C* по полиморфизму *rs2070744* с развитием РВС у пациентов после имплантации стентов с

лекарственным покрытием [212] и наличие взаимосвязи гетерозиготного генотипа *GT rs1799983* с рестенозом [10, 23].

Данные, полученные в процессе анализа полиморфных локусов генов-кандидатов, ассоциированных с эндотелиальной дисфункцией, позволят не только определять риск развития РВС для дальнейшей стратификации пациентов, но и адекватно подбирать медикаментозное лечение в том случае, если осложнение уже развилось. Сегодня широкое применение получили препараты, способные стимулировать активность эндотелиальной NO-синтетазы, и, следовательно, - физиологический синтез оксида азота, главного эндотелиального регулятора сосудистого тонуса. К таким препаратам относятся изосорбид-5-мононитраты, кардиоселективные аденоблокаторы, антагонисты кальция группы дигидропиридина, иАПФ (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента), гиполипидемические препараты.

Иммунные факторы

Известно, что воспаление играет важную роль в развитии и прогрессировании атеросклероза, основного морфологического субстрата ИБС. Маркеры воспаления также вносят существенный вклад в развитие послеоперационных осложнений у пациентов с ИБС, в том числе рестеноза внутри стента. Исследование образцов, взятых после атерэктомии при коронарной реваскуляризации, показывают положительную корреляцию между неоинтимальным ростом и степенью хронического воспаления вокруг структур стента. Сходные данные получены при сравнении уровня моноцитов в плазме крови и степенью неоинтимального прорастания стентов [78].

Имплантация стента и механическое повреждение эндотелия обостряют хроническое моноцитарное воспаление, приводящее к усиленному росту неоинтимы. Неоинтимальные макрофаги, с одной стороны расширяют эндотелий путем инфильтрации, с другой стороны инициируют активацию и пролиферацию гладкомышечных клеток путем экспрессии цитокинов и факторов роста.

Цитокины играют основную роль в регуляции воспаления, вовлеченного в развитие рестеноза после ЧКВ. Последние исследования, направленные на поиск взаимосвязи между воспалительными цитокинами и рестенозом, показывают предикторную роль интерлейкина 6 (IL6) в развитии рестеноза, в том числе его агрессивных форм [184]. Активированные макрофаги секретируют IL6, запускающий продукцию острофазных белков, включая С-реактивный белок, который является независимым прогностическим фактором развития ряда сосудистых заболеваний, в том числе рестеноза в отдаленном периоде [145]. IL10, напротив, играет важную роль в противовоспалительных реакциях, ингибируя индукцию секреции провоспалительных цитокинов. Показано, что снижение уровня IL10 в плазме ассоциировано с рестенозированием стентов [219].

Полиморфные варианты генов данных интерлейкинов, оказывая влияние на экспрессию последних, могут приводить к дисбалансу между факторами системного воспаления и тем самым влиять на прогноз послеоперационных осложнений у пациентов после реваскуляризации миокарда.

Ген интерлейкина 6 локализован на хромосоме 7p15.3, кодирует белок IL6, который участвует в развитии иммунного ответа, запуская острую фазу воспаления.

Полиморфизм *C174G (rs1800795)* гена *IL6* расположен в промоторной зоне гена и влияет на уровень этого цитокина в крови. Аллель *C* ассоциирован с меньшей выработкой интерлейкина 6, чем аллель *G*, поэтому данный аллель в литературе описывается как защитный генотип в отношении системных воспалительных заболеваний [70].

Ген интерлейкина 10 локализован на хромосоме 1q32.1. IL10 относится к супрессорным цитокинам, подавляя синтез провоспалительных цитокинов.

Полиморфизм *C819T (rs1800871)* гена *IL10* расположен в промоторе и оказывает влияние на экспрессию данного гена. Аллель *C* ассоциирован с

большой выработкой соответствующего цитокина и снижением рисков различных хронических воспалительных заболеваний [73, 106].

Факторы липидного обмена

Дислипидемия является одним из ведущих механизмов, лежащих в основе развития такого комплексного многофакторного заболевания как атеросклероз. С другой стороны, дислипидемия может вносить вклад в формирование пролиферативного заболевания на имплантированных стентах, особенно в развитие так называемого неоатеросклероза в отдаленном периоде.

Важным компонентом липидного обмена является аполипротеин E – белок специфически связывающийся с липопротеинами низкой плотности. Основная функция ApoE – участие в транспортировке холестерина к тканям от мест его синтеза или всасывания в составе липопротеинов. Белок ApoE человека содержит два домена: один связывается с липидом, а второй определяет связывание с ApoE-рецепторами на клетках печени и клетках периферических тканей, удаляя избыток ЛПНП, хиломикрон из крови.

Ген, кодирующий аполипопротеин E, локализован на хромосоме 19q13.31. Полиморфизм гена аполипопротеина E (*ApoE*) *Leu28Pro rs769452* ассоциирован с нарушением липидного обмена и увеличением вероятности развития ИБС.

Факторы гемостаза

Наличие дисфункции эндотелия, по мнению многих авторов, является одним из главных факторов, определяющих частоту и интенсивность РВС. Интегрины относятся к адгезивным молекулам эндотелия сосудистой стенки, участвуя, с одной стороны, в процессах формирования, функционирования и регенерации сосудистого русла, с другой – в развитии самых ранних этапов дисфункции эндотелия. Данные молекулы, являясь трансмембранными гликопротеинами, выполняют как рецепторную функцию, обеспечивая

взаимодействие с компонентами внеклеточного матрикса, так и межклеточную сигнализацию.

Ген интегрин бета-3 локализован на хромосоме 17q21.32, кодирует тромбоцитарный гликопротеин IIIa (GPIIIa), который является рецептором фибриногена, фактора Виллебранда и фибронектина. Благодаря наличию на мембране данного рецептора, тромбоциты взаимодействуют с фибриногеном плазмы крови, что приводит к их агрегации и формированию тромба.

Полиморфизмы гена *GPIIIa*, кодирующего интегрин бета 3 (ITGB3), являющийся компонентом тромбоцитарного рецептора фибриногена, традиционно рассматриваются как предикторы сердечно-сосудистых заболеваний ввиду нарушения свертывающей системы. Однако в ряде исследований показано, что ITGB3 также регулирует рост и миграцию гладкомышечных клеток – главных компонентов неоинтимы [141]. Описаны клинические случаи агрессивного течения рестеноза у пациентов с наличием патологических генотипов тромбоцитарного гликопротеинового рецептора ITGB3 [9].

Фолатный цикл. ДНК-метилтрансферазы

Патофизиологической основой рестенозирования стентов считается гиперплазия неоинтимы, возникающая в результате усиленной пролиферации ГМК и продукции межклеточного вещества. Активаторами данных процессов являются цитокины и ростовые факторы, выделяющиеся в ответ на присутствие инородного металлического стента в просвете артерии. Последовательный каскад реакций в конечном счете приводит к выраженной пролиферации и миграции ГМК вдоль интимы сосуда, сужающим просвет целевого участка артерии в среднем через 6-9 месяцев после реваскуляризации с применением СЛП [38, 218]. Нефизиологической репарации интимы после стентирования может способствовать хронический воспалительный статус пациента, что сопровождается, как правило, развитием эндотелиальной дисфункции.

Известно, что гомоцистеин является предиктором развития эндотелиальной дисфункции, увеличивает агрегацию тромбоцитов, а также стимулирует гиперплазию ГМК. Показана роль повышенного уровня плазменного гомоцистеина, независимого фактора риска развития атеросклероза, в развитии рестеноза после чрескожных коронарных вмешательств. Мета-анализ 19 исследований показал значимое увеличение риска развития рестеноза в отдаленном периоде у пациентов с повышенным уровнем гомоцистеина в плазме [215]. Терапия, направленная на снижение гомоцистеина, приводила к сокращению частоты возникновения клинического рестеноза на 40%. Метаболизм гомоцистеина регулируется ферментами фолатного цикла, в частности, метилентетрагидрофолатредуктазой (MTHFR) и метионин-синтаза-редуктазой (MTRR). Гипергомоцистеинемия также сопровождается снижением S-аденозилметионина. S-аденозилметионин является основным коферментом и донором метильных групп, участвующим вместе с ДНК-метилтрансферазой (DNMT) в метилировании ДНК. На экспериментальной модели была показана ассоциация низкого уровня данного кофермента с гиперплазией неоинтимы после баллонной ангиопластики артерий [129]. С другой стороны, установлено, что гиперметилирование ДНК может способствовать дисбалансу липопротеинов, развитию атеросклероза и дисфункции эндотелия [131].

Ген метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR) состоит из 11 экзонов, расположенных на коротком плече хромосомы 1 в положении 36.3. (1p36.3), кодирует 5,10-метилентетрагидрофолатредуктазу. MTHFR является одним из основных ферментов, регулирующих метаболизм гомоцистеина, катализируя восстановление 5,10-метилентетрагидрофолат в 5-метилтетрагидрофолат, активное состояние фолиевой кислоты. Он необходим для обеспечения метильной группы для внутриклеточного реметилирования гомоцистеина в метионин, важный предшественник S-аденозилметионина, играет роль универсального донора метильных групп для синтеза нуклеотидов,

метиляции ДНК, репарации ДНК и процесса импринтинга ДНК. А также *MTHFR* предотвращает накопление гомоцистеина в крови. *MTHFR C677T* (*rs1801133*) и *MTHFR A1298C* (*rs1801131*) являются наиболее распространенными полиморфизмами в гене *MTHFR* [127].

Полиморфизм *MTHFR C677T* приводит к замене аланина на валин. Ферментативная активность белка снижается как в гетерозиготном состоянии (генотип *CT*) так и в гомозиготном состоянии (генотип *TT*). Данный генотип ассоциирован с сердечно-сосудистыми, онкологическими, неврологическими заболеваниями, сахарным диабетом и псориазом [127, 136, 197, 216].

Полиморфизм *MTHFR A1298C* приводит к замене аминокислоты глутамата на аланин. Гомозиготный минорный генотип (*CC*) *MTHFR A1298C* снижает активность фермента примерно на 40% по сравнению с гомозиготным генотипом *AA*. Генотип *CC* связывают с пренатальной патологией, сосудистыми заболеваниями и гестационным диабетом [52, 62].

Ген *MTR* расположен на хромосоме 1q43, содержит информацию для синтеза цитоплазматического фермента, называемого кобаламинозависимой метионинсинтазой – ключевого фермента метаболизма метионина. Данный белок, используя 5-метилтетрагидрофолат как донор метильной группы, превращает гомоцистеин в метионин. Одним из условий нормального функционирования метионин-синтазы является присутствие метилкобаламина (витамина В12) – промежуточного переносчика метильной группы. Другой фермент, известный как метионин-синтаза редуктаза (*MTRR*), кодируется геном *MTRR* и отвечает за обратное превращение гомоцистеина в метионин.

MTR A2756G (*rs1805087*) – замена *A2756G*, наиболее изученный однонуклеотидный полиморфизм в гене *MTR*, был обнаружен у пациентов с дефицитом метионинсинтазы. Этот полиморфизм приводит к замене аспарагиновой кислоты на глицин с последующим снижением активности фермента. Выявлено, что полиморфизм *A2756G* гена *MTR* может повышать уровень гомоцистеина в плазме за счет ингибирования синтеза метионина и,

как следствие, может привести к гипометилированию ДНК. Ассоциирован с различными хроническими заболеваниями, в том числе с сердечно-сосудистой патологией [137].

Ген *MTRR* расположен на хромосоме 5p15.31, кодирует цитоплазматический фермент метионин-синтазу-редуктазу (*MTRR*), играющий важную роль в синтезе белка, и участвует в большом количестве биохимических реакций, связанных с переносом метильной группы.

MTRR A66G (rs1801394) – миссенс полиморфизм с заменой аминокислоты изолейцина на метионин и снижением активности фермента *MTRR*. Ассоциирован с гипергомоцистеинемией, сердечно-сосудистыми заболеваниями, акушерской патологией, аномалией развития плода [201].

DNMT – ДНК-метилтрансферазы – семейство ферментов, катализирующих передачу метильных групп азотистым основаниям ДНК (цитозин) с использованием S-аденозилметионина в качестве донора метильной группы.

Ген *DNMT1* расположен на хромосоме 19p13.2. Данный ген кодирует фермент, называемый ДНК-метилтрансферазой 1, который отвечает за метилирование ДНК после репликации.

DNMT1 rs8101626 — это однонуклеотидный полиморфизм, расположенный в интроне 39 без изменения аминокислотной последовательности. Влияет на синтез мРНК и, следовательно, экспрессию фермента *DNMT1*. Описана взаимосвязь данного полиморфизма с онкологическими заболеваниями [149].

Ген *DNMT3B* расположен в хромосоме 20q11.2 и кодирует одноименный фермент. *DNMT3B rs1569686* расположен на 579 п.н. выше точки начала транскрипции и связан с нарушением промоторной активности и экспрессии гена *DNMT3B*, как и полиморфизм *rs2424913*, расположенный на 149 п.н. выше точки начала транскрипции. Оба полиморфизма связывают с риском развития различных онкологических заболеваний [63, 149].

На сегодняшний день доказана связь ряда однонуклеотидных полиморфизмов генов РААС, эндотелиновой и иммунной систем с сердечно-сосудистыми заболеваниями, однако данные относительно их роли в развитии РВС противоречивы. Вклад полиморфизмов генов фолатной системы и ДНК-метилтрансфераз в рестенозирование после ЧКВ нуждается в детальном изучении. В этой связи нами было проведено исследование ассоциации полиморфных вариантов генов ряда ключевых факторов указанных систем с риском развития РВС у пациентов со стабильной ИБС после имплантации СЛП

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1. Общая характеристика обследованных пациентов

Диссертационное исследование было проведено на кафедре биологии и общей генетики медицинского института РУДН.

В исследовании принимали участие 175 пациентов, проходивших лечение в условиях кардиологического и кардиохирургического отделений Негосударственного учреждения здравоохранения "Центральная клиническая больница №2 им. Н.А. Семашко ОАО "Российские железные дороги" в период с октября 2016 г. по сентябрь 2019 г.

Проведение диссертационного исследования было одобрено Комитетом по Этике медицинского института РУДН (протокол №1 от 20.09.2018 г.).

Критериями включения в исследование были:

- возраст старше 45 лет;
- этническая принадлежность – русские;
- наличие гемодинамически значимого рестеноза стента с лекарственным покрытием или отсутствие признаков рестеноза стентов с лекарственным покрытием или отсутствие признаков атеросклероза коронарных артерий по данным ангиографии.

Критериями исключения являлись:

- наличие острого коронарного синдрома (инфаркт миокарда с подъемом или без подъема сегмента ST, нестабильная стенокардия) на момент рандомизации;
- наличие почечной недостаточности;
- наличие печеночной недостаточности;
- наличие онкологических заболеваний;
- наличие системных заболеваний;
- наличие острого инфекционного заболевания на момент рандомизации;
- отказ пациента от участия в исследовании.

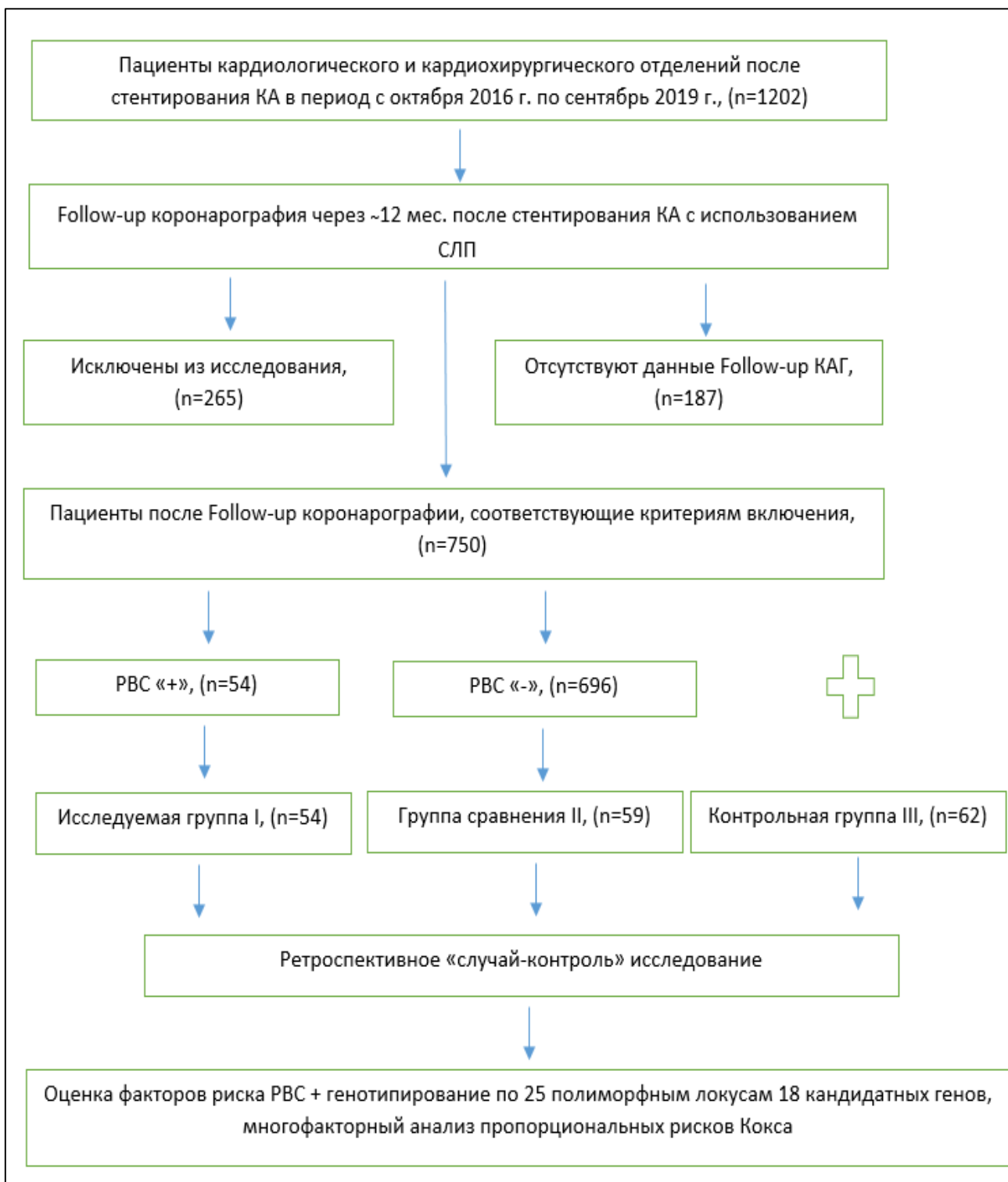


Рисунок 2. Дизайн исследования

На первом этапе были проанализированы данные пациентов, проходивших эндоваскулярное лечение в кардиологическом и кардиохирургическом отделениях в период с октября 2016 г. по сентябрь 2019 г. После проведения follow-up коронароангиографии нами было отобрано в

исследование 54 пациента с ИБС, которым в анамнезе было выполнено плановое коронарное стентирование с использованием СЛП и был выявлен по данным контрольной ангиографии гемодинамически значимый РВС в среднем через 12 месяцев после ЧКВ (группа I); 59 пациентов с ИБС, стентированных в анамнезе с применением СЛП и без признаков РВС в среднем через 12 месяцев после ЧКВ (группа II); 62 пациента с интактными коронарными артериями по данным коронарографии в качестве контрольной группы (группа III). В зависимости от сроков возникновения рестеноза группа I была стратифицирована на подгруппы с ранним РВС до 12 месяцев и поздним РВС после 12 месяцев. По возрасту группа I была разделена на подгруппы пациентов младше 65 лет и старше 65 лет.

Средний возраст обследуемых лиц составил $56,0 \pm 10,7$ лет. Средний возраст в группе I с наличием рестеноза составил $60,0 \pm 10,1$ лет, в группе II без рестеноза – $58,8 \pm 8,0$ лет, в контрольной группе – $49,7 \pm 10,8$ лет.

Диагноз ишемическая болезнь сердца, стенокардия напряжения выставлялся пациентам на основании жалоб пациента, анамнеза, данных инструментального и лабораторного анализа, а также подтверждался при диагностической коронарографии. Рестеноз диагностировался по данным контрольной коронарографии, если визуализировалось повторное сужение просвета коронарной артерии, составляющее $\geq 50\%$ в области имплантации стента и/или на участке до 5 мм от его проксимального или дистального конца. При имплантации стентов в двух и более сегментах в анализ включался сегмент с наиболее агрессивной формой рестеноза. Сахарный диабет диагностировался у пациентов в том случае, если уровень глюкозы плазмы был $\geq 7,1$ ммоль/л натощак или $\geq 11,1$ ммоль/л через 2 часа после глюкозотолерантного теста. Артериальная гипертензия диагностировалась у пациентов, у которых на двух повторных амбулаторных приемах было дважды зарегистрировано артериальное давление $>140/90$ мм рт. ст. либо пациент исходно находился на гипотензивной терапии. Дислипидемия диагностировалась у пациентов при повышении уровня общего холестерина

>5,2 ммоль/л и/или липопротеинов низкой плотности >3,4 ммоль/л и/или триглицеридов >1,5 ммоль/л.

2.2. Методы исследования

Генотипирование участников исследования выполнено в межкафедральной учебно-научной лаборатории молекулярно-биологических методов исследования медицинского института РУДН.

2.2.1. Экстракция ДНК

Венозная кровь была взята у каждого пациента в стерильные пробирки с ЭДТА. Геномная ДНК была выделена из периферической крови по стандартной методике с использованием набора реагентов «ДНК-Экстран-1», (Синтол, Россия).

2.2.2. Определение полиморфизмов генов методом ПЦР с последующей рестрикцией ДНК.

DNMT3B rs2424913

Аmplификация осуществлялась с использованием следующих праймеров [Shen et. др., 2002]:

F: 5'-TGCTGTGACAGGCAGAGCAG-3',

R: 5'-GGTAGCCGGGAАСТССАСGG-3'

Режим амплификации: начальная денатурация при 95°C в течение 5 минут и далее 35 циклов (денатурация при 95°C в течение 30 секунд, отжиг при 65°C в течение 30 секунд, элонгация при 72°C в течение 30 секунд), финальная элонгация при 72°C в течение 10 минут.

Расщепление продуктов ПЦР проводили с использованием рестриктазы ASPA2I (СибЭнзим, Россия) с образованием следующих фрагментов: *CC* – 380 п.н.; *CT* – 380, 207, 173 п.н.; *TT* – 207, 173 п.н.

Детекцию результатов рестрикции выполняли методом электрофореза в 2,5% агарозном геле (рис. 3).

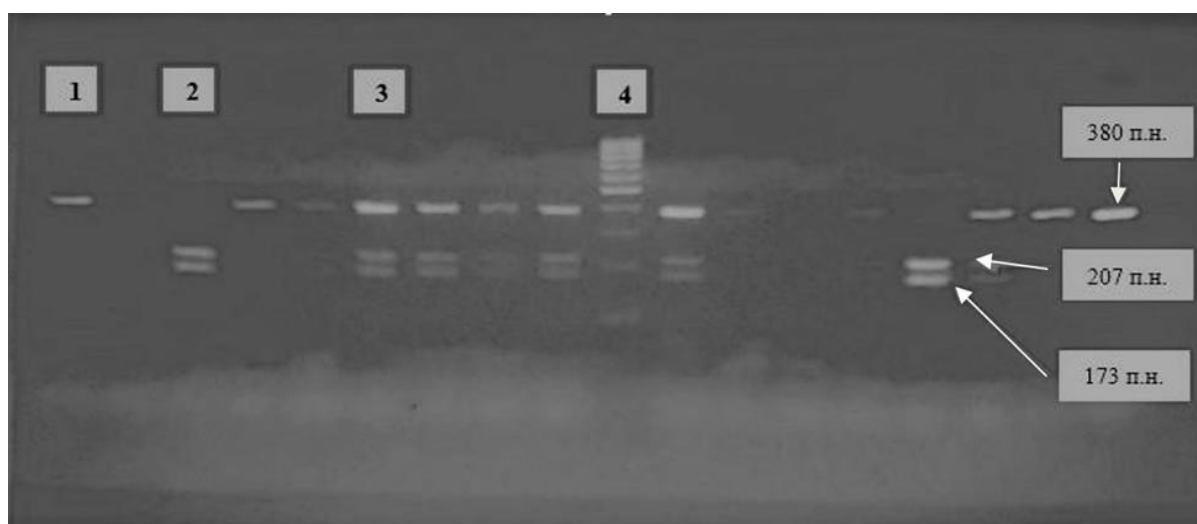


Рисунок 3. ПЦР-ПДРФ гена DNMT3B-149 C>T (rs2424913): 1 - гомозигота CC, 2 - гомозигота TT, 3- гетерозигота СТ, 4- маркер (50,100, 200-1000 п.н.)

DNMT3B-579 rs1569686

Аmplification проводилась с использованием следующих праймеров [Barišić, et. и др., 2017]:

F: 5'-GAGGTCTCATTTATGGCCTAGG-3',

R: 5'-GGGAGCTCACSTTCTAGAAA-3'.

Режим амплификации: начальная денатурация при 94°C в течение 5 минут и далее 35 циклов (денатурация при 94°C в течение 30 секунд, отжиг при 49°C в течение 30 секунд, элонгация при 72°C в течение 30 секунд), финальная элонгация при 72°C в течение 5 минут.

Расщепление продуктов ПЦР проводили с использованием рестриктазы PvuII (СибЭнзим, Россия) с образованием следующих фрагментов: TT – 132, 93 п.н.; TG – 225, 132, 93 п.н.; GG – 225 п.н.

Детекцию результатов рестрикции выполняли методом электрофореза в 2,5% агарозном геле (рис. 4).

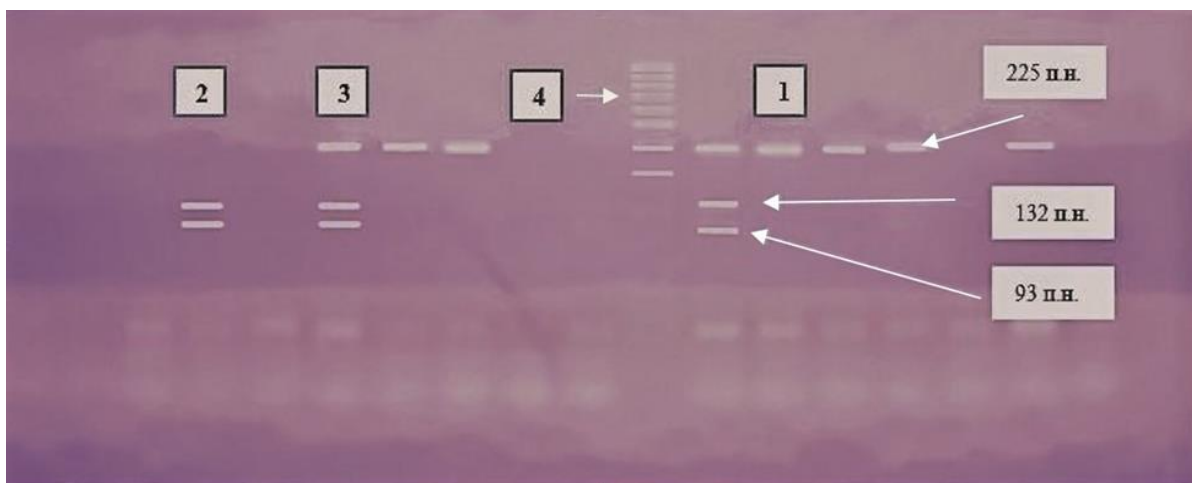


Рисунок 4. ПЦР-ПДРФ гена DNMT3B-579 G>T (rs1569686): 1 - гомозигота GG, 2 - гомозигота TT, 3- гетерозигота TG, 4- маркер (50,100, 200-1000 п.н.)

DNMT1 rs8101626

Аmplification проводилась с использованием следующих праймеров [Mostowska, et. и др., 2013]:

F: 5'-CAAATGGGCCACCTAGACAC-3',

R: 5'-GGCAGAGATTTGAGCCAGAAG-3'.

Режим амплификации: начальная денатурация при 94°C в течение 5 минут и далее 35 циклов (денатурация при 94°C в течение 30 секунд, отжиг при 67°C в течение 30 секунд, элонгация при 72°C в течение 40 секунд), финальная элонгация при 72°C в течение 5 минут.

Расщепление продуктов ПЦР проводили с использованием рестриктазы BStMAI (СибЭнзим, Россия) с образованием следующих фрагментов: AA – 640 п.н.; AG – 640, 474, 166 п.н.; GG – 474, 166 п.н.

Детекцию результатов рестрикции выполняли методом электрофореза в 3% агарозном геле (рис. 5).

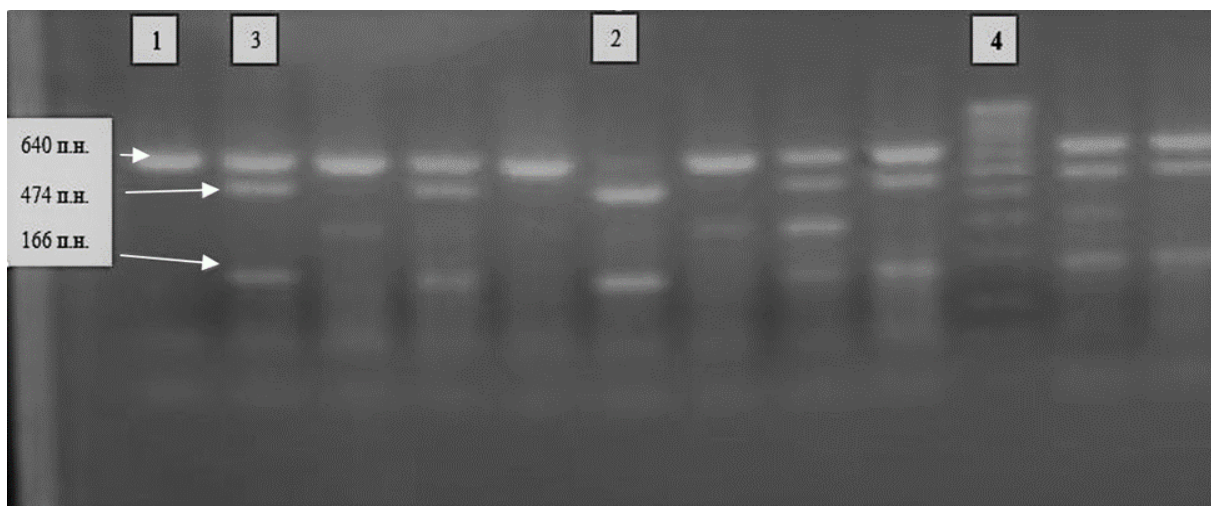


Рисунок 5. ПЦР-ПДРФ гена DNMT1 rs8101626: 1 - гомозигота AA, 2 - гомозигота GG, 3- гетерозигота AG, 4- маркер (50,100, 200-1000 п.н.)

EDNRA rs5333

Амплификация проводилась с использованием следующих праймеров:

F: 5'-TTTCTCACTTTCSTTTAGCG-3',

R: 5'-ACСТААGТААТTCACATCGG-3'.

Режим амплификации: начальная денатурация при 94°C 5 минут и далее 30 циклов (денатурация 30 секунд при 94°C, отжиг 30 секунд при 50°C и элонгация 30 секунд при 72°C). Финальная элонгация проводилась при 72°C в течение 10 минут.

Рестрикцию амплифицированных фрагментов осуществляли с использованием эндонуклеазы BstAFI (СибЭнзим, Россия). Фрагмент, соответствующий аллелю T, имел длину 154 п.н., а соответствующие аллелю C фрагменты — 67 и 87 п.н.

Детекцию продуктов рестрикции выполняли методом вертикального электрофореза в ПААГ.

ECE1 rs1076669

Амплификация проводилась с использованием следующих праймеров [203]:

F: 5'-TAGAGCCCTGGGCCTGTGAGGAGGAGC-3',

R: 5'-СТТАССАТСТГТССГГТГГТГТТГАТГ-3'.

Режим амплификации: начальная денатурация при 95°C 4 минуты и далее 30 циклов (денатурация 30 секунд при 95°C, отжиг 30 секунд при 64°C и элонгация 30 секунд при 72°C). Финальная элонгация проводилась при 72°C в течение 10 минут.

Для рестрикции амплифицированных фрагментов была использована эндонуклеаза BstYI (СибЭнзим, Россия). Фрагменты, соответствующие аллелю *C* — 172 и 38 п.н., аллелю *T* — 111, 61 и 38 п.н.

Детекцию продуктов рестрикции выполняли методом вертикального электрофореза в ПААГ.

REN rs41317140

Амплификация проводилась с использованием следующих праймеров [204]:

F: 5'-GCTGTCTTCTGGTGGTACTGCC-3',

R: 5'-TGCTGGCCATGAACTGGTTCTAGC-3'.

Режим амплификации: начальная денатурация - 95°C, 5 минут и далее 30 циклов (денатурация 45 секунд при 95°C, отжиг 30 секунд при 60°C и элонгация 1 минуту и 30 секунд при 72°C). Финальная элонгация проводилась при 72°C в течение 10 минут.

Для рестрикции амплифицированных фрагментов была использована эндонуклеаза TaqI (СибЭнзим, Россия). Фрагменты, соответствующие аллелю *T* — 570 и 394 п.н., аллелю *C* — 964 п.н.

Детекция продуктов рестрикции выполнялась методом горизонтального электрофореза в 2% агарозном геле (рис. 6).

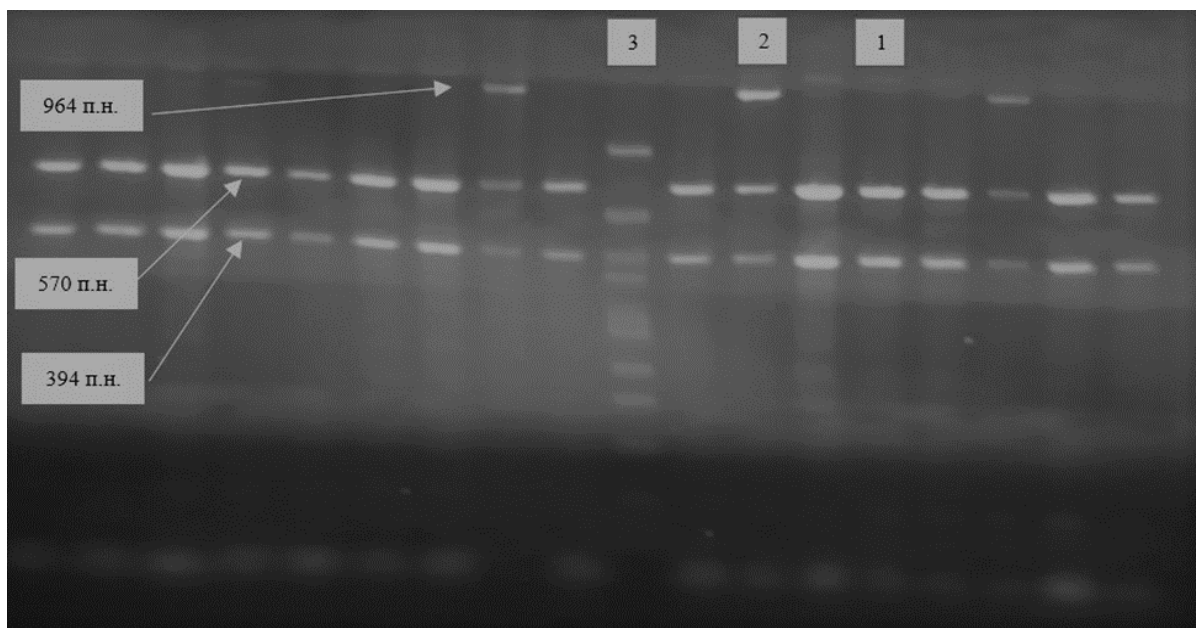


Рисунок 6. ПЦР-ПДРФ гена REN rs41317140: 1 - гомозигота СС, 2 - гомозигота ТТ, 3- гетерозигота СТ, 4- маркер (50,100, 200-1000 п.н.)

2.2.3. Определение полиморфизмов генов методом ПЦР в реальном времени

Генотипирование по полиморфным локусам *MTHFR rs1801133*, *MTHFR rs1801131*, *MTR rs1805087*, *MTRR rs1801394*, *ITGB3 rs5918*, *eNOS rs1549758*, *rs1799983*, *rs2070744*, *IL6 rs1800795*, *IL10 rs1800871*, *AGT rs699*, *AGT rs4762*, *AGTR1 rs5186*, *AGTR2 rs1403543*, *ACE rs 4646994*, *CYP11B2 rs1799998* и *REN rs2368564* проводили с использованием готовых наборов реагентов для ПЦР в реальном времени (Синтол, Россия).

Генотипирование по локусам *EDN1 rs5370*, *ApoE rs769452* осуществляли методом аллель-специфичной ПЦР с использованием наборов реагентов "SNP-экспресс" (НПФ "Литех", Россия).

2.3. Статистический анализ результатов исследования

Данные были проанализированы с использованием программного обеспечения R-language и SPSS Statistics 26. Для сравнения частот генов и генотипов в изучаемых группах применялись критерий хи-квадрат (критерий χ^2), точный критерий Фишера или независимый Т-критерий. Также

осуществлялся расчет отношения шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала (ДИ). Была выполнена проверка равновесия Харди-Вайнберга в контрольной группе. Значение $P < 0,05$ считалось статистически значимым.

Оценка возможных предикторов рестенозов выполнялась с помощью модели пропорциональных рисков Кокса. Статистическая валидация многофакторной модели осуществлялась методом ROC (Receiver Operating Characteristic, рабочая характеристика приемника).

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБСУЖДЕНИЕ

3.1. Сравнительная клиническая характеристика пациентов

Клиническая характеристика и факторы риска представлены в таблице 1. Был проведен сравнительный анализ факторов риска ИБС, предрасполагающих к развитию повторного сужения целевой артерии после стентирования с применением СЛП у исследуемых пациентов. Группа пациентов с развитием РВС до 12 месяцев не отличалась от группы сравнения (пациенты с отсутствием РВС до 12 месяцев) по большинству факторов риска, группы были сопоставимы по возрасту, наличию таких факторов риска, как курение, абдоминальное ожирение, дислипидемия. Также не было выявлено достоверных различий в наличии артериальной гипертензии, инфаркта миокарда в анамнезе, исходном уровне систолического и диастолического АД. Достоверные отличия были выявлены по двум клиническим параметрам: встречаемости сахарного диабета 2 типа (53% и 8%, соответственно; $p < 0,001$) и частоте мультифокального атеросклероза (47% и 20%, соответственно; $p < 0,001$).

До коронарного вмешательства средние уровни липидов у исследуемых пациентов в группе I с РВС составляли: общий холестерин (ОХС) $5,2 \pm 1,7$ ммоль/л, холестерин липопротеидов высокой плотности (ХС-ЛВП) $1,4 \pm 0,6$ ммоль/л, холестерин липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛНП) $2,3 \pm 1,2$ ммоль/л; в группе II без рестеноза в СЛП: ОХС $4,3 \pm 1,8$ ммоль/л, ХС-ЛВП $1,5 \pm 0,5$ ммоль/л, ХС-ЛНП $2,4 \pm 0,9$ ммоль/л.

Медикаментозное лечение пациентов после процедуры ЧКВ включало оптимальную медикаментозную терапию с двойной антиагрегантной терапией в соответствии с общепринятыми рекомендациями (ацетилсалициловая кислота, клопидогрел/тикагрелор) и терапию статинами в максимально переносимых высоких дозировках (аторвастатин 40-80 мг) для достижения целевых значений липидных показателей.

Таблица 1. Общая клиническая характеристика исследуемых групп пациентов на этапе стентирования

	РВС «+» (n = 54)	РВС «-» (n = 59)	Значимость, p
Возраст, лет (M ± SD)	60,0 ± 10,1	58,8 ± 8,0	p>0,05
Курение, %	60	58	p>0,05
Ожирение, %	34	27	p>0,05
Дислипидемия, %	62	52	p>0,05
Сахарный диабет, %	53*	8	<0,001
Инфаркт миокарда, %	36	25	p>0,05
Мультифокальный атеросклероз, %	47*	20	<0,001
Артериальная гипертония, %	63	56	p>0,05
Систолическое АД, мм рт.ст. (M ± SD)	138 ± 7,3	137 ± 7,8	p>0,05
Диастолическое АД, мм рт.ст. (M ± SD)	88 ± 4,9	87 ± 7,8	p>0,05
Глюкоза, ммоль/л (M ± SD)	4,4 ± 1,0	4,3 ± 1,2	p>0,05
ОХС, ммоль/л (M ± SD)	5,2 ± 1,7	4,3 ± 1,8	p>0,05
ХС-ЛНП, ммоль/л (M ± SD)	2,3 ± 1,2	2,4 ± 0,9	p>0,05
ХС-ЛВП, ммоль/л (M ± SD)	1,4 ± 0,6	1,5 ± 0,5	p>0,05

Сравнительный анализ клинических и лабораторных показателей исследуемых групп пациентов на этапе контрольной коронарографии выявил отсутствие статистически достоверных различий по всем параметрам, кроме сахарного диабета и мультифокального атеросклероза (табл. 2).

Через 12 месяцев после коронарного вмешательства средние уровни липидов у исследуемых пациентов в группе I с РВС составили: ОХС 4,1 ± 0,6 ммоль/л, ХС-ЛВП 1,4 ± 0,2 ммоль/л, ХС-ЛНП 1,9 ± 0,5 ммоль/л; в группе II без

рестеноза в СЛП: ОХС $3,9 \pm 0,5$ ммоль/л, ХС-ЛВП $1,5 \pm 0,4$ ммоль/л, ХС-ЛНП $2,1 \pm 0,7$ ммоль/л.

Таблица 2. Общая клиническая характеристика исследуемых групп пациентов на этапе контрольной коронарографии

	РВС «+» (n = 54)	РВС «-» (n = 59)	Значимость, p
Возраст, лет (M ± SD)	61,0 ± 10,1	59,8 ± 8,0	p>0,05
Курение, %	49	46	p>0,05
Ожирение, %	34	27	p>0,05
Дислипидемия, %	62	52	p>0,05
Сахарный диабет, %	53*	8	<0,001
Инфаркт миокарда, %	36	25	p>0,05
Мультифокальный атеросклероз, %	47*	20	<0,001
Артериальная гипертония, %	63	56	p>0,05
Систолическое АД, мм рт.ст. (M ± SD)	134 ± 4,5	130 ± 5,9	p>0,05
Диастолическое АД, мм рт.ст. (M ± SD)	82 ± 3,5	88 ± 6,3	p>0,05
Глюкоза, ммоль/л (M ± SD)	4,5 ± 1,6	4,2 ± 1,0	p>0,05
ОХС, ммоль/л (M ± SD)	4,1 ± 0,6	3,9 ± 0,5	p>0,05
ХС-ЛНП, ммоль/л (M ± SD)	1,9 ± 0,5	2,1 ± 0,7	p>0,05
ХС-ЛВП, ммоль/л (M ± SD)	1,4 ± 0,2	1,5 ± 0,4	p>0,05

Достоверной разницы между группами с наличием или отсутствием РВС при уровне ХС-ЛНП ниже 1,8 ммоль/л обнаружено не было (табл. 3).

Таблица 3. Целевые уровни липидных показателей на этапе контрольной коронарографии

	РВС «+» (n = 54)	РВС «-» (n = 59)	Значимость, p
Общий холестерин <4ммоль/л	63% (n = 34)	69% (n = 41)	p>0,05
ХС-ЛНП <1,8 ммоль/л	75% (n = 40)	74% (n = 44)	p>0,05
ХС-ЛВП >1,0/1,2 ммоль/л	94% (n = 51)	93% (n = 55)	p>0,05

3.2. Сравнительная ангиографическая характеристика пациентов

Характер поражения коронарного русла на момент первичного ЧКВ был сопоставим в обеих группах пациентов с РВС и без рестеноза. Тотальные окклюзии коронарных артерий определялись у 23% пациентов в первой и 22% пациентов во второй группах (p>0,05). Суммарная длина имплантированных стентов составила в среднем 52,5 мм и 47 мм, соответственно (p>0,05). Минимальный диаметр стентов был равен 3,1 мм и 2,9 мм соответственно (p>0,05). Всем пациентам были имплантированы стенты с лекарственным покрытием (эверолимус, сиролимус, биолимус, паклитаксел) I, II и III поколений. Таким образом, можно отметить, что ангиографические показатели в обеих группах были сопоставимы по всем параметрам, ассоциированным с повторным сужением в месте имплантации стентов (табл. 4). Статистически достоверные отличия обнаружены по частоте многососудистого поражения коронарных артерий, 68% против 47%, соответственно.

Патогенетически РВС описывается как комплексный процесс с вовлечением большого количества клинических, биохимических и генетических факторов, оказывающих влияние на функцию эндотелия артерий. К клиническим факторам риска развития РВС относят сахарный диабет, артериальную гипертензию, дислипидемию и курение. Ангиографические параметры, ассоциированные с РВС – это минимальный диаметр стента и максимальная длина стентов.

Таблица 4. Общие характеристики стентов в исследуемых группах пациентов

Характеристики стентов	РВС «+»	РВС «-»	Значимость, <i>p</i>
Суммарная длина стентов, мм (M ± SD)	52,5 ± 40,2	47,0 ± 29,0	<i>p</i> >0,05
Минимальный диаметр стента, mm (M ± SD)	3,1 ± 0,54	2,9 ± 0,45	<i>p</i> >0,05
Тотальные окклюзии коронарных артерий, %	23	22	<i>p</i> >0,05
Многососудистое поражение КА, %	68*	47	0,004

В нашем исследовании в группе с РВС 53% пациентов имели диагноз СД в сравнении с группой без РВС – 8% пациентов с СД (*p*<0,0001). Сахарный диабет является одним из предикторов развития РВС в СЛП по данным большого количества исследований [69, 190, 202]. Шведские исследователи, проанализировав данные более 35 тыс. пациентов после ЧКВ с использованием СЛП различных типов, выявили что частота рестеноза значительно выше у пациентов с сахарным диабетом [77], схожие данные получили отечественные исследователи [7].

Частота мультифокального атеросклероза в нашем исследовании была в 2 раза выше у пациентов с рестенозом в СЛП (47% и 20%, соответственно). Некоторые исследователи показали предикторную роль мультифокального атеросклероза в развитии РВС [14, 82].

Среди пациентов с ИБС многососудистое поражение коронарного русла встречается чаще, чем поражение одной коронарной артерии. Исследования показывают, что от 40 до 60% эндоваскулярных вмешательств выполняется пациентам с многососудистым поражением коронарного русла [28]. Данная патология встречается особенно часто среди пациентов с атеросклерозом периферических артерий и наличием сахарного диабета [183]. Как правило, данная группа представлена пациентами со сложными, морфологически

неблагоприятными поражениями коронарных артерий, которые имеют одно или несколько тяжелых сопутствующих патологий, что оказывает существенное влияние на выбор метода лечения и его отдаленные результаты. Статистические данные указывают на наличие стойкой ассоциации между сложностью поражения коронарных артерий и высокой частотой РВС [157]. Многососудистое поражение коронарного русла в нашем исследовании было выявлено у 68% в первой и 47% пациентов во второй группах ($p=0,004$).

Проведенный нами анализ клинических и ангиографических характеристик показал, что пациенты в группах сопоставимы по клиническим, лабораторным и ангиографическим параметрам. Была выявлена ассоциация РВС с наличием сахарного диабета 2 типа, с мультифокальным атеросклерозом и многососудистым поражением коронарного русла, что совпадает с общепринятыми данными [130].

3.3. Распределение аллелей и генотипов по полиморфизмам генов РААС

Результаты, полученные при генотипировании пациентов, представлены в таблице 5.

Таблица 5. Частоты (%) аллелей и генотипов по полиморфизмам генов РААС

Полиморфизм	Генотипы и аллели	Контрольная группа (n=62)	ИБС (n=113)	РВС «+» (n=54)	РВС «-» (n=59)	РВС «+»			
						младше 65 лет (n=36)	старше 65 лет (n=18)	ранее 12 мес. (n=22)	после 12 мес. (n=32)
<i>AGT</i> <i>rs699</i>	<i>TT</i>	31	42	53*	33	58	44	55	53
	<i>TC</i>	48	36	30*	42	25	39	32	28
	<i>CC</i>	21	22	17*	25	17	17	13	19
	<i>T</i>	55	60	68	54	70,5	63,5	71	67
	<i>C</i>	45	40	32	46	29,5	36,5	29	33
<i>AGT</i> <i>rs4762</i>	<i>TT</i>	14	22	24	20	25	22	14	31*
	<i>TC</i>	30	15	9	20	8	11	14	6*
	<i>CC</i>	56	63	67	60	67	67	72	63
	<i>T</i>	29	29,5	28,5	30	29	27,5	21	34
	<i>C</i>	71	70,5	71,5	70	71	72,5	79	66
<i>AGTR1</i> <i>rs5186</i>	<i>AA</i>	53	52	47	58	50	39	41*	50
	<i>AC</i>	27	33	33	32	30	39	50*	22
	<i>CC</i>	20	15	20	10	20	22	9	28
	<i>A</i>	66,5	68,5	63,5	74	65	58,5	66	61
	<i>C</i>	33,5	31,5	36,5	26	35	41,5	34	39

Примечание: * - достоверно отличается от группы РВС «-», ** - достоверно отличается от контрольной группы (p < 0,05).

Таблица 5. Частоты (%) аллелей и генотипов по полиморфизмам генов РААС (продолжение)

Полиморфизм	Генотипы и аллели	Контрольная группа (n=62)	ИБС (n=113)	РВС «+» (n=54)	РВС «-» (n=59)	РВС «+»			
						младше 65 лет (n=36)	старше 65 лет (n=18)	ранее 12 мес. (n=22)	после 12 мес. (n=32)
<i>AGTR2</i> <i>rs1403543</i>	<i>A</i>	45	60**	63	57	71	47	70	56
	<i>G</i>	55	40	37	43	29	53	30	44
<i>REN</i> <i>rs2368564</i>	<i>GG</i>	60	53	39*	66	44	28*	36	41
	<i>AG</i>	32	30	37*	24	36	38*	36	38
	<i>AA</i>	8	17	24*	10	20	34*	28	21
	<i>G</i>	76	68	57,5*	78	62	47*	54	60
	<i>A</i>	24	32	42,5*	22	38	53*	46	40
<i>REN</i> <i>rs41317140</i>	<i>CC</i>	45	62**	56	68	58	50	50	59
	<i>CT</i>	55	32**	37	29	34	44	50	28
	<i>TT</i>	0	6**	7	3	8	6	0	13*
	<i>C</i>	72,5	78	74,5	82,5	75	72	75	73
	<i>T</i>	27,5	22	25,5	17,5	25	28	25	27

Примечание: * - достоверно отличается от группы РВС «-», ** - достоверно отличается от контрольной группы (p < 0,05).

Таблица 5. Частоты (%) аллелей и генотипов по полиморфизмам генов РААС (продолжение)

Полиморфизм	Генотипы и аллели	Контрольная группа (n=62)	ИБС (n=113)	РВС «+» (n=54)	РВС «-» (n=59)	РВС «+»			
						младше 65 лет (n=36)	старше 65 лет (n=18)	ранее 12 мес. (n=22)	после 12 мес. (n=32)
<i>CYP11B2</i> <i>rs1799998</i>	<i>CC</i>	26	26	20	30	22	17	23	19*
	<i>CT</i>	43	52	60	46	58	61	41	72*
	<i>TT</i>	31	22	20	24	20	22	36	9*
	<i>C</i>	47,5	52	50	53	51	47,5	43,5	55
	<i>T</i>	52,5	48	50	47	49	52,5	56,5	45
<i>ACE</i> <i>rs4646994</i>	<i>II</i>	24	26	26	25	19	39	32	22
	<i>ID</i>	61	45**	39	51	44	28	32	44
	<i>DD</i>	15	29**	35	24	37	33	36	34
	<i>I</i>	54,5	48,5	45,5	50,5	41	53	48	44
	<i>D</i>	45,5	51,5	54,5	49,5	59	47	52	56

Примечание: * - достоверно отличается от группы РВС «-», ** - достоверно отличается от контрольной группы (p < 0,05).

Распределение генотипов по полиморфизму *AGT rs699* в группе без рестеноза соответствует таковому в контрольной группе и достоверно отличается от группы с рестенозом ($p=0,017$), причем среди пациентов с РВС наблюдается тенденция к снижению частоты аллеля *C* ($p=0,059$) и встречаемости гомо- и гетерозиготных носителей данного аллеля. Снижение частоты гетерозиготного генотипа среди пациентов с рестенозом выявлено также и по полиморфизму *rs4762* ($p=0,085$) с достоверно наименьшей встречаемостью среди лиц с развитием рестеноза позже 12 месяцев после стентирования, при этом в данной подгруппе выявлено увеличение частоты минорных гомозигот *TT* ($p=0,007$).

Литературные данные относительно ассоциации полиморфизмов гена *AGT* с развитием рестеноза противоречивы. Полученные нами результаты относительно *rs699* интересны тем, что, действительно, нет ассоциации с минорным аллелем, предрасполагающим к сердечно-сосудистым заболеваниям. В группе с рестенозом увеличена частота гомозигот по мажорному аллелю *T* (ОШ 2,362; 95%ДИ 1,111-5,020), что особенно выражено в подгруппе пациентов моложе 65 лет (ОШ 2,585; 95%ДИ 1,221-5,471), т.е. можно полагать, что повышение уровня ангиотензиногена не вовлечено в развитие РВС. Снижение частоты гетерозиготного генотипа среди пациентов с рестенозом наблюдается также и по полиморфизму *rs4762* (ОШ 0,396; 95%ДИ 0,170-0,430) с наименьшей встречаемостью у лиц с поздним рестенозом (ОШ 0,255; 95%ДИ 0,098-0,667), что позволяет рассматривать его в качестве маркера протекции развития рестеноза [40].

Распределение генотипов по полиморфизму *AGTR1 rs5186* достоверно отличается в подгруппе пациентов с ранним развитием рестеноза ($p=0,031$), и характеризуется явным преобладанием гетерозигот *AC*.

Полиморфизм *AGTR1 rs5186* является одним из наиболее изученных локусов гена *AGTR1*. Показана ассоциация аллеля *C* с повышенной экспрессией гена [90]. Сведения относительно ассоциации данного

полиморфизма с PBC противоречивы [88, 133]. Нами обнаружено выраженное увеличение частоты гетерозигот в подгруппе пациентов с ранним развитием рестеноза (ОШ 2,121; 95%ДИ 1,196-3,775). Согласно исследованию Zhu M., et al., генотип AC является фактором риска для лиц старше 60 лет [217]. В нашей работе мы, действительно, наблюдали некоторое увеличение частоты гетерозигот среди пациентов старше 65 лет, но отличие не было статистически значимым.

Анализ генотипов по полиморфизму *AGTR2 rs1403543* проводился только среди лиц мужского пола, т.к. ген расположен в X-хромосоме, и в связи с процессом лайонизации у женщин с гетерозиготным генотипом однозначно оценить результаты не представляется возможным. Среди мужчин с ИБС гемизиготы по аллелю A встречаются достоверно чаще, чем в контрольной группе ($p=0,047$). Частота данного аллеля повышена в подгруппах пациентов моложе 65 лет и ранним развитием рестеноза, хотя отличия от группы без PBC и не достигают статистически значимого уровня ($p=0,055$ и $0,078$, соответственно).

Данные о функциональной роли исследованного в настоящей работе полиморфизма *AGTR2 rs1403543* неоднозначны. На сегодняшний день считается, что аллель A предрасполагает к развитию патологии сердечно-сосудистой системы [16, 128, 208]. Результаты нашего исследования полностью согласуются с данной концепцией: среди мужчин с ИБС гемизиготы по аллелю A встречаются достоверно чаще, чем в контрольной группе (ОШ 1,833; 95%ДИ 1,046-3,214). Интерес представляет тот факт, что частота данного аллеля особенно высока в подгруппах пациентов моложе 65 лет (ОШ 1,847; 95%ДИ 1,028-3,318) и ранним развитием рестеноза (ОШ 1,832; 95%ДИ 1,024-3,281), хотя распределение аллелей в упомянутых подгруппах в сравнении с группой без PBC имеет лишь тенденцию к отличию ($p<0,01$), что говорит о необходимости проверки полученных данных на выборках большего объема.

Таким образом, нарушение баланса в экспрессии рецепторов ангиотензина II, а именно умеренное повышение экспрессии рецепторов 1 типа и снижение экспрессии рецепторов 2 типа, вероятно, играет значимую роль в развитии рестеноза, особенно в течение первого года после ЧКВ.

Изучение частот генотипов и аллелей по *I/D* полиморфизму гена *ACE* показало достоверно более высокую встречаемость генотипа *DD* только в общей группе пациентов с ИБС ($p=0,031$) по сравнению с контролем.

Полиморфный локус *ACE rs4646994* гена ангиотензинпревращающего фермента ассоциирован с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Наличие генотипа *DD* приводит к двукратному повышению уровня ACE. Некоторые исследования выявили ассоциацию генотипа *DD* с рестенозом [139, 161, 167, 217], хотя данный факт подтверждается не во всех работах [88]. Анализ полученных нами данных показал достоверно более высокую встречаемость генотипа *DD* в группе пациентов с ИБС по сравнению с контролем, однако ассоциации с рестенозом не обнаружено.

В рамках проведенного нами исследования установлено, что распределение аллелей и генотипов по полиморфизму *REN rs2368564* в группе пациентов с рестенозом достоверно отличается от таковых среди пациентов без РВС ($p=0,002$ и $0,0004$, соответственно), что позволяет говорить об ассоциации минорного генотипа *AA* с развитием рестеноза. Более того, установлено, что указанные показатели наиболее высоки среди пациентов с рестенозом старше 65 лет ($p<0,0001$). При изучении распределения генотипов по полиморфному локусу *REN rs41317140* выявлены достоверные отличия между контрольной группой и пациентами с ИБС ($p=0,0002$). Гомозиготы по минорному аллелю обнаружены только среди пациентов с ИБС, и чаще – среди пациентов с более поздним развитием рестеноза ($p=0,03$).

Полиморфизм *REN rs2368564* ассоциирован с артериальной гипертензией [74, 81, 213]. Полиморфизм *REN rs41317140 (C-4063T)* малоизучен, минорный аллель предположительно ассоциирован с повышенной активностью ренина [29]. Изучение ассоциации данных

полиморфизмов с РВС ранее не проводилось. В рамках проведенного нами исследования установлено, что частота аллеля *A* и гомозигот *AA* по полиморфизму *REN rs2368564* достоверно выше в группе пациентов с РВС, и минорный аллель ассоциирован с развитием рестеноза внутри стента у пациентов со стабильной ИБС после имплантации СЛП (для генотипа *AA* ОШ 4,062; 95%ДИ 1,758-9,382). Более того, установлено, что указанные показатели наиболее высоки среди пациентов с рестенозом старше 65 лет (для генотипа *AA* ОШ 8,014; 95%ДИ 3,487-18,420). При изучении распределения генотипов по полиморфному локусу *REN rs41317140* выявлены достоверные отличия между контрольной группой и пациентами с ИБС. Гомозиготы по минорному аллелю *T* обнаружены только среди пациентов с ИБС, причем все лица с РВС, имевшие указанный генотип, оказались среди пациентов, у которых рестеноз развился позже 12 мес. после ЧКВ. Сходные результаты были получены и Afruza R. et al. [29], изучавшими ассоциацию данного полиморфизма с артериальной гипертензией: гомозиготы по минорному аллелю в контрольной группе отсутствовали и были выявлены только среди гипертензивных пациентов.

Анализ данных по полиморфизму *CYP11B2 rs1799998* не показал ассоциации с рестенозом в целом. Вместе с тем, обращает на себя внимание абсолютно разное распределение генотипов в подгруппах, разделенных по сроку развития рестеноза. Среди пациентов, у которых рестеноз развился позже 1 года после ЧКВ преобладают гетерозиготы, чем они достоверно отличаются и от группы без РВС ($p=0,0005$).

Полиморфизм *CYP11B2 rs1799998* оказывает влияние на экспрессию одноименного гена. Существуют некоторые исследования о его ассоциации с сердечно-сосудистой патологией [47, 72, 198]. Ryu S.K. et al. [97] не выявили ассоциации данного полиморфизма с рестенозом. Аналогичный результат был получен и в нашем исследовании. Однако следует отметить радикально отличающееся от остальных изученных подгрупп распределение генотипов по данному полиморфизму среди пациентов, у которых рестеноз развился

позже 1 года, характеризующееся повышением частоты гетерозигот (ОШ 3,019; 95%ДИ 1,677-5,432).

3.4. Распределение аллелей и генотипов по полиморфизмам генов эндотелиальных факторов

В Таблице 6 представлены частоты аллелей и генотипов по полиморфизмам генов эндотелиальных факторов.

Полиморфный локус *ENDRA rs5333* ассоциирован с развитием атеросклероза и артериальной гипертензии [182], но исследование его значимости для развития РВС ранее не проводилось. При изучении распределения генотипов были выявлены достоверные различия в подгруппах пациентов с РВС моложе и старше 65 лет ($p=0,025$). Минорная гомозигота *CC* значимо чаще встречалась в подгруппе пациентов с РВС старше 65 лет, чем в подгруппе моложе 65 лет (ОШ 4,918; 95%ДИ 1,328-18,218) и в группе без рестеноза ($p=0,004$, ОШ 14,754; 95%ДИ 1,866-116,670).

Анализ данных по миссенс-варианту *ECE1 rs1076669* также показал достоверное различие между возрастными подгруппами ($p=0,003$). Гомозиготы *TT* достоверно чаще встречались в подгруппе пациентов старше 65 лет по сравнению с младшей подгруппой (ОШ 6,343; 95%ДИ 1,780-22,607) и группой без РВС ($p=0,021$, ОШ 3,704; 95%ДИ 1,295-10,595). Как и в случае с вышеописанным полиморфным локусом, исследований, посвященных данному полиморфизму, мало [169], и у пациентов с рестенозом он не рассматривался.

Таблица 6. Частоты (%) аллелей и генотипов по полиморфизмам генов эндотелиальных факторов

Полиморфизм	Генотипы и аллели	Контрольная группа (n=62)	ИБС (n=113)	РВС «+» (n=54)	РВС «-» (n=59)	РВС «+»			
						младше 65 лет (n=36)	старше 65 лет (n=18)	ранее 12 мес после ЧКВ (n=22)	позднее 12 мес. после ЧКВ (n=32)
<i>ENDRA</i> <i>rs5333</i> (<i>H323H</i>)	<i>TT</i>	71	73	70	75	75	61	64	75
	<i>TC</i>	24	24	24	24	22	27	27	22
	<i>CC</i>	5	3	6	1	3	12* ⁺	9	3
	<i>T</i>	93	85	82	87	86	74,5	77,5	86
	<i>C</i>	7	15	18	13	14	25,5	22,5	14
<i>ECE1</i> <i>rs1076669</i> (<i>Thr341Ile</i>)	<i>CC</i>	63	73	72	73	75	67	73	72
	<i>CT</i>	26	22	20	22	22	16	23	19
	<i>TT</i>	11	5	8	5	3	17* ⁺	4	9
	<i>C</i>	76	84	82	84	86	75	84,5	81,5
	<i>T</i>	24	16	18	16	14	25	15,5	18,5
<i>EDN1</i> <i>rs5370</i> (<i>Lys198Asn</i>)	<i>GG</i>	34	27	30	25	33	22	18	38
	<i>GT</i>	61	67	65	70	64	67	77 ^o	56
	<i>TT</i>	5	6	5	5	3	11* ⁺	5	6
	<i>G</i>	64,5	60,5	62,5	60	65	55,5	56,5	66
	<i>T</i>	35,5	39,5	37,5	40	35	44,5	43,5	34

Примечание: * - $p \leq 0,05$ по сравнению с группой без РВС, + - с подгруппой РВС младше 65 лет, ^o - с подгруппой РВС позднее 12 мес после ЧКВ.

Таблица 6. Частоты (%) аллелей и генотипов по полиморфизмам генов эндотелиальных факторов (продолжение)

Полиморфизм	Генотипы и аллели	Контрольная группа (n=62)	ИБС (n=113)	РВС «+» (n=54)	РВС «-» (n=59)	РВС «+»			
						младше 65 лет (n=36)	старше 65 лет (n=18)	ранее 12 мес. после ЧКВ (n=22)	позднее 12 мес. после ЧКВ (n=32)
<i>eNOS</i> <i>rs1549758</i> (C774T)	CC	42	33	30	36	25	39	18	37,5
	CT	42	24	28	20	33*	17 ⁺	41* ^o	19
	TT	16	43	42	44	42	44	41	43,5
	C	63	45	44	46	41,5	47,5	38,5	47
	T	37	55	56	54	58,5	52,5	61,5	53
<i>eNOS</i> <i>rs1799983</i> (Glu298Asp)	GG	52	53	54	53	50	61	45	59
	GT	45	37	37	37	39	33	50 ^o	28
	TT	3	10	9	10	11	6	5 ^o	13
	G	74,5	71,5	72,5	71,5	69,5	77,5	70	73
	T	25,5	28,5	27,5	28,5	30,5	22,5	30	27
<i>eNOS</i> <i>rs2070744</i> (T-786C)	TT	52	36	39	34	39	39	41	37,5
	TC	23	42	39	44	36	44	36	41
	CC	25	22	22	22	25	17	23	21,5
	T	63,5	57	58,5	56	57	61	59	58
	C	36,5	43	41,5	44	43	39	41	42

Примечание: *- $p \leq 0,05$ по сравнению с группой без РВС, + - с подгруппой РВС младше 65 лет, o - с подгруппой РВС позднее 12 мес после ЧКВ.

Полиморфизм гена *EDN1 rs5370* в настоящее время уже достаточно широко изучен, показана его ассоциация с дислипидемией, ИБС и артериальной гипертензией [31]. Анализ распределения генотипов и аллелей по указанному полиморфизму выявил достоверные отличия между пациентами с РВС, развившимся ранее 12 мес после ЧКВ и позднее ($p=0,005$), а также старше и моложе 65 лет ($p=0,033$). Следует отметить, что во всех изученных подгруппах преобладают гетерозиготы *GT*, что особенно выражено в подгруппе с ранним рестенозом. Минорная гомозигота *TT* достоверно чаще, чем в других подгруппах, встречалась только у пациентов с РВС старше 65 лет.

В ряде исследований продемонстрирована значимая роль полиморфизмов *eNOS rs1799983* и *rs2070744* в развитии атеросклероза, артериальной гипертензии, стенокардии и острого инфаркта миокарда, гипергомоцистеинемии [125, 156]. Существуют отдельные исследования, показавшие ассоциацию аллеля *C* по полиморфизму *rs2070744* с развитием РВС у пациентов после имплантации стентов с лекарственным покрытием [212] и наличие взаимосвязи гетерозиготного генотипа *GT rs1799983* с рестенозом [10]. Анализ распределения генотипов по полиморфизму *eNOS rs1549758*, проведенный в рамках нашего исследования, выявил достоверно более высокую частоту гетерозиготных носителей в подгруппе с ранним РВС, чем с поздним ($p=0,0005$) и группой без рестеноза ($p=0,001$, ОШ 2,78; 95%ДИ 1,478-5,227). Достоверные различия выявлены также между пациентами с РВС моложе и старше 65 лет ($p=0,016$). Гетерозиготы чаще встречались в младшей подгруппе по сравнению как с подгруппой старше 65 лет (ОШ 2,405; 95%ДИ 1,233-4,689), так и с группой без РВС (ОШ 1,97; 95%ДИ 1,035-3,749). Анализ данных по полиморфизму *eNOS rs1799983* не выявил достоверной связи с рестенозом в целом, но распределение генотипов в подгруппах с ранним и поздним рестенозом достоверно различалось ($p=0,003$): в подгруппе с поздним РВС чаще встречались минорные гомозиготы, но была ниже встречаемость

гетерозигот. Полученные результаты позволяют полагать, что данный полиморфный локус может иметь прогностическую ценность при определении возможных сроков развития РВС при наличии прочих предрасполагающих факторов. Ассоциации полиморфизма *eNOS rs2070744* с рестенозом в данном исследовании выявлено не было [18].

3.5. Распределение аллелей и генотипов по полиморфизмам генов интерлейкина 6 и интерлейкина 10

Таблице 7 представлены результаты генотипирования пациентов с ИБС (с наличием либо отсутствием рестеноза в послеоперационном периоде) и контрольной группы.

Анализ распределения генотипов и аллелей по полиморфизму *rs1800795* гена *IL6* выявил статистически достоверные отличия между пациентами с ИБС и контрольной группой ($p=0,028$). Гомозиготный генотип *GG*, при котором наблюдается повышение экспрессии *IL6*, достоверно чаще встречался в группе пациентов с ИБС в сравнении с контрольной группой (ОШ 3,22; 95% ДИ 1,338-7,747).

Изучение частот генотипов и аллелей по полиморфизму *IL6 rs1800795* не выявило статистически достоверные отличия между группами пациентов с РВС и без рестеноза. Однако сравнительный анализ распределения генотипов и аллелей в подгруппах с РВС моложе и старше 65 лет показал, что генотип *GG* встречается достоверно реже в подгруппе пациентов старшей возрастной группе ($p=0,031$), что может свидетельствовать о меньшей значимости провоспалительных факторов в развитии рестеноза у этих лиц.

Таблица 7. Частоты (%) аллелей и генотипов по полиморфизмам генов интерлейкина 6 и интерлейкина 10

Полиморфизм	Генотипы и аллели	Контрольная группа (n=62)	ИБС (n=113)	РВС «+» (n=54)	РВС «-» (n=59)	РВС «+»			
						младше 65 лет (n=36)	старше 65 лет (n=18)	до 12 мес (n=22)	позднее 12 мес (n=32)
<i>IL10 rs1800871</i>	<i>CC</i>	18	31	28	34	25	33	41**	19
	<i>CT</i>	76	62	65	59	67	61	50	75
	<i>TT</i>	6	7	7	7	8	6	9	6
	<i>C</i>	56	62	60,5	63,5	58,5	63,5	66	56,5
	<i>T</i>	44	38	39,5	36,5	41,5	36,5	34	43,5
<i>IL6 rs1800795</i>	<i>CC</i>	42	30	28	32	25	33	27	28
	<i>CG</i>	48	47	52	42	50	56	50	53
	<i>GG</i>	10	23*	20*	26*	25	11*	23	19
	<i>C</i>	66	53,5	54	53	50	61	52	54,5
	<i>G</i>	34	46,5	46	47	50	39	48	45,5

Примечание: $p \leq 0,05$ * - достоверно отличается от подгруппы пациентов моложе 65 лет, ** - достоверно отличается от подгруппы с рестенозом позже 12 мес. после ЧКВ.

Исследования на больших выборках показывают ассоциацию повышенного уровня IL6 в плазме с высоким риском неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, в том числе у пациентов с ИБС. Данные о роли уровня IL6 в формировании рестеноза противоречивы. Ряд исследований указывает на статистически значимую роль повышенного уровня IL6 и сниженного уровня IL10 в плазме для развития рестеноза после стентирования с применением голометаллических стентов [113, 219], но работы относительно значимости данного полиморфизма для развития рестеноза стентов с лекарственным покрытием отсутствуют.

При проведении анализа распределения генотипов и аллелей по полиморфизму *rs1800871* гена *IL10* достоверных отличий в изученных группах выявлено не было (табл. 7). По данным некоторых авторов полиморфизм *IL10 rs1800871* ассоциирован с ИБС, а также риском развития системного васкулита с преимущественным поражением коронарного русла [117], однако отсутствуют данные о его роли в развитии рестеноза внутри стента. Изучение частот генотипов и аллелей по полиморфизму *IL10 rs1800871* выявило статистически достоверные отличия между подгруппами пациентов с рестенозированием до 1 года и позже после ЧКВ. При этом гомозиготы *CC* значимо чаще встречаются в подгруппе пациентов с ранним рестенозом ($p=0,001$). Существует мнение, что, будучи локализованным в промоторной области, данный полиморфизм может влиять на выработку IL10, что в свою очередь, может приводить к нарушению ингибирования провоспалительных маркеров и развитию ряда хронических воспалительных заболеваний. Также показана ассоциация гетерозиготного генотипа *CT* с развитием ИБС [211], что не нашло подтверждения в нашей работе.

3.6. Распределение аллелей и генотипов по полиморфизму гена аполипопротеина E

В таблице 8 представлены частоты аллелей и генотипов по полиморфизму гена аполипопротеина E.

Распределение генотипов по полиморфизму гена аполипопротеина E *rs429358* в группе с РВС соответствовало таковому в группе без рестеноза. Достоверных отличий между исследованными подгруппами также выявлено не было.

Как показано в исследованиях, при наличие аллеля G по полиморфизму *rs429358* вероятность развития ИБС повышается более чем в 5 раз, а при совместном наследовании данного аллеля и изоформы apoE4 риск увеличивается в 20 раз [191].

3.7. Распределение аллелей и генотипов по полиморфизму интегринa бета-3

В Таблице 9 представлены частоты аллелей и генотипов по полиморфизму гена интегринa бета-3.

Анализ частот аллелей и генотипов по полиморфизму *rs5918* гена интегринa бета-3 не выявил достоверных отличий между исследованными группами. Однако при более детальном исследовании группы пациентов, прошедших процедуру стентирования, было обнаружено, что наличие минорного аллеля C в генотипе ассоциировано с более ранним развитием рестеноза, ($p < 0,05$) [2].

Таблица 8. Частоты (%) аллелей и генотипов по полиморфизму *rs769452* гена аполипопротеина Е

Полиморфизм	Генотипы и аллели	Контрольная группа (<i>n</i> =62)	ИБС (<i>n</i> =113)	РВС «+» (<i>n</i> =54)	РВС «-» (<i>n</i> =59)	РВС «+»			
						младше 65 лет (<i>n</i> =36)	старше 65 лет (<i>n</i> =18)	до 12 мес (<i>n</i> =22)	позднее 12 мес (<i>n</i> =32)
<i>APOE rs769452</i>	<i>CC</i>	76	78	80	76	75	88	82	78
	<i>CG</i>	14	16	16	20	19	12	18	16
	<i>GG</i>	10	6	4	4	6	0	0	6
	<i>C</i>	83	86	88	86	84,5	94	91	86
	<i>G</i>	17	14	12	14	15,5	6	9	14

Таблица 9. Частоты (%) аллелей и генотипов по полиморфизму *rs5918* гена интегрина бета-3

Полиморфизм	Генотипы и аллели	Контрольная группа (n=62)	ИБС (n=113)	РВС «+» (n=54)	РВС «-» (n=59)	РВС «+»			
						младше 65 лет (n=36)	старше 65 лет (n=18)	до 12 мес (n=22)	позднее 12 мес (n=32)
<i>ITGB3 rs5918</i>	<i>TT</i>	69	74	74	75	72	78	51	91
	<i>TC</i>	31	24	24	24	25	22	45	9
	<i>CC</i>	0	2	2	1	3	0	4	0
	<i>T</i>	84,5	86	86	87	84,5	89	73,5	95,5
	<i>C</i>	15,5	14	14	13	15,5	11	26,5*	4,5

Примечание: $p \leq 0,05$ * - достоверно отличается от подгруппы с рестенозом позже 12 мес. после ЧКВ

По данным некоторых исследователей полиморфизм *rs5918* гена *ITGB3* ассоциирован с гиперэкспрессией VEGFR-2 на эндотелиальных клетках и, как следствие, нарушением эндотелиальной функции. Клинически экспрессия данного полиморфизма является предиктором высокого риска развития инфаркта миокарда, особенно у мужчин молодого возраста, при наличии факторов риска развития атеросклероза, таких как гипертония, дислипидемия и сахарный диабет [175]. Данные, полученные в ходе нашего исследования, позволяют полагать, что минорный аллель С по полиморфизму *rs5918* гена *ITGB3* можно рассматривать в качестве предиктора диффузного поражения коронарных артерий с развитием окклюзий и РВС коронарных артерий до одного года после процедуры стентирования.

3.7. Распределение аллелей и генотипов по полиморфизмам генов фолатного цикла и ДНК-метилтрансфераз

В Таблице 10 представлены частоты аллелей и генотипов по полиморфизмам генов фолатного цикла и ДНК-метилтрансфераз.

Таблица 10. Частоты (%) аллелей и генотипов по полиморфизмам генов фолатного цикла и ДНК-метилтрансфераз

Полиморфизм	Генотипы и аллели	Контроль (n = 62)	ИБС (n = 113)	РВС «+» (n = 54)	РВС «-» (n = 59)	РВС «+»			
						младше 65 лет (n = 36)	старше 65 лет (n = 18)	до 12 мес (n = 22)	после 12 мес (n = 32)
<i>MTHFR</i> <i>rs1801133</i>	<i>CC</i>	50	51	48	54	50	44	50	47
	<i>CT</i>	39	39	41	37	44	34	41	41
	<i>TT</i>	11	10	11	9	6 ¹	22 ⁴	9	12
	<i>C</i>	69,5	70,5	68,5	72,5	72	61	70,5	67,5
	<i>T</i>	30,5	29,5	31,5	27,5	28	39	29,5	32,5
<i>MTHFR</i> <i>rs1801131</i>	<i>AA</i>	34	26	22	29	22	22	18	25
	<i>AC</i>	58	60	65	56	64	67	59	69
	<i>CC</i>	8	14	13	15	14	11	23 ²	6
	<i>A</i>	63	56	54,5	57	54	55,5	47,5	59,5
	<i>C</i>	37	44	45,5	43	46	44,5	52,5	40,5

Таблица 10. Частоты (%) аллелей и генотипов по полиморфизмам генов фолатного цикла и ДНК-метилтрансфераз
(продолжение)

Полиморфизм	Генотипы и аллели	Контроль (n = 62)	ИБС (n = 113)	РВС «+» (n = 54)	РВС «-» (n = 59)	РВС «+»			
						младше 65 лет (n = 36)	старше 65 лет (n = 18)	до 12 мес (n = 22)	после 12 мес (n = 32)
<i>MTR</i> <i>rs1805087</i>	<i>AA</i>	66	55	56	56	53	61	55	56
	<i>AG</i>	28	38	35	41	36	33	41	31
	<i>GG</i>	6	7	9	3	11	6	4 ²	13 ⁴
	<i>A</i>	80	74	73,5	76,5	71	77,5	75,5	71,5
	<i>G</i>	20	26	26,5	23,5	29	22,5	24,5	28,5
<i>MTRR</i> <i>rs1801394</i>	<i>AA</i>	23	22	20	24	14	33	27	16
	<i>AG</i>	42	43	46	41	53 ¹	34	50	43
	<i>GG</i>	35	35	34	35	33	33	23 ²	41
	<i>A</i>	44	43,5	43	44,5	40,5	50	52	37,5
	<i>G</i>	56	56,5	57	55,5	59,5	50	48	62,5

Таблица 10. Частоты (%) аллелей и генотипов по полиморфизмам генов фолатного цикла и ДНК-метилтрансфераз
(продолжение)

Полиморфизм	Генотипы и аллели	Контроль (n = 62)	ИБС (n = 113)	РВС «+» (n = 54)	РВС «-» (n = 59)	РВС «+»			
						младше 65 лет (n = 36)	старше 65 лет (n = 18)	до 12 мес (n = 22)	после 12 мес (n = 32)
<i>DNMT1</i> <i>rs8101626</i>	AA	53	35	35	34	34	39	41	31
	AG	37	51	52	51	50	56	45	56
	GG	10	14	13	15	16 ¹	5	14	13
	A	71,5	60,5	61	59,5	59	67	63,5	59
	G	28,5	39,5	39	40,5	41	33	36,5	41
<i>DNMT3B</i> <i>rs1569686</i>	GG	56	49	28	68	30	22	22	31
	GT	20	36 ^{3,5}	50	24	42	67	64	41
	TT	24	15	22 ⁴	8	28 ¹	11	14 ²	28
	G	66	67	53	80	51	55,5	54	51,5
	T	34	33	47	20	49	44,5	46	48,5

Таблица 10. Частоты (%) аллелей и генотипов по полиморфизмам генов фолатного цикла и ДНК-метилтрансфераз
(продолжение)

Полиморфизм	Генотипы и аллели	Контроль (n = 62)	ИБС (n = 113)	РВС «+» (n = 54)	РВС «-» (n = 59)	РВС «+»			
						младше 65 лет (n = 36)	старше 65 лет (n = 18)	до 12 мес (n = 22)	после 12 мес (n = 32)
<i>DNMT3B</i> <i>rs2424913</i>	<i>CC</i>	40	40	35	25	30	44	32	38
	<i>CT</i>	47	50	50	70	53	44	54	47
	<i>TT</i>	13	10	15 ⁴	5	17	12	14	15
	<i>C</i>	63,5	65	60	60	56,5	66	59	61,5
	<i>T</i>	36,5	35	40	40	43,5	34	41	38,5

Примечание: 1- достоверно отличается от группы РВС «+» после 65 лет, 2- достоверно отличается от группы РВС «+» после 12 месяцев, 3- достоверно отличается о группы РВС «+», 4- достоверно отличается от группы РВС «-», 5- достоверно отличается от контрольной группы, $p \leq 0.0$

Распределение генотипов по полиморфизмам генов *MTHFR*, *MTRR* и *MTR* в группе с РВС соответствовало таковому в группе без рестеноза. Однако стратификация пациентов с рестенозом по возрасту выявила достоверные различия между подгруппами пациентов с РВС моложе 65 лет и старше. Установлено, что гомозиготный генотип *TT* по *MTHFR rs1801133* более чем в 3 раза чаще встречался в подгруппе старше 65 лет ($p = 0,004$), тогда как частота гетерозигот *AG* по полиморфизму *MTRR rs1801394* была достоверно выше в подгруппе с рестенозом у пациентов младше 65 лет ($p = 0,003$) [188].

При анализе встречаемости полиморфных вариантов гена *DNMT3B* мы обнаружили, что частоты минорных генотипов *TT* по *rs1569686* и *rs2424913* были достоверно выше в группе пациентов с РВС ($p < 0,0001$ и $p = 0,007$, соответственно) по сравнению с группой пациентов без рестеноза (табл. 10). Генотип *rs1569686 TT* также достоверно преобладал у пациентов младше 65 лет ($p = 0,001$) и в подгруппе пациентов с развитием рестеноза через 12 мес ($p = 0,004$). Гетерозиготы *GT* чаще встречались в группе больных ИБС по сравнению с контрольной группой ($p = 0,03$). Встречаемость минорного гомозиготного генотипа *GG* по *DNMT1 rs8101626* была выше в подгруппе больных до 65 лет ($p = 0,04$).

S-аденозилметионин, универсальный донор метильных групп, образуется как из метионина и молекулы АТФ, так и из гомоцистеина под контролем фермента *MTHFR* [121]. Метионинсинтаза (*MTR*) катализирует реметилирование гомоцистеина. Для восстановления *MTR* необходимо метилирование, катализируемое ферментом метионинсинтаза-редуктаза (*MTRR*) [75].

Полиморфизм *rs1801133* гена *MTHFR*, кодирующего метилентетрагидрофолатредуктазу, связан со снижением активности этого фермента и, как следствие, с развитием гипергомоцистеинемии [100] и снижением уровня S-аденозилметионина. Клинические исследования показали связь этого полиморфизма с гипергомоцистеинемией, тромбозами и атеросклерозом [87, 116, 142]. Гомозиготность *TT* приводит к снижению

функции фермента на 70%, а гетерозиготность — на 35%. Некоторые авторы не обнаружили связи данного полиморфизма с развитием рестеноза после баллонной ангиопластики коронарных артерий [140], однако дальнейшие исследования его взаимосвязи с РВС не проводились. Мы обнаружили, что гомозиготность по *TT* является фактором риска РВС для пациентов старше 65 лет (ОШ 3,0; 95%ДИ 1,255–7,173).

Полиморфизм *MTHFR rs1801131* не связан с ангиографически подтвержденным атеросклерозом в китайской популяции [89]. Наши результаты также показали отсутствие значимой связи полиморфизма с ИБС и рестенозом в целом; однако стратификация пациентов по срокам развития РВС выявила возможную роль гомозиготного генотипа *CC* в развитии раннего рестеноза ($p=0,003$; ОШ 2,470; 95%ДИ 1,028–5,938).

Полиморфизм гена *MTR rs1805087* (генотипы *AG* и *GG*), приводящий к снижению активности фермента метионинсинтазы, связан с развитием атеросклероза [185]. В нашем исследовании гетерозиготный генотип *AG* преобладал в группе больных ИБС; однако отличия не достигли значимого уровня. Мы обнаружили, что лица с гомозиготным генотипом *GG* предрасположены к позднему рестенозу (ОШ 4,333; 95%ДИ 1,170–16,043).

Полиморфные варианты *AG* и *GG* для *MTRR rs1801394* связаны с изменением конформации метионинсинтазы редуктазы и снижением ее активности, что приводит к нарушению обмена фолиевой кислоты, гипергомоцистеинемии и атеросклерозу [172, 177]. По нашим данным, гетерозиготы *AG* чаще встречались среди пациентов до 65 лет, а гомозиготы *GG* – в группе с поздним рестенозом.

Перенос метильных групп на цитозиновые нуклеотиды ДНК катализируется группой ДНК-метилтрансфераз (*DNMT1*, *DNMT3A*, *DNMT3B*), в которых S-аденозилметионин используется в качестве донора метильной группы и затем превращается в гомотеин [30, 132]. Выявлена роль *DNMT1 rs8101626*, *DNMT3B rs1569686* и *DNMT3B rs2424913* в развитии различных онкологических заболеваний и патологии беременности [43, 131, 149]. Хотя

генотипы *rs2424913 CT/TT* связаны с гиперметилированием, влияние полиморфизмов других генов на метилирование ДНК остается спорным. Экспериментально показано, что фармакологическое ингибирование гиперметилирования ДНК приводит к снижению пролиферации ГМК и образованию неоинтимы [199, 214]. Насколько нам известно, представленная работа является первой, в которой оценивается роль вышеописанных полиморфизмов в развитии ИБС и РВС. Выявлено, что генотип *TT rs1569686* ассоциирован с развитием РВС в целом (ОШ 6,679; 95%ДИ 2,658-16,778), как и *TT rs2424913* (ОШ 3,353; 95%ДИ 1,169-9,616). Генотип *rs8101626 GG* можно рассматривать как маркер защиты от РВС у пациентов старше 65 лет (ОШ 0,291; 95%ДИ 0,096-0,883), тогда как генотип *rs1569686 TT* приводит к предрасположенности к РВС у пациентов моложе 65 лет (ОШ 7,933; 95%ДИ 3,240-19,426) и поздним рестенозом (ОШ 7,677; 95%ДИ 3,143-18,756).

Как известно, в формировании предрасположенности к мультифакторным (полигенным) состояниям, таким как рестеноз, участвует множество генов. Влияние каждого отдельного гена на риск развития рестеноза может быть относительно небольшим, но в сочетании с внешними провоцирующими факторами (как правило, модифицируемыми), может привести к формированию патологического процесса. Генетические факторы риска в отличие от клинических, лабораторных, процедурных факторов риска РВС являются немодифицируемыми (не подвергаются коррекции). Генотипирование генов-кандидатов позволяет, прежде всего, формировать группы высокого риска развития РВС с целью проведения лечебно-профилактических мероприятий, направленных на снижение степени данного риска. Однако к клинической интерпретации у конкретного пациента выявленных полиморфных локусов генов-кандидатов риска развития РВС, которые являются лишь предпосылкой к возникновению патологии, следует подходить чрезвычайно корректно с обязательным учетом других факторов

риска (клинических, лабораторных и ангиографических), составляющих комбинированный риск развития РВС.

Выявленные нами полиморфные локусы генов, ассоциированные с развитием РВС, в различной степени влияют на формирование эндотелиальной дисфункции. Хроническая гиперактивация системы РААС является важнейшим фактором риска развития дисфункции эндотелия. Уменьшение экспрессии гена *AGTR2* при наличии аллеля А приводит к уменьшению количества рецепторов к *AGT* и снижению способности к вазодилатации, которая является основной функцией эндотелия, что в конечном итоге, ведет к развитию дисбалансированного ответа сосудистой стенки на внешние факторы и развитию эндотелиальной дисфункции. Нарушение вазодилатации возможно также при снижении выработки *AGT*, что может быть обусловлено наличием полиморфизма *AGT rs699 (TT)*.

К такому же исходу может привести минорный аллель *T* гена *eNOS rs1549758* вследствие снижения продукции фермента eNOS и его общей ферментативной активности, дефициту NO и, как следствие, к снижению способности к вазодилатации. С другой стороны, повышение вазоконстрикции за счет повышенной активности эндотелина, что может быть связано с повышенной активностью *ECE1* (при наличии генотипа *ECE1 rs1076669 (TT)*).

К развитию эндотелиальной дисфункции может приводить гиперметилирование ДНК и повышение уровня гомоцистеина, что может быть вызвано наличием минорных генотипов *TT* по *rs1569686* и *rs2424913* гена *DNMT3B*.

3.8. Особенности прогнозирования риска развития РВС в СЛП

На сегодняшний день лечение РВС является сложной клинической задачей из-за гетерогенности механизмов его развития и относительно высокой частоты рецидивов [174]. У большинства пациентов с РВС развивается клиническая картина стабильной ИБС, поэтому вид и сроки

вмешательства должны быть тщательно спланированы. Учитывая влияние большого количества факторов на развитие РВС, важным представляется идентификация факторов, приведших к рестенозированию у конкретного пациента как для выявления групп высокого риска по данному осложнению, так и для выработки этиопатогенетически обоснованной и индивидуализированной лечебной тактики [174].

Существенным ограничением современных методов лечения рестеноза является «окуло-рестенотический синдром», использование только лишь ангиографических данных, что не дает возможность определить полную картину развития процесса. Тщательный анализ предыдущего интервенционного вмешательства, сложности поражения, типа используемого стента, техник имплантации, а также определение ассоциированных с РВС клинических состояний пациента могут помочь спланировать дальнейшую оптимальную тактику лечения. Методы интракоронарной визуализации, таких как ВСУЗИ и ОКТ, позволят определить более полную картину развития процесса. Данные методики являются важными инструментами для оценки рестенотического субстрата и механизма развития рестеноза и должны использоваться рутинно [84]. Аналогично нативному стенозу, для определения гемодинамической значимости РВС целесообразно определение фракционного резерва кровотока [84]. Данные методы визуализации способны выявить механические и анатомические факторы, приводящие к рестенозу. При отсутствии вышеперечисленных факторов, имеют ввиду наличие биологической предрасположенности к гиперплазии неоинтимы [174]. Однако, наличие биологических факторов риска развития РВС возможно также выявить с помощью молекулярно-генетического тестирования. На сегодняшний день обнаружено большое количество полиморфных локусов генов, ассоциированных с гиперплазией неоинтимы [193]. В нашем исследовании также были выявлены полиморфизмы, ассоциированные с РВС.

После идентификации всех факторов риска развития РВС, присутствующих у конкретного пациента, представляется важным

определение комплексного риска развития РВС с использованием прогностических шкал. Сегодня представлены несколько прогностических шкал для определения риска развития РВС с использованием клинических и ангиографических характеристик [5, 11, 12, 19, 20]. Нами предложена прогностическая шкала для определения риска развития рестеноза в СЛП с применением клинических и генетических факторов риска РВС (табл. 12). Для этого был проведен многофакторный анализ пропорциональных рисков по Коксу. Для определения предикторов рестеноза был проведен одномерный анализ пропорциональных рисков по Коксу (табл. 11). В исследование были включены признаки, выявленные ранее при сравнении групп пациентов с рестенозом и без РВС с помощью критерия хи-квадрат. В результате к факторам риска были отнесены сахарный диабет (ОШ 3,224, 95% ДИ 1,873-5,548, $p=0$), мультифокальный атеросклероз (ОШ 2,123, 95% ДИ 1,242-3,63, $p=0,006$), многососудистое поражение коронарных артерий (ОШ 1,804, 95% ДИ 1,015-3,206, $p=0,044$), генотип *TT rs699* гена *AGT* (ОШ 0,581, 95% ДИ 0,34-0,993, $p=0,047$), генотип *AA rs2368564* гена *REN* (ОШ 2,067, 95% ДИ 1,193-3,581, $p=0,01$), генотип *TT rs1569686* гена *DNMT3B* (ОШ 3,082, 95% ДИ 1,694-5,607, $p=0$).

Для оценки вклада сразу нескольких предикторов была построена многофакторная модель регрессии Кокса, предикторы из числа значимых по результатам одномерного анализа вводились последовательно пока предсказательная способность модели не переставала статистически значимо улучшаться. В результате значимыми факторами риска рестеноза показали себя сахарный диабет (ОШ 2,347, 95% ДИ 1,346-4,092, $p=0,003$), мультифокальный атеросклероз (ОШ 2,093, 95% ДИ 1,207-3,627, $p=0,009$), гомозиготный генотип *TT rs1569686* гена *DNMT3B* (ОШ 2,882, 95% ДИ 1,557-5,333, $p=0,001$).

Таблица 11. Предикторы рестеноза при одномерном анализе пропорциональных рисков по Коксу

Фактор	ОШ	95% ДИ	Значимость, p
<i>AGT rs699 (TT)</i>	0,581	0,34-0,993	0,047
<i>ENDRA rs5333 (CC)</i>	1,171	0,653-21	0,597
<i>ECE1 rs1076669 (TT)</i>	0,959	0,528-1,739	0,89
<i>AGTR1 rs5186 (AC)</i>	1,35	0,791-2,305	0,272
<i>REN rs2368564 (AA)</i>	2,067	1,193-3,581	0,01
<i>eNOS rs1549758 (CT)</i>	1,165	0,649-2,580	2,091
<i>DNMT3B rs1569686 (TT)</i>	3,082	1,694-5,607	0
<i>DNMT3B rs2424913 (TT)</i>	1,197	0,684-2,093	0,529
<i>AGTR2 rs1403543 (A)</i>	1,07	0,625-1,830	0,806
Мультифокальный атеросклероз	2,123	1,242-3,63	0,006
Многососудистое КА	1,804	1,015-3,206	0,044
Сахарный диабет	3,224	1,873-5,548	0

Таблица 12. Предикторы рестеноза при многомерном анализе пропорциональных рисков по Коксу

Фактор	ОШ	95% ДИ	Значимость, p	Баллы
Сахарный диабет	2,347	1,346-4,092	0,003	2
DNMT3B rs156986 (TT)	2,882	1,557-5,333	0,001	3
Мультифокальный атеросклероз	2,093	1,207-3,627	0,009	2

Для создания прогностической шкалы развития рестеноза внутри стента была введена балльная система оценки на основе значений отношения шансов значимых предикторов (путем округления ОШ до целого числа). Таким образом, сахарный диабет оценивался в 2 балла, мультифокальный

атеросклероз - 2 балла, а гомозиготный генотип *TT rs1569686* гена *DNMT3B* - 3 балла. Суммарные баллы для каждого пациента являются числовым показателем вероятности развития рестеноза, минимальное значение по шкале 0, максимальное – 7.

Учитывая распределение баллов среди пациентов (рис. 7), при 0-1 баллах риск рестеноза оценивался как низкий, при 2-4 баллах как средний, и свыше 4 баллов как высокий (табл. 13).

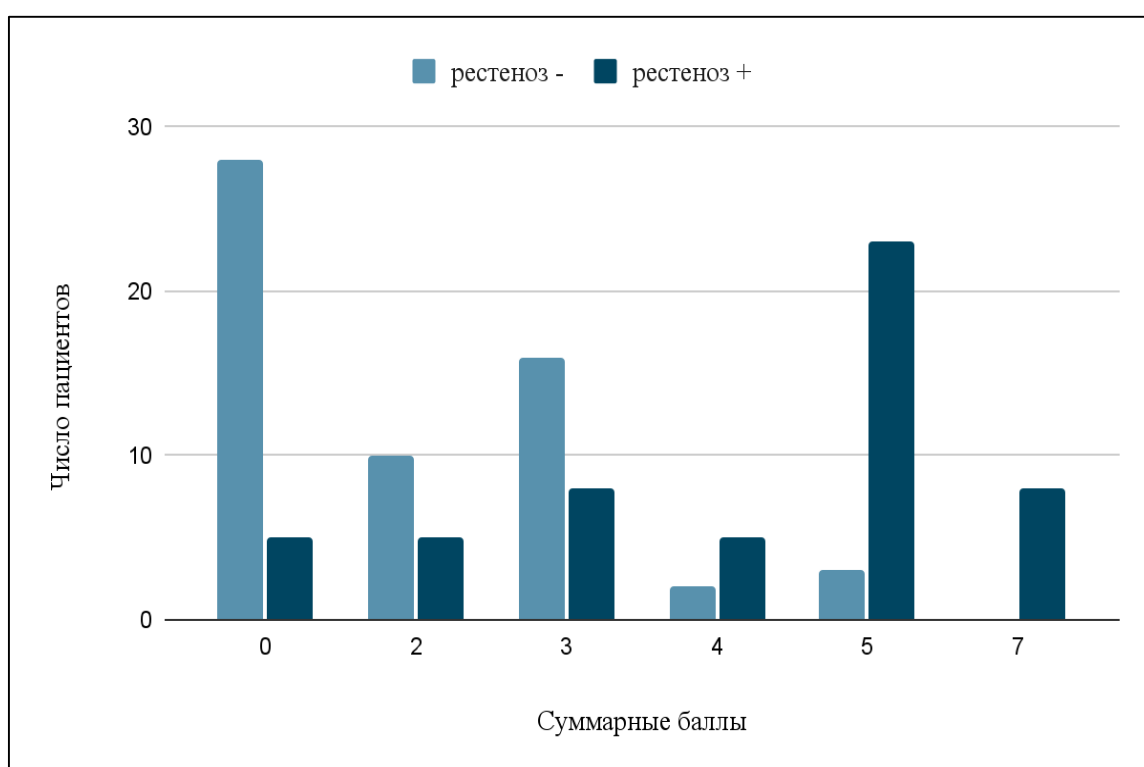


Рисунок 7. Распределение баллов среди пациентов с наличием и без РВС

Таблица 13. Прогностическая шкала риска развития рестеноза внутри стента

0-1 балл	низкий риск
2-4 балла	средний риск
5-7 баллов	высокий риск

ROC-анализ (рис. 8) показал высокую предсказательную способность полученной модели, площадь под кривой (AUC) составляет 0,839 (95% ДИ 0,764 - 0,914, $p < 0,001$).

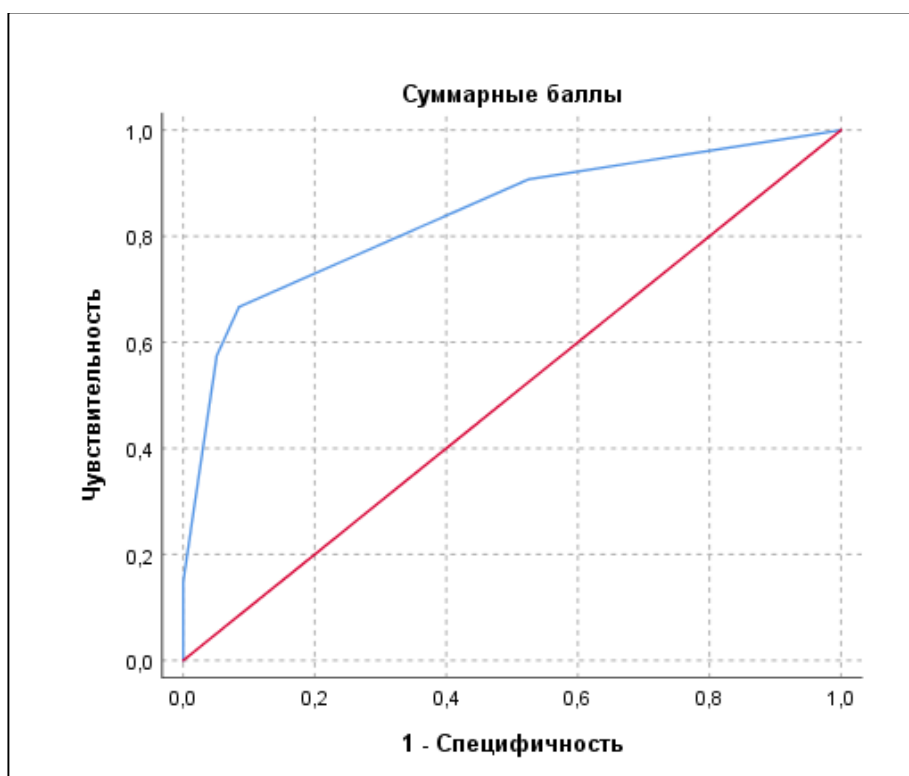


Рисунок 8. ROC-кривая модели прогнозирования развития РВС

Для каждого уровня риска были вычислены метрики чувствительности и специфичности точки отсечения: низкий риск (1 балл) – чувствительность 90,7%, специфичность 47,5%, умеренный риск (4 балла) – чувствительность 66,7% и специфичность 91,5, высокий риск (5 и более баллов) – чувствительность 57,4% и специфичность 94,9%.

По результатам проведенного многомерного анализа клинических и генетических факторов нами предложена модификация клинического алгоритма ведения пациентов с рестенозом стентов Giustino G et al. [84] (рис. 9). Для увеличения эффективности вторичной профилактики у пациентов с развившимся рестенозом коронарных стентов при исключении механических причин развития РВС возможно проведение генотипирования по

полиморфным локусам генов *AGT rs699*, *REN rs2368564*, *DNMT3B rs1569686*, *DNMT3B rs2424913*, продемонстрировавшим ассоциацию с рестенозом в целом.

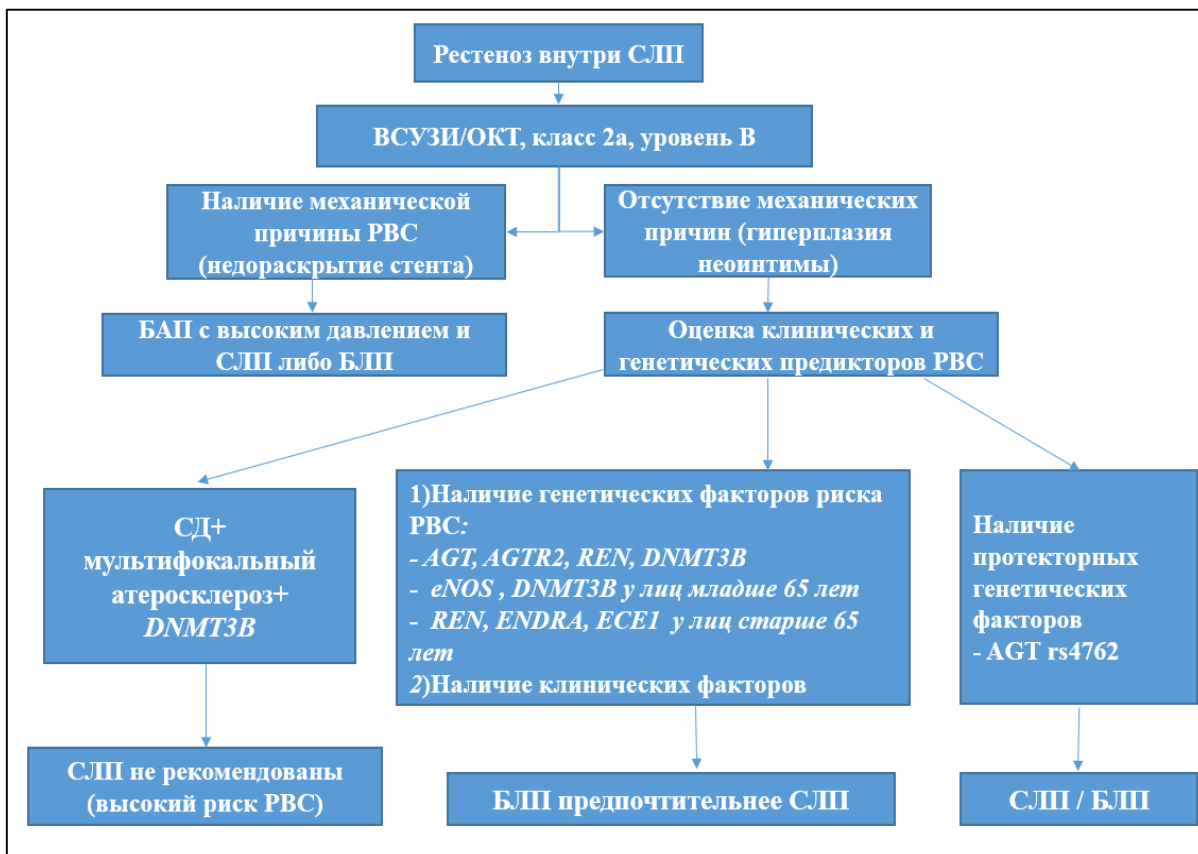


Рисунок 9. Дополненный алгоритм оптимальной тактики ведения пациентов со стабильной ИБС и РВС с целью вторичной профилактики РВС

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сроки и характер рестенозирования коронарных артерий после имплантации стентов с лекарственным покрытием обусловлены наличием с одной стороны внешних механических факторов, с другой стороны – внутренних факторов, таких как дисфункция эндотелия и хроническое воспаление. В клинической практике большое внимание уделяется поиску и устранению механических факторов путем оптимизации техник стентирования, что в значительной степени предупреждает развитие рестеноза внутри стентов. В то же время определению внутренних биологических факторов уделяется меньшее значение. Выявление внутренних факторов, в том числе молекулярно-биологических, ответственных за эндотелиальную дисфункцию и последующее рестенозирование может обеспечить комплексный подход к профилактике данного осложнения, что обуславливает актуальность выполненной работы.

В рамках настоящего исследования выявлено, что носительство генотипов *AGT rs699 (TT)*, *REN rs2368564 (AA)* связано с развитием рестеноза стентов. Ассоциация данных генетических полиморфизмов со снижением способности к вазодилатации, как следствие гиперактивации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы также подтверждает важнейшую роль дисфункции эндотелия в развитии рестеноза. Носительство *AGTR1 rs5186 (AC)* и/или *eNOS rs1549758 (CT)*, связанное с гиперчувствительностью к АТ II и сниженной продукцией эндотелиального оксида азота, ассоциировано с более быстрым рестенозированием коронарных артерий, что может говорить об их вкладе в сроки развития данного осложнения.

Впервые выявлена ассоциация полиморфизмов гена *DNMT3B rs1569686 (TT)*, *rs2424913 (TT)* с развитием рестеноза. Данный факт указывает на то, что метилирование ДНК также относится к числу молекулярных механизмов, вовлеченных в развитие рестеноза. Также показано, что наличие полиморфизмов генов *DNMT3B rs1569686*, *MTR rs1805087*, *eNOS rs1799983*, *CYP11B2 rs1799998*, *REN rs41317140* ассоциировано с поздним РВС,

позволяющее полагать, что длительное воздействие вазоконстрикторов и высокого уровня гомоцистеина может спровоцировать рестеноз внутри стента в средне-отдаленном периоде.

Установлено, что носительство *eNOS rs1549758 (CT)*, *MTRR rs1801394 AG* и *DNMT3B rs1569686 (TT)* у лиц младше 65 лет связано с развитием рестеноза стентов, что указывает на важную роль низкого уровня оксида азота и повышенного уровня гомоцистеина в развитии рестеноза в молодом возрасте, тогда как ассоциация генотипов *REN rs2368564 (AA)*, *ENDRA rs5333 (CC)*, *ECE1 rs1076669 (TT)* с рестенозом у лиц старше 65 лет может свидетельствовать о значимости дисфункции эндотелия у данной группы.

Также в ходе нашего исследования было обнаружено, что такие клинические состояния, как сахарный диабет, мультифокальный атеросклероз и многососудистое поражение коронарного русла, в основе которых лежит системная эндотелиальная дисфункция, ассоциированы с развитием рестеноза внутри стентов с лекарственным покрытием.

Создана шкала риска развития рестеноза на основе выявленных генетических и клинических факторов, где носительство *DNMT3B rs1569686 TT*, СД 2 типа, мультифокальный атеросклероз указывают на высокий риск развития рестеноза внутри стентов у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца.

ВЫВОДЫ

1. Клинические параметры, такие как СД 2 типа, мультифокальный атеросклероз и многососудистое поражение коронарного русла, ассоциированы с развитием РВС в СЛП у пациентов со стабильной ИБС.
2. С рестенозом в целом ассоциированы полиморфизмы *AGT rs699 (TT)*, *REN rs2368564 (AA)*, *DNMT3B rs1569686 (TT)* и *rs2424913 (TT)*.
3. Генотипы *MTHFR rs1801133 TT*, *REN rs2368564 AA*, *ENDRA rs5333 CC*, *ECE1 rs1076669 TT* являются специфическими факторами риска для пациентов старше 65 лет, тогда как *DNMT1 rs8101626 GG* выступает маркером протекции для таких пациентов. Лица моложе 65 лет предрасположены к рестенозу, если они имеют генотипы *eNOS rs1549758 CT*, *DNMT3B rs1569686 TT* или *MTRR rs1801394 AG*.
4. Ранний рестеноз связан с гетерозиготностью по *AGTR1 rs5186 (AC)* и/или *eNOS rs1549758 (CT)*, гомозиготностью по *MTHFR rs1801131 CC*; поздний рестеноз чаще встречается у носителей генотипов *eNOS rs1799983 TT*, *CYP11B2 rs1799998 CT*, *REN rs41317140 TT*, *MTR rs1805087 GG* и *DNMT3B rs1569686 TT*.
5. Наличие сахарного диабета 2 типа, мультифокального атеросклероза и гомозиготности по минорному аллелю *T* полиморфного локуса *DNMT3B rs1569686* может быть использовано для индивидуального комплексного прогнозирования риска развития РВС в СЛП у пациентов со стабильной формой ИБС.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациентам со стабильной формой ИБС, которые направляются на плановые БАП и стентирование с применением СЛП рекомендуется определить комплексный риск развития РВС согласно разработанной прогностической шкале.

2. Для пациентов с сахарным диабетом 2 типа и мультифокальным атеросклерозом рекомендовано проведение молекулярно-генетического тестирования по полиморфному локусу *DNMT3B rs1569686*.

3. При высокой вероятности развития РВС в СЛП (5 баллов и более) рекомендовано рассмотреть использование альтернативных методов лечения.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

1. Проведение дальнейших молекулярно-генетических исследований с целью расширения панели генетических маркеров риска и протекции развития РВС.

2. Исследование прогностической значимости выявленных генетических предикторов рестеноза в других этнических группах пациентов.

3. Оценка эффективности предложенного алгоритма тактики ведения пациентов со стабильной ИБС с целью первичной профилактики РВС.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АКШ – аортокоронарное шунтирование
- БАП – баллонная ангиопластика
- БЛП – баллоны с лекарственным покрытием
- ГМК – гладкомышечные клетки
- ГМС – голометаллические стенты
- иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента
- ИБС – ишемическая болезнь сердца
- ИМ – инфаркт миокарда
- РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система
- РВС – рестеноз внутри стента
- СД – сахарный диабет
- СЛП – стенты с лекарственным покрытием
- ПЦР – полимеразная цепная реакция
- АСЕ – ангиотензинпревращающий фермент
- AGT – ангиотензиноген
- AGTR1 – рецептор типа 1 к ангиотензину
- AGTR2 – рецептор типа 2 к ангиотензину
- СYP11B2 – альдостеронсинтаза
- DNMT – ДНК-метилтрансфераза
- ECE – эндотелин-превращающий фермент
- ENDRA – рецептор эндотелина тип А
- EDN1 – эндотелин-1
- eNOS – эндотелиальная синтаза оксида азота
- IL – интерлейкин
- MTHFR – метилентетрагидрофолатредуктаза
- MTR – метионинсинтаза
- MTRR – метионинсинтаза-редуктаза
- REN – ренин

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Березовская Г.А., Ганюков В.И., Карпенко М.А. Рестеноз и тромбоз внутри стента: патогенетические механизмы развития и прогностические маркеры. Российский кардиологический журнал. 2012; 6: С. 91-95
2. Богатырева К. Б., Азова М. М., Агаджанян А. В., Цховребова Л. В., Аит Аиша А., Шугушев З. Х. Ассоциация полиморфизма T1565C гена ITGB3 с развитием атеросклероза и ин-стент рестеноза коронарных артерий у пациентов со стабильной ИБС. Научные результаты биомедицинских исследований. 2018. №4.
3. Бокерия Л.А., Алекян Б.Г., Бузиашвили Ю.И., Голухова Е.З., Стаферов А.В., Закарян Н.В., Абрамян Т.Р. Применение стента "Cypher" для лечения больных с рестенозом коронарных артерий. Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания. 2005; 6(S5): С. 194.
4. Винтизенко С. И., Огородова Л. М., Рукин К. Ю., Петрова И. В. Роль генетических факторов в механизмах развития ремоделирования коронарных артерий после имплантирования стентов. Бюллетень сибирской медицины. 2015. №1.
5. Габбасов З.А., Мельников И.С., Бязрова С.В., Козлов С.Г. Шкала оценки риска развития рестеноза в стентах с лекарственным покрытием. Российский кардиологический журнал. 2018; 9: С. 23-27. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2018-9-23-27>
6. Иванов В.А., Белякин С.А., Майсков В.В., Иванов А.В., Смирнов В.Л., Пермяков С.В. Результаты применения внутрисосудистых методов исследования при эндоваскулярном лечении бифуркационных стенозов коронарных артерий. Вестник Российской Военно-медицинской академии. 2011; 3(35): С. 112-115.
7. Каретникова В.Н., Хорлампенко А.А., Осокина А.В., Качергина А.М., Поликутина О.М., Голубовская Д.П., Олейник И.Р., Барбараш О.Л. Роль гликемического контроля при плановых чрескожных коронарных

вмешательствах у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Российский кардиологический журнал. 2022; 27(12): 5137.
<https://doi.org/10.15829/1560-4071-2022-5137>

8. Кочергина А.М., Хорлампенко А.А. Плановое чрескожное коронарное вмешательство у пациентов с сахарным диабетом 2 типа: риски и новые способы управления. Сахарный диабет. 2019; 22(2): С. 151-158.
<https://doi.org/10.14341/DM9827>
9. Маянская С.Д., Гильманов А.А., Кодиров А.А., Терегулов А.Ю., Мангушева М.М., Мухитова Э.И. Два клинических случая генетически детерминированного рестеноза коронарных артерий. Практическая медицина. 2022; 20(1): С. 133-138.
10. Огородова Л.М., Рукин К.Ю., Петрова И.В., Винтизенко С.И. Полиморфизм гена eNOS как фактор риска рестенозирования в стенке. Вестник РАМН. 2017; 72(2): С. 120-125.
11. Плечев В.В., Рисберг Р.Ю., Бузаев И.В., Нигматуллин М.Р. Прогнозирование рестеноза в коронарном стенте при остром коронарном синдроме. Медицинский вестник Башкортостана. 2018; 13(4): С. 14-17.
12. Сиваков С.И. Разработка математической модели прогнозирования вероятности развития рестеноза после стентирования коронарных артерий на основе биохимического анализа крови. Информационные технологии моделирования и управления. 2016; 102(6): С. 459-464.
13. Сикало А.Н. Влияние патологического ремоделирования миокарда на формирование внутривентрикулярных коронарных рестенозов. Известия Российской военно-медицинской академии. 2019; 38(S1-3): С. 94-97.
14. Сикало А.Н. Особенности атеросклеротического поражения каротидного бассейна у пациентов с внутривентрикулярными коронарными рестенозами. Известия Российской военно-медицинской академии. 2019; 38(S1-3): С. 68-70.
15. Скопец И.С., Везикова Н.Н., Барышева О.Ю., Малыгин А.Н., Топчиева Л.В., Исправникова А.А. Острый коронарный синдром вследствие

- рестеноза или тромбоза коронарного стента: клинические особенности и маркеры Воспаления // Дни ревматологии в Санкт-Петербурге - 2020. Сборник тезисов Всероссийского конгресса с международным участием. Под редакцией В.И. Мазурова, Е.А. Трофимова. 2020. С. 174-175.
16. Стецкая Т.А., Полоников А.В., Солдатов В.О., Бирюков А.Е., Ласков В.Б., Иванов В.П., Бушуева О.Ю. Полиморфизм +1675G>A гена AGTR2 ассоциирован с развитием ишемического инсульта. Медицинская генетика. 2017; 16(3): С. 33-36.
 17. Стрекалов Д.Л. Молекулярные основы патогенеза сердечно-сосудистых заболеваний. Учебное пособие. – СПбГПМА. - 2004. - с 5.
 18. Тимижева К.Б., Азова М.М., Аит Аисса А., Агаджанян А.В., Цховребова Л.В., Благонравов М.Л. Ассоциация генных полиморфизмов некоторых эндотелиальных факторов с процессами реэндотелизации стентов после плановой реваскуляризации коронарных артерий. Бюл. эксп. биол. и мед, 2021; 171(2): С. 194-197. doi: 10.1007/s10517-021-05193-5
 19. Чумакова Г.А., Веселовская Н.Г., Гриценко О.В. Способ прогнозирования риска развития рестеноза коронарных артерий после их стентирования у пациентов с ишемической болезнью сердца. Патент на изобретение RU 2523391 С1, 20.07.2014. Заявка № 2013110190/15 от 06.03.2013.
 20. Шамес Д.В., Галявич А.С., Галеева З.М., Балеева Л.В. Предсказательная ценность препроцедурных лабораторных данных у пациентов с рестенозами коронарных артерий в различных типах стентов. Российский кардиологический журнал. 2019; 3: С. 54-59. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2019-3-54-59>
 21. Шамес Д.В. Факторы риска рестенозов коронарных артерий при экстренном или плановом стентировании. Вестник современной клинической медицины. 2019; 12(4): С. 116-123.
 22. Шувалова Ю. А., Каминный А. И., Мешков А. Н., Широков Р. О., Самко А. Н., Кухарчук В. В. Полиморфизмы генов eNOS и GPx-1 ассоциированы

- с риском развития рестеноза после стентирования коронарных артерий непокрытыми стенами. *Международный журнал интервенционной кардиоангиологии*. 2011. №25
23. Шувалова Ю.А., Мешков А.Н., Каминный А.И., Самко А.Н., Широков Р.О., Стамбольский Д.В., Кухарчук В.В. Полиморфизм e298d гена эндотелиальной синтазы оксида азота как фактор риска рестеноза после коронарного стентирования. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2008; 7(6): С. 419.
 24. Шугушев З.Х., Максимкин Д.А., Баранович В.Ю., Файбушевич А.Г., Веретник Г.И., Таричко Ю. В. Эффективность эндоваскулярных вмешательств у больных ИБС с бифуркационными стенозами коронарных артерий. *Земский врач*. 2011; 4(8): С. 14-18.
 25. Шумаков Д.В., Шехян Г.Г., Зыбин Д.И., Ялымов А.А., Веденикин Т.Ю., Попов М.А. Рестеноз стента: клиника, гемодинамические проявления, механизмы развития и возможности коррекции. *Кардиологический вестник*. 2021; 16(1): С. 20-27.
 26. Щербак С.Г., Салухов В.В., Кадин С.В., Аглиуллин А.Ф., Мамаева О.П., Квитко А.А. Параметры ремоделирования миокарда у пациентов с поздними внутривенными коронарными рестенозами. *Российский биомедицинский журнал*. 2018; 19: С. 757-772.
 27. Abd El-Aziz T.A., Hussein Y.M., Mohamed R.H., Shalaby S.M. Renin-angiotensin system genes polymorphisms in Egyptians with premature coronary artery disease. *Gene*. 2012; 498: pp 270–275.
 28. Abrams J. Clinical practice. Chronic stable angina. *N Engl J Med*. 2005; 352(24): pp 2524-2533. doi: 10.1056/NEJMcp042317
 29. Afruza R., Islam L.N., Banerjee S., Hassan M.M., Suzuki F., Nabi A.N. Renin gene polymorphisms in bangladeshi hypertensive population. *J Genomics*. 2014; 2: pp 45-53. doi: 10.7150/jgen.5193

30. Ahmed A.A.M., Azova, M.M. Ramazanova F.U., Gigani O.B. DNMT1 And DNMT3a gene polymorphisms and early pregnancy loss. *Russ. J. Genet.* 2020; 56: pp 379–382. <https://doi:10.1134/S1022795420030023>
31. Ahmed M., Rghigh A. Polymorphism in endothelin-1 gene: an overview. *Curr. Clin. Pharmacol.* 2016; 11(3): pp 191-210. doi: 10.2174/1574884711666160701000900
32. Akboga M.K., Yilmaz S. Predictors of In-Stent Restenosis. *Angiology.* 2019; 70(3): p 279. doi:10.1177/0003319718776796
33. Akin I., Nienaber C.A. Treatment of coronary in-stent restenosis—evidence for universal recommendation? *J Thorac Dis.* 2015; 7(10): pp 1672–1675. doi: 10.3978/j.issn.2072-1439.2015.10.16
34. Al-Najai M., Muiya P., Tahir A.I. Association of the angiotensinogen gene polymorphism with atherosclerosis and its risk traits in the Saudi population. *BMC Cardiovasc. Disord.* 2013; 13: p 17.
35. Alfonso F., Byrne R.A., Rivero F., Kastrati A. Current treatment of in-stent restenosis. *J Am Coll Cardiol.* 2014; 63: pp 2659–2673.
36. Alfonso F., Melgares R., Mainar V. Therapeutic implications of in-stent restenosis located at the stent edge. Insights from the restenosis intra-stent balloon angioplasty versus elective stenting (RIBS) randomized trial. *Eur Heart J.* 2004; 25: pp 1829-1835. <https://doi.org/10.1016/j.ehj.2004.07.019>
37. Ames M.K., Atkins C.E., Pitt B. The renin-angiotensin-aldosterone system and its suppression. *J Vet Intern Med.* 2019; 33: pp 363–382. <https://doi.org/10.1111/jvim.15454>
38. Aoki J., Tanabe K. Mechanisms of drug-eluting stent restenosis. *Cardiovasc Interv Ther.* 2021; 36(1): pp 23-29. doi: 10.1007/s12928-020-00734-7
39. Avena R., Mitchell M.E., Neville R.F., Sidawy A.N. The additive effects of glucose and insulin on the proliferation of infragenicular vascular smooth muscle cells. *J Vasc Surg.* 1998; 28(6): pp 1033–1038.
40. Azova M., Timizheva K., Ait Aissa A., Blagonravov M., Gigani O., Aghajanyan A., Tskhovrebova L. Gene Polymorphisms of the Renin-

- Angiotensin-Aldosterone System as Risk Factors for the Development of In-Stent Restenosis in Patients with Stable Coronary Artery Disease. *Biomolecules*. 2021; 11(5): p 763. doi: 10.3390/biom11050763
41. Bagyura Z., Kiss L., Berta B. High rate of in-stent restenosis after coronary intervention in carriers of the mutant mannose-binding lectin allele. *BMC Cardiovasc Disord*. 2017; 17(1): p 4. doi:10.1186/s12872-016-0440-y
 42. Balmforth A.J. Angiotensin II type 2 receptor gene polymorphisms in cardiovascular disease. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 2010; 11(1): pp 79-85. doi: 10.1177/1470320309347782
 43. Bao Q., He B.S., Chen L.P., Gu L., Nie Z.L., Wang S.K. Correlation between polymorphism in the promoter of DNA methyltransferase-3B and the risk of colorectal cancer. *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi*. 2012; 46: pp 53–57. <https://doi:10.1158/1055-9965.EPI-14-0680>
 44. Brown J.C., Gerhardt T.E., Kwon E. Risk Factors for Coronary Artery Disease. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2023.
 45. Brugts J.J., Isaacs A., de Maat M.P. A pharmacogenetic analysis of determinants of hypertension and blood pressure response to angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy in patients with vascular disease and healthy individuals. *J. Hypertens*. 2011; 29: pp 509–519.
 46. Buccheri D., Piraino D., Andolina G., Cortese B. Understanding and managing in-stent restenosis: a review of clinical data, from pathogenesis to treatment. *Journal of Thoracic Disease*. 2016; 8(10): pp 1150-1162. <https://doi.org/10.21037/jtd.2016.10.93>
 47. Byrd J.B., Auchus R.J., White P.C. Aldosterone Synthase Promoter Polymorphism and Cardiovascular Phenotypes in a Large, Multiethnic Population-Based Study. *J Investig Med*. 2015; 63(7): pp 862-866. doi: 10.1097/JIM.0000000000000220
 48. Byrne R.A., Joner M., Kastrati A. Stent thrombosis and restenosis: what have we learned and where are we going? The Andreas Grüntzig Lecture ESC 2014. *Eur Heart J*. 2015; 36(47): pp 3320-3331. doi: 10.1093/eurheartj/ehv511

49. Byrne R.A., Neumann F.J., Mehilli J. Paclitaxel-eluting balloons, paclitaxel-eluting stents, and balloon angioplasty in patients with restenosis after implantation of a drug-eluting stent (ISAR-DESIRE 3): a randomised, open-label trial. *Lancet*. 2013; 381: pp 461-467. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61964-3
50. Casas J.P., Bautista L.E., Humphries S.E., Hingorani A.D. Endothelial nitric oxide synthase genotype and ischemic heart disease: meta-analysis of 26 studies involving 23028 subjects. *Circulation*. 2004; 109: pp 1359-1365.
51. Cassese S., Byrne R.A., Tada T. Incidence and predictors of restenosis after coronary stenting in 10 004 patients with surveillance angiography. *Heart*. 2014; 100: pp 153-159. doi: 10.1136/heartjnl-2013-304933
52. Chen Y., Lu M., Nie J., Liu J., Liu Y., Meng Y., Sun X., Ji C., Zhang J., Yang X. Increasing prevalence of gestational diabetes mellitus when carrying the T variant allele of the MTHFR gene C677T polymorphism: a systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet*. 2022; 305(5): pp 1193-1202. doi: 10.1007/s00404-021-06303-4
53. Cheng-Han Chen, Ajay J. Kirtane. Stents, Restenosis, and Stent Thrombosis. *The Interventional Cardiac Catheterization Handbook (Fourth Edition)*, Elsevier. 2018; pp 179-199. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-47671-3.00006-5>
54. Choubey R.K., Pradhan S.K. Prediction of strength and radial recoil of various stents using FE analysis. *Mater. Today Proc*. 2020; 27: pp 2254–2259. doi: 10.1016/j.matpr.2019.09.107
55. Cockerill I., See C.W., Young M.L., Wang Y., Zhu D. Designing Better Cardiovascular Stent Materials: A Learning Curve. *Adv. Funct. Mater*. 2021; 31: 2005361. doi: 10.1002/adfm.202005361
56. Cooper D.N. Functional intronic polymorphisms: Buried treasure awaiting discovery within our genes. *Hum Genomics*. 2010; 4(5): pp 284–288.

57. Curcio A., Torella D., Indolfi C. Mechanisms of Smooth Muscle Cell Proliferation and Endothelial Regeneration After Vascular Injury and Stenting Approach to Therapy. *Circulation Journal*. 2011; 75(6): pp 1287-1296.
58. Cutlip D.E., Windecker S., Mehran R. Clinical end points in coronary stent trials: a case for standardized definitions. *Circulation*. 2007; 115: pp 2344–2351.
59. Dangas G.D., Claessen B.E., Caixeta A., Sanidas E.A., Mintz G.S., Mehran R. In-stent restenosis in the drug-eluting stent era. *J Am Coll Cardiol*. 2010; 56: pp 1897–1907.
60. David R. Nolan, Cairíona Lally. An Investigation of Damage Mechanisms in Mechanobiological Models of In-Stent Restenosis. *J. Comp. Sci*. 2018; 24: pp 132-142. <https://doi.org/10.1016/j.jocs.2017.04.009>
61. Derkacz A., Szymczyszyn A., Szahidewicz-Krupska E., Protasiewicz M., Poręba R., Doroszko A. Effect of endovascular coronary low-level laser therapy during angioplasty on the release of endothelin-1 and nitric oxide. *Adv Clin Exp Med*. 2017; 26(4): pp 595-599. doi: 10.17219/acem/62535
62. Dong X., Wang J., Wang G., Wang J., Wang L., Du Y. MTHFR A1298C gene polymorphism on stroke risk: an updated meta-analysis. *Genes Environ*. 2021; 43(1): p 40. doi: 10.1186/s41021-021-00208-z
63. Duan F., Cui S., Song C., Dai L., Zhao X., Zhang X. Systematic evaluation of cancer risk associated with DNMT3B polymorphisms. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2015; 141(7): pp 1205-1220. doi: 10.1007/s00432-014-1894-x
64. Elmore J.B., Mehanna E., Parikh S.A., Zidar D.A. Restenosis of the Coronary Arteries: Past, Present, Future Directions. *Interv Cardiol Clin*. 2016; 5(3): pp 281-293. doi:10.1016/j.iccl.2016.03.002
65. Emery C., Torreton E., Briere J.B., Evers T., Fagnani F. Economic burden of coronary artery disease or peripheral artery disease in patients at high risk of ischemic events in the French setting: A claims database analysis. *J Med Econ*. 2020; 23: pp 513–520. doi: 10.1080/13696998.2020.1715415

66. Fan C., Ouyang P., Timur A.A., He P., You S.A., Hu Y., Ke T., Driscoll D.J., Chen Q., Wang Q.K. Novel roles of GATA1 in regulation of angiogenic factor AGGF1 and endothelial cell function. *J Biol Chem.* 2009; 284: pp 23331–23343. doi: 10.1074/jbc.M109.036079
67. Fattakhov N.S., Vasilenko M.A., Skuratovskaia D.A. The pathogenetic importance of C774T single nucleotide polymorphism of the endothelial nitric oxide synthase gene in the development of metabolic syndrome. *Biochemistry (Moscow) Supplement Series B.* 2016; 10(1): pp 81–86. <https://doi.org/10.1134/S1990750816010054>
68. Feng S., Gao L., Zhang D. MiR-93 regulates vascular smooth muscle cell proliferation, and neointimal formation through targeting Mfn2. *Int J Biol Sci.* 2019; 15(12): pp 2615-2626. doi:10.7150/ijbs.36995
69. Feng Q., Zhao Y., Wang H., Zhao J., Wang X., Shi J. A predictive model involving serum uric acid, C-reactive protein, diabetes, hypercholesteremia, multiple lesions for restenosis risk in everolimus-eluting stent-treated coronary heart disease patients. *Front Cardiovasc Med.* 2022; 9: 857922. doi: 10.3389/fcvm.2022.857922
70. Fishman D., Faulds G., Jeffery R., Mohamed-Ali V., Yudkin J.S., Humphries S., Woo P. The effect of novel polymorphisms in the interleukin-6 (IL-6) gene on IL-6 transcription and plasma IL-6 levels, and an association with systemic-onset juvenile chronic arthritis. *The Journal of clinical investigation.* 1998; 102(7): pp 1369–1376. <https://doi.org/10.1172/JCI2629>
71. Fischman D. L. 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: pp 496–501.
72. Fontana V., de Faria A.P., Barbaro N.R., Sabbatini A.R., Modolo R., Lacchini R., Moreno H. Modulation of aldosterone levels by -344 C/T CYP11B2 polymorphism and spironolactone use in resistant hypertension. *J Am Soc Hypertens.* 2014; 8(3): pp 146-51. doi: 10.1016/j.jash.2013.12.001

73. Forte G.I., Pilato G., Vaccarino L., Sanacore M., Candore G., Romano G.C., Testa R., Franceschi C., Capri M., Marra M., Bonfigli A.R., Caruso C., Scola L., Lio D. Risk profiles in type 2 diabetes (metabolic syndrome): integration of IL-10 polymorphisms and laboratory parameters to identify vascular damages related complications. *Current pharmaceutical design*. 2010; 16(7): pp 898–903. <https://doi.org/10.2174/138161210790883642>
74. Frossard P.M., Lestringant G.G., Elshahat Y.I., John A., Obineche E.N. An Mbo I two-allele polymorphism may implicate the human renin gene in primary hypertension. *Hypertens. Res*. 1998; 21: pp 221–225. doi: 10.1291/hypres.21.221
75. Frosst P., Blom H.J., Milos R. A candidate genetic risk factor for vascular disease: A common mutation in methylenetetra-hydrofolate reductase. *Nature Genet*. 1995; 10: pp 111–113.
76. Frías J.P., Davies M.J., Rosenstock J., Pérez Manghi F.C., Fernández Landó L., Bergman B.K., Liu B., Cui X., Brown K.; SURPASS-2 Investigators. Tirzepatide versus Semaglutide Once Weekly in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2021; 385(6): pp 503-515. doi: 10.1056/NEJMoa2107519
77. Fröbert O., Lagerqvist B., Carlsson J., Lindbäck J., Stenestrand U., James S.K. Differences in restenosis rate with different drug-eluting stents in patients with and without diabetes mellitus: a report from the SCAAR (Swedish Angiography and Angioplasty Registry). *Journal of the American College of Cardiology*. 2009; 53(18): pp 1660-1667. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.01.054>
78. Fukuda D., Shimada K., Tanaka A. Circulating monocytes and in-stent neointima after coronary stent implantation. *J Am Coll Cardiol*. 2004; 43(1): pp 18–23.
79. Funke-Kaiser H., Reichenberger F., Kopke K., Herrmann S.M., Pfeifer J., Orzechowski H.D. Differential binding of transcription factor E2F-2 to the endothelin-converting enzyme-1b promoter affects blood pressure regulation. *Hum Mol Genet*. 2003; 12: pp 423-433.

80. Furchgott R.F., Zawadzki J.V. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature*. 1980; 288(5789): pp 373-376. doi:10.1038/288373a0
81. Fu Y., Katsuya T., Asai T., Fukuda M., Inamoto N., Iwashima Y. Lack of correlation between Mbo I restriction fragment length polymorphism of renin gene and essential hypertension in Japanese. *Hypertens. Res*. 2001; 24: pp 295–298. doi: 10.1291/hypres.24.295
82. Gheini A., Shakarami A., Namdari P., Namdari M., Pooria A. Frequency of recurrence of peripheral artery disease among angioplasty and stenting patients. *Ann Med Surg (Lond)*. 2021; 72: 103146. doi: 10.1016/j.amsu.2021.103146
83. Giacoppo D., Gargiulo G., Aruta P., Capranzano P., Tamburino C., Capodanno D. Treatment strategies for coronary in-stent restenosis: systematic review and hierarchical Bayesian network meta-analysis of 24 randomised trials and 4880 patients. *BMJ*. 2015; 351: h5392.
84. Giustino G., Colombo A., Camaj A., Yasumura K., Mehran R., Stone G.W., Kini A., Sharma S.K. Coronary In-Stent Restenosis: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2022; 80(4): pp 348-372. doi: 10.1016/j.jacc.2022.05.017
85. Goldberg S.L., Loussararian A., De Gregorio J., Di Mario C., Albiero R., Colombo A. Predictors of diffuse and aggressive intra-stent restenosis. *J Am Coll Cardiol*. 2001; 37(4): pp 1019-1025.
86. Gomazkov O.A. The molecular and physiological aspects of endothelial dysfunction. The role of endogenous chemical regulators. *Usp Fiziol Nauk*. 2000; 31(4): pp 48-62.
87. Gouveia L.O., Canhão P. MTHFR and the risk for cerebral venous thrombosis—A meta-analysis. *Thromb Res*. 2010; 125: pp 153–158. <https://doi:10.1016/j.thromres.2009.10.019>
88. Gross C.M., Perrot A., Geier C., Posch M.G., Hassfeld S., Kramer J., Schmidt S., Derer W., Dietz R., Ozcelik C. Recurrent in-stent restenosis is not associated with the angiotensin-converting enzyme D/I, angiotensinogen Thr174Met and

- Met235Thr, and the angiotensin-II receptor 1 A1166C polymorphism. *J Invasive Cardiol.* 2007; 19(6): pp 261-264.
89. Gu Y., Liu Z., Li L. OLR1, PON1 and MTHFR gene polymorphisms, conventional risk factors and the severity of coronary atherosclerosis in a Chinese Han population. *Cell Physiol Biochem.* 2013; 31: pp 143–152. <https://doi:10.1159/000343356>
90. Haas U., Sczakiel G., Laufer S.D. MicroRNA-mediated regulation of gene expression is affected by disease-associated SNPs within the 3'-UTR via altered RNA structure. *RNA Biol.* 2012; 9(6): pp 924–937.
91. Habara M., Terashima M., Nasu K., Kaneda H., Yokota D., Ito T., Kurita T., Teramoto T., Kimura M., Kinoshita Y., Tsuchikane E., Asakura Y., Suzuki T. Morphological differences of tissue characteristics between early, late, and very late restenosis lesions after first generation drug-eluting stent implantation: an optical coherence tomography study. *European heart journal. Cardiovascular Imaging.* 2013; 14(3): pp 276–284. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jes183>
92. Hirschi K.K., Ingram D.A., Yoder M.C. Assessing identity, phenotype, and fate of endothelial progenitor cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2008; 28(9): pp 1584-1595. doi:10.1161/ATVBAHA.107.155960
93. Hofma S.H., van der Giessen W.J., van Dalen B.M. Indication of long-term endothelial dysfunction after sirolimus-eluting stent implantation. *Eur Heart J.* 2006; 27(2): pp 166–170.
94. Holmes D.R. Jr, Teirstein P., Satler L. Sirolimus-eluting stents vs vascular brachytherapy for in-stent restenosis within bare-metal stents: the SISR randomized trial. *JAMA.* 2006; 295: pp 1264-1273. doi: 10.1001/jama.295.11.1264
95. Hu H., Jiang C., Li R., Zhao J. Comparison of endothelial cell- and endothelial progenitor cell-derived exosomes in promoting vascular endothelial cell repair. *Int J Clin Exp Pathol.* 2019; 12(7): pp 2793-2800.

96. Indolfi C., Esposito G., Di Lorenzo E., Rapacciuolo A., Feliciello A., Porcellini A. Smooth muscle cell proliferation is proportional to the degree of balloon injury in a rat model of angioplasty. *Circulation*. 1995; 92: pp 1230–1235.
97. Indolfi C., Pavia M., Angelillo I.F. Drug-eluting stents versus bare metal stents in percutaneous coronary interventions (a meta-analysis). *Am J Cardiol*. 2005; 95: pp 1146–1152.
98. Indolfi C., Torella D., Coppola C., Curcio A., Rodriguez F., Bilancio A. Physical training increases eNOS vascular expression and activity and reduces restenosis after balloon angioplasty or arterial stenting in rats. *Circ Res*. 2002; 91: pp 1190–1197.
99. Indolfi C., Torella D., Coppola C., Stabile E., Esposito G., Curcio A. Rat carotid artery dilation by PTCA balloon catheter induces neointima formation in presence of IEL rupture. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2002; 283: H760–H767.
100. Jamaluddin M.S., Yang X., Wang H. Hyperhomocysteinemia, DNA methylation and vascular disease. *Clin. Chem. Lab. Med*. 2007; 45: pp 1660–1666. <https://doi:10.1515/CCLM.2007.350>
101. Jeunemaitre X. Genetics of the human renin angiotensin system. *J Mol Med*. 2008; 86: pp 637–641.
102. Jia E.Z., Xu Z.X., Guo C.Y. Renin-angiotensin-aldosterone system gene polymorphisms and coronary artery disease: Detection of gene-gene and gene-environment interactions. *Cell Physiol Biochem* 2012; 29: pp 443–452.
103. Joner M., Finn A.V., Farb A. Pathology of drug-eluting stents in humans: delayed healing and late thrombotic risk. *J Am Coll Cardiol*. 2006; 48: pp 193–202.
104. Jukema J.W., Ahmed T.A., Verschuren J.J., Quax P.H. Restenosis after PCI. Part 2: prevention and therapy. *Nat Rev Cardiol*. 2012; 9: pp 79–90.
105. Jukema J.W., Verschuren J.J., Ahmed T.A., Quax P.H. Restenosis after PCI. Part 1: pathophysiology and risk factors. *Nat Rev Cardiol*. 2012; 9: pp 53–62.

106. Juo S.H., Wu R., Lin C. S., Wu M.T., Lee J.N., Tsai E.M. A functional promoter polymorphism in interleukin-10 gene influences susceptibility to endometriosis. *Fertility and sterility*. 2009; 92(4): pp 1228–1233. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2008.08.015>
107. Kakavandi N., Rezaee S., Hosseini-Fard S.R. Prostaglandin E2 (PGE2) synthesis pathway is involved in coronary artery stenosis and restenosis. *Gene*. 2021; 765: 145131. doi:10.1016/j.gene.2020.145131
108. Kandzari D.E., Leon M.B., Popma J.J. Comparison of zotarolimus-eluting and sirolimus-eluting stents in patients with native coronary artery disease: a randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol*. 2006; 48(12): pp 2440–2447.
109. Kang S.J., Mintz G.S., Park D.W. Lee S.W., Kim Y.H., Whan Lee C., Han K.H., Kim J.J., Park S.W., Park S.J. Mechanisms of in-stent restenosis after drug-eluting stent implantation: intravascular ultrasound analysis. *Circ Cardiovasc Interv*. 2011; 4(1): pp 9–14.
110. Kastrati A., Cassese S. In-Stent Restenosis in the United States: Time to Enrich its Treatment Armamentarium. *J Am Coll Cardiol*. 2020; 76(13): pp 1532–1535. doi:10.1016/j.jacc.2020.08.035
111. Kastrati A., Koch W., Berger P.B., Mehilli J., Stephenson K. Protective role against restenosis from an interleukin-1 receptor antagonist gene polymorphism in patients treated with coronary stenting. *J Am Coll Cardiol*. 2000; 36: pp 2168–2173.
112. Kawaguchi K., Kondo T., Shumiya T. Reduction of early elastic recoil by cutting balloon angioplasty as compared to conventional balloon angioplasty. *J Invasive Cardiol*. 2002; 14: pp 515–519.
113. Kazmierczak E., Grajek S., Kowal J., Chmara E., Grygier M., Pyda M., Bogdanski P., Cieslewicz A., Jablecka A. Prognostic usefulness of IL-6 and VEGF for the occurrence of changes in coronary arteries of patients with stable angina and implanted stents. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2014; 18(15): pp 2169-2175.

114. Kedhi E., Joesoef K.S., McFadden E. Second-generation everolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents in real-life practice (COMPARE): a randomised trial. *Lancet*. 2010; 375: pp 201-209. doi: 10.1016/S0140-6736(09)62127-9
115. Koch W., Bottiger C., Mehilli J., von B.N., Neumann F.J. Association of a CD18 gene polymorphism with a reduced risk of restenosis after coronary stenting. *Am J Cardiol*. 2001; 88: pp 1120–1124.
116. Klerk M., Verhoef P., Clarke R. MTHFR 677C—T polymorphism and risk of coronary heart disease: A meta-analysis. *JAMA*. 2002; 288: pp 2023–2031. <https://doi:10.1001/jama.288.16.2023>
117. Kumari R., Kumar S., Ahmad M.K., Singh R., Kant Kumar S., Pradhan A., Chandra S., Kumar S. Promoter variants of TNF- α rs1800629 and IL-10 rs1800871 are independently associated with the susceptibility of coronary artery disease in north Indian. *Cytokine*. 2018; 110: pp 131-136.
118. Lafont A., Guzman L.A., Whitlow P.L., Goormastic M., Cornhill J.F., Chisolm G.M. Restenosis after experimental angioplasty: Intimal, medial, and adventitial changes associated with constrictive remodeling. *Circ Res*. 1995; 76: pp 996–1002.
119. Latib A., Mussardo M., Ielasi A. Long-term outcomes after the percutaneous treatment of drug-eluting stent restenosis. *JACC Cardiovasc Interv*. 2011; 4: pp 155-164. doi: 10.1016/j.jcin.2010.09.027
120. Lawton J.S., Tamis-Holland J.E., Bangalore S. 2021 ACC/AHA/SCAI guideline for coronary artery revascularization: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2022; 79: pp 21–129.
121. Leclerc D., Sibani S., Rozen R. Molecular Biology of Methylene tetrahydrofolate Reductase (MTHFR) and Overview of Mutations/Polymorphisms. In: Madame Curie Bioscience Database; Austin (TX): Landes Bioscience. 2000–2013. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK6561/>

122. Lee J.M., Park J., Kang J. Comparison among drug-eluting balloon, drug-eluting stent, and plain balloon angioplasty for the treatment of in-stent restenosis: a network meta-analysis of 11 randomized, controlled trials. *JACC Cardiovasc Interv.* 2015; 8: pp 382-394. doi: 10.1016/j.jcin.2014.09.023
123. Lee M.S., Banka G. In-stent Restenosis. *Interv Cardiol Clin.* 2016; 5(2): pp 211-220. doi:10.1016/j.iccl.2015.12.006
124. Levine G.N., Bates E.R., Blankenship J.C. 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention. A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. *J Am Coll Cardiol.* 2011; 58: p 44-122. doi: 10.1161/CIR.0b013e31823ba622
125. Levinsson A., Olin A.C., Björck L., Rosengren A., Nyberg F. Nitric oxide synthase (NOS) single nucleotide polymorphisms are associated with coronary heart disease and hypertension in the INTERGENE study. *Nitric Oxide.* 2014; 39: pp 1-7. doi:10.1016/j.niox.2014.03.164
126. Lexis C.P., Rahel B.M., Meeder J.G., Zijlstra F., van der Horst I.C. The role of glucose lowering agents on restenosis after percutaneous coronary intervention in patients with diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol.* 2009; 8(1): p 41.
127. Liew S.C., Gupta E.D. Methylene tetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T polymorphism: epidemiology, metabolism and the associated diseases. *Eur J Med Genet.* 2015; 58(1): pp 1-10. doi: 10.1016/j.ejmg.2014.10.004
128. Li J., Feng M., Wang Y., Li Y., Zhang Y., Li L., Xiong J., Lu C., Wang B., Cheng Z., Tang B., Niu W. The relationship between three X-linked genes and the risk for hypertension among northeastern Han Chinese. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2015; 16(4): pp 1321-1328. doi: 10.1177/1470320314534510
129. Lim S., Moon M.K., Shin H. Effect of S-adenosylmethionine on neointimal formation after balloon injury in obese diabetic rats. *Cardiovasc Res.* 2011; 90(2): pp 383-393. doi:10.1093/cvr/cvr009

130. Li S., Luo C., Chen H. Risk factors of in-stent restenosis in patients with diabetes mellitus after percutaneous coronary intervention: A protocol for systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2021; 100(15): p e25484. doi:10.1097/MD.00000000000025484
131. Liu Y., Tian X., Liu S. DNA hypermethylation: A novel mechanism of CREG gene suppression and atherosclerogenic endothelial dysfunction. *Redox Biol*. 2020; 32: 101444. doi:10.1016/j.redox.2020.101444
132. Liu Z., Wang L., Wang L.E., Sturgis E.M., Wei Q. Polymorphisms of the DNMT3B gene and risk of squamous cell carcinoma of the head and neck: A case-control study. *Cancer Lett*. 2008; 268: pp 158–165. <https://doi:10.1016/j.canlet.2008.03.034>
133. Li Y., Chen F., Zhang X. Angiotensin type 1 receptor A1166C gene polymorphism is associated with endothelial dysfunction and in-stent restenosis after percutaneous coronary intervention. *Int J Clin Exp Pathol* 2015; 8: pp 7350–7357.
134. Mao H., Tao T., Song D., Liu M., Wang X., Liu X., Shi D. Zedoarondiol Inhibits Platelet-Derived Growth Factor-Induced Vascular Smooth Muscle Cells Proliferation via Regulating AMP-Activated Protein Kinase Signaling Pathway. *Cell Physiol Biochem*. 2016; 40(6): pp 1506-1520
135. Martin K.A., Rzucidlo E.M., Merenick B.L. The mTOR/p70S6K1 pathway regulates vascular smooth muscle cell differentiation. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2004; 286(3): pp 507–517.
136. Masud R., Anjum A.F., Anwar M.Z., Khan W.U., Shahzad M.A., Jawwad G. The risk stratification of coronary vascular disease as linked to homocysteine, its modulating genes, genetic polymorphisms, conventional predictors, and with antihypertensive medicaments. *Chin J Physiol*. 2021; 64(6): pp 298-305. doi: 10.4103/cjp.cjp_71_21
137. Masud R., Qureshi I.Z. Tetra primer ARMS-PCR relates folate/homocysteine pathway genes and ACE gene polymorphism with coronary artery disease. *Mol Cell Biochem*. 2011; 355(1-2): pp 289-297. doi: 10.1007/s11010-011-0866-6

138. Mehran R., Dangas G., Abizaid A.S. Angiographic patterns of in-stent restenosis: classification and implications for long-term outcome. *Circulation*. 1999; 100: pp 1872-1878. doi: 10.1161/01.cir.100.18.1872
139. Miao H.W., Gong H. Association of ACE insertion or deletion polymorphisms with the risk of coronary restenosis after percutaneous coronary intervention: A meta-analysis. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 2015; 16(4): pp 844-850. doi: 10.1177/1470320315588233
140. Miner S.E., Hegele R.A., Sparkes J. Homocysteine, lipoprotein(a), and restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty: A prospective study. *Am. Heart J*. 2000; 140: pp 272–278. <https://doi:10.1067/mhj.2000.107546>
141. Misra A., Feng Z., Chandran R.R., Kabir I., Rotllan N., Aryal B., Sheikh A.Q., Ding L., Qin L., Fernández-Hernando C., Tellides G., Greif D.M. Integrin beta3 regulates clonality and fate of smooth muscle-derived atherosclerotic plaque cells. *Nat Commun*. 2018; 9(1): pp 2073. doi: 10.1038/s41467-018-04447-7
142. Moll S., Varga E.A. Homocysteine and MTHFR Mutations. *Circulation* 2015; 132: pp 6–9. <https://doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013311>
143. Monraats P.S., Pires N.M., Schepers A., Agema W.R., Boesten L.S. Tumor necrosis factor-alpha plays an important role in restenosis development. *FASEB J*. 2005; 19: pp 1998–2004.
144. Monraats P.S., R P Agema W., Jukema J.W. Genetic predictive factors in restenosis. *Pathologie Biologie*. 2004; 52: pp 186–195.
145. Montone R.A., Niccoli G. Predictive value of C-reactive protein after drug-eluting stent implantation: an update view. *Future Cardiol*. 2018; 14(5): pp 355— 358.
146. Morice M.C., Serruys P.W., Sousa J.E., Fajadet J., Ban Hayashi E., Perin M., Colombo A., Schuler G., Barragan P., Guagliumi G., Molnàr F., Falotico R., RAVEL Study Group. Randomized Study with the Sirolimus-Coated Bx Velocity Balloon-Expandable Stent in the Treatment of Patients with de Novo

- Native Coronary Artery Lesions. A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. *The New England journal of medicine*. 2002; 346(23): pp 1773–1780. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa012843>
147. Moses J.W., Leon M.B., Popma J.J. Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. *N Engl J Med*. 2003; 349: pp 1315-1323. [PubMed] не там doi: 10.1056/NEJMoa035071
148. Moussa I.D., Mohananey D., Saucedo J., Stone G.W., Yeh R.W., Kennedy K.F., Waksman R., Teirstein P., Moses J.W., Simonton C. Trends and Outcomes of Restenosis After Coronary Stent Implantation in the United States. *Journal of the American College of Cardiology*. 2020; 76(13): pp 1521–1531. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.08.002>
149. Mostowska A., Sajdak S., Pawlik P., Lianeri M., Jagodzinski P.P. DNMT1, DNMT3A and DNMT3B gene variants in relation to ovarian cancer risk in the Polish population. *Mol Biol Rep*. 2013; 40(8): pp 4893-4899. doi: 10.1007/s11033-013-2589-0
150. Mudau M., Genis A., Lochner A. Endothelial dysfunction: the early predictor of atherosclerosis. *Cardiovasc J Afr*. 2012; 23(4): pp 222–231. doi: 10.5830/CVJA-2011–068
151. Nakajima T., Inoue I., Cheng T., Lalouel J.M. Molecular cloning and functional analysis of a factor that binds to the proximal promoter of human angiotensinogen. *J Hum Genet* 2002; 47: pp 7–13.
152. Nakayama M., Yasue H., Yoshimura M., Shimasaki Y., Kugiyama K., Ogawa H., Motoyama T., Saito Y., Ogawa Y., Miyamoto Y., Nakao K. T(-786)-C mutation in the 5-prime-flanking region of the endothelial nitric oxide synthase gene is associated with coronary spasm. *Circulation*. 1999; 99: pp 2864-2870.
153. Nakazawa G., Otsuka F., Nakano M. The pathology of neoatherosclerosis in human coronary implants bare-metal and drug-eluting stents. *J Am Coll Cardiol*. 2011; 57: pp 1314-1322.

154. Neumann F.J., Sousa-Uva M., Ahlsson A. 2018 ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J.* 2019; 40: pp 87–165.
155. Nishimura H., Yerkes E., Hohenfellner K., Miyazaki Y., Ma J., Hunley T.E., Yoshida H., Ichiki T., Threadgill D., Phillips J.A., Hogan B.M. 3rd, Fogo A., Brock J.W. 3rd, Inagami T., Ichikawa I. Role of the angiotensin type 2 receptor gene in congenital anomalies of the kidney and urinary tract, CAKUT, of mice and men. *Mol Cell.* 1999; 3: pp 1–10.
156. Oliveira-Paula G.H., Lacchini R., Tanus-Santos J.E. Clinical and pharmacogenetic impact of endothelial nitric oxide synthase polymorphisms on cardiovascular diseases. *Nitric Oxide.* 2017; 63: pp 39-51. doi:10.1016/j.niox.2016.08.004
157. Omeh D.J., Shlofmitz E. Restenosis.. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2022.
158. Osadnik T., Strzelczyk J.K., Fronczek M. Relationship of the rs1799752 polymorphism of the angiotensin-converting enzyme gene and the rs699 polymorphism of the angiotensinogen gene to the process of in-stent restenosis in a population of Polish patients with stable coronary artery disease. *Adv Med Sci.* 2016; 61(2): pp 276-281. doi: 10.1016/j.advms.2016.03.006
159. Park C.B., Hong M.K., Kim Y.H., Park D.W., Han K.H., Lee C.W., Kang D.H., Song J.K., Kim J.J., Park S.W., Park S.J. Comparison of angiographic patterns of in-stent restenosis between sirolimus- and paclitaxel-eluting stent. *Int J Cardiol.* 2007; 120: pp 387–390.
160. Paul M., Poyan Mehr A., Kreutz R. Physiology of local renin-angiotensin systems. *Physiol Rev.* 2006; 86(3): pp 747-803.
161. Petrovič D., Peterlin B. Genetic markers of restenosis after coronary angioplasty and after stent implantation. *Med Sci Monit.* 2005; 11(4): pp 127-135.
162. Pilgrim T., Muller O., Heg D., Roffi M., Kurz D.J., Moarof I., Weilenmann D., Kaiser C., Tapponnier M., Losdat S. Biodegradable-Versus Durable-Polymer

- Drug-Eluting Stents for STEMI. *JACC Cardiovasc. Interv.* 2021; 14: pp 639–648. doi: 10.1016/j.jcin.2020.12.011
163. Pleva L., Kovarova P., Faldynova L.. The rs1803274 polymorphism of the BCHE gene is associated with an increased risk of coronary in-stent restenosis. *BMC Cardiovasc Disord.* 2015; 15: p 135. doi:10.1186/s12872-015-0128-8
164. Rakugi H., Kim D.K., Krieger J.E., Wang D.S., Dzau V.J., Pratt R.E. Induction of angiotensin converting enzyme in the neointima after vascular injury. Possible role in restenosis. *J. Clin. Invest.* 1994; 93: pp 339–346.
165. Rathore S., Kinoshita Y., Terashima M. A comparison of clinical presentations, angiographic patterns and outcomes of in-stent restenosis between bare metal stents and drug eluting stents. *EuroIntervention.* 2010; 5: pp 841-846. doi: 10.4244/eijv5i7a141
166. Reheman A., Yang H., Zhu G. Plasma fibronectin depletion enhances platelet aggregation and thrombus formation in mice lacking fibrinogen and von Willebrand factor. *Blood* 2009; 113(8): pp 1809–1817.
167. Ryu S.K., Cho E.Y., Park H.Y., Im E.K., Jang Y., Shin G.J. Renin-Angiotensin-Aldosterone System (RAAS) Gene Polymorphism as a Risk Factor of Coronary In-Stent Restenosis. *Yonsei Med J.* 2002; 43(4): pp 461-472. <https://doi.org/10.3349/ymj.2002.43.4.461>
168. Sampietro M.L., Trompet S., Verschuren J.J., Talens R.P., Deelen J., Heijmans B.T., de Winter R.J., Tio R.A., Doevendans P.A., Ganesh S.K., Nabel E.G., Westra H.J., Franke L., van den Akker E.B., Westendorp R.G., Zwinderman A.H., Kastrati A., Koch W., Slagboom P.E., de Knijff P., Jukema J.W. A genome-wide association study identifies a region at chromosome 12 as a potential susceptibility locus for restenosis after percutaneous coronary intervention. *Hum Mol Genet.* 2011; 20(23): pp 4748-4757. doi: 10.1093/hmg/ddr389
169. Seremak-Mrozikiewicz A., Barlik M., Perlik M., Kurzawińska G., Drews K. Genetic variability of endothelin-1 system in gestational hypertension and preeclampsia. *Ginekol Pol.* 2011; 82(5): pp 363-370.

170. Serruys P.W., de Jaegere P., Kiemeneij F., Macaya C., Rutsch W., Heyndrickx G. 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: pp 489–495.
171. Shawn J., Nguyen T.B., Tatary-Jain H. Leptin-enhanced neointimal hyperplasia is reduced by mTOR and PI3K inhibitors. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* 2008; 105(48): pp 19006–19011.
172. Sherbak S.G., Sarana A.M., Makarenko S.V., Kamiliva T.A., Maximov A.G. Some genetical peculiarities of metabolism of homocysteine, folate and nitric oxide as risk factors of ischemic heart disease. *Her. Northwestern State Med. Univ. Named After I.I. Mechnikov.* 2016; 8: pp 123–130.
173. Shiva Nagendra Reddy Annapareddy, Vinuutna Sravani Kumbakonam, Ramprasad Elumalai, Gnanasambandan Ramanathan, Soundararajan Periyasamy, Bhaskar V.K.S. Lakkakula, ECE1 gene variant shows tendency toward chronic kidney disease advancement among autosomal polycystic kidney disease patients. *Hong Kong Journal of Nephrology.* 2016; 18: pp 20-25. <https://doi.org/10.1016/j.hkjn.2016.02.001>
174. Shlofmitz E., Iantorno M., Waksman R. Restenosis of Drug-Eluting Stents: A New Classification System Based on Disease Mechanism to Guide Treatment and State-of-the-Art Review. *Circ Cardiovasc Interv.* 2019; 12(8): p e007023. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.118.007023
175. Shoenfeld Y., Harats D. *Atherosclerosis and Autoimmunity* 1st Edition. 2001; 2: p 349.
176. Siontis G.C., Stefanini G.G., Mavridis D. Percutaneous coronary interventional strategies or treatment of in-stent restenosis: a network meta-analysis. *Lancet.* 2015; 386: pp 655–664.
177. Smolkov I.V., Tuguz A.R., Shumilov D.S., Kushu L.T., Muzhenya D.V., Ashkanova T.M., Tatarkova E.A. The role of folate cycle gene polymorphisms

- in the development of complications of peripheral atherosclerosis. *Eurasian J. Cardiol.* 2016; 3: p 156.
178. Sprague E., Luo J., Palmaz J.C. Static and Flow Conditions: Endothelial Cell Migration onto Metal Stent Surfaces. *J Long Term Eff Med Implants.* 2017; 27(2-4): p 97-110. doi:10.1615/JLongTermEffMedImplants.v27.i2-4.10
179. Stefanini G.G., Alfonso F., Barbato E. Management of myocardial revascularization failure: an expert consensus document of the EAPCI. *EuroIntervention.* 2020; 16: pp 875–890.
180. Stone G.W., Ellis S.G., Cox D.A., Hermiller J., O'Shaughnessy C., Mann J.T., Turco M., Caputo R., Bergin P., Greenberg J., Popma J.J., Russell M.E. One-year clinical results with the slow-release, polymer-based, paclitaxel-eluting TAXUS stent: the TAXUS-IV trial. *Circulation.* 2004; 109: pp 1942–1947. doi: 10.1056/NEJMoa032441
181. Stone G.W., Moses J.W., Ellis S.G. Safety and efficacy of sirolimus- and paclitaxel-eluting coronary stents. *N Engl J Med.* 2007; 356: pp 998-1008. doi: 10.1056/NEJMoa067193
182. Sugawara J., Tomoto T., Noda N., Matsukura S., Tsukagoshi K., Hayashi K., Hieda M., Maeda S. Effects of endothelin-related gene polymorphisms and aerobic exercise habit on age-related arterial stiffening: a 10-yr longitudinal study. *J Appl Physiol (1985).* 2018; 124(2): pp 312-320. doi: 10.1152/jappphysiol.00697.2017
183. Sukhija R., Yalamanchili K., Aronow W.S. Prevalence of left main coronary artery disease, of three- or four-vessel coronary artery disease, and of obstructive coronary artery disease in patients with and without peripheral arterial disease undergoing coronary angiography for suspected coronary artery disease. *Am. J. Cardiol.* 2003; 92(3): pp 304–305. doi: 10.1016/s0002-9149(03)00632-5
184. Sun J., Yu H., Liu H. Correlation of pre-operative circulating inflammatory cytokines with restenosis and rapid angiographic stenotic progression risk in

- coronary artery disease patients underwent percutaneous coronary intervention with drug-eluting stents. *J Clin Lab Anal.* 2020; 34(3): p e23108.
185. Sun K., Song J., Liu K. Associations between homocysteine metabolism related SNPs and carotid intima-media thickness: A Chinese sib pair study. *J. Thromb. Thrombolysis.* 2017; 43: pp 401–410. <https://doi.org/10.1007/s11239-016-1449-x>
 186. Suzuki T., Okumura K., Sone T. The Glu298Asp polymorphism in endothelial nitric oxide synthase gene is associated with coronary in-stent restenosis. *Int J Cardiol.* 2002; 86(1): pp 71-76. doi:10.1016/s0167-5273(02)00192-4
 187. Taverna M.J., Elgrably F., Selmi H., Selam J.L., Slama G. The T-786C and C774T endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms independently affect the onset pattern of severe diabetic retinopathy. *Nitric oxide : biology and chemistry.* 2005; 13(1): pp 88–92. <https://doi.org/10.1016/j.niox.2005.04.004>
 188. Timizheva K.B., Ahmed A.A.M., Ait Aissa A., Aghajanyan A.V., Tskhovrebova L.V., Azova M.M. Association of the DNA Methyltransferase and Folate Cycle Enzymes' Gene Polymorphisms with Coronary Restenosis. *Life (Basel).* 2022; 12(2): p 245. doi: 10.3390/life12020245
 189. Toyofyuku M., Imazu M., Sumii K., Yamamoto H., Hayashi Y., Hiyama K., Kohno N. Influence of angiotensinogen M253T gene polymorphism and an angiotensin converting enzyme inhibitor on restenosis after percutaneous coronary intervention. *Atherosclerosis.* 2002; 160(2): pp 339 – 344.
 190. Ullrich H., Olschewski M., Münzel T., Gori T. Coronary In-Stent Restenosis: Predictors and Treatment. *Dtsch Arztebl Int.* 2021; 118(38): pp 637-644. doi: 10.3238/arztebl.m2021.0254
 191. Utennan G. Genetic control of human apolipoprotein E polymorphism: comparison of one- and twodimensional techniques of isoprotein analysis. *Arteriosclerosis.* 1995; 183: p 173.
 192. van Tiel C.M., Bonta P.I., Rittersma S.Z., Beijk M.A. p27kip1–838C>A Single Nucleotide Polymorphism Is Associated With Restenosis Risk After Coronary

- Stenting and Modulates p27kip1 Promoter Activity. *Circulation*. 2009; 120 (8): pp 669–676.
193. Verschuren J.J., Trompet S., Postmus I., Sampietro M.L., Heijmans B.T. Systematic testing of literature reported genetic variation associated with coronary restenosis: results of the GENDER Study. *PLoS One*. 2012; 7(8): p e42401. doi:10.1371/journal.pone.0042401
194. Virmani R., Farb A. Pathology of in-stent restenosis. *Curr Opin Lipidol*. 1999; 10(6): pp 499-506. doi:10.1097/00041433-199912000-00004
195. Virmani R., Farb A., Weber D.K., Kolodgie F.D., Burke A.P. Morphological Predictors of Restenosis After Coronary Stenting in Humans. *Circulation*. 2002; 105: pp 2974-2980.
196. 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): pp 19–25.
197. Wang F., Xu Z., Jiao H., Wang A., Jing Y. Associations between MTHFR gene polymorphisms and the risk of intracranial hemorrhage: Evidence from a meta-analysis. *Brain Behav*. 2021; 11(1): p e01840. doi: 10.1002/brb3.1840
198. Wang X., Li Y., Li Q. A comprehensive meta-analysis on relationship between CYP11B2 rs1799998 polymorphism and atrial fibrillation. *J Electrocardiol*. 2019; 52: pp 101-105. doi: 10.1016/j.jelectrocard.2018.11.009
199. Wang Y., Xu Y., Yan S. Cao K., Zeng X., Zhou Y., Liu Z., Yang Q., Pan Y., Wang X., Boison D., Su Y., Jiang X., Patel V.S., Fulton D., Weintraub N.L., Huo Y. Adenosine kinase is critical for neointima formation after vascular injury by inducing aberrant DNA hypermethylation. *Cardiovasc. Res*. 2021; (2): pp 561-575. <https://doi:10.1093/cvr/cvaa040>
200. Warnecke C., Mugrauer P., Surder D., Erdmann J., Schubert C. Regitz-Zagrosek V. Intronic ANG II type 2 receptor gene polymorphism 1675 G/A modulates receptor protein expression but not mRNA splicing. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2005; 289: pp 1729–1735.

201. Wilson A., Platt R., Wu Q., Leclerc D., Christensen B., Yang H., Gravel R.A., Rozen R. A common variant in methionine synthase reductase combined with low cobalamin (vitamin B12) increases risk for spina bifida. *Mol Genet Metab.* 1999; 67(4): pp 317-323. doi: 10.1006/mgme.1999.2879
202. Wilson S., Mone P., Kansakar U., Jankauskas S.S., Donkor K., Adebayo A., Varzideh F., Eacobacci M., Gambardella J., Lombardi A., Santulli G. Diabetes and restenosis. *Cardiovasc Diabetol.* 2022; 21(1): p 23. doi: 10.1186/s12933-022-01460-5
203. Windecker S., Kolh P. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J.* 2014; 35: pp 2541-2619. doi: 10.1093/eurheartj/ehu278
204. Xi H., Liu J., Xu T., Li Z., Mou X., Jin Y., Xia S. Risk investigation of in-stent restenosis after initial implantation of intracoronary drug-eluting stent in patients with coronary heart disease. *Front Cardiovasc Med.* 2023; 10: 1117915. doi: 10.3389/fcvm.2023.1117915
205. Xu B.Y., Xiang M.X., Wang J.A. Endothelial Progenitor Cells and In-stent Restenosis. *Curr Stem Cell Res Ther.* 2015; 10(4): pp 364-371. doi:10.2174/1574888x10666150204150430
206. Yabushita H., Kawamoto H., Fujino Y. Clinical outcomes of drug-eluting balloon for in-stent restenosis based on the number of metallic layers. *Circ Cardiovasc Interv.* 2018; 11: p e005935.
207. Yao Y., Hu Z., Ye J., Hu C., Song Q., Da X., Yu Y., Li H., Xu C., Chen Q., Wang Q.K. Targeting AGGF1 (angiogenic factor with G patch and FHA domains 1) for Blocking Neointimal Formation After Vascular Injury. *J Am Heart Assoc.* 2017; 6: p e005889. doi: 10.1161/JAHA.117.005889
208. Yap R.W.K., Shidoji Y., Yap W.S., Masaki M. Association and Interaction Effect of AGTR1 and AGTR2 Gene Polymorphisms with Dietary Pattern on

- Metabolic Risk Factors of Cardiovascular Disease in Malaysian Adults. *Nutrients*. 2017; 9: p 853. doi:10.3390/nu9080853
209. Yelamanchili V.S., Hajouli S. Coronary Artery Stents. In: StatPearl; Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2023.
210. Yonetsu T., Kato K., Kim S.J. Predictors for Neoatherosclerosis: A Retrospective Observational Study from the Optical Coherence Tomography Registry. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2012; 5: pp 748-755.
211. Yu G.I., Cho H.C., Cho Y.K., Park H.S., Yoon H.J, Kim H.S., Nam C.W., Kim Y.N., Kim K.B., Ha E., Shin D.H., Hur S.H. 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; 61(8): pp 899-905.
212. Zeng W.P., Zhang R., Li R., Luo J.F., Hu X.F. Association of the Endothelial Nitric Oxide Synthase Gene T786C Polymorphism with In-Stent Restenosis in Chinese Han Patients with Coronary Artery Disease Treated with Drug-Eluting Stent. *PLoS One*. 2017; 12(1): p e0170964. doi:10.1371/journal.pone.0170964
213. Zhang G., Li X., Zhang K., Zhao J., Qiu C. Haplotype-based association of renin gene polymorphisms with essential hypertension in Han population of northern china. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 2017; 18(4): 1470320317744917. doi: 10.1177/1470320317744917
214. Zhang Y., Mei J., Li J., Zhang Y., Zhou Q., Xu F. DNA Methylation in Atherosclerosis: A New Perspective. *Evid Based Complement Altern. Med*. 2021; 2021: 6623657. <https://doi:10.1155/2021/6623657>
215. Zhang Z., Xiao S., Yang C., Ye R., Hu X., Chen X. Association of Elevated Plasma Homocysteine Level with Restenosis and Clinical Outcomes After Percutaneous Coronary Interventions: a Systemic Review and Meta-analysis. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2019; 33(3): pp 353-361. doi:10.1007/s10557-019-06866-0
216. Zhou T.B., Drummen G.P., Jiang Z.P., Li H.Y. Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T gene polymorphism and diabetic nephropathy

- susceptibility in patients with type 2 diabetes mellitus. *Ren Fail.* 2015; 37(8): pp 1247-1259. doi: 10.3109/0886022X.2015.1064743
217. Zhu M., Yang M., Lin J. Association of seven renin angiotensin system gene polymorphisms with restenosis in patients following coronary stenting. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2017; 18(1): 1470320316688774. doi:10.1177/1470320316688774
218. Zotz R.J., Dietz U., Lindemann S., Genth-Zotz S. Koronare Restenose [Coronary restenosis]. *Herz.* 2019; 44(1): pp 35-39. doi:10.1007/s00059-018-4777-0
219. Zurakowski A., Wojakowski W., Dzielski T., Milewski K., Gościńska-Bis K., Tendera M., Buszman P. Plasma levels of C-reactive protein and interleukin-10 predict late coronary in-stent restenosis 6 months after elective stenting. *Kardiol Pol.* 2009; 67(6): pp 623-630.